



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

40 YAŞ VE ALTI MEME KANSERLİ KADINLARDA ETYOLOJİK,
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞKALIM
ANALİZİ

Dr. Ali TÜRK

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2017



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**40 YAŞ VE ALTI MEME KANSERLİ KADINLARDA ETYOLOJİK,
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞKALIM
ANALİZİ**

Dr. Ali TÜRK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ

Bursa-2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
SUMMARY	v
GİRİŞ	1
I. Meme Kanseri Epidemiyolojisi, Etyolojisi ve Prognostik Faktörler	2
I.A. Epidemiyoloji	2
I.B. Etyoloji	3
I.B.1. Kadın Cinsiyet	3
I.B.2. Yaş	3
I.B.3. Aile Öyküsü	4
I.B.4. Genetik Faktörler	5
I.B.5. Diyet	5
I.B.6. Obezite	7
I.B.7. Alkol Kullanımı	8
I.B.8. Hormonal Faktörler	8
I.B.9. Reprodüktif Faktörler (erken menarş, geç menopoz, nulliparite, ilk doğum yaşının geç oluşu)	9
I.B.10. Oral Kontraseptif (OKS) Kullanımı	10
I.B.11. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)	11
I.B.12. İyonize Radyasyon	12
I.B.13. Proliferatif Meme Hastalığı	12
I.B.14. Önceye Ait Meme kanseri Öyküsü	13
I.B.15. Çevresel Faktörler	13
I.B.16. Fiziksel Aktivite	13
I.C. Prognostik Faktörler	14

I.C.1. Kliniko-Patolojik Prognostik ve Prediktif Faktörler.....	15
I.C.1.1. Evre.....	15
I.C.1.2. Tümör Boyutu.....	18
I.C.1.3. Lenf Bezi Durumu.....	19
I.C.1.4. Histolojik Tip.....	20
I.C.1.5. Tümör Derecesi (Grade)	24
I.C.1.6. Lenfovasküler İnvazyon (LVİ).....	25
I.C.1.7. Ekstensif İntraduktal Komponent (EİK).....	25
I.C.1.8. Irk	25
I.C.1.9. Yaş	26
I.C.1.10. Cerrahi Sınır	26
I.C.1.11. Proliferatif İndeksler.....	27
I.C.1.12. Östrojen ve Progesteron Hormon Reseptörleri (ER ve PR)	27
I.C.1.13. Human Epidermal Growth Factor-2 Receptör (HER-2)	27
I.C.2. Moleküler ve genetik prognostik faktörler	28
I.C.2.1. Ki-67	28
I.C.2.2. CYP2D6 İnhibisyonu	28
I.C.2.3. Tümör Baskılayıcı Genler (p53, p27, BRCA1/2).....	28
I.C.2.4. Onkogenler [HER-2, Büyüme faktörleri(EGFR, VEGFR,IGFR)].....	30
I.C.2.5. Multigen Ekspresyon Bazlı Prognostik Belirteçler	31
GEREÇ VE YÖNTEM	32
BULGULAR.....	35
I. Olguların Kişisel, Tümöre Ait ve Tedaviye Ait verileri.....	35
II. İstatistiksel Analiz.....	44
II.A. Genel Sağkalım	44

II.B. Hastaliksız Sağkalım.....	58
TARTIşMA VE SONUÇ	73
KAYNAKLAR	83
TEşEKKÜR.....	97
ÖZGEÇMİş.....	98



ÖZET

Bu çalışmada 40 yaş ve altında tanı almış meme kanserli kadın olgularda etyolojik, prognostik faktörler ve bunların genel sağkalım (GSK), hastalıksız sağkalım (HSK) üzerine olan etkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

01/01/2005-01/01/2015 arasında başvuran 40 yaş ve altı 222 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların etyolojik, prognostik faktörleri, uygulanan tedaviler ve takip verilerinin analizi tek değişkenli ve çok değişkenli olarak analiz edildi.

Olguların ortalama yaşı 35,1'dir (17-40). Ortalama GSK 117,91 ($\pm 3,34$) ay, ortalama HSK 62,79 ($\pm 3,22$) ay olarak bulundu. Tanıda 18 (%8,1) olgu metastatikti, takiplerde 32 (14,4) olguda metastaz gelişti, metastatik olgu sayısı 50'ye (%22,5) ulaştı. 22 (%9,9) olguda nüks gelişti. 12 (%5,4) olguda nüks ve metastaz gelişti. 2'sinde karşı memede olmak üzere 13 (%5,9) olguda ikinci primer malignite gelişti. 28 olgu yaşamını yitirdi. Yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizde etyolojik faktörlerin GSK ve HSK üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı saptandı. Prognostik faktörlerden bilateralite, patolojik tip, tümör boyutu (T), metastazlı lenf nodu sayısı, N evresi (N), uzak metastaz (M), evre, tanıdaki metastaz bölgesi, klinik olarak saptanan metastazlı lenf nodu bölgesinin tek değişkenli analizde GSK ve HSK üzerinde etkili olduğu saptandı. Ek olarak multisentrik tümör varlığının, perinöral invazyonun, ekstra kapsüler yayılımının HSK üzerine etkili olduğu saptandı. Çok değişkenli analizde sadece evrenin GSK üzerine etkili olduğu; HSK üzerine ise evrenin ve N evresinin, etkili olduğu saptandı ($p < 0,05$). İrdelenen diğer faktörlerin GSK ve HSK üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Genç olgular, meme kanserli olgular içerisinde ayrı bir yere sahiptir. Genç olgularda tedavi kararları prognostik faktörlere göre alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Genç meme kanseri, etyolojik faktörler, prognostik faktörler, radyoterapi, sağkalım.

SUMMARY

EVALUATION OF ETIOLOGIC AND PROGNOSTIC FACTORS IN 40 YEARS AND UNDER AGED WOMEN WITH BREAST CANCER AND SURVIVAL ANALYSIS

In this study, it was aimed to investigate the etiologic and prognostic factors and the effect of these on overall survival (OS) and disease free survival (DFS) in women 40 years aged and younger with breast cancer.

222 patients aged 40 years and younger who applied between 01/01/2005-01/01/2015 was retrospectively reviewed. The etiologic, prognostic factors of the cases, the data of the treatments and the follow-up data were analyzed as univariate and multivariate.

The mean age of the cases is 35,1 (17-40). The mean OS was 117,91 ($\pm 3,34$) months and the average DFS was 62,79 ($\pm 3,34$) months. 18 (8,1%) cases were diagnosed as metastatic, 32 (14,4) cases had metastasis, and the number of metastatic cases reached 50 (22,5%). Recurrence has occurred in 22 (9,9) cases. Recurrence and metastasis developed in 12 (5,4) patients. Secondary primary malignancy developed in 13 (5,9%) cases, 2 of them in the opposite breast. 28 cases lost their lives.

It was determined that the etiologic factors did not make a significant difference on OS and DFS, in the univariate and multivariate analysis. Prognostic factors include bilaterality, pathologic type, tumor size (T), number of metastatic lymph nodes, N stage (N), distant metastasis (M), stage, metastasis site at diagnosis, clinically detected metastatic lymph node area were found effective on OS and DFS in univariate analysis. In addition, the presence of multicentric tumors, extra capsular invasion and perineural invasion, found effective on DFS. In the multivariate analysis, only the stage was found effective on OS; whereas the stage and lymph node (N) were

found effective on DFS ($p < 0,05$). Other factors that were examined not found effective on OS and DFS.

Young cases have a separate area within breast cancer cases. In young cases treatment decisions should be taken according to prognostic factors.

Key words: Young breast cancer, etiologic factors, prognostic factors, radiotherapy, survival.



GİRİŞ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen ve ikinci sıklıkla ölüme sebep olan kanserdir (1). Yaş meme kanseri için önemli bir risk faktörüdür; ayrıca tanı yaşı sağkalımı da etkilemektedir (2). Meme kanseri olgularının %5-7'si 40 yaş altında görülmesine rağmen 25-39 yaş grubu kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir (2-4). Amerika'da yıllık 14000 yeni 40 yaş altı meme kanseri olgusu olduğu ve 3000 40 yaş altı meme kanserli olgunun öldüğü ön görülmektedir (5). Ayrıca Amerika, Avrupa, Brezilya ve Asya'da yapılan çalışmalarda genç yaştaki meme kanseri insidansın giderek artmakta olduğu bildirilmiştir (6).

Meme kanserli olgular arasında genç meme kanserli olgular tanı, tedavi, takip, genetik, estetik, üreme sağlığı ve psikososyal destek açısından daha özel bir yere sahiptir. Gençler daha ileri evrelerde tanı almakta, tümörleri daha yüksek gradeli olmakta, hormon reseptör negatifliği, HER2/Neu over ekspresyonu ve lenfovasküler invazyon daha çok olmaktadır (7-9). Mortalite ve lokal rekürrens daha fazla oranda görülmektedir. Mortalite oranları 40 yaş altında 1,5 kat kadar daha yüksektir (3,10). Yinelemesiz sağkalımın 40 yaş altında daha az 41-52, 53-64 yaş gurubunda ise neredeyse aynı olduğu gösterilmiştir. Lokal rekürrens riski 35 yaş altında daha yüksek bulunmuştur (10,12).

Genç meme kanserli olgularda yapılan çalışmalarda farklı yaşlar limit alınmıştır. 35, 40 ve 45 yaşın limit olarak alındığı çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 35 yaş ve altı olguların genç hasta grubu olarak nitelendirildiğini görüldü (13). Bu çalışma haricinde ülkemizde yapılmış böyle bir çalışmaya rastlanılmadı. Bu sebeple Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na 01/01/2005-01/01/2015 arasında başvuran ve bilgilerine ulaşılan 40 yaş ve altı meme kanserli olguların etyolojik ve prognostik faktörlerini istatistiksel olarak irdeleyen ve sağkalım analizi yapan çalışma yapılması amaçlandı.

Çalışma sonuçlarının genç meme kanserli olguların etyolojisi, prognozu hakkında bilgi verebileceğini ve yapılacak benzer çalışmalara öncülük edebileceğini düşünüyoruz.

I. Meme Kanseri Epidemiyolojisi, Etyolojisi ve Prognostik Faktörler

I.A. Epidemiyoloji

Meme kanseri tüm kanser türleri arasında en sık görülen ikinci kanserdir, kadınlar arasında en sık görülen kanserdir. 2012 yılında 1,67 milyon yeni meme kanseri olgusu saptanacağı tahmin edilmektedir; bu da tüm kanser olgularının %25'ine denk gelmektedir. Gelişmiş bölgelerde de daha az gelişmiş bölgelerde de kadınlardaki en sık kanserdir. Gelişmiş bölgelerde 794000, az gelişmiş ülkelerde 883000 yeni olgu tahmin edilmektedir. İnsidans bölgeler arasında dört kata kadar farklılık göstermektedir. Orta Afrika ve Doğu Asya'da 100000'de 27, Kuzey Amerika'da 92 oranında görülmektedir (1).

Meme kanseri tüm kanser ölümleri içerisinde 552000 ölümlle beşinci sırada yer almaktadır. Az gelişmiş bölgelerdeki kadınlar arasında 324000 ölümlle (tüm ölümlerin %14,3'ü) ilk sırada yer alırken; gelişmiş bölgelerde 198000 ölümlle (tüm ölümlerin %15,4'ü) akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır. Mortalite oranları insidansın aksine gelişmiş bölgelerde, az gelişmiş bölgelere göre daha azdır. Doğu Asya'da mortalite 100000'de 6 iken, Batı Afrika'da 100000'de 20'dir.

American Cancer Society (ACS)'nin Surveillance araştırmasında 2015 yılında ABD'de 231840 invaziv, 60290 insitu yeni meme kanseri vakası ve 40290 meme kanserine bağlı ölüm öngörülmektedir. 40 yaş altında ise 10500 invaziv 1650 insitu vaka ve 1010 ölüm öngörülmektedir (14).

İleri yaş kadınlarda 1980'lerde meme kanseri insidansı artış göstermiştir. Bunun nedeni olarak mamografinin taramalarda kullanılması gösterilmiştir. 1990'larda stabil seyretmiştir, daha sonra gerilemiştir. Gerileme sebebi olarak hormon replasman tedavisinin azalması öne sürülmüştür. Bunun yanında gençlerdeki insidansı stabil seyretmiştir. Amerika'da yaş

ortalamasının artmasıyla birlikte gelecek 20 yıl meme kanseri insidansının artacağı öngörülmektedir (15).

I.B. Etyoloji

Meme kanseri genetik ve epigenetik olarak hücre büyümesinin disregülasyonu, apoptozisin inhibisyonu, hücrelerin saldırgan özellik kazanması basamakları sonucunda ortaya çıkar. Bu basamakların neden gerçekleştiği büyük ölçüde bilinmemekle birlikte epidemiyolojik çalışmalar çeşitli risk faktörleri ortaya koymuştur.

- Kadın cinsiyet
- İleri yaş
- Aile öyküsü
- Genetik Faktörler
- Diyet
- Obezite
- Alkol kullanımı
- Hormonal faktörler
- Reprodüktif faktörler (erken menarş, geç menopoz, nulliparite, ilk doğum yaşının geç oluşu)
- Oral kontraseptif (OKS) kullanımı
- Hormon replasman tedavisi (HRT)
- İyonize radyasyon
- Proliferatif meme Hastalığı
- Önceye ait Meme Kanseri Öyküsü
- Çevresel faktörler
- Fiziksel Aktivite

I.B.1. Kadın Cinsiyet

Meme kanseri için en önemli risk faktörü kadın olmaktır. Meme kanserinin sadece %1'i erkeklerde ortaya çıkmaktadır. ABD'de kadınlarda yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski %12,3 (1/8)'dir (16).

I.B.2. Yaş

Meme kanseri için en önemli ikinci risk yaştır. Olguların %95'ini 40 yaş üzeri kadınlar oluşturmaktadır. 40 yaşından menopoza kadar meme kanseri

riski yıllık eksponansiyel olarak artmaktadır, menopozdan sonra artış önemli ölçüde yavaşlamaktadır, 80 yaşından sonra ise hafif azalış göstermektedir (16).

I.B.3. Aile Öyküsü

Meme kanseri için iyi bilinen risk faktörü olmasına karşın hastaların sadece %5-10'unda aile öyküsü mevcuttur (17). Ailesel meme kanseri, açık bir genetik geçiş paterni göstermemekle birlikte meme kanseri olgularının birinci ve ikinci derece akrabalarında meme kanseri olgularının var olmasıdır (18,19).

Ailesel meme kanserinde önemli artmış risk faktörlerini belirleme kriterleri:

- Bir birinci derece akrabasında bilateral meme kanseri olan ya da meme ve over kanseri olan
- Bir birinci derece akrabasında 40 yaş altı meme kanseri olan ya da herhangi bir yaşta erkek meme kanseri olan
- İki birinci ya da ikinci derece akrabasında akrabasında 60 yaş altı meme kanseri olan ya da aynı aile tarafında herhangi bir yaşta over kanseri olan
- Üç birinci ya da ikinci derece akrabasında aynı aile tarafında meme ve over kanseri olan
- 3 jenerasyonda dört ve daha fazla akrabada meme ya da over kanseri olan ve bir yaşayan akrabası olan, kadınlarda meme kanserine yakalanma riski normal popülasyona göre 3 kat ve fazla artış göstermektedir (20).

Meme Kanserinde Risk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi ve Prevansiyonu: İstanbul 2010 Konsensusu raporunda, bir adet birinci derece akrabada meme kanseri olması, meme kanseri riskini 1,80 kat arttıracığı, iki tane birinci derece akraba varlığında ise bu riski 2,9 kat arttıracığı, meme kanserine yakalanmış olan akraba 30 yaşından önce tanı almış ise riski 2,9 kat, 60 yaşından sonra tanı konmuş ise risk 1,5 kat arttıracığı belirtilmiştir (21).

I.B.4. Genetik Faktörler

Tüm meme kanserlerinin %5-10'unda genetik eğilim görülmektedir. Meme kanserine duyarlılık genleri genel olarak sınırlı otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır (20). Kalıtsal meme kanseri ile ilgili çeşitli genler tanımlanmıştır. Bu genler içinde en önemlileri Kalıtsal Meme Over Sendromundan (HBOC) da sorumlu BRCA1/BRCA2 genleridir. Bunun yanında Li fraumeni sendromundan sorumlu TP53, CHEK2, Cowden sendromundan sorumlu PTEN, Ataksi-Telenjektazi sendromundan sorumlu ATM ve Peutz-Jeghers sendromundan sorumlu STK11/LKB1 genleri tanımlanmıştır (17,19). Ayrıca CDH1, PALB2, CHEK2, MRE11, RAD50, NBS1, BRIP1, FANCA, FANCC, FANCM, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D ve XRCC2 genleri de yüksek ya da ılımlı penetrasyon gösteren meme kanseri duyarlılık genleri olarak tanımlanmışlardır (22).

BRCA1/2 mutasyonları tüm meme kanserlerinin %5-10'undan sorumludur. Bu mutasyonlar Yahudi kökenli kadınlarda daha yaygındır (23). BRCA1 mutasyonu varlığında hayat boyu meme kanseri gelişme riski %36-87, over kanseri riski ise %27-45'tir. BRCA2 mutasyonu olanlarda ise bu risk sırasıyla %45-84 ve %10-20'dir. BRCA1 mutasyonu ile ilişkili meme kanseri sıklıkla yüksek gradeli, agresif seyirli hormon reseptörü negatif, medüller histolojik özellikler ve bazal-like alt tip gösteren tümörlerdir. Buna karşın BRCA2 mutasyonu bulunanlar ise genellikle luminal alt tip özellikleri gösteren, hormon reseptörü pozitif tümörlerdir. BRCA mutasyonu bulunan kadınlarda kontralateral meme kanseri gelişme riski %50-64 arasında değişmektedir; ayrıca mide, safra yolları ve pankreas kanseri gelişme riski de artmıştır (15,17). BRCA2 geni erkek meme kanseri ile de ilişkilidir (15).

HBOC tüm meme kanserlerinin %10'unu oluşturur ve meme, ovaryum ve diğer kanserlerin birlikte gözleendiği bir gruba oluşturur. Bu grupta yer alan kanserlerin %80-90'ında BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu saptanmıştır (24).

I.B.5. Diyet

Diyet paternleri ile meme kanseri arasındaki ilişki birçok çalışmada değerlendirilmiştir ancak sonuçlar çelişkili çıkmıştır. İlk çalışmalar yağ

tüketimi üzerine yoğunlaşan çalışmalardır. Yağ içeriği yüksek yiyeceklerin uzun süreli tüketiminin serum östrojen düzeylerini yükselterek meme kanseri riskinde artışa katkıda bulunduğunu düşündüren bazı kanıtlar vardır (23). Ancak yakın zamanda hayvansal yağ tüketimi ve meme kanseri üzerine yayınlanmış 20000'den fazla meme kanseri vakasını içeren bir meta analizde hayvansal yağ tüketimi ile meme kanseri arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (25). Benzer şekilde postmenopozal kadınlarda yağ tüketiminin azaltılmasının meme kanseri riskini etkilemediği; bunun yanında adolesan çağda yüksek yağ içerikli diyetin premenopozal meme kanserini ılımlı şekilde arttırdığı gösterilmiştir (26). Zhao ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladıkları fareler üzerindeki çalışmada yüksek yağ içeren diyetle beslenen pubertal dönemdeki farelerde (pubertel BALB/c mice) inflamasyon, proliferasyon ve gelişimsel etkilerin meme dokusunda tümorogenez yönünde etkili olduğu belirtilmektedir (27). Norat ve arkadaşları ise aşırı yağ alımının endojen östrojen düzeylerinde artışa neden olarak meme kanseri riskini arttırdığını bildirmişlerdir (28). Haftada beş kez kırmızı et yenilmesi ile meme kanseri riskinde artış olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (29,30).

Fitoöstrojenler (örneğin soya), C vitamini, folik asit ve β -karotenin meme kanseri riskini azalttığına dair bulgular mevcuttur, ancak kanıtlanamamıştır (17). Asyalı kadınlarda meme kanseri insidansının düşük olması sebebiyle soya tüketiminin meme kanseri riskini azaltabileceği öne sürülmüştür. Bir meta analizde, soya tüketiminin Asyalı kadınlarda meme kanseri riski ile ters orantılı olduğu ancak batı toplumlarında böyle olmadığı gösterilmiştir. Bunun da soya tüketiminin Asya'lı kadınlarda batılı toplumlardakilerine göre hem daha çok hem de daha erken yaşta başladığı ile ilgili olabileceği söylenmiştir (31). Yüksek meyve ve sebze tüketiminin hormon reseptör negatif meme kanseri riskini azalttığı yönünde kanıtlar artmaktadır (32). Bu da yüksek kan karotenoid seviyesinin düşük meme kanseri riski ile alakalı olduğu çalışmalarla desteklenmektedir (33,34). Zeytinyağı ve meme kanseri ilişkisini araştıran 2010 yılına kadar yayınlanmış 25 epidemiyolojik araştırmayı kapsayan bir metaanalizde 5 kata varan risk azalması olduğu bildirilmiştir (35).

Yüksek yağlı ve kalorili besinlerden kaçınmak, bitkisel, lif oranı yüksek ve sağlıklı bir diyet tüketilmesi, işlenmiş etler ve kırmızı et tüketimini sınırlamak, her gün 2-3 porsiyon mutlak sebze, meyve tüketmek, rafine tahıllar yerine kepekli doğal tahıllar tüketmek meme kanseri ve diğer kanserlerden korunmak için önemlidir (36).

I.B.6. Obezite

Obezitenin pek çok sürveyans çalışmasında çeşitli hastalıklar için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Yapılan pek çok çalışmada vücut kitle indeksi (BMI) yüksek kadınlarda postmenopozal meme kanseri göreceli riskinin arttığı saptanmıştır (37). Risk normal kilolu kadınlara göre aşırı kilolularda 1,5 kat, obezlerde 2 kat yüksektir (38). Muhtemel mekanizma serum östradiol düzeyindeki artıştır (17). Post menopozal dönemde endojen östrojen adrenal androjenlerin aromatisasyonu ile oluşur ve primer olarak yağ dokusunda bulunur. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda sitokrom P450-19 (CYP19) ile androjenlerin insitu aromatisasyonları sonucu ortaya çıkan östradiol düzeyinin dolaşımdaki östrojenden daha yüksek olduğu saptanmıştır ve menopoz sonrası 10 kilogram (kg) üzerinde kilo artışının meme kanseri riskini %18 arttırdığı bildirilmektedir. BMI 24 kg/m²'nin üzerinde olan post menopozal kadınlarda insidans artmıştır (39). World Health Initiative (WHI) sonuçlarına göre BMI 31 üstünde olan kadınlarda meme kanseri riski 22,6'nın altında olanlara göre 2,5 kat daha yüksektir (40).

Obezite ve meme kanseri ilişkisi obez kadınlardaki yüksek insülin seviyesiyle de açıklanabilir. Obezite tip II diyabet için risk faktörüdür, Tip II diyabet de post menopozal meme kanseri riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (41,42). 40 çalışmadan oluşturulan bir derlemede meme kanseri riskinin Tip II diyabetlilerde obeziteden bağımsız olarak %16 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (42).

Çalışmalar obezitenin premenopozal meme kanseri gelişimine karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. 2012 yılında yayınlanan bir metaanalizde 40-49 yaş arasındaki kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin normal kilolu kadınlarla karşılaştırıldığında aşırı kilolularda %14 daha düşük, obezlerde ise %26 daha düşük olduğu bulunmuştur (43). Altta yatan mekanizma tam

anlaşılmış olmamasına rağmen; obezitenin genç kadınlarda anovuluar siklusların sık olmasına bunun da düşük östrojen seviyelerine neden olmasına bağlanmıştır (44).

Kilo almanın engellenmesinin sadece birincil korunmada değil, üçüncül korunmada da rekürrens riskini düşürmede ve sağ kalımı uzatmada da etkili olduğu düşünülmektedir (45,46).

I.B.7. Alkol Kullanımı

Çalışmalar alkol tüketim miktar ve süresinin meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (23). Günlük ortalama her 10 gramlık (aşağı-yukarı 1 kadeh) alkol tüketiminin kadınlarda meme kanserini %7-10 arttırdığını desteklemektedir (47-49). Günlük 2-3 birim alkollü içecek içen kadınların ise hiç içmeyenlere göre riski %20 daha yüksektir (50). Orta düzeyde alkol alımının (her gün 1-2 kadeh) meme kanseri insidansında %30-50 artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (51).

Alkole bağlı karsinogenez çeşitli faktörlere bağlanmıştır. Bunlardan biri etanolün primer metaboliti ve oksidatif stresin sonucunda oluşan asetaldehittir (52). Bir diğer mekanizma östrojen ve androjen düzeylerini artırmasıdır (50). Bunların yanında tek karbon metabolizmasında rol oynayan çeşitli genler aynı zamanda alkolle ilişkili kanser riskini değiştirmektedir (52).

ACS'nin 2012 yılında yayınladığı Kanserden Korunmada Beslenme ve Fizik Aktivite Rehberi'nde meme kanseri riskinin alkol tüketenlerde %10-12 daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Erkeklerin günde iki birim, kadınların ise 1 birimden fazla alkol tüketmemeleri önerilmiştir. Kadınlarda 1 birim önerilmesinin nedeni vücut kütlelerinin daha düşük olması ve alkol metabolizmasının kadınlarda daha yavaş olmasına bağlanmıştır (45).

I.B.8. Hormonal Faktörler

İnvivo östrojenler meme tümörlerini indükleyebilir veya ilerletebilir. Mekanizma tam anlaşılacakla beraber östrojenlerin ve bazı metabolitlerinin genotoksik olduğu gösterilmiştir (53,54). Bir hipoteze göre hormonal kontrol altında normal gelişimini devam ettiren memede fazla östrojenik stimülasyon sonucunda tümör gelişimi görülebilmektedir (55). Yüksek hormon seviyeleri postmenopozal kadınlarda obezite, alkol kullanımı,

gibi diğer meme kanseri risk faktörleriyle ilişkilidir ve onlardan etkilenebilir (56). Postmenopozal doğal olarak endojen sex hormonu seviyesi yüksek kadınlar düşük olanlarla karşılaştırıldığında yaklaşık 2 kat yüksek riske sahiptirler (53,54).

Premenopozal kadınlarda endojen hormon seviyelerinin kanser gelişimindeki rolünü tanımlamak zordur çünkü hormon seviyeleri menstrual siklus ile değişkenlik göstermektedir; bunun yanında 2013 yılında yayımlanmış bir çalışmada dolaşımdaki yüksek östrojen ve androjen seviyelerinin premenopozal kadınlarda küçük bir risk artışına neden olduğu bulunmuştur (57). Bir çalışmada da, premenopozal meme kanserli kadınlarda yüksek östrojen seviyeleri gösterilmiş, bunu destekler şekilde düşük riskli Asyalı kadınlarda düşük östrojen seviyeleri saptanmıştır (58).

I.B.9. Reprodüktif Faktörler (erken menarş, geç menopoz, nulliparite, ilk doğum yaşının geç oluşu)

Östrojen subtiplerinin (östradiol, östriol, östron) modülasyonu over fonksiyonları ile sağlanır (menarş, gebelik ve menapoz). Menapozdan sonra ise östrojenin ana kaynağı adrenal bezlerden salgılanan dehidroepiandrosterondur (DHEA) ve periferik yağ dokusunda metabolize edilerek östradiol ve östrona dönüşür. Östrojen hormonuna maruz kalınan sürede artış olması, meme kanseri gelişme riskinde artışla ilişkilidir [erken menarş (12 yaşından önce), geç menopoz (55 yaşından sonra)]; östrojene maruz kalınan sürenin azalmasının ise koruyucu olduğu düşünülmektedir [Rölatif Risk (RR):1.5-3.4] (59-61). 2012 yılında Lancet Oncology'de yayınlanan 118964 kadını olguyu içeren meta analize göre meme kanseri riski menstruasyonun erken başlaması ile her yıl %5 artmaktadır ve menopoza geç girilen her sene %3 artmaktadır (62). Aynı çalışmada 11 yaşından önce menarş gelişenlerde 13 yaşında menarş gelişenlere göre risk %20 daha yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde 55 ve üstü yaşta menopoza girenlerle risk 50-54 yaş arasında menopoza girenlere göre %12 daha yüksek bulunmuştur (62). Menarşda her bir yıllık gecikme başına premenopozal meme kanseri riskinde %9, postmenopozal meme kanseri riskin de ise %4 oranında azalma olduğu bildirilmektedir (63).

