



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ MOLEKÜLER SINIFLAMASININ
DEMOGRAFİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER VE
SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mehmet Murat ZEREY

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Mayıs, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ MOLEKÜLER SINIFLAMASININ
DEMOGRAFİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER VE
SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mehmet Murat ZEREY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ

İSTANBUL

Mayıs, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Mehmet Murat ZEREY'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "MEME KANSERİ MOLEKÜLER SINIFLAMASININ DEMOGRAFİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Unvan, Ad, Soyad
Kurumu

Jüri Üyeleri

Tez Danışmanı

Mahmut Gümüş

İstanbul Medeniyet Ün. Gönüllü HAT

Üyeler

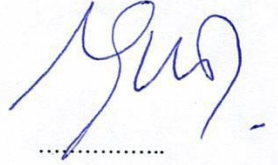
Ayşe'nin Öner

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

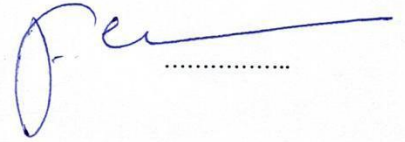
Funda M. Törmen

S.B.U. Haydaroguzca Numune S-ATM

İMZA







Tez Savunma Tarihi: 21/05/2019

Yazar Bildirimi

“MEME KANSERİ MOLEKÜLER SINIFLAMASININ DEMOGRAFİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Mehmet Murat ZEREY

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mayıs, 2019

Dr. Mehmet Murat ZEREY

İmza:

Bilgilendirme

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Mehmet Murat ZEREY



Teşekkür

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca sahip olduğuengin bilgi ve hekimlik tecrübesiyle hem akademik hem de sosyal anlamda bana katkı sağlayan, her daim yol gösterici olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a;

Tez yazım sürecinin her anında bana yapmış olduğu yardım ve katkısından dolayı tez danışmanım kıymetli hocam Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ'e;

Asistanlık süresi boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum, gelişimime her biri farklı yönleriyle katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU, Prof. Dr. İlyas TUNCER, Prof. Dr. Esen KASAPOĞLU, Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER, Prof. Dr. Mustafa KANAT, Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN ve Doç. Dr. Banu MESÇİ'ye;

Asistanlık dönemim boyunca bana hem insani hem de mesleki anlamda katkı sağlayan tüm uzmanlarıma;

Tez yazım sürecinde öneri ve katkılarını esirgemeyen Uzm. Dr. İlker Nihat ÖKTEN, Uzm. Dr. Seval AY, Uzm. Dr. Uluğ Mutlu Günaydın'a;

4 yıllık eğitimimde yoğun mesai saatlerinde mesleğimizi beraber icra ettiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma;

Hastanede geçirdiğimiz bu süreçte birlikte çalıştığımız hemşire ve personel mesai arkadaşlarıma;

Hayatımın her aşamasında sevgisini, desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen annem, babam ve ablama;

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Murat ZEREY

muratzerey@hotmail.com

Özet

MEME KANSERİ MOLEKÜLER SINIFLAMASININ DEMOGRAFİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

AMAÇ: Bu çalışmada meme kanseri hastalarının moleküler sınıflamasına göre demografik ve histopatolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemek, moleküler sınıflamanın ve hasta özelliklerinin sağkalım ile olan ilişkisini saptamak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Bu retrospektif çalışma; İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 08.02.2016-31.10.2018 tarihleri arasında başvuran histopatolojik olarak meme kanseri tanısı konulmuş ve metastazı olmayan 510 hasta dosyası incelenerek yapıldı. Hastaların tanı tarihi, tanı yaşı, menapoz durumu kaydedildi. Tümör lokalizasyon, histolojik grade, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, östrojen reseptör ve progesteron reseptör durumu, HER-2 durumu, tümör boyutu, aksiller lenf bezi tutulumu, cerrahi durumu, cerrahi tipi, kemoterapi alıp almadığı, nüks varlığı ve progresyon durumu incelendi.

BULGULAR: Çalışmada yer alan 510 hastanın ortanca yaşı 57, lokalizasyon olarak 270 (%52.9) hastada tümör sol memede, 352 (%69) hasta postmenapozal hasta olarak saptandı. Histopatolojik incelemede hastalarda %16.5 oranında vasküler invazyon, %20.4 lenfatik invazyon, %10.2 perinöral invazyon, grad olarak en fazla %55.3 oranla grad 2 tümör, tümör (T) evresi olarak da en fazla %56.1 oranda T2 evresinde tümörler görüldü. Aksiller lenf bezi tutulumu %46.4 oranında pozitif saptandı. Hormon reseptör %83.2 pozitif, HER-2 %18.3 oranda pozitif saptandı. Moleküler tiplerin görülme oranları %45.4 Luminal A, %21.8 Luminal B, %20.4 HER-2 overekspres, %12.4 triple negatif meme kanseri saptandı. Hastaların medyan izleme süresi 21 ay olarak saptandı. Moleküler tipler ile lokalizasyon, grad, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, T evresi, kemoterapi durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu belirlendi. ($p \leq 0.05$) Moleküler sınıflama, grad, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, T evresi, lenf bezi tutulumu ve cerrahi tipi ile medyan hastaliksiz sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. ($p \leq 0.05$)

SONUÇ: Meme kanseri moleküler sınıflamasının bazı demografik ve histopatolojik özellikler ve sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür. Meme kanserinde moleküler sınıflama, hastalık tedavi ve prognozunu saptamada kullanılabilir yol göstericidir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, moleküler sınıflama, demografik ve histopatolojik özellikler, sağkalım



Abstract

THE RELATIONSHIP BETWEEN DEMOGRAPHIC, HISTOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS AND SURVIVAL REGARDING MOLECULAR SUBTYPES OF BREAST CANCER

OBJECTIVE: In this study we have aimed to evaluate the relationship between demographic and histopathologic features regarding the molecular subtypes of breast cancer patients and to demonstrate the relationship of molecular subtypes and patient characteristics regarding the overall survival.

MATERIAL and METHODS: This retrospective study has been performed on 510 histopathologically diagnosed non-metastatic breast cancer patients files who has applied to Istanbul Medeniyet University Medical Oncology Unit between 08.02.2016-31.10.2018. Patients diagnosis date, diagnosis age and menopausal status has been recorded. Tumour location, histological grade, vascular invasion, lymphatic invasion, perineural invasion, estrogen receptor (ER) and progesteron receptor status (PR), HER-2 status, tumour size, axillary lymph node status, surgery status, surgery type, chemotherapy receiving status, presence of recurrency and progression status has been investigated.

RESULTS: The median age of 510 patient was 57; of 270 (%52.9) patient breast tumour were located on left breast and 352 (%69) were postmenopausal. %16.5 vascular invasion, %20.4 lymphatic invasion, %10.2 perineural invasion, %55,3 grade 2 tumour as the mostly seen grade, T2 tumour as the mostly seen stage was histopatologically detected. Axillary lymph node involvement was %46,4. Hormone receptor was %83,2 positive and HER-2 was %18,3 positive. %45.4 Luminal A, %21.8 Luminal B, %20.4 HER-2 overexpressing, %12.4 triple negative breast cancer was seen in terms of molecular subtyping. Median follow-up time was 21 months. Statistically significant relationship was detected between molecular subtyping and grade, vascular invasion, lymphatic invasion, T stage, chemotherapy receiving status. ($p \leq 0.05$) Moreover, there was statistically significant relationship between median disease free survival and molecular subtypes, grade, vasculary invasion, T stage, lymph node involvement, surgery type. ($p \leq 0.05$)

CONCLUSION: Breast cancer molecular subtype classification has been seen in relationship with certain demographic and histopathologic characteristics and survival. Breast cancer molecular subtype classification is a useful guiding tool for predicting the disease treatment modality and prognosis.

Keywords: Breast cancer; molecular subtypes; demographic and histopathologic characteristics; survival



İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MEME KANSERİ	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Risk Faktörleri	2
2.1.2.1 Cinsiyet	2
2.1.2.2 Yaş	3
2.1.2.3 Aile Öyküsü	3
2.1.2.4 Genetik	3
2.1.2.5 Doğurganlık ve Endojen Hormonlar	3
2.1.2.6 Ekzojen Hormonlar	3
2.1.2.7 Beden Kitle İndeksi	4
2.1.2.8 Alkol ve Sigara Kullanımı	4
2.1.2.9 Beslenme Alışkanlığı	4
2.1.2.10 Egzersiz	4
2.1.2.11 Radyasyon Maruziyeti	4
2.1.2.12 Proliferatif Meme Lezyonları	4
2.1.2.13 Mamografide Meme Dansitesi	5
2.1.2.14 Kişisel Meme Kanseri Öyküsü	5
2.1.3 Tarama ve Tanı Yöntemleri	5
2.1.3.1 Tarama	5
2.1.3.2 Tanı	5
2.1.4 Patoloji	6
2.1.5 Evreleme	7
2.1.6 Prognostik ve Prediktif Faktörler	7
2.1.6.1 Aksiller Lenf Bezi Tutulumu	7
2.1.6.2 Tümör Boyutu	8

