

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**2006-2007 YILLARINDA KÜRATİF AMAÇLI RADYOTERAPİ
ALMIŞ MEME KANSERLİ HASTALARIMIZIN KLİNİK
BAKIMDAN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özlem ESER KILINÇ

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Orhan SEZEN

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2013**

İÇİNDEKİLER

ONAY	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Meme Kanserinde Risk Faktörleri.....	3
2.3. Meme Kanseri Patolojik Sınıflandırması.....	7
2.4. Evreleme	10
2.5. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler	13
2.6. Meme Kanserinde Tarama- Görüntüleme, Klinik bulgular ve Tanı.....	16
2.6.1. Tarama-Görüntüleme.....	16
2.6.2. Klinik Bulgular	18
2.6.3. Tanı	18
2.7. Meme Kanserinde Tedavi.....	19
2.7.1. Primer veya Lokal - Bölgesel Tedavi	19
2.7.2. Adjuvan Kemoterapi.....	20
2.7.3. Monoklonal Antikor Tedavisi.....	22
2.7.4. Adjuvan Hormonal Tedavi	23
2.7.5. Radyoterapi.....	25
3. HASTALAR ve YÖNTEM	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	58

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 15.04.2013 tarih ve 129 sayılı yazısı ile **“2006-2007 Yıllarında Küratif Amaçlı Radyoterapi Almış Meme Kanserli Hastalarımızın Klinik Bakımdan Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi”** konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Özlem ESER KILINÇ tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'na görüşülmüş ve 02.05.2013 tarih ve 4 sayılı oturumunun 11 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'na 05.03.2013 tarih ve 1 sayılı oturumunun 7 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca sabırlarını benden esirgemeyerek bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ile aktaran, özellikle tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana koşulsuz yardımcı olan Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı ve tez hocam Yrd. Doç. Dr. Orhan SEZEN'e ;

Eğitimim boyunca bana destek ve yardımlarını esirgemeyen Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve tüm çalışanlarına;

Tezimin oluşmasındaki çok önemli katkılarından dolayı Dahiliye Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Hilal ALPCAN'a ve Radyoterapi Fizikçisi Yılmaz ŞAHİN'e;

Tezimin istatistiksel analizlerindeki değerli katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı'ndan Araş. Gör. Dr. Deniz YÜCE'ye;

Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen, kendi sağlıkları pahasına beni yetiştirip maddi ve manevi her sıkıntıda beni yalnız bırakmayan, hayatımın bugününü onlara borçlu olduğum değerli anneme, babama ve tüm aileme;

Asistanlık eğitimim süresince çocuklarından uzak olma özverisinde bulunarak bana destek olan sevgili eşime;

Ve son olarak da hayatımın anlamı, neşe kaynağım, zamanlarından çaldığım dünya tatlısı kızım IRMAK ve oğlum DOĞA'ya teşekkürlerimi bir borç bilirim.

ÖZET

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2006-2007 yıllarında küratif amaçlı radyoterapi almış meme kanserli hastaların epidemiyolojik, patolojik ve klinik bilgilerine retrospektif olarak ulaşılarak devam etmekte olan takip süreçleri ile birlikte klinik değerlendirmelerini yapıp literatüre uygunluk prognostik faktörler ve sağkalıma etkilerini incelemeyi amaçladık.

51 meme kanserli hastaya ait veriler anabilim dalı kayıtlarından dosya taraması yöntemiyle elde edildi. Hastaların eksik bilgilerine hastalar tek tek aranarak ve hastane bilgi sisteminden ulaşılmaya çalışıldı. Hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş grupları, başvuru yeri, yaşadığı yer), tıbbi öyküleri (gebelik sayısı, doğum sayısı, menapoz durumu, aile öyküsü, başvuru şikayeti, hastalık tarafı), patoloji rapor bilgileri (tümör patolojisi, yaygın DCIS varlığı, histolojik grade, nükleer grade, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör çapı, çıkarılan ve tutulan lenf nodu sayısı, cerrahi sınır, peritümöral yağ dokusuna invazyon, peritümöral lenfositik infiltrasyon, p53, östrogen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, Cerb b2), uygulanan cerrahi türleri, aldığı kemoterapi, hormonoterapi, radyoterapi bilgileri çıkarıldı.

Verilerin grafiksel gösteriminde tanımlayıcı veriler için pasta-dilim grafikleri, sağkalım verileri için Kaplan-Meier sağkalım eğrileri kullanıldı. Çalışmada gerçekleştirilen istatistiksel analizlerin tümü SPSS v15.0 yazılımı ile gerçekleştirildi, tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

Mevcut veriler itibarıyla gerçekleştirdiğimiz analizlerde hastalık T evresinin, hormonoterapi görmüş olmanın, metastaz varlığının, nüks varlığının ve remisyona girme durumlarının bu hastaların genel sağkalımları üzerine etkisi olan faktörler oldukları görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, prognostik faktörler, epidemiyoloji, sağkalım, radyoterapi

ABSTRACT

In this study, we aimed to conduct a clinical evaluation of the patients with breast cancer who underwent radiotherapy with curative intent in 2006 and 2007 at department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine at Atatürk University retrospectively retrieving their epidemiological, pathological and clinical information with patient current follow-up process and to investigate the conformity level of prognostic factors and their effects on survival to literature.

51 breast cancer patients' medical data were obtained by means of file survey at the department records. The missing information was attempted to obtain by means of patient call and the hospital database examination. The demographic information (gender, age groups, place of application, location of patient), patient's medical history (number of pregnancy, number of birth, status of menopause, family history, application complaint and disease region), pathology report information (tumor pathology, common DCIS presence, histological grade, nuclear grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, tumor diameter, number of total lymph nodes, number of positive lymph nodes, surgery limit, peritumoral fat tissue invasion, peritumoral lymphocytes infiltration, p53, estrogen receptor status, progesterone receptor status, Cerb b2, types of surgical treatment, chemotherapy period, information of hormonal therapy and radiotherapy of the patients were reviewed.

As for the graphical representation, pie-charts were employed for descriptive data, and for survival data, Kaplan Meier survival curves were used. The statistical analysis was conducted by means of SPSS V15.0 program, and the significance value was calculated at the level of $p < 0.05$

Given the research findings, t stage of the disease, receiving hormone therapy, metastasis presence, recurrence presence and remission status have been found to be effective factors in overall survival.

Key words: breast cancer, prognostic factors, epidemiology, survival, radiotherapy

KISALTMALAR DİZİNİ

ALND	: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
CTV	: Klinik Target Volüm
DKIS	: Duktal Karsinoma In Situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERT	:Eksternal Radyoterapi
ER	: Östrojen Reseptörü
EBCTCG	: Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group
GTV	: Gros Target Volüm
HER-2	: Human Epidermal Growth Faktör 2
LKIS	: Lobüler Karsinoma In Situ
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PR	: Progesteron Reseptörü
PTV	: Planlanan Target Volüm
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
RT	: Radyoterapi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. MKC Sonrası Meme RT'sinde Kol Pozisyonu	26
Şekil 2. MKC Sonrası Meme RT Alanı.....	26
Şekil 3. MRM Sonrası Göğüs Duvarı RT Alanı.....	27
Şekil 4. MKC Sonrası Meme RT'si Simülasyon Filmi.....	27
Şekil 5. MRM Sonrası Göğüs Duvarı RT'si Simülasyon filmi.....	27
Şekil 6. Meme RT'sinde Supraklavikuler Alan	28
Şekil 7. a-b Meme RT'sinde Supraklavikuler Alan Simülasyon Filmi ve Hasta Üzerinde Görünümü	29
Şekil 8. Meme RT'sinde Aksiller Alan	29
Şekil 9. Meme Kanserinde Konformal RT Volümleri	31
Şekil 10. Hastalara Ait Patolojik Tanıların Dağılımı	35
Şekil 11. Çalışma Grubu Hastaların Hayatta Olma Durumları	39
Şekil 12. Hasta Grubunun Genel Sağkalım Eğrisi	40
Şekil 13. T Evresine Göre Genel Sağkalım Tahminleri	43
Şekil 14. Hormonal Tedavi Görme Durumuna Göre Genel Sağkalım Eğrileri.....	45
Şekil 15. Metastaz Varlığına Göre Genel Sağkalım.....	46
Şekil 16. Remisyon, Nüks ve Metastaz Varlığına Göre Genel Sağkalım	47

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörleri.....	7
Tablo 2. Meme Kanserinin DSÖ Sınıflaması	8
Tablo 3. Meme Kanserinde Evreleme.....	13
Tablo 4. Meme Kanserinde Prognostik Ve Prediktif Parametreler.....	16
Tablo 5. Hastalara Ait Sosyodemografik Özellikler	33
Tablo 6. Hastaların Tıbbi Öykülerine Ait Özellikler	34
Tablo 7. Hastalara Ait Cerrahi İşlem Sonuçları	36
Tablo 8. Hastalara Ait Kemoterapi Bilgileri	38
Tablo 9. Hastalara Ait Radyoterapi Bilgileri	39
Tablo 10. Yaş Gruplarına Göre Genel Sağkalım Tahminleri	40
Tablo 11. Menopoz Durumlarına Göre Genel Sağkalım Tahminleri	41
Tablo 12. Aile Öyküsü Varlığına Göre Genel Sağkalım Tahminleri.....	41
Tablo 13. Gebelik Sayısına Göre Genel Sağkalım Tahminleri.....	42
Tablo 14. Doğum Sayısına Göre Genel Sağkalım Tahminleri	42
Tablo 15. T Evresine Göre Genel Sağkalım Tahminleri.....	42
Tablo 16. N Evresine Göre Genel Sağkalım Tahminleri	43
Tablo 17. Er, Pr ve Her2neu Pozitifliğine Göre Genel Sağkalım Tahminleri	44
Tablo 18. Hormonoterapi Öyküsüne Göre Genel Sağkalım Tahminleri	44
Tablo 19. Metastaz Öyküsüne Göre Genel Sağkalım Tahminleri	45
Tablo 20. Remisyon, Nüks ve Metastaz Varlığına Göre Genel Sağkalım Tahminleri ..	46

1. GİRİŞ

Meme Kanseri dünyada akciğer kanserinin ardından görülme sıklığı en yüksek kanser türüdür. Amerikan kadınları arasında her yıl 200.000'den fazla yeni teşhis edilen vaka ile en sık gözlenen malign hastalıktır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılı için tahmin edilen yeni olgu sayısı 192370 ve ölüm 40170 civarındadır (2).

Meme kanseri riskini artırabilen çeşitli iyi tanımlanmış faktörler mevcuttur. Bunlar; aile öyküsü, nulliparite, erken menarş, geç menapoz, postmenapozal kadında obezite, yüksek endojen östrodiol düzeyi, ileri yaş ve kişisel in situ veya invaziv meme kanseri öyküsüdür. Çocuk sahibi olma riski azaltırken erken ilk doğum yaşı ve artan doğum sayısı ve emzirme muhtemelen koruyucu etkiye sahiptir. Hem oral kontraseptifler hem de hormon replasman tedavileri küçük de olsa risk artışı getirmektedir. Alkol tüketimi riski artırır, fiziksel aktivite ise muhtemelen koruyucudur (3, 4). Lenf nodu durumu ve tümör büyüklüğü meme kanseri rekürrensi ve genel sağkalım açısından en önemli prognostik faktörlerdir (5, 6). Diğer prognostik faktörleri tümör gradı, lenfatik ve vasküler invazyon, Ki-67 proliferasyon markırı, teşhis anında hastanın yaşı, östrojen ve progesteron reseptör durumu, HER-2/neu durumu, uPA, PAI-1, genetik profil oluşturur (7).

Özellikle son yıllarda erken evre meme kanserli olgularda sayısız diyebileceğimiz biyolojik prognostik faktör üzerinde durulmaktadır (8). En sık raslanan histolojik tip infiltratif duktal karsinomdur. Tübüler karsinom, müsinoz (kolloid) karsinom nadiren metastaz yapar. Aksiller lenfatik tutulum ile lokal rekürrens artmakta ve dolayısıyla genel sağkalım azalmaktadır. Aksiller lenf nodlarının durumu diğer faktörlerden bağımsız olarak prognozu belirleyen bir faktördür (9). Nodül negatif hastalarda tümör boyutu meme kanseri nüksünü öngörmeye en güçlü olan faktördür (8). Meme kanserinin sol memede daha fazla olduğu klasik bir bilgidir. Multipl odakta tümörün yayılması prognostik olarak kötü bir faktördür. Patolojik değerlendirmenin standart bir parçası olan diferansiyasyon derecesi (grad) birçok araştırmacı tarafından hastalığın gidişini belirleyen güçlü bir faktör olarak kabul edilmektedir (9). Tümörün indiferansiye olması, nekroz varlığı, histolojik ve nükleer grad yüksekliği genel sağkalımı azaltır (10). Östrojen reseptör (ER) durumunun prognostik bir faktör olarak değerlendirilebileceği ilk kez 1977 yılında belirtilmiştir. Çok sayıda hasta içeren uzun

takipli çalışmalarda ER(+) hastalarda ER(-) lere göre daha uzun bir hastaliksız sağkalım süresi olduğu gözlenmiştir. Östrojen ve progesteron hormon reseptörü negatif olan hastalarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki hormonoterapiye yanıt azdır ve bu da genel sağkalımı düşürür (11).

Meme kanseri tedavisinde cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi tedavileri uygulanmaktadır. Meme kanserinin primer tedavisi cerrahi tedavidir (12, 13). Birçok çalışma gerek hormonoterapi gerekse kemoterapinin kullanılmasının lokal-bölgesel kontrole, hastaliksız ve genel sağkalıma katkısının olduğunu göstermiştir. Adjuvan tedavi premenopozal ve postmenopozal hastalarda mortalite riskini %20-25 düşürmüştür (14). Lenf nodu negatif hastalar da lenf nodu pozitif hastalar gibi adjuvan tedaviden yarar görmüştür. Ancak lenf nodu pozitif hastaların nüks riski daha yüksek olduğu için sistemik tedaviden yararlanma oranı daha yüksektir. EBCTCG'nin 1998 yılında yaptığı metaanalizde kemoterapi alan ve almayan hastalar karşılaştırılmış lenf nodu tutulumu ve ER durumuna bakılmaksızın kemoterapi alan grupta rekürrenste ve ölüm hızında azalma olduğu görülmüştür (15). Radyoterapi meme kanseri tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Erken evre meme kanserinde kemoterapi ve hormonoterapi ile 10 yıllık sağkalım %70-80'lere ulaşırken, lokal kontrol uzun yaşam süresi olan bu hastalarda ciddi bir problem olmuştur. Bunun üzerine yapılan metaanalizlerde postoperatif radyoterapinin lokal kontrolü arttırdığı gösterilmiştir (16, 17). Meme koruyucu cerrahi uygulanmış hastalarda postoperatif meme ışınlanması bugün için rutin bir uygulamadır. Mastektomi sonrası radyoterapi endikasyonları ise T3 (>5cm tümör), T4 (cilt-toraks duvarı invazyonu) veya Evre 3 tümör, pektoralis fasya invazyonu, pozitif cerrahi sınır, aksillada gros ekstrakapsüler yayılım varlığı, 4 veya daha fazla lenf nodu metastazı, yetersiz aksiller diseksiyon, gros rezidüel hastalıktır (18).

Atatürk Üniveristesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2006-2007 yıllarında küratif amaçlı radyoterapi almış meme kanserli hastalarımızın epidemiyolojik, patolojik ve klinik bilgilerine retrospektif olarak ulaşarak devam etmekte olan takip süreçleri ile birlikte klinik değerlendirmelerini yapıp literatüre uygunluk, prognostik faktörler ve sağkalıma etkilerini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık malign tümör olup dünyada akciğer ve mide kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen kanserdir. Dünyada kadınlarda toplam kansere bağlı ölümün %14.1'inden sorumludur. Tüm dünyada tahmini meme kanseri yeni olgu sayısı 2002 yılında 1.5 milyon olarak bildirilmiştir. Bunların da yarısından fazlasını Kuzey Amerika ve Avrupa gibi endüstrileşmiş ülkeler oluşturmaktadır (19, 20). Amerikan kadınları arasında her yıl 200.000'den fazla yeni teşhis edilen vaka ile en sık gözlenen malign hastalıktır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılı için tahmin edilen yeni olgu sayısı 192370 ve ölüm 40170 civarındadır (2). Kadınlardaki tüm kanserlerin yaklaşık %32'sini ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %16'sını meme kanseri oluşturur. Erkek meme kanseri tüm meme kanserlerinin %1'den azını oluşturur ve 100 binde 2.5 oranında görülmektedir (19). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın verileri ve Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun veri tabanındaki olgular incelendiğinde ülkemizin batısında meme kanseri insidansının doğusuna oranla yaklaşık 2 kat fazla olduğu görülmektedir. Ülkenin batısı ile doğusu arasındaki sıklık farkının Türkiye'nin batı bölgelerindeki yaşam tarzının batı toplumlarındakine benzerliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (21). Ülkemizde de meme kanseri sıklığı tüm dünyada olduğu gibi artmaktadır. 2006 yılında meme kanseri sıklığı 37,3/100.000 iken son yıllarda Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen çalışmalara göre bu oranın 50/100.000'e ulaştığı tahmin edilmektedir (22).

2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür (23).

1. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk/etnisite gibi)
2. Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk tam dönem hamilelik yaşı, menapoz yaşı, laktasyon, infertilite, düşük yapma)
3. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphelenilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları)
4. Çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey, vb.)

5. Diğer faktörler (Kişisel meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi)

1. Demografik özellikler: Cinsiyet, öncelikli risk faktörüdür. Kadın: erkek 135:1'dir (24). Kadın cinsiyeti kadar yaşın ilerlemesi de en önemli risk faktörlerinden bir tanesidir (23). Yaş 35'den 65'e ilerlerken meme kanserinde 6 kat artış olmaktadır (24). Meme kanseri insidansı 30 yaşına kadar oldukça düşükken (<25/100.000), sonrasında 80 yaşına kadar lineer bir artış gösterir ve 80 yaşında 500/100.000'lere kadar çıkar. 65 yaşın üstündeki kadınlarda, 65 yaşın altındaki kadınlarla karşılaştırıldığında meme kanseri için görece risk 5,8 kat daha fazladır (25). Türkiye'de de meme kanserli vakaların sadece %5'nin 35 yaş altında görüldüğü belirtilmiştir (26). Meme kanseri beyaz kadınlarda zenci kadınlara oranla %20 daha fazla olmasına rağmen mortalite oranları zenci kadınlarda daha fazladır. Etnik farklılıkların büyük oranda yaşam tarzı ve sosyoekonomik durumdan kaynaklandığı düşünülmektedir (23).

2. Reprodüktif öykü: Uzun süre kesintisiz menstrüel siklus riski artırır (27). 45 yaşından önce menapoza giren kadınlarda 55 yaşından sonra menapoza giren kadınlara göre yaşam boyu meme kanseri riski yarı yarıyadır (28). Toplam ovulatuvar siklus sayısında azalma koruyucu olabilir (29). Nulliparite riski %30 artırır. 30 yaşına kadar çocuk sahibi olmamış kadınlarda ilk çocuğuna 20 yaşından önce sahip olan kadınlara oranla meme kanseri riski 2 kat artar (30). İnfertilitenin meme kanseri riskini azalttığı yönündeki veriler ve infertilite tedavisinin meme kanseri riskini ne yönde etkilediği çelişkilidir (31, 32). İndüklenmiş veya spontan düşük yapmanın meme kanseri ile bir ilişkisi gösterilememiştir (33, 34). Laktasyon meme kanseri riskini azaltmaktadır (35, 36).

3. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphelenilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonu): Meme kanseri olgularının %5-10'unun ailesel olduğu bilinmektedir (37, 38). Aile öyküsü varlığı meme kanseri açısından önemli bir risk faktörüdür. Bir tane birinci derece akrabada meme kanseri olması meme kanseri riskini 1.8 kat artırır. İki tane birinci derece akrabada meme kanseri varlığı ise bu riski 2.9 kat artırır. Meme kanserine yakalanmış olan akrabaya 30 yaşından önce tanı konmuş ise risk 2.9 kat, 60 yaşından sonra tanı konmuş ise risk 1.5 kat artar.

Kalıtısal meme kanseri ile ilişkili çeşitli genler tanımlanmıştır. Bunlar içinde en önemlileri HBOC (Hereditary Breast/Ovarian Cancer) sendromundan sorumlu BRCA1/BRCA2, LiFraumeni sendromundan sorumlu TP53 ve Cowden sendromundan sorumlu PTEN genleridir (39). Meme kanserinde BCRA1 (kromozom 17q21 bölgesinde lokalize) ve BCRA2 (kromozom 13q12 bölgesinde lokalize) tümör supressör genleri ailesel meme ve over kanseri ile ilişkili olarak gösterilen iki önemli gen dir. 35 yaşından önce meme kanseri teşhis edilen kadınların %6.2' sinde BRCA1 mutasyonları saptanmıştır. BRCA1 mutasyonlarının büyük çoğunluğu orta ve yüksek riskli aile bireylerinde gösterilmiştir. BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonlu bireyler yaşamları boyunca %40 ile %85 arasında meme kanseri gelişme riskine sahiptirler (4, 41, 42, 43). Meme kanseri p53 tümör supressör gen mutasyonu ile oluşan Li-Fraumeni sendromunun bir parçası olarak kolon, over ya da uterus gibi diğer kanserlerle birlikte de gözlenebilir. Ayrıca hücre siklusunda DNA tamirinde görevli olan CHK-2 genindeki mutasyon da ailesel ve sporadik meme kanseri olgularında gösterilmiştir. Bu gen mutasyonu erkeklerde 10 kat, kadınlarda ise 2 kat daha fazla meme kanseri riski oluşturur (44).

4. Çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi (RT), hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey, vb.): Özellikle 15-30 yaşları arasında meme dokusuna iyonizan radyasyon maruziyeti meme kanseri açısından tehlikelidir. 40 yaşından sonraki tarama amaçlı çekilen mamografiler meme kanseri riskini arttırmamaktadır. Özellikle Hodgkin lenfomalı mantle bölge ışınlaması yapılmış olan kadınlarda RT'den 15-30 yıl sonra meme kanseri riski önemli derecede artmaktadır. Hastalar tedaviden 10 yıl sonra ya da 35 yaşından itibaren mamografilerle takip edilmelidir (45).

Birçok çalışmada menapozdan sonra hormon replasman tedavisi ile meme kanseri riskinde artış olduğu gösterilmiştir. 5 yıldan fazla hormon replasman tedavisi alanlarda risk daha belirgindir. Kullanım süresi arttıkça risk artar. Tedavi bırakıldıktan sonra ise risk azalmaya başlar. Tek başına östrojen replasman tedavisi alanlara göre kombine hormon replasman tedavisi alanlarda risk daha fazladır. En az 5 yıl boyunca östrojen ve progesteron içeren hormon replasman tedavisi alan kadınlarda almayanlara göre meme kanseri için görece risk 1,3 kat artmıştır (26, 46). Meme kanseri riski

oluşturan başka bir faktör olarak alkol tüketimi gösterilmiştir. Burada tüketilen alkol miktarı arttıkça riskin arttığı saptanmıştır. Alkol DNA tamirinde bozukluğa veya koruyucu besinlerin alınmasında azalmaya neden olarak meme kanseri riskini arttırmaktadır. Günde 1 double veya daha az (yaklaşık 12 gr) alkol tüketimi meme kanseri gelişiminde anlamlı bir risk artışına yol açmazken günde 2 double ve üzeri alkol alanlarda olmayanlara göre meme kanseri için görece risk 1,2 kat artmıştır (26).

Postmenapozal obezite, fiziksel aktivitede yetersizlik, karbonhidrattan zengin beslenme, sigara kullanımı, vitamin B12 ve folat eksikliği de meme kanseri gelişiminde etkili diğer risk faktörleridir (46).

5. Diğer faktörler: Memenin proliferasyonsuz benign lezyonlarıyla (apokrin metaplazi, kist, periduktal mastit, fibrosis, fibroadenom, skuamöz metaplazi) meme kanseri arasında hiçbir ilişki bulunmamaktadır. Bununla birlikte memenin atipik proliferasyonlu olmayan lezyonlarında (sklerozan adenozis, apokrin adenozis, papilloma, atipisiz hiperplazi) 1,5-2 kat, atipik proliferasyonlu lezyonlarında ise 4-5 kat artmış meme kanseri riski tanımlanmıştır (47).

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörleri.

Majör Risk Faktörleri	Tartışmalı (Şüpheli) Risk Faktörleri
BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları Li-Fraumeni sendromu İleri yaş Batı kültüründe yaşam biçimi Birinci derece akrabalarda meme ya da over kanseri öyküsü Atipik hiperplazi İyonize radyasyona maruziyet Önceki meme kanseri teşhisi	Psikosomatik faktörler Yüksek yağ diyeti Kompleks fibroadenoma Düşük sıklıkta elektromanyetik alanlara maruziyet
	Meme Kanseri Riskini Azaltan Faktörler
	20 yaş öncesi ful-term gebelik Artmış gebelik sayısı 45 yaş öncesi overiektomi öyküsü Düzenli egzersiz (özellikle adolesan ve erken yetişkin döneminde) Emzirme
Orta Derecede Risk Faktörleri	
Erken menarş Geç menapoz Nulliparite Yüksek sosyoekonomik düzey Alkol alımı Obezite (yalnızca postmenapozal kadında) Sakıncalı mammografik parankimal görünüm Önceden uterus, over ve kolon kanseri teşhisi Atipi olmaksızın hiperplazili benign meme hastalığı Oral kontraseptif	Etkisi Olmayanlar
	Meme büyüklüğü Proliferatif değişiklik olmaksızın fibrokistik hastalık Sigara içimi Organoklorin maruziyet

2.3. Meme Kanseri Patolojik Sınıflandırması

Meme kanserinin patolojik sınıflandırmasında en yaygın Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması kullanılır (48, 49) (Tablo 2).

Tablo 2. Meme Kanserinin DSÖ Sınıflaması

İnvaziv Olmaya Kanser
Duktal Karsinoma in situ Lobüler Karsinoma in situ
İnvaziv Kanser
İnvaziv duktal karsinom İnvaziv lobüler karsinom Müsinöz karsinom Meduller karsinom Papiller karsinom Tübüler karsinom Adenoid kistik karsinom Sektertuvar (junenil) karsinom Apokrin karsinom Metaplastik karsinom İnflamatuvar karsinom Diğerleri
Meme Başının Paget Hastalığı

İnvaziv Olmayan Kanser:

Karsinoma in situ, duktus ve lobuler asinüsü tutan, proliferen olan ancak bazal membranı geçmeyen, invazyon yapmamış malign epitelyal hücrelerin varlığıdır. Karsinoma in situ; duktal karsinoma insitu (DKIS) ve lobuler karsinoma in situ (LKIS) olarak iki gruba ayrılır. DKIS fiziksel muayene bulguları olmayan hastalarda tarama amaçlı çekilen mamografide tipik mikrokalsifikasyon kümeleri şeklinde saptanır. LKIS’da mamografik bulgular nadirdir ve genellikle yapılan biyopsiler sonrasında rastlantısal olarak saptanır (50). DKIS tanısı alanlarda sonrasında infiltran duktal karsinoma gelişme riski 8-10 kat artar ve bu oran komedo DKIS’da daha yüksek olabilir (51). LKIS genelde multisentriktir. Aynı memede kanser gelişme riski %10-17 iken karşı memede kanser gelişme riski %10-25’dir. LKIS’da klinik ve mammografik bulgu yoktur (52). Primer LKIS tanısı alan hastalar çoğunlukla premenapozal dönemdedir (53).

İnvaziv Kanser: İnvaziv meme kanserleri çevre dokulara invazyon gösteren ve uzak bölgelere metastaz yapmaya meyilli olan tümörlerdir (54).

İnvaziv Duktal Karsinom: İnvaziv duktal karsinom memenin en sık görülen malign tümörüdür. Meme kanserlerinin yaklaşık %75'i invaziv duktal karsinomdur. Meme kanserlerinin çoğunun köken aldığı gibi invaziv duktal karsinom da terminal duktal lobüler ünitelerden kaynaklanmaktadır (54, 55, 56). Prognoz grad, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve östrojen-progesteron ve c-erbB-2 durumuna göre değişiklik gösterir (54, 55).

İnvaziv Lobüler Karsinom: İnvaziv lobüler karsinom varyantlarıyla birlikte tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (57). Makroskopik olarak düzensiz infiltratif ya da iyi sınırlı olabileceği gibi bazen lezyon çıplak gözle görülmeyebilir. Sık kalsifikasyonun görülmeyişi, diffüz büyüme ve multifokal olabilmesi mamografide saptanmasını zorlaştırır. Çeşitli çalışmalarda bilateral karsinom %6-28 oranında görülür. İnvaziv lobüler karsinomun metastaz kapasitesi invaziv duktal karsinoma göre daha fazladır (55).

İnflamatuvar Karsinom: İnvaziv duktal karsinomun spesifik alt grubunda bulunur. Meme kanserinin en agresif gidişli olanıdır. Meme kanserinin %1-3 kadarını oluşturur. Meme derisinde ödem, diffüz eritem ve kahverengi endürasyonun oluşturduğu portakal kabuğu görünümü (peau d'orange) vardır. Primer olarak evre IIIB kanserdir (58).

İnvaziv Duktal Karsinomun Spesifik Alt Tipleri: Müsinöz karsinom, medüller karsinom, papiller karsinom, tübüler karsinom ve inflamatuvar karsinom yer alır. Müsinöz karsinom olguların %2'den azını oluşturur ve ileri yaş kadınlarda görülür. Aksiller lenf nod metastazı daha az olup prognozu daha iyidir. Medüller karsinom tüm invaziv duktal karsinomların yaklaşık %5'ini oluşturur ve daha genç yaşlarda gözlenir. Klasik infiltratif duktal kansere göre prognozu daha iyidir. Papiller karsinom tüm invaziv meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Yaşlılarda görülme eğiliminde olup klasik invaziv duktal karsinomdan daha iyi prognoza sahiptir. Tübüler karsinom tüm invaziv meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. İnvaziv duktal karsinomun en iyi differansiye şeklini oluşturur (50).

Paget Hastalığı (Meme Başının Paget Hastalığı): Meme başı epidermisinde paget hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Bu hücreler iri, yuvarlak ya da oval

intraepidermal hücreler olup, iri nükleusları, geniş, berrak stoplazmaları vardır. Meme başı çevresinde egzematöz değişiklikler ile karakterizedir. Birçok görüş Paget Hastalığını duktal karsinoma in situ'nun bir varyantı olarak kabul eder. Prognozu invaziv komponentin varlığına göre değişir (50).

2.4. Evreleme

Evrelemede tümör nod metastaz (TNM) evrelemesi kullanılır (59).

Primer Tümör

TX- Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 - Primer tümöre ait bulgu yok

Tis - Karsinoma in situ

Tis (DKIS)- Duktal karsinoma in situ

Tis (LKIS)- Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget)- Meme başının altta yatan meme dokusunun invaziv karsinomu ve/veya karsinoma in situ (DKIS ve /veya LKIS) tanısıyla ilişkili olmayan Paget Hastalığı. Altta yatan parankimin Paget Hastalığı ile ilişkili karsinomları boyuta göre sınıflandırılmalı ancak Paget Hastalığının varlığı işaret edilmelidir.

T1 - Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm

T1mi -Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm

T1a -Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm

T1b - Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤ 10 mm

T1c -Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm

T2 -Tümörün en büyük çapı >20 mm fakat ≤ 50 mm

T3 -Tümörün en büyük çapı >50 mm

T4 -Herhangi bir boyuttaki tümörün direk göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu vardır.

T4a- Yalnız pektoral kas yapışıklığını/invazyonunu içermeyen göğüs duvarı tutulumu vardır.

T4b-İnflamatuvar karsinom için gerekli olan özellikleri karşılamayan, ciltte ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodülleri ve/veya ödem vardır.

T4c-T4a ve T4b

T4d- İnflamatuvar karsinom

Klinik Lenf Nodu

cNX- Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış v.s.).

cNO- Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

cN1- İpsilateral mobil seviye 1, 2 aksiller lenf nod(lar)a metastaz.

cN2- İpsilateral klinik olarak fiks veya yığın yapmış seviye 1, 2 aksiller lenf nodu metastazı veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp ipsilateral internal mammarian nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz.

cN2a- İpsilateral birbirlerine veya diğer yapılara fiks (yığın yapmış) veya yapışık seviye 1, 2 aksiller lenf nodu metastazı.

cN2b- Klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp sadece ipsilateral internal mammarian nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz.

cN3- Seviye 1, 2 aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikuler (seviye 3 aksiller) lenf nod(lar)a metastaz veya klinik olarak seviye 1, 2 aksiller lenf nodu metastazı kanıtı ile birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nod(lar)da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklavikuler lenf nod(lar)a metastaz.

cN3a- İpsilateral infraklavikuler lenf nod(lar)a metastaz.

cN3b- İpsilateral internal mammarian lenf nod(lar)a ve aksiller lenf nod(lar)a metastaz.

cN3c- İpsilateral supraklavikuler lenf nod(lar)a metastaz.

Patolojik Lenf Nodu

pNX- Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

pN0- Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak tanımlanmamıştır.

pN0(i-)- Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, IHC negatif.

pN0(i+)- Bölgesel lenf nod(lar)da 0.2mm'den büyük olmayan malign hücreler (H&E veya IHC ile saptanan, ITH dahil).

pN0(mol-)- Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak yoktur, moleküler bulgular (RT-PCR) negatiftir.

pN0(mol+)- Moleküler bulgular (RT-PCR) pozitifdir, ancak bölgesel lenf nodu metastazı histoloji veya IHC ile saptanmamıştır.

pN1- Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı ve/veya sentinal lenf nodu biyopsisi ile saptanmış ancak klinik olarak saptanmamış internal mammarian lenf nodu metastazı vardır.

pN1mi- Mikrometastazları vardır (0,2mm'den büyük ve/veya hiçbiri 2.0 mm'den daha büyük olmayan 200'den fazla hücre).

pN1a- 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı, 2.0 mm'den daha büyük olan en az bir adet metastazı vardır.

pN1b- İnternal mammarian nodlarında mikro metastazları veya sentinal lenf nodu biyopsisinde saptanan fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır.

pN1c- 1-3 adet aksiller lenf nodu ve internal mammarian lenf nodu mikrometastazları veya sentinal lenf nodu biyopsisinde saptanan fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır.

pN2- 4-9 adet aksiller lenf nodu veya aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanabilen internal mammarian lenf nodu metastazı vardır.

pN2a- 4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı (2.0 mm'den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti).

pN2b- Aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı vardır.

pN3- 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu veya infraklavikuler (seviye 3 aksiller) lenf nodu veya bir veya daha fazla pozitif seviye 1, 2 aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu veya 3'ten daha fazla aksiller lenf nodu mikrometastazı veya sentinal lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazları vardır.

pN3a- 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu (2.0 mm'den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti) veya infraklavikuler (seviye 3 aksiller) lenf nodu metastazı vardır.

pN3b- Bir veya daha fazla aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu ve internal mammarian lenf nodu mikrometastazı veya sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır.

pN3c- İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazları vardır.

Uzak Metastaz

M0- Uzak metastazın klinik veya radyografik kanıtı yok.

cM0(i+)- Klinik veya radyografik olarak uzak metastaz kanıtı yoktur fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri vardır.

M1- Klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış 0.2 mm'den büyük saptanabilir uzak metastazlar vardır.

Tablo 3. Meme Kanserinde Evreleme

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

2.5. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Prognostik faktörler meme kanseri tanısı ya da cerrahisi sırasında tespit edilen faktörlerdir. Hastanın ve hastalığın toplam sağkalımı, hastaliksız sağkalımı ve lokal kontrolü ile ilgili bilgiler verir. Prediktif faktörler ise tümörün tedavisinde yanıtı ya da yanıtı belirlenmeyen faktörlerdir (60). Meme kanserinde evre çok güçlü bir prognostik faktördür.

Meme kanserinin evrelendirilmesi hastalığın anatomik yaygınlığını değerlendirmek ve tedavinin tipini belirlemek için gereklidir. Evrelemede tümörün boyutu (T), lenf nodu metastazının olup olmaması (N) ve uzak metastazın olup olmamasını (M) esas alan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (54).

Meme kanserinde bilinen en önemli prognostik faktör aksiller lenf nodu tutulumunun olup olmadığıdır. Lenf nodu pozitifliği sistemik tümör metastazı ve dolayısı ile prognoz hakkında bilgi verir. Lenf nodu pozitif hastalarda 10 yıllık sağkalım %25-30 azalır (60).

İnvaziv tümörlerin aksine in-situ (non-invaziv tümörlerde) aksiller tutulum oranı çok düşüktür. (%2-3 oranında). Hastaların yaşam süreleri ile tutulan lenf nodu sayısı arasında sıkı bir ilişki vardır. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Aksilla negatif olan hastalarda 10 yılda nüks oranı %20, 4 veya daha fazla lenf nodu pozitif olanlarda %71, 13 veya daha fazla lenf nodu pozitif olanlarda %87'dir. Bu bilgilere dayanarak tutulan nod sayısı arttıkça tedavide başarısızlık oranı da artmaktadır denilebilir (61).

Aksiller evrelemede güvenilirlik bakımından en az 10 nod disseke edilmesi gerekir. Ancak "sentinel nod" biyopsi tekniğinin cerrahi pratikte yerini bulmasıyla birlikte aksiller disseksiyon hakkındaki klasik görüşler de değişim göstermiştir. Bu görüşe göre meme kanser hücreleri anatomik bir sırayla aksiller nodları tutmakta yani genelde öncelikle tümör yatağını drene eden 1-3 nod tutulmakta sonra diğerlerine geçmektedir. Bu nedenle sentinel nod pozitif olan olgularda diğerlerinin de pozitif olma olasılığı doğar. Sentinel nodların negatif olması halinde rutin aksiller disseksiyondan vazgeçilebilir (62). Histolojik olarak aksillası negatif olgularda sağkalım için en iyi prognostik gösterge tümörün büyüklüğüdür (63).

Primer tümörün boyutu ne kadar büyük olursa yerel ve bölgesel yayılım, dolayısı ile sistemik yayılım sıklığı da artacaktır. Lenfovasküler tutulum ve artmış nekroz diğer kötü prognostik parametrelerdendir (60). Vasküler invazyon erken lokal rekürrens ve uzak metastazın önemli bir belirleyicisidir (55). Histolojik grad da önemli bir prognostik parametredir. Grad 3 en kötü prognozu taşır.

Yaş bağımsız bir prognostik faktördür. Genç hastalarda prognoz yaşlılara göre daha kötüdür. En kötü prognoz 30 yaş altı hastalarda gözlenir. 30 yaş altında risk 45-50 yaşa göre iki kat artmıştır (60).

Steroid hormon reseptörü varlığı ER, PR prognostik özellik taşımakta ve endokrin tedavi için prediktif belirleyici olarak adjuvan ve metastatik meme kanserinde önemli bir yer tutmaktadır (60, 64). Hormon reseptörlerinin pozitifliği hormon tedavisine cevap ile ilişkilidir ve reseptör belirlenmesi standarttır (65). ER ve PR pozitif tümörler hormonal tedaviye yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler (66). ER ve PR pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha fazladır. ER pozitif tümörlerde hormon tedavisine %55-60, ER negatif tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır. Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt %75-80'e ulaşmaktadır (55).

HER-2 (Epidermal Growth Factor Receptor-2), (Cerb-B2) büyüme faktörü olup meme kanseri için prognostik ve prediktif özelliği vardır. Meme kanserli hastaların yaklaşık %20-25'inde pozitiftir. HER-2 pozitif meme kanserli hastaların daha kötü seyrettiği, az diferansiye, ER/PR negatif tümörler olduğu bilinmektedir. Ayrıca antrasiklin dışı kemoterapi ajanlarına ve tamoksifene dirençten de sorumludur. HER-2 pozitif hastaların antrasiklinlere, spesifik hedefleyici tedavi olan Transtuzumab'a (Anti-HER2) ve aromataz inhibitörlerine yanıtı daha iyidir (60, 64).

Yüksek proliferasyonlu tümörler kötü prognostik özellik taşırlar. DNA ploidi analizi, S faz fraksiyon analizi, timidin labeling index, Ki-67 ve mitotik indeks, tümör 17 proliferasyon kapasitesini ölçen metodlardır. Yapılan çalışmalarda proliferasyon belirleyicilerin, kötü tümör diferansiyasyonu, ER, PR negatifliği ve kötü sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yüksek proliferasyon kapasiteli tümörler kemoterapiye iyi cevap verir ve bu açıdan prediktif özellik taşır (60, 64).

Tablo 4. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Parametreler

Metastaz Potansiyeli Prediktif Parametreleri
<ul style="list-style-type: none"> • TNM evresi • Aksiller lenf nodu durumu • Histolojik alt tipler • Anjiyogenez belirleyicileri • Hücre proliferasyon belirleyicileri • Onkogen ve büyüme faktörü gen ekspresyonları • Proteaz ekspresyonu
Organ Spesifik Metastaz Prediktif Parametreleri
<ul style="list-style-type: none"> • PTHrP ekspresyonu • Vimentin ekspresyonu • Kemik iliği mikrometastazı • L-myc polimorfizmi
Tümör Büyüme Hızı Prediktif Parametreleri
<ul style="list-style-type: none"> • Tümör diferansiyasyonu (Grad) • Östrojen ve Progesteron reseptörleri • HER2/neu, EGFR, mutant p53, Cyclin-D • Proliferasyon belirleyicileri (mitotik indeks, timidin, labeling indeks, S-faz fraksiyonu) • Ki-67, PCNA
Sistemik Tedavi Etkinliği İçin Prediktif Parametreler
<ul style="list-style-type: none"> • ER ve PR pozitifliği • Cerb-B2 (HER-2) pozitifliği • p53 mutasyonu • BCL-2 ekspresyonu • ppg ekspresyonu (P Glikoprotein)

2.6. Meme Kanserinde Tarama- Görüntüleme, Klinik Bulgular ve Tanı

2.6.1. Tarama-Görüntüleme

2009 yılındaki American Cancer Society önerilerine göre kadınların 20-39 yaş arası 3 yılda bir, 40 yaşından itibaren her yıl düzenli olarak meme muayenesi yaptırması gerekmektedir. Bunun yanında diğer sağlık taramalarının yapılması, aile hikayesinin alınması ve aylık kendi kendine meme muayenesi önerilmektedir. 40 yaşından itibaren mammografi ile yıllık tarama önerilmektedir.