Tam dönem gebelikle ilişkili olan meme epitelinin terminal diferansiasyonu koruyucudur, dolayısıyla ilk canlı doğumun daha ileri yaşta yapılması ve hiç doğum yapmamış olmak meme kanseri riskinde artışla ilişkilidir. Nulliparite meme kanseri rölatif riskinde 1,2-1,7 artışa neden olur (64). 20 yaşından önce çocuk sahibi olan kadınlar hiç çocuk sahibi olmayanlara göre yaşamları boyunca %50 daha az meme kanseri riskine sahiptirler. Karşıt olarak ilk doğumunu ileri yaşta yapan kadınlarda geçici olarak (yaklaşık 10 yıl) meme kanseri riskinde artış olur (65-67). Ayrıca çalışmalar 35 yaşından sonra ilk doğumunu yapan kadınlarda çocuğu olmayanlara göre meme kanseri riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (68,69). Reprodüktif risk faktörleri daha ziyade östrojen reseptörü (ER) pozitif meme kanseri ile ilişkilidir (70). Multiparitenin meme kanserinden koruyucu etkisi ise tartışmalıdır. Meme kanseri riskinin her gebelik sonrası geçici olarak arttığını gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalara göre multiparite kısa vadeli riskli dönemlerin ardından uzun vade de postmenopozal meme kanserine karşı koruyucudur (71,72). İnfertilitenin meme kanseri riskini azalttığı yönündeki veriler ve infertilite tedavisinin meme kanseri riskini ne yönde etkilediği çelişkilidir (73,74). İnduklenmiş veya spontan düşük yapmanın meme kanseri ile bir ilişkisi gösterilememiştir (75-80). Premenopozal dönemde yapılan ooferektomi ile meme kanseri riskinde belirgin azalma sağlandığı görülmüştür. Olson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada herhangi bir nedenden dolayı ooferektomi yapılmış kadınlarda meme kanserinin beklenenin çok altında seyrettiği görülmüştür. En büyük yarar 50 yaşından önce ve premenopozal dönemde ooferektomi yapılan kadınlarda görülmüştür (81).

I.B.10. Oral Kontraseptif (OKS) Kullanımı

OKS olarak kombine östrojen+progesteron içeren preparatları kullanan kadınlarda meme kanseri riskinde az miktarda artış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu artışın özellikle 20 yaşından önce kullanmaya başlayanlarda ya da ilk gebeliğinden önce kullanmaya başlayanlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Riskin kullanmayı bıraktıktan sonra giderek azaldığı, 10 yıl sonunda ise hiç kullanmayanlarla aynı seviyede olduğu

görülmüştür. Bu çalışmaların çoğu yüksek östrojen içeren geçmişte kullanılan preparatlarla yapılmıştır. Günümüzde kullanılan daha az östrojen içeren preparatların meme kanserini artırdığı yönündeki bulgular daha belirsizdir (43, 82-85).

I.B.11. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Postmenopozal dönemde HRT meme kanseri riskini artırmaktadır ve bu risk yüksekliği HRT kullanım süresi ile ilişkilidir (86,87). Ayrıca risk menopozdan hemen sonra HRT'ye başlayanlarda geç başlayanlara göre daha yüksektir (85,88). Gerek Women's Health Initiative (WHI) gerekse de Milyon Kadın Çalışması'nda, HRT alan kadınlarda, verilen tedavinin tipinden ve yönteminden bağımsız olarak hayatı tehdit eden meme kanserine yakalanma riskinin arttığı ortaya konmuştur (89,90).

2002 yılında, 5 yıl süren randomize kontrollü bir çalışma olan WHI'nın sonucuna göre konjuge östrojen ve progesterin alan kadınlarda meme kanseri riskinin, almayanlara göre 1,26 kat arttığı belirtilmiştir (89). Milyon kadın çalışması 1996-2001 yılları arasında 50-64 yaşlarında 1084110 kadından oluşan bir kohort çalışmasıdır. Bu çalışmanın temel amacı HRT'nin meme kanseri insidansı ve mortalitesi üzerine etkisinin saptamaktır. Çalışmada halen kullananlarda meme kanseri riski (RR): 1,66 olarak saptanmıştır. Risk kullanım süresine bağlı olarak artmaktadır. Premenopozal (geçmişte kullanıp bırakanlar) kullananlarda risk artmamaktadır. Meme kanseri risk oranının östrojen, östrojen+progesterin ve tibolon kullanan kadınlarda sırası ile 1,3; 2,00 ve 1,45 olduğu bildirilmiştir. Kombine HRT preparatlarında kanser riski kullanılan spesifik östrojen ve progesterona, progesteron protokolüne, uygulama şekline, dozuna (düşük-standart) göre farklılık göstermemektedir. Dahası meme kanseri risk oranlarının HRT süresinin artması ile daha da arttığı iddia edilmiştir (90). WHI'nın HRT'nin koroner arter hastalığı riskini arttırdığını açıklamasını takiben, HRT kullanımındaki azalma ile birlikte 2002-2003 yılları arasındaki invaziv meme kanseri insidansı %7 azalmıştır. Risk HRT'nin kesilmesinden sonraki beşinci yıldan itibaren sağlıklı bireylerdeki düzeye dönmektedir (17).

I.B.12. İyonize Radyasyon

İyonize radyasyon ile meme kanseri arasındaki ilişki atom bombası sonrası sağ kalanlar ve göğüse yüksek doz radyasyon alan kadınları değerlendiren çalışmalarda gösterilmiştir. Bu ilişki özellikle küçük yaşlarda maruz kalanlarda daha belirgindir (91,92). Bu da meme dokusunun tamamıyla diferansiye olmadan önce karsinojenlere daha duyarlı olması sonucunda olabilir. Meme dokusu ilk doğumda tamamıyla diferansiye olur (93).

10 ve 30 yaşlarında Hodgkin lenfoma gibi nedenlerle göğüse yüksek doz radyoterapi uygulanan kadınlar meme kanseri için yüksek risk altındadırlar (94). Bu gibi maruziyetlerde risk radyoterapiden 8 yıl sonra artmaya başlar ve 25 yıldan fazla yüksek seyreder (92). Daha eski bir çalışmada da 10-14 yaş arasında, memenin aktif olarak geliştiği dönemde, radyasyona maruz kalmanın meme kanseri riskini arttırdığı belirtilmiştir. Hayatın ilk 3 dekadında toraks bölgesine yapılan terapötik radyoterapi işlemi de aynı şekilde meme kanseri riskini arttırdığı kırk beş yaşından sonra radyasyona maruz kalma veya radyoterapi meme kanseri riskini etkilemediği belirtilmektedir (95).

I.B.13. Proliferatif Meme Hastalığı

Bazı benign meme lezyonları meme kanseri riski ile ilişkilidir. Doktorlar genellikle bunları risk derecesine göre 3 gruba ayırırlar: Nonproliferatif lezyonlar, atipisiz proliferatif lezyonlar ve atipili proliferatif lezyonlar. Nonproliferatif lezyonlar meme dokusunun fazla büyümesi ile meydana gelir ve çok az meme kanseri riskine sahiptirler ya da hiç meme kanseri riski ne sahip değildirler. Bunlara örnek olarak fibrozis, basit kistler ve düşük dereceli hiperplazi verilebilir. Atipisiz proliferatif lezyonlar düşük miktarda risk artışı ile birliktedirler (1,5-2 kat). Atipisiz duktal hiperplaziyi ve fibroadenomunu içerirler. Atipili proliferatif lezyonlar yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidirler. Bu risk yaklaşık olarak ortalamanın 4-5 katıdır. Atipili duktal hiperplazi ve atipili lobuler hiperplazi bu gruptadır (96). Atipi multifokal olduğunda risk 10 kat artar (97).

I.B.14. Önceye Ait Meme kanseri Öyküsü

Kişisel invaziv veya insitu meme kanseri öyküsü kontralateral memede invaziv kanser gelişme riskini artırır. İnsitu lezyonlarda 10 yıllık kontralateral invaziv meme kanseri riski %5'dir. İnvaziv meme kanseri olanlarda ise kontralateral meme kanseri gelişme riski premenopozal kadınlarda yıllık %1 ve postmenopozal kadınlarda yıllık %0,5 artar (98). Meme kanseri öyküsü olanlarla olmayan kadınlar karşılaştırıldığında daha önceden meme kanseri öyküsü olanlarda yeni meme kanseri ortaya çıkma ihtimali 1,5 kat daha yüksektir. Risk genç yaşta tanı alanlarda daha yüksektir. 40 yaşından daha önce meme kanseri tanısı alan kadınlarda tekrar meme kanseri ortaya çıkma riski yaklaşık 4,5 kat daha yüksektir (99). BRCA1, BRCA2 gibi bilinen genetik predispozisyonu olanlarda da bu risk daha da yüksektir (100).

I.B.15. Çevresel Faktörler

Pestisidler ve elektromanyetik alanlar gibi çevresel faktörlerin riski arttırdığı düşünülmekle birlikte kanıtlanamamıştır (17). Bunun yanında hayvan çalışmalarında uzun süre, yüksek doz endüstriyel kimyasallara maruz kalmanın meme kanserine neden olduğu gösterilmiştir. Ancak normal çevresel koşullarda bu kimyasalların daha düşük dozuna maruz kalmanın insanlarda meme kanserine neden olduğunu kanıtlamak zordur (101).

I.B.16. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitede artışın meme kanserini azaltması konusu çok tartışmalı olmakla birlikte düzenli egzersiz yapılmasının anovulatuvar siklusların sayısını arttırarak, BMI, hormon ve enerji dengesini sağlayarak meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (23,102). Farklı çalışmalarda çok farklı sonuçlar ortaya koyulmuştur. Düzenli fiziksel aktivite yapan kadınların, fiziksel inaktif kadınlara göre meme kanseri riski %10-25 daha azdır, postmenopozal kadınlarda bu kanıtlar daha kuvvetlidir (103-106). Fiziksel aktivitede artışın özellikle premenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde azalma ile ilişkili olduğunu söyleyen çalışmalar da mevcuttur (107-111). ACS'nin 73 binden fazla postmenopozal kadını içeren çalışmasında haftada 7 ve daha fazla saat yürüyen kadınların 3 ve daha az saat

yürüyenlere göre %14 daha az meme kanseri riskine sahip olduğunu gösterilmiştir (105).

I.C. Prognostik Faktörler

Meme kanseri heterojen bir hastalık grubudur ve farklı prognoza sahip alt gruplardan oluşmaktadır, tanıdan sonraki seyir hastalar arasında farklılık göstermektedir. Tedavinin bireyselleştirilebilmesi için iyi ve kötü prognozlu hastaların tanımlanmaları gerekmektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki klinik, biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik ve prediktif faktörler kullanılmaktadır. Tanım olarak prognostik faktörler, hastalığın doğal gidişi ile ilişkili ölçülebilir bir değişken iken; prediktif faktörler, uygulanan tedaviye verilen yanıtla ilişkilidir. Östrejen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER-2 gen amplifikasyonu ve/veya aşırı ekspresyonu gibi bazı faktörler hem prognostik hem de prediktif faktörlerdir (112).

Amerikan Patologlar Derneği 1999 yılında prognostik faktörleri 3 gruba ayırmıştır (113).

Kategori I: Prognostik önemi kanıtlanmış ve klinik olarak hasta tedavisinde kullanışlı olan faktörler; TNM evrelemesi, mikrometastaz, histolojik derece (grade), histolojik tip, mitoz sayısı, hormon reseptör durumu.

Kategori II: Çok geniş olarak çalışılmış ancak klinik çalışmalarla önemlerinin kanıtlanması gereken faktörler; HER-2, proliferasyon belirteçleri, lenfatik ve vasküler invazyon ve p53.

Kategori 3: Yeterince çalışılmamış diğer faktörler; DNA ploidi analizi, mikrodamar yoğunluğu, epidermal büyüme faktörü reseptörü, dönüştürücü "transforming" büyüme faktörü-alfa, bcl-2, pS2 ve katepsin D.

Kliniko-patolojik prognostik ve prediktif faktörler:

- Evre
- Tümör boyutu
- Lenf bezi durumu
- Histolojik tip
- Tümör derecesi (Grade)
- Lenfovasküler invazyon (LVI)

- Ekstensif intraduktal komponent (EİK)
- Irk
- Yaş
- Cerrahi sınır
- Proliferatif indeksler
- Östrojen ve Progesteron hormon reseptörleri (ER ve PR)
- Human Epidermal Growth Factor-2 Receptör (HER-2)

Moleküler ve genetik prognostik ve prediktif faktörler:

- Ki67
- CYP2D6 inhibisyonu
- Tümör baskılayıcı genler (p53, p27, BRCA1/2)
- Onkogenler (HER-2, Büyüme faktörleri [EGFR, VEGFR,IGFR])
- Multigen ekspresyon bazlı prognostik belirteçler

I.C.1. Klinik-Patolojik Prognostik ve Prediktif Faktörler

I.C.1.1. Evre

Meme kanserinde en güçlü prognostik faktör tanıdaki evredir (114). Evre tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz durumuna göre belirlenir. En sık olarak kullanılan evreleme sistemi AJCC (American Joint Committee on Cancer)'in TNM evrelemesidir.

Meme kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranları evre I, IIA, IIB, IIIA, IIIB ve IV hastalık için sırasıyla %95, %85, %70, %52, %48, ve %18'dir (115). 732 metastatik olmayan meme kanseri hastasını içeren bir çalışmada 36 yaşından küçük hastalarda 36 yaş ve üzerinelere göre tümör boyutunun daha büyük olduğu (median 2 vs. 1,5 cm), lenf nodu tutulumunun daha çok olduğu (%50 vs. %37 p=0,022) ve tanıda evre II ve III olanların daha çok olduğu (%60 vs. %43 p<0,001) ortaya koyulmuştur (116).

Tablo-1: Primer Tümör (T) (AJCC Cancer Staging Manual 7th)

TX: Primer tümör değerlendirilemez.
T0: Primer tümör kanıtı yok
Tis: Karsinoma in situ
Tis: DCIS
Tis: LCIS
Tis (Paget): Meme başının Paget hastalığı (Meme parankiminde İnvaziv karsinom ve/veya karsinoma insitu (DCIS ve/veya LCIS) ile ilişkisi yok). Paget hastalığı var olmasına rağmen, Paget hastalığı ile ilişkili meme parankiminin karsinomları parankimal hastalığın karakteristikleri ve boyutuna dayandırılarak sınıflandırılır.
T1: En büyük boyutu ≤ 20 mm
T1mi: Tümör en büyük boyutu ≤ 1 mm
T1a: Tümör en büyük boyutu > 1 mm ancak ≤ 5 mm
T1b: Tümör en büyük boyutu > 5 mm ancak ≤ 10 mm
T1c: Tümör en büyük boyutu > 10 mm ancak ≤ 20 mm
T2: En büyük boyutu > 20 mm ancak ≤ 50 mm
T3: En büyük boyutu > 50 mm
T4: Göğüs duvarı ve/veya cilde (ülserasyon veya deri nodülleri) doğrudan uzantısı olan herhangi bir boyutta tümör (Not: Sadece dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilemez).
T4a: Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım.
T4b: Ülserasyon ve/veya aynı memede satellit nodüller ve/veya inflamatuvar karsinom kriterlerine uymayan deride ödem (peau d'orange dahil)
T4c: T4a ve T4b
T4d: İnvamatuvar karsinom

Tablo-2: Bölgesel LN (N) (AJCC Cancer Staging Manual 7th)

Klinik olarak
Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (Örneğin daha önce çıkarılmış)
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1: Hareketli, aynı taraf seviye I, II ALN (lar) metastazı
N2: Klinik olarak sabit veya etraf dokulara yapışık aynı taraf level I, II ALN ların da metastaz; veya klinik belirgin lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak tespit ¹ edilen aynı taraf İMLN larda metastaz.
N2a: Birbirlerine veya diğer yapılara yapışık olan aynı taraf seviye I, II ALN ların da metastaz.
N2b: Klinik belirgin level I, II ALN metastazı kanıtı yokluğunda klinik olarak tespit ¹ edilen sadece aynı taraf İMLN larında metastaz.
N3: Seviye I, II ALN tutulumu olan veya olmayan aynı taraf İKLN (lar) da (seviye III aksiller) metastaz; veya klinik belirgin seviye I, II ALN metastazı ile birlikte klinik olarak tespit ¹ edilen aynı taraf İMLN (lar) metastazı; veya aksiler ya da İMLN tutulumu olan ya da olmayan aynı taraf SKLN (lar) da metastaz.
N3a: Aynı taraf İKLN (lar) metastazı.
N3b: Aynı taraf İMLN (lar) ve ALN (lar) metastazı.
N3c: Aynı taraf SKLN (lar) metastazı.

Tablo-3: Patolojik LN (pN)² (AJCC Cancer Staging Manual 7th)

pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak yok [Not: ITC, 0,2 mm den büyük olmayan küçük hücre kümeleri, ya da tek bir tümör hücreleri, ya da tek bir histolojik kesitte 200 den az bir hücre kümesi olarak tanımlanır. ITC leri rutin histoloji veya İHK metodlarla tespit edilebilir. Sadece ITC leri içeren nodlar, N sınıflandırmasına göre pozitif nod olarak değerlendirilmezler, fakat toplam nod sayısına dahil edilmelidirler].
pN0 (i-): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK negatif.
pN0 (i +): Bölgesel lenf nodu (lar) da 0.2 mm den büyük olmayan malign hücreler (ITC dahil H&E veya İHK ile saptanılır)
pN0 (mol-): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)
pN0 (mol +): Pozitif moleküler bulgular (RT-PCR), ama histolojik ya da İHK ile tespit edilen bölgesel lenf nodu metastazı yok.
pN1: Mikrometastaz; veya 1-3 ALN da metastaz; ve/veya klinik olarak tespit ³ edilemeyen ancak SLNB ile saptanılan İMLN (lar) da metastaz
pN1mi: Mikrometastaz (> 0.2 mm ve/veya 200 den daha fazla hücreler, ama hiçbiri > 2.0 mm değil)
pN1a: 1-3 ALN metastazı, en az bir metastaz > 2.0 mm
pN1b: Klinik olarak tespit ³ edilemeyen ancak SLNB ile ortaya çıkarılan mikrometastaz veya makrometastazlı İMLN ların da metastaz
pN1c: 1-3 ALN metastazı ve klinik olarak saptanılmayan ancak SLNB ile ortaya konulan mikrometastaz veya makrometastazlı İMLN lar da metastaz.
pN2: 4-9 ALN da metastaz; veya ALN metastazı yokluğunda klinik olarak tespit ⁴ edilen İMLN da metastaz
pN2a: 4-9 ALN metastazı (en az bir tümör depoziti > 2.0 mm)
pN2b: ALN metastazı yokluğunda klinik tespit ⁴ edilen İMLN da metastaz.
pN3: On veya daha fazla ALN ların da metastaz; veya İKLN larında (seviye III aksiller) metastaz; veya bir veya daha fazla pozitif seviye I, II ALN nun varlığında klinik olarak tespit ⁴ edilen İMLN da metastaz; veya klinik olarak tespit ³ edilemeyen ancak SLNB ile makrometastaz veya mikrometastazlı İMLN ların da ve 3 den fazla ALN larında metastaz; veya aynı taraf SKLN ların da metastaz
pN3a: On veya daha fazla ALN da metastaz (en az bir tümör depoziti > 2.0 mm); veya İKLN larda metastaz (seviye III ALN ları)
pN3b: Bir veya fazla pozitif ALN varlığında klinik olarak tespit ⁴ edilen aynı taraf İMLN ların da metastaz; veya klinik olarak tespit ³ edilemeyen ancak SLNB ile tespit edilen makrometastaz veya mikrometastazlı İMLN da ve üçten fazla ALN da metastaz.
pN3c: Aynı taraf SKLN larında metastaz

AÇIKLAMA (Tablo 1-3): DCIS: Duktal karsinoma in situ; LCIS: Lobüler karsinoma in situ; SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi; İTC: İzole tümör hücreleri; İHK: İmmünohistokimyasal; H&E: Hematoksilen ve eozin; RT-PCR: Ters transkriptaz- Polimeraz zincir reaksiyonu; ALN: Aksiller lenf nodu; İMLN: İnterna mammaia lenf nodu. SKLN: Supraklavikular lenf nodu; İKLN: İnfraklavikular lenf nodu.

¹Klinik olarak tespit, görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile ve sitolojik değerlendirme ile ince iğne aspirasyona dayalı patolojik makrometastazın tahmini veya malignitenin ciddi şüpheli karakterleri barındırması olarak tanımlanır. Eksizyonel biyopsi olmadan ince iğne aspirasyonu ile klinik olarak tespit edilen metastatik hastalık teyidi bir (f) soneki ile belirlenir. Örnek: cN3a (f). Lenf nodunun eksizyonel biyopsisi veya sentinel lenf nodu biyopsisi, pT yokluğunda, klinik olarak N yi sınıflandırır. Örnek: cN1. Nodal durumu saptamaya yönelik bilgileri klinik, ince iğne aspirasyonu, kor biyopsi veya SLNB gibi faktörler tayin edecektir. Patolojik sınıflandırma (pN) sadece patolojik T ile ilgili olduğunda eksizyon veya SLNB kullanılır.

²Sınıflandırma SLNB olan veya olmayan ALN diseksiyona dayanmaktadır. Aksiller diseksiyon olmadan sadece SLNB ne göre sınıflamada 'sentinel lenf' için sn ifadesi kullanılır. Örnek: pN0 (sn).

³"Klinik olarak tespit edememe", görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi hariç) veya fizik muayene ile tespit edememe olarak tanımlanır.

⁴"Klinik olarak tespit" görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile ve sitolojik değerlendirme ile ince iğne aspirasyona dayalı patolojik makrometastazın tahmini veya malignitenin ciddi şüpheli karakterleri barındırması olarak tanımlanır.

Tablo-4: Uzak Metastaz (M) (AJCC Cancer Staging Manual 7th)

M0: Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok.
cM0 (i +): Klinik veya radyolojik uzak metastaz kanıtı yok, ancak metastazın semptom veya bulguları olmayan bir hastada dolaşımdaki kan, kemik iliği ya da diğer nonregional nodal dokularda 0,2 mm den büyük olmayan tümör hücrelerinin moleküler veya mikroskopik olarak depozitlerinin saptanması.
M1: Klasik klinik ve radyolojik yöntemlerle ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış 0,2 mm den daha büyük uzak metastaz saptanması.

Tablo-5: TNM sistemine göre evreler (AJCC Cancer Staging Manual 7th)

EVRE	TNM
0	TisN0M0
IA	T1*N0M0
IB	T0N1miM0 T1*N1miM0
IIA	T0N1**M0 T1*N1**M0 T2N0M0
IIB	T2N1M0 T3N0M0
IIIA	T0N2M0 T1*N2M0 T2N2M0 T3N1M0 T3N2M0
IIIB	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0
IIIC	T _{Herhangı} N3M0
IV	T _{Herhangı} N _{Herhangı} M1

AÇIKLAMA (Tablo 5):

* T1, T1mi içerir.

** Sadece nodal mikrometastazlı T0 ve T1 tümörler Evre IIA dan çıkarılır Evre IB olarak sınıflandırılır.

M0, M0 (i+) içerir

I.C.1.2. Tümör Boyutu

Tümör boyutu özellikle aksiller lenf bezi negatif hastalarda önemli bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Quiet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mastektomi sonrası medyan 13,5 yıllık takip süresi olan 826 lenf bezi negatif hastada çok değişkenli analizde tümör boyutunun sağkalım ve yinelemeye kadar geçen süre için en önemli belirleyici olduğu saptanmıştır. Tümör boyutu 2 cm'nin üzerinde olan grupta HSK oranının %64 (p<0,001) ve yinelemeye kadar geçen sürenin medyan 37 ay (p=0,01) olduğu belirtilmiştir (117). 2007 yılında yayınlanan Saint Gallen Konsensus Rehberinde de 2

cm'den küçük tümörler düşük riskli grupta, 2 cm'den büyük tümörler ise orta risk grubunda değerlendirilmiştir (118).

Carter ve ark. SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) verilerindeki yaklaşık 25000 meme kanserli hastanın sağkalım sonuçlarını değerlendirmişler ve tümör boyutu ve lenf bezi durumunun bağımsız ancak "additif" prognostik belirteçler olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Sağkalımın, tümör boyutu arttıkça, lenf bezi durumundan bağımsız olarak düştüğünü ve benzer olarak, metastatik lenf bezi sayısı arttıkça tümör boyutundan bağımsız olarak düştüğünü belirtmişlerdir (119).

Verscraegen ve ark. yaptığı daha yeni tarihli bir diğer SEER analizinde 83.686 erken evre meme kanserli hastada tümör boyutunun mortaliteye etkisini modelleyerek incelemişler ve tümör boyutunun (mm) nodal durumdan bağımsız olarak mortaliteye etkisi olduğunun ve kantitatif olarak 3 ve 50 mm arasında tümör boyutu arttıkça, kümülatif ölüm oranının (gözlenen ölüm sayısının riskteki hasta sayısına oranı) N0 hastalarda %10 dan %25'e doğru, N(+) hastalarda ise %20'den %40'a doğru yükseldiğini belirtmişlerdir (120).

Meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanan hastalarda tümör boyutunun lokal yinelemeye olan etkisi, sağkalıma olan etkisi kadar net tanımlanmamıştır. Önceki çalışmalarda hastalığın T1 veya T2 olmasının meme kanseri yinleme oranlarına bir etkisi olduğu saptanmamıştır (121). Adjuvan RT dozu ve boost dozu gibi birçok faktörün, tümör boyutunun lokal yinelemeye olan etkisini azaltabileceği düşünülmektedir (122).

I.C.1.3. Lenf Bezi Durumu

Aksiller lenf bezi metastazı, hastalısız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) için halen en güçlü prognostik faktördür. Yayınlanmış çalışmalarda lenf bezi negatif hastalarda 10 yıllık sağkalım oranları %65-%80 iken, lenf bezi pozitif hastalarda %25-43 arasındadır (123). Yapılan çalışmalarda metastatik lenf bezi sayısının sağkalım oranlarına etkisinin belirgin olduğu belirtilmiş ve lenf bezi (-) hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranlarının %82, 1-3 lenf bezi (+) olanlarda %73, 4-12 Lenf bezi (+) olanlarda %45,7 ve ≥ 13 lenf bezi (+) olanlarda %28,4 olduğu saptanmıştır (124,125).

Cerrahi onkolojide yeni bir konsept olarak lenf bezi oranı (LBO) gündeme gelmiştir. Woodward ve ark. LBO'nun (tutulu lenf bezi sayısının diseke edilen lenf bezi sayısına oranı) prognostik rolünü araştıran çalışmaları değerlendirmiş ve LBO'nun sağkalım için metastatik lenf bezi sayısından daha önemli olduğu sonucuna varmışlardır (126).

Lenf bezine mikrometastaz [pN1(mi)] 0,2'mm den büyük ve/veya 200 hücreden fazla ve 2 mm'den küçük olması durumudur. İzole tümör hücreleri [pN0(i+)] ise 0,2 mm'den büyük olmayan tek tümör hücresi veya küçük hücre kümeleri bulunmasıdır. İzole tümör hücresi [pN0(i+)], [pN0] olarak kabul edilir ve prognozları benzerdir (127). 2011 yılında Gobardhan ve ark. yaptığı çalışmada 1411 T1-T2 ve N0, N1mi, N1a, N1b hastalar karşılaştırılığında uzak metastaz, hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım oranlarının pN(0) ve pN1(mi)'li olgularda birbirine benzer olduğunu ancak pN(1a) ve pN(1b) olgularda sağkalım sonuçlarının daha kötü olduğu belirtilmiş ve mikrometastaz varlığının sağkalımla ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (128). Tjan-Heijnen ve ark. 2010 yılında yaptıkları 2000 olguyu içeren en geniş sentinel lenf nodu biyopsi (SLNB) çalışmasında ise izole tümör hücresi veya mikrometastaz olan hastalar lenf bezi negatif hastalarla karşılaştırıldığında hastalığa bağlı olayların 1,5 kat arttığı ve bu hastalarda adjuvan sistemik tedavinin göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (129).