2.1.6.3 Tümör Histolojisi	8
2.1.6.4 Histolojik Grade	8
2.1.6.5 Lenfovasküler invazyon	8
2.1.6.6 Endokrin Duyarlılık.....	9
2.1.6.7 İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör-2 (HER-2)	9
2.1.6.8 Tümör Proliferasyon Hızı	9
2.1.6.9 Yaş.....	10
2.1.6.10 Moleküler Sınıflama.....	10
2.1.7 Tedavi.....	11
2.1.7.1 Lokal Tedavi	12
2.1.7.1.1 Cerrahi Tedavi	12
2.1.7.1.2 Radyoterapi.....	12
2.1.7.2 Sistemik tedavi.....	13
2.1.7.2.1. Endokrin tedavi.....	13
2.1.7.2.2 Sistemik Kemoterapi.....	14
2.1.7.2.3 Hedefe Yönelik Tedavi.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	25
5.1. TARTIŞMA	25
5.2. TEZİN KISITLILIKLARI	27
5.3. SONUÇ	28
Kaynaklar	29
Etik Kurul Onay Formu	38

Şekil Listesi

4.1: Grad - Hastaliksız sağkalım ilişkisi.....	21
4.2: Vasküler invazyon - Hastaliksız sağkalım ilişkisi	21
4.3: Lenfatik invazyon - Hastaliksız sağkalım ilişkisi	22
4.4: Moleküler tip - Hastaliksız sağkalım ilişkisi	22
4.5: Tümör evresi - Hastaliksız sağkalım ilişkisi	23
4.6: Lenf bezi tutulumu - Hastaliksız sağkalım ilişkisi.....	23
4.7: Cerrahi tip - Hastaliksız sağkalım ilişkisi.....	24

Tablo Listesi

2.1: Meme Kanseri Moleküler Sınıflaması.....	11
4.1: Hasta Özellikleri	17
4.2: Moleküler sınıflama ile demografik ve histopatolojik özellikler ilişkisi.....	18
4.3: Hasta özellikleri ve moleküler sınıflama ile hastalısız sağkalım ilişkisi.....	20



Kısaltmalar

AJCC	Amerika Kanseri Ortak Komitesi
BI-RADS	Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
BRCA.....	Meme kanseri geni
DNA.....	Deoksiribo Nükleik Asit
ER	Östrojen Reseptörü
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FISH	Floresan İn Situ Hibridizasyon
HER-2.....	İnsan Epidermal büyüme faktör Reseptör 2
HR.....	Hormon Reseptörü
Ki-67.....	Tümör proliferasyon hücreleri gösteren antikor
KT.....	Kemoterapi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N.....	Lenf Nodu
PR.....	Progesteron Reseptörü
PTEN	Tümör supresör geni
RT.....	Radyoterapi
S.....	Sentez
T.....	Tümör
TP53	Tümör Protein 53
USG.....	Ultrasonografi

GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri Türkiye’de ve dünyada kadınlarda en sık görülen ve en çok ölüme sebep olan kanser türüdür. 2018 yılında dünya genelinde yaklaşık 2.1 milyon kadına yeni tanı meme kanseri teşhisi konulacağı, yaklaşık her dört kadından birinin meme kanseri tanısı olacağı öngörülmüştür. (1)

Meme kanserinin klinik, histopatolojik ve moleküler olarak farklı özellikleri bulunmaktadır. Bu özelliklere bakılarak hastaların prognozu ve tedavileri belirlenmektedir. Meme kanserinde prognoz ve tedavi belirlenirken morfolojik sınıflamaya ek olarak moleküler sınıflama yapılmaktadır. Moleküler alt tipler arasında demografik ve histopatolojik özellikler açısından farklılıklar vardır. Literatürdeki çalışmalarda moleküler sınıflama ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür. (2, 3)

Bu çalışmada hastanemiz Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran meme kanseri hastalarının moleküler sınıflamasına göre demografik ve histopatolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemek, moleküler sınıflamanın ve hasta özelliklerinin sağkalım ile olan ilişkisini saptamak amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ

2.1.1 Epidemiyoloji

Meme kanseri Türkiye’de ve dünyada kadınlarda en sık görülen ve en çok ölüme sebep olan kanser türüdür. 2018 yılında dünya genelinde yaklaşık 2.1 milyon kadına yeni tanı meme kanseri teşhisi konulacağı, yaklaşık her dört kadından birinin meme kanseri tanısı olacağı öngörülmüştür.(1) 2017 yılında sadece Amerika Birleşik Devletleri’nde 250.000 kişiye yeni meme kanseri tanısı konulmuştur. Amerika’da kadın nüfusunun %12’sinde meme kanseri tanısı mevcuttur. (4) Ülkemizde de her yıl yaklaşık 17.000 kadına meme kanseri teşhisi konulmaktadır.(5) Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2014 yılına ait kanser istatistiklerinde kadınlardaki meme kanseri yüz binde 24,9 oranında bulunmuştur. (6) 2018 yılında yapılan global kanser istatistiklerinde kadınlardaki kanser insidans oranlarında meme kanseri insidansı yüz binde 24.2 ile ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda bakılan kanser mortalitesinde ise %15 ile meme kanserinin, akciğer kanserinin de önünde en fazla mortalite oranına sahip olduğu görülmüştür.(1)

2.1.2 Risk Faktörleri

Meme kanseri ile ilişkili birçok farklı risk faktörü gösterilmiştir. Bazı risk faktörleri; cinsiyet, ileri yaş, genetik yatkınlık, ekzojen östrojen maruziyeti, erken menarş, geç menapoz, nulliparite, iyonize radyasyon, obezite, sigara kullanımınıdır. (7)

2.1.2.1 Cinsiyet

Kadın cinsiyet en önemli risk faktörüdür. Meme kanserinde cinsiyetin kadın olmasıyla risk faktörü 100 kat artmaktadır. Tüm meme kanseri hastalarının yaklaşık yüzde 1’i erkek cinsiyettir. (8)

2.1.2.2 Yaş

Yaş ilerledikçe meme kanserinin riski ve insidansı artmaktadır. Doğurganlık çağından menapozla kadar olan süreçte hızlı bir artış görülmekle birlikte, menapoz sonrası artış hızının azaldığı görülmüştür. (9)

2.1.2.3 Aile Öyküsü

Aile öyküsü, meme kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece akrabada meme kanseri varlığı riski 2 kat arttırmaktadır. (10) Birinci derece akrabada meme kanseri tanı yaşının 50 yaşın altında olması veya birden fazla birinci derece akrabada meme kanseri tanısı konmuş olması riski 3-4 kata kadar arttırmaktadır.(10, 11)

2.1.2.4 Genetik

Meme kanseri hastalarının %20'si aile hikayesine sahip olup bu hastaların sadece %5-10'ununda genetik mutasyon saptanmakta ve ailesel meme kanseri olarak tanımlanmaktadır.(10) Genetik mutasyon olarak hastaların büyük çoğunda BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonları, daha az sıklıkta ise TP53, PTEN görülmektedir. (12)

2.1.2.5 Doğurganlık ve Endojen Hormonlar

Uzun süreli östrojen maruziyeti meme kanseri için risk faktörüdür.(13) Erken menarş, geç menapoz yaşı, nulliparite meme kanseri riskini arttırmaktadır. Bu faktörler özellikle hormon pozitif meme kanseri riskini arttırmaktadır. (14) Buna karşın triple negatif meme kanseri ile doğum sayısının artması arasında ilişki saptanmıştır. (15) Laktasyonun meme kanseri için koruyucu olduğu düşünülmeyle birlikte etkili olan laktasyonun süresi henüz tanımlanmamıştır.(13)

2.1.2.6 Ekzojen Hormonlar

Postmenapozal kadınlarda östrojen ve progesteron içeren hormon replasman tedavileri meme kanseri riskini arttırmaktadır.(16) Oral kontraseptif kullanımı 10 yıl altı olan hastalarda meme kanseri ilişkisi net gösterilememiş olsa da BRCA mutasyonu olan hastalarda riskin arttığı görülmüştür.(17, 18)

2.1.2.7 Beden Kitle İndeksi

Beden kitle indeksi 30'un üzeri olan postmenapozal kadın hastalarda meme kanseri riskinin arttığı gösterilmesine karşın premenapozal hastalarda bu risk gösterilmemiştir. (19) Meme kanseri riski postmenapozal obezitesi olan bireylerde obez olmayan kişilere göre %30-50 kadar artmıştır. (20)

2.1.2.8 Alkol ve Sigara Kullanımı

Alkol tüketiminin östrojen seviyesini arttırarak meme kanseri riskinde %30-50 artışa neden olduğu gösterilmiştir. (21) Meme kanseri gelişimini sigara kullanımı ile ilişkili bulan ve bulmayan çalışmalar vardır. (22, 23)

2.1.2.9 Beslenme Alışkanlığı

Yüksek yağlı diyet ile beslenme östrojen seviyesini yükselterek meme kanserinde risk artışına neden olduğu gösterilmiştir. (24) Kırmızı et tüketiminin yüksek olması ile meme kanseri riskinin arttığı saptanmıştır. (25) Lifli beslenme ile meme kanseri riskinde azalma görülmüştür. (26)

2.1.2.10 Egzersiz

Fiziksel aktivite meme kanseri riskini azaltmaktadır. Egzersizin kilo kontrolü, hormonal değişiklikler ve immün fonksiyon değişiklikleri etkilerine bağlı riski azalttığı düşünülmektedir. (27)