Meme kanserinde erken tanı ölüm riskini azaltır. Erken evrede teşhis ile daha az agresif cerrahi tedavi, daha az agresif adjuvan tedavi ve daha geniş tedavi seçenekleri sağlanır. BRCA mutasyonu olan, öncesinde RT almış olan veya yüksek riskli kadınlarda ise meme kanseri taramasının 30 yaşından itibaren mamografi veya meme MRG yapılması önerilmektedir (67).

Mamografi her iki memenin iki yönlü (mediolateral oblik ve kraniokaudal) X ışını incelemesidir. Mamografi kadınlarda meme kanserinin taramasında ve tanısında kullanılan oldukça duyarlı ve maliyet-etkin bir yöntemdir. Erkeklerde meme kanseri insidansı çok düşük olduğundan mamografi tarama amaçlı değil tanı amaçlı kullanılmaktadır. Meme kanserinin tanısında mamografinin duyarlılığı %70 ve özgüllüğü %92 civarındadır (68). Mammografi meme kanserini ekarte etmek amacıyla kullanılmaz. Mamografide %10-30 yanlış negatiflik söz konusu olduğu için ele gelen tüm lezyonlara biopsi yapılmalıdır (69). Yavaş büyüyen tümörler fizik muayene ile palpe edilebilecek çapa ulaşmadan 2 yıl önce mamografi ile saptanabilmektedir. Meme kanseri ile ilişkisi en kuvvetli olan ve meme kanserinde en sık görülen mamografi bulgusu küme yapmış polimorfik mikrokalsifikasyonların bulunmasıdır. Şüpheli kitlesi olan hastaya mamografik bulgular ne olursa olsun biyopsi yapılmalıdır. Mamografik bulguların normal olması her zaman meme kanserini ekarte ettirmez. Şüpheli bir lezyon olduğunda fizik muayene ve ultrasonografi (USG) ile de değerlendirme yapılması gerekir (70).

Ultrasonografi seçilmiş hastalarda mamografiye ek olarak kullanıldığında yararlı bir görüntüleme yöntemidir. Ancak tarama amacıyla etkinliği gösterilememiştir. Ultrasonografi günümüzde kistik solid ayırımının yapılması, yoğun meme paterni nedeniyle mamografide görülmeyen palpabl kitlelerin saptanması, yerleşimi nedeniyle mamografide saptanamayan kitlelerin değerlendirilmesi, genç hastalarda, gebe veya laktasyonda olan hastalarda palpabl kitlelerin araştırılması, aksiller lenfadenopatilerin değerlendirilmesi, apse tanısı ve girişimsel yöntemlerde kılavuz olarak kullanılmaktadır. Ultrasonografi noninvaziv ve genellikle ağrısızdır. USG günümüzde çoğu merkezde uygulanmaktadır ve diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha ucuzdur. İyonizan radyasyon içermez, sağlık problemine yol açmaz, sık tekrarlanabilir ve biyopsi gibi minimal invaziv yöntemlere yol göstericidir (71).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yüksek riskli meme kanserlerinde kullanılabilir ancak tüm popülasyona uygulanamaz (70). Memeye özel MRG kullanımı BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonu taşıyıcıları gibi bilateral hastalık riski yüksek olan kadınlarda tedavi sonrası izlem ve tarama için bir seçenek olarak düşünülebilir (72). Meme implantı olanlarda, önceden lumpektomi olan veya radyoterapi (RT) alan hastalarda MRG faydalıdır. Manyetik rezonans görüntülemenin duyarlılığı mamografiden daha yüksektir ancak özgüllüğü daha düşüktür (70).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) atipik lezyonlarda uygulanabilir. Ancak MRG ve mammografiden daha az duyarlıdır. Genel olarak PET' in asıl kullanım alanı metastaz taramalarıdır (70, 73).

2.6.2. Klinik Bulgular

Hastaların en sık şikayeti ele gelen ağrısız kitledir (70, 74). Hastaların %80'i bu şikayet ile başvurur. Meme ağrısı hastaların yaklaşık %10' unda bulunur. Daha nadir semptomlar; meme başından akıntı, erozyon, meme başında çekinti, genişleme, kızarıklık, genel katılık ve meme başının yer değiştirmesi ve meme derisinde meydana gelen değişikliklerdir (75). Nadiren aksiller kitle, kolda şişlik ilk semptom olabilir. Sırt ağrısı, kemik ağrısı, kilo kaybı, sarılık gibi sistemik metastaz bulguları da nadiren başlangıç semptomu olarak görülebilir. Memede kitle en sık %60 oranında üst dış kadranda görülürken, %15 üst iç kadranda, %15 alt dış kadranda, %5 alt iç kadranda, %5 ise areola etrafında görülür (70).

2.6.3. Tanı

Meme kanserinin tanısı biyopsi ile çıkartılmış dokunun patolojik olarak incelenmesine dayanır. Kanser tanısı tümörün histolojik veya sitolojik tanısı konulmadan yapılamaz (70). Fizik muayenede veya mamografide saptanan bütün şüpheli lezyonlara biyopsi yapılmalıdır (75). Klinik olarak kanser olduğu düşünülen lezyonların %60' ı benignidir. Klinik olarak benign olduğu düşünülen lezyonların ise yaklaşık %30' u maligndir. Bu nedenle bütün meme kitlelerine histolojik olarak tanı konmalıdır (70, 75).

Fibrokistik hastalık, fibroadenom, intraduktal papillom, lipom ve yağ nekrozu ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken lezyonlardır (70). Adölesanlarda meme kitlesi

sıklıkla fibroadenoma bağlıdır. 25-40 yaş grubunda görülen meme kitlelerinin yaklaşık %25'i fibroadenom, yaklaşık %10'u maligndir. 35-55 yaş grubunda malignite oranı %35'dir. 55 yaşın üzerindeki meme kitlelerinde ise malignite riski %85' i bulmaktadır. Kistik kitleler solid kitlelerden iğne biyopsisi ile kolaylıkla ayırt edilir. Kanlı sıvıya neden olan veya aspirasyon ile tümüyle kaybolmayan kistler biyopsi ile değerlendirilmelidir. Meme başında çekinti olması durumunda Paget karsinomu mutlaka akla gelmelidir (74).

2.7. Meme Kanserinde Tedavi

Meme kanseri tedavisi lokal hastalığın cerrahi, radyasyon veya her ikisi ile tedavisini ve sistemik hastalığın sitotoksik kemoterapi, endokrin tedavi, biyolojik tedavi veya bunların kombinasyonlarıyla tedavisini kapsar (75). Evre I, II ve III meme kanseri tedavisinde seçilecek kemoterapi tartışmalı olmakla birlikte evre I, II ve III hastalarda standart tedavi, cerrahi tedaviyi takiben adjuvan sistemik tedavi veya radyoterapidir.

Neoadjuvan tedavi cerrahi öncesi kemoterapi ile tümör çapını küçültmeye yönelik uygulanan bir tedavi şeklidir. Bu tedavi ile mastektomi gereken hastalara lumpektomi yani meme koruyucu cerrahi yapılabilme şansı doğar (70). Primer tedaviden sonra uygulanan tedavinin (adjuvan tedavi) sistemik nüks riskini azalttığı ve genel sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Adjuvan tedavi kemoterapi (KT) ve hormonoterapi (HT), radyoterapi, biyolojik tedavi veya bunların kombinasyonundan oluşmaktadır (75, 76).

2.7.1. Primer veya Lokal - Bölgesel Tedavi

İnvaziv meme kanserlerinin primer lokal tedavisi mastektomi veya lumpektomi (meme koruyucu cerrahi) ve takiben radyoterapidir.

Mastektomi ile meme koruyucu cerrahinin karşılaştırıldığı çalışmalarda genel sağkalımda farklılık gösterilememiştir (75,76). Ancak mastektomi ile daha az lokal nüks görülmüştür (77).

Erken evre meme kanserli hastalarda tercih edilen tedavi meme koruyucu cerrahi ve radyoterapidir. Evre I ve II meme kanserli hastalarda lumpektomi ve aksiller diseksiyon sonrası radyoterapi, modifiye radikal mastektomi (MRM) kadar etkili bir

yöntemdir. Tümörün çapı meme koruyucu cerrahinin yapılıp yapılamayacağını belirleyen en önemli parametredir. 5 cm'nin altında ise meme koruyucu cerrahi yapılabilir (75). Kabul edilebilir kozmetik sonuçlara ulaşmak için mevcut tümörün çıkarılmasına imkan verecek yeterli miktarda meme dokusu bulunmalıdır. Yani geniş tümör çapı meme koruyucu cerrahi açısından tek başına kontrendikasyon değildir. Subareolar tümörlerin de deformitesiz çıkartılması zordur ama bu da meme koruyucu cerrahi için kontredikasyon değildir. Meme koruyucu cerrahi için rölatif kontredikasyonlar; klinik olarak tanımlanan birden fazla alanda yerleşim gösteren tümör varlığı, göğüs duvarı, deri, meme başı ve etrafındaki deriye fikse olmuş tümörlerdir. Aksiller lenf nodu diseksiyonu aksiller nüksleri önlemede faydalıdır (70, 78). Aksiller lenf nodu değerlendirmesi adjuvan tedavinin yönlendirilmesi açısından da önemlidir (75).

Erken evre meme kanserli hastaların büyük çoğunluğunda standart tedavi modifiye radikal mastektomi (MRM)'dir. MRM; memenin, derinin, meme başının, areolanın, pektoralis fasianın ve aksiller lenf nodlarının çıkartılmasından oluşur. MRM'nin en önemli avantajı hastaların büyük kısmında radyoterapiye gereksinim olmamasıdır. Ama çok sayıda lenf nodu tutulumu varsa radyoterapi yapılmalıdır. Mastektominin en önemli dezavantajı fizyolojik ve kozmetik sonuçlarıdır. Radikal mastektomide meme altındaki pektoral kas da çıkarılır. Aksiller lenf nodu diseksiyonu infiltratif olmayan tümörlerde nadir lenf nodu metastazı yapmaları nedeniyle endike değildir (70).

2.7.2. Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan tedavi 10 yıllık dönemde artmış nüks riski olan hastalara önerilir. Bu grup; patolojik tümör çapı 1 cm ve üzerinde olan invaziv duktal ve lobüler karsinomları ve tümör çapı ile histolojik bulgularına bakılmaksızın aksiller lenf nodu metastazı olan hastaları içerir (76). Aksiller lenf nodu negatif olan hastalarda da %25 ihtimalle mikroskopik metastatik hastalık görülmektedir (70). Bu nedenle lenf nodu negatif olan yüksek riski hastalarda da adjuvan tedavi endikasyonu vardır. Adjuvan sistemik tedavi orta ve yüksek risk gruplarındaki hastalara önerilmektedir. Kemoterapi nüks riskini azaltır ve genel sağkalımı artırır. Bu etkisini hem lenf nodu negatif hem de pozitif hastalarda gösterir (76). Kombinasyon tedavileri tek ajan ile yapılan tedaviden daha

etkilidir (75). Adjuvan tedavi hastanın aksiller lenf nodu durumuna, tümör çapına, derecesine, reseptör durumuna, HER2/neu durumuna, yaşına, performansına ve eşlik eden sistemik hastalık durumuna göre seçilmelidir (70, 79). Meme kanserinde tedavi küratif veya palyatif olabilir. Erken meme kanserlerinin çoğunluğunda kür elde edilebilir. Evre I, II ve III hastalıkta küratif tedavi yaklaşımları uygulanır. Lokal ileri evre meme kanserleri (T3, T4) ve inflamatuvar meme kanserinde de kür şansı bulunmaktadır (70, 80).

Kemoterapi ilaçları 1970'li yıllarda ilk kez meme kanserinde kullanılmıştır. 1980'li yıllarda antrasiklinler tedaviye katılmıştır (doksorubisin-adriamisin, epirubisin, daunorubisin, idarubisin, mitoksantron). 1990'ların sonunda dosataksel ve paklitaksel taksanlar tedaviye eklenmiştir (75, 76).

Günümüzde adjuvan tedavide çeşitli kemoterapi protokolleri uygulanmaktadır. Bunlar arasında 6 kür dosataksel, adriamisin, siklofosfamid (TAC), 4 kür adriamisin, siklofosfamid (AC) ile sonrasında 4 kür paklitaksel, 6 kür siklofosfamid, epirubisin, fluorourasil (CEF), 4 kür siklofosfamid, adriamisin, 5 fluorourasil (CAF), 4 kür dosataksel, siklofosfamid (TC) gibi çeşitli kemoterapi rejimleri bulunmaktadır (78). Kemoterapi kombinasyonları tek ajanlı tedavilerden daha üstündür. Genellikle antrasiklin içeren tedaviler tercih edilmektedir. Antrasiklinlerin diğer ajanlarla kombinasyonu, antrasiklin içermeyen kombinasyonlara göre daha uzun sağkalım sağlamaktadır. Randomize çalışmalar ile siklofosfamid, adriamisin, fluorourasil (CAF) ve siklofosfamid, epirubisin, fluorourasil (CEF) tedavi protokollerinin klasik siklofosfamid, metotreksat, fluorourasil (CMF) tedavisinden üstün olduğu gösterilmiştir. Öte yandan antrasiklinlerin kardiyak toksisite ve lösemi gibi komplikasyonları vardır (75, 76). Antrasiklin ve taksanlar metastatik meme kanserli hastalarda en etkili ajanlar olduğundan antrasiklin ve taksan kombinasyonu erken evre meme kanserinde de kullanıma girmiştir (76).

Paklitaksel lenf nodu pozitif meme kanseri olan hastalarda adjuvan tedavide sıklıkla kullanılmaktadır. Hormon reseptörü pozitif ve negatif tümörlerde de durum aynıdır. Yüksek riskli lenf nodu negatif hastalar da taksanlar ile tedavi edilmelidir (75). HER-2 pozitif metastatik meme kanserinde taksan ve trastuzumab kombinasyon rejiminin klinik etkinliği kanıtlanmıştır (81). Adjuvan kemoterapinin uygulanma süresi

tartışmalı olmakla beraber mevcut öneriler 3 ile 6 ay arasında değişmektedir. Taksanların eklenmesi ile kemoterapi süresi 6 aya kadar uzamaktadır. Kemoterapi sıklığının arttırılarak toplam sürenin kısaltılmasının standart tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak tolere edilmesi zor bir rejim olması nedeniyle nüks riski yüksek olan hastalarda veya performansı yüksek genç hastalarda tercih edilir (70).

2.7.3. Monoklonal Antikor Tedavisi

Trastuzumab insan epidermal growth faktör reseptör 2 (HER-2) tirozin kinazı hedefleyen bir monoklonal antikordur (75, 76). HER-2 proteini hücre proliferasyonunu, anjiojenez, invazyonu, metastazı ve hücrenin ölümsüzlüğünü düzenler.

Trastuzumab insan tümör hücrelerinin HER-2 overekspresyonunu inhibe ederek hücrelerin proliferasyonunu azaltır (79). Erken evre HER-2 pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde de trastuzumab kullanımının sağkalımı iyi yönde etkilediği ve meme kanserinde nüks riskini azalttığı gösterilmiştir (70). HER-2 pozitif metastatik hastalıkta taksanlar ile birlikte kullanımı ile iyi sonuçlar elde edilmektedir (81). Trastuzumab tek ajan aktivitesine sahiptir ve kemoterapiye dahil edildiğinde sağkalımı iyileştirir (82). Trastuzumab hastaliksız sağkalımı tümör çapına, tipine, pozitif lenf nodu sayısına hormon reseptör durumuna ve hastanın yaşına bağlı olmaksızın artırmaktadır (83, 84). Trastuzumab tedavisinin kemoterapi ile birlikte mi yoksa kemoterapiden sonra mı verilmesinin daha faydalı olacağı tartışmalıdır. Genel uygulama kemoterapi sonrasında verilmesi şeklindedir. Antrasiklinlerle trastuzumabın birlikte verilmesinin kardiyotoksisite oranlarını artırması bu tercihte etkili olmaktadır (85).

Trastuzumab daha önceden antrasiklin almış hastalarda ve kombine antrasiklin tedavisi almış olanlarda kardiyotoksiktir. Kalp yetmezliği 1 yıllık adjuvan Trastuzumab ile tedavi edilen hastaların %1 ila 4'ünde gözlemlenmiştir (86, 87). Trastuzumab kullanan yaklaşık % 25 hastada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'den daha fazla azalır. Bu düşüş genellikle tedaviye başladıktan sonraki ilk 6 ayda görülür. Bununla birlikte kardiyotoksisite birçok hastada geri dönüşümlüdür. Vakaların çoğunda kardiyak disfonksiyon kalp yetmezliği tedavisi ile kontrol altına alınabilir (88). Bevacizumab; vasküler endotelial growth faktöre (VEGF) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Yapılan bir çalışmada sadece paklitaksel alan grup ile karşılaştırıldığında bevacizumab paklitaksel kombinasyonunun daha etkili olduğu gösterilmiştir (70).

Lapatinib oral olarak alınan küçük bir molekül olup hem HER-1 hem de HER-2'yi inhibe eden bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Trastuzumab dirençli HER-2 pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (89). Lapatinib ayrıca beyin metastazı olan HER-2 pozitif meme kanserinin tedavisinde de kullanılmaktadır (84). Meme kanseri tedavisinde kullanılan monoklonal antikolar arasında pertuzumab ve neratinib de bulunmaktadır (86).

2.7.4. Adjuvan Hormonal Tedavi

Meme kanseri patogeneğinde hormonal nedenler önemli rol oynamaktadır. Uzun süreli ve artmış östrojen maruziyeti meme kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (75, 76). Hormon reseptör durumunun belirlenmesi meme kanserinin patolojik değerlendirmesinde en önemli faktörlerden biridir. Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) durumu tanı anındaki biyopsi ile belirlenmelidir. Meme kanserinin yönetiminde ER ve PR'nin varlığı veya yokluğu kritik öneme sahiptir. Reseptör pozitif olan hastalar reseptör negatif olan hastalardan farklı olarak hormonal tedavi alabilmektedirler (70). Östrojen veya progesteron reseptörü pozitif olan hastalarda hastanın yaşı, lenf nodu durumu veya adjuvan kemoterapi uygulanacak olup olmamasından bağımsız olarak adjuvan endokrin tedavi planlanmalıdır (90). Adjuvan hormonal tedavi hastalık nüksünü azaltmada etkilidir. Menopozal duruma bakılmaksızın ER pozitif tümörlerde hormonal tedavi mortaliteyi %25 oranında azaltır. Hormonal tedavi aynı memedeki nüks ile birlikte diğer memedeki meme kanseri gelişim riskini de azaltır. Ayrıca endokrin tedaviden sonra yaygın hastalığın büyüme hızı da azalır (70). Hormon reseptörü negatif olan hastalarda endokrin tedavinin faydası yoktur. Hormon reseptörlerinin kemoterapiye cevap ile ilişkisi yoktur. Hormonal tedaviye cevabı değerlendirmede PR durumu, ER durumundan daha duyarlıdır (70,75). Endokrin tedavinin seçimi hastanın menopoz durumuna bağlıdır. Son menstrüasyon periyodundan sonra bir yıl geçmiş hastalar postmenopozal, bir yıldan daha az zaman geçmiş hastalar premenopozal kabul edilirler. Tedaviye cevap oranları postmenopozal ve premenopozal kadınlarda eşittir. Tedaviye endokrin tedavi ile başlanmış ise primer hormonal tedavi olarak isimlendirilir. Kemoterapi, radyoterapi gibi diğer tedavi seçeneklerini takiben başlanmış endokrin tedaviler sekonder veya tersiyer hormonal tedavi olarak isimlendirilirler (70).

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri tedavisinde başlıca iki tip endokrin tedavi uygulanır:

1. Antiöstrojenler (tamoksifen); östrojenin östrojen reseptörü ile bağ kurmasını engeller.
2. Aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol, ekzemestan); östrojen biosentezindeki son biyolojik basamak olan aromatazasyonu inhibe ederek östrojen üretimini azaltırlar (75, 76, 78, 91).

Tamoksifen potent bir selektif östrojen reseptör düzenleyicisidir (SERM). Nonsteroidal yapıya sahip olup meme kanseri hücreleri gibi seçilmiş dokular üzerinde antitümöral etki gösterirken, kemik, yağ doku, uterus gibi diğer dokularda östrojenik etkiye sahiptir (76).

Premenopozal hastalarda en sık kullanılan hormonal tedavidir (70). Tamoksifen bir taraftan meme kanseri hücrelerindeki antitümöral etkileri ile hastalıksız sağkalımı uzatmakta ve diğer memede kanser gelişim riskini %40'a kadar azaltmakta iken diğer taraftan östrojenik etkileri ile kemik mineral dansitesini iyileşme sağlamakta ve lipid profili üzerindeki olumlu etkiler göstermektedir (76, 92). Tamoksifenin yan etkileri ise vajinal kuruluk, sıcak basmaları, tromboemboli (%1-2), endometrium kanseri ve katarakt riskinde artıştır (76). 5 yıl boyunca adjuvan tamoksifen tedavisi alan hormon reseptör pozitif hastalarda, almayanlar ile karşılaştırıldığında nüks riskinde %41, mortalite riskinde %34 azalma görülmüştür (92).