I.C.1.4. Histolojik Tip

Meme kanseri heterojen bir hastalık olduğu için prognozu belirlemek ve tedavi planlaması yapmak için histopatolojik sınıflama yapılması gerekmektedir. İnvaziv meme kanserinin sınıflaması, kanserin ışık mikroskopisindeki morfolojik görünümü esas alınarak yapılmaktadır (130). En sık kullanılan sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasıdır (Tablo 6).

Tablo-6: Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması (WHO Classification of Tumours of the Breast 2012)

Epitelyal tümörler
Mikroinvaziv karsinom
İnvaziv meme karsinomu
İnvaziv karsinom, özel tipi olmayan
İnvaziv lobüler karsinom
Tübüler karsinom
Kribriform karsinom
Müsinöz karsinom
Medüller özellik gösteren karsinom
Taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu gösteren karsinom
Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom
İnvaziv mikropapiller karsinom
Metaplastik karsinom, özel tipi olmayan
<i>Nadir görülenler</i>
Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom
Sekretuar karsinom
İnvaziv papiller karsinom
Asinik hücreli karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Polimorfov karsinom
Onkositik karsinom
Lipid-rich karsinom
Glukojen-rich berrak hücreli karsinom
Sebaseöz karsinom
Tükrük bezi/deri adneksal tip tümörler
Epitelyal-myoepitelyal tümörler
Pleomorfik adenom
Adenomyoepitelyom
Adenoid kistik karsinom
Prekürsör lezyonlar
Duktal karsinoma in situ (DCIS)
Lobüler neoplazi
Lobüler karsinoma in situ (LCIS)
Atipik lobüler hiperplazi
İntraduktal proliferatif lezyonlar
Olağan duktal hiperplazi
Atipik duktal hiperplazi
Flat epitelyal atipiyi içeren kolumnar hücre lezyonları
Papiller lezyonlar
İntraduktal papillom
İntraduktal papiller karsinom
Enkapsüle papiller karsinom
Solid papiller karsinom
Benign epitelyal proliferasyonlar
Sklerozan adenozis

İnvaziv duktal karsinom (spesifik olmayan tip): İnvaziv meme karsinomlarının en sık görülen tipidir (%70-80) ve diğer alt tiplerden herhangi birine ait spesifik özellikleri taşımayan geniş bir grubu oluşturmaktadır.

Makroskopik olarak olguların çoğu sert kıvamlı ve düzensiz sınırlıdır. Bu tümörlerin yoğun fibröz stromaya sahip formları önceleri “skirrö karsinom” olarak isimlendirilmişse de, günümüzde ayrı bir mikroskopik tip olarak tanımlanmamaktadır. İyi diferansiye, orta diferansiye ve az diferansiye formları bulunmaktadır. İnvaziv duktal karsinomların %70-80’inde östrojen reseptörü, %60-70’inde progesteron reseptörü, %15-30’unda HER-2/neu pozitifdir (131).

İnvaziv lobuler karsinom: Tüm invaziv meme karsinomlarının %5-15’ini oluşturmaktadır ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda daha sık görülmektedir (131). Diğer tip invaziv meme karsinomlarına göre daha yüksek oranda bilateral ve multifokal olurlar (131).

Tubuler Karsinom: Tüm meme karsinomlarının %2’sini mamografi ile tespit edilenlerin %8-20’sini oluşturur (132,133). Sık olmayarak aksiller ganglion metastazı yaparlar, fakat prognozu çok iyi tümörlerdir (134).

İnvaziv Kribriform Karsinom: Küçük, düzenli epitelyal hücrelerin adacıklar oluşturması ile karakterli olup; aksiller lenf nod metastazı ve nüks oranları invaziv duktal karsinoma göre anlamlı şekilde daha azdır (133).

Müsinöz (kolloidal) karsinom: Az görülen bir tip olup meme karsinomlarının %1-6’sını oluşturur. Daha çok ileri yaş kadınlarda görülür ve prognozu iyidir. İyi sınırlı olmaları nedeni ile klinik, radyolojik ve makroskopik olarak benign meme lezyonlarını taklit edebilirler. Hormon reseptörleri genellikle pozitif, HER-2/neu negatiftir (131).

Medüller karsinom: Meme karsinomlarının %1-5’ini oluşturur. Bazı araştırmacılara göre, tanı kriterlerine tam uyulduğu takdirde bu oran %1’in altına düşmektedir. Medüller karsinom daha çok 50 yaş altındaki kadınlarda ve BRCA1 genini taşıyanlarda görülür. İyi sınırlı, yumuşak kıvamlı kitle oluşturur ve bu nedenle klinik ve radyolojik olarak fibroadenom gibi benign meme lezyonu olarak yorumlanabilir. Yüksek nükleer grade, artmış mitotik aktivite ve hormon reseptör ekspresyonunun yokluğuna karşın medüller karsinom invaziv duktal karsinoma göre biraz daha iyi prognoza sahiptir. HER-2/neu overekspresyonu genellikle yoktur (131).

İnvaziv papiller karsinom: İnvaziv meme karsinomlarının nadir görülen bir tipidir. Makroskopik olarak genellikle iyi sınırlıdır. Fibrovasküler koru olan papiller yapıların varlığı karakteristik mikroskopik özelliğidir. Prognozu genellikle iyidir (131).

İnvaziv mikropapiller karsinom: Pür formu invaziv meme karsinomlarının %1-2'sini oluşturur. Daha fazla sıklıkta mikst tipte invaziv karsinomlarda, özellikle invaziv duktal karsinoma eşlik eden ikinci bir komponent şeklindedir. Bu tümörlerde lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ve multifokalite sık olduğundan prognozları kötüdür (131).

Sekretuar (jüvenil) karsinom: Nadirdir ve genellikle 30 yaş altındaki kadınlarda görülür. Genellikle iyi sınırlı kitle oluştururlar. Prognozu oldukça iyidir (131).

Adenokistik karsinom: Adenoid kistik karsinom ya da silendirom, meme tümörler içerisinde nadir görülen bir tümördür. Genellikle 50 yaş civarında ortaya çıkar, klinik kriterleri fazla belirgin olmayan, yavaş gelişen, tek taraflı düzgün sınırlı, ağrısız deri ve derin planda invazyon göstermeyen bir tümördür (135).

Metaplastik karsinom: Adenokarsinom ile birlikte sarkoma benzer iğsi hücreli alanlar, skuamöz diferansiasyon, kondroid ve osseöz diferansiasyon alanları içeren tümör grubudur. Bazen pür skuamöz hücreli karsinom şeklinde de görülebilir. Nadir bir tümör olup prognozu kötüdür (131).

Nöroendokrin karsinom: Meme karsinomlarının %2-5'ini oluşturur. Genellikle ileri yaş kadınlarda görülür. Bu grup tümörler gastrointestinal sistem ve akciğerdeki nöroendokrin tümörlere benzer morfolojik özellikler gösterirler. Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası nöroendokrin belirleyicileri eksprese etmektedir (131).

Apokrin karsinom: Nadir görülen tümör grubudur. Olguların çoğunda "gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15)" pozitifdir. Ancak apokrin karsinom dışındaki diğer malign meme tümörlerinde de GCDFP-15 pozitifliği görülebilir. Prognozu aynı grade ve evredeki invaziv duktal karsinomlar ile aynıdır. Östrojen ve progesteron reseptörleri genellikle negatif, buna karşın

androjen reseptörleri pozitiftir. Olguların yarısında HER-2/neu overekspresyonu vardır (131).

İnflamatuvar karsinom: İnvaziv meme karsinomlarının özel bir klinik prezentasyonudur. Yaygın dermal lenfatik invazyon sonucunda lenfatik drenaj bozulur ve deride ödemin yanısıra eritem, indurasyon, hassasiyet ve portakal kabuğu görünümü (peu de orange) vardır. İnflamatuvar bir durumu taklit etmesi nedeniyle bu isim verilmiştir. Mikroskopik olarak herhangi bir inflamatuvar tablo yoktur. Altta yatan invaziv karsinom genellikle yüksek gradeli invaziv duktal karsinomdur (131).

Bazı çalışmalar tübüler, müsinöz, papiller ve medüller alt tiplerin, invaziv duktal ve invaziv lobuler karsinomla karşılaştırıldığında daha iyi prognozlu olduğunu; metaplastik, indiferan ve mikropapiller alt tiplerinin ise daha kötü prognozlu olduğunu göstermiştir (136-138). İnvaziv lobuler karsinomun multisentrik doğası lokal yineleme oranlarının invaziv duktal karsinomdan daha yüksek olabileceğini düşündürmüştü ancak bu iki histopatolojik tipin hastalık sonuçları açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda lokal yineleme ve sağkalım oranları benzer bulunmuştur (139,140).

I.C.1.5. Tümör Derecesi (Grade)

Tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısını göz önüne alarak oluşturulan birçok tümör derecelendirme sistemi bulunmaktadır. AJCC evreleme sistemi tarafından Scarff-Bloom-Richardson'un Elston-Ellis modifikasyonu önerilmektedir. Scarff-Bloom-Richardson'da mitotik indeks, diferansiyasyon ve pleomorfizm kullanılmaktadır. Bu değişkenlerin herbirini 1'den 3'e kadar skorlandırılmakta; toplamı 3-5 olanları iyi diferansiye, 6,7 orta diferansiye, 8,9 kötü diferansiye olarak gruplanmaktadır (130). Elston-Ellis modifikasyonunda ise morfolojik olarak değerlendirilerek derecelendirme yapılmaktadır. Tübüler formasyon yüzdesi, nükleer polimorfizm derecesi ve belirli bir alandaki mitoz sayısı değerlendirilmektedir (130). Warwick ve arkadaşları 20 yıl takipli çalışmalarında prognostik faktörleri zamana bağlı olarak değerlendirmişler ve tümör derecesi, lenf bezi durumu ve tümör boyutunun sağkalım sonuçları üzerine yıllarla azalmakla birlikte sürekli bir etkisi olduğunu belirtmişlerdir (141).

I.C.1.6. Lenfovasküler İnvazyon (LVİ)

LVİ peritümöral bölgede tümör hücrelerinin bulunmasıdır ve birçok çalışmada kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (142). Truong ve ark. post mastektomi RT ile tedavi edilmiş ve 1/3'ünde LVİ olan 763 meme kanserli hastayı değerlendirmişler ve LVİ'nin lokal bölgesel yineleme, uzak yineleme ve sağkalım ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (143). Lee ve ark. 1974 ve 2000 yılları arasında tedavi edilen 2760 lenf bezi negatif hastayı, 990 adjuvan tedavi almayan ve 1765 adjuvan tedavi alan olarak iki grupta değerlendirdiğinde her iki hasta grubundada çok değişkenli analizde LVİ'nin genel sağkalım ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (144). Hindistan'daki bir çalışmada da benzer sonuçlar gösterilmiş ve adjuvan tedavi almayan lenf bezi negatif premenopozal kadınlarda 5 yıllık lokal kontrol oranının LVİ olmayanlarda %93,5, LVİ olanlarda %76,5, genel sağkalım oranının da sırasıyla %91 ve %74 olduğu ve çok değişkenli analizde LVİ'nin hastalıksız sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (145).

I.C.1.7. Ekstensif İntraduktal Komponent (EİK)

EİK tümörün %25'inden fazlasının intraduktal karsinom olması ve tümör sınırının dışında intra duktal karsinom görülmesi durumudur. Çalışmalarda EİK (-) olan hastalarda 5 yıllık meme yinelemesi oranının <%10 olduğu, EİK (+) olanlarda %30'a ulaştığı ve EİK'nin yineleme için kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (146,147).

EİK'nin lokal yinelemede prognostik faktör olarak rolü, cerrahi sınır durumu ile yakından ilişkili olup özellikle EİK'nin pozitif olması cerrahi sınırı pozitif olan olgularda önemli hale gelmektedir. Cerrahi sınır durumu en az fokal pozitif olan olgularda EİK olmadığında 5 yıllık meme yinelemesi insidansı %19 iken, EİK varlığında %42 olmaktadır (148).

I.C.1.8. Irk

Afrika kökenli Amerikalı meme kanserli olguların tümörlerinin klinik ve biyolojik olarak daha agresif olduğu bilinmekte ancak bu agresif klinikopatolojik özelliklerin MKC sonrası daha yüksek lokal yinelemeye neden olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Vicini ve ark. Afrika kökenli Amerikalı hastaların daha büyük ve agresif meme tümörleriyle doktora

başvurduklarını, sonuç olarak daha sıklıkla adjuvan KT ve RT aldıklarını belirtmişlerdir. Lokal bölgesel yineleme açısından beyaz ırka sahip meme kanserli kadınlarla aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptamamışlardır (149). Newman ve ark. Afrika kökenli Amerikalı olguların potansiyel olarak en az beyaz meme kanserli olgular kadar lokal ve sistemik tedaviye yanıt verdikleri sonucuna ulaşmışlardır (150). Sağkalım sonuçları açısından da Simon ve ark. 10502 hastayı değerlendirmiş tanıdan sonraki ilk 4 yılda beyaz ırka sahip kadınların daha iyi sağkalıma sahip olduğunu belirtmişlerdir (151).

I.C.1.9. Yaş

Genç hastalar sıklıkla büyük çapta, ER (-), PR (-), yüksek dereceli tümör ve lenf bezi metastazı ile başvurmaktadır (152,153). Genç yaş, farklı sınır değerleriyle (30-50) MKC uygulanan meme kanserli olgularda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak gösterilmiştir. Mirza ve ark. MKC uygulanan 1083 evre I-II meme kanserli olguyu incelemişler ve 50 yaşından genç olan olgularda lokal-bölgesel yineleme riskinin 4 kat daha fazla olduğunu vurgulamışlardır (154).

Yaşın sağkalım üzerine olan etkisi hakkındaki veriler ise çelişkilidir. SEER analizinde değerlendirilen 200000 meme kanserli olguda 40 yaşın altındakilerin, 40 yaş ve üzerindeki hastalarla karşılaştırıldığında %39 daha fazla oranda hastalık nedeniyle kaybedileceği belirtilmiştir (155). Daha eski bir çalışma olan Koliass ve ark. yaptığı 70 yaş altı 2879 hastayı içeren çalışmada genç tanı yaşını kötü diferansiye tümörlerde kötü prognostik faktör olarak belirtilirken; tek başına sağkalım üzerinde etkisi olmadığı belirtilmiştir (130).

I.C.1.10. Cerrahi Sınır

MKC ile tedavi edilmiş meme kanserli olgularda cerrahi sınırın lokal yinelemeye olan etkisi araştırıldığında birçok çalışmada beklendiği üzere lokal yineleme cerrahi sınırları negatif olanlarda düşük olarak belirtilmiştir. Literatürde lokal-bölgesel yineleme oranı cerrahi sınırı negatif olanlarda %2-%12, pozitif olanlarda %2-%33 arasında değişmektedir (123). Bazı çalışmalarda da cerrahi sınır durumu lokal yinelemeye etkili bağımsız risk faktörü olarak saptanmamıştır. Bunun nedeninin ise lokal yinelemenin diğer

faktörler ile olan kompleks etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir (156-158).

I.C.1.11. Proliferatif İndeksler

En sık kullanılan tümör proliferasyon indeksleri; S-fazındaki hücre fraksiyonu (SPF), Timidin Labeling İndeks (TLI), mitotik indeks (MI), Ki-67 ya da proliferatif markırlara karşı oluşan Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) antikoru (130). 2008 yılında yayınlanan bir meta analizde 32.825 erken evre meme kanserli olguyu içeren 85 çalışma değerlendirilmiş ve Ki-67, MI, PCNA ve TLI kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili bulunmuştur (159).

I.C.1.12. Östrojen ve Progesteron Hormon Reseptörleri (ER ve PR)

ER ve PR varlığı (>%10) invaziv meme kanserinde prognostik ve prediktif öneme sahiptir. ER ve PR pozitif tümörü olan hastalarda belirgin olarak daha iyi sağkalım görülmektedir (160). ER ve PR'nin her ikisi de pozitif olan olgular hormonal tedaviden (tamoksifen, aromataz inhibitörleri) yarar görürler ve prognazları iyidir. ER (+) tümörler içinde %50-60'ı hormonal tedaviye yanıt verirken ER (-) tümörlerin sadece %10'u yanıt verir. ER (+) hastalarda 5 yıllık tamoksifen kullanımı yıllık yineleme oranını %39, yıllık ölüm oranını %31 oranında düşürmektedir (161). Hormon reseptör durumu hastalık süresince değişebilmekte, primer tümör ile metastatik lezyon arasında belirgin farklılıklar olabilmektedir (162). Bu nedenle, American Society of Clinical Oncology (ASCO), sonuçlar tedavi planını etkileyecek ise metastatik lezyonlardan ER ve PR ölçümü yapılmasını önermektedir (163).

I.C.1.13. Human Epidermal Growth Factor-2 Receptör (HER-2)

HER-2, meme kanserinde ER ve PR gibi hem prognostik hem de prediktif bir faktördür. Önemli bir prognostik faktör olduğu ilk kez 1987 yılında tanımlanmıştır. İnsan meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde amplifikasyonu ve/veya yüksek düzeyde ekspresyonu (immunhistokimya ile 3+ veya Floresan insitu Hibridizasyon (FISH) ile pozitif) saptanmaktadır (164). Yüksek düzeyde ekspresyonu; özellikle nod pozitif hastalarda, yüksek tümör gradı, ER reseptör negatifliği, artmış tümör agresifliği, rekürrens oranlarında ve mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir (165,166). Aynı zamanda trastuzumab (Herceptin®) tedavisine verilecek olan yanıtı da belirlemektedir. HERA

çalışmasının güncellenmiş sonuçlarında HER-2 pozitif olgularda 1 yıl transtuzumab tedavisi almanın HSK avantajı sağladığı gösterilmiştir (167). HER-2 ekspresyonu antrasiklin ve taksanlara verilecek yanıtın öngörülmesinde de kullanılan bir belirteçtir (168).

I.C.2. Moleküler ve genetik prognostik faktörler

I.C.2.1. Ki-67

Ki-67 molekülü ilk olarak Gerdes ve arkadaşları tarafından 1980'li yılların başlarında tanımlanmıştır (169). Ki-67 proteininin hücre bölünmesinde oldukça önemli bir rol oynadığı ve hücre siklusunun değişik safhalarında (G0 hariç) eksprese edildiği tespit edilmiştir. Ki-67 yüzdesi proliferatif fraksiyonu gösterdiği için ne kadar yüksekse tümörün o kadar agresif olması beklenir. ER negatif meme kanseri hücrelerinde daha fazla eksprese edildiği tespit edilmiştir (170). St. Gallen 2009 toplantısında Ki-67 proteini varlığı endokrin tedaviye kemoterapi eklenmesi için önemli bir gösterge olarak kabul edilmiş ve Ki-67 ekspresyonu %15 ten az olan hastalar düşük, %16-30 arasında olanlar orta %30 dan fazla olanlar ise yüksek risk grubu hastalar olarak sınıflandırılmıştır (171).

I.C.2.2. CYP2D6 İnhibisyonu

Tamoksifenin aktif hale gelebilmesi için bazı polimorfik enzimlere gerek vardır. Genetik varyasyonlar sonucu bu enzimlerde azalma olursa tamoksifen direnci oluşur. CYP2D6 (cytochrome P40 2D6) enzimi bu katalizör enzimlerden biridir ve polimorfik varyantları bulunabilmektedir (172). 2011 yılında yapılan bir epidemiyolojik ve farmakolojik meta analiz çalışmasında genetik mutasyon sonucu gelişen CYP2D6 inhibisyonunun yinelemelerle ilişkisi gösterilirken içinde kuvvetli CYP2D6 inhibisyonu yapabilecek etken madde bulunan antidepresanların nükslerle ilişkisinin olduğu fakat genetik mutasyon kadar belirgin olmadığı ortaya konmuştur (173).

I.C.2.3. Tümör Baskılayıcı Genler (p53, p27, BRCA1/2)

Tümör baskılayıcı genler, eksiklikleri veya mutasyonları durumunda kansere yol açan genlerdir. Bazı durumlarda tümör baskılayıcı genlerde mutasyon olmaksızın diğer bazı mekanizmalar tarafından bu genlerin ekspresyonu veya aktivitesi baskılanabilmektedir (174). Meme kanseri

prognozuna etkili başlıca tümör baskılayıcı genler p53, p27, BRCA1 ve BRCA2' dir (175).

p53, hücrede DNA hasarı oluşmasıyla aktiveşerek apoptozisi ya da hücre döngüsünün durmasını uyaran bir moleküldür. p53 ekspresyonunda meydana gelen bozukluklar, meme kanseri olgularının kötü prognozuna neden olmaktadır. Mutant p53 formlarına sahip olan meme tümörleri genellikle ER ve PR taşımamaktadırlar. Bu tip tümörlerin çoğalma potansiyeli yüksek olup, sağkalım olasılığını azalmaktadır (175). p53 mutasyonu özellikle standart doza cevap alınamayan, kötü prognostik kritere sahip bir alt tip gibi değerlendirilip, doz yoğun tedaviler açısından uyarıcı bir prediktif belirteç olarak kullanılabilir (176).

p27, birçok siklin/siklin bağılı kinaz komplekslerine bağlanarak bu yapıların aktivitelerini düşürmekte ve hücre döngüsünün G1 fazında durdurulmasının sağlamaktadır (174). p27 ekspresyon seviyesindeki düşüşler ayrıca metastatik eğilim ile de ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalar, p27'nin düşük dereceli ekspresyonun lenfatik yayılımın güçlü bir belirteci olduğunu göstermiştir (175).

BRCA1 ve BRCA2, genom stabilitesini korunmasında, DNA'da oluşan hasarların rekombinasyon ile onarılmasında ve onarılamayan DNA'ların ise yıkılmasında iş gören önemli birer tümör baskılayıcı genlerdir. Mutasyona uğramaları halinde DNA hasarlarını tamir etme görevlerini yerine getiremeyerek mutasyonların birikmesine, böylece daha kontrolsüz bir hücre bölünmesine ve tümör oluşumuna neden olmaktadır (175). Yapılan çalışmalar, 70 yaşa kadar olan ve hem BRCA1 hem de BRCA2 geninde mutasyon taşıyan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin yaklaşık %80, sadece BRCA-1 geninde mutasyon taşıyan kadınlarda ise bu riskin %60 olduğunu göstermiştir (177). BRCA1 geninde meydana gelen mutasyonlar 40 yaş altındaki kadınlarda görülen meme kanseri olgularında %5 civarında iken ailesinde 3'den fazla meme kanseri olanlarda %90'ların üzerine çıkmaktadır (178).

I.C.2.4. Onkogenler [HER-2, Büyüme faktörleri(EGFR, VEGFR,IGFR)]

Aktivasyonu sonucunda kanser gelişimine neden olan genlere onkogen denmektedir. Bu aktivasyon genellikle, gen tarafından kodlanan proteinin yüksek miktarda sentezlenmesi ve dolayısıyla da genin fonksiyonunun artmasıyla sonuçlanan gen amplifikasyonu ile gerçekleşmektedir. Meme kanserinin yaklaşık %20'sinden sorumlu olduğu bilinen HER-2 onkogeninin aktivasyonu bu yolla olmaktadır (179).

HER-2, meme kanserinin %20-30'unda görülen HER-2 hücre membranına yerleşmiş bir tirozin kinazdır (180). Kötü prognostik gösterge olmasının yanında, endokrin tedaviye ve bazı kemoterapötiklere direncin göstergesidir. Ancak 2000'li yılların başından itibaren klinik kullanıma giren HER-2 hedefleyici monoklonal antikor olan transtuzumab ile hastalık HER-2 negatif hastalık seyrine benzer bir gidişat kazanmış durumdadır (176).

Büyüme faktörleri olan Epidermal büyüme faktörü reseptörü (Epidermal growth factor receptor-EGFR), insülin benzeri büyüme faktörü (Insulin like growth factor receptor-IGFR), vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular endothelial growth factor-VEGF) radyasyon direncinde rol almakta ve sağkalım üzerinde etkili olmaktadır (176).

EGFR gen amplifikasyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu birçok karsinomda gösterilmiştir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık olarak yarısında EGFR'nin aşırı üretimi saptanır, ancak amplifikasyon oranı %0 ile %14 arasında değişmektedir (176). EGFR ekspresyonunun özellikle invaziv lobüler karsinomlu hastalarda daha önemli olduğu, EGFR ekspresyonu seviyesi yüksek olan bu hastalarda diğer meme kanser alt tiplerine göre sağ kalımın çok kısa olduğu bildirilmiştir ve bu tip için önemli bir prognostik belirteç olabileceği vurgulanmıştır (181).

İnsülin benzeri büyüme faktörleri, normal büyüme ve gelişimde önemli görevlere sahiptir; bununla birlikte kanser hücrelerinin çoğalma potansiyelini arttırmakta, invaziv ve anjiyogenik bir hücre karakteri oluşmasına yol açmaktadır (175).

VEGF, meme kanserinde aşırı eksprese olup hem lenf bezi pozitif hem de negatif hastalarda hastalısız ve genel sağkalım ile ilişkilidir (175). VEGF hipoksi ile uyarılarak anjiotensin ekspresyonunu sağlamakta ve bu da neovaskülarizasyona yol açmaktadır. Yeniden damarlanan tümör beslenerek büyümesini devam ettirebilmekte ve tedavi direncinde rol oynamaktadır (182).

I.C.2.5. Multigen Ekspresyon Bazlı Prognostik Belirteçler

DNA mikrodizi teknolojilerindeki gelişmelerle, tümörün gen ekspresyon karakteristikleri anlaşılabilen, klinisyenler hastalığın prognozu ve sistemik tedaviden elde edilecek olan faydayı öngörebilmektedir. En çok geçerliliği olanlar 21-gen rekürrens skoru (RS, Oncotype Dx), Amsterdam 70-gen profili (Mammaprint) ve PAM50 rekürrens risk skoru (PAM50 ROR)'dur (183-185). Oncotype Dx, içlerinde en güvenilir prognostik testtir ve kullanımı ASCO tarafından önerilmiştir. Burada 21 genin değerlendirilmesi sonucunda yeni tanı almış, erken evre, lenf nodu negatif, ER pozitif tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda uzak metastaz skoru (rekürrens skoru) değerlendirilerek prognostik ve prediktif çıkarımlar yapılabilmektedir (186).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na 01/01/2005-01/01/2015 arasında başvuran ve bilgilerine ulaşılan 2378 meme kanserli olgudan, 40 yaş ve altında meme kanseri tanısı almış 222 olgu retrospektif olarak irdelendi. Olguların bilgilerine radyasyon onkolojisi bölümünde kullanılan bilgi işlem sistemi Lantis® ve UÜTF'de kullanılan Avicenna® bilgi işlem sisteminden ulaşıldı. Bilgilerine ulaşılamayan, takiplerine gelmeyen hastalar telefonla aranarak bilgi alındı.