2.1.2.11 Radyasyon Maruziyeti

Radyasyona maruz kalma meme kanseri riskini arttırmaktadır. Hodgkin lenfoma ve diğer hematolojik maligniteler nedeniyle torakal bölgeye alınan radyasyon ile meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Radyasyonun meme dokusunun geliştiği dönem olan genç yaşlarda verilmiş olması en büyük risk faktörüdür. (28)

2.1.2.12 Proliferatif Meme Lezyonları

Atipi içeren ve içermeyen proliferatif meme lezyonları meme kanseri için risk faktörü oluşturmaktadır. Atipi içermeyen lezyonlarda 2 kat risk artarken, atipi içeren proliferatif meme lezyonlarında meme kanseri riski 4 kat artmaktadır. (29, 30)

2.1.2.13 Mamografide Meme Dansitesi

Mamografi ile bakılan meme dansitesine göre yoğun meme dokusu olan kadınlarda kanser riskinin daha fazla olduğu görülmüştür.(31) Meme dansitesinin yüksek olması, mamografide malign lezyonu erken saptanmasını güçleştirmektedir. (32)

2.1.2.14 Kişisel Meme Kanseri Öyküsü

Daha önce in situ veya invaziv meme kanseri öyküsü olan hastalarda kontralateral memede 4 kattan fazla invaziv kanser riski artışı olduğu saptanmıştır. (7)

2.1.3 Tarama ve Tanı Yöntemleri

2.1.3.1 Tarama

Meme kanserinin prevalansı yüksek olması nedeniyle kanser tarama programları içerisinde yer almaktadır. Her yaşta kadının kendine meme muayenesi yapması önerilmekle birlikte tarama kapsamında klinikte sadece meme muayenesi önerilmemektedir. Amerikan Kanser Cemiyeti 2015 rehberine göre ciddi risk faktörü olmayan 45 yaş üstü kadınlarda, olanak varsa 40 yaş üstü kadınlarda, 54 yaşına kadar yıllık mamografi, 55 yaş sonrası için 2 yılda bir veya imkan varsa yıllık mamografi ile tarama önerilmektedir. Yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olduğu sürece mamografi ile taramanın devam edilmesi önerilmektedir. (33) Yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %20'den fazla olan kadınlarda mamografiye ek olarak manyetik rezonans görüntüleme yapılması önerilmektedir. Bu riskli grubu; BRCA1-2 mutasyonu taşıyan kadınlar veya test yapılmamış 1.derece yakınlar, 10-30 yaş arası göğüs bölgesine radyoterapi alma öyküsü olanlar, Li-Fraumeni sendromu öyküsü olan veya 1.derece yakını olan, Cowden ve Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendrom öyküsü olan veya 1.derece yakını meme kanseri olan kadınlar oluşturmaktadır. (34)

2.1.3.2 Tanı

Meme kanseri tanısı klinik muayene, görüntüleme ve patolojinin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır. (35) Klinik muayenede; memede sert hareketsiz düzensiz sınırlı kitle, meme başında içe çekilme, memede ağrı, memede portakal kabuğu şeklinde görünüm, meme cildinde kızarıklık ödem ve ülser, aksiller lenf bezi büyümesi görülmektedir. (36, 37)

Meme kanserinde görüntüleme olarak mamografi, meme ultrasonografi (USG), meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. (38) Meme kanserinde tarama ve tanıda görüntülemede en fazla mamografi kullanılmaktadır. Mamografinin memedeki lezyonları saptamada %69-90 duyarlılıkta olduğu gösterilmiştir. (39) Mamografide gözlenen lezyonların tanımlanması, tanı ve takip amacıyla radyologlar ile klinisyenler arasında ortak bir dil olarak Meme görüntüleme raporlama ve veri sistemi (Breast Imaging- Reporting and Data System, BI-RADS) kullanılmaktadır. (40)

Meme USG, 30 yaş altı kadınlarda memede kitleyi değerlendirmede ilk sırada kullanılmaktadır. Meme USG, palpe edilen veya mamografide saptanan kitlenin solid veya kistik yapıda olması ile ilgili bilgi vermektedir.(41)

Meme MRG, meme kanseri gelişme riski yüksek olan kadınlarda mamografiye ek olarak yapılan görüntüleme yöntemidir. (42) Meme MRG; aynı ya da karşı memede tümör yayılımının değerlendirilmesinde, meme koruyucu cerrahi sonrası rezidü lezyon veya granülasyon dokusu ayırımında mamografi ve meme USG ile kıyasla daha güvenilirdir. (43)

Meme kanserinin kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Bu inceleme için lezyondan görüntüleme eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi, kalın iğne biyopsisi, tel ile işaretli biyopsi, insizyonel veya eksizyonel biyopsi yapılmaktadır. (44)

2.1.4 Patoloji

Meme kanserinde histopatolojik sınıflama yapılarak prognoz ve tedavi belirlenmektedir. Meme kanseri histopatolojisi invaziv ve invaziv olmayan olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. İnvaziv olmayan meme kanseri grubunda in situ duktal karsinom ve in situ lobüler karsinom yer almaktadır. İnvaziv olmayan meme kanseri duktus veya lobüle sınırlı olup mikroskopik incelemede stroma invazyonu görülmemektedir. İnvaziv meme kanserinde ise tümörün bazal membranı aşarak stromal invazyon yaptığı görülmektedir. Tümör lenf ve kan dolaşımına invazyon yaparak bölgesel lenf bezi ve uzak organ metastazı yapabilmektedir. (45) İnvaziv meme kanserinde en sık invaziv duktal karsinom görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 2012 yılında yayınlanan meme kanseri histopatolojik sınıflamasında

invaziv duktal karsinomu, özel tipi olmayan invaziv karsinom olarak adlandırmıştır. İnvaziv meme kanserinde daha az sıklıkta görülen invaziv lobüler karsinom, medüller karsinom, müsinöz karsinom, kribriform karsinom, tübüler karsinom, metaplastik karsinom ve diğer nadir görülen tipler yer almaktadır. (46)

2.1.5 Evreleme

Meme kanseri evrelemesinde en sık Tümör (T), lenf nodu (N), metastaz (M) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme klinik veya patolojik bulgulara göre yapılmaktadır. TNM evrelemesi ile hastaların prognozları hakkında fikir sahibi olunmaktadır. Evrelemede AJCC (American Joint Committee on Cancer; Amerikan Kanser Ortak Komitesi) önerdiği ve 2018 yılında güncellenen sınıflama kullanılmaktadır. (47)

2.1.6 Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme kanserinde tedavi öncesinde prognostik ve prediktif faktörlerini değerlendirmek önemlidir. Prognostik faktörler ile hastaların ve hastalığın akıbeti hakkında bilgi edinilmektedir. Prediktif faktörler incelenerek tedavi seçenekleri belirlenmektedir. Prognostik ve prediktif faktörler patolojik inceleme ile değerlendirilmektedir. Aksiller lenf bezi tutulumu, tümör boyutu, tümör histolojisi, histolojik grade, lenfovasküler invazyon, hormon reseptör durumu, insan epidermal büyüme faktörü reseptör- 2 (HER2) ekspresyonu önemli prognostik ve prediktif faktörlerdir. (48, 49)

2.1.6.1 Aksiller Lenf Bezi Tutulumu

Meme kanserinde en önemli prognostik faktör aksiller lenf bezi tutulumu ve tutulan lenf bezi sayısıdır. Aksiller lenf bezi tutulumu olması beklenen yaşam süresinin önemli göstergelerinden biri olup lenf bezi tutulumu pozitif olan hastalardaki mortalite oranı negatif olanlara göre 4-8 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. (48) Tutulan lenf bezi sayısı arttıkça prognoz daha kötü olmaktadır. Aksiller lenf bezi tutulumu 10 ya da daha fazla olan hastaların 10 yıllık mortalite oranı 1-3 lenf bezi tutulumu olanlara kıyasla %70 daha fazla olduğu gösterilmiştir. (50)

2.1.6.2 Tümör Boyutu

Tümör boyutu önemli prognostik faktörlerden biridir. Tümör boyutu arttıkça lenf bezi tutulum riski ve nüks riski artmaktadır. (50) Tümör boyutunun artması ile sağkalımın azaldığı görülmüştür. (51)

2.1.6.3 Tümör Histolojisi

Meme kanserinde prognostik açıdan histolojik alt tipler çok iyi, iyi, kötü ve çok kötü olmak üzere dört grupta incelenir. Kribriform, tübüler, tübülo-lobuler ve müsinöz tipi en iyi prognoza sahip olan histolojik tiplerdir. Bu tiplerde 10 yıllık yaşam beklentisi %80'nin üzerindedir. Mikst tübüler, mikst duktal, atipik medullar ve alveolar lobuler karsinom diğer iyi prognoza sahip histolojik tiplerdir. Bu tiplerde ise 10 yıllık yaşam beklentisi %60-80'dir. İnvaziv papiller, klasik lobuler ve medüller karsinomda prognoz daha kötüdür. Duktal, solid lobular, mikst duktal ve lobuler karsinomda 10 yıllık yaşam beklentisi ise %50'nin altındadır. İnflamatuar meme kanserinde ise 10 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık olarak %30'dur. (52)