Hormon reseptörü pozitif tümörlerde tamoksifen, yaşa, menopoz durumuna, diğer prognostik faktörlere, daha önce alınan kemoterapilere, HER-2/neu durumuna bakılmaksızın etkilidir (70). Ancak potansiyel tümör direnci ve tedaviye dirençli olma nedeniyle klinik etkinliği azalabilir. Ayrıca ilacın zayıf östrojenik etkileri nedeniyle çeşitli komplikasyonlar görülebilir (92). Toremifen bir tamoksifen analogudur. Tamoksifen ile benzer özelliklere ve yan etkilere sahiptir. Ancak endometrium kanseri riski tamoksifene göre daha azdır (70, 93).

Aromataz inhibitörleri hormon reseptörü pozitif meme kanserli postmenopozal kadınlarda tamoksifenin bir alternatifidir (75, 92). Aromataz inhibitörleri tamoksifen tedavisi bittikten sonra veya 2-3 yıl tamoksifen tedavisi kullanıldıktan sonra

kullanılabilir (70). Östrojen reseptörüne agonistik etkileri yoktur. Tamamen antiöstrojenik etki gösterirler. Tamoksifen direnci olan hastalarda tercih edilebilir. Klinik çalışmalar 5 yıllık adjuvan aromataz inhibitörü tedavisinin en az tamoksifen kadar etkin ve daha iyi tolere edilebilir olduğunu ortaya koymuştur (92, 93).

En sık kullanılan aromataz inhibitörleri anastrozol, letrozol ve eksemestandır. Anastrozol ve letrozol nonsteroidal, eksemestan ise steroidal yapıdadır (76). Östrojenik etkilerinin olmaması nedeniyle endometrium kanseri, tromboembolik olaylar ve sıcak basması gibi yan etkileri yoktur (70,76). Ancak osteoporoz riskini artırabilirler. Meme kanseri tedavisinde kullanılan diğer hormonal ajanlar ise bir progestasyonal ajan olan megestrol asetat, bir androjen olan fluoksimesteron, bir östrojen reseptör antagonisti olan fulvestrant, LHRH agonisti leuprolid ve Gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonisti goserelindir (76). GnRH analogları kimyasal over ablasyonu amacıyla da kullanılabilirler (70).

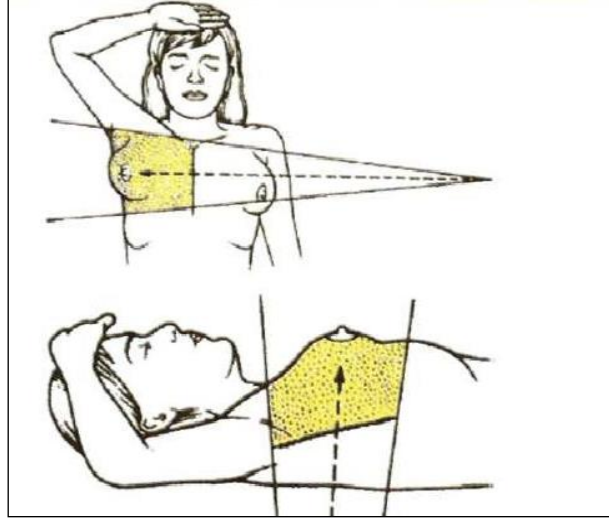
2.7.5. Radyoterapi

Meme kanserinde evreye bağlı olarak radyoterapi, lokorejyonel rekürrens riskini azaltır, sağkalımı artırır ve semptom palyasyonu sağlar. Erken evre meme kanserinde MKC sonrası RT tedavinin mutlak bir komponenti kabul edilmektedir (94). Reçt ve ark. meme ışınlanmasını tümör eksizyonu sonrası 16 haftadan daha uzun süre geciktirmenin daha yüksek bir meme relaps insidansına yol açtığına işaret etmişlerdir (95). Daha ileri evre olgularda adjuvan RT'nin lokal yineleme riskini azalttığı ve aksilla metastazı yapmış olgularda sağkalımı artırdığı bilinmektedir (96).

MKC Sonrası Meme ve MRM Sonrası Göğüs Duvarı RT'si

Meme bordu kullanılmalı ve olgunun eli bordun tutacağını baş üzerinde tutmalıdır. Periferik lenfatikler ışınlanmayacaksa olgu elini başının üzerine de koyabilir. Meme konturu ve orta hat telle filmde görünür duruma getirilmelidir. MKC skarı ve varsa dren bölgeleri tel vb. maddelerle filmde görünür duruma getirilmelidir (Şekil 1).

Meme bordu basitçe bir eğik düzlemdir ve meme düzlemi ile yer düzlemini paralel hale getirerek akciğerlerin fazla doz almasını engeller, setup kolaylığı oluşturur ve doz homojenizasyonuna yardımcı olur (97).



Şekil 1. MKC Sonrası Meme RT'sinde Kol Pozisyonu

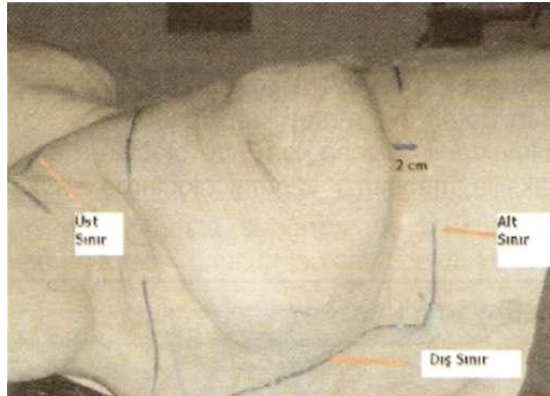
Üst sınır: Meme üst sınırından geçecek şekilde (genellikle 1. interkostal aralıktan geçer ancak meme yapısına göre klavikulaya dek çıkılabilir). Supraklavikuler alan da ışınlanıyorsa bu alanın alt sınırı meme RT alanının üst sınırındadır ve genellikle 2. interkostal aralıktan geçer.

Alt sınır: İnframammaryan sulkusun 2 cm altı (MRM + ise, diğer memeye göre).

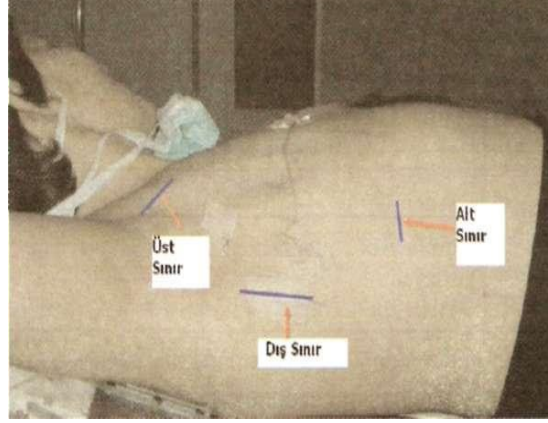
Dış sınır: Midaksiller hat veya meme dokusunun 2 cm dışı.

İç sınır: Orta hat (sternum ortası). İç sınır internal mammarian lenf nodları da ışınlanacaksa orta hattın 1cm dışından geçer (Şekil 2,3).

Boost Alanı: Boost yapılacaksa skarından her yönde 1-2 cm güvenlik sınırı ile çizilir. MKC sırasında madeni klips kullanıldıysa filmde klipslerden 1-2 cm uzaktan geçecek şekilde boost alanı çizilir (97).



Şekil 2. MKC Sonrası Meme RT Alanı

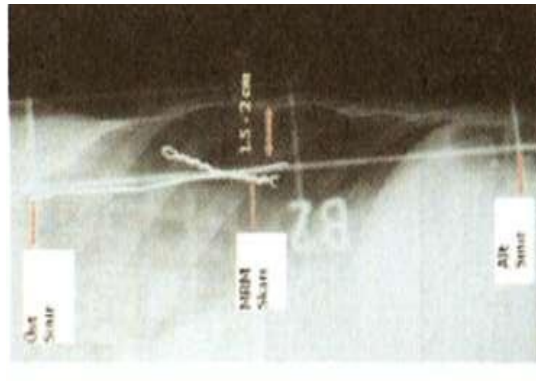


Şekil 3. MRM Sonrası Göğüs Duvarı RT Alanı

Mastektomi skarı tamamen alan içinde olmalı. Akciğer dokusu maksimum 1.5-2 cm içerilmelidir (Şekil 4,5).



Şekil 4. MKC Sonrası Meme RT'si Simülasyon Filmi



Şekil 5. MRM Sonrası Göğüs Duvarı RT'si Simülasyon Filmi

Periferik Lenfatik Alanları 1: Supraklavikuler Alan

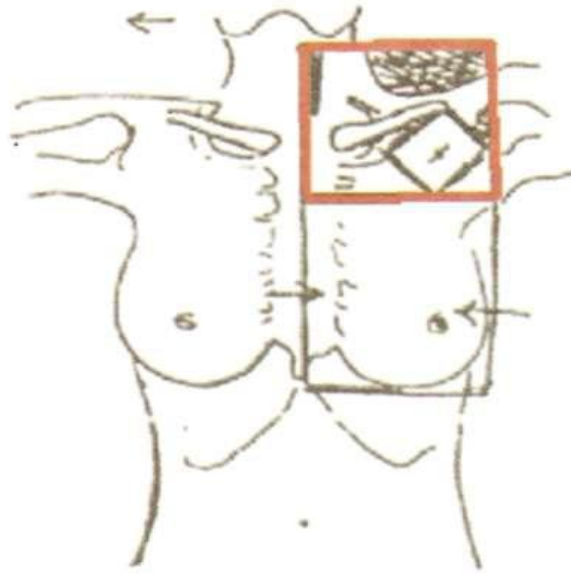
Üst Sınır: Supraklavikuler fossayı içerecek şekilde akromioklavikuler eklem veya T1 vertebra üzeri veya 1.kosta üzeri.

Alt Sınır: Meme / göğüs duvarı alanının üst sınırı.

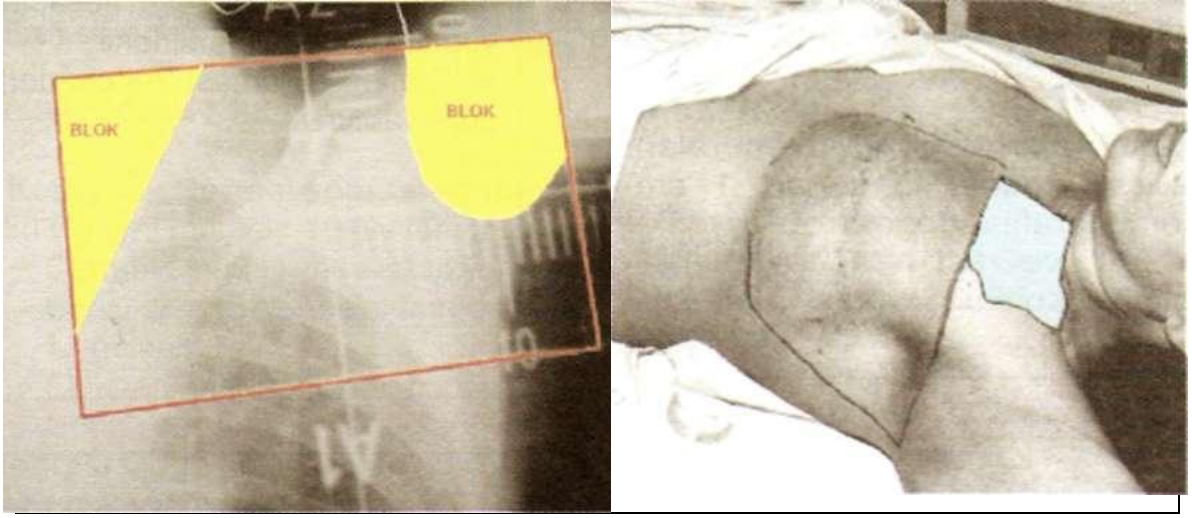
İç Sınır: Simülasyon filminde orta hat. Hasta üzerinde ise suprasternal çentiğın 1 cm ötesindedir.

Dış Sınır: Humerus başının 1/3 dış kısmından geçecek şekilde humerus başı korunur.

M. spinalis ve özofagusu koruma amaçlı, 10°-15° dışa doğru açı verilerek tek alan şeklinde planlanır. SSD; LİNAK kullanılacaksa 100 cm, Co60 kullanılacaksa 80-100 cm olmalıdır. Supraklavikuler alan ile meme alanları ortogonal planlamalardır ve alan birleşiminde sıcak- soğuk alanları engellemek için; asimetrik kolimasyon, diverjans uyum tekniği gibi yöntemler kullanılmalıdır (97) (Şekil 6,7).



Şekil 6. Meme RT'sinde Supraklavikuler Alan



Şekil 7. a-b Meme RT'sinde Supraklavikuler Alan Simülasyon Filmi ve Hasta Üzerinde Görünümü

Periferik Lenfatik Alanları 2: Aksiller Alan

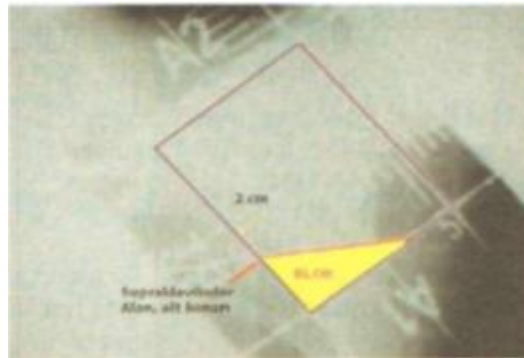
Üst Sınır: Klavikulaya teğet.

Alt Sınır: Supraklavikular alanın alt sınırınıdır ve meme RT alanına giren kısım korunur.

İç Sınır: Akciğer dokusunu 1.5-2 cm içerir.

Dış Sınır: Supraklavikular alanın dış sınırıyla aynı.

Aksiller alan ön tarafta çizilir ancak arkadan tek alan olarak ışınlanır. Aksiller alana uygulanacak doz supraklavikular alan ışınlanırken aksillanın eksik kalan dozu tamamlanacak şekilde hesaplanır (97) (Şekil 8).



Şekil 8. Meme RT'sinde Aksiller Alan

Periferik Lenfatik Alanları 3: İnternal Mammarian Alan

Üst Sınır: Supraklavikuler alan alt sınırı.

Alt Sınır: Altıncı interkostal aralık. Alt kadran tümörlerinde daha aşağıya indirilebilir.

İç Sınır: Orta hattan hastalıklı meme tarafına 4 cm

Dış Sınır: Orta hattan normal meme tarafına 1 cm

Ayrı bir alan değil de meme alanına dahil edilirse meme iç kenarı 1 cm sağlam meme tarafına doğru uzatılır. Alt ve üst alan sınırları yukarıda belirtildiği gibidir.

İnternal mammarian lenfatikler ışınlanacaksa meme veya göğüs duvarı planlaması yapılırken planlaması yapılmalıdır. Işının geliş açısı, alan boyutu ve kullanılacak enerji izodoz hesaplaması yapıldıktan sonra belirlenir. Doz hesaplaması 2-4 cm derinliğe göre yapılır.

Meme Radyoterapisinde Doz - Fraksiyonasyon – Enerji

MKC sonrası 1,8-2 Gy fraksiyon dozunda 50 Gy tüm meme ve 10 Gy tümör yatağına (boost) verilir. Cerrahi sınır (+) ve re-eksizyon yapılamıyorsa boost dozu 14 - 16 Gy'dir. Boost 9 - 18 MeV elektron enerjileriyle yatak derinliğine göre % 90 izodoza uygulanır. Elektron enerjisi yoksa boost foton enerjileriyle de uygulanabilir. Derin yerleşimli tümör yatağı varsa boost tanjanisyel alanlarla da verilebilir. MRM sonrası göğüs duvarına 46-50 Gy uygulanır. Fasya ve/ veya cilt tümör (+) (T4) ise 50 Gy + MRM skarına 10 Gy boost yapılır. Boost 2 cm güvenlik sınırı ve 4-6 MeV elektron enerjisiyle uygulanır. Periferik lenfatiklere ise 50 Gy radyoterapi uygulanır (97).

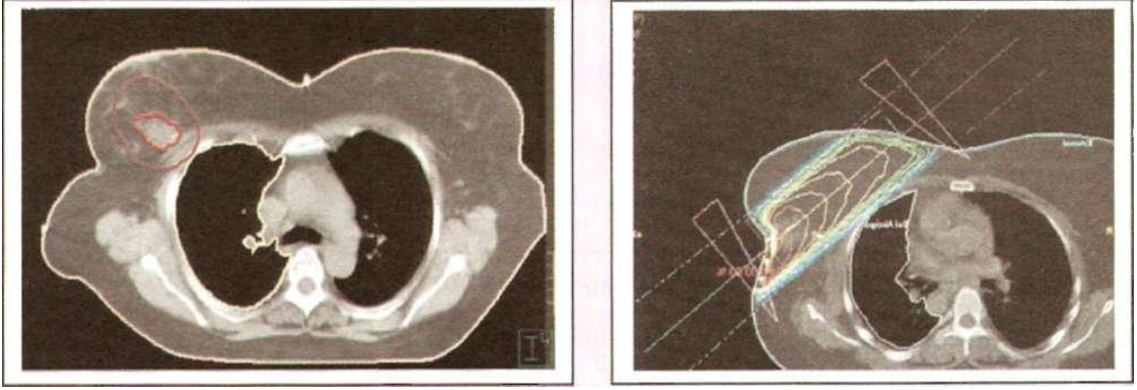
Konformal RT Volümleri

CTV 1 (Tümör yatağı): Opere olgularda klipsleri içerecek şekilde.

CTV 2: Tüm meme veya göğüs duvarı

CTV 3: Supraklavikuler alan + aksiller lenfatikler ± internal mammarian lenfatikler.

PTV: CTV + 1.5 cm (98) (Şekil 9)



Şekil 9. Meme Kanseriinde Konformal RT Volümleri

3. HASTALAR ve YÖNTEM

2006-2007 Yılları Arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Küratif Amaçlı RT Görmüş Meme Kanserli Hastaların Klinik Değerlendirmesi" başlıklı çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 02.05.2013 tarih ve 4 sayılı oturumunun 11 nolu kararı ile onaylandı.

51 meme kanserli hastaya ait veriler anabilim dalı kayıtlarından dosya taraması yöntemiyle elde edildi. Hastaların eksik bilgilerine hastalar tek tek aranarak ve hastane bilgi sisteminden ulaşılmaya çalışıldı. Hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş grupları, başvuru yeri, yaşadığı yer), tıbbi öyküleri (gebelik sayısı, doğum sayısı, menapoz durumu, aile öyküsü, başvuru şikayeti, hastalık tarafı), patoloji rapor bilgileri (tümör patolojisi, yaygın DCIS varlığı, histolojik grade, nükleer grade, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör çapı, çıkarılan ve tutulan lenf nodu sayısı, cerrahi sınır, peritümöral yağ dokusuna invazyon, peritümöral lenfositik infiltrasyon, p53, östrogen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, Cerb b2), uygulanan cerrahi türleri, aldığı kemoterapi, hormonoterapi, radyoterapi bilgileri çıkarıldı.

Çalışmada hastalara ait sosyodemografik ve klinik verilerden kategorik olanların gösteriminde her bir kategorideki olgu sayıları ve görülme sıklıkları (n, %) kullanıldı, sayısal verilerin gösteriminde ise ortalama, standart sapma ya da ortanca, %95 güven aralıkları kullanıldı. Tanımlayıcı verilerle yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda çapraz tablo istatistiklerinden faydalanıldı. Hastalara ait sağkalım verilerinin analizinde ise Kaplan-Meier metodu, sağkalım sürelerinin kategorize edilebilen parametrelere göre karşılaştırması Log-rang analizi ile gerçekleştirildi.

Verilerin grafiksel gösteriminde tanımlayıcı veriler için pasta-dilim grafikleri, sağkalım verileri için Kaplan-Meier sağkalım eğrileri kullanıldı.

