

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK MEME KARSİNOMU TANILI HASTALARIN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE UZUN SAĞKALIMLA
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Pınar DEMİR ALP

TRABZON-2016

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK MEME KARSİNOMU TANILI HASTALARIN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE UZUN SAĞKALIMLA
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Pınar DEMİR ALP

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Feyyaz ÖZDEMİR

TRABZON-2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında ve ihtisasım süresince sabır ve hoş görüyle, bilgi ve becerisini benimle paylaşan tez danışmanı hocam; Prof. Dr. Feyyaz ÖZDEMİR ve diğer hocalarıma,

Her zaman yanımda olan ve sadece eğitimimde değil hayatımın her aşamasında desteklerini benden esirgemeyen anneme, babama, eşime ve kardeşlerime

Zor zamanlarımda hep yanımda olan dostlarıma, uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma;

SONSUZ TEŐEKKÜRLERİMLE...

Pınar DEMİR ALP

ÖZET

Metastatik Meme Karsinomu Tanılı Olan Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi ve Uzun Sağkalımla İlişkinin Araştırılması

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Metastatik meme kanserli hastalarda klinik ve patolojik faktörler, hastalığın seyrini etkileyebilmekte ve hastalar arasında farklı sağkalım oranlarının görülmesine yol açmaktadır. Metastatik meme kanserinde son yıllarda özellikle tedavi alanındaki gelişmeler sayesinde 3-4 yıla kadar uzayan ortanca sağkalım süreleri elde edilmiş olup çok az hastanın sağkalımı 10 yıldan fazladır. Bu çalışmada metastatik meme kanserinin uzun sağkalımla ilişkili olabilecek kişisel, klinik, tümöral, metastatik, tedavi ve hematolojik özelliklerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve method: Bu çalışmaya 1995-2014 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından takip ve tedavileri yapılmış olan metastatik meme kanseri tanısı olan 188 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların klinikopatolojik özellikleri altı başlık altında toplanmıştır. Bunlardan kişisel özellikler başlığı altında hastalar yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, aile tipi, ailede herhangi bir kanser varlığı, diğer kanser varlığı, menarş yaşı, menopoz yaşı, medeni durumu, çocuk sayısı, alkol, sigara kullanımı, ailede doktor varlığı, ailede hemşire varlığı özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Tümöral özellikler başlığı altında tümör histolojik tipi, grade, ER (östrojen reseptörü), PR (progesteron reseptörü), HER2 (c-ERb2), tümör boyutu açısından değerlendirilmiştir. Hastalar klinik özellikler başlığı altında ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, komorbid hastalıklar, performans statusu, BKİ (beden kitle indeksi), NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) kullanımı, bisfosfonat kullanımı, Ca, LDH, ALP, glukoz düzeyi, operasyon öyküsü olup olmadığı açısından değerlendirilmiştir. Metastaz özellikleri başlığı altında axiller lenf nodu pozitifliği, karaciğer veya akciğer metastazı olup olmadığı, metastazın, soliter, oligo metastaz, multiple metastazdan hangisinin olduğu, yumuşak doku, beyin veya kemik metastazı olup olmadığı, metastezektomi yapıp yapılmadığı özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Tedavi özellikleri başlığı altında neoadjuvan tedavi alıp almadığı, hangi neoadjuvan tedaviyi aldığı ve kaç kür aldığı, adjuvan tedavi alıp

almadığı, kaç kür hangi tedaviyi aldığı, sistemik kemoterapi alıp almadığı, hormonal tedavi alıp almadığı, hedefe yönelik tedavi alıp almadığı, radyoterapi alıp almadığı özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Hematolojik özellikler başlığı altında eozinofil sayısı, bazofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit /lenfosit oranı açısından değerlendirildi ve tüm hastaların sağkalım süreleri değerlendirildi. Daha sonra anlamlı çıkan faktörlerle çok değişkenli analiz (cox regresyon analizi) yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 188 hastadan 84'ü (%45'i) ex olmuş, 104'i (%55'i) sağ idi. Metastatik meme kanseri tanısı almış hastalarda; gece terlemesi olmayan, kilo kaybı olmayan, performans statüsü iyi olan, serum LDH düzeyi yüksek olmayan, neoadjuvan tedavi almamış, adjuvan tedavi almış olan, eozinofil sayısı, bazofil, lenfosit sayısı ve hemoglobin değeri yüksek olan, trombosit sayısı yüksek olmayan, NLO ve PLO değeri yüksek olmayan hastaların sağkalımının daha iyi olduğu bulundu. Univaryans analizde gece terlemesi olanların, kilo kaybı olanların, performans statusu kötü olanların, serum LDH düzeyi yüksek olanların, adjuvan tedavi almamış olanların, neoadjuvan tedavi almış olanların, eozinofil sayısı, bazofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin değeri düşük olanların, trombosit sayısı, NLO ve TLO değeri yüksek olan hastaların olmayanlara göre ölüm riskinin artmış olduğu tespit edildi. Diğer bakılan parametrelerde anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Kişisel, tümöral, klinik, metastatik, tedavi ve hematolojik özelliklerin metastatik meme kanserinde sağkalımla ilgisi olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda klinik, tedavi özellikleri ve hematolojik parameterlerin istatistiksel olarak sağkalımla ilişkili olduğu tespit edilmiş olup, literatür ile uyumlu bulunmuştur. Ancak, metastatik meme kanseri heterojen ve geniş bir hastalık olup birçok faktörün sağkalımı etkileyebileceği düşünülmektedir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik meme kanseri, prognostik faktörler.

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Clinicpathologic Features of Patients With Methastatic Breast Carcinoma and Investigation of its Relation to Long Survival

Objective: Breast cancer is the most common cancer in women. In patients with metastatic breast cancer, clinical and pathological factors can affect the course of the disease and lead to different survival rates among patients. Median survival times of up to 3-4 years have been achieved in metastatic breast cancer in recent years, especially in the field of treatment, and very few patients survive more than 10 years. In this study, we aimed to investigate the personal, clinical, tumoral, metastatic, treatment and hematological features of metastatic breast cancer which may be associated with long survival.

Materials and Methods: This study included 188 patients with metastatic breast cancer who were followed-up and treated by the Department of Medical Oncology, KTÜ Medical Faculty Hospital between 1995-2014.

The number of patients taken into the study depends on their age, gender, place of residence, family type, presence of any cancer in the family, other cancers, menarche age, menopausal age, marital status, number of children, alcohol, smoking, family member, Type, grade, ER (estrogen receptor), PR (progesterone receptor), HER2 (c-ERb2), Tumor, fever, night sweats, weight loss, comorbid diseases, performance status, BMI (Body Mass Index), NSAID (nonsteroid antiinflammatory drugs), bisphosphonate use, Ca, LDH, ALP, glucose level, operation history, axillary lymph node positivity, liver or lung metastasis, which one of these metastasis; solitary, oligo metastasis, multiple metastases, whether it has soft tissue, brain or bone metastasis or not; whether metastasectomy was performed, whether it has received neoadjuvant treatment, which neoadjuvan treatment received, how many cures it received, whether it received systemic chemotherapy, whether it received hormonal therapy, whether it received targeted therapy, whether she has received radiotherapy. The number of eosinophils, basophil count, lymphocyte count, hemoglobin level, platelet count, neutrophil count, neutrophil / lymphocyte ratio (NLO) and thrombocyte / lymphocyte ratio (PLO) were evaluated and the survival

time of all patients was evaluated. Then, multivariate analysis (cox regression analysis) was performed with significant factors.

Findings: Of the 188 patients who participated in the study, 84 (45%) were ex, and 104 (55%) were right. In metastatic breast cancers patients; who had no night sweats, no weightloss, low performance status, low serum LDH levels, received adjuvant therapy, low eosinophil, platelet or/and basophil counts, high lymphocyte and/or hemoglobin counts, low NLO and low PLO were associated better survival. This was seen as consistent with the literature.

Results: It is thought that personal, tumoral, clinical, metastatic, treatment and hematologic features may be related to survival in metastatic breast cancer. In our study, clinical, treatment specificities and haematological parameters are found to be related to the survival rate statistically and found to be consistent with the literature.

However, metastatic breast cancer is a heterogeneous and widespread disease and many factors are thought to affect survival and further studies are needed.

Key Words: metastatic breast cancer, prognostic factors

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Meme Anatomisi	4
2.2. Meme Kanseri ve Metastatik Meme Kanseri	5
2.2.1. Epidemiyolojisi.....	5
2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
2.2.2.1. Yaş.....	6
2.2.2.2. Cinsiyet.....	6
2.2.2.3. Irk	6
2.2.2.4. Aile Öyküsü.....	6
2.2.2.5. Genetik Yatkınlık	6
2.2.2.6. Menopoz Yaşı.....	7
2.2.2.7. Nulliparite.....	7
2.2.2.8. BKİ(Beden Kitle İndeksi)	7
2.2.2.9. Alkol ve Sigara Kullanımı.....	7
2.2.2.10. Daha Önce Meme Kanseri Öyküsü Olması.....	8
2.2.2.11. Doğurganlıkla İlişkili Faktörler.....	8
2.2.2.12. NSAİİ (Nonsteroid Antienflamatuvar İlaç) Kullanımı	8
2.2.2.13. Bifosfonat Kullanımı	8
2.2.2.14. Kalsiyum Düzeyi.....	9
2.2.3. Klinik ve Tanı	9
2.2.4. Histopatolojik Sınıflama	10
2.2.5. Prognostik Faktörler	12

2.2.5.1. Tümör Boyutu	12
2.2.5.2. Histopatolojik Grade	12
2.2.5.3. Histolojik Tip	13
2.2.5.4. Axiller Lenf Nodu Pozitifliği	13
2.2.5.5. Hormon Reseptör Durumu	13
2.2.5.6. HER 2(c-ErbB2).....	13
2.2.5.7. Klinik Özellikler.....	14
2.2.5.8. Komorbid Hastalıklar	14
2.2.5.9. Performans Statusu.....	14
2.2.5.10. LDH Düzeyi	15
2.2.5.11. ALP Düzeyi.....	15
2.2.5.12. Glukoz Düzeyi.....	15
2.2.5.13.Nötrofil/Lenfosit ve Trombosit/Lenfosit Oranın Metastatik Meme Kanserinde Sağkalım Üzerine Etkisi.....	15
2.2.5.14. Lenfosit Sayısı.....	16
2.2.5.15. Nötrofil Sayısı	16
2.2.5.16. Hb Değeri	16
2.2.5.17. Eozinofil Sayısı	16
2.2.5.18. Trombosit / Lenfosit Oranı.....	17
2.2.6. Metastatik Özellikler.....	17
2.2.7. Tedavi	18
2.2.7.1. Cerrahi Tedavi.....	18
2.2.7.2. Radyoterapi	18
2.2.7.3. Kemoterapi	19
2.2.7.3.1. Neoadjuvan Kemoterapi.....	19
2.2.7.3.2.Adjuvan Kemoterapi	19
2.2.7.3.3.Metastatik Meme Kanserinde Kemoterapi.....	20
2.2.7.3.4. Metastatik Meme Kanserinde Endokrin Tedavi	21
3.MATERYAL VE METOD	23
3.1. Hasta Seçimi.....	23
3.2.İstatistiksel Yöntemler.....	24

4.BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	62



KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devleti
AJCC	: American Joint Comitee Of Cancer
ALP	: Alkalen Fosfataz
BKI	: Beden Kitle İndeksi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ER	: Östrojen Reseptörü
ESMO	: European Society For Medical Oncology
GSK	: Genel Sağlıkım
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MR	: Manyetik Rezonans
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamtuvar İlaç
PR	: Progesteron Reseptörü
RT	: Radyoterapi
TDM-1	: Transtuzumab-Emtansin
TLO	: Trombosit Lenfosit Oranı
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Klasifikasyonu.....	10
Tablo 2. Meme kanserinin 5 yıllık sağ kalım oranları	12
Tablo 3. ECOG Performans Skalası	14
Tablo 4. Adjuvan Kemoterapi Rejimleri	20
Tablo 5. Hastaların Genel Klinik ve Sosyodemografik Özellikleri.....	26
Tablo 6. Tümöral Özellikler	27
Tablo 7. Klinik Özellikler	28
Tablo 8. Metastatik Özellikler	30
Tablo 9. Tedavi Özellikleri	31
Tablo 10. Hematolojik Özellikler	32
Tablo 11. Kişisel Özellikler	34
Tablo 12. Tümöral Özellikler	35
Tablo 13. Klinik Özellikler	37
Tablo 14. Metastatik Özellikler	41
Tablo 15. Tedavi Özellikleri	43
Tablo 16. Hematolojik Özellikler	46
Tablo 17. Çok değişkenli parametrelerin karşılaştırılması	52

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kilo kaybı ile sağkalım ilişkisi	39
Şekil 2. Gece terlemesi ile sağkalım ilişkisi.....	39
Şekil 3. Performans skoru ile sağkalım ilişkisi	40
Şekil 4. LDH ile sağkalım ilişkisi	40
Şekil 5. Neoadjuvan tedavi ile sağkalım ilişkisi	44
Şekil 6. Adjuvan tedavi ile sağkalım ilişkisi	44
Şekil 7. Eozinofil sayısı ile sağkalım ilişkisi	47
Şekil 8. Bazofil sayısı ile sağkalım ilişkisi.....	47
Şekil 9. Lenfosit sayısı ile sağkalım ilişkisi	48
Şekil 10. Hemogloblin değeri ile sağkalım ilişkisi	48
Şekil 11. Trombosit sayısı ile sağkalım ilişkisi	49
Şekil 12. NLO ile sağkalım ilişkisi	49
Şekil 13. TLO ile sağkalım ilişkisi.....	50

1. GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir (1-5). Tarama programlarının yaygın kullanılması sonucunda gelişmiş ülkelerde meme kanseri saptama insidansı artmasına karşın son dönemlerde postmenapozal hastalarda hormon replasman tedavilerinin kullanımının azaltılması nedeni ile insidansın azaldığı görülmektedir (6, 7).

Meme kanseri tanısı alan hastaların çoğu erken evrede saptanırken tanı anında %1-5 kadar hastada metastatik hastalık görülmektedir, %20 hastada ise ilerleyen dönemde metastatik hastalık gelişebilmektedir (8).

Prognostik ve prediktif faktörler meme kanserinin seyrini etkileyen önemli parametrelerdir.

Metastatik hastalarda klinik ve patolojik faktörler, hastalığın seyrini etkileyebilmekte ve hastalar arasında farklı sağkalım oranlarının görülmesine yol açmaktadır. Bu farklılıkların klinik ve moleküler düzeydeki farklılıklar olduğu gözlenmektedir.

Performans skoru iyi olan metastatik meme kanseri olan hastaların, hastalığındaki metastaz oluşumuna kadar geçen süre uzun olan hastaların ve sınırlı metastatik hastalığı olan hastaların genel sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda göğüs duvarı, kemik veya lenf nodu metastazı varlığının progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranlarının karaciğer ve akciğer metastazı olanlara göre daha uzun olduğu bildirilmiştir (9-12).

35 yaş altı hastalar, grade derecesi yüksek olan hastalar, dolaşan tümör yükünün fazla olduğu hastalar, kötü performans satatusu olan hastalar, kilo kaybı, LDH yüksekliği olan hastalar kötü prognostik faktörler olarak belirtilmiştir. Hormon resptör pozitif olan hastaların ise daha olumlu prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (9, 12-15).

Metastatik meme kanserinde son yıllarda özellikle tedavi alanındaki gelişmeler sayesinde 3-4 yıla kadar uzayan ortanca sağkalım süreleri elde edilmiş olup çok az hastanın sağkalımı 10 yıldan fazladır. Metastatik meme kanseri kürabil bir hastalık olmayıp, amaç hastaların yaşam kalitesini bozmadan semptomları gidermek, hastalığın ilerlemesini geciktirmek ve sağkalımı uzatmaktır (16-23).

Çalışmamızın amacı ünitemizde tedavi edilen metastatik meme kanseri tanısı olan hastaların klinikopatolojik özelliklerinin sağkalıma etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Bu klinikopatolojik özellikler altı başlık altında sınıflandırılmıştır:

Kişisel özellikler

Tümöral özellikler

Klinik özellikler

Metastatik özellikler

Tedavi özellikleri

Hematolojik özellikler

Kişisel özellikler: Yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, aile tipi, ailede meme kanseri varlığı, diğer kanser varlığı, menarş yaşı, menopoz yaşı, medeni durumu, çocuk sayısı, alkol, sigara kullanımı, ailede doktor varlığı, ailede hemşire varlığı gibi parametreler bu başlık altında toplanarak değerlendirildi.

Tümöral özellikler: Tümör histolojik tipi, grade, ER, PR, HER2, tümör boyutu başlık altında toplanıp hastalar bu parametreler açısından değerlendirildi.

Klinik özellikler: Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, komorbid hastalıklar, performans statusu, BKİ (beden kitle indeksi), NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuar ilaç) kullanımı, bifosfonat kullanımı, Ca, LDH, ALP, glukoz düzeyi, operasyon öyküsünün olup olmadığı şeklinde sıralanıp hastalar bu parametreler açısından değerlendirilmiştir.

Metastatik özellikler: Axiller lenf nodu pozitifliği, kemik, karaciğer, akciğer yumuşak doku, beyin metastazı olup olmadığı, eğer metastaz var ise bu metastazın, soliter, oligometastaz, multiple metastazdan hangisinin olduğu, metastezektomi yapıp yapılmadığı incelenmiştir.

Tedavi özellikleri: Neoadjuvan tedavi, adjuvan tedavi, hormonal tedavi, sistemik tedavi ve hedefe yönelik tedavi alıp almadığı, hangi tedaviyi aldığı ve kaç kür aldığı ve radyoterapi alıp almadığına bakılmıştır.

Hematolojik parametreleri: Hemoglobin değeri, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit /lenfosit oranı (TLO) değerlendirilmiştir.