Olgulara ait veriler; kişisel, tümöre ait ve uygulanan tedavilere ait veriler olmak üzere üç başlık altında kaydedildi ve irdelendi. Kişisel veriler; tanı yaşı, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (BMI), vücut yüzey alanı (VYA), menarş yaşı, ilk doğum yaşı, toplam emzirme süresi (ay), aile öyküsü, sigara kullanımı, alkol kullanımı, oral kontraseptif kullanımı ve genetik açıdan irdelendi. Tümörle ilgili veriler; sağ, sol, bilateral, multifokal, multisentrik, patolojik tip, grade, tümör boyutu, metastazlı lenf nodu sayısı, uzak metastaz, evre, EKY, PNI, venöz invazyon, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, insitu tümör yüzdesi, ER, PR, c-erbB2 açısından irdelendi. Uygulanan tedaviler; cerrahi şekli, cerrahi sınır, kemoterapi sırası (adjuvan/neoadjuvan), kemoterapötik ajan/ajanlar, uygulanan kemoterapi sayısı, hormonoterapi, Herceptin kullanımı, radyoterapi protokolü açısından irdelendi. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan olgular da kemoterapi sonrası boyut, kemoterapi sonrası lenf nodu sayısı, kemoterapi sonrası uzak metastaz durumu ve kemoterapiye yanıt açısından irdelendi. Olgular takiplerde lokal nüks, uzak metastaz, ikinci primer açısından değerlendirildi ve GSK, HSK analizi yapıldı.

Olguların kişisel verileri kaydedilirken; VYA hesaplamasında BSA Calculator programı ve DuBois & DuBois formülü kullanıldı. Aile öyküsü sorgulanırken birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olanlar, ikinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olanlar, birinci derece akrabalarında meme kanseri hariç malignite öyküsü olanlar, ikinci derece akrabalarında meme kanseri hariç malignite öyküsü olanlar ve ailesinde

meme kanseri öyküsü olmayanlar olarak gruplandırıldı. Genetik açıdan daha önceden tetkik edilmiş olgular BRCA1, BRCA2, PALB2 testleri pozitifliği veya negatifliği açısından irdelendi. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, oral kontraseptif kullanımı var-yok şeklinde irdelendi.

Tümöre ait veriler kaydedilirken tümörün WHO 2012'ye göre histolojik alt tipi kaydedildi ancak, alt tip sayısının çokluğu, alt tiplere düşen hasta sayısı azlığı ve bu sebeple istatistiksel analiz yapılamaması sebebiyle duktal karsinoma insitu (DCI), invaziv duktal karsinoma (IDC), invaziv lobüler karsinoma (ILC) ve diğerleri olarak gruplandırıldı. Bloom-Scarff-Richardson derecelendirmesine göre tümör gradı, AJCC-2010'a göre invaziv tümör çapı, metastatik lenf nodu sayısı ve evresi (TNM) kaydedildi. T evresi T1-T2-T3-T4, N evresi N0-N1-N2-N3 şeklinde kaydedildi. Klinik olarak evrelenen olgularda lenf nodu durumu lenfnodu saptanmaması, aksillada mobil, aksillada fikse, diğer [aksiller lenf nodu varlığının yanında supraklavikuler ve/veya mamaria interna (MI) ve/veya infraklavikuler lenf nodu varlığı], klinik olarak lenf nodu saptanmaması olarak 5 farklı şekilde gruplandırıldı. Tanı anındaki metastaz bölgeleri sadece kemik, kemik dışı, kemik+diğer olarak gruplandırıldı. Bilateralite, multisentrisite, multifokalite, EKY, PNI, venöz invazyon, vasküler invazyon, lenfatik invazyon var-yok şeklinde gruplandırıldı. İnsitu tümör yüzdesi $\leq\%25$ ve $>\%25$ olarak gruplandırıldı. Hormon reseptörleri ER ve PR pozitif-negatif olarak gruplandırıldı. C-erbB2 0, 1+, 2+, 3+ olarak gruplandırıldı.

Uygulanan tedavilere ait veriler kaydedilirken, cerrahi türü olarak meme koruyucu cerrahi (MKC) + sentinel lenf bezi örnekleme (SLNB), MKC +aksiller diseksiyon (AD), Modifiye radikal mastektomi (MRM), cerrahi uygulanmayanlar ve diğer cerrahi türleri olarak gruplandırıldı. Diğer cerrahi türünün içine basit mastektomi, subkutan mastektomi ve yalnızca AD diseksiyon uygulanan hastalar dahil edildi. Hasta sayısı azlığı sebebiyle cerrahi uygulanmayan olgular istatistiki değerlendirilmeye dahil edilemedi. Kemoterapi sırası, neoadjuvan KT, adjuvan KT, neoadjuvan+adjuvan KT, KT almamayanlar olarak gruplandırıldı. Uygulanan kemoterapötik ajanlar açısından; FEC (5-fluorouracil+Epirubicin+Cyclophosphamide), ACT

(Antrasiklin+Cyclophosphamide +Taksan), FEC+Doksetaksel, AC+Paklitaksel, CMF (Cyclophosphamide +Methotrexate+5-fluorouracil), AC, diğeri olarak 7 farklı şekilde gruplandırıldı. Uygulanan KT sayısı olarak hastaların toplam aldığı kemoterapi seansı sayısı kaydedildi. Uygulanan hormonoterapi protokolü sadece Tamoxifen (TMX), TMX+LHRH analogu, TMX+LHRH analogu+diğeri ajanlar, hormonoterapi almayanlar olarak gruplandırıldı. Uygulanan RT protokolü açısından olgular MKC sonrası RT, mastektomi sonrası RT, palyatif RT, 2. seri RT, dış merkezde RT alanlar ve RT almayanlar olarak istatistiki olarak irdelendi. Trastuzumab (Herceptin®) kullanımı var-yok şeklinde irdelendi.

Hastaların takiplerinde nüks, metastaz, nükse kadar geçen süre, metastaza kadar geçen süre, 2. primer tümör gelişimi dikkate alındı. Takipte gelişen metastazlar, sadece beyin, sadece kemik, beyin+diğeri, kemik+diğeri, beyin+kemik, kemik+beyin+diğeri, kemik ve beyin dışı olarak gruplandırıldı. Ancak gruplara düşen olgu sayısı yetersizliği sebebiyle metastaz yok, beyin, kemik, diğeri şeklinde dört grup olarak istatistiki olarak analiz edilebildi.

GSK, yaşayan hastalar için ilk tanı tarihinden son takip tarihine geçen süre, ölen hastalar için ilk tanı tarihinden ölüme dek geçen süre olarak tanımlandı. Son takip tarihi yakın tarihte (1-2 ay) olmayan hastalar telefonla aranarak durumları hakkında bilgi alındı. HSK ilk tanı tarihinden ilk progresyon (lokal nüks ve/veya uzak metastaz) görülen tarihe kadar geçen süre olarak belirlendi.

İstatistiksel analizler SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sağkalım istatistiklerinde tek değişkenli analizler için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılırken, karşılaştırmalar Log-rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizler için Cox-regresyon analizi kullanıldı. Analizlerde $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma için UÜTF Etik Kurulu 22 Mart 2016 tarih ve 2016-5/10 sayılı onayı alındı.

BULGULAR

I. Olguların Kişisel, Tümöre Ait ve Tedaviye Ait verileri

Çalışmada 01/01/2005-01/01/2015 arasında UÜTF Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvurmuş 40 yaş ve altı yaşlarda meme kanseri tanısı almış 222 olgu bulunmaktadır. Olguların ortalama yaşı 35,09'dur. En genç olgunun tanı yaşı 17'dir. Bu olgunun tanısı bordeline filloid tümördür ve RT'siz takip edilmektedir.

Olguların kişisel özellik verilerine bakıldığında; 3 olgunun boy ve kilo verilerine ulaşamamıştır, 219 olgunun ise boy ortalaması 161,25 cm (142-178 cm), kilo ortalaması 66,26 kg (41-105 kg), BMI ortalamaları 23,14 kg/m² (19-39,5 kg/m²), VYA ortalamaları 1,69 m² (1,28-2,09) dir. Meme kanseri etyolojisinde yer alabilecek olan olguların fiziksel, reproduktif, genetik özellikleri, alışkanlıkları, aile öyküsü tablo-7'de özetlenmiştir.

Tablo-7: Olguların Etiyolojik Özellikleri

Etiyolojik Faktörler	Olgu Sayısı (%)	Etiyolojik Faktörler	Olgu Sayısı (%)
BMI (kg/m²)		Sigara	
<18,5	6 (%2,7)	Yok	152 (%68,5)
18,5-24,9	106 (%47,7)	Var	70 (%31,5)
25-29,9	74 (%34,3)	Alkol	
30,34,9	22 (%9,9)	Yok	219(%98,6)
35-39,9	10 (%4,5)	Var	3(%1,4)
≥40	1 (%0,5)	BRCA1	
O. Kontraseptif		Yok	63 (%28,4)
Yok	190 (%85,6)	Var	2 (%0,9)
Var	28 (%12,6)	BRCA2	
Hormon K.		Yok	64 (%28,8)
Yok	201 (%90,5)	Var	1 (%0,5)
Var	17 (%7,7)	PALB2	
Aile Öyküsü		Yok	53 (%23,9)
Yok	139 (%62,6)	Var	4 (%1,8)
1. Der. Meme	14 (%6,3)		
2. Der. Meme	16 (%7,2)		
1. Der. Malign	36 (%16,2)		
2. Der. Malign	11 (%5,0)		

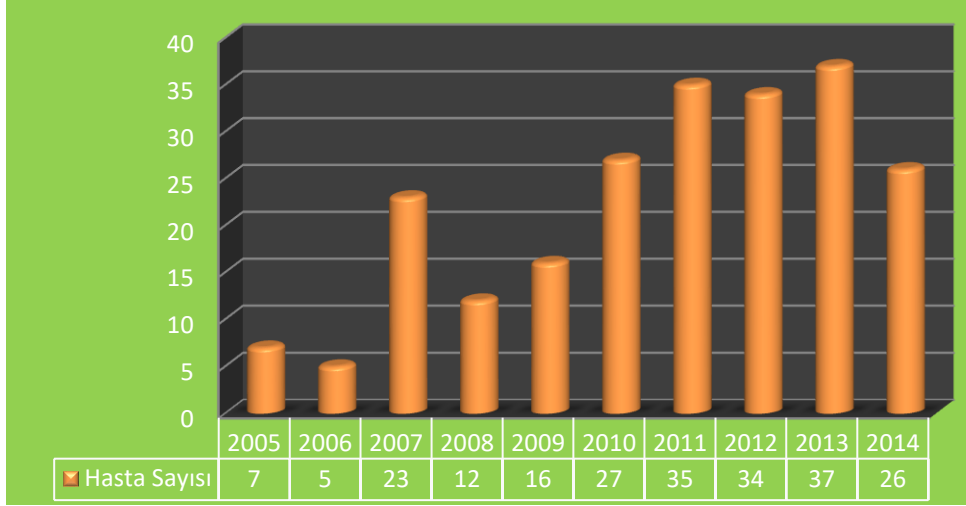
Olguların reproduktif özelliklerine bakıldığında; 4 olgunun menarş yaşı, ilk doğum yaşı, emzirme süresi, OKS kullanımı verilerine ulaşılamamıştır. 218 olgunun ortalama menarş yaşı 12,83, ortalama ilk doğum yaşı 19,36, ortalama emzirme süresi 19,49 aydır. 28 olgu daha önceden OKS kullanmış, 190 olgu kullanmamıştır. 17 olgu Meme kanseri saptanmadan önce hormonal tedavi almıştır, 201 olgu almamıştır.

Olguların sigara ve alkol kullanım alışkanlıklarına bakıldığında; 70 olgu sigara kullanıcısı iken 152 olgu sigara kullanmamaktadır. Sigara kullanan olguların ortalama kullanımı 11,89 adet sigara/gün, kullanım süresi ortalama 12,78 yıldır. 3 olgu alkol kullanıcısı iken 219 olgu alkol kullanmamıştır.

Olguların aile öyküsüne bakıldığında; 139 (%62,6) olgunun aile öyküsünde meme malignitesi saptanmamıştır. 14 (%6,3) olgunun 1. derece akrabalarında meme malignitesi, 16 (%7,2) olgunun 2. derece akrabalarında meme malignitesi öyküsü saptanmıştır. 36 (%16,2) olguda 1. derece akrabalarda, 11 (%5,0) olguda 2. derece akrabalarda meme dışı malignite varlığı bilgisine ulaşılmıştır.

65 olgunun BRCA1, BRCA2 genleri mutasyonu açısından değerlendirildiği verisine ulaşılmıştır. Bu olgulardan 2'sinde BRCA1 mutasyonu saptanır iken , 1'inde BRCA2 mutasyonu saptanmıştır. 57 olguda PALB2 geninde mutasyon bakılmış 4'ünde mutasyon saptanmıştır.

Olgularımızın tanı yıllarına göre dağılımı grafik-1'de gösterilmiştir. Grafiğe bakıldığında olgu sayılarının genellikle yıllara göre arttığı görülmektedir. 2014 yılında tanı alanların sayısının 2013 yılına göre az olmasının sebebinin 2014 yılı sonunda tanı alıp, sistemik tedavisi devam eden ve 01/01/2015 tarihinden sonra birimize yönlendirilecek olgular olduğu düşünülmektedir.



Şekil-1: Tanı yılına göre olgu sayısı dağılım grafiği

Tümöre ait verilere bakıldığında; Tanı anında 120'si (%54,1) sağ, 94'ü (%42,3) sol, 8'i (%3,6) bilateral meme kanserlidir. Tümör 31 (%14) olguda multisentriktir, 46 olguda (%20,7) multifokaldir. 1 olguda multisentrisite, multifokalite verisine ulaşılamamıştır.

Olguların tümörlerinin histopatolojik tiplerine bakıldığında 4 (%1,8) olgu DCI, 179 (%80,6) olgu IDC, 12 (%5,4) olgu ILC, 6 (%2,7) olgu müsinöz karsinom ve 21(%9,5) olguda diğer nadir görülen alt tiplerden oluşmaktadır. Olgular arasında LCI yoktur.

Olguların 21'i (%9,5) grade 1, 80'i (%36,0) grade 2, 84'ü (%37,8) grade 3 tümöre sahiptir 37'sinin grade bilgisine ulaşılamamıştır.

Tümör boyutlarına bakıldığında; 4 hastanın verilerine ulaşılamadı. Diğer olguların ortalama tümör boyutu 3,74 cm olarak saptandı. AJCC 2010 evreleme sistemine göre evrelendirildiğinde; 4 olgu Tis, 3 olgu T1a, 10 olgu T1b, 49 olgu T1c, 117 olgu T2, 22 olgu T3, 3 olgu T4a, 2 olgu T4b, 8 olgu T4d olarak evrelendirildi. Alt gruplara düşen olgu sayılarının dengesizliği ve istatistiksel hesaplama güçlüğü yaratması sebebiyle T1,2,3,4 ana grupları ile istatistiksel analiz yapıldı. Olguların 62'si (%27,9) T1, 117'si (%52,7) T2, 22'si (%9,9) T3, 13'ü (%5,9) T4 tümöre sahiptir.

Tablo-8: Tümöre Ait Veriler

Tümöre Ait Faktörler	Hasta Sayısı (%)	Tümöre Ait Faktörler	Hasta Sayısı (%)
Taraf		Evre	
<i>Sağ</i>	120 (%54,1)	1	35 (%15,8)
<i>Sol</i>	94 (%42,3)	2	95 (%42,8)
<i>Bilateral</i>	8 (%3,6)	3	64 (%28,8)
Multisentrisite		4	18 (%8,1)
<i>Yok</i>	190 (%85,6)	Lenf Nodu Sayısı	
<i>Var</i>	31 (%14)	0	60 (%27,0)
Multifokalite		1-3	26 (%11,7)
<i>Yok</i>	175 (%78,8)	4-7	11 (%5,0)
<i>Var</i>	46 (%20,7)	>7	23 (%10,4)
Patoloji		Klinik Lenf N.	
<i>IDC</i>	179 (%80,6)	<i>Yok</i>	22 (%9,9)
<i>ILC</i>	12 (%5,4)	<i>Axilla mobil</i>	48 (%21,6)
<i>DCI</i>	4 (%1,8)	<i>Axilla Fikse</i>	16 (%7,2)
<i>Müsinöz K.</i>	6 (%2,7)	<i>Axilla + Diğer</i>	12 (%5,4)
<i>Diğer</i>	21 (%9,5)	EKY	
Grade		<i>Yok</i>	146 (%65,8)
<i>Grade 1</i>	21(%9,5)	<i>Var</i>	71 (%32,0)
<i>Grade 2</i>	80 (%36,0)	Lİ	
<i>Grade 3</i>	84 (%37,8)	<i>Yok</i>	142 (%64,0)
T Evresi		<i>Var</i>	59 (%26,6)
<i>T1</i>	62 (%27,9)	PNİ	
<i>T2</i>	117 (%52,7)	<i>Yok</i>	167 (%75,2)
<i>T3</i>	22 (%9,9)	<i>Var</i>	36 (%16,2)
<i>T4</i>	13 (%5,9)	VVİ	
N Evresi		<i>Yok</i>	185 (%83,3)
<i>N0</i>	82 (%36,9)	<i>Var</i>	17 (%7,7)
<i>N1</i>	66 (%29,7)	ER	
<i>N2</i>	43 (%19,4)	<i>Negatif</i>	57(%25,7)
<i>N3</i>	27 (%12,2)	<i>Pozitif</i>	161 (%72,5)
M		PR	
<i>Yok</i>	200 (%90,1)	<i>Negatif</i>	82(%36,9)
<i>Var</i>	18 (%8,1)	<i>Pozitif</i>	136 (%61,3)
Tanı Metastaz Yeri		CerbB2	
<i>Yok</i>	200 (%90,1)	0	104 (%46,9)
<i>Kemik</i>	8 (%3,6)	1	36 (%16,2)
<i>Kemik+Diğer</i>	4 (%1,8)	2	18 (%8,1)
<i>Diğer</i>	6 (%2,7)	3	60 (%27,0)
İnsitu			
<i>≤%25</i>	138 (%62,2)		
<i>>%25</i>	64 (%28,8)		

Lenf nodu evresine (N) bakıldığında; 218 olgunun verisine ulaşılabilmektedir. Olguların 98'i cerrahi öncesi klinik verilerle, 120'si cerrahi sonrası metastatik lenf nodu sayısına göre evrelendirilmiştir. 120 olgudan diseke edilen ortalama metastatik lenf nodu sayısı 3,22 (0-38) bulunmuştur. Diseke edilen metastatik lenf nodu sayıları E. Sivridis ve ark. (197) tarafından

2006 yılında yayınlanan çalışmadaki gibi gruplandırıldığında 0 olan 60 olgu, 1-3 arası lenf nodu metastatik olan 26, 4-7 olan 11, >7 olan 23 olgu mevcuttur. Tedaviye cerrahi ile başlanmayan, 98 olguya bakıldığında 22'sinde klinik olarak metastatik lenf nodu saptanmamış, 48'inde aksillada mobil lenf nodu saptanmış, 16'sında aksillada fikse lenf nodu saptanmış, 12'sinde aksilla ve diğer bölgesel lenf nodlarında metastaz saptanmıştır. AJCC 2010'a göre evrelendirildiğinde ise 82 olgu N0, 5 olgu N1mi, 60 olgu N1a, 1 olgu N1c, 43 olgu N2a, 16 olgu N3a, 4 olgu N3b, 7 olgu N3c olarak evrelendirilmiştir. Bazı alt gruplara düşen olgu sayısının az olması ve istatistiksel analiz yapılamaması üzerine olgular N0 (%36,9), N1(%29,7), N2 (%19,4), N3 (%12,2) olarak ana gruplar halinde gruplandırılıp istatistiksel analiz yapılmıştır.

Olguların tanı anındaki metastaz evresine (M) bakıldığında; 18 (%8,1) olgu M1, 200 (%90,1) olgu M0 olarak bulunmuştur. 4 olgunun verisine ulaşılamamıştır. Tanı anında bu 18 olgunun 8'inde sadece kemik metastazı, 4'ünde kemik ve diğer organ metastazı, 6'sında ise kemik dışı organ metastazı bulunmaktadır.

Olguların TNM evresine bakıldığında; 216 olgunun evrelemesi tam olarak yapılabilmıştır. 4 olgu TisN0M0, 34 olgu evre IA, 1 olgu evre IB, 66 olgu evre IIA, 29 olgu evre IIB, 44 olgu evre IIIA, 3 olgu evre IIIB, 17 olgu evre IIIC, 18 olgu evre IV'tür. Olgu sayılarının istatistiksel analiz yapılmasına imkan vermemesi sebebiyle olgular evre I (%15,8), II (%42,8), III (%28,8), IV (%8,1) şeklinde gruplandırılmıştır.

146 (%65,8) olguda lenf nodlarında ekstra kapsüler yayılım (EKY) yoktur. 71 (%32,0) olguda EKY mevcuttur. 5 olgunun verisine ulaşılamamıştır.

Lenfatik invazyon açısından irdelendiğinde; 59 (%26,6) olguda lenfatik invazyon mevcuttur , 142 (%64,0) olguda lenfatik invazyon mevcut değildir, 21 olgunun ise verisine ulaşılamamıştır.

36 (%16,2) olguda perinöral invazyon mevcuttur, 167 (%75,2) olguda perinöral invazyon mevcut değildir, 19 olgunun ise verisine ulaşılamamıştır.

17 (%7,7) olguda venöz-vasküler invazyon mevcuttur, 185 (%83,3) olguda mevcut değildir, 20 olgunun ise verilerine ulaşılamamıştır.

İnsitu tümör yüzdesi açısından irdelendiğinde; 64 (%28,8) olguda >%25 insitu tümör, 138 (%62,2) olguda ≤%25 insitu tümör mevcuttur, 20 olgunun ise verisine ulaşılamamıştır.

Hormon reseptörleri açısından irdelendiğinde; 4 olgunun verisine ulaşılamamıştır. ER 161 (%72,5) olguda pozitif, 57 (%25,7) olguda ise negatiftir. PR 136 (%61,3) olguda pozitif, 82(%36,9) olguda ise negatiftir.

CerbB2 açısından irdelendiğinde 104 (%46,9) olguda negatif, 36 (%16,2) olguda 1+, 18 (%8,1) olguda 2+, 60 (%27,0) olguda 3+'dir.

Uygulanan tedavilere ait verilere bakıldığında; 2 (%0,9) olguya cerrahi tedavi uygulanmadığı, 86 (%38,7) olguya MKC+SLNB uygulandığı, 58 (%26,1) olguya MKC+AD uygulandığı, 58 (%26,1) olguya MRM uygulandığı, 18 (%8,1) olguya ise bu işlemlerin dışında kalan diğer cerrahi işlemler uygulandığı saptanmıştır. 6 (%2,70) olguda cerrahi sınır pozitiftir, 212 (%95,50) olguda cerrahi sınır negatiftir 4 olgunun verisine ise ulaşılamamıştır. Uygulanan tedavilere ait veriler tablo:9'da özetlenmiştir.

10 (%4,5) olgu KT almamıştır, 87 (%39,2) olgu sadece neoadjuvan, 108 (%48,6) olgu sadece adjuvan, 16 (%7,2) olgu hem adjuvan hem de neoadjuvan KT almıştır. 1 olgunun KT sırası verisine ulaşılamamıştır.

Uygulanan KT ajanlarına bakıldığında; 10 (%4,5) olgunun KT almadığı, 45 (%20,3) olgunun FEC aldığı, 41 (%18,5) olgunun ACT aldığı, 48 (%21,6) olgunun FEC+Doksetaksel, 9 (%4,1) olgunun AC+Paklitaksel, 1 (%0,5) olgunun CMF, 9 (%4,1) olgunun AC, 2 (%0,9) olgunun CET, 52 (%23,4) olguya multiple KT rejimlerininin uygulandığı verisine ulaşılmış. 5 olgunun ise KT rejimi verisine ulaşılamamıştır

Tablo-9: Tedavilere Ait Veriler

Tedaviye Ait Faktörler	Hasta Sayısı (%)	Tedaviye Ait Faktörler	Hasta Sayısı (%)
Cerrahi Şekli		Hormonoterapi	
<i>Yok</i>	2 (%0,9)	<i>Yok</i>	53 (%23,9)
<i>MKC+SLNB</i>	86 (%38,7)	<i>TMX</i>	43 (%19,4)
<i>MKC+AD</i>	58 (%26,1)	<i>TMX+LHRH</i>	106 (%47,7)
<i>MRM</i>	58 (%26,1)	<i>TMX+LHRH+Diğer</i>	10 (%4,5)
<i>Diğer</i>	18 (%8,1)	<i>Diğer</i>	3 (%1,4)
KT Sıra		Herceptin	
<i>Yok</i>	10 (%4,5)	<i>Almadı</i>	152 (%68,5)
<i>NAK</i>	87 (%39,2)	<i>Aldı</i>	67 (%30,2)
<i>Adjuvan</i>	108 (%48,6)	RT Şekli	
<i>NAK+Adjuvan</i>	16 (%7,2)	<i>Almadı</i>	6 (%2,7)
KT Ajanı		<i>MKC sonrası</i>	140 (%63,1)
<i>Yok</i>	10 (%4,5)	<i>Mastektomi Sonrası</i>	32 (%14,4)
<i>FEC</i>	45 (%20,3)	<i>MKC+Palyatif</i>	6 (%2,7)
<i>ACT</i>	41 (%18,5)	<i>Mastektomi+Palyatif</i>	9 (%4,1)
<i>FEC+Docetaxel</i>	48 (%21,6)	<i>Sadece Palyatif</i>	8 (%3,6)
<i>AC+Paclitaxel</i>	9 (%4,1)	<i>2. Seri RT</i>	5 (%2,3)
<i>AC</i>	9 (%4,1)	<i>Dış Merkez RT</i>	15 (%6,8)
<i>Multiple</i>	52 (%23,4)	<i>Bilateral Meme RT</i>	1 (%0,5)
<i>CMF</i>	1 (%0,5)	Cerrahi Sınır	
<i>CET</i>	2 (%0,9)	<i>Negatif</i>	212 (%95,5)
		<i>Pozitif</i>	6 (%2,7)

Olgulara uygulanan KT sayısına bakıldığında; her KT seansı ayrı ayrı sayıldı, 213 olgunun KT seansı verisine ulaşılabildi. Olgulara ortalama 6,8 (0-21) seans KT uygulanmıştır.

Olgulara uygulanan hormonoterapilere bakıldığında; 53 (%23,9) olguya hormonoterapi uygulanmamış, 43 (19,4) olguya sadece Tamoksifen uygulanmış, 106 (%47,7) olguya Tamoksifen+LHRH analogu, 10 (%4,5) olguya Tamoksifen+LHRH analogu+diğer hormonoterapi ajanları uygulanmış, 3 (%1,4) olguya diğer hormonoterapi ajanları uygulanmıştır. 7 olgunun hormonoterapi verisine ulaşılamamıştır.

67 (%30,2) olguya Herceptin uygulanmış, 152 (%68,5) olguya uygulanmamış, 3 olgunun ise verisine ulaşılamamıştır.

Olgular uygulanan RT açısından irdelendiğinde; 6 (%2,7) olguya RT uygulanmamıştır, 140 (%63,1) olguya MKC sonrası RT, 32 olguya mastektomi sonrası RT (%14,4), 6 (%2,7) olguya MKC sonrası RT ve daha sonra gelişen metastazlara yönelik palyatif RT, 9 (%4,1) olguya mastektomi sonrası ve daha sonra gelişen metastazlara yönelik RT 8 (%3,6) olguya

sadece palyatif RT, 5 (%2,3) olguya lokal nüks sonrası 2. seri RT, 1(%0,5) olguya bilateral meme kanserine yönelik RT uygulanmıştır. Palyatif RT uygulanan olgular olgu sayısı azlığı, istatistiksel analize imkan vermemesi sebebiyle birlikte değerlendirilmiştir. 15 (%6,8) olgu ise dış merkezde RT almış ikinci tedavi görüşü veya takip amacıyla birimize başvurmuştur.

Neoadjuvan KT (NAK) alan hastalar ayrıca kendi içinde irdelenmiş, veriler tablo-10'da özetlenmiştir. 87 (%84,5) olgu sadece NAK almıştır, 16 (%15,5) olgu ise NAK+adjuvan KT almıştır. Bu 103 olgu NAK sonrası yeniden evrelendirildiğinde; 5 (%4,9) olgu Tis, 11(%10,7) olgu T1mi olarak bulunmuştur. Mikro boyuttaki bu tümörler istatistiksel analizlerde olarak birlikte değerlendirilmiştir. 33 olgu (%32,0) T1, 24 olgu (%23,3) T2, 10 olgu (%9,7) T3, 5 olgu (%4,9) T4 olarak evrelendirilmiştir. 15 olgunun ise verisine ulaşılamamıştır.