Çalışmada gerçekleştirilen istatistiksel analizlerin tümü SPSS v15.0 yazılımı ile gerçekleştirildi, tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 38'i Erzurum'dan (%74,5), 13'ü ise il dışından başvuran (%25,5) toplam 51 hastaya ait veriler incelenmiştir. Hastaların 1 tanesi erkek idi (%2) ve tüm grubun ortalama yaşı $50,5 \pm 10,5$ yıldır. Tanı anındaki yaş grupları değerlendirildiğinde 8 hastanın 40 yaşının altında (%15,7), 17 hastanın 40-49 yaşları arasında (%33,3), 16 hastanın 50-59 yaşları arasında (%31,4) ve 10 hastanın da 60 yaş veya üzerinde olduğu (%19,6) görüldü. Bu hastaların 40'ı (%78,4) kent merkezinde yaşamakta iken 4 tanesi kasabada (%7,8) ve 7 tanesi de (%13,7) köyde yaşamakta idi. Hastalara ait sosyodemografik bilgiler Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastalara Ait Sosyodemografik Özellikler

		n	%
Cinsiyet	Kadın	50	98
	Erkek	1	2
Yaş grupları	< 40	8	15,7
	40-49	17	33,3
	50-59	16	31,4
	>=60	10	19,6
Başvuru yeri	Erzurum	38	74,5
	İl dışı	13	25,5
Yaşadığı yer	Şehir	40	78,4
	Köy	7	13,7
	Kasaba	4	7,8

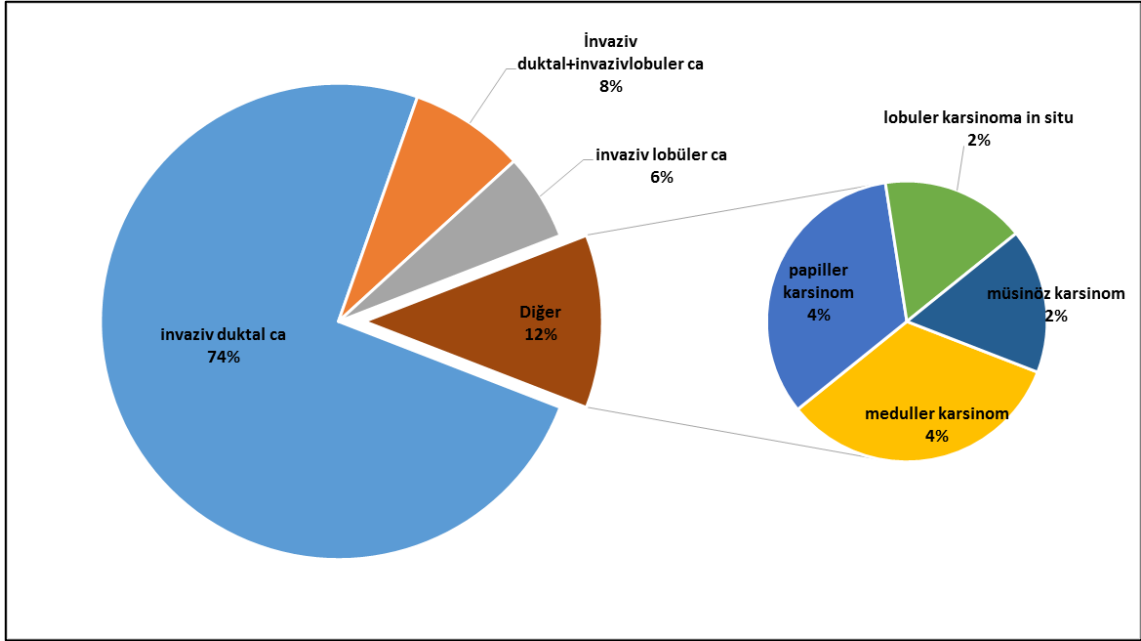
Hastaların tıbbi öyküleri değerlendirildiğinde 9 hastanın hiç gebeliğinin olmadığı (%17,6), 2 hastanın 1 kez gebelik geçirdiği (%3,9), 5 hastanın 2 gebeliği olduğu (%9,8) ve 27 hastanın da 3 ve üzerinde gebeliği olduğu (%52,9) görüldü, 8 hastanın ise gebelik durumlarına ait verilere ulaşılamadı. İki hasta (%3,9) 1 kez doğum yapmış, 9 hasta iki kez doğum yapmış (%17,6), 23 hasta ise 3 ve üzerinde doğum yapmıştı (%45,1). Altı hastanın oral kontraseptif kullanım öyküsü yoktu ve 2 hastanın OKS/hormon tedavisi öyküsü mevcuttu. 43 hastanın ise hormon içeren ilaç kullanım öyküsüne ulaşılamadı. Hastaların tanı anındaki menopoz durumları incelendiğinde 4 hastanın premenopozal (%7,8), 21 hastanın perimenopozal (%41,2) ve 25 hastanın ise postmenopozal (%49) oldukları görüldü. Hastaların meme kanseri yönünden 28'inin

aile öyküsünün olmadığı (%54,9), 12'sinin ise aile öyküsünün olduğu görülürken (%23,5), 11 hastanın aile öykülerine ise ulaşamadı (%21,6). Hastaların en sık memede kitle ile başvurduğu (%64,7), bunu ağrı (%23,5), akıntı (%9,8) ve ciltte çöküntünün (%2) izlediği görüldü. Hastalarda lezyonlar her iki memede benzer oranlarda görülmekteydi ve sağ taraf yerleşimli lezyonlar %47,1 oranında, sol yerleşimli lezyonlar ise %51 oranlarında görülüyordu. İki memede birden yer alan hastalık oranı ise %2 idi. Tüm çalışma grubunun tıbbi öykülerine ait veriler Tablo 6'de özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların Tıbbi Öykülerine Ait Özellikler

		n	%
Gebelik sayısı	Yok	9	17,6
	1	2	3,9
	2	5	9,8
	3 ve üzeri	27	52,9
	Bilinmiyor	8	15,7
Doğum sayısı	Yok	9	17,6
	1	2	3,9
	2	9	17,6
	3 ve üzeri	23	45,1
	Bilinmiyor	8	15,7
OKS kullanımı	Yok	6	11,8
	Var	2	3,9
	Bilinmiyor	43	84,3
Menopoz durumu	Premenapozal	4	7,8
	Perimenapozal	21	41,2
	Postmenapozal	25	49,0
Aile öyküsü	Yok	28	54,9
	Var	12	23,5
	Bilinmiyor	11	21,6
Başvuru şikayeti	Memede kitle	33	64,7
	Ağrı	12	23,5
	Akıntı	5	9,8
	Ciltte çöküntü	1	2
Hastalık tarafı	Sol	26	51
	Sağ	24	47,1
	Bilateral	1	2

Hastalara %76,5 ile en fazla modifiye radikal mastektomi+aksiller diseksiyon uygulanmıştır. Cerrahi olarak çıkarılan dokuların patolojik değerlendirmelerinde 38 hastada invaziv duktal karsinom (%74,5), 4 hastada invaziv duktal+invaziv lobüler karsinom (%7,8), 2 hastada medüller karsinom (%3,9), 2 hastada papiller karsinom (%3,9), 1 hastada lobüler karsinoma in situ (%2) ve 1 hastada da müsinöz karsinom (%2) olduğu tespit edildi (Şekil 10).



Şekil 10. Hastalara Ait Patolojik Tanıların Dağılımı

Hastalardan cerrahi olarak çıkarılan materyallerin patolojik değerlendirmelerinde yaygın DCIS varlığı 21 hastada görülürken (%41,2), 13 hastada yoktu (%25,5) ve 17 hastada ise bilinmiyordu (%33,3). Hastaların 28'i histolojik olarak Grad 2 iken (%54,9), 9'u Grad 3 (%17,6) ve 1'i Grad 1 (%2) idi, 13 hastanın (%25,5) histolojik gradı bilinmiyordu. Nükleer olarak ise 27 hasta (%52,9) Grad 2 iken, 10 hasta (%19,6) Grad 3 idi ve 14 hastanın nükleer gradı bilinmiyordu (%27,5). Hastalarda lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı sıklıkları sırasıyla %62,7 (n=32) ve %15,7 (n=8) idi. Hastaların 15'inin cerrahi sınırları negatif iken (%29,4), 7 tanesinin pozitif (%13,7), 29 hastanın (%56,9) cerrahi sınırlarının durumuna ise ulaşamadı. Çıkarılan kitle boyutları 34 hastada (%66,7) 2 ile 5 cm arasında yer alırken, 11 hastada 5 cm üzerinde (%21,6) ve 6 hastada 2 cm'den küçüktü (%11,8). Hastalarda önde gelen T evresi %62,7 ile T2 (n=32) ve N evresi de %41,2 ile N2 (n=21) idi. Hastaların 24'ü Evre 3A (%47,1), 12'si Evre 2A (%23,5) ve 9'u da Evre 2B (%17,6) idi. Hastaların 35'inde 10-19 arasında lenf nodu diseke edilmişti (%68,6) ve 21'inde 4 ila 9 arasında metastatik lenf nodu bulunuyordu (%41,2). Hastaların %56,9'u östrojen reseptörü negatif iken (n=29), %27,5'i progesteron reseptörü negatif (n=14) ve %54,9'u Her-2 negatif (%28). Hastalara ait cerrahi işlem sonuçları ile patolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmelerinin detaylı verileri Tablo 7'te gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastalara Ait Cerrahi İşlem Sonuçları

		n	%
Cerrahi türü	MRM+Aksiller diseksiyon	39	76,5
	MKC+ Aksiller diseksiyon	8	15,7
	MRM	2	3,9
	MKC	1	2
	Basit mastektomi +LND	1	2
Patoloji sonucu	İnvaziv duktal ca	38	74,5
	İnvaziv duktal+invazivlobuler ca	4	7,8
	İnvaziv lobüler ca	3	5,9
	Meduller karsinom	2	3,9
	Papiller karsinom	2	3,9
	Lobuler karsinoma in situ	1	2
	Müsinöz karsinom	1	2
Yaygın DCIS varlığı	Var	21	41,2
	Yok	13	25,5
	Bilinmiyor	17	33,3
Histolojik grad	Grad 1	1	2
	Grad 2	28	54,9
	Grad 3	9	17,6
	Bilinmiyor	13	25,5
Nükleer grad	Grad 2	27	52,9
	Grad 3	10	19,6
	Bilinmiyor	14	27,5
Lenfovasküler invazyon	Var	32	62,7
	Yok	8	15,7
	Bilinmiyor	11	21,6
Perinöral invazyon	Var	8	15,7
	Yok	5	9,8
	Bilinmiyor	38	74,5
Cerrahi sınır durumu	Negatif	15	29,4
	Pozitif	7	13,7
	Bilinmiyor	29	56,9
Tümör boyutu	2cm'den küçük	6	11,8
	2,1-5 cm	34	66,7
	5 cm'den büyük	11	21,6
T evresi	T1	7	13,7
	T2	32	62,7
	T3	10	19,6
	T4	2	3,9
N evresi	N1	14	27,5
	N2	21	41,2
	N3	2	3,9
	N0	14	27,5

Tablo 7 (Devamı)

	Evre 1	2	3,9
	Evre 2A	12	23,5
Hastalık evresi	Evre 2B	9	17,6
	Evre 3A	24	47,1
	Evre 3B	2	3,9
	Evre 3C	2	3,9
	0-9	12	23,5
Çıkarılan LN sayısı	10-19	35	68,6
	20 ve üzeri	4	7,8
	0	14	27,5
	1	9	17,6
Metastatik LN sayısı	2	2	3,9
	3	3	5,9
	4-9	21	41,2
	10-15	1	2
	16 ve üstü	1	2
	Yok	29	56,9
	0-20	4	7,8
ER pozitifliği	20-50	3	5,9
	50-80	3	5,9
	80-100	8	15,7
	Bilinmiyor	4	7,8
	Yok	14	27,5
	0-20	10	19,6
PR pozitifliği	20-50	5	9,8
	50-80	4	7,8
	80-100	14	27,5
	Bilinmiyor	4	7,8
	Negatif	28	54,9
	1+	3	5,9
Her2neu pozitifliği	2+	2	3,9
	3+	13	25,5
	Bilinmiyor	5	9,8

Hastaların cerrahi ve radyoterapi öncesi ve sonrasındaki kemoterapi tedavileri değerlendirildiğinde 47 hastanın cerrahi işlem öncesinde kemoterapi görmemiş (%92,2), 49'unun ERT sonrası KT görmemiş (%96,1) ve 14 hastanın da hormonoterapi görmemiş oldukları tespit edilmiştir. Bilgilerine ulaşılabilen hastaların ise kemoterapi ve hormonoterapi bilgileri Tablo 8'te sunulmuştur.

Tablo 8. Hastalara Ait Kemoterapi Bilgileri

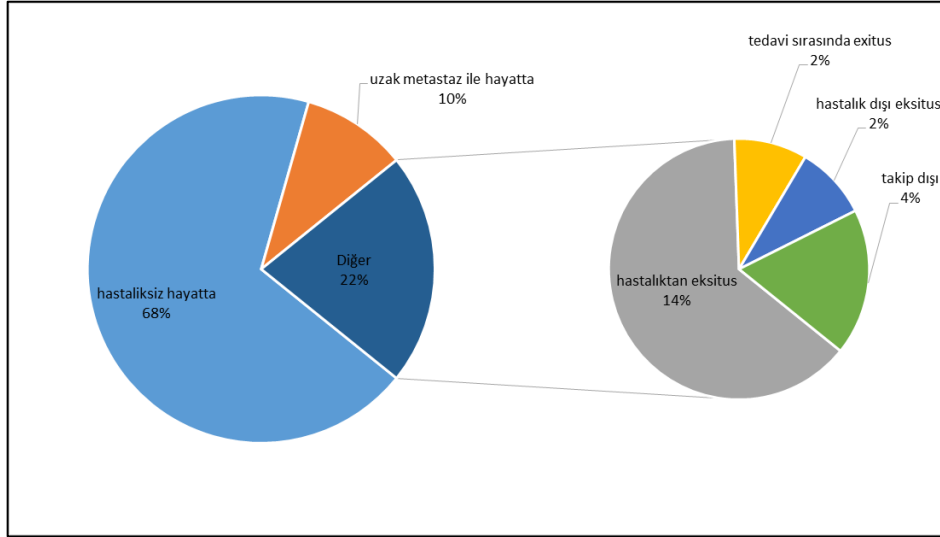
		n	%
Cerrahi öncesi KT	Yok	47	92,2
	3 kür	2	3,9
	4 kür	1	2,0
	6 kür	1	2,0
ERT öncesi KT	Yok	1	2,0
	3 kür	2	3,9
	4 kür	13	25,5
	6 kür	21	41,2
	8 kür	14	27,5
ERT öncesi KT türü	Adriamisin+siklofosamid+doksataksel	10	19,6
	FEC	9	17,6
	Siklofosamid+epirubicin	8	15,7
	Adriablastin+endoksan+taksotere	6	11,8
	FAC	4	7,8
	Adriablastin+endoksan	3	5,9
	Epirubicin+endoksan	2	3,9
	Adriamisin+endoksan+5 FU	2	3,9
	Doksataksel+doksorubicin+siklofosamid	1	2,0
	MTX+endoksan+5 FU	1	2,0
	Adriamisin+siklofosamid	1	2,0
	Yok	1	2,0
	Bilinmiyor	3	5,9
	ERT sonrası KT	Yok	49
2 kür		1	2,0
9 kür		1	2,0
Hormonoterapi	Yok	14	27,5
	Var	35	68,6
	Bilinmiyor	2	3,9
Hormonoterapi türü	Tamoksifen	17	33,3
	Anastrozol	8	15,7
	Letrozol	8	15,7
	Bilinmiyor	18	35,3

Hastalara ait radyoterapi bilgileri değerlendirildiğinde %41,2'sine gd+scf+aksilla bölgesine tedavi uygulandığı (n=21), en sık uygulanan fraksiyon sayısının 25 (%80,4) ve toplam dozun da 5000 cGy olduğu (%78,4) görüldü. Hastaların radyoterapi bilgi özetleri Tablo 9'da sunulmuştur.

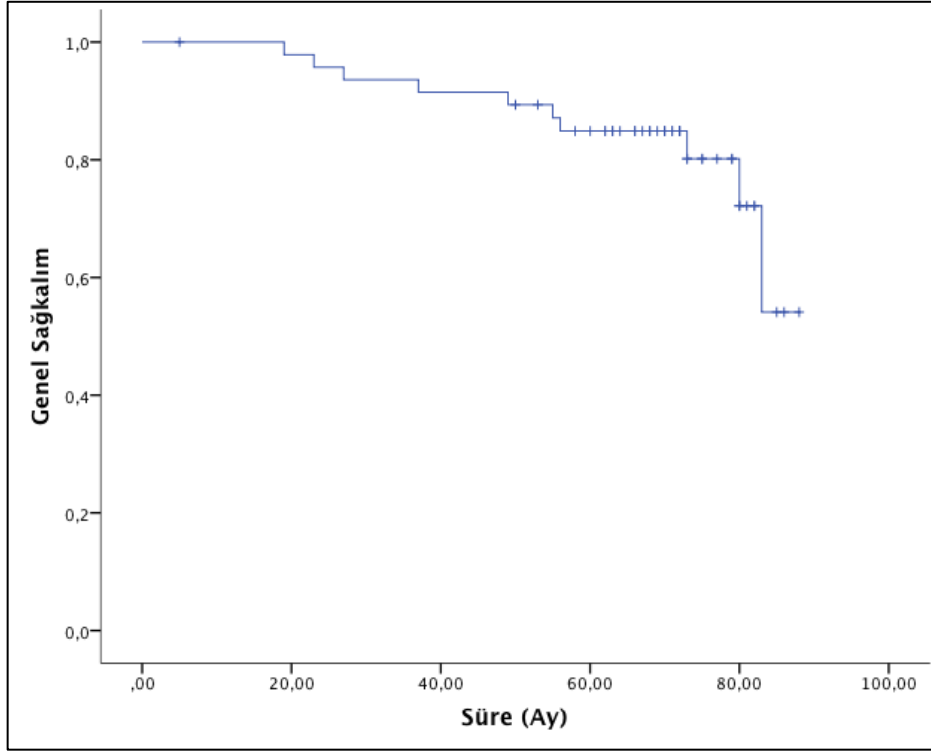
Tablo 9. Hastalara Ait Radyoterapi Bilgileri

		n	%
RT alanları	Gd+scf+aksilla	21	41,2
	Gd	12	23,5
	Gd+scf	6	11,8
	Gd+scf+aksilla+mi	6	11,8
	Meme+scf+aksilla	4	7,8
	Meme	2	3,9
ERT fraksiyon sayısı	25	41	80,4
	30	8	15,7
	24	1	2,0
	5	1	2,0
ERT toplam dozu	5000cGy	40	78,4
	6000cGy	9	17,6
	1000cGy	1	2,0
	5520cGy	1	2,0

Çalışma verileri analiz edildiği esnada hastaların 35'i hastaliksiz olarak hayatta (%68,6), 5'i metastaz ile hayatta (%9,8), 7'si hastalık nedeniyle eksitus (%13,7), 1'i hastalık dışı nedenlerden eksitus (%2) ve 1'i de tedavi sırasında eksitus idi (%2). Çalışma esnasında 2 hasta takipten çıkmıştı (%3,9). Çalışma grubunda yer alan hastaların hayatta olma durumları Şekil 11'de gösterilmiştir.

**Şekil 11.** Çalışma Grubu Hastaların Hayatta Olma Durumları

Hastalarda gerçekleştirilen sağkalım analizlerinin sonucuna göre genel sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım süreleri 78.2+ aydır (vakalarda %50'sinde mortalite gelişmediği için ortanca sağkalım verilememektedir). 2 yıllık genel sağkalım %95.7 ve 5 yıllık genel sağkalım %84.9'dur (Şekil 12).



Şekil 12. Hasta Grubunun Genel Sağkalım Eğrisi

Hastaların tanı anındaki yaş gruplarına göre hesaplanan genel sağkalım süreleri Tablo 10'da gösterilmiştir. Buna göre 40 yaş altında genel sağkalım tahmini 77,9+ ay, 40-49 yaş grubunda 83 ay, 50-59 yaş grubunda 81+ ay ve 60 yaş üzerinde 70,8+ aydır. Hastaların tanı anındaki yaş grupları arasında genel sağkalım tahmini bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,563$).

Tablo 10. Yaş Gruplarına Göre Genel Sağkalım Tahminleri

	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)		Ortanca	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)	
< 40	77,875	3,859	70,312	85,438
40-49					83,000	2,315	78,463	87,537
50-59	81,000	3,402	74,333	87,667
>=60	70,806	6,335	58,389	83,222

Hastaların sağkalım süreleri üzerine etkili olabilecek faktörlerden bir diğeri olan cinsiyete göre karşılaştırma yapılmak istendiğinde erkek meme kanseri olan sadece tek bir vaka bulunması nedeniyle bu karşılaştırmayı yapmak mümkün olmamıştır. Meme

kanseri olan bu tek erkek hastanın sağkalım süresi 23 ay olarak hesaplanırken kadınlardaki genel sağkalım süresi tahmini ise 81+ ay olarak belirlenmiştir.

Hastaların sağkalım sürelerinin menopoz durumuna göre değişip değişmediği değerlendirildiğinde perimenopozal hastalarda ortalama sağkalım 83 ay olarak hesaplanmış, postmenopozal hastalarda ise 79,1+ ay olarak tespit edilmiştir (Tablo 11). Yapılan analizlerde menopoz durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p=0,495$).

Tablo 11. Menopoz Durumlarına Göre Genel Sağkalım Tahminleri

	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)		Ortanca	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)	
Premenopozal	Mortalite yok							
Perimenopozal					83,000	2,211	78,666	87,334
Postmenopozal	79,054	2,749	73,666	84,442

Hastaların genel sağkalım sürelerinin aile öyküsüne göre değişiklik gösterip göstermediği değerlendirildiğinde aile öyküsü olmayan hastaların genel sağkalım tahminlerinin 83,9+ ay, aile öyküsü mevcut olan hastaların ise 74,9+ ay olduğu (Tablo 12) ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmediği tespit edilmiştir ($p=0,718$).