Bu alışma, dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olan metastatik meme kanseri ile ilgili hastalığın doğal seyrini saptamada ve uygulanacak tedavilere yn vermede katkı sağlaması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi

Meme, kadınlarda transvers düzlemde sternum lateral kenarından orta axiller çizgiye, vertikal düzlemde de ikinci kaburgadan altıncı kaburgaya kadar uzanmaktadır. Memenin 2/3'ü pektoralis majör kasını, pektoral fasyanın kalan 1/3'lük kısmı ise serratus anterior kasını saran fasyanın önünde yerleşmiştir. Memelerin hemen hemen orta bölümüne rastlayan kısmında meme başı ve areola bulunmaktadır. Gelişmiş meme; asinüsler duktuslar ve stromal elemanlardan oluşmaktadır (24). Asinüsler memenin salgı yapan birimidir. Asinüsler bir araya gelerek lobülleri, lobüller de lobları oluşturmaktadır (25). Her memede meme bezinin parankimini oluşturan 15-20 adet lob, her lobda 20-40 kadar lobül bulunmaktadır. Her lobül meme ucuna, birbirinden bağımsız şekilde açılan birer laktiferöz kanal tarafından drene edilmektedir (26).

Memenin arteriyel kanlanması, internal mamarian arterin ön perforan dalları (subklavyen arterden köken alır) olan; lateral torasik, torakoakromial arter (aksiller arterin dallarıdır) ve posterior interkostal arterlerden sağlanmaktadır. Memenin venöz drenajı ise esas olarak aksiller vene olmakla birlikte bir miktar drenajını da internal torasik ven sağlamaktadır. Memenin lenfatik drenajı kanser hücrelerinin metastazındaki rolü açısından klinik öneme sahiptir. Lenfatik drenajın %75'inden fazlası (özellikle dış kadranlar) aksiller nodlara, ardından da subklavyen lenfatik trunkusa olmaktadır. Medial kadranların drenajı parasternal (internal mamaryan) nodlara (daha sonra bronkomediastinal trunkusa) veya karşı memeye, alt kadranların drenajı ise abdominal nodlara (inferior frenik nodlar) olabilmektedir (24). Ancak aksiller ve presternal nodlar tüm kadranlardan lenfatik drenaj alabilmektedir (27, 28).

2.2. Meme Kanseri ve Metastatik Meme Kanseri

2.2.1. Epidemiyolojisi

Meme kanseri bayanlarda en sık görülen kanser olup, 20-59 yaş arası kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önemli sebeplerinden biridir. ABD’de yılda yaklaşık 182.420 kadında meme kanseri saptanmakta olup bunların 40.480’i bu hastalıktan dolayı kaybedilmektedir (1-5). Malvezzi ve arkadaşlarının çalışmasında, Avrupa Birliği’ne bağlı üye ülkelerde, 2012 yılında kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ilk nedeninin, yaklaşık 88.000 ölüm (%16) ile meme kanseri olduğu bildirilmektedir (29). Türkiye’de yapılan bir insidans çalışmasında meme kanseri 2005 yılında tüm kanserler içinde dördüncü sıradadır (100.000’de 17.9) ve kadınlar arasında en sık görülen (% 36’sı) kanser olarak saptanmıştır (30).

Olguların yaklaşık yarısında menarş yaşı, ilk doğum yaşı, menopoz durumu, proliferatif meme hastalığı gibi bilinen risk faktörleri tanımlanırken ek olarak %10’unda da aile öyküsü bulunmaktadır. Kadınlarda yaşam boyu meme kanseri gelişme olasılığı ABD’de 1/8’dir (31). Tüm dünyada meme kanseri insidansı Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa’da en yüksek iken, Asya ve Afrika’da en düşüktür (32). Son yıllarda Japonya ve Çin’in kentsel kesiminde meme kanseri insidansı artmaktadır. Uluslararası görülen bu farklılıkların endüstrileşme sırasında ortaya çıkan sosyal değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tarama mamografilerinin kullanımının artması ile birlikte meme kanseri insidansı da artmaya başlamıştır. İnsidansı artan grup erken evre hastalar olup, ileri evre olgularda azalma olmuştur.

2000’li yıllardan sonra gelişmiş ülkelerde, hormon replasman tedavilerinin kullanımının sınırlandırılmasına bağlı meme kanseri insidansında azalma olduğu rapor edilmiştir. Tanı anında hastaların %1-5’inde metastatik hastalık saptanmaktadır (33-37). Yıllar içinde sistemik tedavilerde ciddi gelişmeler kaydedilmesine rağmen metastatik hastalık günümüzde hâlâ kürabil bir hastalık değildir (38).

Metastatik hastalıktaki temel tedavi ilkeleri; hastanın semptomlarını gidermek, hayat kalitesini artırmak ve hastalığın ilerlemesini geciktirmektir (16-23).

2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.2.1. Yaş

Meme kanseri, riski ve görülme oranı yaşla birlikte artar. Yaş, en önemli risk faktörlerindedir. Meme kanseri insidansı doğurganlık çağında yaş ile birlikte hızlı bir şekilde artmakta ve menopoza ile birlikte ortalama 50 yaş sonrası artış hızında bir azalma görülmektedir (39-42).

2.2.2.2. Cinsiyet

Meme kanseri kadınlarda erkeklerden yaklaşık 100 kat daha fazla görülmektedir. ABD’de her yıl 200.000’in üzerinde kadın ve yaklaşık 2000 erkek invaziv meme kanseri tanısı almaktadır (43, 44).

2.2.2.3. Irk

Meme kanseri dağılımı ve insidansı ırksal özellik göstermektedir. İnsidans beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazla görülmektedir (44).

2.2.2.4. Aile Öyküsü

Aile öyküsü, meme kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece akrabalarda (özellikle anne ve kız kardeş) meme kanseri varlığı, kişide meme kanseri gelişme riskini önemli ölçüde artırmaktadır (45, 46).

2.2.2.5. Genetik Yatkınlık

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %20’sinde aile anamnezi olmakla beraber, ancak 5-10’luk bir kısmı ‘ailesel’ olarak nitelendirilir ve bunların önemli bir kısmını BRCA 1, 2 mutasyonları oluşturur. BRCA-1 mutasyonu olan meme kanserli vakaların %70’i triple negatiftir (47, 48).

2.2.2.6. Menopoz Yaşı

Menopoz yaşının uzaması, meme kanseri riskini her yıl için %1.03 oranında artırmaktadır. Bu durum; östrojene maruz kalma süresinin uzaması ile meme kanseri oluşması arasındaki ilişkinin önemli bir göstergesidir (49, 50).

2.2.2.7. Nulliparite

Hiç doğum yapmamış kişiler bir ve/veya daha fazla sayıda doğum yapmış kişiler ile karşılaştırıldığında meme kanseri riskinin 1,2-1.7 kat arttığı görülmüştür. Aynı zamanda her doğum sonrası annenin yaklaşık 10 yıl kadar meme kanserinden korunduğu yani koruyucu etkisinin devam ettiği izlenmiştir (50, 51).

2.2.2.8. Beden Kitle İndeksi (BKİ)

Beden kitle indeksi; kişinin kilosunun boyunun metrekaresine oranı olup 18-25 arası değerler normal olarak kabul edilmektedir. 25-30 BKİ'ye sahip olanlar hafif kilolu, 30-35 arasında olanlar obez, 35-40 arasında olanlar morbid obez, 18 altında olanlar ise kaşektik olarak sınıflandırılmaktadır. Obezitenin mortalite ve morbiditeyi arttırdığı çalışmalarda bildirilmektedir. Yüksek BKİ'ye sahip premenopozal ve postmenopozal kadınlarda kanser riskinin arttığı saptanmıştır. Premenapozal hastalarda bu risk artışı postmenapozallere göre daha az düzeyde gözlenmiştir (52-54).

2.2.2.9. Alkol ve Sigara Kullanımı

Alkol kullanımı ile meme kanseri gelişimi arasında alınan doz ile doğru orantılı olarak önemli bir artış saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda sigara içen hastalar hiç sigara içmemiş olanlar ile karşılaştırıldığında sigara içenlerde riskin arttığı görülmüştür (55-57).

2.2.2.10. Daha Önce Meme Kanseri Öyküsü Olması

Daha önceden invaziv meme kanseri öyküsü olan kadınlarda karşı memede invaziv meme kanseri gelişme riski normal popülasyona göre belirgin artış göstermektedir. Primer kanseri daha genç yaşta saptananlarda risk daha fazladır (45, 46).

2.2.2.11. Doğurganlıkla İlişkili Faktörler

Meme kanseri hormon bağımlı bir hastalıktır. Bu nedenle menarş yaşının erken olması meme kanseri için bir risk faktörüdür. Menarş yaşı 13 yaş altı olanlar, menarş yaşı 15'den sonrasında olanlar ile karşılaştırılmış ve geç menarş yaşı olanlarda meme kanseri açısından yıllık % 16'lık bir risk azalması tespit edilmiştir (50, 51).

2.2.2.12. NSAİİ (Nonsteroid Antienflamatuvar İlaç) Kullanımı

Yapılan çalışmalara göre NSAİİ kullanımının meme kanserine karşı koruyuculuğu konusunda görüşler tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda aspirin kullanımının birçok kansere karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir(58-62).

2.2.2.13. Bifosfonat Kullanımı

Oral bifosfonatlar, osteoporoz tedavisinde ve meme kanserinde aromotaz inhibitörü kullanımına bağlı kemik kaybı tedavisinde kullanılmaktadır.

Bifosfonatların meme kanseri oluşumunda koruyucu etkilerinin olup-olmadığı kesin değildir. Birçok çalışmada oral bifosfonat kullanımının %28-30 oranında meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Bununla beraber düşük kemik mineral yoğunluğunun meme kanseri riskini azalttığı bildirilmektedir (63-66).

2.2.2.14. Kalsiyum Düzeyi

Serum kalsiyum düzeyinin sağkalımın önemli bir göstergesi olduğu bilinmekte olup, serum kalsiyum düzeyi artıka sağkalımın azaldığı, normal olanlarda ise sağkalımın daha uzun olduğu saptanmıştır (66-70).

2.2.3. Klinik ve Tanı

Meme kanserinde tanı; klinik, radyolojik ve patolojik incelemeler sonucu konulmaktadır (71).

Memede bir kitlenin (genellikle sert, hareketsiz, düzensiz sınırları olan tek lezyon) varlığı, memenin portakal kabuğu şeklinde bir görüntüsü olması, meme derisinde ülser, kızarıklık ve ödem meydana gelmesi, doğumsal nedenlere bağlı olmaksızın meme başının içe çekilmesi, meme başından kanlı ya da kansız akıntı gelmesi, memede ağrı olması, axiller lenf bezlerinde şişlik olması ve kolda şişlik-ödem varlığı meme kanseri ile ilişkilendirilmiş belirtilerdendir (72, 73).Metastatik meme kanserinde yayıldığı organa özel belirti ve bulgular görülebilmektedir. Kemik, karaciğer, akciğer ve beyin en sık görülen metastaz bölgeleri olup, kemik metastazı olanlarda sırt veya bacak ağrısı, patolojik kırıklar, hiperkalsemi gibi bulgular, karaciğer metastazlarında karın ağrısı, bulantı, sarılık, asit, akciğer metastazlarında nefes darlığı, öksürük ve beyin metastazlarında ise baş ağrısı, bulantı epilepsi gelişebilmektedir (74-75).

Meme kanseri taraması ve tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri; meme ultrasonografisi (USG) ve manyetik rezonanstır (MR) (76-78). Kesin tanı için ise histopatolojik değerlendirme gerekmektedir. Bu amaçla; ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tru-cut biyopsi, tel ile işaretli biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsi yöntemleri kullanılmaktadır.

Avrupa medikal onkoloji topluluğunca (ESMO), memede kitle saptanan hastalara operasyon öncesi, mutlaka manuel ya da tercihen USG veya sterotaktik kılavuz eşliğinde tru-cut biyopsisi yapılması önerilmektedir (71).

2.2.4. Histopatolojik Sınıflama

Meme kanseri heterojen bir hastalık olduğu için prognozu belirlemek ve tedavi planlaması yapmak için histopatolojik sınıflama yapılması gerekmektedir (79).

Tablo 1’de Dünya Sağlık Örgütü meme kanserinin histopatolojik sınıflaması görülmektedir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması (WHO Classification of Tumours of the Breast 2012’den alınmıştır) (80).

EPİTELYAL TÜMÖRLER
Mikro invaziv karsinom
İnvaziv meme karsinomu
İnvaziv karsinom
İnvaziv lobüler karsinom
Tübüler karsinom
Kribriform karsinom
Müsinöz karsinom
Medüller özellik gösteren karsinom
Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom
Taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu gösteren karsinom
İnvaziv mikropapiller karsinom
Metaplastik karsinom
Nadir görülenler
Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom
Sekretuar karsinom
İnvaziv papiller karsinom
Asinik hücreli karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Polimorfov karsinom
Onkositik karsinom
Lipid-zengin karsinom
Glukojen-zengin berrak hücreli karsinom
Sebaseöz karsinom
Tükrük bezi/deri adneks alt tip tümörler
Epitelyal-myoepitelyal tümörler
Pleomorfik adenom
Adeno myoepitelyom
Adenoid kistik karsinom
Prekürsör lezyonlar
Duktal karsinoma insitu (DCIS)
Lobüler neoplazi
Lobüler karsinoma insitu (LCIS)
Atipik lobüler hiperplazi
İntra duktal proliferatif lezyonlar
Olağan duktal hiperplazi
Atipik duktal hiperplazi
Flat epitelyal atipiyi içeren kolumnar hücre lezyonları

Tablo 1. Devamı

Papiller lezyonlar
İntra duktal papillom
İntra duktal papiller karsinom
Enkapsüle papiller karsinom
Solid papiller karsinom
Benign epitelial proliferasyonlar
Sklerozan adenozis
Apokrin adenozis
Mikroglandulara denozis
Radyalskar/kompleks sklerozanlezyon
Adenomlar
MEZENKİMAL TÜMÖRLER
Nodüler fasiit
Myofibroblastom
Desmoid tip fibromatoz
İnflamatuvar myofibroblastik tümör
Benign vasküler lezyonlar
Psedoanjimatöz stromal hiperplazi
Granüler hücreli tümör
Periferel sinir kılıfının benign tümörleri
Lipom
Liposarkom
Anjiosarkom
Rabdomyosarkom
Osteosarkom
Leiomyom
Leiomyosarkom
FİBROEPİTELYAL TÜMÖRLER
Fibroadenom
Filloidestümör
Hamartom
MEMEBAŞI TÜMÖRLERİ
Meme başı adenomu
Syngomatöza denom
Meme başı Paget hastalığı
MALİGN LENFOMA
Diffüz büyük B-hücreli lenfoma
Burkit lenfoma
T-hücreli lenfoma
MALT tipinde ekstranodal marjinalzon B-hücreli lenfoma
Folikülerlenfoma
METASTATİK TÜMÖRLER
KLİNİK PATERLER
İnflamatuvar karsinom
Bilateral meme karsinomu

Tablo 2. Meme Kanserinin 5 Yıllık Sağkalım Oranları (NCI'S SEER 2016 dan alınmıştır) (81).

Evre	5 Yıllık Sağkalım Oranı
I	%100
II	%93
III	%72
IV	%22

2.2.5. Prognostik Faktörler

2.2.5.1. Tümör Boyutu

Tümör boyutu, hem nod pozitif hem de nod negatif hastalarda en önemli bağımsız prognostik faktördür. Aynı zamanda tümör boyutu ile axiller lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı arasında korelasyon mevcuttur. Tümör boyutunda artış ile uzak metastaz arasında korelasyon mevcuttur. Tümör boyutu ile 20 yıllık progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişkinin araştırıldığı Rosen PP ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranının, tümör çapı 1 cm altındaki hastalarda %88, 1.1-3 cm arasındaki hastalarda %72 ve 3.1-5cm arasındaki hastalarda ise %58 olduğu bildirilmiştir (82).

2.2.5.2. Histopatolojik Grade

Histopatolojik grade önemli ve kanıtlanmış bir faktördür. Grade arttıkça uzun dönem sağkalımda belirgin azalma olmaktadır. Tümörün gradını ölçmek amaçlı değişik derecelendirme sistemleri kullanılmış olsa da özellikle AJCC evreleme sistemi tarafından Bloom-Screft Richardson'un Elstan-Elli modifikasyonu önerilmektedir. Tümörün histolojik olarak mitotik indeksi, diferansiyonu ve pleomorfizmi ayrı ayrı 1'den 3'e kadar puanlandıktan sonra puanlar toplanır. 3-5 puan alan tümörler iyi diferansiye (Grade 1), 6-7 puan alanlar orta diferansiye (Grade 2), 8-9 puan alanlar kötü diferansiye (Grade 3) olarak derecelendirilmektedir. Grade arttıkça tümörün agresifliğinin de arttığı bildirilmiştir (83-85).

2.2.5.3. Histolojik Tip

Tümörün histolojik tipi prognostik öneme sahiptir (86). İnvaziv kribriform, müsinöz, tübüler ve meduller histolojiye sahip meme kanserinde prognoz daha iyi sağkalım uzundur (87-90). İnflamatuvar meme kanseri ise daha kötü prognozludur. Tanı anında genellikle yüksek gradlıdır, hormon reseptörleri negatiftir ve lenf nodu tutulumu mevcuttur. Tanı sırasında da belirgin şekilde agresif seyretmektedir (88-91). Kötü prognozlu diğer bir histolojik tip ise taşlı yüzük hücreli karsinomdur. Peritoneal ve serozal yüzeylere metastazı sıktır (92, 93).

2.2.5.4. Axiller Lenf Nodu Pozitifliği

Lenf nodu tutulumu varlığı, meme kanseri prognozunu etkileyen en önemli faktördür, mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Axiller lenf nodu tutulumu olanlarda hastalığın daha agresif seyredeceği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, tutulan lenf nodundaki metastaz boyutunun prognozda önemli bir rol oynadığı; ≥ 2 mm üzeri olan makrometastazların, < 2 mm mikrometastazlara göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (30).

2.2.5.5. Hormon Reseptör Durumu

ER ve PR varlığı invaziv ve metastatik meme kanserinde prognostik ve prediktif öneme sahiptir. ER ve PR pozitif tümörler genel olarak daha iyi prognoza sahiptirler. ER ve PR reseptörlerinin her ikisi de pozitif olanlar, reseptörlerden birinin pozitif olup diğerinin negatif olduğu hastalara göre (ER+ PR- ya da ER- PR+) daha iyi prognoza sahiptirler (94-95).