NAK sonrası diseke edilen metastatik lenf nodu sayısına bakıldığında 93 olgunun verisine ulaşılabilmektedir. Ortalama metastatik lenf nodu sayısı 2,84' tür (0-23). NAK sonrası N evrelemesi yapılmamıştır.

93 hastanın NAK sonrası M verisine ulaşılabilmektedir. 8 (%7,8) olgu NAK sonrası M1, 85 (%82,5) olgu M0 bulunmuştur. 10 olgunun ise verisine ulaşılamamıştır.

Tablo-10: NAK alan olgulara ait veriler

NAK Alan Olgulara Ait	Hasta Sayısı (%)	NAK Alan Olgulara Ait	Hasta Sayısı (%)
T		KT Yanıt	
<i>Tis</i>	5 (%4,9)	1	3 (%2,9)
<i>T1Mi</i>	11 (%10,7)	2	2 (%1,9)
<i>T1</i>	33 (%32,0)	3	21(%20,4)
<i>T2</i>	24 (%23,3)	4	12 (%11,7)
<i>T3</i>	10 (%9,7)	5	4 (%3,9)
<i>T4</i>	5 (%4,9)	<i>Fibrozis</i>	5 (%4,9)
M			
<i>M0</i>	85 (%82,5)		
<i>M1</i>	8 (%7,8)		

NAK sonrası cerrahi uygulanan olguların 42'sinin patoloji preparatlarında KT yanıtının Miler-Payne derecelendirme sistemine göre

derecelendirildiği verisine ulaşılmıştır. Bunlardan 3 olguda grade 1, 2 olguda grade 2, 21 olguda grade 3, 12 olguda grade 4, 4 olguda grade 5 KT yanıtı saptanmıştır. 5 olgunun patolojisinde tümör saptanmamış sadece fibrozis raporlanmıştır.

Olgularımızın takip verilerine bakıldığında; median takip süresi 50 (0-137) aydır. Takipler esnasında olguların 22'sinde (%9,9) lokal ve bölgesel nüks gelişmiştir. Nüks gelişen olgularda ortalama nüks gelişme süresi 12,8 aydır. Tanıda 18 (%8,1) olgu metastatiktir, takiplerde 32 olguda daha metastaz gelişmiş toplam metastatik olgu sayısı 50 (%22,5)'ye ulaşmıştır. Olguların ortalama metastatik hale gelme süresi 22,4 aydır. 1 olgunun uzak metastaz ve nüks verisine ulaşılamamıştır. 50 olgunun 5'inde sadece beyin, 9'unda sadece kemik, 3'ünde beyin ve diğer bölgelerde metastaz, 12'sinde kemik ve diğer bölgelere, 2'sinde beyin ve kemiğe, 2 olguda beyin+kemik+diğer bölgelere, 17 olguda ise diğer bölgelere metastaz gelişmiştir. 13 (%5,9) olguda takiplerde ikinci primer malignite gelişmiştir. Bunların 3'ü tiroid malignitesi, 4'ü over malignitesi, 2'si karşı meme malignitesi, 4'ü de diğer malignitelerdir. Veriler tablo-11'de özetlenmiştir.

Tablo-11: Takip Verileri

Takip Verileri	Hasta Sayısı (%)	Takip Verileri	Hasta Sayısı (%)
Nüks		Metastaz Yeri	
<i>Yok</i>	199 (%89,6)	<i>Yok</i>	171(%77,0)
<i>Var</i>	22 (%9,9)	<i>S.Beyin</i>	5 (%2,3)
Metastaz		<i>S.Kemik</i>	9 (%4,0)
<i>Yok</i>	171(%77,0)	<i>Beyin+Diğer</i>	3 (%1,4)
<i>Var</i>	50 (%22,5)	<i>Kemik+Diğer</i>	12 (%5,4)
2. Primer		<i>Beyin+Kemik</i>	2 (%0,9)
<i>Yok</i>	206 (%92,8)	<i>Beyin+Kemik+Diğer</i>	2 (%0,9)
<i>Var</i>	13 (%5,9)	<i>Diğer</i>	17 (%7,7)

Olguların 9'u kontrollerine devam etmemiş, takip dışı kalmış ve iletişim bilgileri değiştiği için bu olgulara ulaşılamamıştır. Dolayısıyla bu 9 (%4,05) olgu GSK ve HSK açısından irdelenememiştir, son durumları bilinmemektedir. 28 (%12,61) olgu takiplerde hayatını kaybetmiştir.

Olgulardan 2'si ikinci primer malignite, diğeri progrese hastalık sebebiyle hayatını kaybetmiştir. 185 (%83,33) olgu yaşamını devam ettirmektedir.

II. İstatistiksel Analiz

II.A. Genel Sağkalım

Olgulardan elde edilen veriler GSK açısından istatistiki olarak irdelendiğinde; ortalama GSK 117,91 ($\pm 3,34$) aydır. 9 hasta takip dışı kalmıştır bu sebeple bu hastalar istatistiki analize dahil edilememiş, analizler 213 olgunun verisiyle gerçekleştirilmiştir.

Kişisel özelliklerin GSK üzerindeki etkisine bakıldığında; BMI'nin ortalama GSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p=0,777$). Morbid obez sadece bir olgu olduğu için istatistiksel hesaplama dahil edilmemiştir. Yani 40 yaş ve altı meme kanserli kadın olguların zayıf, normal, fazla kilolu, obez veya aşırı kilolu olmalarının ortalama GSK üzerine istatistiki olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır.

OKS kullanımı ve GSK verilerine ulaşılan 210 olgu değerlendirilmiş OKS kullanımının GSK üzerine istatistiki olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p=0,205$)

Daha önceden herhangi bir sebeple (üremeye yardımcı teknikler vs.) hormon kullanımı ve GSK verilerine ulaşılan 210 olgu irdelendiğinde; hormon tedavisi almanın GSK üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p=0,435$).

213 olgunun ailesel özellikleri irdelendiğinde; aile öyküsünün GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p=0,783$). Yani 1. veya 2. derece akrabalarında meme kanseri veya meme kanseri dışı malignite öyküsü bulunanlarla bulunmayanların GSK süreleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Olguların meme kanserine etyolojisinde yer alabilecek kişisel özellikleri ve GSK verileri tablo-12'de verilmiştir.

Tablo-12: Etiyolojik faktörler ve GSK analizi

Etiyolojik Faktörler	Olgu Sayısı (%)	Ex (%)	GSK (Ay)	p Değeri
BMI				
<18,5	6 (%2,8)	0 (0,0)		0,777
18,5-24,9	102 (%48,3)	12 (%11,8)	112,22	
25-29,9	72 (%34,1)	10 (%13,9)	117,15	
30,34,9	23 (%10,9)	3 (%13,0)	96,16	
35-39,9	8 (%3,8)	2 (%25,0)	97,29	
O. Kontraseptif				
Yok	183 (%87,1)	24 (%13,1)	118,00	0,205
Var	27 (%12,9)	1 (%3,7)	110,67	
Hormon K.				
Yok	193 (%91,9)	24 (%13,1)	118,70	0,435
Var	17 (%8,1)	1 (%3,7)	87,30	
Aile Öyküsü				
Yok	138 (%64,8)	19 (%13,8)	115,35	0,783
1. Der. Meme	13 (%6,1)	1 (%7,7)	118,69	
2. Der. Meme	15 (%7)	3 (%20,0)	90,06	
1. Der. Malign	36 (%16,9)	4 (%11,1)	106,54	
2. Der. Malign	11 (%5,2)	1 (%9,1)	113,62	
Sigara				
Yok	146 (%68,5)	18 (%12,3)	118,91	0,706
Var	67 (%31,5)	10 (%14,9)	108,97	
Alkol				
Yok	182 (%98,6)	28 (%13,3)		
Var	3 (%1,4)	0 (%0,0)		
BRCA1				
Yok	60 (%96,8)	2 (%3,2)		
Var	2 (%3,2)	0 (%0,0)		
BRCA2				
Yok	61 (%98,4)	2 (%3,3)		
Var	1 (%1,6)	0 (%0,0)		
PALB2				
Yok	51 (%92,7)	1 (%2,0)		
Var	4 (%7,3)	0 (%0,0)		

Olguların sigara kullanmasının veya kullanmamasının GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmamıştır (p=0,706).

Alkol kullanan olgu sayısı sadece 3 olduğu için, olguların alkol kullanım özelliklerinin GSK üzerine etkisi istatistiksel olarak irdelenememiştir.

BRCA1 mutasyonuna sahip yalnız 2 olgu, BRCA2 mutasyonuna sahip yalnız 1, PALB2 mutasyonuna sahip yalnız 4 olgu olduğu için olguların genetik özelliklerinin GSK üzerine etkisi istatistiki olarak irdelenememiştir.

Olguların boy, kilo, menarş yaşı, ilk doğum yaşı, emzirme süresi ve BMI verileri metrik veriler olması sebebiyle univariate analiz yapılamamış, multivariate analize dahil edilmiştir. Ancak bunlarının hiçbirinin GSK üzerine anlamlı etkisi bulunamamıştır.

Olguların prognostik özelliklerinin GSK üzerine etkisi analiz edilmiş ve tablo-13'de özetlenmiştir.

Tablo-13: Prognostik faktörler ve GSK analizi

Prognostik Faktörler	Olgu Sayısı (%)	Ex (%)	GSK (Ay)	p-değeri
Taraf				
<i>Sağ</i>	114 (%53,5)	14 (%12,3)	118,52	<0,001
<i>Sol</i>	91 (%42,7)	8 (%8,8)	115,25	
<i>Bilateral</i>	8 (%3,8)	6 (%75)	59	
Multisentrisite				
<i>Yok</i>	182 (%85,8)	20 (%11,0)	120,86	0,68
<i>Var</i>	30 (%14,2)	7 (%23,3)	69,74	
Multifokalite				
<i>Yok</i>	167 (%78,8)	22 (%13,2)	118,23	0,818
<i>Var</i>	45 (%21,2)	25 (%11,1)	99,1	
Patoloji				
<i>IDC</i>	172 (%84,7)	18 (%10,5)	121,93	0,01
<i>ILC</i>	12 (%5,9)	4 (%33,3)	73,32	
<i>Diğer</i>	19 (%9,4)	6 (%31,6)	80,93	
Grade				
<i>Grade 1</i>	19 (%10,7)	2 (%10,5)	108,66	0,904
<i>Grade 2</i>	77 (%43,5)	9 (%11,7)	111,77	
<i>Grade 3</i>	81 (%45,8)	10 (%12,3)	119,10	
T Evresi				
<i>T1</i>	60 (%28,8)	2 (%3,3)	110,13	<0,001
<i>T2</i>	111 (%53,4)	10 (%9,0)	123,83	
<i>T3</i>	21 (%10,1)	4 (%19,0)	104,87	
<i>T4</i>	13 (%6,3)	9 (%69,2)	52,78	
N Evresi				
<i>N0</i>	80 (%39,4)	1 (%1,3)	135,40	<0,001
<i>N1</i>	57 (%28,1)	5 (%8,8)	116,16	
<i>N2</i>	40 (%19,7)	8 (%20,0)	95,32	
<i>N3</i>	26 (%12,8)	9 (%34,6)	71,23	

M Evresi				
<i>MO</i>	191 (%91,7)	17 (%9,4)	123,72	<0,001
<i>MI</i>	18 (%8,3)	8 (%17,1)	50,95	
EKY				
<i>Yok</i>	142 (%68,3)	12 (%8,5)	123,82	0,33
<i>Var</i>	66 (%31,7)	13 (%19,7)	103,37	
Lenf Nodu Sayısı				
<i>0</i>	60 (%52,6)	0 (%0)		0,02
<i>1-3</i>	24 (%21,1)	1 (%4,2)	121,86	
<i>4-7</i>	9 (%7,9)	3 (%33,3)	85,85	
<i>>7</i>	21 (%18,4)	5 (%23,8)	88,79	
Klinik Lenf N.				
<i>Yok</i>	22 (%22,7)	1 (%4,5)	105,57	<0,001
<i>Axilla mobil</i>	47 (%48,5)	7 (%14,9)	106,34	
<i>Axilla Fikse</i>	16 (%16,5)	3 (%18,8)	97,35	
<i>Axilla + Diğer</i>	12 (%12,4)	5 (%41,7)	46,36	
Tamda Met. Yeri				
<i>Yok</i>	193 (%91,9)	18 (%9,3)	123,15	<0,001
<i>Kemik</i>	8 (%3,8)	3 (%37,5)	54,72	
<i>Kemik+ Diğer</i>	4 (%1,9)	2 (%50,0)	40,00	
<i>Diğer</i>	5 (%2,4)	3 (%60,0)	49,33	
Evre				
<i>1</i>	34 (%16,4)	0 (%0)		<0,001
<i>2</i>	92 (%44,4)	6 (%6,5)	127,17	
<i>3</i>	59 (%28,5)	11 (%48,6)	105,06	
<i>4</i>	18 (%8,7)	8 (%44,4)	50,95	
Lenfatik İnv.				
<i>Yok</i>	139 (%71,6)	12 (%8,6)	124,43	0,023
<i>Var</i>	55 (%28,4)	12 (%21,8)	100,35	
PNİ				
<i>Yok</i>	162 (%83,1)	17 (%10,5)	121,42	0,115
<i>Var</i>	33 (%16,9)	7 (%21,2)	100,27	
Vİ				
<i>Yok</i>	179 (%92,3)	19 (%10,6)	121,65	0,114
<i>Var</i>	15 (%7,7)	4 (%26,7)	86,80	
İnsitu				
<i>≤%25</i>	133 (%68,6)	17 (%12,8)	119,59	0,449
<i>>%25</i>	61 (%31,4)	5 (%8,2)	113,91	
ER				
<i>Negatif</i>	53 (%25,2)	8 (%15,1)	117,72	0,814
<i>Pozitif</i>	157 (%74,8)	18 (%11,5)	108,55	
PR				
<i>Negatif</i>	79 (%37,6)	11 (%13,9)	116,72	0,668
<i>Pozitif</i>	131 (%62,4)	15 (%11,5)	113,00	
CerbB2				
<i>0</i>	99 (%47,1)	11 (%11,1)	121,28	0,664
<i>1</i>	35 (%16,7)	5 (%14,3)	102,49	
<i>2</i>	18 (%8,6)	1 (%5,6)	115,40	
<i>3</i>	58 (%27,6)	9 (%15,5)	106,02	

Tanı anında hastalığın sağ, sol veya bilateral olmasının GSK üzerine istatistiki olarak anlamlı etkisi bulunmuştur ($p<0,001$). Taraf verisi kendi içerisinde tek tek karşılaştırıldığında sağ veya sol meme kanseri olmanın GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p=0,418$). Bilateral meme kanserli olguların ortalama GSK süreleri sağ meme kanserli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Bilateral meme kanserli olguların ortalama GSK süreleri sol meme kanserli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Multisentrisite ve GSK verilerine ulaşılabilen 212 olgu irdelendiğinde; multisentrik tümöre sahip olmanın GSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadığı görülmüştür ($p=0,68$).

Multifokalite ve GSK verilerine ulaşılabilen 212 olgu irdelendiğinde; multifokal tümöre sahip olmanın GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmadığı görülmüştür ($p=0,818$).

Olguların tümörleri patolojik tipine göre IDC, ILC, insitu karsinom, müsinöz karsinom ve diğer olarak gruplandırılıp istatistiksel olarak irdelendiğinde; insitu karsinom ve müsinöz karsinom olgu sayılarının azlığı sebebiyle istatistiksel analize dahil edilmemişlerdir. Olguların tümörlerinin patolojik tiplerin IDC, ILC ve diğer patolojik tipte olmalarının GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturduğu saptanmıştır ($p=0,01$). IDC ve ILC patolojisine sahip olanlar karşılaştırıldığında; IDC patolojisine sahip olanların ortalama GSK sürelerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,002$). IDC ve diğer grubu karşılaştırıldığında; IDC patolojisine sahip olanların ortalama GSK sürelerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,03$). ILC ve diğer grubu arasında ortalama GSK süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,826$).

Tümörünün grade ve GSK verisine ulaşılan 177 olgu karşılaştırıldığında; grade I, grade II veya grade III tümöre sahip olmanın GSK üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı saptanmıştır ($p=0,904$).

T evresi ve GSK verilerine ulaşılabilen 208 olguya bakıldığında; Tis grubu sadece 3 olgu içerdiği için istatistiki analize dahil edilmemiştir.

Olguların T1, T2, T3, T4 olmalarının GSK üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Tek tek karşılaştırıldıklarında T1 ve T2 olgular arasında GSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,128$). T1 ve T3 olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,04$). T1 ve T4 olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). T2 ve T3 olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,27$). T2 ve T4 olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). T3 ve T4 olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$). Yani T4 tümöre sahip olanların ortalama GSK süresi diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktür.

N evresi ve GSK verilerine ulaşılabilen 203 olguya bakıldığında; olguların N0, N1, N2 veya N3 olmalarının GSK üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Tek tek karşılaştırıldıklarında; N0 olgularla N1 olgular arasında istatistiksel anlamlı GSK farkı saptanmamıştır ($p=0,063$) bunun yanında N0 olgularla N2 ($p=0,001$) ve N3 ($p<0,001$) olgular karşılaştırıldıklarında istatistiksel anlamlı olarak N0 olgular lehine anlamlı GSK farkı saptanmıştır. N1 ve N2 olgular arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,077$). N1 olguların ortalama GSK süreleri N3 olgulara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). N2 ve N3 olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,089$).

M evresine bakıldığında; tanıda uzak metastaza sahip olan olguların, olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ortalama GSK süresine sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Öncelikle cerrahi uygulanmayıp klinik olarak evrelendirilen ve GSK verisine ulaşılan 97 olguya bakıldığında; klinik olarak metastatik lenf nodu saptanmayan olgular, sadece aksillada mobil lenf nodu olan olgular, sadece aksillada fikse lenf nodu olan olgular, aksilla+diğer lokal lenf nodu metastazı olan olgular olarak gruplandırılmıştır ve GSK açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Tek tek karşılaştırıldıklarında; klinik olarak metastatik lenf nodu saptanmayan olgular ve sadece aksillada mobil

lenf nodu olan olgular arasında GSK açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,205$). Klinik olarak metastatik lenf nodu saptanmayan olgular ve sadece aksillada fikse lenf nodu olan olgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,141$). Klinik olarak metastatik lenf nodu saptanmayan olgular ve aksilla+diğer lokal lenf nodu metastazı olan olgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Sadece aksillada mobil lenf nodu olan olgular ve sadece aksillada fikse lenf nodu olan olgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,657$). Sadece aksillada mobil lenf nodu olan olgular ve aksilla+diğer lokal lenf nodu metastazı olan olgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Sadece aksillada fikse lenf nodu olan olgular aksilla+diğer lokal lenf nodu metastazı olan olgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,039$).

Tanı anındaki metastaz bölgelerinin GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmuştur ($p<0,001$). Tanı anında metastazı olmayan olgular, sadece kemik metastazı olan ($p=0,004$), kemik+diğer bölge metastazı olan ($p<0,001$) ve kemik dışı diğer bölgelere metastazı olan ($p<0,001$) olgulara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ortalama GSK süresine sahiptir. Sadece kemik metastazı olan olgularla, kemik+diğer bölge metastazı olan ($p=0,102$) ve kemik dışı diğer bölgelere metastazı olan ($p=0,141$) olgular arasında GSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Kemik dışı diğer bölgelere metastazı olan olguların ortalama GSK süresi kemik+diğer bölgelere metastaz olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,048$).

Öncelikle cerrahi uygulanan olgular çıkan metastatik lenf nodu sayısına göre 0, 1-3, 4-7, >7 şeklinde gruplandırıldığında, GSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$). Tek tek karşılaştırıldığında ise; metastatik lenf nodu saptanmayan grupla, 1-3 arası metastatik lenf nodu saptanan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,106$). Metastatik lenf nodu saptanmayan grupla, 4-7 arası metastatik lenf nodu saptanan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Metastatik lenf nodu saptanmayan grupla, >7

metastatik lenf nodu saptanan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001). 1-3 arası metastatik lenf nodu saptanan grupla, 4-7 arası metastatik lenf nodu saptanan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,85). 1-3 arası metastatik lenf nodu saptanan grupla, >7 metastatik lenf nodu saptanan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,92). 4-7 arası metastatik lenf nodu saptanan grupla, >7 metastatik lenf nodu saptanan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,794).

AJCC 2010'a göre evrelendirilen ve GSK verilerine ulaşılan 203 olgu irdelendiğinde; evrenin GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmuştur (p<0,001). Evre I ve II arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,129). Evre I ve III arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0,014). Evre I ve IV arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Evre II ve ve III arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0,047). Evre II ve ve IV arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Evre III ve ve IV arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001).

EKY ve GSK verilerine ulaşılan 208 hasta irdelendiğinde; EKY varlığının GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi saptanmamıştır (p=0,33).

Lenfatik invazyonun GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi saptanmıştır (p=0,023). PNI varlığında ortalama GSK süresi azalırken, istatistiksel anlamlı etkisi saptanmamıştır (p=0,115). Aynı şekilde venöz vasküler invazyon varlığında ortalama GSK süresi azalırken, istatistiksel anlamlı etkisi saptanmamıştır (0,114). İnsitu tümör yüzdesinin (p=0,449), ER'nin (p=0,814), PR'nin (p=0,668), CERB2'nin 0,1+,2+,3+ olmasının (p=0,664) GSK üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Olgulara uygulanan tedavilerin GSK üzerine etkisi irdelenmiş ve tablo-14'de özetlenmiştir.

Tablo-14: Uygulanan tedaviler ve GSK analizi

Tedaviye Ait Faktörler	Olgu Sayısı (%)	Ex (%)	GSK (Ay)	p Değeri
Cerrahi Şekli				
<i>MKC+SLNB</i>	85 (%40,3)	4 (%4,7)	129,24	<0,001
<i>MKC+AD</i>	56 (%26,5)	4 (%7,1)	107,11	
<i>MRM</i>	53 (%25,1)	6 (%30,2)	92,10	
<i>Diğer</i>	17 (%8,1)	3 (%17,6)	93,60	
Cerrahi Sınır				
<i>Negatif</i>	203 (%97,1)	25 (%12,3)	119,07	0,801
<i>Pozitif</i>	6 (%2,9)	1 (%16,7)	78,67	
KT Sıra				
<i>Yok</i>	10 (%4,7)	0 (%0,0)		0,270
<i>Neoadjuvan</i>	85 (%40,2)	15 (%17,6)	93,50	
<i>Adjuvan</i>	100 (%47,4)	9 (%9,0)	122,64	
<i>Neoadjuvan+Adjuvan</i>	16 (%7,6)	3 (%18,8)	103,01	
KT Ajanı				
<i>FEC</i>	42 (%21,3)	1 (%2,4)	134,13	<0,001
<i>ACT</i>	41 (%20,8)	7 (%17,0)	93,13	
<i>FEC+Doksetaksel</i>	48 (%24,4)	2 (%4,2)	118,60	
<i>AC+Paklitaksel</i>	8 (%4,1)	0 (%0,0)		
<i>AC</i>	9 (%4,6)	0 (%0,0)		
<i>Multiple</i>	49 (%24,9)	16 (%32,7)	77,36	
Hormonoterapi				
<i>Yok</i>	51 (%24,5)	9 (%17,6)	110,39	0,49
<i>Tamoksifen</i>	40 (%19,2)	4 (%10,0)	112,72	
<i>Tamoksifen+LHRH</i>	104 (%50)	10 (%9,6)	115,41	
<i>Diğer</i>	10 (%4,8)	1 (%10,0)	100,13	
Herceptin				
<i>Almadı</i>	146 (%68,9)	15 (%10,3)	122,11	0,106
<i>Aldı</i>	66 (%31,1)	12 (%18,2)	89,79	
RT Şekli				
<i>Almadı</i>	6 (%2,8)	0 (%0,0)		<0,001
<i>MKC sonrası</i>	137 (%64,3)	5 (%3,6)	131,32	
<i>Mastektomi Sonrası</i>	30 (%14,1)	4 (%13,3)	110,72	
<i>Palyatif</i>	22 (%10,3)	13 (%59,1)	68,20	
<i>2. Seri RT</i>	5 (%2,3)	3 (%60,0)	46,20	
<i>Dış Merkez RT</i>	13 (%6,1)	3 (%23,1)	98,25	

Uygulanan cerrahi şeklinin GSK üzerine anlamlı etkisi bulunmuştur ($p<0,001$). MKC+SLNB uygulanan olguların ortalama GSK süresi en yüksek bulunmuştur. Tek tek irdelendiğinde MKC+SLNB ve MKC+AD uygulanan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,639$). MKC+SLNB uygulanan olgularla MRM uygulanan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). MKC+SLNB uygulanan olgularla diğer cerrahi yöntemler uygulanan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,008$). MKC+AD uygulanan olgularla MRM uygulanan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$).

MKC+AD uygulanan olgularla diğer cerrahi yöntemler uygulanan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,07$). Cerrahi sınır pozitifliği açısından irdelendiğinde; ortalama GSK süresi pozitif cerrahi sınırlı olgularda negatif cerrahi sınırlı olgulara göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($0,801$).

KT verilerine bakıldığında; olguların KT sırası olarak KT hiç almamasının, NAK almasının, adjuvan KT almasının veya NAK+adjuvan KT almasının GSK üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p=0,270$). KT alan olgular kendi içinde karşılaştırıldığında KT sırasının GSK üzerine yine anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p=0,307$).

KT uygulanan ve GSK verisine ulaşıp istatistiksel analize dahil edilen 197 olgunun KT ajanları karşılaştırıldığında ise olgular arasında GSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). FEC uygulanan olgular, ACT uygulanan olgulara göre istatistiksel olarak daha yüksek ortalama GSK süresine sahiptir ($p=0,25$). Bunun yanında FEC uygulanan olgularla FEC+Doksetaksel ($p=0,652$), AC+Paklitaksel ($p=0,782$) ve AC ($p=0,651$) uygulanan olgular arasında GSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. FEC ile multiple KT rejimi uygulanan olgular karşılaştırıldığında FEC uygulanan olguların istatistiksel olarak daha yüksek ortalama GSK süresine sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). ACT uygulanan olgular FEC+doksetaksel uygulanan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük ortalama GSK süresine sahiptir ($p=0,034$). ACT uygulanan olgularla AC+paklitaksel ($p=0,365$), AC ($p=0,223$), multiple ($p=0,175$) KT rejimi uygulanan olgular arasında GSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. FEC+Doksetaksel uygulanan olgularla AC+paklitaksel ($p=0,649$), AC ($p=0,556$) uygulanan olgular arasında GSK açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. FEC+Doksetaksel uygulanan olguların ortalama GSK süreleri multiple KT rejimi uygulanan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). AC+Paklitaksel ve AC alan tüm olgular sağ olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırılamamıştır. Multiple KT rejimi alan olgularla AC+paklitaksel ($p=0,269$) ve AC alan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,093$).

Hormonoterapi ajanı kullanılmaması, sadece tamoksifen kullanılması, tamoksifen+LHRH analogu kullanılması veya bunların dışında hormonoterapi ajanı kullanılması arasında GSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,49$).

Herceptin uygulanmasının GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p=0,106$).

Olgulara uygulanan RT rejiminin GSK üzerine istatistiksel anlamlı fark oluşturduğu saptanmıştır ($p<0,001$). RT almayanlarla, MKC sonrası ($p=0,701$), mastektomi sonrası ($p=0,471$), palyatif ($p=0,052$), 2. Seri ($p=0,055$) ve dış merkezde ($0,495$) RT alanlar arasında GSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. MKC sonrası RT alanlarla, mastektomi sonrası RT alanlar arasında GSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,059$) ancak palyatif ($p<0,001$), 2. Seri ($p<0,001$) ve dış merkezde ($0,012$) RT alanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Mastektomi sonrası RT alanlarla palyatif RT ($p=0,002$), 2. seri ($p=0,001$) RT alanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanırken; dış merkezde ($p=0,598$) RT alanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Palyatif RT alanlarla, 2. seri ($p=0,773$) RT alanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken; dış merkezde RT ($p=0,044$) alanlarda anlamlı fark saptanmıştır. 2. seri RT alanlar ile dış merkezde RT alanlar arasında da istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,003$).