Tablo 12. Aile Öyküsü Varlığına Göre Genel Sağkalım Tahminleri

	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)	
Yok	83,863	2,971	78,040	89,686
Var	74,917	4,969	65,178	84,655

Hiç gebelik geçirmemiş hastalarda genel sağkalım 70+ ay, 2 gebelik geçirenlerde 72,8+ ay, 3 ve üzeri gebelik geçirenlerde ise 83 ay olarak tespit edilmiştir (Tablo 13). Gebelik sayısına göre yapılan karşılaştırmalarda genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,750$).

Tablo 13. Gebelik Sayısına Göre Genel Sağkalım Tahminleri

	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)		Ortanca	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)	
0	70,000	10,765	48,901	91,099
2	72,800	3,757	65,437	80,163
3 ve üzeri					83,000	2,182	78,723	87,277

Hastaların yaptıkları doğum sayısına göre ise hiç doğum yapmayanlarda genel sağkalım 70+ ay, 2 doğum yapanlarda 83 ay, 3 ve üzeri doğum yapanlarda ise 78,8+ ay idi (Tablo 14). Yapılan doğum sayısı genel sağkalım tahminleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark taşıymıyordu ($p=0,797$).

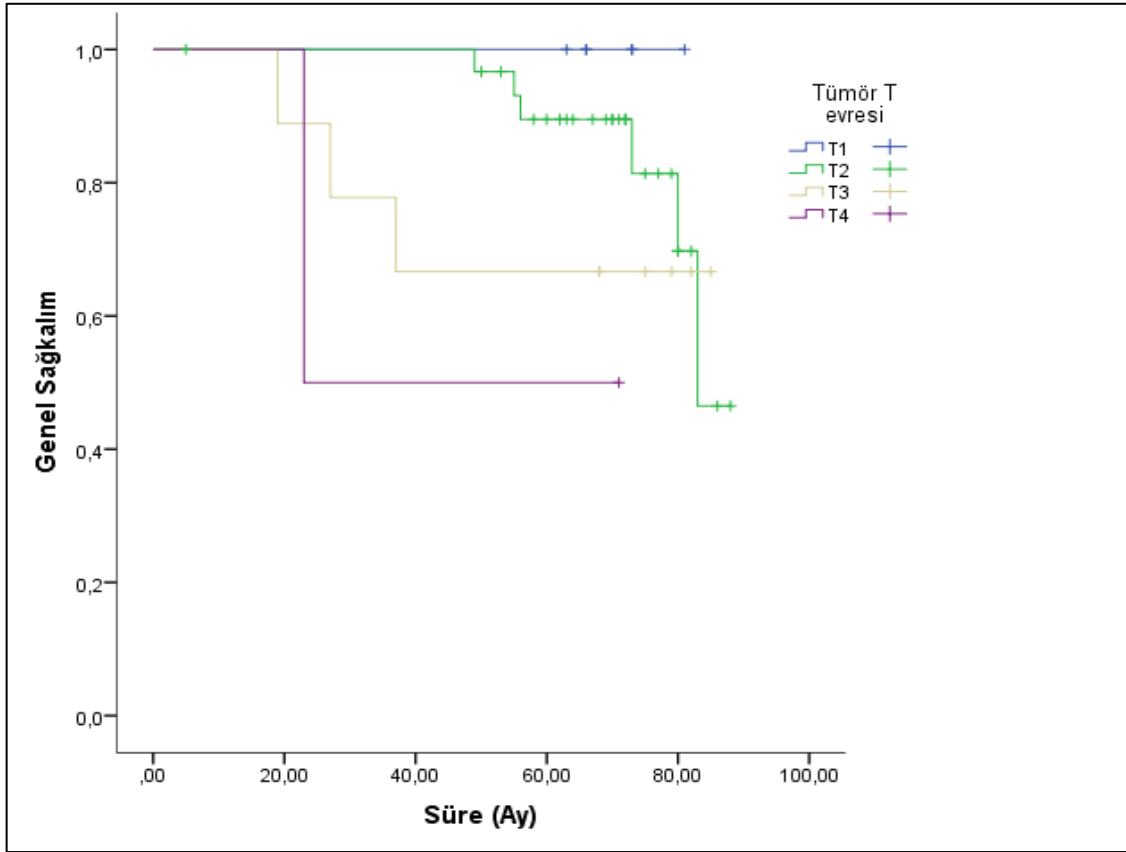
Tablo 14. Doğum Sayısına Göre Genel Sağkalım Tahminleri

Doğum Sayısına Göre Genel Sağkalım Tahminleri								
	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)		Ortanca	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)	
0	70,000	10,765	48,901	91,099
2					83,000	,000	.	.
3 ve üzeri	78,808	2,931	73,063	84,554
Bilinmiyor					73,000	39,082	,000	149,601

T Evresine göre genel sağkalım süreleri Tablo 15’de gösterilmiştir. Buna göre ilerleyen T evresi ile birlikte genel sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir trend dahilinde azaldığı izlenmiştir ($p=0,038$) (Şekil 13).

Tablo 15. T Evresine Göre Genel Sağkalım Tahminleri

	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)		Ortanca	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)	
T1	Mortalite yok							
T2	81,060	2,334	76,486	85,634	83,000			
T3	65,889	9,120	48,014	83,764	.			
T4	47,000	16,971	13,738	80,262	23,000			



Şekil 13. T Evresine Göre Genel Sağkalım Tahminleri

N evresine göre genel sağkalım süreleri tablo 16’de sunulmuştur. Buna göre N evreleri arasında genel sağkalım bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,966$).

Tablo 16. N Evresine Göre Genel Sağkalım Tahminleri

	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)		Ortanca	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)	
N0	75,587	4,411	66,941	84,234
N1	79,923	2,337	75,343	84,503	83,000	2,325	78,442	87,558
N2	76,800	5,148	66,711	86,889
N3	Mortalite yok							

Östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve her2neu pozitifliklerine göre genel sağkalım tahminleri Tablo 17’te gösterilmiştir. Buna göre ER, PR ve her2neu pozitif ve negatif hastalar arasında genel sağkalım tahminleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (ER: $p=0,487$; PR: $p=0,243$; her2neu: $p=0,841$).

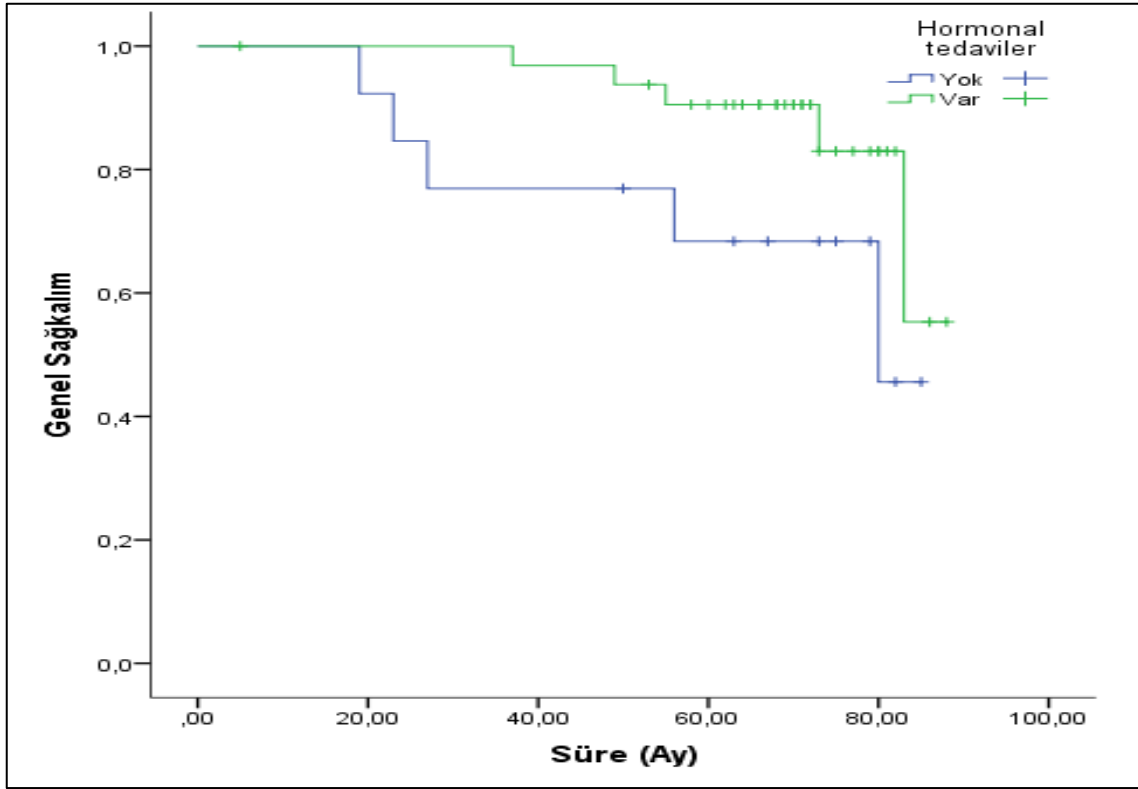
Tablo 17. ER, PR Ve Her2neu Pozitifliğine Göre Genel Sağkalım Tahminleri

ER				
	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)	
-	76,361	3,771	68,970	83,753
+	83,219	3,075	77,191	89,246
PR				
	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)	
-	71,949	6,230	59,738	84,160
+	82,469	2,579	77,415	87,523
Her2neu				
	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)	
-	80,209	2,302	75,697	84,721
+	76,688	5,941	65,043	88,332

Hastaların hormonoterapi görüp görmemelerine göre genel sağkalım tahminleri değerlendirildiğinde hormonoterapi görenlerde 81,6+ ay, görmeyenlerde 67,1+ ay olduğu görüldü (Tablo 18). Buna göre hormonoterapi görme durumuna göre genel sağkalım tahminleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,094$), ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da klinik olarak anlamlı ve hormonoterapi görenlerde 14 ay daha uzun olan bir sağkalım tahimini hesaplandı ve hormonoterapinin sağkalım süresini anlamlı derecede uzattığı öngörüldü (Şekil 14).

Tablo 18. Hormonoterapi Öyküsüne Göre Genel Sağkalım Tahminleri

	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)	
Yok	67,074	7,123	53,113	81,035
Var	81,606	2,510	76,687	86,526

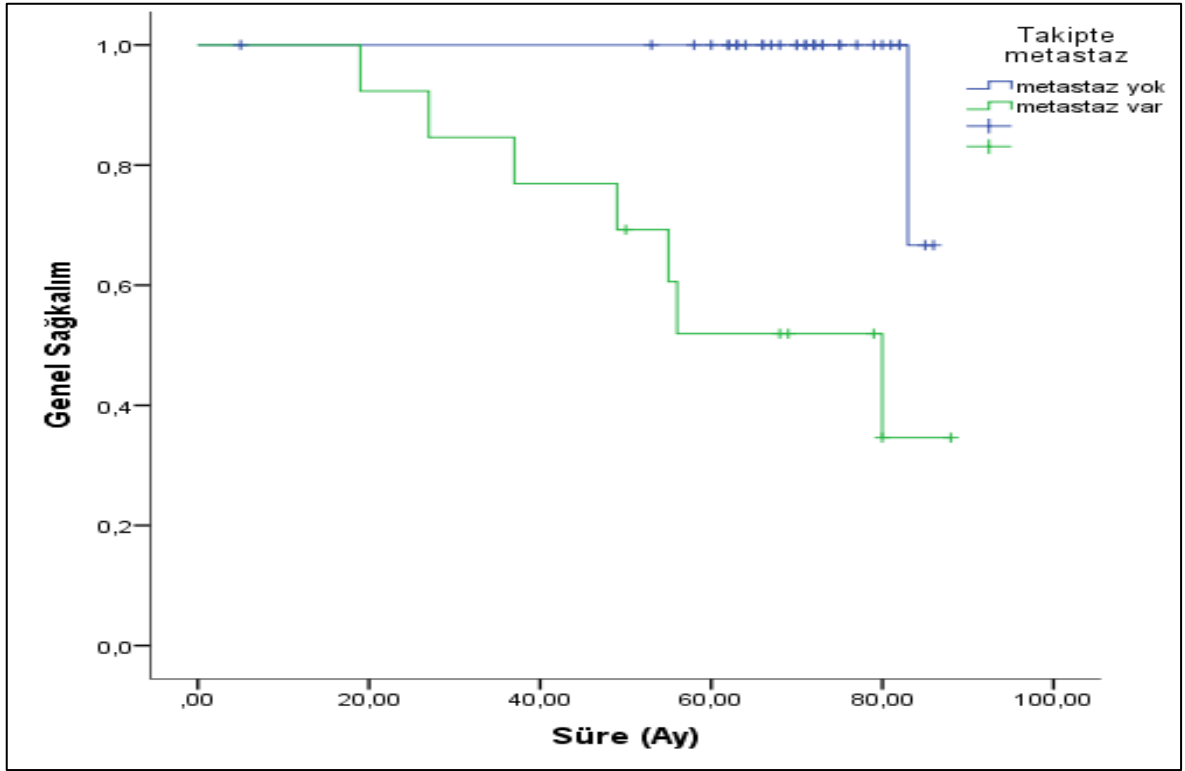


Şekil 14. Hormonal Tedavi Görme Durumuna Göre Genel Sağkalım Eğrileri

Çalışma hastalarının takipleri esnasında 36'ında metastaz gelişmezken (%70,6), 13 hastada uzak metastaz gelişti (%25,5). Metastaz gelişme bölgeleri ise 3 hastada beyin (%5,9), 3 hastada akciğer ve kemik (%5,9), 1 hastada karaciğer ve akciğer (%2), 1 hastada karaciğer ve kemik (%2), 1 hastada akciğer (%2) ve 4 hastada da kemikti (%7,8). Metastaz gelişen ve gelişmeyen hastalara ait genel sağkalım tahminleri Tablo 19'te sunulmuştur. Buna göre metastaz gelişen ve gelişmeyen hastaların genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve metastaz gelişmeyen hastaların sağkalımları anlamlı derecede daha uzundu ($p < 0,001$) (Şekil 15).

Tablo 19. Metastaz Öyküsüne Göre Genel Sağkalım Tahminleri

	Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)		Ortanca	Standart Hata	%95 Güven Aralığı (Min-Maks)	
Yok	85,000	,816	83,400	86,600
Var	64,067	6,875	50,593	77,541	80,000	16,415	47,826	112,174

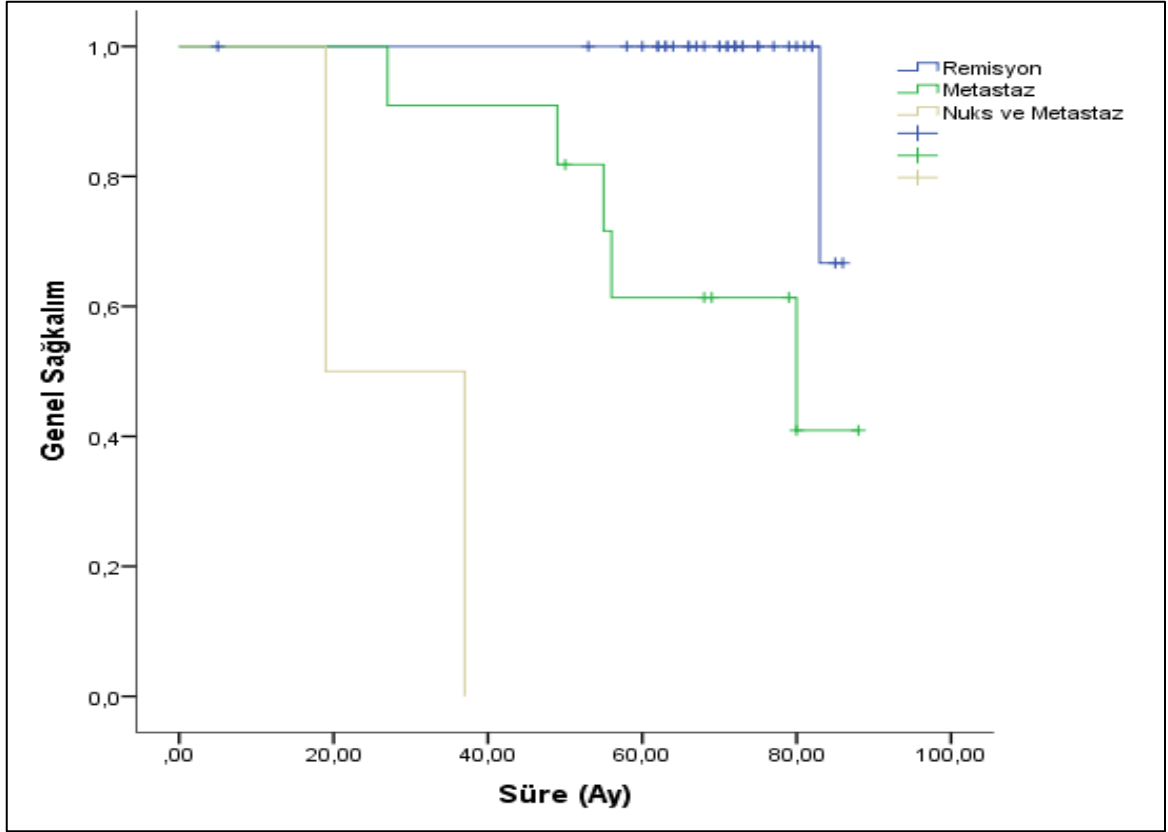


Şekil 15. Metastaz Varlığına Göre Genel Sağkalım

Hastaların remisyon ve nüks durumlarına göre sağkalım tahminleri Tablo 20’de sunulmuştur. Buna göre remisyona giren (n=35), metastaz gelişen (n=11) ve nüks+metastaz gelişen (n=2) hastaların genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Şekil 16).

Tablo 20. Remisyon, Nüks Ve Metastaz Varlığına Göre Genel Sağkalım Tahminleri

	Ortalama	Standart	%95 Güven Aralığı		Ortanca	Standart	%95 Güven	
		Hata	(Min-	Maks)		Hata	Aralığı (Min-	Maks)
Remisyon	85,000	,816	83,400	86,600
Metastaz	70,625	6,266	58,344	82,906	80,000	22,947	35,025	124,975
Nüks ve Metastaz	28,000	9,000	10,360	45,640	19,000	.	.	.



Şekil 16. Remisyon, Nüks Ve Metastaz Varlığına Göre Genel Sağkalım

Genel sağkalım üzerine etkileri araştırılan son parametreler ise p53 mutasyonu varlığı ($p=0,075$), peritümöral yağ doku invazyonu ($p=0,369$) ve peritümöral lenfositik infiltrasyon ($p=0,578$) idi ve bu parametrelerin hiçbirinin varlığının genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde 2006-2007 yıllarında küratif amaçlı radyoterapi uygulanmış 51 meme kanserli hastanın klinik özellikleri incelenmiştir. Hastaların 38 tanesinin Erzurum'dan (%74,5), 13 tanesinin ise il dışından (%25,5) başvurduğu görülmüştür.

Sert ve arkadaşlarının 2013 yılında Doğu Anadolu Bölgesi'nde yapmış oldukları 122 hastanın katıldığı bir çalışmada tanı alan hastaların %72,1' i kentte (n=88), %27,9 (n=34) ise köyde ikamet etmekteydi. Bu veriler bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bizim hastalarımızın da %78,4 (n=40)'ü şehir merkezinde, % 13,7 (n=7)' si köyde, %7,8 (n=4) ise kasabada ikamet etmekte idi (Tablo 5). Bu durum kırsal kesimde yaşayan halkın sağlık hizmetlerine ulaşmada zorluk çekmesi, sosyoekonomik ve kültürel düzeylerinin daha düşük olması gibi bölgesel özelliklere bağlanabilir (99).

Kerlikowske ve ark. yapmış oldukları bir metaanaliz sonucunda tüm meme kanserlerinin % 99' unun kadınlarda % 1'nin ise erkeklerde görüldüğü sonucuna varmışlardır (100). Bilimorian'ın yapmış olduğu bir çalışmada K/E 135:1 olarak saptanmıştır (24). Bizim çalışmamızda hastalarımızın 50 tanesi kadın (%98), 1 tanesi erkek idi (%2) ve tüm grubun ortalama yaşı $50,5 \pm 10,5$ yıldır ve literatürle uyumlu idi (Tablo 5). Sağkalım üzerine etkili faktörlerden olan cinsiyete göre karşılaştırma yapılmak istendiğinde erkek meme kanseri olan sadece tek bir vaka bulunması nedeniyle bu karşılaştırmayı yapmak mümkün olmamıştır. Meme kanseri olan bu tek erkek hastanın sağkalım süresi 23 ay olarak hesaplanırken kadınlardaki genel sağkalım süresi tahmini ise 81+ ay olarak belirlenmiştir.