2.2.5.6. HER 2 (c-ErbB2)

HER2 meme kanserinde ER ve PR gibi hem prognostik hemde prediktif bir faktördür. Önemli bir prognostik faktör olduğu ilk kez 1987 yılında tanımlanmıştır. Meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde amplifikasyon ve/veya yüksek düzeyde

ekspresyonu (immunhistokimya ile 3+ veya floresan institute hibridizasyon (FISH) ile pozitif) saptanmaktadır. HER 2'nun yüksek düzeyde ekspresyonu, tümör agresifliği ile ilişkili olup, rekürrens oranları ve mortalitede artışa neden olmaktadır (96-99).

2.2.5.7. Klinik Özellikler

Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi faktörlerin, meme kanserli hastalarda kötü prognostik faktörler olduğubildirilmektedir (9, 13-15).

2.2.5.8. Komorbid Hastalıklar

Özellikle kardiyovasküler hastalıklara sahip meme kanserli hastalardaki mortalite oranı, kardiyovasküler hastalığı olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur.

Hipertansiyon, dislipidemi, obezite gibi komorbid durumlarında, meme kanserli hastalarda sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (99-102).

2.2.5.9. Performans Statusu

Onkoloji pratiğinde hastaların performans statusu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) sınıflanmasına göre yapılmaktadır. ECOG skalasında hastalar yaşam kalitesi ve performans durumlarına göre iyiden kötüye, 0'dan 5'e kadar numaralandırılmaktadır (Tablo3). Çalışmalarda ECOG değeri yüksek olan hastalarda, sağkalımın kısaldığı gözlenmiş ve kötü performans statusunun meme kanserindenegatif prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (103).

Tablo 3. ECOG Performans Skalası (103)

0	Aseptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)
5	Ölüm

2.2.5.10. LDH Düzeyi

LDH yüksekliği meme kanserli hastalarda kötü prognoz göstergesidir. LDH düzeyi yüksek olanlarda rekürrens riski atmakta, sağkalım ise kısalmaktadır (104, 105).

2.2.5.11. ALP Düzeyi

Birçok faktörden etkilenen serum ALP düzeyi, meme kanserli hastalarda daha çok kemik metastazı ya da karaciğer metastazı olan hastalarda yükselmektedir. Serum ALP yüksekliği daha çok ileri evre gözlenmekte olup, kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (106-108).

2.2.5.12. Glukoz Düzeyi

Diyabetik hastalarda meme kanseri insidansının %8-9 oranında arttığı bilinmektedir. Kan şekeri yüksekliğinin hem kardiyovasküler hastalıkları hem de kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda, kansere bağlı mortaliteyi arttırdığı ve surveyi kısalttığı saptanmıştır (109-111).

2.2.5.13. Nötrofil/Lenfosit ve Trombosit/Lenfosit Oranın Metastatik Meme Kanserinde Sağkalım Üzerine Etkisi

Konak sistemik inflamatuvar yanıt için bir biyolojik belirteç olan Nötrofil / Lenfosit oranı (NLO)'nın kanserli hastalarda tedavi öncesi yüksek oranlarının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Nötrofil / Lenfosit oranı (NLO)'nın; yapılan büyük kohort çalışmalarda sağkalımı değerlendirmede kullanılabileceği ve prognostik değer taşıdığı bildirilmektedir (112-131). Nötrofil/ lenfosit oranının yüksek olması mortalitenin yüksekliği ve sağkalımın kısıllığı ile ilişkilendirilmektedir (132-138).

2.2.5.14. Lenfosit Sayısı

Düşük lenfosit sayısı saptanan meme kanseri hastalarının prognozunun lenfosit sayısı normal ya da yüksek olanlara göre daha kötü olduğu, sağkalımın ise daha kısa olduğu bildirilmektedir (112-138).

Trombosit sayısının da; kanser ile negatif ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bu durumun, trombositlerden salgılanan ve tümör yayılmasını, hücre adhezyonunu, invazyonunu ve anjiyogenezi sağlayan, trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), platelet faktörü4 (PF4) ve trombospondin gibi büyüme faktörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Trombositlerin tümör büyümesi ve anjiyogenezde önemli rolü olan VEGF'nin tanınmasında da rolü olduğu düşünülmektedir. Trombosit sayısı ve VEGF arasında direkt olarak korelasyon saptanmıştır. Çalışmalarda yüksek platelet/ lenfosit oranı mortalitede yükseklik ve kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (112-138).

2.2.5.15. Nötrofil Sayısı

Nötrofil tümör büyümesinin ve ekstraselüler matriks dışına metastazi kolaylaştıran oksijen radikallerinin ve Nitrik Oksid (NO) salınımını artırmakta ve bu sayede T hücre cevabını baskılayarak mutagenез oranını artırmaktadır (112-138).

2.2.5.16. Hb Değeri

Hb değeri 12g/dl'nin üzerinde olan hastaların prognozunun daha iyi olduğu sağkalımın daha uzun olduğu görülmüştür (112-138).

2.2.5.17. Eozinofil Sayısı

Allerjik bünyeye sahip kişilerin kansere karşı korunmuş olabileceği düşünülmektedir. Bu durum immun sistemin artmış aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda eozinofillerin, sitokin salınımına neden olduğu ve tümör süpresör genlerin aktive olmasına neden olabildiği bildirilmiştir (112-138).

2.2.5.18. Trombosit / Lenfosit Oranı

Yapılan çalışmalarda tedavi öncesi yüksek platelet lenfosit oranının kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda lenfosit oranının düşük olduğu hastalarda sağkalımın kısa olduğu bildirilmiştir (112-138).

2.2.6. Metastatik Özellikler

Kanser hücrelerinin vücudun diğer bölgelerine yayılım sürecine metastaz denir. Bu durum lokal ya da uzak organlara yayılım tarzında olabilmektedir ve hastalarda lenf nodu, doku ve organ metastazı görülebilmektedir (67-69, 139).

Meme kanseri sıklıkla kemiğe, karaciğere, akciğere ve beyne metastaz yapmaktadır (104).

Klinik belirti veren metastazlar çok uzun bir zaman sonra dahi ortaya çıkabilmektedir, örneğin metastazların tanıdan 10-15 yıl sonra bile sık görüldüğü belirlenmiştir. Tüm metastazlı olgulara bakıldığında tedaviden metastaza kadar geçen süre ortalama olarak 42 ay civarındadır, bu süre hastanın prognostik ve klinik faktörlerine göre değişkenlik gösterebilmektedir (67-69, 139).

Klinik bulgular tutulan organa bağlı olarak değişmektedir. Kemik tutulumu olan hastalarda ağrı, kemik kırığı gibi semptomlar görülürken, akciğer tutulumu olanlarda nefes darlığı ve öksürük, karaciğer tutulumu olanlarda sarılık ve karın ağrısı, beyin tutulumu olanlarda ise baş ağrısı, baş dönmesi ve nöbet geçirme gibi semptomlar görülebilmektedir (140).

Kemik metastazı daha çok hormon reseptörü pozitif hastalarda görülmektedir. Çalışmalarda, kemik metastazı olan hastaların sağkalım süresinin solid organ metastazı olan hastalara göre daha uzun olduğu belirlenmiştir (104-106).

Akciğer metastazı meme kanserinde sık görülen metastaz şekillerinden birisidir. Son zamanlarda sıklıkla kullanılan taxan ve/veya antrasiklinler sayesinde sağkalımın uzadığı gösterilmiştir. Yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakli sağkalımı uzatmada başarılı olamamıştır. Kemoterapi sonrası sağkalım 24 ay ve kür oranı çok düşüktür. Bazı çalışmalarda pulmoner metastazektomiden de hastaların fayda gördüğü belirlenmiştir (104).

Visserel ve beyin metastazı daha çok triple negatif [ER (-), PR (-), HER2 (-)] olan hastalarda görülmektedir. Beyin metastazı olan meme kanserinde kullanılan taxan, vinorelbin, kapesitabin, 3. jenerasyon aromataz inhibitörleri, hedefe yönelik tedaviler ve HER2 pozitif hastalarda kullanılabilen lapatinib, transtuzumab gibi ilaçların sağkalım süresini uzattığı bildirilmektedir (104-106).

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanserinin erken evrelerde küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. En sık kullanılan yöntem modifiye radikal mastektomidir. Son yıllarda meme koruyucu cerrahi gittikçe önem kazanmaktadır. Yaşam süreleri bakımından erken evre meme karsinomlu olgularda mastektomi, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulananlar arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (141, 142). Metastatik evrede ise yaklaşım palyatiftir. Ancak, soliter organ metastazları olan meme kanserli seçilmiş olgularda primer tedaviye metastazektominin eklenmesi görüşü de son zamanlarda gittikçe artan sayıda taraftar kazanmaktadır.

2.2.7.2. Radyoterapi

Radyoterapi, erken evre meme kanserinde adjuvan tedavide önemli yer tutmaktadır. Radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdığı, hem de genel sağkalımı uzattığı bildirilmektedir (143). Meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlaması yapılması standart bir uygulamadır. Erken evre meme kanserinde sadece meme koruyucu cerrahi uygulanmış vakalarda meme içi yineleme oranı % 10–54 arasında değişmekteyken, bu oran radyoterapi uygulanmış serilerde %0–20 arasında inmektedir (144, 145). Memede koruyucu cerrahi ve mastektomi sonrası radyoterapinin lokal kontrol ve sağkalıma olan katkısı yapılan randomize çalışmalarla da gösterilmiştir (146, 147).

Ek olarak, cerrahi uygulanamayan erken evre meme kanserli hastalarda cerrahinin alternatifi olarak radikal radyoterapi uygulanabilmektedir. Ayrıca, beyin

ve kemik metastazı olan metastatik meme kanserli hastaların tedavisinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır.

2.2.7.3. Kemoterapi

2.2.7.3.1. Neoadjuvan Kemoterapi

Çalışmalarda neoadjuvan tedavinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Özellikle operasyona uygun olmayan vakalar neoadjuvan tedaviler sayesinde operasyona uygun hale gelmektedir. Mastektomi yapılması planlanan hastalara neoadjuvan tedavi sonrası meme koruyucu cerrahi operasyonunun yapılabilmesi de neoadjuvan tedavinin önemini sergilemektedir (148).

2.2.7.3.2. Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapide amaç, klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskopik hastalığı yok etmektir. Son yıllarda meme kanseri mortalitesindeki azalmada adjuvan tedavilerin rolü büyüktür. Erken evre meme kanserinde adjuvan tedavi ile %50 ile %95 arasında 5 yıllık sağkalım sağlanabilmektedir. Özellikle hormon reseptör negatif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir (149). 50 yaş altı hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda yinleme oranında %13, hormon reseptör pozitiflerde ise %8 oranında mutlak azalma olduğu, 50 yaşın üzerindeki ise bu oranların hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda %10 ve hormon reseptör pozitiflerde ise %5 oranında olduğu bildirilmiştir.

Adjuvan kemoterapiden elde edilen fayda lenf nodu tutulumunun olup olmamasına göre değişmektedir. Lenf nodu pozitif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir. HER-2 durumu da kemoterapi etkinliğinde rol oynamaktadır. HER-2 pozitif hastalarda antrasiklin temelli adjuvan tedaviler siklofosfamid/metotreksat/flourourasil rejiminden daha etkili iken, HER-2 negatiflerde benzer etkinlik gözlenmiştir (150).

Çalışmalarda taksanların (dosetaksel ve paklitaksel), antrasiklin temelli tedavilere eş zamanlı veya ardışık olarak eklenmesinin, hastalığın 5 yıllık yineleme oranında %4–7'ye ulaşan mutlak azalma sağladığı gösterilmiştir. IgG1 yapısında HER-2'ye karşı humanize bir monoklonal antikor olan trastuzumabın, HER-2 pozitif hastalarda adjuvan tedaviye girmesiyle yineleme oranlarında, ekstra %4 mutlak azalma sağlandığı bildirilmiştir (151).

Son yıllarda adjuvan kemoterapiden fayda görecekt hastaları belirlemede kullanılacak gen ekspresyonları üzerine çok sayıda çalışma yapılmaktadır (152, 153).

Güncel olarak kullanılan adjuvan kemoterapi rejimleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Adjuvan Kemoterapi Rejimleri (154, 155)

Kemoterapi rejimi	Uygulama dozları	Uygulama sayısı ve süresi
6 kür CMF	Siklofosfamid 500mg/m ² Metotreksat 50mg/m ² 5-Flourourasil 500mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
4 kür A C	Doksombisin 60 mg/m ² Siklofosfamid 600 mg/m ²	21 günlük aralarla 4 kür
	5-Flourourasil 500 mg/m ² Doksombisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
6 kür FEC	5-Flourourasil 500 mg/m ² Epirubisin 50 mg/m ² ya da 100mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
6 kür TAC	Dosetaksel 75 mg/m ² Doksombisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
4 kür AC + 4 kür T	4 kür AC takiben 4 kür Paklitaksel 80 mg/m ² /hafta x 3 4 kür Dosetaksel 100 mg/m ²	21 günlük aralarla 4 kür AC sonrasında 4 kür taksan
4 kür AC + 4 kür T + 1 yıl H	4 kür AC + 4 kür T takiben Herceptin (trastuzumab) 2mg/kg hafta ya da 6mg/kg/3 hafta	4 kür AC sonrasında 4 kür taksan ve 52 hafta süreyle trastuzumab

2.2.7.3.3. Metastatik Meme Kanserinde Kemoterapi

Metastatik meme kanserinde tedavi kişiselleştirilmeli, hastanın performans durumu, komorbid hastalıkları ve hastalığın yaygınlığına göre planlanmalıdır. Kemoterapi, hedefe yönelik biyolojik ajanlar, metastazektomi ve radyoterapi bu alanda kullanılan tedavi seçeneklerindedir.

Meme kanseri, solid tümörler içinde kemoterapiye en duyarlı tümörlerden biridir. Aktif ajanlar (antrasiklinler, taksanlar, vinorelbin, alkilleyici ajanlar, antimetabolitler) özellikle DNA ve RNA sentezini ve hücre siklusunun değişik fazlarını hedef alırlar.

Trastuzumab, lapatinib, bevasizumab gibi biyolojik ajanlar ise tümörün gelişme sürecinde ihtiyaç duyduğu sinyal ileti yolları üzerinden etki ederler. Hedefe yönelik moleküler ajanlardan biri olan bevasizumab tümör anjiyogenezinin en önemli düzenleyicilerinden, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'ye karşı geliştirilmiş bir antikordur. VEGF'ye bağlanarak onun reseptörüne bağlanmasını engellemektedir (156).

Meme kanserlerinin yaklaşık %18-20'sinde Her-2 adlı onkogenin aşırı ekspresyonu saptanmaktadır. Son 10 yılda yapılan çalışmalarda, aşırı Her-2 ekspresyonunun prognozu olumsuz etkilediği gözlemlenmiştir. Yüksek Her-2 ekspresyon seviyesi olan hastalara trastuzumab, lapatinib, transtuzumab-emtansin (TDM-1), pertuzumab gibi Her-2'yi hedef alan ilaçlar uygulanabilmektedir. Trastuzumab Her-2'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Çalışma mekanizması her yönüyle halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamışsa da, reseptöre bağlanarak büyüme faktörleri ile tetiklenen sinyal iletimini bloke ettiği ve aynı zamanda antikora bağlı sitotoksikite ile de kanser hücrelerini öldürdüğü bilinmektedir. Lapatinib ise hem Her-2 hem de epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR)'yi bloke eden bir tirozin kinaz inhibitörüdür (157, 158). Trastuzumab sonrası metastatik hastalık tedavisinde kullanılmaktadır.

Primer tümör ile metastatik lezyon arasında Her-2 ekspresyonu açısından %2 ila %25 arasında uyumsuzluk olduğu gösterilmiştir (159-161). Tedavi etkinliği açısından, mümkünse her metastatik lezyondan biyopsi alınarak Her-2 çalışılması önerilmektedir.

2.2.7.3.4. Metastatik Meme Kanserinde Endokrin Tedavi

Hormon reseptörleri pozitif olan hastalarda endokrin tedavi uygulanmaktadır. Tanıdan metastaza kadar geçen sürenin uzun olduğu, daha önce kullanılmış olan

endokrin tedaviye yanıtın uzunluğu, viseral organ tutulumu olmaması ve minimal semptom varlığında endokrin tedavi en uygun tedavi seçeneğidir (162, 163).

Hormon reseptör pozitif olan hastalarda östrojen antagonistleri (tamoxifen, toremifene), aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol, exemestan), östrojen reseptör antagonistleri (fulvestrant), gonadotropin relasing hormon (GNRH) analogları (goserelin, buserelin, zoladex), kortikosteroidler, megastrol asetat, androjenler medikal tedavide kullanılan ilaçlardır. Bu ajanlar hastalardaki tedavi yanıtına göre kombinasyon veya tek ajan tedavi şeklinde kullanılmaktadır (162, 163).

Primer lezyon ile metastatik lezyon arasında reseptör ekspresyon açısından yaklaşık %20 lik bir uyumsuzluk saptanmıştır. İyi bir tedavi alternatifi olan endokrin tedavi verilebilirliği açısından, yeni metastaz saptanan olgulardan biyopsi alınması önerilmektedir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya 1995-2014 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından takip ve tedavileri yapılmış olan metastatik meme kanseri tanısı olan 188 hasta dahil edilmiştir. Erken evre meme kanseri ile başvurup takibinde metastaz gelişen veya ilk başvuru döneminde metastatik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların retrospektif olarak klinikopatolojik özellikleri değerlendirilmiş olup, çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Onay Numarası: 2014\164). Çalışmada bakılan klinikopatolojik özellikler aşağıda sıralanmış olup, bu parametreler ile sağkalım arasındaki ilişki araştırıldı.

Kişisel özellikler: yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, aile tipi, ailede herhangi bir kanser varlığı, diğer kanser varlığı, menarş yaşı, menopoz yaşı, medeni durumu, çocuk sayısı, alkol, sigara kullanımı, ailede doktor varlığı, ailede hemşire varlığı gibi parametreler bu başlık altında toplanarak değerlendirildi.

Tümöral özellikler: tümör histolojik tipi, grade, ER (östrojen reseptörü), PR (progesteron reseptörü), HER2 (c-ERb2), tümör boyutu başlığı altında toplanıp hastalar bu parametreler açısından değerlendirildi.