2.1.6.4 Histolojik Grade

Histolojik grade, Nottingham histolojik grade skor sistemi (Bloom-Scarff-Richardson sisteminin Elston-Ellis modifiye edilmiş hali) ile belirlenmektedir. Bu skor sisteminde tübül formasyonu, nükleer özellikler ve mitoz sayısı değerlendirilmektedir. Skorlama 3-9 arasındadır. Grade 1 tümör skor 3-5 olanları, grade 2 tümör skor 6-7 olanları, grade 3 tümörler ise skor 8-9 olanları kapsamaktadır. Yüksek grade olan meme kanseri hastalarının uzun dönem mortalite oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Histolojik grade özellikle lenf bezi tutulumu olmayan veya tümör boyutu arada olan meme kanseri vakalarında prognozun belirlenmesinde değerlidir. (53)

2.1.6.5 Lenfovasküler invazyon

Tümörün lenfovasküler invazyon yapması ile lenf bezi metastaz riski artmaktadır. Lenfovasküler invazyon, lenf bezi metastazı ile ilişkili görülse de lenf bezi tutulumu negatif olan hastalarda da bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. (54)

2.1.6.6 Endokrin Duyarlılık

Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) meme kanserinde prognostik ve prediktif faktördür. ER ve PR pozitifliği meme kanserinde endokrin tedavi için prediktif faktör olarak kullanılmaktadır. ER ve/veya PR pozitif hastalara hormonoterapi verilmesi ile nüks ve sağkalım açısından anlamlı bir fayda sağlanmaktadır. ER ve PR negatif olan hastalara hormonoterapi verilmesi durumunda yarar gösterilememiştir. Bu nedenle ER ve PR durumu hastaların prognoz ve tedavi açısından belirleyici rol oynamaktadır. (55)

2.1.6.7 İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör-2 (HER-2)

HER-2/neu (c-erbB-2) reseptörü, epitelyal hücre büyümesi ve diferansiyasyonu kontrol eden sinyal iletim yolağının aktivasyonunda rol oynayan tirozin kinaz reseptörlerinin epidermal büyüme faktör reseptörü ailesindedir. Bu reseptör normalde epitelyum hücrelerinde düşük seviyelerde eksprese edilir. Meme kanserinde HER-2 aşırı ekspresyonun olması kötü prognoz göstergesidir. Meme kanserlerinin yaklaşık %15-30'unda HER-2/neu onkogen aşırı ekspresyonu vardır. HER-2 onkogeninin tayini, hastaların prognozunun değerlendirilmesinde, tedavisinin düzenlenmesinde ve HER-2 bazlı hedef tedavi verilmesi gerekliliğinin öngörülmesinde yararlıdır. (56)

HER-2 onkogen varlığının değerlendirilmesinde en sık kullanılan immünohistokimyasal yöntem ve floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemleridir. İmmünohistokimyasal yöntemle patolojik preparattaki membran boyanması 0-3 arasında puanla skorlanır. Bu yöntem FISH yöntemine göre oldukça ucuzdur. İmmünohistokimyasal yöntemle HER-2 (+3) saptanan hastalar pozitif, (+1) pozitif ve negatif hastalar negatif kabul edilmelidir. HER-2 (+2) saptanan vakalarda HER-2 onkogen varlığının FISH yöntemiyle değerlendirilmesi gereklidir. FISH testi, HER-2 onkogeninin değerlendirilmesinde FDA tarafından altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir. (57)

2.1.6.8 Tümör Proliferasyon Hızı

Tümör proliferasyon hızı ve artmış DNA sentezi kötü prognostik göstergelerdir. Tümörün proliferasyon hızı hücre siklusunun DNA sentez

fazı olan S fazındaki hücrelerin oranının saptanmasıyla belirlenebilir. S faz fraksiyonu prognoz ile koreledir. Yüksek S faz fraksiyonu sıklıkla kötü histolojik diferansiyasyon, ER negatifliği, lenf bezi pozitifliği, büyük tümör boyutları ve anöploidide ilişkili olup özellikle lenf bezi negatif hastalarda bu özellikler daha belirgindir. S faz fraksiyonunun belirlenmesinde kullanılan standart bir yöntem olmadığından rutin olarak akım sitometrik olarak bakılması önerilmemektedir. (58)

Ki-67, sadece proliferen olan hücrelerde ve nükleusta bulunan bir antijene karşı geliştirilmiş olan bir monoklonal antikordur. İmmunohistokimyasal boyanma yöntemleriyle tayin edilir. Ki-67'nin yüksek olması tümörün agresif olduğunun bir göstergesidir. Ki-67 yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilidir. (59)

2.1.6.9 Yaş

Yaş, önemli prognostik faktörlerden biridir. 35 yaş altı kadınlarda meme kanseri prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir. (60)

2.1.6.10 Moleküler Sınıflama

Meme kanserinde moleküler sınıflama, hormon reseptörü (östrojen ve progesteron) pozitifliği, HER-2 pozitifliği ve bu reseptörlerinin üçünün de negatif olduğu bazal benzeri (triple negatif) olmasına göre yapılır. Luminal A, Luminal B, HER-2 overekspresen, triple negatif olmak üzere toplam dört moleküler sınıflama vardır. Moleküler sınıflama ile hastaların tedavisi ve prognozu belirlenir. Meme kanseri moleküler alt tipler arasında en sık görülen ve prognozu en iyi olan Luminal A alt tipidir. En az görülen ve en kötü prognozlu ise triple negatif meme kanseridir. (2, 3) Triple negatif meme kanseri diğer meme kanseri moleküler alt tiplere kıyasla, genellikle daha genç yaşlarda, tümör boyutu daha büyük ve daha yüksek grade olanlarda, rekürrens oranı daha yüksek ve BRCA mutasyonu olanlarda daha fazla görülmektedir. (61) Meme kanseri moleküler sınıflaması Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Meme Kanseri Moleküler Sınıflaması

LUMİNAL A	LUMİNAL B	HER-2 OVEREKSPRESE	BASAL LİKE (TRİPLE NEGATİF)
%45-55 hasta	%15-20 hasta	%15-20 hasta	%10-15 hasta
Hormonoterapiye(HT) en duyarlı, Kemoterapiye (KT) yanıtları düşük	HT ve KT duyarlı	HER-2 hedefli tedavilere ve KT duyarlı	KT duyarlı
ER ve/veya PR pozitif >%20	ER ve/veya PR pozitif	ER, PR negatif	ER, PR negatif
Ki67 düşük (<%14)	Ki67 yüksek		
HER-2 negatif	HER-2 (-) veya (+)	HER-2 pozitif	HER-2 negatif
En iyi prognozlu			En kötü prognozlu

2.1.7 Tedavi

Meme kanseri tedavisi, metastatik olmayan (erken evre meme kanseri ve lokal ileri evre meme kanseri) ve metastatik meme kanseri tanısına göre yapılmaktadır. Metastatik olmayan meme kanserinde tedavinin amacı, memeden ve bölgesel lenf bezlerinden tümörü eradike etmek ve nüksü önlemektir. Metastatik olmayan meme kanserinde lokal tedavi ve sistemik tedavi yapılmaktadır. Lokal tedavi; meme koruyucu cerrahi, mastektomi, aksiller lenf bezi örnekleme veya diseksiyonu ve radyoterapiyi (RT) içermektedir. Sistemik tedavi preoperatif (neoadjuvan), postoperatif (adjuvan) veya neoadjuvan ve adjuvan şeklinde birlikte verilebilmektedir. Sistemik tedavi; hormon reseptörü pozitif hastalara verilen endokrin tedavileri, HER-2 pozitif olan hastalara verilen HER-2 hedefli tedavileri ve sistemik kemoterapötik tedavileri kapsamaktadır. Metastatik meme kanserinde tedavide yaşam süresinin uzatılması ve semptomların palyasyonu amaçlanmaktadır. Metastatik meme kanserinde lokal tedaviler (cerrahi ve radyoterapi) sadece palyasyon amacıyla yapılmaktadır. Sistemik tedaviler ise tedavi amacına uygun verilmektedir. (62)

2.1.7.1 Lokal Tedavi

2.1.7.1.1 Cerrahi Tedavi

Meme kanserinde anatomik uygunluğa göre iki farklı cerrahi yaklaşım bulunmaktadır. Meme koruyucu cerrahi ve mastektomi uygulanan cerrahi tedavi yöntemleridir. Bu iki cerrahi yöntem arasında nüks ve genel sağkalım arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Meme koruyucu cerrahi sonrası hastalara radyoterapi verilmesi gerekmektedir. (63) Meme koruyucu cerrahinin kontrendike olduğu durumlar; meme görüntülemesinde diffüz mikrokalsifikasyon olması, lumpektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliği, cerrahi sonrası memede kozmetik sorunlar yaratacak derecede tümör dokusu olması, skleroderma gibi kollajen vasküler hastalık varlığı ve radyoterapi verilmesinin kontrendike olduğu tüm durumlardır. (64)

Meme kanseri tanılı hastalar cerrahi öncesi aksiller lenf bezi tutulumu açısından değerlendirilmelidir. Lenf bezi tutulumu pozitif ise aksiller lenf bezi diseksiyonu yapılmalıdır. Lenf bezi tutulumu negatif olanlar ise cerrahi sırasında sentinel lenf bezi biyopsisi ile değerlendirilmelidir. (64)

Sentinel lenf bezi tutulumu 1-2 lenf bezinde pozitif olan hastalarda yapılan çalışmada aksiller lenf bezi diseksiyonu yapılması ve yapılmaması karşılaştırıldığında bölgesel veya uzak nüks ve genel sağkalımda anlamlı farklılık görülmemiştir. Sentinel lenf bezi biyopsisinde üçten fazla pozitiflik saptanması durumunda ise aksiller lenf bezi diseksiyonu yapılması gerekmektedir. (65)