Karanlık ve ark. yapmış oldukları 1841 vakanın katıldığı çalışmada meme kanseri ortalama yaşı 50 olup minimum 18 ve maksimum 97 olarak tespit edilmiş. Bu çalışmada hastaların % 22' si 40 yaş öncesi, % 54' ü 41-60 yaş arasında, %24 ise 60 yaş üstü idi (101). Bizim çalışmamızda ise tanı anındaki yaş grupları değerlendirildiğinde 8 hastanın 40 yaşının altında (%15,7), 17 hastanın 40-49 yaşları arasında (%33,3), 16 hastanın 50-59 yaşları arasında (%31,4) ve 10 hastanın da 60 yaş veya üzerinde olduğu (%19,6) görüldü (Tablo 5). Chung ve ark. 3722 meme kanserli kadının 5 yıllık sağkalımını araştırmış; 40 yaş ve altı kadınlarda 5 yıllık sağkalım oranını %69,7 ve 5

yıllık hastaliksız sağkalım oranını ise %60,8 olarak bulmuşlardır (102). Bir başka retrospektif çalışmada ise 10 yıllık lokal nüks %38 oranında olup bölgesel yineleme oranının 40 yaş altında azalan her yaşda %7 oranında arttığı saptanmıştır ve genç yaş hastalığın yinelemesinde bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur (103). Çalışmamızda hastaların tanı anındaki yaş gruplarına göre hesaplanan genel sağkalım süreleri Tablo 10'da gösterilmiştir. Buna göre 40 yaş altında genel sağkalım tahmini 77,9+ ay, 40-49 yaş grubunda 83 ay, 50-59 yaş grubunda 81+ ay ve 60 yaş üzerinde 70,8+ aydır. Hastaların tanı anındaki yaş grupları arasında genel sağkalım tahimini bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,563$). Çalışma grubunda yer alan hastaların hayatta olma durumları Şekil 11'de gösterilmiştir. Hastalarda gerçekleştirilen sağkalım analizlerinin sonucuna göre genel sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım süreleri 78.2+ aydır (vakalarda %50'sinde mortalite gelişmediği için ortanca sağkalım verilememektedir). 2 yıllık genel sağkalım %95.7 ve 5 yıllık genel sağkalım %84.9'dur (Şekil 12).

Nulliparite meme kanseri riskini %30 artırır. 30 yaşına kadar çocuk sahibi olmamış kadınlarda ilk çocuğuna 20 yaşından önce sahip olan kadınlara oranla meme kanseri riski 2 kat artar (30). Meshram ve ark. yapmış oldukları çalışmada da meme kanseri riski hiç doğum yapmamış kadınlarda doğum yapmış kadınlara oranla 5 kat daha fazla bulunmuştur. 25 yaşından sonra gebe kalmış kadınlarda 20 yaş öncesi gebe kalanlara göre risk artmış olarak görülmüştür (104). Bizim çalışmamızda hiç gebelik geçirmemiş hastalarda genel sağkalım 70+ ay, 2 gebelik geçirenlerde 72,8+ ay, 3 ve üzeri gebelik geçirenlerde ise 83 ay olarak tespit edilmiştir (Tablo 13). Gebelik sayısına göre yapılan karşılaştırmalarda genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,750$). Hastaların yaptıkları doğum sayısına göre ise hiç doğum yapmayanlarda genel sağkalım 70+ ay, 2 doğum yapanlarda 83 ay, 3 ve üzeri doğum yapanlarda ise 78,8+ ay idi (Tablo 14). Yapılan doğum sayısı genel sağkalım tahminleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark taşıymıyordu ($p=0,797$). Bizim sonuçlarımız literatürle uyumlu olmayıp çalışmamızdaki hastaların ilk gebelik yaşı hakkında bilgi sahibi olmayışımıza ve yirmili yaşlarda hastalarımızın çalışmaya alınmamış olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili 26 ülkede 54 çalışmadan elde edilen bilgiler yeniden değerlendirilerek yapılan bir meta-analizde 53297 meme kanserli kadın ile 100239 meme kanseri olmayan kadın OKS kullanımı yönüyle değerlendirilmiş. Oral kontraseptif kullanımı meme kanserli hastalarda %41 iken meme kanseri olmayan kadınlarda ise % 40 düzeyinde saptanmıştır. Aralarında önemsenmeyecek düzeyde fark görülmüştür. OKS kullanan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin relatif olarak 1.24 kat arttığı saptanmıştır (105). Yaptığımız çalışmada çoğu vakanın oral kontraseptif kullanımıyla ilişkili bilgiye ulaşamadığımızdan bu konuda değerlendirme yapamadık.

Meshram ve ark. yapmış oldukları 105 kişilik bir çalışmada 50 yaşından sonra menapoza giren kadınlarda meme kanseri riski artmış olup 45 yaşından önce menapoza giren kadınlara göre 7.9 kat daha fazladır (104). Bizim sonuçlarımıza göre ise postmenapozal dönemde tanı almış hastalar diğer premenapozal ve perimenapozal dönemdeki hastalara göre daha fazladır (n:25 %49) (Tablo 6). Hastaların sağkalım sürelerinin menopoz durumuna göre değişip değişmediği değerlendirildiğinde perimenopozal hastalarda ortalama sağkalım 83 ay olarak hesaplanmış, postmenopozal hastalarda ise 79,1+ ay olarak tespit edilmiştir (Tablo 11). Yapılan analizlerde menopoz durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p=0,495).

Ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda meme kanseri gelişim riski artmıştır. Çeşitli çalışmalarda bu riskin ne ölçüde arttığı ise aile öyküsü niteliğine göre değişir (etkilenen aile bireyi sayısı, meme kanseri tanı yaşı, kaçınıcı dereceden akrabalık olduğu ve etkilenen bireyin kaç yaşında olduğu). 74 çalışma sonucu elde edilen verilere göre herhangi bir akrabada olması RR:1,9, birinci derece akrabada olması RR: 2.1, annede olması RR:2 kız kardeşte olması RR: 2.3, kızında olması: 1.8 anne ve kardeşte olması RR: 3.6, ikinci derece akrabada olması ise RR: 1.5 düzeyinde risk artışı oluşturur. Kişinin ve akrabaların 50 yaş altında olması risk artışına neden olur. (RR: RELATİVE RİSK) (106). Hastalarımızın 28'inin ailesinde meme kanseri yokken (%54,9), 12'sinin ise aile öyküsünün bulunduğu görüldü (%23,5) (Tablo 6). 1 hastanın aile öykülerine ise ulaşamadı (%21,6). Hastalarımızın genel sağkalım sürelerinin aile öyküsüne göre değişiklik gösterip göstermediği değerlendirildiğinde aile öyküsü olmayan hastaların genel sağkalım tahminlerinin 83,9+ ay, aile öyküsü mevcut olan

hastaların ise 74,9+ ay olduğu (Tablo 12) ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0,718$). Hasta sayısının az olması ve 11 hastadan bilgi alınamaması nedeniyle sonuçlarımız literatüre uyum göstermemekte.

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık memede kitle ile geldikleri (%64,7), bunu ağrı (%23,5), akıntı (%9,8) ve ciltte çöküntünün (%2) izlediği görüldü (Tablo 6). Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde bizim çalışmamıza benzer şekilde memede kitle varlığı en sık başvuru semptomu olup diğer başvuru semptomları ise memenin portakal kabuğu şeklinde görülmesi meme başının içe çekilmesi, meme başında akıntı, meme derisinde kızarıklık ve ödem gelişmesi diğer semptomlardır (107, 108, 109). Özmetenin yapmış olduğu 212 kişilik bir çalışmada sağ memede tümör gelişim oranı % 50.2, sol memede ise % 49.8 olarak saptanmış bu bulgular bizim çalışmamızla benzerlik göstermemektedir (110). Literatürde ise sol memede daha fazla oranda meme kanseri görüldüğü ifade edilmiştir (111). Hastalarımızda %47 oranında sağ memede, %51 oranında sol memede tümör gelişimi saptandı. Bu durum literatürle uyumlu olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,5$). Her iki memede birden hastalık oranı %2, her iki memede eş zamanlı kanser görülme oranı %1-2'dir. Farklı zamanlarda bilateral meme kanseri görülme ihtimali meme kanseri nedeniyle takipteki hastalarda %5-8 oranındadır. Eş zamanlı meme kanseri ilk meme kanseri tanısından sonra bir yıl içinde karşı memede tanı konulmuş meme kanseri olarak tanımlanır (112). Bizim bulgularımızda bu verilerle uyumluluk göstermektedir.

Özmetenin 2007 yılında yapmış olduğu aynı çalışmada 212 kişilik bir hasta grubunda % 91.5 MRM , % 3.4 basit mastektomi, % 3.4 meme koruyucu cerrahi ve aksiller diseksiyon teknikleri uygulanmıştır. Bizim hastalarımız da %76,5 ile en fazla modifiye radikal mastektomi+aksiller diseksiyon uygulanmıştır. Meme kanseri tedavisinde en sık yapılan ameliyat bizim çalışmamızda da olduğu gibi modifiye radikal mastektomidir (110). MRM rekonstrüksiyon için uygun olması, morbiditenin düşük olması, sağkalım açısından diğer yöntemlerle benzer sonuçlar vermesi, lokal nükslerin az olması, kozmetik yönden olumlu sonuçlar vermesi nedeniyle en sık uygulanan cerrahi yöntem olmuştur (113).

Haydaroglu ve ark. yapmış oldukları 3897 meme kanserli olgunun değerlendirildiği çalışmada kadınlarda % 60.6 invaziv duktal karsinom, % 7.2 invaziv

lobuler karsinom, %5.4 invaziv duktal + invaziv lobuler karsinom , % 4.6 inflamatuvar karsinom, % 3.4 meduller karsinom, % 2.7 müsinöz karsinom + taşlı yüzük hücreli karsinom olarak saptanmış olup en sık görülen histopatolojik tip duktal karsinomdur (114). Bizim çalışmamızda da cerrahi olarak çıkarılan dokuların patolojik değerlendirmelerinde 38 hastada invaziv duktal karsinom (%74,5), 4 hastada invaziv duktal + invaziv lobüler karsinom (%7,8), 2 hastada medüller karsinom (%3,9), 2 hastada papiller karsinom (%3,9), 1 hastada lobüler karsinoma in situ (%2) ve 1 hastada da müsinöz karsinom (%2) olduğu tespit edildi (Şekil 10). Bizim hastalarımızda da en sık görülen patolojik meme kanseri tipi invaziv duktal karsinom olup bu çalışmaya benzerlik göstermektedir.

Hastalarımızın cerrahi olarak çıkarılan materyallerin patolojik değerlendirmelerinde yaygın DCIS varlığı 21 hastada görülürken (%41,2), 13 hastada yoktu (%25,5) ve 17 hastada ise bilinmiyordu (%33,3) (Tablo 7). İnvaziv karsinoma ve duktal karsinoma in situ komponenti birlikte bulunabilir bu durum meme koruyucu cerrahi sonrası lokal nüks gelişimi açısından göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların 28'i histolojik olarak Grad 2 iken (%54,9), 9'u Grad 3 (%17,6) ve 1'i Grad 1 (%2) idi, 13 hastanın (%25,5) histolojik gradı bilinmiyordu (Tablo 7). Modifiye Bloom Richardson skoruna göre 10 yıllık sağ kalım oranı Grad 1 tümörler için % 85, Grad 2 için % 60 Grad 3 için %15' tir. Sağkalım oranı histolojik graddan etkilenmekte olup vakalarımızda yeterli düzeyde histolojik grad bilgilerine ulaşamadığından bu konuda yorum yapılamadı. Nükleer grad olarak ise 27 hasta (%52,9) Grad 2 iken, 10 hasta (%19,6) Grad 3 idi ve 14 hastanın nükleer gradı bilinmiyordu (%27,5) (Tablo 7). 1957 'de Black ve ark. yaptıkları çalışmada tüm özellikleri inceleyip ölçümledikten sonra nükleer morfolojinin belirleyici prognostik faktör olduğu kanısına varmışlardır (115, 116).

Hastalarda lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı sıklıkları sırasıyla %62,7 (n=32) ve %15,7 (n=8) idi (Tablo 7). Lenf nodu invazyonu görülmesi de tümör çevresinde lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognostik parametre olarak bilinmektedir. Bu durumda lenf nodu metastazı olma ihtimali de artmaktadır. Meme kanserlerinde perinöral invazyon ise genellikle lenfovasküler invazyona eşlik etmekte olup kötü prognozün göstergesidir. Perinöral invazyon azalmış sağkalımın habercisidir

(117, 118). Hastalarımızın %74.5'nin perinöral invazyon durumuna ait bilgiler olmadığından bu konuda yorum yapamadık.

Meme kanserinde tümör çapı lenf nodu negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için ve nüks açısından önemli bir prognostik faktördür (63). Tümör çapındaki artış aksiller lenf nodu tutulumuyla da ilişkilidir. Tümör çapı arttıkça tutulan lenf nodu sayısı da artmaktadır (119). Tümör çapı hem lenf nodu pozitif hem lenf nodu negatif hastalarda 15 yıllık sağ kalım için güçlü bir belirteçtir. Tümör çapında 1 cm'lik azalma 15 yıllık mortaliteyi lenf nodu pozitif grupta % 10.3 negatif grupta %2.5 azaltır. Tümör çapında yaklaşık 1,5 cmlik azalma lenf nodu pozitif grupta % 23, negatif grupta % 10.8 mortalite azalması ile ilişkilidir. Bu çalışma sonucunda tümör çapı azalması lenf nodu pozitif kadınlarda, lenf nodu negatif kadınlara göre sağkalım üzerinde daha fazla etki göstermektedir (120). Özmetenin 212 meme kanseri tanılı hasta ile yaptığı bir çalışma sonucu T1 % 28.4, T2 % 47.6, T3 % 19.3, T4 % 4.7 olarak bulunmuş bu hastalarda da en sık görülen T evresi % 47.6 ile T2 evresi olmuştur (110). Bizim hastalarımızda da önde gelen T evresi %62,7 ile T2 dir (Tablo 7). Hastaların yaşam süreleri en fazla TNM evreleme sistemi ile uygunluk göstermektedir. Bu verilere göre 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım değerleri sırasıyla evre I de % 85-70 evre IIA da % 70-50, evre IIB de % 60-40, evre IIIA da % 55-30, IIIB de % 30-20 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da tümör boyutu ve lenf nodu tutulumuna göre sağkalım Tablo 15 ve Tablo 16 'de gösterilmiştir. Buna göre ilerleyen T evresi ile birlikte genel sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir trend dahilinde azaldığı izlenmiştir (p=0,038) (Şekil 13).

İlk çalışmalardan biri olan NSABP-04'e göre aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) sağkalımı etkilemeyip, lökorejyonel kontrolde hafif bir artış sağlar (121). Aksiller lenf nodu negatif hastalarda ALND'nun sağkalım üzerine etkisini araştıran çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişmekte. Çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça sağkalımın arttığını gösteren çalışmalar (122, 123), çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça sağkalımın azaldığını gösteren çalışmalar (124) veya aralarında anlamlı bir ilişki olmadığını (125) gösteren çalışmalar mevcut. Bu çalışmalar hasta sayıları az ve çeşitli eksiklikleri olan çalışmalardır. Orr'un yaptığı bir metaanaliz çalışmasında ise 6 çalışmaya ait yaklaşık 3000 hastanın verileri incelenmiş ve proflaktik ALND'unun sağkalıma %4-16 oranında fayda sağladığı gösterilmiştir (126). Bizim çalışmamızda da

lenf nodu tutulumu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiş ($p=0,966$) olup bu sonuçlar çalışmaya katılan hasta sayısının az olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Hormon reseptörlerinin pozitifliği, hormon tedavisi ve kemoterapiye cevap ile ilişkili olduğundan meme kanserlerinde tedavinin düzenlenmesi için östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerinin belirlenmesi günümüzde standart bir çalışma haline gelmiştir (127). Hem premenopozal hem de postmenopozal hastaların ER, PR reseptörlerinin durumu hormon tedavisinin kararında önemli olduğu gibi, nüks ve metastaz yönünden de tedavi seçiminde önemli rol oynamaktadır (128). ER ve PR reseptör pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha fazladır. ER pozitif tümörlerde, hormon tedavisine %55-60, ER negatif tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır. Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt %75-80'e ulaşmaktadır (55). HER-2 (c-erbB2) "Human Epidermal Growth Factor Receptor-2" (HER-2) meme kanserlerinin %20-35 inde aşırı ekspresyon gösteren en önemli EGFR (Epidermal Growth Faktör Reseptör)'dür. HER-2 nin yüksek oranda ekspresyon gösterdiği meme kanserli hastalar HER-2 yi hedef alan trastuzumab tedavisinden fayda görebilirler. HER-2 pozitif meme kanserleri antrasiklin grubu dışındaki kemoterapilere ve tamoksifene dirençlidir. Bu grup hastaların antrasiklin ve taksan grubu adjuvan kemoterapiler ile trastuzumab ve HER2/neu kinaz inhibitörlerine yanıtı daha iyidir. HER-2 pozitif tümörlerde prognoz daha kötüdür (129, 130). HER-2 pozitifliği olumsuz bir prognostik faktör iken hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif tümörler meme kanserleri arasında en kötü seyirli gruplar arasındadır. "Triple" negatif olarak adlandırılan bu grup güncel hormonal ve trastuzumablı hedefe yönelik tedavilerden fayda görmezler (131). Bizim çalışmamızda, ER, PR ve HER-2/neu pozitif ve negatif hastalar arasında genel sağkalım tahminleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (ER: $p=0,487$; PR: $p=0,243$; her2neu: $p=0,841$) (Tablo 17)

Meme kanseri tedavisinde adjuvan tedaviye karar verirken önemli olan birçok prognostik ve prediktif faktör vardır. Adjuvan hormonal tedavi kararı verilmesinde bilinen en önemli prediktif faktör östrojen reseptör durumudur. Tanı konan meme kanserlerinin % 75'inde ER (+)'dir ve ER, PR (-) tümörlerin adjuvan hormonal tedaviye yanıtı olmasına rağmen ER (-) ama PR(+) olan küçük bir hasta grubunun da hormonal

tedaviden fayda görebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (6,7). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Oxford her beş yılda bir meme kanseri tedavisine ilişkin çalışmaların meta-analizini yayınlamaktadır. 1985-2000 yıllarında yapılan 15 yıllık bir analize göre ER(+) tümörü olan meme kanserli kadınlarda adjuvan tamoksifen kullanımının meme kanseri rekürrens riskini yıllık %49 ve ölüm riskini de %31 oranında azalttığı gösterilmiştir. Östrojen reseptörü pozitif meme kanserinde, 1-2 yıllık tamoksifen kullanımı bile kontrol gruplarına göre riskte azalma sağlamakta. En belirgin risk azalımı 5 yıllık tamoksifen kullanımı ile olmaktadır. Bu sağlanan yarar yaş, menapoz durumu, kemoterapi uygulanmış olup olmamasından bağımsız bir durumdur. Ancak nodal durum açısından incelendiğinde, aksiller nod (+) olan grupta sağlanan yarar daha belirgindir. Ayrıca tamoksifen kullanımı kontralateral meme kanseri gelişimini de %47 oranında azaltmaktadır. Adjuvan tamoksifen kullanımının rekürrens riskini azaltma üzerine en belirgin etkisi ilk 5 yılda daha fazladır ancak toplamda yıllara göre ölüm hızı oranları incelendiğinde ise 15 yıla kadar uzanan bir dönemde tamoksifen ile kontrol grupları arasında kalıcı ve sabit bir diverjans yaratacak şekilde farkın sürmesidir. Bütün bunlar tamoksifenin bugün için meme kanseri tedavisinde kullanılan tüm ajanlar içinde tartışmasız etkin bir yere sahip olduğunun göstermektedir (132). Postmenapozal kadınlarda, klinik pratikte kullanılan üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan) dolaşan östrojen seviyelerini %98 oranında baskılar (133). Aromataz inhibitörlerinin, premenapozal kadınlarda östrojen üretimini tam olarak suprese etmedikleri ve ovulasyon ya da ovaryan hiperstimülasyona neden olabilecekleri bilinmektedir (134, 135). Bu nedenle aromataz inhibitörlerinin premenapozal kadınlara monoterapi olarak uygulanması bugün için mevcut verilerle önerilmemektedir. Postmenapozal adjuvan hormonoterapide tamoksifenmi yoksa aromataz inhibitörlerini kullanmalı sorusuna yönelik birçok klinik çalışma yapılmış bu çalışmaların sonuçlarına göre “American Society of Clinical Oncology (ASCO)” 2005 yılı itibariyle hormon reseptörü pozitif postmenapozal meme kanserinde adjuvan hormonal terapinin, meme kanseri tedavisinin ya başlangıç aşamasında ya da 2-3 yıllık adjuvan tamoksifen kullanımı sonrası ardışık olarak aromataz inhibitörlerinin hormonal tedavi içinde mutlak yer alması gerekliliği görüşüne varmıştır (136). Bizim çalışmamızda da hastaların hormonoterapi görüp görmemelerine göre genel sağkalım tahminlerine bakıldığında hormonoterapi görenlerde 81,6+ ay,

görmeyenlerde 67,1+ ay olduğu görüldü (Tablo 18). Buna göre hormonoterapi görme durumuna göre genel sağkalım tahminleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,094$), ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da klinik olarak anlamlı ve hormonoterapi görenlerde 14 ay daha uzun olan bir sağkalım tahmini hesaplandı ve hormonoterapinin sağkalım süresini anlamlı derecede uzattığı öngörüldü (Şekil 14).