NAK ile tedaviye başlanan ve sonrasında tekrar evrelendirilen olgular kendi içerisinde irdelendiğinde; KT sonrası T1, T2, T3, T4, T1mi+Tis olgular arasında GSK açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Tek tek karşılaştırıldıklarında T1mi+Tis olan olgularla T1 ($p=0,064$), T2 ($p=0,432$), T3 ($p=0,601$) olgular arasında istatistiksel anlamlı GSK farkı saptanmamıştır, T4 ($p=0,029$) olgulara göre istatistiksel anlamlı daha uzun ortalama GSK saptanmıştır. T1 olgularla T2 ($p=0,214$) ve T3 ($p=0,612$) olgular arasında istatistiksel anlamlı GSK farkı saptanmamış, T4 ($p<0,001$) olgulara göre istatistiksel anlamlı daha uzun ortalama GSK süresi saptanmıştır. T2 olgularla T3 ($p=0,93$) olgular arasında istatistiksel anlamlı GSK farkı saptanmamış, T4 ($p<0,001$) olgulara göre istatistiksel anlamlı daha uzun

ortalama GSK süresi saptanmıştır. T3 olgularla T4 (p=0,021) olgular arasında istatistiksel anlamlı GSK farkı saptanmıştır. Yani KT sonrası T4 tümöre sahip olmak diğer tüm T evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı daha ortalama GSK süresine neden olmaktadır, diğerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

NAK sonrası metastatik olgular, metastatik olmayanlara göre istatistiksel anlamlı daha düşük GSK'ya sahiptir (p=0,007).

NAK sonrası opere olgulardaki KT yanıtına bakıldığında olgu sayılarının azlığı sebebiyle sadece KT yanıtı 3 ve KT yanıtı 4 olan olgular karşılaştırılabilmiş, istatistiksel anlamlı GSK farkı saptanmamıştır (p=0,274). Bulgular tablo-15'de özetlenmiştir.

Tablo-15: NAK uygulanan olgular ve GSK analizi

NAK Faktörleri	Olgu Sayısı (%)	Ex (%)	GSK (Ay)	p Değeri
NAK Sonrası T				
T1	33 (%37,9)	3 (%9,1)	108,69	<0,001
T2	24 (%27,6)	4 (%16,7)	104,67	
T3	9 (%10,3)	1 (%11,1)	98,86	
T4	5 (%5,7)	5 (%100)	43,40	
T1mi+Tis	16 (%18,4)	3 (%18,8)	60,22	
NAK Sonrası M				
Yok	84 (%91,3)	12 (%14,3)	107,19	0,007
Var	8 (%8,7)	4 (%50)	54,83	
NAK Yanıt				
3	21 (%42,9)	2 (%9,5)	59,27	0,274
4	12 (%24,5)	0 (%0,0)		

Takiplerde nüks gelişen olgularda GSK istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<0,001). Aynı şekilde takiplerde metastaz gelişen olgularda da GSK istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<0,001). İkinci primer gelişen olgularda anlamlı GSK farkı oluşmamıştır (0,82). Takip verileri ve GSK analizi tablo-16'da özetlenmiştir.

Tablo-16: Takip verileri ve GSK analizi

Takip Verileri	Olgu Sayısı (%)	Ex (%)	GSK (Ay)	p Değeri
Nüks				
<i>Yok</i>	191 (%89,7)	19 (%9,9)	122,18	<0,001
<i>Var</i>	22 (%10,3)	9 (%40,9)	79,89	
Metastaz				
<i>Yok</i>	166 (% 77,9)	2 (%1,2)	135,44	<0,001
<i>Var</i>	47 (%22,1)	26 (%55,3)	64,61	
Metastaz Yeri				
<i>Yok</i>	166 (%77,9)	2 (%1,2)	135,44	<0,001
<i>Sadece Beyin</i>	5 (%2,3)	4 (%80,0)	36,40	
<i>Sadece Kemik</i>	8 (%3,8)	2 (%25,0)	84,78	
<i>Diğer</i>	34 (%16,0)	20 (%58,8)	62,39	
2. Primer				
<i>Yok</i>	200 (%93,9)	24 (%12,0)	119,46	0,82
<i>Var</i>	13 (%6,1)	4 (%30,8)	86,83	

Takiplerde gelişen metastaz yerleri açısından olgular metastaz gelişmeyen, sadece beyin metastazı gelişen, sadece kemik metastazı gelişen ve diğer olarak gruplandırıldığında, GSK üzerine istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Tek tek karşılaştırıldığında sadece kemik metastazı olanlar sadece beyin metastazı olanlara göre istatistiksel anlamlı daha uzun ortalama GSK süresine sahip bulunmuştur ($p=0,031$). Diğer bölgelere metastaz olanlarla sadece kemik ($p=0,108$) ya da sadece beyin metastazı ($p=0,107$) olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Metastaz gelişmeyen olgular sadece kemik ($p<0,001$), sadece beyin ($p<0,001$) ve diğer ($p<0,001$) olgulara göre istatistiksel anlamlı daha uzun ortalama GSK süresine sahip bulunmuşlardır.

Tek değişkenli analizle değerlendirilemeyen metrik veriler; tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, boy, kilo, BMI, VYA, menarş yaşı, emzirme süresi, ilk doğum yaşı, günlük sigara kullanım adedi, sigara kullanım yılı, KT sonrası boyut ve KT sonrası metastatik lenf nodu sayısı çok değişkenli analize dahil edilmiştir.

GSK üzerine istatistiksel anlamlı olarak etkili olan faktörler ve metrik veriler çok değişkenli analiz yöntemi ile irdelendiğinde; etyolojik faktörlerden VYA, menarş yaşı, ilk canlı doğum yaşı, emzirme süresi, sigara kullanımı, BMI (kg/m^2) risk faktörü olarak seçilmiş ve çok değişkenli analize dahil

edilmiştir; ancak bu değişkenler risk faktörü olarak bulunmamış ve bu değişkenleri içeren çok değişkenli analiz anlamlı bulunmamıştır ($p=0,938$).

GSK üzerinde etkili olarak belirlenen prognostik faktörlerden; taraf, cerrahi şekli, patoloji, boyut, cerrahiyle çıkarılan metastatik lenf nodu sayısı, klinik olarak evrelendirilen lenf nodu, EKY, nüks, metastaz değişkenlerini içeren çok değişkenli analiz anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Analiz sonucunda final adımında elde edilen COX regresyon modelinde yer alan değişkenler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo-17: GSK üzerine etkili prognostik faktörlerin çok değişkenli analizi final adımı

Prognostik Faktör	B	HR(%95CI)	P-değeri
Boyut	–	–	0.053
Evre	1.71	5.54(1.14:26.92)	0.034
Metastaz			
Yok		Referans	
Var	–	–	0.070

Cox regresyon modeli anlamlıdır ($p<0.001$); HR:Hazard ratio

Analiz sonucunda final adımında elde edilen COX regresyon modelinde yer alan değişkenler boyut, evre ve metastazdır. Analiz sonucuna göre metastazın GSK üzerinde bağımsız risk faktörü olmadığı ($p=0,070$), evre artışının GSK üzerinde 5,54 katlık bir risk oluşturduğu ($p=0,034$), boyut artışının ise sınırda anlamlı ($p=0,053$) olmakla birlikte GS üzerinde 1,17 katlık risk oluşturduğu bulunmuştur.

Neoadjuvan tedavi alan grup ayrı olarak çok değişkenli analiz ile irdelendiğinde; KT sonrası boyut, KT sonrası N ve KT sonrası M değişkenleri çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Bu değişkenleri içeren çok değişkenli analiz anlamlı bulunmamıştır.

II.B. Hastaliksız Sağkalım

Olgulardan elde edilen veriler HSK açısından istatistiki olarak irdelendiğinde; ortalama HSK 62,79 ($\pm 3,22$) aydır. 6 olgunun HSK verilerine ulaşılamamış analizler 216 olgunun verisiyle gerçekleştirilmiştir.

Olguların meme kanserine etyolojisinde yer alabilecek kişisel özellikleri ve GSK verileri tablo-18'de verilmiştir.

Tablo-18: Etyolojik faktörler ve HSK analizi

Etyolojik Faktörler	Olgu Sayısı (%)	Nüks-Met (%)	HSK (Ay)	p Değeri
BMI				
<18,5	6 (%2,8)	1 (16,7)	88,00	0,797
18,5-24,9	104 (%48,2)	32 (%30,5)	87,20	
25-29,9	73 (%34,4)	18 (%24,0)	97,06	
30,34,9	23 (%10,6)	6 (%26,1)	84,32	
35-39,9	8 (%4,1)	2(%22,2)	88,50	
O. Kontraseptif				
Yok	186 (%87,2)	52 (%27,4)	94,93	0,354
Var	27 (%12,8)	5 (%17,9)	94,74	
Hormon K.				
Yok	196 (%91,9)	52 (%13,1)	97,20	0,787
Var	17 (%8,1)	5 (%3,7)	65,35	
Aile yks				
Yok	139 (%64,3)	41 (%28,9)	90,01	0,221
1. Der. Meme	14 (%6,3)	4 (%28,6)	93,07	
2. Der. Meme	16 (%7,2)	7 (%43,8)	67,84	
1. Der. Malign	36 (%17,2)	6(%15,8)	94,92	
2. Der. Malign	11 (%5,0)	2 (%18,2)	100,80	
Sigara				
Yok	148 (%68,3)	40 (%26,5)	93,63	0,861
Var	68 (%31,7)	20 (%28,6)	90,85	
Alkol				
Yok	218 (%98,6)	58 (%26,6)		
Var	3 (%1,4)	1 (%33,3)		
BRCA1				
Yok	63 (%96,9)	16 (%25,4)		
Var	2 (%3,1)	0 (%0,0)		
BRCA2				
Yok	64 (%98,5)	16 (%25,0)		
Var	1 (%1,5)	0 (%0,0)		
PALB2				
Yok	53 (%92,3)	11 (%20,8)		
Var	4 (%7,7)	2 (%0,50)		

Kişisel özelliklerin HSK üzerindeki etkisine bakıldığında; BMI'nın ortalama HSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p=0,797$). Morbid obez sadece bir olgu olduğu için istatistiksel hesaplama dahil edilmemiştir. Yani 40 yaş ve altı meme kanserli kadın olguların zayıf, normal, fazla kilolu, obez veya aşırı kilolu olmalarının ortalama HSK üzerine istatistiki olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır.

OKS kullanımı ve HSK verilerine ulaşılan 213 olgu değerlendirilmiş OKS kullanımının HSK üzerine istatistiki olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p=0,354$)

Daha önceden herhangi bir sebeple (üremeye yardımcı teknikler vs.) hormon tedavisi alan ve HSK verilerine ulaşılan 213 olgu irdelendiğinde; hormon tedavisi alanların HSK üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p=0,787$).

216 olgunun ailesel özellikleri irdelendiğinde; aile öyküsünün HSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p=0,221$). Yani 1. veya 2. derece akrabalarında meme kanseri veya meme kanseri dışı malignite öyküsü bulunanlarla bulunmayanların HSK süreleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Olguların sigara kullanımının HSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p=0,861$).

Alkol kullanan olgu sayısı sadece 3 olduğu için, olguların alkol kullanım özelliklerinin HSK üzerine etkisi istatistiksel olarak irdelenememiştir.

BRCA1 mutasyonuna sahip yalnız 2 olgu, BRCA2 mutasyonuna sahip yalnız 1, PALB2 mutasyonuna sahip yalnız 4 olgu olduğu için olguların genetik özelliklerinin HSK üzerine etkisi istatistiki olarak irdelenememiştir.

Olguların boy, kilo, menarş yaşı, ilk doğum yaşı, emzirme süresi ve BMI verileri metrik veriler olması sebebiyle univariate analiz yapılamamış, multivariate analize dahil edilmiştir. Ancak bunlarının hiçbirinin HSK üzerine anlamlı etkisi bulunamamıştır.

Olguların prognostik özelliklerinin HSK üzerine etkisi analiz edilmiş ve tablo-19'da özetlenmiştir.

Tablo-19: Prognostik faktörler ve HSK analizi

Prognostik Faktörler	Olgu Sayısı (%)	Nüks-Met (%)	HSK (Ay)	p-değeri
Taraf				
<i>Sağ</i>	116 (%53,8)	30 (%25,2)	98,96	<0,001
<i>Sol</i>	92(%42,5)	22 (%23,4)	95,35	
<i>Bilateral</i>	8 (%3,6)	8 (%100)	18,88	
Multisentrisite				
<i>Yok</i>	184 (%85,9)	41 (%21,7)	101,04	<0,001
<i>Var</i>	31 (%14,1)	18 (% 58,1)	56,29	
Multifokalite				
<i>Yok</i>	169 (%79,1)	44 (%25,3)	97,85	0,195
<i>Var</i>	46 (%20,9)	15 (%32,6)	78,48	
Patoloji				
<i>IDC</i>	175 (%84,8)	45 (%25,1)	97,11	0,048
<i>ILC</i>	12 (%5,7)	6 (%50,0)	54,21	
<i>Diğer</i>	19 (%9,5)	7 (%35)	79,30	
Grade				
<i>Grade 1</i>	19 (%11,4)	5 (%23,8)	94,12	0,761
<i>Grade 2</i>	78 (%43,5)	22 (%27,5)	89,76	
<i>Grade 3</i>	83 (%45,1)	21 (%25,3)	97,59	
T Evresi				
<i>T1</i>	60 (%28,8)	13 (%3,3)	92,99	<0,001
<i>T2</i>	113 (%53,4)	24 (%9,0)	104,54	
<i>T3</i>	22 (%10,1)	7 (%19,0)	89,50	
<i>T4</i>	13 (%6,3)	12 (%69,2)	14,85	
N Evresi				
<i>N0</i>	80 (%38,9)	9 (%11,0)	120,65	<0,001
<i>N1</i>	58 (%28,0)	13 (%22,0)	99,71	
<i>N2</i>	41 (%20,4)	18 (%41,9)	68,59	
<i>N3</i>	27 (%12,8)	15 (%55,6)	47,00	
M Evresi				
<i>M0</i>	194 (%91,5)	40 (%20,6)	104,97	0.017
<i>M1</i>	18 (%8,5)	17 (%94,4)	2,89	
EKY				
<i>Yok</i>	142 (%67,1)	27 (%18,6)	111,32	0,001
<i>Var</i>	69 (%32,9)	29 (%40,8)	75,64	
Lenf Nodu Sayısı				
<i>0</i>	60 (%51,7)	6 (%10,0)	120,59	<0,001
<i>1-3</i>	24 (%20,7)	1 (%4,2)	122,67	
<i>4-7</i>	10 (%8,6)	5 (%50,0)	67,91	
<i>>7</i>	22 (%19)	9 (%40,9)	66,33	
Klinik Lenf N.				
<i>Yok</i>	22 (%22,7)	1 (%4,5)	100,50	<0,001
<i>Axilla mobil</i>	48 (%48,5)	16 (%14,9)	80,30	
<i>Axilla Fikse</i>	16 (%16,5)	9 (%18,8)	61,49	
<i>Axilla + Diğer</i>	12 (%12,4)	9 (%41,7)	17,50	
Tanıda Met. Yeri				
<i>Yok</i>	196 (%92,2)	42 (%20,9)	103,99	<0,001
<i>Kemik</i>	8 (%3,7)	7 (%87,5)	6,5	
<i>Kemik+ Diğer</i>	4 (%1,8)	4 (%100,0)	0	
<i>Diğer</i>	5 (%2,3)	5 (%100,0)	0	

Evre				
1	34 (%16,1)	4 (%11,8)	95,72	<0,001
2	92 (%45,0)	11 (%11,6)	117,23	
3	62 (%30,3)	23 (%35,9)	82,85	
4	18 (%8,5)	17 (%94,4)	2,89	
Lİ				
Yok	139 (%70,6)	30 (%21,1)	103,25	0,019
Var	58 (%29,4)	22 (%37,3)	79,45	
Pnİ				
Yok	164 (%82,7)	36 (%21,6)	103,52	0,002
Var	34 (%17,3)	16 (%45,7)	67,89	
Vvİ				
Yok	181 (%92,0)	46 (%24,9)	98,48	0,572
Var	16 (%8,0)	5 (%31,3)	76,43	
İnsitu				
≤%25	134 (%68,2)	31 (%22,6)	103,85	0,315
>%25	63 (%31,8)	19 (%29,7)	87,52	
ER				
Negatif	55 (%25,8)	18 (%32,1)	94,38	0,555
Pozitif	158 (%74,2)	40 (%24,8)	87,70	
PR				
Negatif	81 (%37,3)	26 (%32,1)	91,45	0,145
Pozitif	132 (%62,7)	32 (%23,5)	95,70	
CerbB2				
0	101 (%47,5)	22 (%21,4)	105,01	0,288
1	35 (%16,6)	12 (%33,3)	83,60	
2	18 (%8,3)	6 (%33,3)	84,39	
3	59 (%27,6)	18 (%30,0)	85,35	

Tanı anında hastalığın sağ, sol veya bilateral olmasının HSK üzerine istatistiki olarak anlamlı etkisi bulunmaktadır ($p<0,001$). Taraf verisi kendi içerisinde tek tek karşılaştırıldığında sağ veya sol meme kanseri olmanın HSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p=0,715$). Bilateral meme kanserli olguların ortalama HSK süreleri sağ meme kanserli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Bilateral meme kanserli olguların ortalama HSK süreleri sol meme kanserli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Multisentrisite ve HSK verilerine ulaşılabilen 215 olgu irdelendiğinde; multisentrisitenin HSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı negatif etkisi bulunduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Multifokalite ve HSK verilerine ulaşılabilen 215 olgu irdelendiğinde; multifokal tümöre sahip olmanın HSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmadığı görülmüştür ($p=0,195$).

Olgular histopatolojik tipine göre istatistiksel olarak irdelendiğinde; insitu karsinom ve müsinöz karsinom olgu sayılarının azlığı sebebiyle istatistiksel analize dahil edilmemişlerdir. Olguların IDC, ILC ve diğer patolojik tipte olmalarının HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturduğu saptanmıştır ($p=0,048$). IDC ve ILC patolojisine sahip olanlar karşılaştırıldığında; IDC patolojisine sahip olanların ortalama HSK sürelerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,021$). IDC ve diğer grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,206$). ILC ve diğer grubu arasında HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,522$).

Tümörünün grade ve HSK verisine ulaşılan 180 olgu karşılaştırıldığında; grade I, grade II veya grade III tümöre sahip olmanın HSK üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı saptanmıştır ($p=0,761$).

T evresi ve HSK verilerine ulaşılabilen 208 olguya bakıldığında; Tis grubu sadece 3 olgu içerdiği için istatistiki analize dahil edilmemiştir. Olguların T1, T2, T3, T4 olmalarının HSK üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Tek tek karşılaştırıldıklarında T1 ve T2 olgular arasında HSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,856$). T1 ve T3 olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,527$). T1 ve T4 olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). T2 ve T3 olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,447$). T2 ve T4 olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). T3 ve T4 olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$). Yani T4 tümöre sahip olanların ortalama HSK süresi diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktür.

N evresi ve HSK verilerine ulaşılabilen 206 olguya bakıldığında; olguların N0, N1, N2 veya N3 olmalarının HSK üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Tek tek karşılaştırıldıklarında; N0 ile N1 olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,091$). N0 ile N2 olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). N0 ile N3 olgular arasında da istatistiksel anlamlı fark

saptanmıştır ($p<0,001$). N1 ve N2 olgular arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,028$). N1 olgularla N3 olgular arasında da istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). N2 ve N3 olgular arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,119$).

M evresine bakıldığında; tanıda uzak metastaza sahip olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı HSK farkı saptanmıştır, metastatik olanların olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ortalama HSK süresine sahip olduğu bulunmuştur ($p=0,017$).

Öncelikle cerrahi uygulanmayıp klinik olarak evrelendirilen ve HSK verisine ulaşılan 98 olguya bakıldığında; klinik olarak metastatik lenf nodu saptanmayan olgular, sadece aksillada mobil lenf nodu olan olgular, sadece aksillada fikse lenf nodu olan olgular, aksilla+diğer lokal lenf nodu metastazı olan olgular olarak gruplandırılmıştır ve HSK açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Tek tek karşılaştırıldıklarında; klinik olarak metastatik lenf nodu saptanmayan olgular ve sadece aksillada mobil lenf nodu olan olgular arasında HSK açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,012$). Klinik olarak metastatik lenf nodu saptanmayan olgular ve sadece aksillada fikse lenf nodu olan olgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$). Klinik olarak metastatik lenf nodu saptanmayan olgular ve aksilla+diğer lokal lenf nodu metastazı olan olgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Sadece aksillada mobil lenf nodu olan olgular ve sadece aksillada fikse lenf nodu olan olgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,312$). Sadece aksillada mobil lenf nodu olan olgular ve aksilla+diğer lokal lenf nodu metastazı olan olgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$). Sadece aksillada fikse lenf nodu olan olgular aksilla+diğer lokal lenf nodu metastazı olan olgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,021$).

Tanı anındaki metastaz bölgelerinin HSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmuştur ($p<0,001$). Tanı anında metastazı olmayan olgular, sadece kemik metastazı olan ($p<0,001$), kemik+diğer bölge metastazı olan ($p<0,001$) ve kemik dışı diğer bölgelere metastazı olan ($p<0,001$) olgulara

göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ortalama HSK süresine sahiptir. Sadece kemik metastazı olan olgularla, kemik+diğer bölge metastazı olan ($p=0,294$) ve kemik dışı diğer bölgelere metastazı olan ($p=0,243$) olgular arasında HSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Kemik dışı diğer bölgelere metastazı olan olgularla kemik+diğer bölgelere metastaz olan olgular hiçbir olgunun, hastalıksız sağkalımı olmadığı için karşılaştırılamamıştır.

Öncelikle cerrahi uygulanan olgular çıkan metastatik lenf nodu sayısına göre 0, 1-3, 4-7, >7 şeklinde gruplandırıldığında, HSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Tek tek karşılaştırıldığında ise; metastatik lenf nodu saptanmayan grupla, 1-3 arası metastatik lenf nodu saptanan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,251$). Metastatik lenf nodu saptanmayan grupla, 4-7 arası metastatik lenf nodu saptanan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,005$). Metastatik lenf nodu saptanmayan grupla, >7 metastatik lenf nodu saptanan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). 1-3 arası metastatik lenf nodu saptanan grupla, 4-7 arası metastatik lenf nodu saptanan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). 1-3 arası metastatik lenf nodu saptanan grupla, >7 metastatik lenf nodu saptanan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). 4-7 arası metastatik lenf nodu saptanan grupla, >7 metastatik lenf nodu saptanan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,985$).

AJCC 2010'a göre evrelendirilen ve HSK verilerine ulaşılan 206 olgu irdelendiğinde; evrenin HSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmuştur ($p<0,001$). Evre I ve II arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,951$). Evre I ve III arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,015$). Evre I ve IV arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Evre II ve ve III arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Evre II ve ve IV arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Evre III ve ve IV arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Bulgularımız gösteriyor ki; erken evre (Evre I ve II) olgular

arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış bunun dışında tüm evreler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

EKY ve HSK verilerine ulaşılan 211 hasta irdelendiğinde; EKY varlığında ortalama HSK süresi istatistiksel anlamı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,001$).

Lenfatik invazyonun HSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi saptanmıştır ($p=0,019$). PNI'nın HSK üzerinde istatistiksel anlamlı fark oluşturduğu saptanmıştır ($p=0,002$). Venöz vasküler invazyon varlığında ortalama HSK süresi azalırken, istatistiksel anlamlı etkisi saptanmamıştır ($0,572$). İnsitu tümör yüzdesinin ($p=0,315$), ER'nin ($p=0,555$), PR'nin ($p=0,145$), CerbB2'nin 0,1+,2+,3+ olmasının ($p=0,288$) HSK üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Uygulanan tedavilerin HSK üzerine etkisi irdelendiğinde; uygulanan cerrahi şeklinin HSK üzerine anlamlı etkisi bulunmuştur ($p<0,001$). MKC+SLNB uygulanan olguların ortalama HSK süresi en yüksek bulunmuştur. Tek tek irdelendiğinde MKC+SLNB ve MKC+AD uygulanan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,058$). MKC+SLNB uygulanan olgularla MRM uygulanan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). MKC+SLNB uygulanan olgularla diğer cerrahi yöntemler uygulanan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,018$). MKC+AD uygulanan olgularla MRM uygulanan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,007$). MKC+AD uygulanan olgularla diğer cerrahi yöntemler uygulanan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,542$). Cerrahi sınır açısından irdelendiğinde GSK' dan farklı olarak, HSK üzerinde istatistiksel anlamlı fark oluşturduğu bulunmuştur ($p=0,012$)

Tablo-20: Uygulanan tedaviler ve HSK analizi

Tedaviye Ait Faktörler	Olgu Sayısı (%)	Nüks-Met (%)	HSK (Ay)	p Değeri
Cerrahi Şekli				
<i>MKC+SLNB</i>	85 (%39,3)	10 (%11,6)	120,34	<0,001
<i>MKC+AD</i>	56 (%26,0)	14 (%24,6)	88,90	
<i>MRM</i>	58 (%26,5)	29 (%50,0)	65,98	
<i>Diğer</i>	17 (%8,2)	5 (%27,8)	96,51	
Cerrahi Sınır				
<i>Negatif</i>	206 (%97,2)	53 (%25,1)	98,51	0,012
<i>Pozitif</i>	6 (%2,8)	4 (%66,7)	39,67	
KT Sıra				
<i>Yok</i>	10 (%4,7)	2 (%2,0)	105,13	0,003
<i>Neoadjuvan</i>	87 (%40,7)	32 (%36,8)	73,68	
<i>Adjuvan</i>	101 (%47,2)	17 (%16,0)	111,99	
<i>Neoadjuvan+Adjuvan</i>	16 (%7,5)	8 (%50,0)	68,29	
KT Ajanı				
<i>FEC</i>	42 (%21,0)	3 (%6,7)	127,41	<0,001
<i>ACT</i>	41 (%20,5)	13 (%31,7)	77,55	
<i>FEC+Doseetaksel</i>	48 (%24,0)	5 (%10,4)	109,78	
<i>AC+Paklitaksel</i>	8 (%4,0)	1 (%11,1)	72,14	
<i>AC</i>	9 (%4,5)	0 (%0,0)		
<i>Multiple</i>	52 (%26,2)	33 (%63,5)	43,09	
Hormonoterapi				
<i>Yok</i>	53 (%25,0)	15 (%28,3)	98,22	0,674
<i>Tamoksifen</i>	40 (%20,3)	11 (%25,6)	93,02	
<i>Tamoksigen+LHRH</i>	105 (%50)	25 (%23,6)	97,43	
<i>Diğer</i>	10 (%4,7)	4 (%40,0)	57,93	
Herceptin				
<i>Almadı</i>	148 (%69,3)	33 (%21,9)	104,84	0,003
<i>Aldı</i>	67 (%30,7)	26 (%38,8)	70,46	
RT Şekli				
<i>Almadı</i>	6 (%2,7)	2 (%33,3)	34,00	<0,001
<i>MKC sonrası</i>	137 (%63,3)	12 (%8,6)	124,17	
<i>Mastektomi Sonrası</i>	31 (%14,5)	13 (%40,6)	79,14	
<i>Palyatif</i>	24 (%10,9)	23 (%95,8)	24,71	
<i>2. Seri RT</i>	5 (%2,3)	5 (%100,0)	16,00	
<i>Dış Merkez RT</i>	13 (%6,3)	5 (%35,7)	83,65	

KT verilerine bakıldığında; olguların KT sırası olarak KT hiç almamasının, NAK almasının, adjuvan KT almasının veya NAK+adjuvan KT almasının HSK üzerine anlamlı etkisi saptanmıştır (p=0,003). Gruplar tek tek karşılaştırıldığında KT almayan grupla NAK (p=0,059) alan grup arasında, adjuvan KT alan grup arasında (p=0,995) ve NAK+adjuvan (0,195) alan grup arasında istatistiksel anlamlı HSK farkı saptanmamıştır. NAK alan grupla adjuvan KT alan grup arasında istatistiksel anlamlı HSK farkı saptanmıştır (p=0,001), adjuvan KT alan grubun HSK'si daha iyi bulunmuştur. NAK alan grupla NAK+adjuvan KT alan grup arasında istatistiksel anlamlı HSK farkı

saptanmamıştır ($p=0,746$). Adjuvan KT alan grup NAK+adjuvan KT alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi HSK' ye sahip bulunmuştur ($p=0,005$).