2.1.7.1.2 Radyoterapi

Meme kanserinde radyoterapi; meme koruyucu cerrahi sonrası memeye, mastektomi sonrası göğüs duvarına ve bölgesel lenf bezlerine verilebilmektedir. Metastatik meme kanserinde palyatif tedavi olarak radyoterapi uygulanmaktadır. Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi verilmesi standart tedavilerden biridir. (63) Bazı yapılan çalışmalarda 65 yaş üstü veya 70 yaş üstü düşük riskli hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarına meme koruyucu cerrahi sonrası tüm memeye verilen radyoterapinin uzak rekürrens veya genel sağkalım üzerinde anlamlı etki görülmemiştir. (66, 67) Mastektomi sonrası radyoterapinin verildiği

durumlar; aksiller lenf bezi tutulumu olması, cerrahi sonrası rezidü tümör varlığı, tümör boyutunun 5 cm'den büyük veya T4 olması ve büyük nodal kapsül dışına yayılma olmasıdır. (64)

2.1.7.2 Sistemik tedavi

2.1.7.2.1 Endokrin tedavi

Endokrin tedavi hormon reseptörü pozitif meme kanserinde östrojenin tümör büyümesine etkisini yok etmektedir. Standart endokrin tedavi 5 yıl oral anti-östrojen tedavisini içermektedir. Menapoz durumuna göre başka endokrin tedavi seçenekleri de eklenmektedir. Tamoksifen selektif östrojen reseptör modülatörü olup östrojenin östrojen reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe etmektedir. Aromataz inhibitörleri (anastrozol, exemestan ve letrozol) androjenin östrojene dönüşümünü inhibe ederek östrojen dolaşımını azaltarak etki etmektedirler. Tamoksifen premenapozal ve postmenapozal hastalarda tedavide verilebilirken, aromataz inhibitörleri postmenapozal hastalarda ve medikal overyan süpresyon veya ooferektomi yapılan hastalarda verilmektedir. (62)

Tamoksifen kullanımı 5 yıl olan hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastaların tamoksifen kullanmayan hastalarla kıyaslandığında meme kanseri rekürrensünün yaklaşık %50 azaldığı gösterilmiştir. (68) Postmenapozal hastalarda 5 yıllık aromataz inhibitörü kullanımının 5 yıllık tamoksifen kullanımından daha etkili olduğu görülmüştür. Başlangıçta 2-3 yıl tamoksifen kullanıp daha sonra aromataz inhibitörü ile 5 yıla tedavisi tamamlanan hastaların 5 yıl sadece aromataz inhibitörü kullanan hastalarla karşılaştırılmasında meme kanseri mortalitesinin eşit olduğu fakat endokrin tedavinin toksisitesinde azalma olduğu görülmüştür. (69)

Premenapozal meme kanseri hastalarında endokrin tedavide, hastalara gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti (leuprolid asetat, goserelin) veya ooferektomi ile overyan süpresyon yapılarak menapozu indüklemek ve menopoz indüklenmesi durumunda tamoksifen veya aromataz inhibitörü arasında seçim yapma konusunda karar verilmesi gerekmektedir. Overyan süpresyon ve tamoksifen tedavisinin tek başına tamoksifen tedavisine göre genel sağkalımın daha iyi olduğu gözlenmiştir. Overyan süpresyon ve aromataz inhibitörü tedavisinin overyan süpresyon ve tamoksifen tedavisine

kıyasla genel sağkalım arasında bir fark saptanmazken uzak rekürrenste daha iyi olduğu görülmüştür. (70)

2.1.7.2.2 Sistemik Kemoterapi

Meme kanserinde sistemik kemoterapi kısa ve uzun dönem risklerine rağmen evre 1-3 meme kanserlerinde rekürrensi önlemek için temel tedavi yöntemlerindedir. Triple negatif meme kanserlerinde sadece sistemik kemoterapi verilirken, hormon reseptörü pozitif ve/veya HER-2 pozitif olan hastalarda sistemik kemoterapi endokrin tedavi ve/veya HER-2 hedefli tedavilerle birlikte verilmektedir. Meme kanserinde neoadjuvan ve adjuvan tedavide birçok farklı kemoterapi rejimleri yer almaktadır. (71) Dosetaksel / siklofosfomid, adriamisin / siklofosfomid, siklofosfomid / metotreksat/ 5-fluorourasil düşük riskli meme kanserlerinde kullanılan kemoterapötik rejimlerdir. Bu rejimler ile kemoterapinin faydaları görece fazla olmamakla beraber özellikle toksisiteleri göz ardı edilmeyecek derecede önemlidir. Yüksek riskli meme kanserinde antrasiklin ve taksanı (adriamisin/siklofosfomid takiben paklitaksel tedavisi gibi) birlikte içeren kemoterapi rejimleri ile en fazla risk azalması sağlanmaktadır. Bu tedavi rejimi yüksek riskli hastalarda en uygun tedavi seçeneğidir. Antrasiklin kullanımını özellikle daha çok lenf bezi tutulumu olan ve triple negatif meme kanseri hastalarda önerilmektedir. (72) Neoadjuvan kemoterapiyi takiben rezidüel hastalığı olan hastalarda kapesitabin ile düşük rekürrens oranı ve yaşam süresinin artması sağlanması nedeniyle kapesitabin önerilmektedir. (73)

2.1.7.2.3 Hedefe Yönelik Tedavi

Hedefe yönelik tedavi özellikle HER-2 hedefli tedaviyi içermektedir. Trastuzumab HER-2 hedefli monoklonal antikor olup klinikte ilk kullanılan ajandır. Trastuzumab, HER-2 pozitif meme kanseri tedavisine standart adjuvan kemoterapiye eklenmesi ile hastalısız sağkalım ve genel sağkalımda anlamlı bir yarar sağlamaktadır. (74) Trastuzumab tedavisi 1 yıl verilmesi gerekmektedir. (75) Trastuzumabın kardiyotoksik etkisi nedeniyle belli periyotlarda ekokardiyografi takibi önerilmektedir. (76) HER-2 hedefli tedavide; pertuzumab, neratinib, trastuzumab-emtansin ve lapatinib kullanılan diğer ajanlardır. (62)

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 08.02.2016-31.10.2018 tarihleri arasında başvuran histopatolojik olarak meme kanseri tanısı konulmuş ve metastazı olmayan 510 hasta dosyası tarandı. Hastaların tanı tarihi, tanı yaşı, menapoz durumu kaydedildi. Tümör lokalizasyon, histolojik grade, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, ER ve PR durumu, HER-2 durumu, tümör boyutu, aksiller lenf bezi tutulumu, cerrahi durumu, cerrahi tipi, kemoterapi durumu, nüks varlığı, progresyon durumu ve son izlem durumu incelendi. Sonrasında moleküler tip tayinleri yapıldı. Moleküler tip ile demografik ve histopatolojik özellikler arasındaki ilişki karşılaştırıldı. İkinci olarak da moleküler sınıflama ve demografik ve histopatolojik özelliklerin sağkalım üzerine etkisi incelendi.

İstatistik analizinde tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edilmiştir. Sağkalım oranları Kaplan-Meier analizi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu 12.03.2019 tarihli ve 2019/0093 karar numaralı onay ile çalışma yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmada yer alan 510 hastanın ortanca yaşı 57 (28-94) bulundu. Hastaların 164'ü (%32.2) 50 yaş altı, 346'sı (%67.8) 50 yaş üstü olarak saptandı. Lokalizasyon olarak 270 (%52.9) hastada tümör sol memede, 240 (%47.1) hastada sağ memede görüldü. 158 (%31) hasta premenapozal, 352 (%69) hasta postmenapozal dönemde idi. Tümör histolojik gradına göre 73 (%14.3) hasta grad 1, 282 (%55.3) hasta grad 2, 155 (%30.4) hasta grad 3' tü. Tümörün 75 (%16.5) hastada vasküler invazyon yaptığı, 380 (%83.5) hastada vasküler invazyon yapmadığı görüldü. 55 hastanın vasküler invazyon bilgisi ulaşılamadı. Lenfatik invazyonun 92 (%20.4) hastada olduğu, 360 (%79.6) hastada olmadığı görüldü. 58 hastanın lenfatik invazyon verisine ulaşılamadı. 44 (%10.2) hastada perinöral invazyonun olduğu, 388 (%89.8) hastada perinöral invazyon olmadığı saptandı. 78 hastanın perinöral invazyon bilgisine ulaşılamadı. Hastaların tümör (T) evresine bakıldığında 174 (%34.7) hastanın T1, 281 (%56.1) hastanın T2, 46 (%9.2) hastanın T3 evresinde olduğu, lenf bezi (N) evresine bakıldığında ise; 226 (%53.6) hastanın N0, 113 (%26.8) hastanın N1, 44 (%10.4) hastanın N2, 39 (%9.2) hastanın N3 olduğu görüldü. 9 hastanın T evresi, 88 hastanın N evresi verisine ulaşılamadı. Hormon reseptörü (HR) 420 (%83.2) hastada pozitif saptanırken, 85 (%16.8) hastada negatif saptandı. HER-2 ise 91 (%18.3) hastada pozitif, 405 (%81.7) hastada negatif saptandı. 5 hastanın HR durumuna, 14 hastanın HER-2 durumuna ulaşılamadı. Moleküler sınıflamaya bakıldığında 202 (%45.4) hastanın Luminal A, 97 (%21.8) hastanın Luminal B, 91 (%20.4) hastanın HER-2 overekspresye, 55 (%12.4) hastanın triple negatif moleküler tipinde olduğu görüldü. 65 hastada moleküler sınıflama veri eksikliği nedeniyle yapılamadı. Hastaların 230'una meme koruyucu cerrahi, 206'sına modifiye radikal mastektomi yapıldığı görüldü. Hastaların medyan izleme süresi 21 ay, en kısa 2 ay, en uzun izlem süresi ise 281 aydır. Hasta özellikleri bilgileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hasta Özellikleri