Klinik özellikler: ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, komorbid hastalıklar, performans statusu, BKİ (beden kitle indeksi), NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) kullanımı, bifosfonat kullanımı, Ca, LDH, ALP, glukoz düzeyi, operasyon öyküsü olup olmadığı şeklinde sıralanıp parametreler açısından değerlendirildi.

Metastatik özellikler: axiller lenf nodu pozitifliği, karaciğer veya akciğer metastazı olup olmadığı, eğer metastaz var ise bu metastazın, soliter, oligometastaz, multiple metastazdan hangisinin olduğu, yumuşak doku, beyin veya kemik metastazı olup olmadığı ve metastezektomi yapılıp yapılmadığına bakıldı.

Tedavi özelliklerinden ise ; neoadjuvan tedavi alıp almadığı, hangi neoadjuvan tedaviyi aldığı ve kaç kür aldığı, adjuvan tedavi alıp almadığı, kaç kür

hangi tedaviyi aldığı, sistemik kemoterapi alıp almadığı, hormonal tedavi alıp almadığı, hedefe yönelik tedavi alıp almadığı, radyoterapi alıp almadığına bakıldı.

Hematolojik parametreler: eozinofil sayısı, bazofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit /lenfosit oranına bakıldı.

Yaşayan hastaların son durumları, yakın zamanlı son kontrol bulgularına göre belirlenmiştir. Hastaların exitus olup olmadıkları bilgisi nüfus müdürlüğünden kesin olarak tespit edilmiştir.

3.2. İstatistiksel Yöntemler

Genel sağkalım süresi (GSK), tanı tarihinden itibaren ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. İstatistiksel değerlendirmede SPSS23.0 paket programı kullanılmıştır. Sağkalım hızları Kaplan-Meier metodu ile değerlendirilmiş olup, HR(Dönemsel Risk) ve güven aralıkları COX-Regresyon (multivaryans analiz) ile hesaplanmıştır. Güvenilirlik aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri ; kategorik değerler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir.

Hastaların bakılan parametrelerinde alınan cut-off değerleri:

- LDH \leq 248 U\L
- Lökosit : 4,800-10,800 μ L
- Lenfosit : 1300-2900 μ L
- Eozinofil : 900-2900 μ L
- Bazofil : 0-100 μ L
- Hemoglobin : 12gr\dl
- Trombosit : 130.000-400.000 μ L
- NLO \leq 4
- TLO \leq 292 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 188 metastatik meme kanseri tanısı almış hasta dahil edildi. Değerlendirmeye alınan hastaların hepsi kadındı. Değerlendirmeye alınan hastalarından en küçük yaşa sahip olan hastanın yaşı 28, en büyük yaşa sahip olan ise 90 yaşında idi, yaş ortalaması $55,87 \pm 12,59$ idi. Hastaların 8'i (%4) 35 yaş ve altında, 131'i(%71) 36-64 yaş arasında, 43'ü (%24) 65 yaş ve üzerinde idi. Hastaların 94'ü (%56) Trabzon'da, 74'si (%44) Trabzon dışında ikamet ediyordu.

Hastaların 66'sının (%35) ailesinde meme kanseri öyküsü olup olmadığı verisine ulaşıldı. 41'inde (%62) meme kanseri öyküsü olduğu, 25'inde(%38) kanser öyküsü olmadığı saptandı.

Hastaların 50'si (%26) menarş yaşı açısından değerlendirilebildi ve bunların 33'ünün (%66) menarş yaşının 15 yaş altında olduğu, 17'sinin (%34) ise menarş yaşının 15 yaş üstü olduğu gözlemlendi.

Hastaların 50'si menapoz yaşı açısından değerlendirilebildi ve bunların 47'sinde (%94) 52 yaş altında menapoz yaşı saptanmış, 3'ünde (%6) 52 ve üstü menapoz yaşı olarak saptanmıştı.

Çocuk sayısı açısından değerlendirildiğinde ise ancak hastaların 72'sinin çocuk sayısı ile ilgili bilgilerine ulaşılabildi. Bunların 9'unun (%12.5) çocuğu yoktu, 6'sının (%8.5) bir çocuğu vardı, 57'sinin (%79) birden fazla çocuğu vardı.

Çalışmada yer alan hastaların genel demografik ve klinik özellikleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların Genel Klinik ve Sosyodemografik Özellikleri

	Hasta Sayısı	%	5 Yıllık Sağkalım(%)	p
Yaş(n=182)				
≤35	8	%4	53	0,480
36-64	131	%71	59	
≥65	43	%24	58	
Yaşadığı Yer(n=168)				
Artvin	12	%7	70	0,170
Rize	25	%15	51	
Trabzon	94	%56	60	
Giresun	21	%12,5	52	
Gümüşhane	6	%3,5	*	
Erzurum	1	%0,5	*	
Erzincan	2	%1	*	
Samsun	1	%0,5	*	
Ankara	2	%1	*	
İstanbul	2	%1	*	
Mersin	2	%1	*	
Cinsiyet(n=188)				
Bayan	188	%100	80	*
Erkek	0	%0	*	
Aile Tipi(n=55)				
Çekirdek	28	%51	79	0,590
Geniş	27	%49	72	
Ailede Kanser Varlığı(n=66)				
Var	41	%62	71	0,330
Yok	25	%38	74	
Kaçıncı Derece Akrabalarda Olduğu(n=26)				
1.derece	14	%53	75	*
2.derece	10	%38	85	
3.derece	2	%8	25	
Menarş Yaşı (n=50)				
<15 yaş	33	%66	77	0,460
≥15 yaş	17	%34	90	
Menapoz Yaşı (n=50)				
<52	47	%94	77	0,160
≥52	3	%6	50	
Medeni Durum(n=99)				
Bekar	10	%10	50	0,370
Evli	89	%90	73	
Çocuk Sayısı(n=72)				
Çocuğu Olmayanlar	9	%12,5	53	0,760
1 Çocuğu Olanlar	6	%8,5	62	
1 den Fazla Çocuğu Olanlar	57	%79	73	
Sigara(n=94)				
Kullananlar	9	%9,5	74	0,340
Kullanmayanlar	85	%90,5	50	
Ailede Doktor Varlığı(n=52)				
Var	16	%31	52	0,084
Yok	36	%69	81	
Ailede Hemşire Varlığı(n=50)				
Var	15	%30	88	0,605
Yok	35	%70	64	

*Yeterli hasta sayısı elde edilemediği için hesaplanamadı

Hastaların 89'u (%86) duktal karsinom, 13'ü (%14) lobüler karsinomdu. Hastaların 63'ünün (%33) grade derecesine ulaşılabilir bunlardan 5'i (%8) grade 1, 32'si (%50) grade 2 ve 26'sı (%42) grade 3 idi. Çalışmada yer alan hastaların tümöral özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Tümöral Özellikler

Tümöral Özellikler	Hasta Sayısı	%	5 yıllıkSağkalım%	p
Tümör HistolojikTipi(n=102)				0,319
Duktal Karsinom	89	%86	60	
Lobuler Karsinom	13	%14	27	
Grade(n=63)				0,890
1	5	%8	66	
2	32	%50	63	
3	26	%41	56	
ER(n=157)				0,164
Pozitif	89	%56	68	
Negatif	68	%44	54	
PR(n=157)				0,640
Pozitif	65	%41	62	
Negatif	92	%59	61	
Tümör Boyutu(n=55)				0,440
<1 cm	2	%3,5	67	
1-3 cm	35	%63	43	
>3 cm	18	%34	40	
HER2 (n=162)				0,148
Pozitif	62	%38	66	
Negatif	100	%62	58	

Hastaların 68'inin (%36) ateşi olup olmadığı bilgisine ulaşılabilir. Bunlardan 26'sında (%38) ateş varlığı, 42'sinde(%62) ateş olmadığı bilgisine ulaşılabilir.

Hastaların 67'sinde (%36) gece terlemesi olup olmadığı bilgisine ulaşılabilir. 19 hastada (%28), gece terlemesi olduğu 48'inde (%72) gece terlemesi olmadığı belirlendi.

Hastaların 69'unun (%36) kilo kaybı olup olmadığı bilgisine ulaşılabilir. Bunların 15'inde (%21) kilo kaybı olmadığı, 54'ünde (%78) kilo kaybı olduğu anlaşıldı.

Hastaların performans statusu açısından değerlendirilmesinde 89 hastanın (%47) performans statusu bilgilerine ulaşılabildi. Hastaların 38'inin (%42) performans statusunun 0,19'unun (%23) ps 1,8'inin (%9) ps 2, 12'sinin (%13) ps 3 ve 12'sinin (%13) ps 4 olarak değerlendirildi.

Hastaların 147'sinin (%78) serum LDH düzeyi biliniyordu, bunların 55'inin (%37) LDH düzeyi düşük, 92'sinin (%63) LDH düzeyi yüksek olarak gözlemlendi. Çalışmada yer alan hastaların klinik özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Klinik Özellikler

Klinik Özellikler	Hasta Sayısı	%	5 Yıllık Sağkalım%	p
Ateş(n=68)				0,060
Var	26	%38	55	
Yok	42	%62	80	
Gece Terlemesi(n=67)				0,012
Var	19	%28	46	
Yok	48	%72	81	
Kilo Kaybı (n=69)				0,025
Var	15	%21	56	
Yok	54	%79	76	
Hipertansiyon(n=96)				0,740
Var	38	%39	72	
Yok	58	%61	63	
DM(n=104)				0,650
Var	25	%24	70	
Yok	79	%76	63	
Hiperlipidemi(n=106)				0,760
Var	7	%6	66	
Yok	99	%94	63	
Performans Statusu(n=89)				0,001
0	38	%42	89	
1	19	%21	85	
2	8	%9	64	
3	12	%13	58	
4	12	%13	33	
BKI(n=58)				0,660
<24	8	%13	77	
24-29	22	%37	66	
≥30	28	%48	75	
NSAİİ Kullanımı(n=149)				0,590
Var	125	%97	61	
Yok	24	%3	57	

Tablo 7'nin Devamı

Bifosfonat Kullanımı(n=160)				0,225
Var	120	%75	59	
Yok	40	%25	58	
Primer Operasyon(n=172)				0,520
Evet	169	%98	60	
Hayır	3	%2	*	
Ca Düzeyi(n=147)				0,079
Düşük	35	%23	46	
Normal	106	%72	65	
Yüksek	6	%5	44	
LDH(n=147)				<0,001
Düşük	55	%37	80	
Yüksek	92	%63	49	
ALP(n=149)				0,810
Düşük	90	%60	66	
Yüksek	59	%40	48	
Glukoz(n=148)				0,530
<70	4	%2,7	66	
70-100	59	%39	59	
>100	85	%58	58	
Obez(n=79)				0,720
Evet	38	%48	81	
Hayır	41	%52	73	
* yeterli hasta sayısı olmadığı için hesaplanamadı				

Hastaların 55'inin (%29) lenf nodu metastazı olup olmadığına dair bilgilerine ulaşıldı ve bunların 52'sinde (%94) lenf nodu metastazı mevcuttu, 3'ünde(%6) lenf nodu metastazı yoktu.

Hastaların 159'unun (%84) karaciğer metastazı olup olmadığına dair verilerine ulaşılabildi, 51'inde (%32) karaciğer metastazı var iken, 108'inde (%62) karaciğer metastazı yoktu. Çalışmada yer alan hastaların metastatik özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Hastaların 167'sinin (%88) neoadjuvan tedavi alıp almadığına dair verilerine ulaşıldı, 41'i (%24) neoadjuvan tedavi almış, 126'sı (%76) neoadjuvan tedavi almamıştı.

168 (%89) hastanın adjuvan tedavi alıp almadığına dair verilerine ulaşıldı, 165'i (%98) adjuvan tedavi almış, 3'ü (%2) almamıştı. Çalışmada yer alan hastaların tedavi özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 8. Metastatik Özellikler

Metastatik Özellikler	Hasta Sayısı	(%)	5 yıllık Sağkalım %	p
Axiller Lenf Nodu(n=55)				0,980
Pozitif	52	%94	68	
Negatif	3	%6	66	
Karaciğer Metastazı(n=159)				0,051
Var	51	%32	50	
Yok	108	%68	59	
Karaciğer Metastazı(n=51)				0,500
Soliter Metastaz	3	%6	5	
Oligo Metastaz	9	%17	50	
Multiple Metastaz	39	%78	51	
Akciğer Metastazı(n=153)				0,160
Var	64	%42	50	
Yok	89	%58	60	
Akciğer Metastazı(n=153)				0,100
Soliter Metastaz	20	%36	56	
Oligo Metastaz	12	%21	38	
Multiple Metastaz	33	%43	54	
Yumuşak Doku Metastazı(n=153)				0,100
Var	16	%10	68	
Yok	137	%90	54	
Yumuşak Doku Metastazı(n=153)				*
Soliter Metastaz	11	%78	80	
Oligo Metastaz	2	%11	*	
Multiple Metastaz	1	%11	*	
Beyin Metastazı(n=153)				0,100
Var	19	%12	37	
Yok	134	%88	58	
Beyin Metastazı(n=17)				0,700
Soliter Metastaz	10	%58	62	
Multiple Metastaz	7	%42	19	
Kemik Metastazı(n=162)				0,100
Var	117	%72	44	
Yok	45	%28	59	
Metastazektomi (n=165)				0,300
Evet	7	%4	44	
Hayır	158	%96	59	
* yeterli hasta sayısı olmadığı için hesaplanamadı				

Tablo 9. Tedavi Özellikleri

Tedavi özellikleri	Hasta Sayısı	%	5 Yıllık Sağkalım %	P
Adjuvan tedavi (n=168)				0,020
Almış	165	%98	60	
Almamış	3	%2	33	
FEC (n=188)				0,078
Almış	29	%16	61	
Almamış	159	%84	60	
AC (n=188)				0,532
Almış	52	%27	58	
Almamış	136	%73	60	
EC (n=188)				0,187
Almış	3	%1,5	*	
Almamı	185	%98,5	59	
Neoadjuvan Tedavi (n=167)				0,020
Almış	41	%24	36	
Almamış	126	%76	70	
Taxol-Karboplatin (n=188)				0,088
Almış	18	%9,5	42	
Almamış	170	%90,5	63	
Taxoter-Epirubicin (n=180)				0,060
Almış	12	%6	39	
Almamış	168	%94	63	
* yeterli hasta sayısı olmadığı için hesaplanamadı				

Tablo 10. Hematolojik Özellikler

Eozinofil (n=96)	Hasta Sayısı	%	5 yıllık Sağ kalım %	p
Düşük	6	%6	57	0,021
Normal	68	%72	81	
Yüksek	20	%22	108	
Bazofil (n=149)				0,009
Düşük	30	%20	44	
Normal	108	%72	88	
Yüksek	11	%8	63	
Lenfosit (n=146)				0,040
Düşük	73	%50	68	
Normal	63	%43	99	
Yüksek	10	%7	52	
Trombosit(n=140)				0,030
Düşük	29	%20	42	
Normal	92	%65	87	
Yüksek	19	%15	78	
Hemoglobin (n=141)				0,040
Düşük	80	%56	60	
Normal	61	%44	88	
NLO(n=179)				<0,001
Düşük	123	%68	66	
Yüksek	56	%32	49	
PLO(n=178)				0,039
Düşük	155	%87	66	
Yüksek	23	%13	44	

Sağkalım Analizleri

Değerlendirmeye alınan 188 hastada ortanca sağkalım 80 ay olup takip süresi minimum 12 ay maksimum 168 ay olarak alındı.

Yaşa göre genel sağkalım durumuna bakıldığında Tablo11’de görülmek üzere 35 yaş ve altı hastalarda sağkalım 46 ay, 36 -64 yaşları da dahil olmak üzere bu yaş aralığında sağkalım 84 ay, 65 yaş ve üzeri hastalarda sağkalım 73 ay olarak görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,49).

Hastalar yaşadığı yer açısından değerlendirildiğinde Tablo11'de görüldüğü gibi sırasıyla Artvin, Rize, Trabzon, Giresun, Gümüşhane, Erzurum, Erzincan, Samsun, Ankara, İstanbul, Mersin'de yaşayan hastalardı bu hastalarımızda genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,17$).

Medeni duruma göre sağkalım değerlendirildiğinde Tablo 11'de görüldüğü gibi bekar hastaların sağkalım süresi 32 ay, evli hastaların sağkalım süresi ise 108 ay olarak görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,37$).

Çocuk sayısı ile sağkalım arasındaki durumu değerlendirdiğimizde Tablo 11'de görüldüğü gibi çocuğu olmayan hastaların sağkalım süresi 72 ay, 1 çocuğu olanların genel sağkalım süresi 84 ay, 1'den fazla çocuğu olanların sağkalım süresi 85 ay olarak belirlendi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,76$).

Menarş yaşı ile sağkalım arasındaki ilişki araştırıldığında Tablo11'de görüldüğü gibi menarş yaşı 15 altı olan hastalarda sağkalım 117 ay, 15 yaş ve üstü menarş yaşı olanlarda sağkalım 135 ay olarak görüldü anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,46$).

Menapoz yaşı ile sağkalım arasındaki durum değerlendirildiğinde Tablo11'de görüldüğü gibi 52 yaşından önce menapoza giren hastalarda genel sağkalım 119 ay, 52 ve üstü hastalarda 14ay olarak belirlendi ve anlamlılık yoktu ($p=0,16$).

Tablo 11. Kişisel Özellikler

	Ortanca (Ay)	%95 GA	P
Yaş			
≤35	46	36-56,8	0,490
36-64	84	70-97	
≥65	73	52,2-93	
Aile Yapısı			
Çekirdek	116	90,4-142	0,590
Geniş	106	78,6-133	
Ailede Kanser Öyküsü			
Var	94	73,2-115	0,330
Yok	113	86-140	
Kaçıncı Derece Akrabalarında Olduğu			
1.derece	105	55,6-125	*
2.derece	134	103-159	
3.derece	0	25-25	
Diğer Kanser Varlığı			
Var	87	62-111	0,890
Yok	65	43-86	
Menarş Yaşı			
<15 yaş	117	94-140	0,460
≥15 yaş	135	112-158	
Menapoz Yaşı			
<52	119	100-139	0,160
≥52	14	5-68	
	Ortanca (Ay)	%95 GA	p
Medeni durum			
Bekar	32	35,6-105,3	0,370
Evli	108)	80-135	
Çocuk sayısı			
Çocuğu Yok	72	41,5-107,8	0,760
1 Çocuğu Olan	84	45,9-123	
1 den Fazla Çocuğu Olan	85	76-114	
Sigara			
Kullanıyor	108	102-113	0,340
Kullanmıyor	75	9-140	
Ailede doktor			
Var	105	44-65	0,084
Yok	126	107-145	
Ailede hemşire			
Var	105	44-165	0,650
Yok	109	83-134	

* yeterli hasta sayısı olmadığı için hesaplanamadı

Tümör histolojik tipi açısından değerlendirildiğinde Tablo 12’de görüldüğü gibi duktal karsinomda sağkalım 73 ay, lobüler karsinomda 46ay olarak görüldü, anlamlılık saptanmadı (p=0,39).