Meme kanserinin hayat boyu nüks riski vardır ve en sık ilk iki yılda görülür. Yapılan bir çalışmada nükslerin %81'inin ilk iki yılda olduğu, %40'ının lokal ve bölgesel, %5'inin diğer yumuşak doku, %36'sının kemik, %25'inin visseral, %15'inin ise birden çok bölgede olduğu görülmüştür (137). Hastalarımızda remisyon ve nüks durumlarına göre genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Şekil 16) (Tablo 20). Metastaz gelişme bölgeleri ise 3 hastada beyin (%5,9), 3 hastada akciğer ve kemik (%5,9), 1 hastada karaciğer ve akciğer (%2), 1 hastada karaciğer ve kemik (%2), 1 hastada akciğer (%2) ve 4 hastada da kemikti (%7,8). Metastaz gelişen ve gelişmeyen hastalara ait genel sağkalım tahminleri Tablo 19'da sunulmuştur. Buna göre metastaz gelişen ve gelişmeyen hastaların genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve metastaz gelişmeyen hastaların sağkalımları anlamlı derecede daha uzundu ($p<0,001$) (Şekil 15).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde uzun sağkalım süresi ile seyreden bir hastalık grubu ile yapılan analizlerin doğası gereği, takipler esnasında vaka grubunda ortanca mortaliteye ulaşılmadığından dolayı birçok parametrenin sağkalım üzerine olan etkileri net olarak değerlendirilememiştir. Ancak mevcut veriler itibariyle gerçekleştirdiğimiz analizlerde hastalık T evresinin, hormonoterapi görmüş olmanın, metastaz varlığının, nüks varlığının ve remisyona girme durumlarının bu hastaların genel sağkalımları üzerine etkisi olan faktörler oldukları görülmüştür. Bu yönü ile çalışmamız ilerde daha çok hasta ile yapılacak çalışmalar, çıkacak daha sağlıklı ve anlamlı sonuçlar için bir rehber niteliğinde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 51: 15-36.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, Ga: American Cancer Society. 2009.
3. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 133-40.
4. Blackwood MA, Weber BL. BRCA1 and BRCA. From molecular genetics to clinical medicine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1969-77.
5. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1239-51.
6. Smart CR, Byrne C, Smith RA, Garfinkel L, Letton AH, Dodd GD, Beahrs OH. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 134-49.
7. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Review. *The Oncologist* 2004; 9: 606-616.
8. Engin K, Çetintaş SK. Meme kanserlerinde klinik prognostik faktörler. İçinde: Egehan İ. (yazar). Meme kanserleri. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005: 207-211
9. Sayek İ. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler. İçinde: Çam R.(yazar). Temal Cerrahi. 3. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2004:953-958
10. Epstein AH, Conolly JL, Gelman R, et al. The predictors of distant relapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar to those following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 755-760.
11. Witliff J. Steroid-hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1984; 53(Suppl): 630-643.
12. Haagensen CD. The history of the surgical treatment of breast carcinoma. *Diseases of the Breast*, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 864-71.

13. Spratt JS, Donegan WL. Surgical Management. Donegan WL, Spratt JS. Cancer of the Breast, 4th. ed. WB Saunders Company, 1995: 443-504.
14. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2001;19: 3817-3827.
15. National Cancer Institute. PDQ Treatment Health Professionals. <http://cancernet.nci.nih.gov/clinpdq>.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favorable and unfavorable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer. Lancet 2000;355:1757-1770.
17. Levitt SH: Is there a role for postoperative adjuvant radiation in breast cancer? Beautiful hypothesis versus ugly facts: 1987 Gilbert H. Fletcher Lecture. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14:787-796.
18. Beyzadeoğlu M.M., Ebruli C.C., Temel Radyasyon Onkolojisi, Ankara 2008 Gülhane askeri Tıp Akademisi Basımevi 2008;311
19. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ; Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004;54(1):8-29.
20. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74-108.
21. Ozmen V, Fidaner C, Aksaz E, ve ark. Meme Sağlığı Dergisi, 2009; 5: 125-134.
22. Ozmen V. Meme Hastalıkları Dernekleri etkinlikleri. Meme Sağlığı Dergisi 2010; 6: 43-44.
23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, 2009.
24. Bilimoria MM, CA Cancer J Clin 45: 263-278,1995
25. S.Eva Singletary: Rating the risk factors for breast cancer, Ann Surg. 2003 Apr;237(4):474-82
26. Ozmen V, Ozcinar B, Karanlık H, et al. Breast cancer risk factors in Turkish women. World Journal of Surgical Oncology. 2009, 7: 37 doi:10.1186/1477-7819-7-37

27. Brinton LA, Cancer Invest 6: 245-254,1998)
28. Trichopoulos D, J Natl Cancer Inst 48: 605-613,1972
29. Parazzini F, Oncology 50: 222-225,1993
30. Brewster A, Curr Opin Oncol 13: 420-425,2001
31. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. Gynecol Oncol 1996; 60: 3-7
32. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Mencer J, Rabinovici J, Oelsner G, Freedman L, Mashiach S, Lunenfeld B. Cancer incidence in a cohort of infertile women. Am J Epidemiol 1998; 147: 1038-1042.
33. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83,000 women with breast cancer from 16 countries. Lancet 2004; 363: 1007-1016.
34. Michels KB, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and Spontaneous Abortion and Incidence of Breast Cancer Among Young Women: A Prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2007; 167: 814-820.
35. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. Arch Intern Med 2009; 169: 1364-1371.
36. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, Weber BL, Horsman D, Rosen B, Foulkes WD, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Ainsworth P, Daly M, Garber J, Olsson H, Sun P, Narod SA. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1094-1098
37. Lynch HT, Watson P, Conway TA, Lynch JF. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1990; 15: 63-71.
38. Ellisen L, Haber D. Hereditary breast cancer. Ann Rev Med 1998; 49: 425-436.

39. 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. *Lancet* 2001;358: 1389.
40. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, 2009.
41. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, Tavtigian SV, Calzone K, Campeau L, Peng Y, Bogden B, Chen Q, Neuhausen S, Shattuck-Eidens D, Godwin AK, Daly M, Radford DM, Sedlacek S, Rommens J, Simard J, Garber J, Merajver S, Weber BL. BRCA2 germ-line mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 1996; 13: 123-5.
42. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco LV, Ostrander EA. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population. Analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. *JAMA* 1998;279:922-9.
43. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Eng J Med* 1997;336:1401-8.
44. Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz T. Neoplasms of the Breast. Kufe DW, Bast RC, Hait WN, Hong WK, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei III e (eds). *Cancer Medicine*. 7th edition. Hamilton, Ontario 2006, pp:1585.
45. Wahner-Roedler DL, Nelson DF, Croghan IT et al: Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women treated with supradiaphragmatic
46. Vincent T.Devita, Theodore S. Lawrence, Steven A.Rosenberg et al: *Cancer principles and practise of oncology* Philadelphia 2008 by Lippincott Williams and Wilkins;2: 1606-1654
47. Worsham MJ, Raju U, Lu M, et al: Clin Cancer Res. Multiplicity of benign breast lesions is a risk factor for progression to breast cancer, *Clin Cancer Res*. 2007 Sep 15;13(18 Pt): 5474-9.

48. Histological typing of breast tumours. 2nd ad. Geneva, Switzerland: World Health Organization,1981.
49. Rosen PP, Oberman HA. Tumors of the mammary gland. In: Atlas of tumor pathology, Series 3, Fascicle 7. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1993.
50. Wood WC, Muss HB, Solin LJ. Malignant tumors of the breast. Cancer Principles and Practice of Oncology. 7th edition. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (ed). Philadelphia 2005, pp:1420-1421
51. Ward BA, Arch Surg 127:1392-1395,1992
52. Frykberg ER, Breast J 5: 296-303,1999
53. Goldschmidt RA, Semin Surg Oncol 12: 314-320,1996
54. Tavasolli FA, Devilee P. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press 2003. 9-113
55. Tavanssol F. Pathology of the breast. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange,1999; 52-3.
56. Rosen PP. Rosen's breast pathology. New York: Raven Press; 1992. 71-82.
57. Wood WC, Muss HB, Salin LJ, Olopade, et al. Principles and practice of onkology. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
58. 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(17):3628-36.
59. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al.(eds). AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual. 7th edition. New York: Springer-Verlag; 2010.
60. William C. Wood, Hyman B. Muss, Lawrence J. Solin, Olufunmilayo I. Olopade. Cancer of the Breast: Section 2: DeVita V T. Cancer, Principles and Practice

ofbOncology. 7th. Edition, Philedelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:1399-1487

- 61.** Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survery by the American Colloge of Surgeons. *Cancer*. 1980; 45: 2917-24.
- 62.** Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patient. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
- 63.** Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer*. 1990; 66: 331-40.
- 64.** Cianfrocca M, Goldstein J L. Prognostic and predictive marker of early stage breastcancer. *The Oncologist*. 2004;9: 606-61660- 43. Cianfrocca M, Goldstein J L. Prognostic and predictive marker of early stage breastcancer. *The Oncologist*. 2004;9: 606-616
- 65.** Filho SJ, Path MRC. Basal like breast cancers: From pathology to mouse models and beyond. Breast Cancer Research Centre, London.
- 66.** 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.
- 67.** Robert A. Smith, Vilma Cokkinides, Otis W. Brawley et al: Cancer Screening in the United States, *CA Cancer J Clin* 2009;59;27-41.
- 68.** The Swedish Organized Service Screening Evaluation Group: “Reduction in breast cancer mortality from the organised service screening with mammography: 2. Validation with alternative analytic methods,” *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15-1, 52–56 -2006
- 69.** Boyd NF, Martin LJ, Yaffe M, et al: Mammographic density, *Breast Cancer Res.* 2009;11 Suppl 3:S4. Epub 2009 Dec 18.

- 70.** Giuliano AE. Breast disorders. “Current Medical Diagnosis and Treatment” (Ed.: Mc Phee SJ, Papadakis MA)’ da. 48th ed. McGraw-Hill Companies, Inc. USA. 2009;17: 630-54.
- 71.** Ünal, D. Tıpta Kullanılan Tedavi Teknikleri 2008; 36.
- 72.** Kirova YM, Lyonnet SD, Savignoni A ve ark. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur j Cancer*. 2005;41: 2304-11.
- 73.** Podoloff DA, Advani RH, Allred C ve ark. NCCN Task Force Report: PET/CT scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(suppl 1):S1-S24.
- 74.** Hodder SL, Taylor AL. Meme Kanseri ve Benign Meme Hastalığı, “Cecil Essentials of Medicine Türkçesi” (Ed.: Andreoli TE, Carpenter CJ, Griggs RC, Loscalzo J). (Çev.Ed.: Çavuşoğlu H)’ nde. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2002;72: 622-3.
- 75.** Muss HB. Breast Cancer and Differential Diagnosis of Benign Lesions, “Cecil Medicine International Edition” (Ed. Goldman L, Ausiello D). Saunders Elsevier. Philadelphia. 2008;208:1501-9.
- 76.** Moynihan TC. Meme Kanseri, “Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook Türkçesi” (Ed.: Habermann TM, Ghosh AK). (Çev.Ed.: Unal S, Demir AU)’ nde. Öncü Yayınevi. Ankara. 2009; 19: 661-5.
- 77.** Fisher B, Anderson S, Bryant J ve ark. 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
- 78.** Ozisik Y, Baltali E. Meme Kanseri. “Hacettepe İç hastalıkları Kitabı” (Ed. Yasavul Ü) ‘nda. Prestij Basımevi. Ankara. 2003; 11: 1426-35.
- 79.** Bedard PL, Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ. Stemming resistance to HER-2 targeted therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2009; 14: 55-66.
- 80.** Mehta RS, Schubert T, Kong K. Trastuzumab in inflammatory breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 1815-7.

81. Bullock K, Blackwell K. Clinical efficacy of taxane-trastuzumab combination regimens for HER-2-positive metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2008; 13: 515-25.
82. Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008; 5: 531-42.
83. Brufsky A. Trastuzumab-based therapy for patients with HER2-positive breast cancer: from early scientific development to foundation of care. *Am J Clin Oncol*. 2010; 33: 186-95.
84. Cameron DA, Stein S. Drug Insight: intracellular inhibitors of HER2-- clinical development of lapatinib in breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008; 5: 512-20.).
85. Mackey J, McLeod D, Ragaz J ve ark. Adjuvant targeted therapy in early breast cancer. *Cancer*. 2009; 115: 1154-68
86. Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2009; 35: 121-36.
87. Joensuu H, Bono P, Kataja V ve ark. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without Trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5685-92.
88. Dean-Colomb W, Esteva FJ. HER2-positive breast cancer: herceptin and beyond. *Eur J Cancer*. 2008; 44: 2806-12.
89. Seruga B, Tannock IF. Mathematics in the realm of lapatinib: $500 + 500 = 1,500$? *J Clin Oncol*. 2008; 26: 2940-2.
90. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351: 1451-67.
91. Müller V, Pantel K. Her2 as marker for the detection of circulating tumor cells. *Breast Cancer Ret Treat*. 2009; 117: 535-7.

92. Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer on Recurrence and 15-year Survival: an overview of randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-96.
93. Lippman SM, Hong WK. Cancer Prevention, "Cecil Medicine International Edition" (Ed.: Goldman L, Ausiello D). Saunders Elsevier. Philadelphia. 2008;191: 1367-70.
94. Adler OB, Engel A. Invasive lobular carcinoma. Mammographic pattern. *Rofo*.1990Apr;152(4):460-2.
95. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J* 1996;334:1356-1361.
96. Ackland SP, Bitran JD, Dovulatsahi K. Management of locally advanced and inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1985, Oct;161(4):399-408. Review
97. Beyzadeoğlu M.M., Ebruli C.C., Temel Radyasyon Onkolojisi, Ankara 2008 Gülhane askeri Tıp Akademisi Basımevi 2008;313-314-315-316-317
98. Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, et al. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54: 1336-44
99. Fatma Sert, Zeynep Özşaran, Erhan Eser, Senem Alanyalı, Ayfer Haydaroğlu, Arif Aras: Quality-of-life assessment of applied therapy to breast cancer patients. *J Breast Health* 2013; 9: 57-63
100. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL: Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273(2):149-15
101. Hasan Karanlık, Vahit Özmen, Oktar Asoğlu, Abdullah İçci, Erkan Topuz. Meme kanseri cerrahi tedavisinin uzun dönem sonuçları. *Meme Sağlığı Dergisi* 2006; Cilt: 2 Sayı: 2

- 102.20.** Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;77: 97–103.(PMID: 8630946)
- 103.** Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Mazeau V, Savignoni A, de la Rochefordière A, Vincent-Salomon A, Salmon R, Campana F, Kirova YM, Dendale R, Fourquet A. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol* 2007;82: 272–280.(PMID: 17287037)
- 104.** Meshram II, Ex-Lecturer, Hiwarkar PA, Associate Professor, Kulkarni PN. Reproductive Risk Factors for Breast Cancer: A Case Control Study. *Online Journal of Health and Allied Sciences* Jul-Sep 2009: Volume 8, Issue 3
- 105.** Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996 Jun 22; 347(9017): 1713-27.
- 106.** Paul D.P. Pharoah, Nicholas E. Day, Stephen Duffy, Douglas F. Easton and Bruce A.J. Ponder. Family History and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int. J Cancer* 1997; 71,800-809.
- 107.** Demirtaş T. Meme Kanserinin Erken Tanısında Kendi Kendine Meme Muayenesinin Önemi ve Meme Kanseri Hakkında Üniversitemiz Medikal ve Paramedikal Son Sınıf Kız Öğrencilerinin Bilgi Düzeylerinin Karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Ana Bilim Dalı, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Erzurum, 1995
- 108.** Kutluk T. Kars A. (1992) *Kanser Konusunda Genel Bilgiler*. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları.
- 109.** Matsui W. “Breast Cancer”. <http://www.nlm.nih.gov> (Erişim Tarihi:Mayıs 2002). Özdemir O. ve Çalışkan D. (2002) “Meme Kanserinin Erken Tanısında Kullanılan Yöntemler”, *Sağlık ve Toplum*; 12(4):10-14.

- 110.** Serkan Özmete. Cerrahi Tedavi Uygulanan Meme Kanserli Hastaların Erken Dönem Sonuçları. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilimdalı, Uzmanlık Tezi: Adana,2007
- 111.** Bland KI. Copeland III EM. Breast in: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, eds. Principles of Surgery. East Norwalk: McGraw-Hill inc 1994;531-587(eski kaynak numarsına bak
- 112.** Perz CA, Taylor ME, Bradley J, Mansur D,Sanchez Aragon MM. Breast: Stage T1 and T2 Tumors, In: Prez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ulrich RK, eds. Principles and practice of radiation oncology, 4th. ed. Philedelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004. 1331-1501
- 113.** Marchant JD. Invasive Breast Cancer Surgical Treatment Alternatives. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. , 1994;21: 659-672.)
- 114.** A. Haydaroğlu, S. Dubova, Z. Ozsaran, Y. Bolukbaşı, R.Yılmaz, M. Kapkac, E. Özdedeli: Ege Üniversitesinde Meme kanserleri: 3897 Olgunun Değerlendirilmesi: Meme Sağlığı Dergisi 2005 Cilt:1 Sayı:1
- 115.** Tavassoli, F.A:Pathology of the Breast. Appleton-Lange, Norwalk 1992: 36-43
- 116.** Black M.M. Speer F.D: Nuclear Structure in Cancer Tissues. Surg Gynecol Obstet 1957;105: 97-102
- 117.** Ozaki H, Hiraoka T, Mizumoto R, et al. The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection. Surg Today.1999;29: 16-22.
- 118.** Duraker N, Sisman S, Can G. The significance of perineural invasion as a prognostic factor in patients with gastric carcinoma. Surg Today. 2003;33: 95-100.
- 119.** Robbins GF, Leis HP Jr, Hutter Rup. A rational approach to and result of women with breast carcinoma. J Breast 1997; 3: 9-13.
- 120.** S.A.Narod. MD, Tumour size predicts long-term survival among women with lymph node-positive breast cancer: Curr Oncol. 2012 October; 19(5): 249–253.

121. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312:674–681.
122. Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, Choti MA, Lange JR, Dooley WC, Zeiger MA. Association between extent of axillary lymph-node dissection and survival in patients with stage-I breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 140–149.
123. Weir L, Speers C, D'yachkova Y, Olivetto IA. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1793–1799.
124. Camp RL, Rimm EB, Rimm DL. A high number of tumor free axillary lymph nodes from patients with lymph node negative breast carcinoma is associated with poor outcome. *Cancer* 2000; 88: 108–113.
125. Moorman PG, Hamza A, Marks JR, Olson JA. Prognostic significance of the number of lymph nodes examined in patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2258–2262.
126. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival—a Bayesian meta analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 109–116.
127. Filho S.J, Path MRC. Basal like breast cancers: From pathology to mouse models and beyond. Breast Cancer Research Centre, London, UK.
128. Green S, Gronemeyer H, Chambon P. Structure and function of steroid hormone receptors, in Sluysen M(ed): *Growth Factor and Oncogenes in breast Cancer*, England, Ellis Horwood, 1987, pp 7–28.
129. Garcia, R. and Jove, R. Activation of STAT transcription factors in oncogenic tyrosine kinase signaling. *J Biomed Sci* 1998;5: 79–85.
130. Catlett-Falcone, R., Dalton, W. S., and Jove, R. STAT proteins as novel targets for cancer therapy. Signal transducer and activator of transcription. *Curr Opin Oncol* 1999;11: 490–496
131. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8(3):235–44.

132. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials
133. Brodie A. Lu Q. Liu Y. et al. "Aromatase inhibitors and their antitumor effects in model systems." *Endocr Relat Cancer* 6 : 205-210, 1999.
134. Dowsett M. Cuzick J., Howell A. et al. "Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone and in combination during adjuvant endocrin therapy for early breast cancer in postmenopausal women: A sub-protocol of the "Arimidex and Tamoxifen alone or in combination (ATAC) trial." *Br J Cancer* 85: 317-324, 2001.
135. Dowsett M. Pfister C., Johnston S. R. et al. "Impact of tamoxifen on the pharmacokinetics and endocrin effects of the aromatase inhibitor letrozole in postmenopausal women with breast cancer." *Clin Cancer Res* 5: 2338-2343,1999.
136. Winer E.Hudis C. Burstein H. J. et al. American Society of Clinical Oncology technology assesment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormon receptor- positive breast cancer: Status report 2004. *J Clin Oncol* 23: 619-629, 2005.
137. Horton J. Follow-up of breast cancer patients. *Cancer* 1984;53(3 Suppl):790-7

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

2006-2007 YILLARINDA KÜRATİF AMAÇLI RADYOTERAPİ ALMIŞ MEME
KANSERLİ HASTALARIMIZIN KLİNİK BAKIMDAN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özlem ESER KILINÇ

Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi : 05.02.2009

Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi : 19.09.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 19.09.2013

Tez Danışmanı : Yrd.Doç. Dr. Orhan SEZEN

Jüri üyesi : Yrd.Doç. Dr. Orhan SEZEN

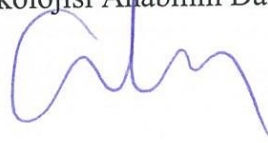
Jüri üyesi : Prof. Dr. Salim Başol TEKİN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI

Jüri üyesi : Doç. Dr. Mehmet BİLİCİ

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Burak ERDEMCI

Yrd. Doç. Dr. Orhan SEZEN
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı



EYLÜL-2013
ERZURUM