Özellikler	Sayı (%)	Özellikler	Sayı (%)
Yaş		HER-2 durumu	
<50 yaş	164 (32.2)	HER-2 negatif	405 (81.7)
>50 yaş	346 (67.8)	HER-2 pozitif	91 (18.3)
Lokalizasyon		Moleküler tip	
Sol meme	270 (52.9)	Luminal A	202 (45.4)
Sağ meme	240 (47.1)	Luminal B	97 (21.8)
		HER-2 pozitif	91 (20.4)
		Triple negatif	55 (12.4)
Grad		T evresi	
1	73 (14.3)	T1	174 (34.7)
2	282 (55.3)	T2	281 (56.1)
3	155 (30.4)	T3	46 (9.2)
Vasküler invazyon		N evresi	
Yok	380 (83.5)	N0	226 (53.6)
Var	75 (16.5)	N1	113 (26.8)
		N2	44 (10.4)
		N3	39 (9.2)
Lenfatik invazyon		Menapoz durumu	
Yok	360 (79.6)	Premenapozal	158 (31.0)
Var	92 (20.4)	Postmenapozal	352 (69.0)
Perinöral invazyon		Cerrahi tipi	
Yok	388 (89.8)	Meme koruyucu cerrahi	230 (52.8)
Var	44 (10.2)	Modifiye radikal mastekomi	206 (47.2)
HR durumu			
HR negatif	85 (16.8)		
HR pozitif	420 (83.2)		

* Hastaların değerlendirilebilen verileri alınmıştır.

Moleküler sınıflama ile hastaların bazı demografik özellikleri ve histopatolojik özellikleri arasındaki ilişki incelendi. Moleküler tipler ile lokalizasyon, grad, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, T evresi, kemoterapi durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Yaş, menapoz durumu, perinöral invazyon, lenf bezi tutulumu ve cerrahi tipi ile moleküler sınıflama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi. Hasta özelliklerinin moleküler sınıflama ile olan ilişkisi Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Moleküler sınıflama ile demografik ve histopatolojik özellikler ilişkisi

Özellikler	Luminal A	Luminal B	HER-2 pozitif	Triple negatif	p değeri
Yaş <50 yaş >50 yaş	61 141	37 60	34 57	22 33	0.350
Lokalizasyon Sol meme Sağ meme	102 100	43 54	56 35	34 21	0.050 *
Grad 1 2 3	56 133 13	2 51 44	4 45 11	1 11 43	0.000 *
Vasküler invazyon Yok Var	173 14	73 17	64 14	36 16	0.000 *
Lenfatik invazyon Yok Var	168 19	67 23	62 16	35 17	0.000 *
Perinöral invazyon Yok Var	161 20	74 9	73 4	47 2	0.252
T evresi T1 T2 T3	84 102 13	31 54 11	30 51 10	6 41 8	0.000 *
N tutulumu Negatif Pozitif	101 78	38 39	38 31	22 20	0.762
Menapoz durumu Premenapozal Postmenapozal	56 146	32 65	33 58	21 34	0.324
Cerrahi tipi Meme koruyucu cerrahi Modifiye radikal mastekomi	107 76	42 36	33 37	25 18	0.418
Kemoterapi (KT) durumu KT almamış KT almış	77 125	21 76	7 84	6 49	0.000 *

*p değeri≤0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

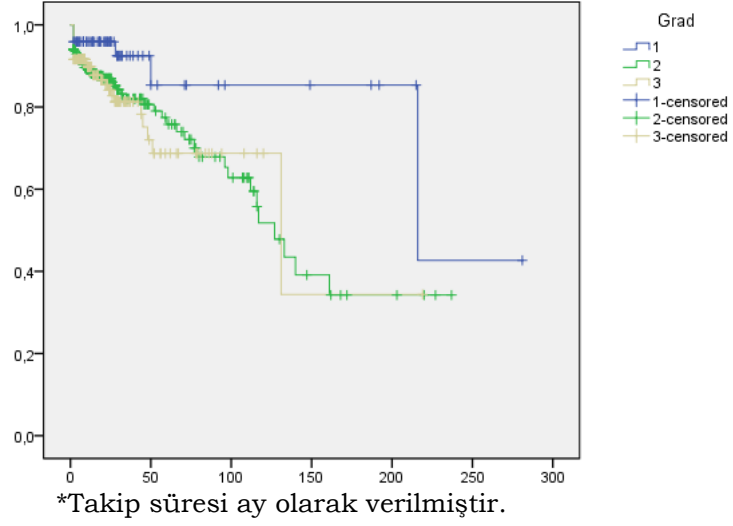
Hastaların bazı özelliklerinin ve moleküler alt tiplerinin, hastaliksız sağkalım arasındaki ilişkisi incelendi. Moleküler sınıflama, grad, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, T evresi, lenf bezi tutulumu ve cerrahi tipi ile medyan hastaliksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Tümör gradının yüksek olması, vasküler invazyon varlığı, lenfatik invazyon varlığı, T evresinin yüksek olması, lenf bezi tutulumu pozitif olması ve triple negatif meme kanseri olması hastaliksız sağkalımı olumsuz olarak etkilemektedir. Yaş, menapoz durumu, lokalizasyon, perinöral invazyon ve kemoterapi durumu ile hastaliksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi. Hastaliksız sağkalımın hasta özellikleri ve moleküler sınıflama arasındaki ilişki tablo 4.3'de gösterilmiştir.



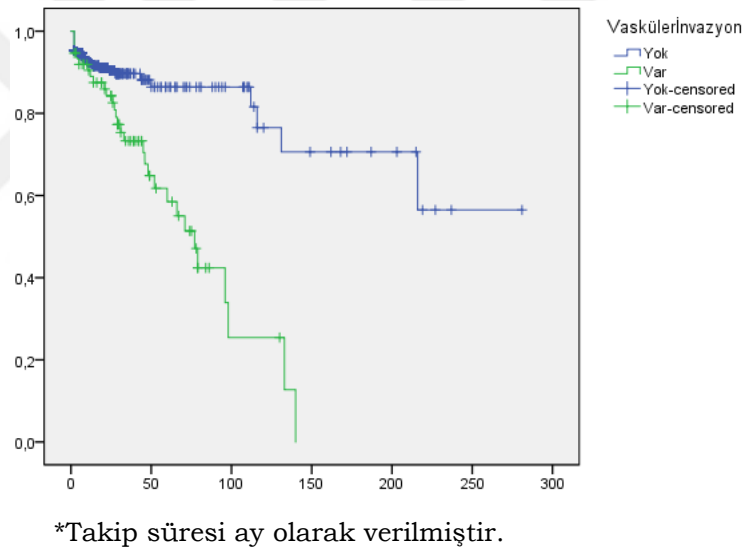
Tablo 4.3: Hasta özellikleri ve moleküler sınıflama ile hastalısız sağkalım ilişkisi

Özellikler	Medyan hastalısız sağkalım	p değeri
Yaş <50 yaş >50 yaş	117 ay 161 ay	0.266
Lokalizasyon Sol meme Sağ meme	140 ay 133 ay	0.507
Grad 1 2 3	216 ay 127 ay 131 ay	0.044 *
Vasküler invazyon Yok Var	Ulaşılamadı 77 ay	0.000 *
Lenfatik invazyon Yok Var	Ulaşılamadı 98 ay	0.000 *
Perinöral invazyon Yok Var	216 ay 96 ay	0.228
T evresi T1 T2 T3	216 ay 131 ay 33 ay	0.000 *
N tutulumu Negatif Pozitif	Ulaşılamadı 116 ay	0.000 *
Moleküler tip Luminal A Luminal B HER-2 pozitif Triple negatif	Ulaşılamadı 116 ay 216 ay 98 ay	0.031 *
Menapoz durumu Premenapozal Postmenapozal	117 ay 140 ay	0.300
Cerrahi tipi Meme koruyucu cerrahi Modifiye radikal mastekomi	Ulaşılamadı 131 ay	0.020 *
Kemoterapi(KT) durumu KT almamış KT almış	216 ay 133 ay	0.129

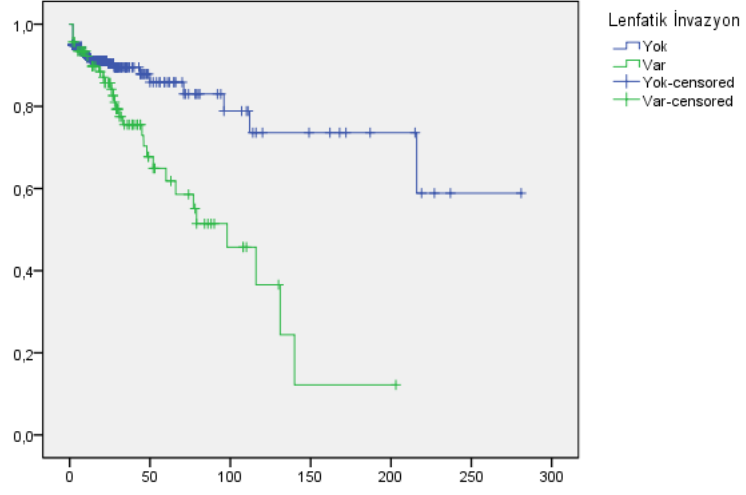
* p değeri≤0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.