ER durumu ile sağkalım arasında ilişki olup olmadığı açısından hastalar değerlendirildi ve Tablo 12’de görüldüğü gibi ER pozitif hastalarda sağkalım 83ay, ER negatif hastalarda sağkalım 46 ay anlamlılık saptanmadı (p=0,16).

PR durumu ile sağkalım arasında ilişki olup olmadığı açısından hastalar değerlendirildi ve Tablo 12’de görüldüğü gibi PR pozitif hastalarda sağkalım 68 ay idi.

PR negatif hastalarda sağkalım 80 ay anlamlılık saptanmadı (p=0,64).

HER2 durumu ile sağkalım arasında ilişki olup olmadığı açısından hasta değerlendirildi ve Tablo 12’de görüldüğü gibi HER2 pozitif hastalarda sağkalım 108 ay idi.

HER2 negatif hastalarda sağkalım 75 ay idi, anlamlılık saptanmadı (p=0,148).

Tablo 12. Tümöral Özellikler

	Ortanca (Ay)	%95 GA	P
Tm Histolojik Tipi			0,319
Duktal Karsinom	73	56,2-89	
Lobuler Karsinom	46	19,5-72	
Grade			0,890
1	68	25,5-84,4	
2	65	29,1-100	
3	87	0-191	
ER			0,164
Pozitif	83	67,8-98,1	
Negatif	68	41,4-94	
PR			0,640
Pozitif	68	44,6-91,3	
Negatif	80	65-94	
Tm Boyut			0,440
<1 cm	45	42,4-60,5	
1-3 cm	68	37-98	
>3 cm	38	25,6-50	
HER2			0,148
Pozitif	108	56,5-159	
Negatif	75	55,9-94	

Kilo kaybı açısından değerlendirildiğinde, Tablo 13'de ve Şekil 1'de görüldüğü gibi kilo kaybı olanların ortalama sağkalım süresi 71 ay olmayanların 112 aydı. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,025$).

Gece terlemesi açısından değerlendirildiğinde Tablo 13'de ve Şekil 2'de görüldüğü gibi gece terlemesi olanların ortalama sağkalımı 66 ay, olmayanların ortalama sağkalımı 117 ay idi. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$).

Hastalar ateş olup olmaması açısından değerlendirildi. Tablo 13'de görüldüğü gibi ateşi olanların ortalama sağkalımı süresi 80 ay, ateşi olmayanların ortalama sağkalımı 115 ay idi, anlamlılık saptanmadı ($p=0,06$).

Performans statusuna göre değerlendirildiğinde, Tablo 13'de ve Şekil 3'de görüldüğü gibi performans statusu 0 olanların ortalama sağkalım süresi 122 ay, ps1 olanların ortalama yaşam süresi 96ay, ps2 olanların ortalama yaşam süresi 109 ay, ps3 olanların ortalama yaşam süresi 42 ay idi. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

NSAİİ kullanımını açısından değerlendirildiğinde, Tablo 13'de görüldüğü gibi NSAİİ kullanan hastalarda ortalama sağkalım süresi 80 ay, kullanmayan hastalarda 60 ay idi. İstatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0,590$).

Bifosfonat kullanımını açısından değerlendirildiğinde, Tablo 13'de görüldüğü gibi bifosfonat kullanan hastalarda sağkalım 80 ay kullanmayan hastalarda 68 ay idi. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,225$).

Hastalar LDH yüksekliği açısından değerlendirildi Tablo 13'de ve Şekil 4'de görüldüğü gibi LDH değeri yüksek olanların sağkalım süreleri 57 ay, düşük olanların 147 ay idi. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

ALP yüksekliği açısından değerlendirildiğinde Tablo 13'de görüldüğü gibi ALP değeri yüksek olanların ortalama sağkalım süreleri 52ay, düşük olanların 83 ay idi, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,810$).

Hastalar Ca düzeyi ve sağkalım arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde Tablo 13'de görüldüğü gibi Ca düzeyi yüksek olanlarda sağkalım 47 ay iken, Ca düzeyi normal olanlarda sağkalım süresi 82 ay olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,79$).

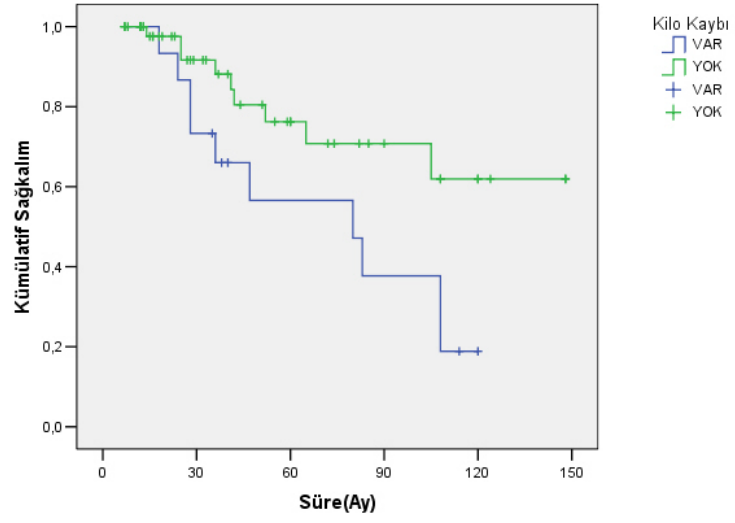
Tablo 13. Klinik Özellikler

Klinik Özellikler	Ortanca (Ay)	%95GA	P
Ateş			
Var	80	29,8-130	0,060
Yok	115	94-135	
Gece Terlemesi			
Var	66	5,4-98	0,012
Yok	117	9,9-98	
Kilo Kaybı			
Var	71	26,3-133	0,025
Yok	112		
Hipertansiyon			
Var	83	69,8-96	0,740
Yok	80	28-131	
DM			
Var	80	31,6-128	0,650
Yok	82	42,01-121	
Hiperlipidemi			
Var	105	48,4-115	0,760
Yok	82	80,5-111	
Performans Satusu			
0	122	90,1-153	0,001
1	96	74-118	
2	109	66-153	
3	74	11,1-136	
4	42	31,9-52,04	
BKI			
<24	46	50-75	0,660
24-29	110	45-90	
≥30	108	55-80	
NSAİİ Kullanımı			
Var	80	66,8-93	0,590
Yok	60	20,7-99,2	

Tablo 13'ün Devamı

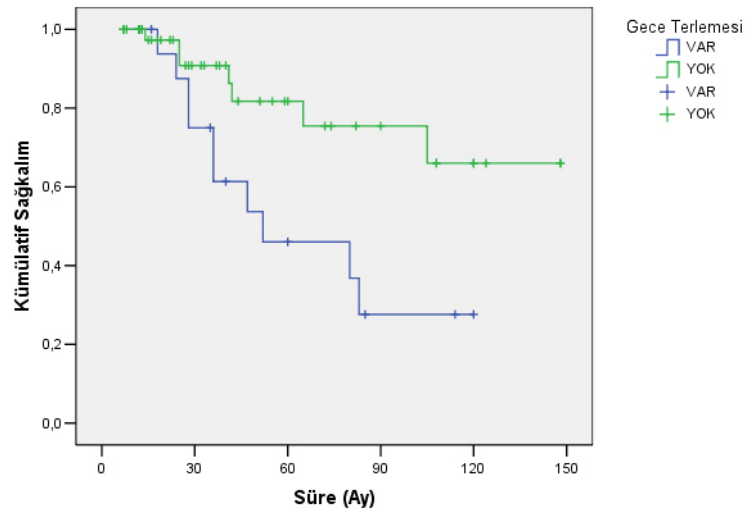
Bifosfonat Kullanımı			0,225
Var	80	66,2-93	
Yok	68	45-90,9	
Primer Operasyon			0,520
Evet	*	*	
Hayır	*	*	
Ca			0,079
Düşük	52	31,0-72,6	
Normal	82	72,4-91	
Yüksek	47	17-76	
LDH			<0,001
Düşük	147	81,7-212	
Yüksek	57	41,7-72	
ALP			0,810
Düşük	83	73,2-92	
Yüksek	52	29-74,9	
Glukoz			0,530
<70	73	52-93	
70-100	74	53-94	
>100	74	62-85	
Obez			0,720
Evet	105	85,3-130	
Hayır	110	89-130	

* yeterli hasta sayısına ulaşamadığı için hesaplanamadı



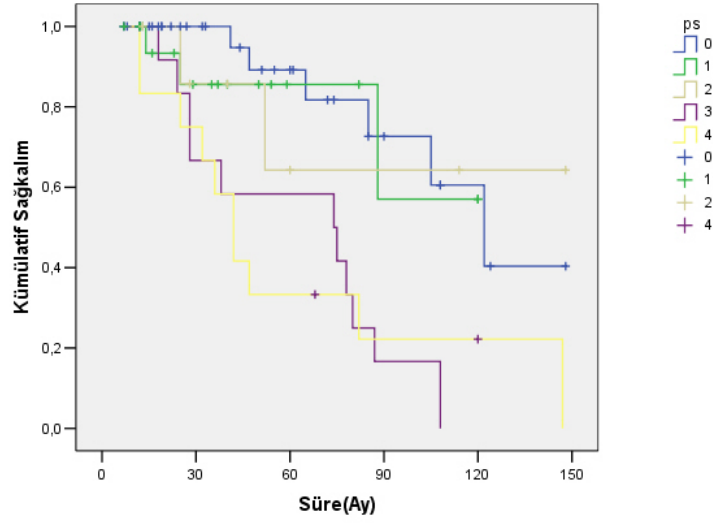
Şekil 1. Kilo kaybı ile sağkalım ilişkisi

Kilo kaybı olanların ortalama sağkalım süresi 71 ay, olmayanların 112 aydı. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,025$).



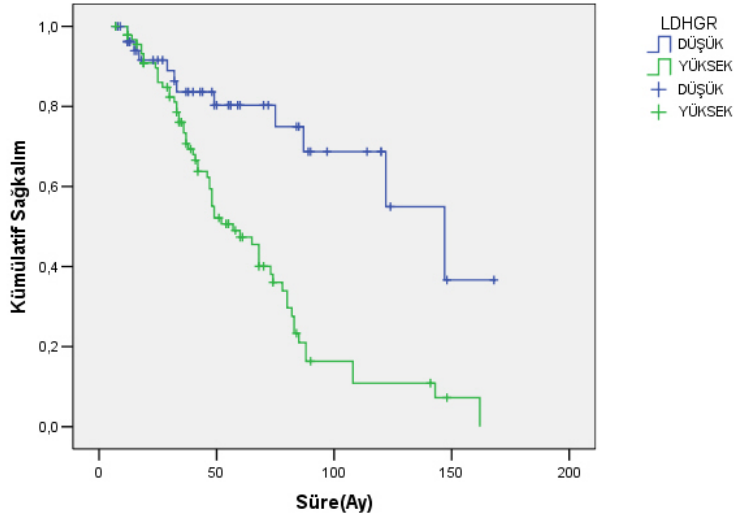
Şekil 2. Gece terlemesi ile sağkalım ilişkisi

Gece terlemesi olanların ortalama sağkalımı 66 ay olmayanların ortalama sağkalımı 117 ay idi. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$).



Şekil 3. Performans skoru sağkalım ilişkisi

Performans statusu 0 olanların ortalama sağkalım süresi 122 ay, ps1 olanların ortalama yaşam süresi 96ay, ps2 olanların ortalama yaşam süresi 109 ay, ps 4 olanların ortalama yaşam süresi 42 ay istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).



Şekil 4. LDH ile sağkalım ilişkisi

LDH değeri yüksek olanların sağkalım süreleri 57 ay düşük olanların 147 ay idi, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Kemik metastazı açısından değerlendirildiğinde, Tablo 14’ de görüldüğü gibi metastazı olanların ortalama sağkalımı 68 ay, kemik metastazı olmayanların ortalama sağkalımı 82 ay idi. Anlamlılık saptanmadı (p=0,051).

Tablo 14. Metastatik Özellikler

Metastatik Özellikler	Ortanca (Ay)	%95GA	p
Axiller Lenf Nodu			
Pozitif	108	47,8-168	0,980
Negatif	39	30,9-40	
Karaciğer Metastazı			
Var	68	37,05-98,9	0,051
Yok	82	62,3-101,6	
Karaciğer Metastazı			
Soliter Metastaz	40	20,5-160,4	0,500
Oligo Metastaz	36	0,93-71	
Multiple Metastaz	68	32,1-103	
Akciğer Metastazı			
Var	65	46,5-83	0,160
Yok	80	60,2-99	
Akciğer Metastazı			
Soliter Metastaz	108	0,0-253	0,100
Oligo Metastaz	42	28-55	
Multiple Metastaz	68	43-92	
Yumuşak Doku Metastazı			
Var	122	56,5-117,1	*
Yok	68	68,1-89,2	
Yumuşak Doku Metastazı			
Soliter Metastaz	*	*	*
Oligo Metastaz	*	*	
Multiple Metastaz			
Beyin Metastazı			
Var	46	38,8-53	0,100
Yok	74	62,4-85	
Beyin Metastazı			
Soliter Metastaz	82	37,7-82,7	0,700
Multiple Metastaz	46	37,7-54	
Kemik Metastazı			
Var	82	66-97	0,100
Yok	68	36,6-99	
Metastazektomi Yapılmış Mı			
Evet	46	4,8-87	0,300
Hayır	74	62,4-85	

* yeterli hasta sayısına ulaşamadığı için hesaplanamadı

Neoadjuvan tedavi açısından değerlendirildiğinde, Tablo 15’de ve Şekil’5 de görüldüğü gibi neoadjuvan tedavi alanların ortalama yaşam süreleri 49 ay, almayanların ise 87 ay idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.020$).

Adjuvan tedavi açısından değerlendirildiğinde, Tablo15’de ve Şekil 6’ da görüldüğü gibi adjuvan tedavi alanların ortalama yaşam süreleri 80 ay, almayanların ise 33 ay idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.020$).

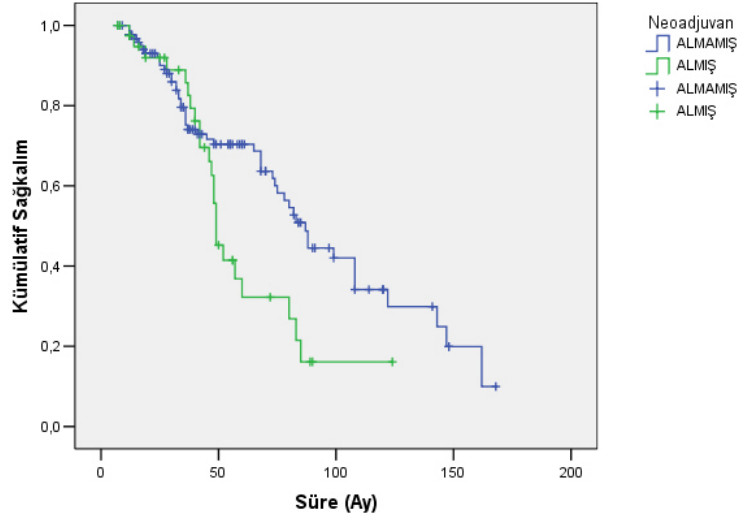
Hormonal tedavi açısından değerlendirildiğinde, Tablo 15’de görüldüğü gibi hormonal tedavi alanların ortalama yaşam süreleri 85 ay, almayanların ise 68 ay idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,069$).

Hedefe yönelik tedavi alıp almaması açısından değerlendirildiğinde, Tablo 15’de görüldüğü gibi hedefe yönelik tedavi alanların ortalama yaşam süreleri 80 ay, almayanların ise 75 ay idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,089$).

Tablo 15. Tedavi Özellikleri

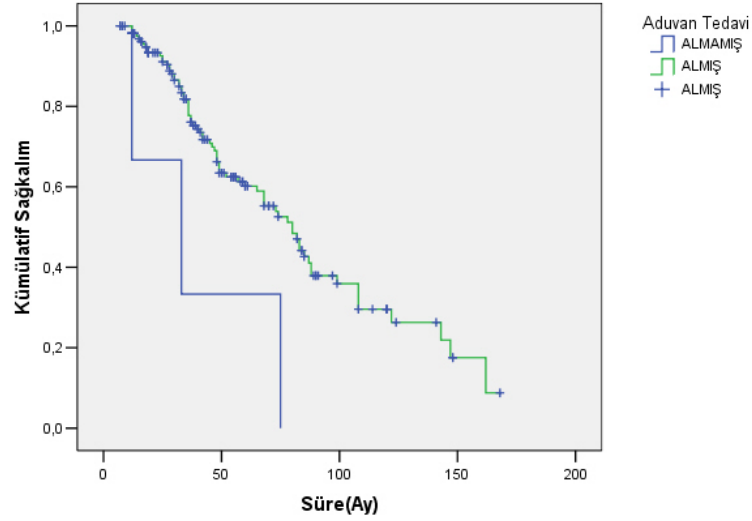
Tedavi Özellikler	Ortanca (Ay)	%95GA	p
Adjuvan tedavi			
Almış	80	66-93,4	0,020
Almamış	33	0,00-66,6	
FEC			
Almış	85	33-136	0,078
Almamış	80	66-93	
AC			
Almış	68	57-78	0,532
Almamış	83	72-93	
EC			
Almış	*	*	0,117
Almamış	*	84	
Neoadjuvan Tedavi			
Almış	49	46,9-51	0,020
Almamış	87	76,8-97,1	
Taxol-Karboplatin			
Almış	49	43,6-54	0,088
Almamış	83	71,8-94,1	
Taxoter-Epirubicin			
Almış	57	36,5-77	0,609
Almamış	83	72,9-93	
Gemzar -Taxol			
Almış	65	25,6-104	0,044
Almamı	83	75-90	
Gemzar -Taxoter			
Almış	49	20,3-77	0,084
Almamış	83	73,2-92	
Hormonal Tedavi			
Almış	85	74,6-95	0,069
Almamış	68	41,7-94	
Hedefe Yönelik Tedavi			
Almış	80	56,6-103	0,890
Almamış	75	62,2-87	
Kombine Kemoterapi			
Almış	82	66,6-93	0,830
Almamış	75	24,6-125	
Rt			
Almış	82	70,6-93,3	0,785
Almamış	75	40,1-109	

* yeterli hasta sayısına ulaşamadığı için hesaplanamadı



Şekil 5. Neoadjuvan tedavi ile sağkalım ilişkisi

Neoadjuvan tedavi alanların ortalama yaşam süreleri 49 ay, almayanların ise 87 ay idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.020$).