KT uygulanan ve HSK verisine ulaşıp istatistiksel analize dahil edilen 200 olgunun KT ajanları karşılaştırıldığında ise olgular arasında HSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). FEC uygulanan olgular, ACT uygulanan olgulara göre istatistiksel olarak daha yüksek ortalama HSK süresine sahiptir ($p=0,04$). Bunun yanında FEC uygulanan olgularla FEC+dosetaksel ($p=0,543$), AC+paklitaksel ($p=0,473$) ve AC ($p=0,453$) uygulanan olgular arasında HSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. FEC ile multiple KT rejimi uygulanan olgular karşılaştırıldığında FEC uygulanan olgular istatistiksel olarak daha yüksek ortalama HSK süresine sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). ACT uygulanan olgular FEC+dosetaksel uygulanan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük ortalama HSK süresine sahiptir ($p=0,002$). ACT uygulanan olgularla AC+paklitaksel ($p=0,517$), AC ($p=0,077$), KT rejimi uygulanan olgular arasında HSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır, bunun yanında ACT alan olguların ortalama HSK süresi multiple KT rejimi alan olgulara göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). FEC+dosetaksel uygulanan olgularla AC+paklitaksel ($p=0,299$), AC ($p=0,504$) uygulanan olgular arasında HSK açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. FEC+Dosetaksel uygulanan olguların ortalama HSK süreleri multiple KT rejimi uygulanan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). AC+paklitaksel ve AC alan olgular arasında istatistiksel anlamlı HSK farkı saptanmamıştır ($p=0,257$). AC+paklitaksel alan olgular multiple KT rejimi alan olgulara göre istatistiksel anlamlı daha uzun ortalama HSK süresine sahiptir ($p=0,044$). AC alan olguların hiçbirinde nüks veya metastaz gelişmediği için ortalama HSK verilememiştir. Ancak multiple KT rejimi alan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi HSK'ye sahip bulunmuştur ($p=0,004$).

Hormonoterapi ajanı almaması, sadece tamoksifen alması, tamoksifen+LHRH analogu alması veya bunların dışında hormonoterapi

alması arasında HSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,647$).

Herceptin uygulanmasının GSK üzerine olan etkisinden farklı olarak HSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi saptanmıştır ($p=0,003$).

Olgular uygulanan RT şekillerinin HSK üzerine istatistiksel anlamlı fark oluşturduğu saptanmıştır ($p<0,001$). RT almayanlar, MKC sonrası RT alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük HSK'ye sahiptir ($p=0,12$). RT almayanlarla mastektomi sonrası RT ($p=0,895$), palyatif ($p=0,075$), 2. seri ($p=0,144$) ve dış merkezde ($0,817$) RT alanlar arasında HSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. MKC sonrası RT alanlarla, mastektomi sonrası RT alanlar, ($p<0,001$) ancak palyatif ($p<0,001$), 2. seri ($p<0,001$) ve dış merkezde ($0,007$) RT alanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış, MKC sonrası RT alan olgularda HSK daha iyi bulunmuştur. Mastektomi sonrası RT alanlarda, palyatif RT ($p<0,001$), 2. seri ($p=0,003$) RT alanlara göre HSK istatistiksel anlamlı olarak daha iyi bulunurken; dış merkezde ($p=0,792$) RT alanlara göre istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Palyatif RT alanlarla, 2. seri ($p=0,570$) RT alanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken; dış merkezde RT ($p=0,001$) alanlarla saptanmış, dış merkezde RT alanların HSK'si istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur. 2.seri RT alanlar ile dış merkezde RT alanlar arasında da istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,003$), dış merkezde RT alanların HSK'si istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur.

NAK ile tedaviye başlanan ve sonrasında tekrar evrelendirilen olgular kendi içerisinde irdelendiğinde; KT sonrası T1, T2, T3, T4, T1mi+Tis olgular arasında HSK açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Tek tek karşılaştıklarında T1mi+Tis olan olgularla T1 ($p<0,001$), T2 ($p=0,008$) olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Tahmin edilenin aksine T1 ve T2 olguların ortalama HSK süreleri daha uzun bulunmuştur. T1mi+Tis olgularla T3 ($p=0,94$) ve T4 ($p=0,149$) arasında istatistiksel anlamlı HSK farkı saptanmamıştır. T1 olgularla T2 ($p=0,048$), T3 ($p=0,020$), T4 ($p<0,001$) olgular arasında istatistiksel anlamlı HSK farkı saptanmış, T1

olguların HSK'si istatistiksel anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. T2 olgularla T3 (p=0,756) olgular arasında istatistiksel anlamlı HSK farkı saptanmamış, T4 (p=0,001) olgulara göre istatistiksel anlamlı daha uzun ortalama HSK süresi saptanmıştır. T3 olgularla T4 (p=0,010) olgular arasında istatistiksel anlamlı HSK farkı saptanmıştır ve T3 olgular HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur.

NAK sonrası metastatik olgular, metastatik olmayanlara göre istatistiksel anlamlı daha düşük HSK'ya sahiptir (p<0,001).

NAK sonrası opere olgulardaki KT yanıtına bakıldığında olgu sayılarının azlığı sebebiyle sadece KT yanıtı 3 ve KT yanıtı 4 olan olgular karşılaştırılabilmiş, istatistiksel anlamlı HSK farkı saptanmamıştır (p=0,474). NAK uygulanan olgulara ait veriler ve HSK analizi tablo-21'de özetlenmiştir.

Tablo-21: NAK uygulanan olgular ve HSK analizi

NAK Faktörleri	Olgu Sayısı (%)	Nüks-Met (%)	HSK (Ay)	p Değeri
NAK Sonrası T				
T1	33 (%37,5)	5 (%15,2)	99,13	<0,001
T2	24 (%27,3)	8 (%33,3)	76,14	
T3	10 (%11,4)	4 (%40,0)	66,50	
T4	5 (%5,7)	5 (%100,0)	6,80	
T1mi+Tis	16 (%18,2)	11 (%68,8)	22,31	
NAK sonrası Met.				
Yok	85 (%91,4)	26 (%30,6)	82,52	<0,001
Var	8 (%8,6)	8 (%100)	0,00	
NAK Yanıt				
3	21 (%63,6)	8 (%38,1)	37,53	0,474
4	12 (%36,4)	3 (%25,)	53,25	

Takiplerde, gelişen metastaz yerleri açısından olgular metastaz gelişmeyen, sadece beyin metastazı gelişen, sadece kemik metastazı gelişen ve diğer olarak gruplandırıldığında, HSK üzerine istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Tek tek karşılaştırıldığında metastaz gelişmeyen olgular sadece kemik (p<0,001), sadece beyin (p<0,001) ve diğer (p<0,001) olgulara göre istatistiksel anlamlı daha uzun ortalama HSK süresine sahip bulunmuşlardır. Sadece kemik metastazı olan olgularla, sadece beyin metastazı (p=0,055) olan olgular, diğer (p=0,470) olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece beyin metastazı

olan olgularlada diğ er (p=0,85) metastatik olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Olguların takip verileri ve HSK analizi tablo-22'de gösterilmiştir.

Tablo-22: Takip verileri ve HSK analizi

Takip Verileri	Olgu Sayısı (%)	Nüks-Met (%)	HSK (Ay)	p Değ eri
Metastaz Yeri				
<i>Yok</i>	166 (%77,4)	10 (%1,2)	125,53	<0,001
<i>Sadece Beyin</i>	5 (%2,3)	5 (%100,0)	6,00	
<i>Sadece Kemik</i>	9 (%4,1)	9 (%100,0)	28,44	
<i>Diğ er</i>	36 (%16,3)	36 (%100,0)	19,08	
2. Primer				
<i>Yok</i>	203 (%93,6)	56 (%27,2)	95,90	0,693
<i>Var</i>	13 (%6,4)	4 (%28,6)	73,86	

Tek değ işkenli analizle değ erlendirilemeyen metrik veriler; tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, boy, kilo, BMI, VYA, menarş yaşı, emzirme süresi, metastaz, KT sonrası metastatik N sayısı çok değ işkenli analize dahil edilmiştir.

HSK üzerine etkili olarak belirlenen faktörler ve metrik veriler çok değ işkenli analiz yöntemi ile irdelendiğ inde; etyolojik faktörlerden VYA, menarş yaşı, ilk canlı doğ um yaşı, emzirme süresi, sigara kullanımı, BMI (kg/m²) risk faktörü olarak seç ilmiş ve çok değ işkenli analize dahil edilmiştir; ancak bu değ işkenler anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır ve bu değ işkenleri içeren çok değ işkenli analiz anlamlı bulunmamıştır.

HSK üzerinde etkili olarak belirlenen prognostik faktörlerden; taraf, cerrahi şek li, patoloji, boyut, cerrahiyle çıkarılan metastatik lenf nodu sayısı, klinik olarak evrelendirilen lenf nodu, EKY, nüks, metastaz değ işkenlerini içeren çok değ işkenli analiz anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Analiz sonucunda final adımında elde edilen COX regresyon modelinde yer alan değ işkenler tablo-23'de verilmiştir.

Tablo-23: HSK üzerine etkili prognostik faktörlerin çok değişkenli analizi final adımı

Prognostik Faktör	B	HR(95%CI)	p-değeri
Boyut	-	-	0.202
T			
T1		Referans	
T2	-	-	0,942
T3	-	-	0,565
T4	-	-	0,804
N			
N0		Referans	
N1	1,46	4,29(1,13:16,27)	0.032
N2	1,65	5,21(1,03:26,45)	0.047
N3	-	-	0,181
Ekstra Kapsüler İnv.			
Yok		Referans	
Var	-	-	0.658
EVRE			
1		Referans	
2	-	-	0,150
3	-	-	0,488
4	2,58	13,25(2,21:79,10)	0.005
Lenfatik İnvazyon			
Yok		Referans	
Var	-	-	0.733

Cox regresyon modeli anlamlıdır ($p < 0.001$); HR:Hazard ratio

Analiz sonucunda final adımında elde edilen COX regresyon modelinde yer alan değişkenler boyut, T, N evre, EKY ve lenfatik invazyondur. Final adımındaki regresyon modelinde N' in 1 olmasının 0'a göre HSK üzerinde 4,29 katlık ($p=0,032$) ve 2 olmasının 5,21 katlık ($p=0,047$) risk oluşturduğu

gözlemlenmiştir. Evre 4 olması referans kategori olarak alınan Evre 1'e göre HSK üzerinde 13,25 katlık risk artışı oluşturduğu gözlemlenmiştir (p=0,005).

Neoadjuvan tedavi alan grup ayrı olarak çok değişkenli analiz ile irdelendiğinde; KT sonrası boyut, KT sonrası N ve KT sonrası M değişkenleri çok değişkenli analize dahil edilmiştir, regresyon modeli anlamlı bulunmuştur (p=0,009). KT sonrası M1'in M0 a göre 7,46 kat risk oluşturduğu saptanmıştır (p=0,028). Analiz sonucunda final adımında elde edilen COX regresyon modelinde yer alan KT sonrası M tablo-24'de verilmiştir.

Tablo-24: NAK uygulanmış olgularda HSK üzerine etkili faktörlerin çok değişkenli analizi final adımı

	B	HR(95%CI)	p-değeri
KT Sonrası Metastaz			
Yok		Referans	
Var	2,01	7,46(1,25:44,60)	0,028

Cox regresyon modeli anlamlıdır (p=0,009); HR:Hazard ratio

TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen ve ikinci sıklıkla ölüme sebep olan kanserdir (1). Yaş meme kanseri için önemli bir risk faktörüdür; ayrıca tanı yaşı sağ kalımı da etkilemektedir (2). Meme kanseri olgularının %5-7' si 40 yaş altında görülmesine rağmen 25-39 yaş grubu kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir (2-4). Dünya genelinde tarama yöntemlerinin yaygınlaşmasına paralel olarak meme kanseri insidansında artış saptanmaktadır (186). 40 yaş altında ise uluslararası rehberlerde kendi kendine meme muayenesi ve doktor muayenesi dışında önerilen etkin bir tarama yöntemi bulunmamaktadır. Buna rağmen Amerika, Avrupa, Brezilya ve Asya'da yapılan çalışmalarda genç yaştaki meme kanseri insidansın giderek artmakta olduğu bildirilmiştir (6). Meme kanserine bağlı mortalitede, gelişmiş ülkelerde azalma görülmekte ise de özellikle gelişmekte olan düşük ve orta düzeyde milli gelire sahip ülkeler için meme kanseri halen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak gösterilmektedir (186). Ülkemiz de gelişmekte olan ülkeler arasında yer aldığı için meme kanseri halen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımızda durmaktadır.

Meme kanserli olgular arasında genç meme kanserli olgular tanı, tedavi, takip, genetik, estetik, üreme sağlığı ve psikososyal destek açısından daha özel bir yere sahiptir. Gençler daha ileri evrelerde tanı almakta, tümörleri daha yüksek gradeli olmakta, hormon reseptör negatifliği, HER2/Neu over ekspresyonu ve lenfovasküler invazyon daha çok olmaktadır (7-9).

Meme kanseri heterojen bir hastalık grubudur. Meme kanserinde prognostik faktörlerin sağkalıma etkilerinin anlaşılması için öncelikle hastalığın doğal seyrinin ortaya konması ve hiç tedavi edilmemiş hastalarda hastalığın nasıl seyrettiğinin gösterilmesi gerekliliği araştırmacıları bu yöne sevk etmiştir. Bloom ve ark. 1805-1933 yılları arasında Middlesex hastanesinde yaptığı 250 olgu serilik bir araştırmalarında; cerrahi, hormonoterapi ya da kemoterapi uygulanmamış hastalardan %18'nin 5 yıl, %4'nün ise 10 yıl kadar yaşaması meme kanserinde sağkalımın çok çeşitli

değişkenlere bağlı olduğunu ve tedavi edilmese bile bazı olgularda sağkalımın uzayabileceğini göstermiştir (187). Bu sebeple hastaların bireysel olarak ele alınması, prognostik faktörlerin dikkatle irdelenmesi ve tedavi kararlarının alınması gerekmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar meme kanserinde çeşitli risk faktörleri ortaya koymuştur, bunlardan en önemlisi kadın cinsiyettir, olguların %99'u kadındır (16). Çalışmamıza sadece kadın olgular dahil edildiği için erkek olguların sayısına bakılmamış, dolayısıyla bir karşılaştırılma yapılmamıştır.

Meme kanseri için en önemli ikinci risk faktörü yaştır. Olguların %95'ini 40 yaş üzeri kadınlar oluşturmaktadır (16). Çalışmamıza 40 yaş ve altı kadınlar dahil edilmiştir. Birimize başvuran kadınların ise %9,3'ü 40 yaş ve altıdır. Dolayısıyla oranlar benzerlik göstermekle birlikte birimize başvuran genç olgu oranı literatüre göre daha yüksektir.

Meme kanserli kadınların %15'inden daha azında aile hikayesi vardır. Bunların ortalama %5-10'unda ise aile hikayesi olmakla birlikte kanıtlanmış genetik yatkınlığı yoktur (188). Çalışmamızda ise 1. veya 2. derece akrabalarda meme veya meme dışı malignite saptanmasının GSK ve HSK üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır. Bunda aile öyküsünün yeterli sorgulanmamasının, hatırlama hatalarının ve kayıt eksikliklerinin de etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Meme kanseri tanısı alan hastalarda meme ve/veya over kanseri için aile öyküsü olabilse de tüm meme kanserlerinin % 10'undan azı germline genetik mutasyonlarla ilişkilidir (189). Olgularımızın neredeyse dörtte üçünde genetik açıdan herhangi bir test yapılmamıştır. Yapılanlardan ise sadece 2 olguda BRCA1, 1 olguda BRCA2, 4 olguda da PALB2 mutasyonları pozitif bulunmuştur. Genetik olarak irdelenen ve pozitif olgu sayısının azlığı sebebiyle istatistikî analiz yöntemleri uygulanamamıştır. Daha geniş ve genetik açıdan daha iyi değerlendirilmiş olgu serilerinde genç olguların değerlendirilmesinin gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmalar obezitenin premenopozal meme kanseri gelişimine karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. 2012 yılında yayınlanan bir meta analizde 40-49 yaş arasındaki kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin normal kilolu

kadınlarla karşılaştırıldığında aşırı kilolularda %14 daha düşük, obezlerde ise %26 daha düşük olduğu bulunmuştur (43). Çalışmamızda GSK ve HSK açısından değerlendirildiğinde BMI'nın tek değişkenli analizde de çok değişkenli analizde de 40 yaş ve altı vakalarda istatistiksel anlamlı etkisi görülmemiştir.

2000 yılında yayınlanan 53 çalışmanın değerlendirdiği meta analizde; ağır alkol alımının (günde 45 gramdan fazla) hiç kullanmayana göre riski 1,46 oranında artırdığı gösterilmiştir. Sigarayla ise meme kanseri arasında ilişki bulunmamıştır (190). Çalışmamızda sigara kullanımı ile HSK ve GSK arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Alkol kullanan sadece 3 (%1,4) olgu olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. Alkol kullanımındaki azlığın sebebinin olguların dini inanç ve sosyokültürel alışkanlıkları ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Mevcut kanıtların birçoğu menopozal hormon tedavisi ile meme kanseri arasında ilişkiyi desteklemektedir. Kombine östrojen-progesteron kullanımı ile riskin daha yüksek olduğu görülmektedir (191-193). Otuz yaşından sonra tek doğum yapan kadınlarda meme kanseri riski 18 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2 ile 5 kat fazladır. Erken menarş (<12 yaş) ve geç menopoz (>55 yaş) meme kanseri riskini arttıran faktörlerdir. Emzirme üzerine veriler çelişkilidir. Uzun süreli emzirmeler riski azaltabilir (194,195). 45 yaş altındaki genç kadınlarda uzun süreli OKS kullanımının etkisini araştıran yedi çalışmanın tümünde meme kanseri riskinde istatistiksel anlamlı bir artış gösterilmiş ve her OKS kullanılan yıl için meme kanseri riskinin % 3,1 arttığı hesaplanmıştır (196). Olgularımız genç yaşta oldukları için menopoz öyküsü sorgulanmamıştır, olguların ortalama menarş yaşı 12,83, ortalama ilk doğum yaşı 19,36 yaş, ortalama emzirme süresi 19,49 aydır. Bu bulgular çok değişkenli analiz ile değerlendirilmiş ancak bu değişkenleri içeren çok değişkenli regresyon modeli anlamlı bulunmamıştır. 28 olgu daha önceden OKS kullanmış, 17 olgu meme kanseri saptanmadan önce hormonal tedavi almıştır, hormonal tedavi çoğu olguda üremeye yardımcı teknikler doğrultusunda kullanılmıştır. OKS ve HRT tek değişkenli analiz ile değerlendirilmiş HSK ve GSK açısından istatistiksel farklılık

oluşturmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda olgu serimizde reproduktif faktörlerin genç meme kanserli olgularda HSK ve GSK açısından etkin rol oynamadığı görülmüştür.

Meme kanserinin etyolojisinde yer aldığı genel kabul görmüş diyet, iyonize radyasyona maruziyet, proliferatif meme hastalığı öyküsü, önceye ait meme kanseri öyküsü, çevresel faktörler ve fiziksel aktivite çalışmamız dahilinde sorgulanmamış ve analiz edilmemiştir. Bu verilerden özellikle hatırlama hatasına sebep olabilecek diyet, çevresel faktörler, fiziksel aktivitenin prospektif çalışmalarla değerlendirilmesinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Olgularımızın ortalama GSK süresi $117,91 \pm 3,34$ ay, ortalama HSK süresi ise $62,79 \pm 3,22$ aydır. 1, 3, 5 ve 10 yıllık GSK ve HSK oranları ise tablo-25'de verilmiştir.

Tablo-25: Yıllara göre GSK ve HSK oranları

Yıllar	GSK (%)	HSK (%)
1 Yıl	100	88
3 Yıl	94,7	78
5 Yıl	84,1	71,2
10 Yıl	78,3	47,9

Tümörün sağ ya da sol memede olması istatistiksel olarak GSK ve HSK açısından fark oluşturmamıştır ancak; bilateral senkron tümör olması HSK ve GSK'yi anlamlı şekilde azaltmıştır. Ortalama GSK sürelerini yarısına, ortalama HSK sürelerini beşte birinden azına düşürmüştür. Bu sebeple genç olgularda meme malignitesi saptandığında karşı meme de çok dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

Olgularımızda multisentrik tümörü olmayanlarda ortalama GSK 120,86 ay iken, HSK 101,04 aydır. Multisentrik tümürlü olgularda ise ortalama GSK 69,74 ay iken HSK 56,29 ay olarak bulunmuştur. İstatistiksel analizde multisentrisitenin ortalama GSK ve HSK süresini neredeyse aynı oranda ve yarısına düşürmesine rağmen GSK üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı ancak HSK üzerinde oluşturduğu görülmüştür.

Unifokal tümörlü olgularda ortalama GSK 118,23 ay ortalama HSK 97, 85 aydır. Multifokal olgularda ise bu değerler 99,1 ve 78,45 aya gerilemektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamaktadır.

Meme tümörlerinin %90'ı invaziv duktal ya da invaziv lobuler karsinomdan oluşur. Duktal tip, meme kanserlerinin %80'ini oluşturur ve tubuler, mikropapiller, medüller gibi alt tiplere ayrılır. Bununla birlikte duktal karsinomaların %80'i hiç bir alt tipe uymayan "not otherwise specified-NOS" olarak isimlendirilen tipten oluşur. Lobular karsinomalar meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturur. Duktal karsinomadan farklı olarak duktus yapısı oluşturmazlar (197). Çalışmalarda klasik tipte lobuler karsinomalar ile invaziv duktal karsinomaların prognozu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (198,199). Bizim çalışmamızdaki genç olgularda ise IDC patolojisi GSK açısından ILC ve diğer gruptan istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. HSK açısından değerlendirildiğinde ise IDC, ILC'ye göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer patolojileri içeren grupla IDC ve ILC karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu 40 yaş ve altı olgularda IDC'nin hem GSK, hem de HSK açısından diğer histolojik tiplere göre iyi prognostik faktör olabileceğini göstermiştir.

Histolojik grade, tümörün farklılaşma düzeyini ölçerek prognoz hakkında bilgi sağlayan önemli bir parametredir. Tümör gradı, Grade I (iyi farklılaşmış), Grade II (orta düzeyde farklılaşmış), Grade III (kötü farklılaşmış) olarak sınıflandırılır ve grade arttıkça prognoz kötüleşmektedir (200). Genç olguların tümörleri daha çok yüksek gradeli olmaktadır (7-9). Bizim olgularımızda da sayı olarak en çok grade III sonra grade II daha sonra grade I tümörlü olgular bulunmaktadır. Literatürün aksine olgularımızda ortalama GSK ve HSK sürelerinin en yüksek Grade III olgularda olduğu ancak istatistiksel olarak grade'in GSK ve HSK üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür.

Tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür (201). Çalışmamızda tümör çapı çok değişkenli analiz ile değerlendirilmiştir ve GSK açısından sınırdan anlamlı bulunmuş ($p=0,053$),

HSK üzerinde anlamlı bulunmamıştır. T evresine bakıldığında ise literatürle uyumlu olarak HSK ve GSK üzerinde anlamlı fark oluşturduğu görülmüştür. Olgular en çok T2 evresinde tanı almış, ortalama GSK ve HSK süreleri en yüksek T2 evresinde görülmüştür. İstatistiksel olarak ise T4 olguların GSK ve HSK'si diğer olgulara göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ve kötü prognostik kriter olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Aksiller lenf nodlarında metastatik tutulum, primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Bir çok klinik çalışmada tutulan nod sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenmiştir (202). Tek değişkenli analizde N evresinin GSK ve HSK üzerinde istatistiksel anlamlı fark oluşturduğu görülmüştür. Çok değişkenli analizde ise GSK açısından fark oluşturmada HSK açısından anlamlı farklılık oluşturmuştur. N0'a göre N1 4,29 kat, N2 5,21 kat risk oluşturmaktadır. Bu veriler doğrultusunda N evresinin genç olgularda da prognoz üzerinde etkili olduğunu, tedavi kararları alırken mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini söyleyebiliriz.

Tanı anında uzak metastaz olması olgularımızda ortalama GSK süresini 123,72 aydan 50,95 aya; ortalama HSK süresini 104,97 aydan 2,89 aya geriletmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tanıdaki metastaz bölgeleri açısından irdelendiğinde ise sadece kemik metastazı olan olgularla, kemik+diğer bölge metastazı olan ve kemik dışı diğer bölgelere metastazı olan olgular arasında GSK ve HSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Yani tanı anında olgularımızda metastaz bölgesine bakılmaksızın metastaz varlığı tek başına kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Evre, olgularımızda hem GSK hem de HSK için anlamlı farklılık oluşturmaktadır. Tek değişkenli analizde evre I ve II olgular (erken evre) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış bunun dışında evre arttıkça prognozun kötüleştiği görülmüştür. Çok değişkenli analizde ise evrenin artışı GSK açısından 1,71 kat risk oluştururken, HSK açısından evrenin IV olması referans değer evre 1'e göre 2,58 kat risk oluşturduğu

görülmüştür. Yani evre 40 yaş altı olgularda önemli bir prognostik faktör özelliği taşımaktadır.

Olgularımızda lenf nodlarında EKY varlığı GSK üzerinde istatistiksel anlamlı fark oluşturmazken; HSK üzerinde oluşturmaktadır. Bu da bize takiplerde 40 yaş altı, EKY pozitif olgularda nüks ve uzak metastaz açısından daha dikkatli olunması gerektiğini söylemektedir.

PNİ, perinörium içerisinde epitel hücrelerinin bulunmasıdır ve malignensinin işareti olarak görülür. Özellikle histolojik derecesi düşük ve iğne biyopsisi gibi materyal sınırlı ise malignensinin tanısında karar verdirici bir faktör olur (203). Bizim olgularımıza bakıldığında ise PNİ, ortalama HSK ve GSK sürelerini azaltmakla birlikte, istatistiksel anlamlı prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

LVI peritümöral bölgede tümör hücrelerinin bulunmasıdır ve birçok çalışmada kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (142). Çalışmamızda ise LI ve VVI ayrı ayrı ele alınmıştır. LI'nin hem GSK hem de HSK üzerinde istatistiksel anlamlı olduğu bulunmuştur dolayısıyla özellikle 40 yaş ve altı olgular değerlendirilirken LI'nin prognostik kriter olarak göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz. VVI ise sağ kalım sürelerini azaltmakla birlikte, GSK ve HSK üzerinde anlamlı etkili olarak bulunmamıştır.

Çalışmalarda EİK (-) olan hastalarda 5 yıllık meme yinelemesi oranının <%10 olduğu, EİK (+) olanlarda %30'a ulaştığı ve EİK'nin yineleme için kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (146,147). Bizim çalışmamızda ise 40 yaş altı olgularda insitu tümör yüzdesininin >%25 olmasının ortalama GSK ve daha ziyade HSK süresini azaltmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür.