Şekil 4.1: Grad - Hastaliksız sağkalım ilişkisi

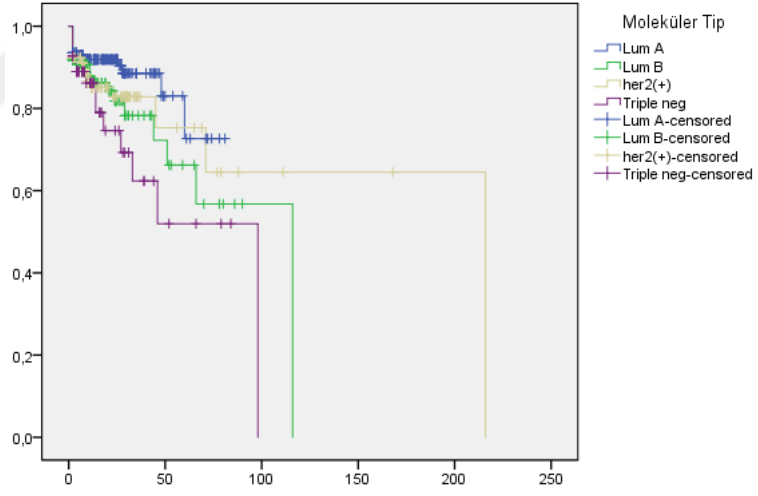


Şekil 4.2: Vasküler invazyon - Hastaliksız sağkalım ilişkisi



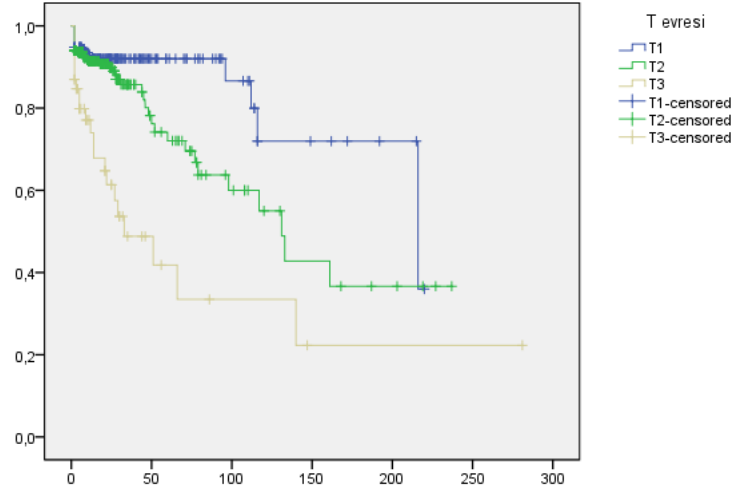
*Takip süresi ay olarak verilmiştir.

Şekil 4.3: Lenfatik invazyon - Hastaliksız sağkalım ilişkisi



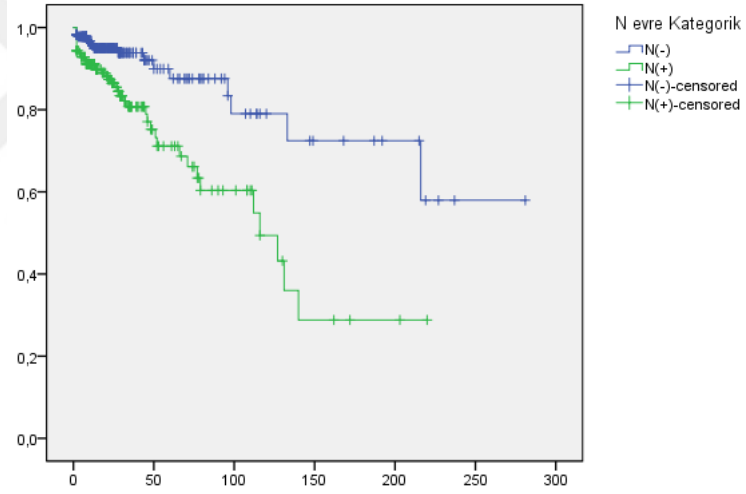
*Takip süresi ay olarak verilmiştir.

Şekil 4.4: Moleküler tip - Hastaliksız sağkalım ilişkisi



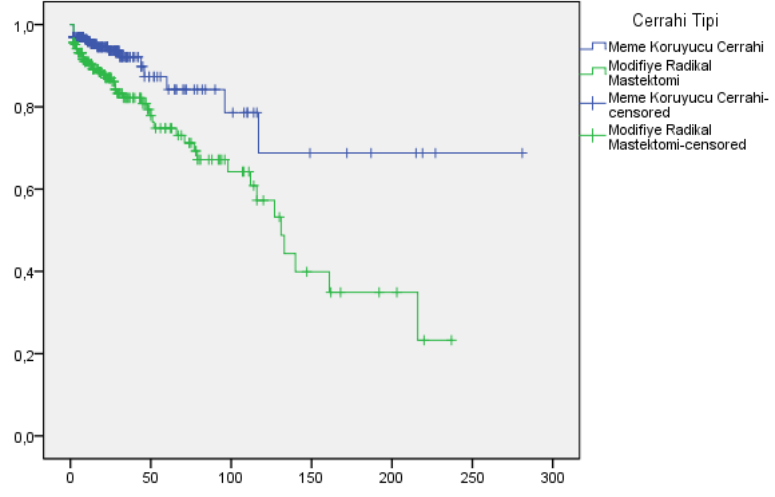
*Takip süresi ay olarak verilmiştir.

Şekil 4.5: Tümör evresi - Hastaliksız sağkalım ilişkisi



*Takip süresi ay olarak verilmiştir.

Şekil 4.6: Lenf bezi tutulumu - Hastaliksız sağkalım ilişkisi



*Takip süresi ay olarak verilmiştir.

Şekil 4.7: Cerrahi tip - Hastaliksız sağkalım ilişkisi

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Meme kanseri Türkiye’de ve dünyada kadınlarda en sık görülen ve en çok ölüme sebep olan kanser türü olması nedeniyle tanı ve tedavisi önemlidir. Tedavi öncesi hastaların prognostik ve prediktif faktörlerini değerlendirmek hastalığın akıbeti açısından önem arz etmektedir. Lenf bezi tutulumu, tümör evresi, histolojik grade, lenfovasküler invazyon, hormon reseptör durumu, Ki67, insan epidermal büyüme faktörü reseptör- 2 (HER2) ekspresyonu önemli prognostik ve prediktif faktörlerdir. Hastalığın moleküler sınıflamasını belirlenmesi ile tedavi ve prognoz hakkında bilgi sahibi olunmaktadır.

Hastanemiz Tıbbi Onkoloji polikliniğinden takipli metastatik olmayan 510 meme kanseri tanılı hastanın alındığı bu çalışmamızda hormon reseptör pozitifliği %83, HER-2 pozitifliği %18 görülmüştür. Çalışmamızda en fazla görülen moleküler sınıflama %45 ile Luminal A tipidir. Luminal B %21.8, HER-2 overeksprese %20.4, triple negatif meme kanseri ise %12.4 sıklıkta saptanmıştır. Hastanemizde meme kanseri moleküler sınıflama oranları dünyada görülen oranlardan farklılık göstermemektedir. Meme kanseri postmenapozal kadınlarda daha sık görülmektedir. Bu çalışmada da hastaların %69’u postmenapozal dönemde olduğu görülmüştür.

Moleküler sınıflamanın demografik ve histopatolojik özellikler ile ilişkisine tek tek bakıldığında çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı görülme de moleküler tipler arasındaki oranlara göre triple negatif meme kanseri daha genç hastalarda görülmektedir. Aynı şekilde triple negatif meme kanseri oransal olarak premenapozal hastalarda daha fazla görülmüştür. Çalışmamızda istatistiksel olarak HER-2 overeksprese ve triple negatif hastalarda sol meme lokalizasyonunda daha fazla olduğu anlamlı olarak saptanmıştır. Literatürü taradığımızda böyle bir farklılık saptanmamıştır. Bu ileriki çalışmalarda hedef konu olarak gözükmemektedir. Bu çalışmada