Şekil 6. Adjuvan tedavi ile sağkalım ilişkisi

Adjuvan tedavi alanların ortalama yaşam süreleri 80 ay, almayanların ise 33 ay idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.020$).

Hastaların eozinofil sayısının sağkalımla ilgili olup olmadığına bakıldı Tablo 16'da ve Şekil 7 de görüldüğü gibi eozinofil değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 57 ay, normal olanların 81 ay, yüksek olanların ise 108 ay olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,021$).

Hastaların bazofil sayısının sağkalımla ilgili olup olmadığına bakıldı, Tablo 16' da ve Şekil 8'de görüldüğü gibi bazofil değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 48 ay, normal olanların 88 ay, yüksek olanların ise 63 ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,090$).

Lenfosit sayısının sağkalımla ilgili olup olmadığına bakıldı, Tablo 16' da ve Şekil 9'da görüldüğü gibi lenfosit değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 68 ay, normal olanların 99 ay, yüksek olanların ise 52 ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,040$).

Hastaların trombosit sayısının sağkalımla ilgili olup olmadığına bakıldı Tablo 16' da ve Şekil'10 da görüldüğü gibi trombosit değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 42 ay, normal olanların 87 ay, yüksek olanların ise 78 ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,030$).

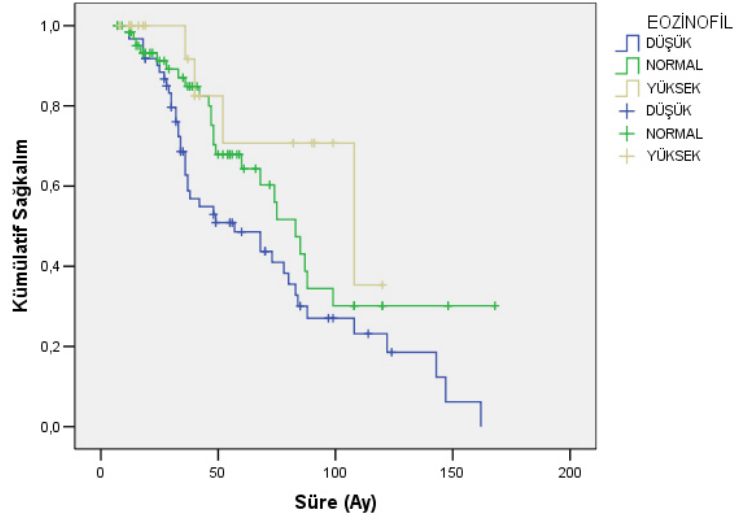
Hemoglobin değerinin sağkalımla ilgisi olup olmadığına bakıldı Tablo 16' da ve Şekil 11'de görüldüğü gibi hemoglobin değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 60 ay, normal olanların 88 ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,040$).

Nötrofil/lenfosit oranının sağkalımla ilgisi olup olmadığına bakıldı Tablo 16' da ve Şekil 12'de de görüldüğü gibinötrofil/lenfosit oranı düşük olanların ortalama sağkalımı 88 ay, yüksek olanların 49 ay, olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Platelet /lenfosit oranının sağkalımla ilgisi olup olmadığına bakıldı Tablo 16' da ve Şekil 13' de görüldüğü gibi Platelet /lenfosit oranı düşük olanların ortalama sağkalımı 83 ay, yüksek olanların 47 ay, olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,039$).

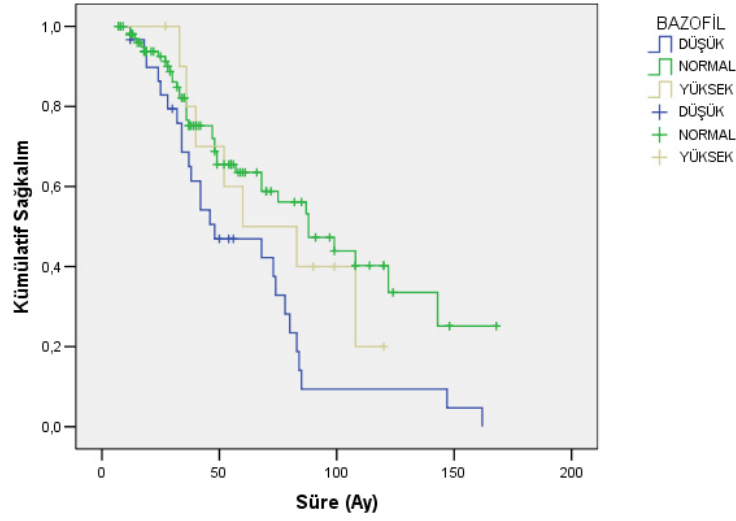
Tablo 16. Hematolojik Özellikler

Eozinofil	Ortanca (Ay)	%95 GA	P
Düşük	57	26-87,5	0,021
Normal	81	67,7-98,2	
Yüksek	108	27,1-188,8	
Bazofil			0,09
Düşük	48	19-76,9	
Normal	88	60,2-115,7	
Yüksek	63	11,9-138	
Lenfosit			0,040
Düşük	68	40,5-95,4	
Normal	99	10,7-90,5	
Yüksek	52	21,2-81,7	
Trombosit			0,030
Düşük	42	23,2-60,7	
Normal	87	61,8-112,1	
Yüksek	78	42,0-113,9	
Hemoglobin			0,040
Düşük	60	42,6-77,3	
Normal	88	58,3-117,6	
NLO			
Düşük	88	70,8-105,1	<0,001
Yüksek	49	20,6-77,3	
PLO			
Düşük	83	72,9-93,0	0,039
Yüksek	47	29,5-64,4	



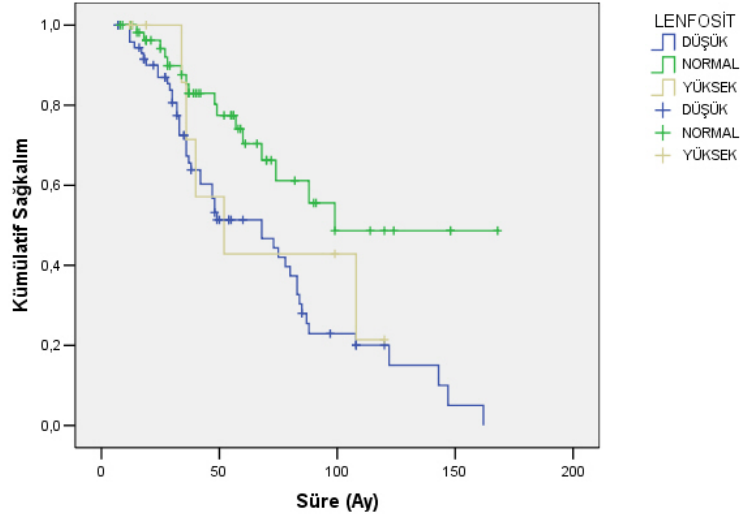
Şekil 7. Eozinofil sayısı ile sağkalım ilişkisi

Eozinofil değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 57 ay, normal olanların 81 ay yüksek olanların ise 108 ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,021$).



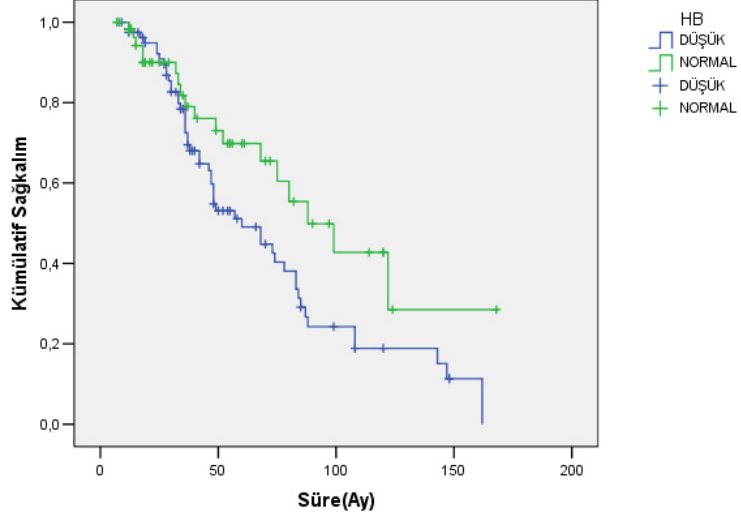
Şekil 8. Bazofil sayısı ile sağkalım ilişkisi

Bazofil değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 48 ay, normal olanların 88 ay, yüksek olanların ise 63 ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,090$).



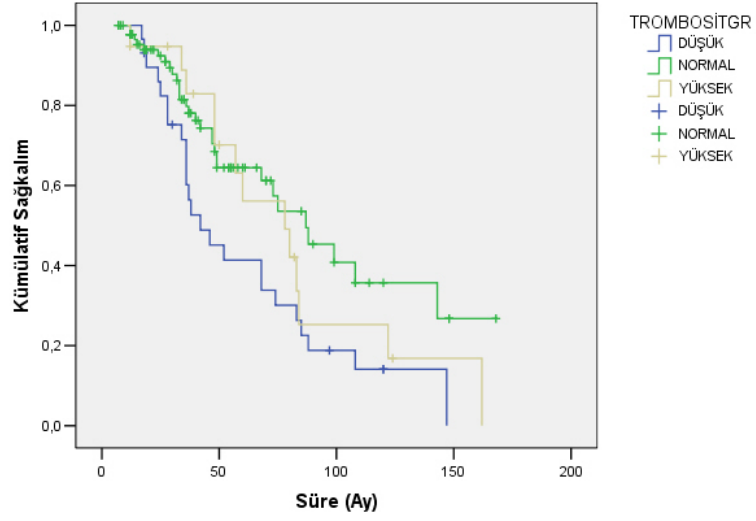
Şekil 9. Lenfosit sayısı ile sağkalım ilişkisi

Lenfosit değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 68 ay, normal olanların 99 ay yüksek olanların ise 52 ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,040$).



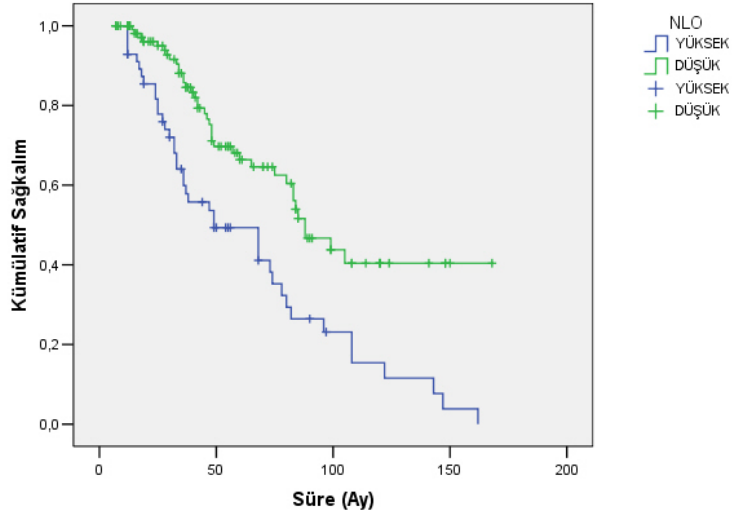
Şekil 10. Hb değeri ile sağkalım ilişkisi

Hemoglobinin değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 60 ay, normal olanların 88 ay, olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,040$).



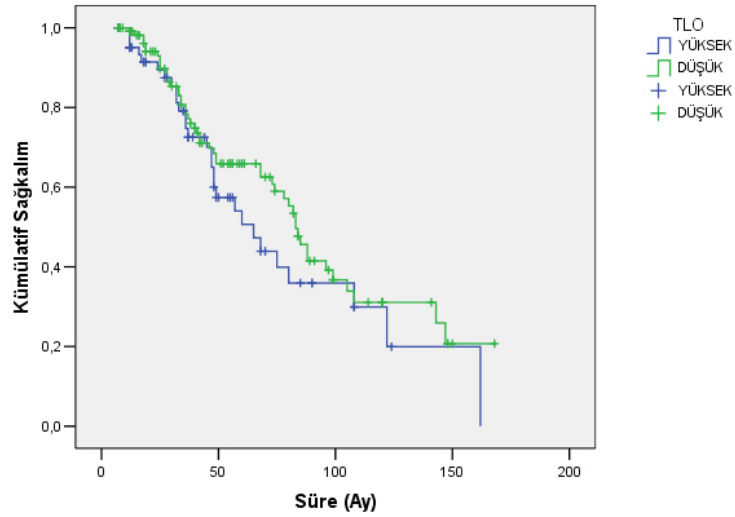
Şekil 11. Trombosit sayısı ile sağkalım ilişkisi

Trombosit değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 42 ay, normal olanların 87 ay, yüksek olanların ise 78 ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,030$).



Şekil 12. NLO sağkalım ile ilişkisi

Nötrofil/lenfosit oranı düşük olanların ortalama sağkalımı 88 ay ,yüksek olanların 49 ay, olarak saptanmıştır.İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).



Şekil 13. TLO ile sağkalım ilişkisi

Trombosit /lenfosit oranı düşük olanların ortalama sağkalımı 83 ay, yüksek olanların 47 ay, olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,039$).

Cox regresyon analizine göre gece terlemesinin ünivaryans analiz incelemesinde, gece terlemesi olan hastalarda olmayan hastalara göre ölüm riski 3,2 kat artmaktadır. Cox regresyon analizine göre kilo kaybının ünivaryans analiz incelemesinde, kilo kaybı olan hastalarda olmayan hastalara göre risk 2,6 kat artmaktadır. Cox regresyon analizine göre performans statusu ünivaryans analiz incelemesinde, performans statusu 4 olan hastalarda 0 olan hastalara göre risk 4,5 kat artmaktadır. Cox regresyon analizine göre neoadjuvan tedavinin ünivaryans analiz incelemesinde, neoadjuvan tedavi almış olan hastalarda almamış olan hastalara göre risk 0,53 kat azalmaktadır. Cox regresyon analizine göre adjuvan tedavi ünivaryans analiz incelemesinde, adjuvan tedavi almamış olan hastalarda almış olan hastalara göre risk 3,5 kat artmaktadır.

Cox regresyon analizine göre eozinofil sayısının ünivaryans analiz incelemesinde, eozinofil sayısı yüksek olan hastalarda normal olan hastalara göre risk 0,58 kat azalmaktadır. Cox regresyon analizine göre bazofil ünivaryans analiz incelemesinde, bazofil sayısı yüksek olan hastalarda normal olan hastalara göre risk 0,46 kat azalmaktadır. Cox regresyon analizine göre hemoglobinin ünivaryans analiz incelemesinde, hemoglobin değeri normal olan hastalarda düşük olan hastalara göre risk 0,58 kat azalmaktadır. Cox regresyon analizine göre nötrofil/lenfosit oranının

ünivaryans analiz incelemesinde, nötrofil/lenfosit oranı yüksek olan hastalarda düşük olan hastalara göre risk 2,3 kat artmaktadır. Cox regresyon analizine göre platelet/lenfosit oranının ünivaryans analiz incelemesinde, platelet/lenfosit oranı yüksek olan hastalarda düşük olan hastalara göre risk 1,8 kat kat artmaktadır.



Tablo 17. Çok değişkenli parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Toplam Hasta Sayısı	≥5 yıllık sağkalm %	Ölen Hasta sayısı	HR	p	Ortanca Ay	95 % CI
Eozinofil							
Düşük	61	48	41	0,58 (0,35-0,97)	0,021	57	26,04-87,9
Normal	68	64	24			83	67,7-98,2
Yüksek	20	70	4			108	27,1-188,8
Bazofil							
Düşük	30	46	25	0,46 (0,276-0,77)	0,009	48	19,01-76,9
Normal	108	63	37			88	60,2-115
Yüksek	11	50	7			60	11,9-108
Hemoglobin							
Düşük	80	49	50	0,58 (0,337-0,99)	0,048	60	42,6-77,3
Normal	61	69	18			88	58,3-117
Neutrofil/Lenfosit							
Düşük	123	66	38	2,3 (1,5-3,6)	<0,001	88	70,8-105
Yüksek	56	49	41			49	20,6-77,3
Platelet/Lenfosit							
Düşük	155	65	63	1,8 (1,01-3,1)	0,039	83	72,9-93,0
Yüksek	23	44	15			47	29,5-64,4
LDH							
Düşük	55	80	12	3,3 (1,7-6,2)	<0,001	147	81,7-212
Yüksek	92	47	59			57	41,7-72

Tablo17'nin Devamı

GeceTerlemesi						52	5,4-98
Var	19	46	10	3,2 (1-0,018)	0,012	117	*
Yok	48	81	7		0,025	80-	26,3-133
Kilo Kaybı						112	*
Var	15	56	10	2,6 (0,151-0,922)	0,022	80	66,5-93,4
Yok	54	76	9			33	0,0-66,6
Adjuvan Tedavi					0,013	49	46,9-51
Almış	165	60	73	3,5 (0,88-0,90)		87	76,8-97,1
Almamış	3	33	3			122	90,1-153
Neoadjuvan Tedavi					0,001	96	*
Almış	40	35	23	0,53 (1,1-3,1)		109	*
Almamış	127	70	51			74	11,1-136,8
Performans Statusu					0,001	42	31,9-52
0	38	89	6	-			
1	19	85	3	1,2 (0,30-49)			
2	8	85	2	1,1 (0,236-5,8)			
3	12	58	12	5,1 (1,9-13,8)			
4	12	41	10	4,5 (1,6-12,4)			

* hasta yetersiz olduğu için hesaplanamadı

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci nedenini oluşturmaktadır. Tarama yöntemlerinin yaygınlaşması nedeni ile insidansı artmaktadır, hastaların %1-5'inde tanı anında metastaz saptanmaktadır. Hastaların erken evrede yakalanması ve gelişen tedavi yöntemleri sayesinde sağkalımda uzama ve mortalite oranlarında azalma görülmektedir.

Meme kanserinde prognostik faktörler, hem metastaz ve/veya nüks gelişiminde hem de tedavi planının düzenlenmesi açısından önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle biz de çalışmamızda metastatik meme kanser tanısı almış olan 188 hasta üzerinde sağkalıma etkili olan faktörleri belirlemeyi amaçladık. Meme kanseri heterojen bir hastalık olması nedeni ile hastalığın seyri hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle tümörün doğal seyri belirlenmesi, genel sağkalım süresini ön görmek ve uygulanacak tedavilere yol göstermek amaçlı prognostik ve prediktif değerler kullanılmaya başlanmıştır. Tanı ve cerrahi anında mevcut olup tedaviden bağımsız olarak PFS ve GS üzerine etkili olan tüm faktörler prognostik faktör olarak adlandırılmaktadır. Prognostik faktörler hastalığın doğal seyri ile paralellik göstermektedir. Bu faktörler tümör büyümesi, invazyonu ve metastaz potansiyeli için önemli göstergelerdendir.

Yaş, meme kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda 40 yaş altı meme kanseri tanısı olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu, 80 yaş üstü olan hastalarda ise özellikle sağkalımın çok düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 35 yaş ve altı hastalarda sağkalım süresi 46 ay, 36-64 yaş aralığında 84 ay, 65 üstü hastalarda ise sağkalım 73 ay istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,49$). Literatür verileri ile uyumu idi, istatistiksel olarak anlamlık saptanamaması yeterli popülasyon sayısı olmayışına bağlandı (45-48).

Kilo kaybı ve gece terlemesi literatürde kötü prognostik faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Kenneth D ve ark. 694 hasta içeren çalışmasında kilo kaybı olan hastaların sağkalımının daha kısa olduğu görülmüştür. Yine Bette J. Caan ve ark. 2012'de yapmış olduğu 13.000 hasta içeren multidisipliner analizde sağkalım ile kuvvetli şekilde ilişkili bulunmuş ve ünivaryans analizde bu ilişki anlamlılığının devam ettiği görülmüş ve bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda kilo kaybı olan hastalarda riskin 2,6 kat arttığını saptadık. Literatür verileri ile benzer olarak değerlendirdik. Çalışmamızda kilo kaybı olanların ortalama sağkalım süresi 71 ay, olmayanların 112 ay idi, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,025$) (164, 165).

Duveken B.Y ve ark 2013 de yapmış çok değişkenli analizde gece terlemesinin bağımsız bir faktör olduğunu görmüş ve mortalite riskini artırıp sağkalımı azaltığının belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da ünivaryans analizde, gece terlemesi olanlarda riskin 3,2 kat arttığı bulduk, sonuçlar literatür verileri ile uyumluydu. Çalışmamızda gece terlemesi ile sağkalım arasındaki ilişki araştırıldığında gece terlemesi olanların ortalama sağkalımı 66 ay, olmayanların ortalama sağkalımı 117 ay idi. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$). Hastalarımızın değerleri literatür ile uyumlu bulunmuştur (166).

Metastatik meme kanseri tanısı almış hastalar üzerinde yapılmış çalışmalarda performans durumunun iyi olmasının, sağkalımı anlamlı şekilde olumlu etkilediği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise performans skorunun 0 olmasının sağkalımın iyi olacağını öngörmede, bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızdaki ünivaryans analizde performans statusu kötüleştikçe riskin attığı saptandı. Çalışmamızda performans statusu 0 olanların ortalama sağkalım süresi 122 ay, performans statusu 1 olanların ortalama yaşam süresi 96ay, performans statusu 2 olanların ortalama yaşam süresi 109 ay, performans statüsü 3 olanların ortalama yaşam süresi 42 ay olarak geldi, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Elde ettiğimiz bulgular literatür ile uyumlu olarak tespit edildi (167).

2012'de, Janet E. Brownve ark. tarafından yapılmış çok değişkenli bir çalışmaya göre metastatik meme kanserinde yükselmiş serum LDH düzeyinin kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiş, bağımsız bir faktör olduğu görülmüştür. Çalışmamızda LDH değeri yüksek olanlarda normal olanlara göre riskin 3,3 kat arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda da literatüre uygun şekilde tanı anında LDH değeri yüksek gelmiş olan hastaların medyan sağkalım süreleri 57 ay, normal olan hastaların 147 ay olarak görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$) (168).

Neoadjuvan tedavi sayesinde operasyona uygun olmayan hastalar operasyona uygun hale gelmekte sağkalımda uzama izlenmektedir. Çalışmamızda hastalar

neoadjuvan tedavi açısından değerlendirildiğinde tedavi alanların ortalama yaşam süreleri 49 ay, almayanların ise 87 ay idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.013$). Sonuçlarımız ile literatür arasında farklılık mevcuttu, hasta popülasyonu metastatik hastalar olması nedeniyle ve neoadjuvan tedavi tümör boyutu büyük, operasyon için uygun olmayan hastalara verilmesinden dolayı bu tedavi almış olan hastalar doğal olarak kötü prognostik, sağkalım süresinin daha kısa olması beklenen hastalardır (169, 170).

Lea Rossive ark. tarafından 2015' de yapılmış olan bir çalışmaya göre adjuvan tedavi alan hastaların sağkalımında belirgin uzama olduğu görülmüş olup çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi yine Damila Cristina Trufell ve ark. 2015'de yapılmış çok değişkenli bir çalışmada bağımsız değişken olduğu belirlenmiş olup çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi, adjuvan tedavi almayan hastalarda, alan hastalara göre riskin 3,5 kat arttığı belirlendi. Adjuvan tedavi alanların ortalama yaşam süreleri 80 ay, almayanların ise 33 ay idi ve istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0.022$) (171, 172).

Yi Chen ve ark. 2016 yılında 347 hasta içeren çalışmasında nötrofil/lenfosit oranı yüksek olan hastalarının sağkalımın, düşük olanlara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir. Joseph Rimando ve ark. 2015'de yapılan 461 hasta içeren çok değişkenli çalışmasında bağımsız değişken olduğu kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızda da ünivaryans analizde hastalar nötrofil/lenfosit oranı açısından değerlendirildiğinde, nötrofil/lenfosit oranı yüksek olan hastalarda riskin 2,3 kat arttığı belirlendi. Nötrofil/lenfosit oranı düşük olanların ortalama sağkalımı 88 ay, yüksek olanların 49 ay, olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Literatür ile benzerdi (173, 174).

Trombosit/lenfosit oranının yüksekliğinin mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. B.Azab ve ark. 2013 yılında yapmış olduğu çalışmada platelet/lenfosit oranındaki artışın sağkalımı azalttığı saptanmıştır. Joseph Rimando ve ark. 2015'de yapılan 461 hasta içeren çok değişkenli çalışmasında bağımsız değişken olduğu kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızda da trombosit/lenfosit oranının yüksek olduğu hastalarda riskin 1,8 kat arttığı bulundu. Çalışmamızda hastaların trombosit/lenfosit oranı değerlendirildiğinde oranı düşük olanların ortalama sağkalımı 83 ay, yüksek

olanların 47 ay, olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,039$). Literatür verileri ile uyumluydu (174).

Ying Jun Zhang ve ark. tarafından 2014'te yapılan bir çalışmada hemoglobin değerlerinin sağkalımla ilişkisi değerlendirilmiş, anemisi olan hastaların olmayanlara göre sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır. Bette J. Caan ve ark. 2012'de yapmış olduğu 13.000 hasta içeren multidisipliner analizde sağkalım ile kuvvetli şekilde ilişkili bulunmuş ve çok değişkenli analizde bu ilişki anlamlılığının devam ettiği görülmüş ve bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir, çalışmamızda da hemoglobin değeri düşük olanlarda ölüm riskinin normal olanlara göre arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların hemoglobin değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 60 ay, normal olanların 88 ay, olarak bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,04$). Literatür verileri ile uyumlu olduğu gözlemlendi (175, 176).

Yapılan çalışmalarda lenfosit sayısının düşüklüğünün negatif prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Isabelle Ray-Coquard ve ark. 2009'da yapılan çok değişkenli çalışmasında, lenfosit sayısının sağkalımı olumlu etkilediği gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde ise, lenfosit değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 60 ay, normal olanların 88 ay, olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,04$). Literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (177).

Helen E. Ownby ve ark. yapmış olduğu çok değişkenli çalışmada eozinofil sayısı ile sağkalım arasında ilişki olduğu belirtilmiştir, bizim çalışmamızda da eozinofil sayısı düşük olan hastalarda ölüm riskinin arttığı belirlenmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatürdeki veriler ile uyumlu gelmiş olup, eozinofil değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 57 ay, normal olanların 81 ay, yüksek olanların ise 108 ay olarak saptanmıştır. Sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,021$) (178).

Bazofil değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 48 ay, normal olanların 88 ay, yüksek olanların ise 63 ay olarak saptanmıştır. Sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,009$). Literatürdeki çalışmalar ile benzerdi fakat çok değişkenli çalışmaların sayısı yeterli değildi, daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (178).

Athina Stravodimou ve ark 2013'te 215 hasta ile yapmış olduğu çalışmada trombosit sayısı normalden yüksek olan hastaların mortalitesinin arttığı, sağkalım

süresinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada trombosit değeri düşük olanların ortalama sağkalımı 42 ay, normal olanların 87 ay, yüksek olanların ise 78 ay olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$). Literatür ile sonuçlar uyumsuz olup bunun nedeninin hastalardaki komorbid faktörler, enfeksiyonlar, metastaz bölgelerindeki farklılıklar, kemik iliği rezervi ve performans durumu farklılığı olduğu düşünölmüştür (179).



6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza alınan hastalar klinik özellikleri açısından değerlendirildiğinde, gece terlemesi olan hastalarda sağkalım süresinin kısa olduğu tespit edildi, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$). Kilo kaybı olan hastalarda sağkalım süresinin kısa olduğu saptandı. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$). Performans statusunun sağkalım üzerindeki etkisini incelediğimizde 0 olan hastaların medyan sağkalım süresi 122 ay, performans statusu 1 olan hastalarda medyan sağkalım süresi 96 ay ve performans statusu 2 olan hasta grubunda medyan sağkalım süresi 109 ay, performans statusu 3 olan hastaların sağkalım süresi 74 ay, performans statusu 4 olan hastaların sağkalım süresi 46 ay olarak saptanmış olup elde edilen veriler ışığında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı saptandı ($p=0,001$). Serum LDH yüksekliğinin kötü prognostik faktör olduğu, sağkalımı oranını düşürdüğü tespit edildi ($p<0,001$).
- Çalışmamızdaki hastalar tedavi özellikleri açısından değerlendirildiğinde, Neoadjuvan tedavi alan hastaların sağkalım süresi daha kısaydı, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,020$). Hastalardan adjuvan tedavi alan grupta sağkalımın almayan gruba oranla daha uzun olduğu istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($p=0,022$) olarak görüldü.
- Çalışmamızdaki hastalar hematolojik parametreler açısından değerlendirildiğinde, eozinofil ve hemoglobin değeri yüksek olan hastalarda sağkalım süresinin belirgin şekilde uzadığı tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,021$, $p=0,040$). Bazofil değerinin yüksek olduğu hastalarda sağkalım uzadığı belirlendi ($p=0,009$). Lenfosit sayısının sağkalımla paralel olduğu görüldü, lenfosit sayısı yüksek olan hastalarda sağkalım süresi daha uzun olarak saptandı, istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,021$). NLO, PLO düzeyleri yüksek olan hastaların sağkalım oranında belirgin azalma olduğu istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. ($p=0,000$, $p=0,039$).
- Cox regresyon analizine göre gece terlemesi olanlar olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında ölüm riskinin 3,2 kat arttığı, kilo kaybı olanlarda

olmayanlara göre ölüm riskinin 2,6 kat arttığı, performans satatusu kötü olanlarda riskin arttığı, serum LDH yüksekliği olan hastalarda normal olan hastalara göre ölüm riskinin 3,3 kat arttığı, neoadjuvan tedavi alanlar hastalarda almayan hastalara göre ölüm riskinin 0,53 kat arttığı, adjuvan tedavi almayanlarda alan hastalara göre ölüm riskinin 3,5 kat arttığı, eozinofil sayısı düşük olanlarda yüksek olanlara göre riskin 0,53 kat arttığı, bazofil sayısı yüksek olanlarda düşük olan hastalara göre riskin 0,43 kat arttığı, hemoglobin düzeyi düşük olan hastalarda normal olan hastalara göre riskin 0,42 kat arttığı, NLO ve PLO değerleri yüksek olan hastalarda düşük olan hastalara göre ölüm riskinin artmış olduğu tespit edildi. Diğer parametreler anlamlı bulunmadığı için univaryans analize dahil edilemedi.

- Çalışmamızda hastalarımız klinik özellikler açısından değerlendirildiğinde 35 yaş ve altı hastalarda, 65 yaş ve üstü hastalardaki ortanca sağkalım süresinin 36-64 yaş aralığındaki hastalara göre daha kısa olduğu görüldü istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0,490$). Hastalarımızı aile yapısı açısından karşılaştırdığımızda geniş aileye sahip olan hastaların çekirdek aileye sahip olan hastalara göre sağkalım süresinin daha kısa olduğunu tespit ettik ($p=0,590$). Ailede kanser öyküsü olup, olmaması açısından değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0,330$). Menarş yaşının sağkalım süresi ile ilişkisi olup olmadığını araştırdığımızda menarş yaşı ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlılık saptamadı ($p=0,460$). Menapoz yaşı ile sağkalım süresi açısından karşılaştırdığımızda menapoz yaşı 52'nin altında olanların sağkalım süresinin daha uzun, 52 ve üzerine olanların sağkalım süresinin daha kısa olduğu bulundu, istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p=0,160$). Medeni durum ile sağkalım arasında ilişki olup olmadığı açısından değerlendirdiğimizde ise evli ve bekar olan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,370$). Çalışmamızda hastalarımızı çocuk sayısı ($p=0,760$), sigara kullanımı ($p=0,340$), ailede doktor varlığı ($p=0,084$), ailede hemşire varlığı ($p=0,650$) açısından değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

- Hastalarımızı tümöral özellikler açısından değerlendirdiğimizde tümör histolojik tipi (p=0,319), grade (p=0,890), ER durumu (p=0,164), PR durumu (p=0,640), tümör boyutu (p=0,440), HER2 durumu (p=0,148) ile sağkalım süresi açısından istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.
- Klinik özellikler açısından değerlendirdiğimizde ise ateş (p=0,060), hipertansiyon (p=0,740), diyabetes mellitus (p=0,650), hiperlipidemi (p=0,760), BKİ (p=0,660), NSAİİ kullanımı (p=0,590), bifosfonat kullanımı (p=0,225), pimer operasyon öyküsü (p=0,520), serum Ca düzeyi (p=0,079), serum ALP düzeyi (p=0,810), serum glukoz düzeyi (p=0,53), obezite varlığı (p=0,720) ile sağkalım süresi açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı.
- Çalışmamızda hastalarımızı metastatik özellikler ve sağkalım süresi arasında ilişki olup olmaması açısından değerlendirdiğimizde ise axiller lenf nodu (p=0,980), karaciğer metastazı (p=0,051), soliter, oligo, multiple karaciğer metastazı (p=0,500), akciğer metastazı (p=0,160), soliter, oligo, multiple akciğer metastazı (p=0,100), beyin metastazı (p=0,100), kemik metastazı (p=0,100), metastazektomi yapılıp yapılmadığının istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.
- Hastaların aldığı tedaviler ile sağkalım süresi arasında ilişki olup olmadığına bakıldığında ise FEC (p=0,078), AC (p=0,532), EC (p=0,117), Taxol-Karboplatin (p=0,088), Taxoter-Epirubicin (p=0,609), Gemsitabin-Taxoter (p=0,084), hormonal tedavi (p=0,069), hedefe yönelik tedavi (p=0,890), kombine kemoterapi (p=0,830), radyoterapinin (p=0,785) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Smigal C, Jemal A, Ward E et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: CA Cancer J Clin; 2006, 56: 168–183.
2. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1179–1183.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2008; 58:71.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. Epub 2016 Jan ; 66 (1):7-30
5. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics.2013; 61 (2): 69-90
6. Ravdin P, Cronin K, Howlander N et al. Anderson M, editor. 2003 Proceedings from the 2006 annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). December 14, 2006. San Antonio, TX, USA
7. Jemal A, Ward E, Thun MJ et al. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. Breast Cancer Res. 2007;9 (3):R28.
8. Glass AG, Lacey JV, Jr Carreon, et al. Breast cancer incidence 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 1152.
9. Swenerton KD, Legha SS, Smith T et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. 1983 Dec;1 (12):776-86.
10. Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. 1987 Jan;5 (1):55-61.
11. Robertson JF, Dixon AR, Nicholson RI et al. Confirmation of a prognostic index for patients with metastatic breast cancer treated by endocrine therapy. 1992;22(3):221-7.
12. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. 16. Anatomi ve epidemiyoloji. 2009 Jul.
13. Clark GM, Sledge GW, Jr Osborne CK et al Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. 1986 Mar 1;57 (5):925-8.

14. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. 1991; 30 (5):583-6.
15. Leivonen MK, Kalima TV et al. Prognostic factors associated with survival after breast cancer recurrence. 15 October 1990. 30:5, 583-586.
16. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356:1670.
17. Breen N, Cronin K, Meissner HI, et al. Reported drop in mammography: is this cause for concern? *Cancer* 2007; 109:2405.
18. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD et al. Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1152.
19. Robbins AS, Clarke CA. Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3437.
20. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360:573.
21. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M et al. Prediction of outcome after first recurrence of breast cancer. *Eur J Surg* 1992; 158: 13.
22. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. 1996 Aug;14(8):2197-205.
23. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. 1996 Aug;14 (8):2197-205.
24. Moore KL, Breast Cancer. In: *Essential Clinical Anatomy*, editor. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 53-60.
25. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: *Breast disease*, editor. Harris JR, H 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1991. p. 1-13.
26. Geddes DT. Inside the lactating breast: the latest anatomy research. *J Midwifery Womens Health*. 2007 Nov-Dec;52 (6):556-63.
27. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA et. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg*. 2004 Feb;239 (2):232-7.

28. Byrd DR, Dunnwald LK, Mankoff DA et al. Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy. *Ann Surg Oncol*. 2001 Apr;8 (3):234-40.
29. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F et al. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol*. 2012 Apr;23 (4):1044-52
30. Yilmaz HH, Yazihan N, Tunca D et al. Cancer trends and incidence and mortality patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Jan;41 (1):10-6.
31. [Seer.cancer.gov/csr/1975_2000/results_merged/topic_lifetime_risk.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/results_merged/topic_lifetime_risk.pdf).
32. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74.
33. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356:1670.
34. Breen N, Cronin K, Meissner, HI et al. Reported drop in mammography: is this cause for concern?. *Cancer* 2007; 109:2405.
35. Glass AG, Lacey JV, Jr Carreon et al. Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1152.
36. Robbins AS, Clarke CA. Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3437.
37. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360:573.
38. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, et al. Prediction of outcome after first recurrence of breast cancer. *Eur J Surg* 1992; 158: 13.
39. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E et al. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*. 2001 Mar;2 (3):133-40.
40. Siegel R, Naishadham D, Jemal A et al. 2013 Jan;63 (1):11-30.21166. *Cancer statistics, 2013*. Epub 2013 Jan 17.
41. Ribnikar D, Ribeiro JM, Pinto D et al. Breast cancer under age 40: a different approach. 2015 Apr;14
42. Fredholm H, Eaker S, Frisell J et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. 2001 Mar;2 (3):133-40.

43. Jemal A, Siegel R, Xu J et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010 Sep-Oct;60 (5):277-300.
44. Siegel R, Naishadham D, Jemal A et al. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 Jan-Feb;62 (1):10-29.
45. McPherson K, Steel CM, Dixon JM et al. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ.* 2000 Sep 9;321 (7261):624-8.
46. Daly MB, Axilbund JE, Buys S et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian; National Comprehensive Cancer Network 2010 May; 8 (5):562-94.
47. Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998 Mar;62 (3):676-89.
48. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Sep 18;94 (18):1365-72
49. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K et al. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. 1990 Nov 15;46 (5):796-800
50. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. 2013 Jun 1;132 (11):2619-29.
51. Colditz GA, Rosner B Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. 2000 Nov 15;152 (10):950-64
52. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). 2004 Sep 20;111 (5):762-71
53. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. 2006 Jul 12;296 (2):193-201
54. Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF et al. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. 2014 Dec 15;135 (12):2887-99.
55. Prescott J, Ma H, Bernstein L et al. Cigarette Smoking Is Not Associated with Breast Cancer Risk in Young Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 March 1, 2007;16 (3):620-2.

56. Al-Delaimy WK, Cho E, Chen WY et al. A prospective study of smoking and risk of breast cancer in young adult women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Mar;13 (3):398-404.
57. Ambrosone CB, Kropp S, Yang J et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genotypes, and breast cancer risk: pooled analysis and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Jan;17 (1):15-26.
58. Karen J, Wernli PhD1, John M et al. Use of antidepressants and NSAIDs in relation to mortality in long-term breast cancer survivors Published in final edited form as: *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 February; 20 (2): 131–137.
59. Mantovani A, Marchesi F, Porta C et al. Inflammation and cancer: breast cancer as a prototype. *Breast.* 2007; 16 (Suppl 2):S27–33.
60. Cuzick J, Otto F, Baron JA et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol.* 2009; 10:501–507.
61. Baron JA. Aspirin and NSAIDs for the prevention of colorectal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2009; 181:223–229.
62. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial 2005 Jul 6;294(1):47-55.
63. Rennert G, Pinchev M, Rennert HS et al. Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer 2010 Aug 1;28 (22):3577-81.
64. Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA et al. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. 2010 Aug 1;28 (22):3582-90.
65. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM et al. Bisphosphonates for osteoporosis treatment are associated with reduced breast cancer risk. 2009 Nov 11;4 (11):e7695.
66. Mundy GR, Martin TJ. The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism.* 1982;31 (12):1247–1277.
67. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U et al. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med.* 1990;112 (7):499–504.
68. Finken RA, Heath DA, Bold AM et al. Hypercalcaemia – a hospital survey. *Q J Med.* 1980;49 (196):405–418.
69. Blomqvist CP. Malignant hypercalcemia – a hospital survey. *Acta Med Scand.* 1986; 220 (5):455–463.

70. Donovan PJ, Achong N, Griffin K et al. PTHrP-mediated hypercalcemia: causes and survival in 138 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):2024–2029.
71. Aebi S, Davidson T, Gruber G et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22(4):24–34.
72. Gunhan-Bilgen I, Ustun EE, Memis A et al. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology.* 2002 Jun;223(3):829–38.
73. Parthasarathy V, Rathnam U. Nipple et al. Discharge: an early warning sign of breast cancer. *Int J Prev Med.* 2012 Nov;3(11):810–4.
74. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6243s–9s.
75. Irvin W, Jr, Muss HB, Mayer DK. Symptom management in metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2011;16(9):1203–14.
76. Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. *Br J Cancer.* 2003 Jul 21;89(2):284–90.
77. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Aug 7;94(15):1151–9.
78. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA.* 2004 Dec 8;292(22):2735–42.
79. Schnitt SJ, Guidi AJ, editor Harris JR. Pathology of invasive breast cancer. In *Disease of the breast*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 541.
80. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: IARC; 2012.
81. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Breast. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed April 1, 2013.
82. Carter CL, Allen C, Henson DE et al. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *JAMA.* 1989;261(1):181–7.
83. Arriagada R, Le MG, Dunant A et al. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer.* 2006 Feb 15;106(4):743–50.

84. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov;19 (5):403-10.
85. Warwick J, Tabar L, Vitak B et al. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer*. 2004 Apr 1;100 (7):1331-6.
86. Ellis IO, Galea M, Broughton N et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1992 Jun;20 (6):479-89.
87. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E et al. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Oct;111 (3):541-7.
88. Li CI, Uribe DJ, Daling JR et al. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005 Oct 31;93 (9):1046-52.
89. Rakha EA, Lee AH, Evans AJ et al. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28 (1):99-104.
90. Zhang W, Zhang T, Lin Z et al. Invasive cribriform carcinoma in a Chinese population: comparison with low-grade invasive ductal carcinoma-not otherwise specified. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6 (3):445-57
91. Tai P, Yu E, Shiels R et al. Short- and long-term cause-specific survival of patients with inflammatory breast cancer. *BMC Cancer*. 2005; 5:137.
92. Merino MJ, Livolsi VA. Signet ring carcinoma of the female breast: a clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer*. 1981 Oct 15;48 (8):1830-7.
93. C I Li, DJ Uribe, J R Daling et al. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer 2005 Oct 31; 93 (9): 1046–1052.
94. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol*. 1988 Jul;6 (7):1076-87.
95. Liedtke C, Broglio K, Moulder S et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Ann Oncol*. 2009 Dec;20 (12):1953-8.
96. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res*. 1990 Jul 15;50 (14):4332-7.

97. Clark GM, McGuire WL. Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res.* 1991 Feb 1;51 (3):944-8.
98. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. 1987 *Science* 235:177-182.
99. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 27: 5700-5706, 2009.
100. Edgington, A, Morgan, M.A et al. Looking beyond recurrence: Comorbidities in cancer survivors. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2011, 15, E3–E12.
101. Braithwaite D, Moore, D, Satariano W et al. Prognostic impact of comorbidity among long-term breast cancer survivors: Results from the lace study. *Cancer Epidemiol. Biomar. Prev.* 2012, 21, 1115-1125.
102. Sqgaard M, Thomsen R.W, Bossen K.S et al. The impact of comorbidity on cancer survival: A review. *J. Clin. Epidemiol* 2013, 5, 3–29.
103. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology.* 1982;5(6):649-56
104. Brown JE, Cook RJ, Lipton A et al. Serum lactate dehydrogenase is prognostic for survival in patients with bone metastases from breast cancer: a retrospective analysis in bisphosphonate-treated patients. 2012 Nov 15;18 (22):6348-55.
105. Coleman RE, Brown JE, Cook R et al. Serum lactate dehydrogenase (LDH) is a significant prognostic variable for survival in patients with metastatic breast cancer: a multivariate analysis; 2008 Apr 15–19.
106. Stevenson JD, McNair M, Cribb GL et al. Prognostic factors for patients with skeletal metastases from carcinoma of the breast. 2016 Feb;98-B (2):266-70.
107. Gupta, D. et al. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. (2010) *Nutr. J.* 9, 69.
108. Liu, Z. et al. Complex association between alanine aminotransferase activity and mortality in general population: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. (2014) *PLoS One*, 9, e91410.
109. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH et al. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91 (13): 1147–1154.

110. Lu LJ, Wang RJ, Ran L, et al. On the status and comparison of glucose intolerance in female breast cancer patients at initial diagnosis and during chemotherapy through an oral glucose tolerance test. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e93630.
111. Calip GS, Malone KE, Gralow JR, et al. Metabolic syndrome and outcomes following early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 148 (2): 363–377.
112. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M et al. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010 140:883-899
113. Asher V, Lee J, Innamaa A et al. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011; 13:499-503
114. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS et al. Derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2012;107(4):695–9.
115. Cedres S, Torrejon D, Martinez A et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012;14: 864-9.
116. Negrier S, Escudier B, Gomez F et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunotherapie. *Ann Oncol*. 2002;13:1460-8.
117. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer*. 2005;93: 273-8.
118. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer*. 2009;45:1950-8
119. Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012;23:265-73.
120. Bozkurt N, Yuce K, Basaran M et al. Correlation of platelet count with second-look lapa rotomy results and disease progression in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2004;103:82–85

121. R.A. Smith, L. Bosonnet, M. Raraty, et al. Preoperative platelet–lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma *Am J Surg.* 2009;197:466–472
122. Asher V, Lee J, Innamaa A et al. Anish Bali, *Clin Transl Oncol.* Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer 2011;13:499-503
123. McMillan D C et al. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc.* 2008;67(3):257–262.
124. McMillan D C et al. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;(12)3: 223–226
125. Zhang X, Zhang W, Feng L-j et al. Prognostic Significance of Neutrophil Lymphocyte Ratio in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014;9(11):e111906.
126. Bishara S, Griffin M, Cargill A et al. Pretreatment white blood cell subtypes as prognostic indicators in ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138:71–75
127. Ouden M, Ubachs JM, Stoot JE et al. Whole blood cell counts and leucocyte differentials in patients with benign or malignant ovarian tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;72:73–77
128. Kaplan KL, Broekman MJ, Chernoff A et al. Platelet alpha-granule proteins: studies on release and subcellular localization. *Blood.* 1979;53,604-18.
129. Dubernard V, Arbeille BB, Lemesle MB et al. Evidence for an alpha-granular pool of the cytoskeletal protein alpha-actinin in human platelets that redistributes with the adhesive glycoprotein thrombospondin-1 during the exocytotic process. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:2293-305.
130. Qian X, Tuszynski GP. Expression of thrombospondin-1 in cancer: a role in tumor progression. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1996;212:199-207.
131. Li AJ, Madden AC, Cass I et al. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovaria.
132. Azab B, Shah N, Radbel J et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients, 2013 Mar;30 (1):432.

133. Schmidt H, Suci S, Punt CJ et al. American Joint Committee on Cancer stage IV Melanoma; EORTC 18951. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and leukocytes as independent predictors of overall survival in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV Melanoma: results of the EORTC 18951 Biochemotherapy Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25 (12):1562
134. Lin MS, Huang JX, Zhu JY, et al. Elevation of Platelet Count in Patients with Colorectal Cancer Predicts Tendency to Metastases and Poor Prognosis. *Hepatogastroenterology.* 2012;59.
135. Fogar P, Sperti C, Basso D, et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas.* 2006;32:22–8.
136. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res.* 2009;69 (13):5383–91
137. Azab B, Bhatt V, Phookhan J et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:217–24.
138. Gunaldi M, Tiken EE, Oztosun B et al. Utility of peripheral blood parameters in predicting breast cancer risk. 2015;16 (6):2409-12
139. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. 2015 Dec 4;11:1779-88.
140. Kontani K, Hashimoto S, Murazawa C et al. Factors responsible for long-term survival in metastatic breast cancer. 2014 Nov 14;12:344
141. Fisher B, Anderson S, Redmond CK et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of Breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333: 1456-61.
142. Veronesi U, Bland KI, Copeland EM (Eds.) Conservation surgery and irradiation in stages 1 and 2 disease. European experience. *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases.* 2nd ed. Philadelphia, 1998. p. 1191-6
143. Cuzick J, Stewart H, Peto R et al. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-53.

144. Fowble M. Local-regional treatment options for early invasive breast cancer
Glick JH (Eds.) Breast cancer treatment-A comprehensive guide to management. St Louis: Mosby Yearbook; 1991.
145. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR et al. Breast: Stage T1 and T2 Tumors, In: Perez CA, Brady LW (Eds.). Principles and practice of radiation oncology Philadelphia: JB Lippincott; 1992. p.877-947.
146. Veronesi U, Luini A, Galimberti V et al. Conservation approaches for the management of stage I-II carcinoma of the breast. Milan Cancer Institute Trials. World J Surg 1994; 18:70-5.
147. Upsala-Orebro Breast Cancer Study Group: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. A randomised trial. J Natl Cancer Inst 1990;82:277-82.
148. Daniel F. Hayes, MD, Neoadjuvant Chemotherapy: What Are the Benefits for the Patient and for the Investigator (2015) 2015 (51): 36-39.
149. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365 (9472):1687-717.
150. Pritchard Ki, Shepherd LE, O'Malley FP et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. HER2 and responsiveness of Breast cancer to adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 2006;354 (20):2103-11.
151. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353 (16):1659-72.
152. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353 (16):1673-84.
153. Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive Breast cancer. J Clin Oncol 2006;24 (23):3726-34
154. Ciniéri S, Orlando L, Fedele P et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gailen International Expert Consensus Conference. Ann Oncol 2007;18 Suppl 6:63-5.
155. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf

156. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593– 4599.
157. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB–2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001;1:85–94.
158. Xia W, Mullin RJ, Keith BR et al. Anti-tumor activity of GW572016: A dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene* 2002;21: 6255–6263.
159. Gancberg, D, Di Leo, A, Cardoso, F, et al. Comparison of HER–2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites. *Ann Oncol* 2002; 13:1036.
160. Gong, Y, Booser, DJ, Sneige, N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103:1763. 43
161. Zidan, J, Dashkovsky, I, Stayerman, C, et al. Comparison of HER–2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br J Cancer* 2005; 93:552.
162. Kuukasjarvi, T, Kononen, J, Helin, H, et al. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2584.
163. MacFarlane R, Speers C, Masoudi H, et al. Molecular changes in the primary breast cancer versus relapsed/metastatic lesion from a large population-based database and tissue microarray series 2008; 26:41s. at July 9, 2008)
164. Kenneth D. Swenerton,2 Sewa S. Prognostic Factors in Metastatic Breast Cancer Treated with Combination Chemotherapy 1552-1562, May 1979
165. Bette J. Caan1, Marilyn L et al. Weight Change and Survival after Breast Cancer in the After Breast Cancer Pooling Project 2012 August ; 21(8): 1260–1271
166. Duveken B.Y. Seynaeve C, H. Peyman et al. Adverse Events Predict Survival Benefit in Patients Treated With Tamoxifen or Aromatase Inhibitors: An International Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational Trial Analysis JUNE 20 2013
167. Kao J, Kenneth D. Gold G Z et al. Clinical Predictors of Survival for Patients with April 20, 2015

168. Brown R, J. Cook, Lipton A et al. Serum Lactate Dehydrogenase Is Prognostic for Survival in Patients with Bone Metastases from Breast Cancer: A Retrospective Analysis in Bisphosphonate-Treated Patients. 2012. 1078-0432.
169. Daniel F. Hayes, Anne F. et al. Schott Neoadjuvant Chemotherapy: What Are the Benefits for the Patient and for the Investigator. Natl Cancer Inst Monogr (2015) 2015(51): lgv004
170. A. M. Thompson and S. L. Moulder-Thompson Neoadjuvant treatment of breast cancer 2012 10.1093/
171. Rossi L, Stevens D, Pierga J-Y et al. Impact of Adjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Survival (2015)10(7):
172. Trufelli D C, Matos L L de, Santi P X et al. Adjuvant treatment delay in breast cancer patients 12/3/201432(8):735-44.
173. Chen J, Deng Q, Pan Y et al. Wang Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer May 2015
174. Rimando J, Campbell J, Kim J H et al. The Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio Is Associated with All-Cause Mortality in Black and White Patients with Non-metastatic Breast Cancer. 2016 Mar 315567-5575
175. Zhang Y J, Chen Y, Chen D T et al. Preoperative anemia on relapse and survival in breast cancer patients Cancer 2014, 14:844
176. Caan B J, Kwan M L, Shu X O et al. Weight Change and Survival after Breast Cancer in the After Breast Cancer Pooling Project 2012 August; 21(8): 1260–1271.
177. Ray-Coquard I, Cropet C, Glabbeke M V et al. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas and lymphomas 2009 July 1; 69(13): 5383–5391.
178. Ownby H E, Ro P L D, Isenberg R R et al. The breast cancer prognostic study associates Cancer Peripheral Lymphocyte and Eosinophil Counts as Indicators of Prognosis in Primary Breast Cancer helen e. ownby, phd, larry d. ro, phd, ruth r. isenberg, ba, michael j. brennan, md, and the breast cancer prognostic study associates Cancer 52:126-130, 1983.
179. A Stravodimou, Voutsadakis I A. Pretreatment Thrombocytosis as a Prognostic Factor in Metastatic Breast Cancer 12 March 2013; 289563.