ER ve PR varlığı invaziv meme kanserinde prognostik ve prediktif öneme sahiptir. ER ve PR pozitif tümörü olan hastalarda belirgin olarak daha iyi sağkalım görülmektedir (204). CerbB2 (Neu onkogeni=Her-2=cerbB2) meme kanserinde ER ve PR gibi hem prognostik hem de prediktif bir faktördür. Bizim çalışmamızda ise 40 yaş ve altı olgularda ER, PR ve cerbB2 GSK ve HSK üzerine istatistiksel anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır. Aynı şekilde HT uygulanmamasının, uygulansa da uygulanan HT rejimlerinin

olgularımızda GSK ve HSK farkı oluşturmadığı görülmüştür. Herceptin GSK açısından anlamlı fark oluşturmamasına rağmen, Herceptin alan grubun HSK'si anlamlı şekilde daha kötü bulunmuştur. Bu da Herceptin kullanma endikasyonu olan olguların lokal, bölgesel nüks ve metastaz açısından daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermekte ve literatüre paralellik göstermektedir.

Literatürde lokal-bölgesel yineleme oranı cerrahi sınırı negatif olanlarda %2-%12, pozitif olanlarda %2-%33 arasında değişmektedir (123). Bizim olgularımızda cerrahi sınır pozitifliği hem ortalama GSK hem de HSK sürelerini kısaltmakla birlikte sadece HSK üzerinde istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Bu da cerrahi sınır pozitif olgularda lokal, bölgesel nüks ve uzak metastaz açısından daha dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir.

Uygulanan tedaviler açısından değerlendirildiğinde ortalama GSK süresi en yüksek MKC+SLNB uygulanan grupta, sonra MKC+AD uygulanan grupta sonra birbirine çok yakın olarak MRM ve diğer grupta bulunmuştur. Ortalama HSK süreleri de aynı sırayı takip etmekle birlikte diğer grup MRM'den yüksek bulunmuştur. GSK ve HSK açısından MKC+SLNB arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamakla birlikte ikisi de MRM uygulanan gruptan anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur. Yani meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalar mastektomi uygulananlara göre istatistiksel olarak daha iyi prognoza sahip bulunmuştur. Bunun genel tedavi prensibi olarak meme koruyucu cerrahi uygulanan olguların daha erken evre olgular olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

KT sırası GSK üzerinde istatistiksel anlamlı etki oluşturmamakla birlikte HSK açısından fark saptanmış sadece adjuvan KT alan grup hem NAK alan hem de NAK+Adjuvan alan gruba göre anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur. Bunun da yine erken evre olgulara öncelikle cerrahi yapıp sonrasında adjuvan KT verilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Uygulanan KT ajanları GSK ve HSK üzerinde istatistiksel anlamlı fark oluşturmuştur. En yüksek ortalama GSK ve HSK süresi FEC uygulanan grupta bulunmakla birlikte istatistiksel olarak ACT<FEC, Multiple<FEC, ACT<FEC+Doksetaksel, Multiple<FEC+Doksetaksel şeklinde anlamlı fark

oluşturduğu diğer karşılaştırmaların arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır buna ek olarak HSK için Multiple<ACT şeklinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yani 40 yaş ve altı olgularda uygulanan KT ajanlarının birbirinden farklı sağkalım etkisi yarattığını söyleyebiliriz.

Uygulanan RT şemalarına bakıldığında en yüksek ortalama GSK ve HSK süresinin MKC sonrası RT uygulanan grupta; en düşükünün ise lokal ve bölgesel nüks sonrası ikinci seri RT uygulanan olgularda olduğu görüldü. Dış merkezde RT uygulanan olguların birimizde MKC sonrası veya mastektomi sonrası RT uygulanan olgulara göre anlamlı olarak daha düşük GSK'ye sahip olduğu ve birimizde MKC sonrası RT uygulanan olgulara göre daha düşük HSK' ye sahip olduğu görülmüştür. Birimizde mastektomi sonrası RT alanlarla dış merkezli RT alanlar arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bu da bize tedavi merkezlerinin sağkalım üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmekte ancak genelleme yapacak ölçüde bilgi vermemektedir.

Tedaviye NAK ile başlanan olgular kendi içerisinde ayrıca irdelendiğinde NAK sonrası T ve M evresi GSK ve HSK üzerinde istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Beklenenden farklı olarak NAK sonrası Tis+Tmi grubunun HSK'si T1 ve T2 olgulara göre istatistiksel anlamlı şekilde daha düşük çıkmıştır. NAK'a verilen patolojik yanıtın HSK ve GSK üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır. Çok değişkenli analizde ise KT sonrası metastatik olmanın olgularda HSK açısından 7,46 katlık risk oluşturduğu saptanmıştır.

Takiplerde nüks, metastaz gelişmesi, metastaz bölgesi GSK açısından istatistiksel anlamlı fark oluşturmuştur ancak 2. primer malignite gelişimi ortalama GSK ve HSK süresini azaltmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır.

Sonuç olarak;

Birimimize başvuran 40 yaş ve altı meme kanserli olgularda meme kanseri için genel kabul görmüş hiçbir etyolojik faktör GSK ve HSK açısından istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Aynı şekilde genel kabul görmüş, grade, ER, PR'nin prognostik faktör olarak istatistiksel fark oluşturmadığı saptanmıştır. Birçok çalışmada sağkalım farkı yaratmayan; hatta kimi çalışmalarda sağkalıma avantajı sağlayan ILC patolojisine sahip olmak

çalışmamızda tam tersi şekilde bulunmuştur. Bu da genç olguların meme kanserli olgular içerisinde ayrı yerinin olduğunun göstergelerindedir. Bu sebeple özellikle genç olguların tanı sonrası prognostik faktörleri iyi değerlendirilmeli ve hastalar tedavi öncesi bireysel olarak ele alınmalıdır.

Genç meme kanserlerinin risk faktörlerini belirlemek ve prognostik faktörlerin önemini vurgulamak için için çok merkezli, daha çok olgu sayısına sahip, prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir. Böylece belirlenen risk faktörlerine göre önlemler alınabilecek ve prognostik faktörlere göre tedavi kararları alınabilecektir.

Güney Marmara bölgesinde referans merkez konumuna gelmiş birimimize başvuran 40 yaş ve altı genç meme kanserli olguların analizi yapılmıştır. Verilerimizin ve sonuçlarımızın genç meme kanserli olgular açısından önemli olduğunu, bundan sonraki benzer çalışmalara öncülük edebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>. Ulaşma tarihi: 10 Mart 2016.
2. Brandt J, Garne JP, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World Journal of Surgical Oncology* 2015;13:33-44.
3. Anders CK, Johnson R, Litton J, Philips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncology* 2009;36(3):237-49.
4. Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Research* 2010;12:212-22
5. Ribnikar D, Ribeiro JM, Pinto D, et al. Breast cancer under age 40: a different approach. *Current Treatment Options in Oncology* 2015;16:16.
6. Keramatinia A, Jarrahi SHM, Hiteh M, Jarrahi AM. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in Asia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 15(3):1387-90.
7. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *Journal of Thoracic Disease* 2013;5:2-8.
8. Anders CK, Fan C, Parker JS, Et al. Breast carcinomas arising at young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *Journal Of Clinic Oncology* 2011;29(1):18-20.
9. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *Journal of Clin Oncology* 2008;26(20):3324-30.
10. Bharat A, Aft RL, Gao F, Margenthaler JA. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (<or=40 years) with breast cancer. *Journal of Sugical Oncology* 2009;100(3):248-51.
11. Tichy JR, Jim E, Anders CK. Breast cancer in adolescents and young adults: a review with a focus on biology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2013;11(9):1060-9.
12. Reyna C, Lee, MC. Breast cancer in young women: special considerations in multidisciplinary care. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 2014;7:419-29.
13. Emiroglu M, Karaali C, Sert I, et al. 35 yaş altı genç ve 55 yaş üstü postmenopozal meme kanserli hastaların klinik ve patolojik farklılığının karşılaştırılması. *Journal of Breast Health* 2015;11:123-7.
14. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-046381.pdf>. Ulaşma Tarihi: 15 Mart 2016.
15. Marshall SF, Clarke CA, Deapen D, et al. Recent breast cancer incidence trends according to hormone therapy use: The California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Res* 2010;12(1):4-13.
16. Society AC: Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014. 2013.

17. Okutur K. Meme Kanseri. Mandel NM, Selçukbiricik F. Onkoloji el kitabı. Nobel Tıp Kitapevi. 2015. 222-46.
18. Hopper JL, Carlin JB. Familial aggregation of a disease consequent upon correlation between relatives in a risk factor measured on a continuous scale. *Am J Epidemiol.* 1992;136(9):1138-47.
19. Bradbury AR, Olopade OI. Genetic susceptibility to breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8(3):255-67.
20. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ.* 2000;321(7261):624-8.
21. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.
22. Kleibl Z, Kristensen VN. Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast.* 2016;28:136-44.
23. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Dizbay SS, Tükün A, Yalçın B. Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. *Meme Sağlığı Dergisi* 2011;7(2):47-67.
24. Thull DL, Vogel VG. Recognition and management of hereditary breast cancer syndromes. *Oncologist.* 2004;9(1):13-24.
25. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Lowe KA. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. *Nutr Res Rev.* 2010;23: 169-79.
26. Linos E, Willett WC, Cho E, Frazier L. Adolescent diet in relation to breast cancer risk among premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19: 689-96.
27. Zhao Y, Tan YS, Aupperlee MD, et al. Pubertal high fat diet: effects on mammary cancer development. *Breast Cancer Res.* 2013;15(5):100-120.
28. WCRF/AICR Systematic Literature Review Continuous Update Project Report. London: World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research; The Associations Between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Breast Cancer. http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Breast-Cancer-2010-Report.pdf. Ulaşma Tarihi: 28 Eylül 2016.
29. Cho E, Chen WY, Hunter DJ et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med.* 2006;166(20):2253-9.
30. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC et al. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK women's cohort study. *Br J Cancer.* 2007;96(11):1780-1797.
31. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125: 315-23.

32. Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, et al. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105: 219-36.
33. Eliassen AH, Liao X, Rosner B, Tamimi RM, Tworoger SS, Hankinson SE. Plasma carotenoids and risk of breast cancer over 20 y of follow-up. *Am J Clin Nutr.* 2015;101: 1197-205.
34. Wang Y, Gapstur SM, Gaudet MM, Furtado JD, Campos H, McCullough ML. Plasma carotenoids and breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Causes Control.* 2015;26(9):1233-44
35. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Lipworth L, La Vecchia C. Olive oil and cancer risk: an update of epidemiological findings through 2010. *Curr Pharm Des.* 2011;17(8):805-12.
36. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):384-98.
37. Kitapçioğlu G. Meme Kanseri epidemiyolojisi ve Etiyolojisi. Haydaroğlu A. Meme kanserinde modern radyoterapi uygulamaları. İzmir: Ege Üniversitesi Yayınları Tıp Fakültesi Yayın No:159. 2014:5-11.
38. La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. *Oncologist.* 2011;16: 726-29.
39. Tavaselli FA, Devilee P. World health organisation classifications of tumours of the breast and female genital organs. 2003;9-13.
40. Women's Health Initiative (WHI). <https://www.nhlbi.nih.gov/whi/> Ulaşma tarihi: 28 Eylül 2016.
41. De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, Leeflang S, Ruiter R, van Eijck CH. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *British J Surg.* 2013;100: 1421-29.
42. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2012;107: 1608-17.
43. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156(9):635-48.
44. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *Oncologist.* 2003;8(4):326-34.
45. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(1):30-67.
46. Chlebowski RT. Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and out come. *Breast.* 2013;22 Suppl 2:30-7
47. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Women's Health.* 2015;11:65-77.
48. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemio-

- logical studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87: 1234-1245.
49. Allen NE, Beral V, Casabonne D, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101: 296-305.
 50. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*. 2001;286: 2143-51.
 51. Rey Mv, Woodhoo A, Chantar MLM, et al. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res*. 2013; 35(1): 25–35.
 52. Terry MB, Zhang FF, Kabat G et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol*. 2006;16(3):230-40.
 53. Fuhrman BJ, Schairer C, Gail MH, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104: 326-39.
 54. Hankinson SE, Eliassen AH. Endogenous estrogen, testosterone and progesterone levels in relation to breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;106: 24-30.
 55. Nandi S, Guzman RC, Yang J. Hormones and mammary carcinogenesis in mice, rats, and humans: a unifying hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(9):3650-7.
 56. Liehr JG. Genotoxic effects of estrogens. *Mutat Res*. 1990;238(3):269-76.
 57. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res*. 1982;42(8):3232-9.
 58. Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer*. 2011;105: 709-22.
 59. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990; 46: 796-800.
 60. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000; 152:950-64.
 61. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047.
 62. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*. 2013;14: 1009-19.
 63. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72(2):107-15.

64. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 819-35.
65. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvale G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *British J Cancer*. 2005;92: 167-75.
66. Schedin P. Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nature Rev Cancer*. 2006;6: 281-91.
67. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med*. 1994;331:5-9.
68. Trichopoulos D, Hsieh CC, MacMahon B, et al. Age at any birth and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 1983;31:701-4.
69. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Amer J Epidemiol*. 2000;152:950-64.
70. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144:1-10.
71. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med*. 1994;331(1):5-9.
72. Chie WC, Hsieh C, Newcomb PA, et al. Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000;151(7):715-22.
73. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 3-7.
74. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1038-1042.
75. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83,000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004;363:1007-16.
76. Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, Frisch M, Westergaard T, Helweg-Larsen K, Andersen PK. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 81-5.
77. Erlandsson G, Montgomery SM, Cnattingius S, Ekblom A. Abortions and breast cancer: record-based case-control study. *Int J Cancer* 2003;103:676-9.
78. Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Induced and spontaneous abortion and breast cancer risk: results from the E3N cohort study. *Int J Cancer* 2003; 106: 270-6.
79. Reeves GK, Kan SW, Key T, et al. Breast cancer risk in relation to abortion: Results from the EPIC study. *Int J Cancer* 2006; 119: 1741-5.

80. Michels KB, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and Spontaneous Abortion and Incidence of Breast Cancer Among Young Women: A Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 814-20.
81. Olson JE, Sellers TA, Iturria SJ, Hartmann LC. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk reduction among women with a family history. *Cancer Detect Prev*. 2004;28(5):357-60.
82. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to man. Volume 100A-19, Pharmaceuticals: combined estrogen-progestogen contraceptives. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2012:283-311.
83. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Ann Epidemiol*. 2015;25: 193-200.
84. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer*. 2003;88: 50-7.
85. Beaver EF, Buist DS, Barlow WE, Malone KE, Reed SD, Li CI. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Res*. 2014;74: 4078-89.
86. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105: 526-35.
87. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310: 1353-68.
88. Chlebowski RT, Anderson GL. The influence of time from menopause and mammography on hormone therapy-related breast cancer risk assessment. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103: 284-5.
89. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
90. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
91. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E et al. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res*. 2002;158: 220-35.
92. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*. 2003;290: 465-75.
93. Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH. Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2000:17-37.
94. Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev*. 2000;26: 291-302.

95. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:157-62.
96. Santen RJ. Benign breast disease in women. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc, 2014.
97. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007;25:2671-77.
98. Fisher B. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1993-2000.
99. American Cancer Society. Special Section: Multiple Primary Cancers. *Cancer Facts and Figures 2009*. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2009.
100. Soerjomataram I, Coebergh JW. Epidemiology of multiple primary cancers. *Methods Mol Biol*. 2009;471: 85-105.
101. Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer. *Cancer*. 2007;109: 2667-711.
102. Neilson HK, Friedenreich CM, Brockton NT, Millikan RC. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:11-27.
103. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington, DC: AICR, 2007.
104. Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B et al. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2010;170:1758-64.
105. Hildebrand JS, Gapstur SM, Campbell PT, Gaudet MM, Patel AV. Recreational physical activity and leisure-time sitting in relation to postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:1906-12.
106. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137:869-82.
107. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:347-71.
108. Howard RA, Leitzmann MF, Linet MS, Freedman DM. Physical activity and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the U.S. Radiologic Technologists cohort. *Cancer Causes Control*. 2009; 20(3):323-33.
109. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ et al. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:36-42.
110. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results

- from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15: 57-64.
111. Bernstein L, Patel AV, Ursin G et al. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1671-79.
 112. http://www.cap.org/apps/doc/newspath/0709/prognostic_and_predictive_factors_in_breast_cancer.pdf. Ulaşma tarihi: 10/10/2016.
 113. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. Collage of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Med*, 2000;124: 966-78.
 114. Murthy RK, Valero V, Buchholz TA. Overview. In: Gunderson L, Tepper J. *Clinical Radiation Oncology* 4th ed. Elsevier;12 August 2015. 1284-1302.
 115. Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009;19(4):195.
 116. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg.* 2000;190(5):523-9.
 117. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Helman S. Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 1995;13:1144-51.
 118. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*, 2007;18: 1133-44.
 119. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63: 181-7.
 120. Verschragen C, Vinh-Hung V, Cserni G, et al. Modeling the effect of tumor size in early breast cancer. *Ann Surg*, 2005;241: 309-18.
 121. Freedman GM, Hanlon AL, Fowble BL, et al. Recursive partitioning identifies patients at high and low risk for ipsilateral tumor recurrence after breast-conserving surgery and radiation. *J Clin Oncol*, 2002;20: 4015-21.
 122. Cheng JC, Chen CM, Liu MC, et al. Locoregional failure of postmastectomy patients with 1-3 positive axillary lymph nodes without adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002;52:980-8.
 123. Haffty BG, Buchholz TA, Perez CA. Breast cancer: early stage. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW. *Principles and Practice of Radiation Oncology* 5th edition Lippincott Williams&wilkins, 2008: 1176-278.
 124. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1985;312:665-73.
 125. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials.

- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J surg*, 1994;18:63-9.
126. Woodward WA, Winh-Hung V, Ueno NT, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006;24:2910-6.
 127. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th Edition, Springer, 2010.
 128. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, et al. Prognostic value of lymph node micrometastases in breast cancer: a multicenter cohort study. *Ann Surg Oncol*, 2011;18:1657-64.
 129. Tjan-Heijnen VC, Pepels MJ, de Boer M. Prognostic impact of isolated tumor cells and micrometastases in axillary lymph nodes of breast cancer patients. *Breast Dis*, 2010;31:107-13.
 130. Goyal S, Buchholz TA, Haffty BG. Breast cancer: early stage. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW. *Principles and Practice of Radiation Oncology* 6th edition. Lippincott Williams&wilkins, 2013: 1044-140
 131. İlvan Ş. Meme karsinomu patolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikler Sempozyum Dizisi No:54, 2016;65-71
 132. Cartens PHB, Greenberg RA, Francis D, et al. Tubular carcinoma of the breast: A long term follow-up. *Histopathology* 1985;9:221-80.
 133. Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, et al. Comperative pathology of breast cancer in randomised trial of screening. *Br J Cancer* 1991; 64: 108-13.
 134. Tobon H, Salazar H. Tubular carcinoma of the breast Clinical, histological, and ultrastructural observations. *Arch Pathol Lab Med*. 1977;101(6):310-6.
 135. Karpuz V, Vigano S. Memenin adenoid kistik karsinomu: Literatür taraması eşliğinde olgu sunumu. *Türk Patoloji Dergisi* 1996;12-2:77-9
 136. Kim Mj, Gong G, Joo HJ, et al. Immunohistochemical and clinicopathologic characteristics of invasive ductal carcinoma of breast with micropapillary carcinoma componentç *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1277-82.
 137. Fisher Er, Gregorio RM, Fisher B, et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no.4). *Cancer* 1975;36: 1-85
 138. Sullivan T, Raad RA, Goldberg S, et al. Tubular carcinoma of the breast: a retrospective analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2005;93:199-205.
 139. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 1975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer*, 1996;77:113-20.
 140. Santiago RJ, Harris EE, Qin L, et al. Similar long-term results of breast-conservating treatment for Stage I and II invasive lobular carcinoma compared with invasive ductal carcinoma of the breast: The University of Pennsylvania experience. *Cancer* 2005;103: 2447-54.

141. Warwick j, Tabar L, Vitak B, Duffy SW. Time-depend effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-Country Study. *Cancer*, 2004;100:1331-6.
142. Rosen PP. Tumor emboli in intramammary lymphatics in breast carcinoma: pathologic criteria for diagnosis and clinical significance. *Pathol Annu*, 1983;18:215-32.
143. Truong PT, Yong CM, Abnoui F, et al. Lymphovascular invasion is associated with reduced locoregional control and survival in women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy. *J Am Coll Surg*, 2005;200(6):912-21.
144. Lee AH, Pinder SE, Macmillian RD, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer*, 2006;42:357-62.
145. Budrukkar AN, Sarin R, Chinoy RF, Badwe R, Shrivastava SK, Dinshaw KA. Prognostic factors in node negative premenopausal women treated with breast conserving therapy without adjuvant systemic therapy. *Breast*. 2008;17(3):263-9.
146. Harris JR, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. The use of pathologic features in selecting the extent of surgical resection necessary for breast cancer patients treated by primary radiation therapy. *Ann Surg*. 1985;201(2):164-9.
147. Kurtz JM, Jacquimer J, Amalric R, et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancer treated by conservation therapy. *Cancer*, 1990;65:1867-78.
148. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treates with breast-conserving therapy. *Cancer*, 1996;78:1921-8.
149. Vicini F, Jones P, Rivers A, et al. Differences in disease presentation, management techniques, treated outcome, and toxicities in African-American women with early stage breast cancer treated with breast-covering therapy. *Cancer*, 2010;116:3485-92.
150. Newman LA, Theriault R, Clendinnin N, et al. Treatment choices and response rates in African-American women with breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:246-52.
151. Simon MS, Severson RK. Racial differences in survival of female breast cancer in the Detroit metropolitan area. *Cancer*, 1996;77:308-14.
152. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol*, 2002;13:273-9.
153. Anders C, Hsu D, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*, 2008;26:3324-30.
154. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapphy. *Ann Surg Oncol*, 2002;9:256-65.

155. Margenthaler J. Younger women diagnosed with early-stage breast cancer more likely to die than older women. American Collage of Surgeons Clinical Congress; San Francisco, CA. 2008;12-6.
156. Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, Goodman RL. The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(2):279-87.
157. Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE, DiPetrillo T, et al. Breast conserving therapy for early stage breast carcinoma with out standing 10-year locoregional control rates: a case for aggressive therapy to the tumor bearing quadrant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1993;27:545-52.
158. Ryoo MC, Kagan AR, Wollin M, et al. Prognostic factors for recurrence and cosmesis in 393 patients after radiation therapy for early mammary carcinoma. *Radiology,* 1989;172:555-9.
159. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast,* 2008;17:323-34.
160. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2005;103(11):2241-51.
161. Early Breast Cancer Trialists' Collobarative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomised trials. *Lancet,* 2005;365:1687-717.
162. 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;20(12):1953-8.
163. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287-312.
164. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-82.
165. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res.* 1990;50(14):4332-7.
166. Clark GM, McGuire WL. Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res.* 1991;51(3):944-8.
167. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol,* 2011;12:236-44.
168. Paik S, Btyant J, Tan-Chiu E, et al. HER-2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant

- Breast and Bowel Project Protocol B-15. J Natl Cancer Inst, 2000;92:1991-8.
169. Nielsen KV, Müller S, Moller S, et al. Aberrations of ERBB2 and TOP2A genes in breast cancer. Mol Oncol 2010;4(2):161-8.
 170. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and unknown. J Cell Physiol 2000;101(10):736-50.
 171. Haydaroğlu A. Moleküler ve genetik prognostik faktörler. Haydaroğlu A. Meme kanserinde modern radyoterapi uygulamaları. İzmir: Ege Üniversitesi Yayınları Tıp Fakültesi Yayın No:159. 2014:83-92.
 172. Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK, et al. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABCC2 on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients. J Clin Oncol 2010;28(8):1287-93.
 173. Cronin-Fenton DP, Lash TL. Clinical epidemiology and pharmacology of CYP2D6 inhibition related to breast cancer outcomes. Expert Rev Clin Pharmacol 2011;4(3):363-77.
 174. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144(5):646-74.
 175. Gökbulut AA, Kartal M, Baran Y. Meme Kanserinde Moleküler ve Genetik Yaklaşım. Haydaroğlu A. Editör. Meme kanserinde Moleküler ve Genetik Yaklaşım. 1. Baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Yayınları. 2011:193-250.
 176. Atmaca H, Karaca B. Meme Kanserinde Genetik ve Moleküler Prediktif Faktörler A Haydaroğlu Editör. Meme kanserinde Moleküler ve Genetik Yaklaşım. 1. Baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Yayınları. 2011:251-8.
 177. Milne RL, Antoniou Ac. Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. aNN Oncol 2011; 22 Suppl 1:i11-7.
 178. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. Am J Hum Genet 1995;57(6):1457-62.
 179. Gutterrez C, Schiff R. HER-2: biology, detection and clinical implications. Arch Pathol Lab Med 2011;135(1):55-62.
 180. Yarden Y. Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2(2):127-37
 181. Klijn JG, Berns PM, Schmitz PI, Foekens JA. The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: a review on 5232 patients. Endocr Rev 1992;13(1):3-17.
 182. Zhao y, Bao Q, Renner A, et al. Cancer stem cells and angiogenesis. Int J dev Biol 2011;55(4-5):477-82.
 183. Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2006;98(17):1183-92.
 184. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res. 2010;16(21):5222-32.

185. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817-26.
186. Coughlin SS, Ekwueme DU. Breast cancer as a global health concern. *Cancer Epidemiol.* 2009;33(5):315-8.
187. Bloom H, Richardson W, Harrier E. Natural history of untreated breast cancer. *BMJ.* 1962; 213:1805-933.
188. Mincey BA. Genetics and the management of women at high risk for breast cancer. *Oncologist.* 2003;8(5):466-73.
189. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ.* 2000;321(7261):624-8.
190. Hamajima N, Hirase K, Tajima K. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2000;87(11):1234-45.
191. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(11):814-23.
192. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362(9382):419-27.
193. 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(6):573-87.
194. Box BA, Russel CA. Breast Cancer. In: Casciato DA (Ed.). *Manual of clinical oncology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004:233-53.
195. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187-95.
196. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
197. Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *Breast J* 2007; 13(2):172-9.
198. Rosen PP. Invasive lobular carcinoma. In: Rosen PP. *Breast Pathology.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:545-65.
199. Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1989; 60:605-9.
200. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19(5):403-10.

201. Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer*. 1990; 66: 331-40.
202. Fisher B, Bauer M, Wickherman DL. Relation of number positive axillary lymph nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551-8.
203. Carstens PHB. Perineural glands in normal and hyperplastic prostate. *J Urol*. 1980;123:686-8.
204. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103(11):2241-51.



TEŐEKKÜR

Eğitimim ve tez alıőmam sũresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen baőta tez danıőmanım Do. Dr. Sibel Kahraman etintaő'a ve değerli hocalarım Doç. Dr. Meral Kurt, Doç. Dr. Sũreyya Sarıhan, Yrd. Doç. Dr. Candan Demiröz Abakay ve Prof. Dr. Lũtfi Őzkan'a, sayın asistan arkadaőım Dr. Kadriye Yıldız Őahintũrk'e, bŐlũmũmũzũn diğer tũm çalıőanlarına, fakũltemiz Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan sayın Prof. Dr. Gũlőah eener'e, hayatım boyunca en bũyũk destekçim olan anneme, babama, kardeőlerime, can yoldaőım sevgili eőim Deniz'e ve biricik yavrumuz Hasan Melih'e teőekkũr ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Ankara'nın Altındağ ilçesinde doğdum. Okul öncesini ve ilköğretimi Ankara Sincan Mareşal Fevzi Çakmak İlköğretim Okulu'nda okudum. 2002 yılında Ankara Atatürk Lisesi'ni kazandım ve 2006 yılında mezun oldum. Aynı yıl Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2012 yılında mezun oldum. Eylül 2012 – Ocak 2013 arasında Şanlı Urfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi acil servisinde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2012 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniveristesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünü kazandım ve ocak 2013'te araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başladım. Halen görevime devam etmekteyim. İyi düzeyde İngilizce bilmekteyim, evli ve bir çocuk babasıyım.