tümör gradının Luminal A tipinde daha düşük olduğu, triple negatif tipinde ise daha çok grad 3 olduğu görülmüştür. Çalışmamızda triple negatif hastalarda özellikle vasküler invazyon ve lenfatik invazyonun daha fazla olduğu saptanmıştır. Luminal A tipinde ise vasküler invazyon ve lenfatik invazyon en az sıklıkta görülmüştür. Triple negatif hastalığının daha ileri T evresinde yakalandığı görülmüştür. Beklendiği üzere triple negatif ve HER-2 pozitif hastalıkta hastaların çoğunluğu kemoterapi almıştır. Moleküler tip ile grad, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, T evresi, kemoterapi durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Hasta özelliklerinin ve moleküler sınıflamanın hastalıksız sağkalım ile olan ilişkisi irdelendiğinde moleküler sınıflama, grad, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, T evresi, lenf bezi tutulumu ve cerrahi tipi ile medyan hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda tümör gradı artması ile sağkalımın azaldığı görülmüştür. Vasküler invazyon ve lenfatik invazyon varlığının sağkalımı azalttığı saptanmıştır. Tümör evresinin yüksek olması sağkalımı azaltmaktadır. Lenf bezi tutulumunun olması sağkalımı azaltan özelliklerden biri olarak görülmüştür. Çalışmamızda moleküler tiplerin hastalıksız sağkalım verilerine bakıldığında Luminal A tipinin daha iyi olduğu görülürken triple negatif hastaların hastalıksız sağkalımının daha kısa olduğu saptanmıştır. Tüm bu verilerin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. (2, 3, 61) Cerrahi tipinde modifiye radikal mastektomi yapılmış olması hastalıksız sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Erken evre meme kanseri olan hastaların meme koruyucu cerrahi yapılmış olması nedeniyle, modifiye radikal mastektomi yapılmış hastaların daha kötü prognozlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda yaş, menapoz durumu, lokalizasyon, perinöral invazyon ve kemoterapi durumu ile hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kemoterapi alan hastaların hastalıksız sağkalımının daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın triple negatif hastalıkta sadece kemoterapi verilmesi ve daha kötü prognoza sahip olması, hormon reseptör pozitif hastaların kemoterapi dışında tedavi seçeneklerinin olması gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir.

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

- Hastaların bilgilerine poliklinik şartlarında doldurulan dosya kayıtlarından ulaşılması, kayıtlardaki bazı bilgilerin eksikliği olduğundan ya da hasta kaynaklı yeterli anamnez verilmemesinden dolayı bazı bilgiler veritabanına girilememiştir. Bu veriler istatistiksel olarak analiz edilememiştir.
- Hastaların bazılarının sonraki takiplerine gelmemiş olması takip açısından eksik bilgi bırakmıştır.
- Hastaların medyan takip sürelerinin çok uzun olmaması nedeniyle genel sağkalım analizleri yapılamamıştır.



5.3. SONUÇ

- Moleküler tipler ile lokalizasyon, grad, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, T evresi, kemoterapi durumu arasında anlamlı ilişki saptandı.
- Moleküler sınıflama, grad, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, T evresi, lenf bezi tutulumu ve cerrahi tipi ile medyan hastaliksız sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı.
- Tümör gradının yüksek olması, vasküler invazyon varlığı, lenfatik invazyon varlığı, T evresinin yüksek olması, lenf bezi tutulumu pozitif olması ve triple negatif meme kanseri olması hastaliksız sağkalımını olumsuz olarak etkilemektedir.
- Meme kanserinde moleküler sınıflamanın bilinmesi hem hastaların tedavilerinin düzenlenmesi açısından hem de prognozunu tayini açısından önem arz etmektedir.
- Özellikle tedaviye başlamadan önce hastalığa ait moleküler özelliklerin bakılması hastalık tedavi ve prognozunu saptamada yol gösterici olacaktır. Bu konuda saptanacak olumlu veya olumsuz yönler daha sonraki tedavi planlarımızda belirleyici olacaktır.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. Hennigs A, Riedel F, Gondos A, Sinn P, Schirmacher P, Marmé F, et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. *BMC cancer*. 2016;16(1):734.
3. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ open*. 2017;5(3):E734.
4. National Institutes of Health; National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts:female breast cancer 2018 [Available from: [.https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html](https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html)].
5. YAZICI O, ÖZDEMİR N. Meme Kanserinde Epidemiyolojik Veriler, Risk Faktörleri, Risk Azaltıcı Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics*. 2018;11(1):1-7.
6. T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı Türkiye Kanseri İstatistikleri, 2014, [Available from: http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR_uzun.pdf].
7. McPherson K, Steel C, Dixon J. ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ: British Medical Journal*. 2000;321(7261):624.
8. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
9. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The lancet oncology*. 2001;2(3):133-40.

10. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 1997;71(5):800-9.
11. Rebora P, Czene K, Reilly M. Timing of familial breast cancer in sisters. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(10):721-7.
12. Cancer CGoHFiB. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*. 2001;358(9291):1389-99.
13. Hormones E, Group BCC. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(8):606-16.
14. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;103(3):250-63.
15. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller LH, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(6):470-7.
16. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *New England journal of medicine*. 2009;360(6):573-87.
17. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New England journal of medicine*. 2002;346(26):2025-32.
18. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from

EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(25):3831-6.

19. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1625-38.
20. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene*. 2004;23(38):6365.
21. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Annals of epidemiology*. 2006;16(3):230-40.
22. Prescott J, Ma H, Bernstein L, Ursin G. Cigarette smoking is not associated with breast cancer risk in young women. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2007;16(3):620-2.
23. Al-Delaimy WK, Cho E, Chen WY, Colditz G, Willet WC. A Prospective Study of Smoking and Risk of Breast Cancer in Young Adult Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2004;13(3):398-404.
24. Turner LB. A meta-analysis of fat intake, reproduction, and breast cancer risk: an evolutionary perspective. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*. 2011;23(5):601-8.
25. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *British journal of cancer*. 2007;96(7):1139-46.
26. Aune D, Chan DS, Greenwood DC, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, et al. Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(6):1394-402.

27. Gammon MD, John EM, Britton JA. Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(2):100-17.
28. Ng AK, Travis LB. Radiation therapy and breast cancer risk. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2009;7(10):1121-8.
29. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *Journal of clinical oncology.* 2007;25(19):2671-7.
30. Carter CL, CORLE DK, MICOZZI MS, SCHATZKIN A, TAYLOR PR. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *American journal of epidemiology.* 1988;128(3):467-77.
31. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* 2006;15(6):1159-69.
32. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 2007;356(3):227-36.
33. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih Y-CT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *Jama.* 2015;314(15):1599-614.
34. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2007;57(2):75-89.
35. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice

Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2015;26(suppl_5):v8-v30.

36. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA, editors. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clinic Proceedings*; 2004: Elsevier.
37. Pruthi S, editor Detection and evaluation of a palpable breast mass. *Mayo Clinic Proceedings*; 2001: Elsevier.
38. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004;233(3):830-49.
39. Leung JW. Screening mammography reduces morbidity of breast cancer treatment. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(5):1508-9.
40. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman J, Morris E, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR American journal of roentgenology*. 1998;171(1):35-40.
41. American Society of Clinical Oncology - Medical Oncology Self-Evaluation Program, 6th. Ed.2018. 432 p.
42. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(33):8469-76.
43. Lee SG, Orel SG, Woo IJ, Cruz-Jove E, Putt ME, Solin LJ, et al. MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology*. 2003;226(3):773-8.

44. International BCCC. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. International Breast Cancer Consensus Conference. Journal of the American College of Surgeons. 2001;193(3):297.
45. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology Elsevier Health Sciences; 2017. 713-47 p.
46. Sinn H-P, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors. Breast care. 2013;8(2):149-54.
47. Mahul B. Amin SBE, Frederick L. Greene, David R. Byrd, Robert K. Brookland, Mary Kay Washington, Jeffrey E. Gershenwald AJCC Cancer Staging Manual 8th ed. 2017.
48. Stickeler E. Prognostic and predictive markers for treatment decisions in early breast cancer. Breast Care. 2011;6(3):193-8.
49. Bundred N. Prognostic and predictive factors in breast cancer. Cancer treatment reviews. 2001;27(3):137-42.
50. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989;63(1):181-7.
51. Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2002;95(4):713-23.
52. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2008;107(3):309-30.
53. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. Journal of clinical oncology. 2008;26(19):3153-8.

54. Rakha EA, Martin S, Lee AH, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2012;118(15):3670-80.
55. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, Burstein HJ, Edge SB, Goldstein LJ, et al. NCCN Task Force Report: estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2009;7(Suppl_6):S-1-S-21.
56. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1659-72.
57. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2007;131(1):18-43.
58. Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart M. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Annals of oncology*. 2005;16(11):1723-39.
59. Trihia H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, et al. Ki- 67 expression in breast carcinoma: Its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors—A surrogate marker? *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;97(5):1321-31.
60. Høst H, Lund E. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer*. 1986;57(11):2217-21.
61. Li X, Yang J, Peng L, Sahin AA, Huo L, Ward KC, et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2017;161(2):279-87.

62. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *Jama*. 2019;321(3):288-300.
63. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1233-41.
64. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network: National Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3. 2018 [Available from:
.https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
65. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2011;305(6):569-75.
66. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(19):2382.
67. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2015;16(3):266-73.
68. Group EBCTC. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The lancet*. 2011;378(9793):771-84.
69. Group EBCTC. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.

70. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(2):122-37.
71. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan H, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Elsevier; 2012.
72. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer Jr CE, Jacobs SA, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(23):2647.
73. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(22):2147-59.
74. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1673-84.
75. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet*. 2017;389(10075):1195-205.
76. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *New England Journal* 2011;365(14):1273-83.

ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 12.03.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme Kanseri Moleküler Sınıflamanın Demografik ve Histopatolojik Özellikler ve Sağlık İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mahmut Gümtüş			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Onkoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Retrospektif		<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0093	Tarih: 12.03.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 12.03.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme Kanseri Moleküler Sınıflamanın Demografik ve Histopatolojik Özellikler ve Sağkalım İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: