

TC  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARDA  
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN SAĞ KALIM İLE  
KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. İbrahim ÇAM**

**İZMİR 2013**

TC  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARDA  
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN SAĞ KALIM İLE  
KORELASYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim ÇAM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Binnaz DEMİRKAN

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, birikim, deneyimleriyle yetişmemde katkıda bulunan Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Fatoő Önen'e, uzun yıllar ana bilim dalı başkanlığını yapmış ve bizlere desteklerini esirgemeyen değerli hocamız Prof. Dr. İlkey Őimşek'e ve tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Binnaz Demirkan'a teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde katkılarını sunan Prof. Dr. Belgin Ünal'a teşekkür ederim.

İç hastalıkları asistanlığı süresince destekleriyle her zaman yanımda olan çok değerli arkadaşlarım Dr. Hakan Önder, Dr. Muhammet Ali Kıyak, Dr. Durmuş Ali Sert, Dr. Özge Dokuzlar, Uzm. Dr. Ayten Eraydın, Uzm Dr. Sinan Ünal, Uzm. Dr. Burcu Uz, Uzm. Dr. Bayram Ergin' e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum İç hastalıkları Ana Bilim dalındaki değerli uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, iç hastalıkları personeline teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve beni sevmekten bir an olsun vazgeçmeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla

**Dr. İbrahim ÇAM**

## İÇİNDEKİLER

<b>TABLO LİSTESİ .....</b>	<b>II</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ.....</b>	<b>III</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>IV</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>V</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET .....</b>	<b>VII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
2.1. Epidemiyoloji .....	2
2.2. Etyolojik Faktörler .....	3
2.3. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler .....	6
2.4. Histopatoloji .....	10
2.5. Meme Kanserinde Yeni Sınıflama.....	14
2.6. Meme Kanserinde Yeni Evreleme Sistemi .....	18
2.7. Meme Kanserinde Klinik Bulgular .....	24
2.8. Tedavi.....	28
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>35</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>51</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİ .....</b>	<b>54</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>55</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Meme kanserinin moleküler alt tipleri.....	15
<b>Tablo 2:</b> Meme kanserinin evrelere göre sınıflaması (AJCC 2010).....	23
<b>Tablo 3:</b> Demografik göstergeler .....	37
<b>Tablo 4:</b> Hastaların komorbid durumu .....	38
<b>Tablo 5:</b> Tümör özellikleri.....	40
<b>Tablo 6:</b> Tedavi ve toksisite .....	42

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Tümör grade ilişkili total sağ kalım eğrisi.....	45
<b>Şekil 2:</b> Vasküler invazyon ilişkili total sağ kalım eğrisi.....	46
<b>Şekil 3:</b> Nötropeni ilişkili total sağ kalım eğrisi.....	48
<b>Şekil 4:</b> Hastalısız sağ kalım eğrisi .....	49
<b>Şekil 5:</b> Genel sağ kalım eğrisi.....	50

## KISALTMALAR

<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>BRCA</b>	Breast Cancer
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CK</b>	Cytokeratin
<b>CMF</b>	Siklofosfamid, Metotreksat, Fluorourasil
<b>DCIS</b>	Duktal karsinoma in situ
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleid asit
<b>EC</b>	Epirubisin, Siklofosfamid
<b>EGFR</b>	Epitelyal growth faktor reseptor
<b>FEC</b>	Fluorourasil, Epirubisin, Siklofosfamid
<b>FISH</b>	Fluorescence in situ hybridization
<b>HER-2</b>	Human Epidermal Growth Faktor Reseptor 2
<b>İHK</b>	İmmunohistokimya
<b>LCIS</b>	Lobuler carcinoma in situ
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>MKC</b>	Meme koruyucu cerrahi
<b>MRG</b>	Magnetic rezonans görüntüleme
<b>MRM</b>	Modifiye radikal mastektomi
<b>ÖR</b>	Östrojen reseptörü
<b>PCNA</b>	Proliferating cell nuklear antigen
<b>PET</b>	Pozitron emisyon tomografi
<b>PR</b>	Progesteron reseptörü
<b>USG</b>	Ultrasonografi

## ÖZET

### **MEME KANSERİ VE SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

**Amaç:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen erken evre meme kanseri hastalarının geriye dönük olarak demografik verilerini, klinik özelliklerini, prognostik ve prediktif faktörlerini, histopatolojik özelliklerini, tedaviye yanıtlarını, hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım oranlarını değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğinde 2005 ile 2010 yılları arasında tanı alan erken evre meme kanseri hastaları dahil edilmiştir. Hastaların tanı, tedavi ve takip esnasındaki özelliklerine hastanemizde kullanılan otomasyon sistemi ve hastalara ait dosyalar taranarak ulaşılmıştır.

**Sonuçlar:** Çalışmaya alınan hastaların 258'i kadın, 2'si erkek hastadan oluşmaktaydı. Hastaların tanı sırasında ortanca yaşı 52,05 idi. Tanı anında 89 hastanın premenapozal dönemde, 171 hastanın postmenapozal dönemde olduğu görüldü. Postmenapozal dönemde olan hastalarda daha fazla olay görüldü(p:0,072). Hastaların lipid parametrelerine bakıldığında ldl düzeyi 160 mg/dl üzerinde olan 40 hastada daha fazla olay görüldü(p:0,161). Hastaların evreleri değerlendirildiğinde 61 hasta evre 1, 153 hasta evre 2, 46 hasta evre 3 olarak görüldü. Tümör yerleşimine bakıldığında 111'i (%42,7) sol üst dış kadranda, 93'ü (%35,8) sağ üst dış kadranda olmak üzere önemli bir kısmı (%78,5) üst dış kadranda yerleşimli görüldü. Tümör boyutu arttıkça gelişen olay sayısının arttığı görüldü(p:0,086). Lenf nodu tutulumu arttıkça daha fazla olay görüldü(p:0,09). Hastaların 142'si (%54,6) invaziv duktal karsinom, 39'u (%15) invaziv lobuler karsinom, 51'i (%19,6) miks tip(idk +ilk), 28'i (10,8) diğer patolojik tiplerden oluşmaktaydı. Tümör gradı arttıkça daha fazla olay görüldü(p:0,021). Hastaların hormon reseptörlerine bakıldığında hormon reseptörü negatif olan hastalarda daha fazla olay görüldü(p:0,29). Vasküler invazyon gösteren tümörlere sahip hastalarda daha fazla olay görüldü(p:0,029). 252 hastaya adjuvan kemoterapi verilirken bunlardan 201 (%79,8) hastaya antrasiklin bazlı adjuvan kemoterapi, 51 hastaya antrasiklin ve taksan bazlı adjuvan kemoterapi verilmişti. 228 hastaya (%87,7) radyoterapi uygulanmıştı. Adjuvan kemoterapi toksisitesine bakıldığında nötropeni gelişen hastalarda daha fazla olay görüldü(p:0,034). İzlem sırasında 5 (%1,92) hasta yaşamını yitirirken, 6 (%2,3) hastada uzak organ metastazı görüldü.



Hastaliksız sağ kalım süresi ortalama 83,2 ay, hastaliksız sağ kalım oranı %97,7 idi. Genel sağ kalım süresi 83,57 ay , genel sağ kalım oranı %98,1 idi.

**Yorum:** Yaptığım çalışmada saptanan sonuçların, diğer çalışmalarıla benzer olduğu görüldü. Her ne kadar gün geçtikçe hastaliksız sağ kalım süreleri ve genel sağ kalım süreleri uzasa da hala yeterli düzeyde değildir. Bu nedenle yeni çalışmaları ve yeni tedavi rejimlerine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Meme kanseri, adjuvan kemoterapi, sağ kalım, prognostik faktörler

## **ABSTRACT**

### **BREAST CANCER AND FACTORS AFFECTING SURVIVAL**

**Purpose :** It was aimed to evaluate retrospectively demographical data, clinical properties, prognostic and predictive factors, histopathological characteristics, reactions to the treatment, the rates of disease free survival and overall survival of patients with early breast cancer followed at Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology.

**Materials and Method :** Patients diagnosed with early breast cancer at the Medical Oncology Clinic between 2005-2010 were included into the study. The features of diagnoses, treatments and follow-up periods of patients were obtained by scanning patients' files and automation system used at the hospital.

**Results :** The patients involved in the study were composed of 258 females and 2 males. The average age was 52,05 at the diagnoses of patients. 89 patients were determined to be in their premenopausal period and 171 were identified in their postmenopausal term at the time of their diagnoses. More complications were observed in the patients in their postmenopausal term (p:0,072). When lipid parameters of patients were examined, more complications were seen in 40 patients whose IdI levels were over 160 mg/dl (p:0.161). When stages of patients were assessed, it was observed that 61 patients were in their first stage, 153 were in stage 2, and 46 were in stage 3. When tumoral lesion was examined, 111 (42,7 %) were in the left upper outer quadrant, 93 (35,8 %) were in the right upper outer quadrant and an important part of it (78,5 %) was in upper outer quadrant. As the size of a tumour increased, the number of developed events was also up (p: 0,086). As long as the lymph node involvement rose, more incidents were observed (p: 0,09). Invasive ductal carcinoma was seen in 142 patients (54,6 %), invasive lobular carcinoma in 39 (15 %), mixed type (idk +ilk) in 51 (19,6 %), and other pathological types were among the illnesses about which patients complained. More events were noticed as the tumour grades went up (p:0,021). When hormone receptors were examined, more incidents were recognized in patients whose hormone receptors were negative (p: 0,29). More complications were seen in patients with tumours displaying vascular invasion (p:0,029). While 252 patients were given adjuvant chemotherapy, 201 (79,8 %) of

them were applied anthracycline-based adjuvant chemotherapy, 51 were administered anthracycline and taxane-based adjuvant chemotherapy. 228 patients (87,7 %) were given radiotherapy. When adjuvant chemotherapy toxicity was examined, more events were seen in patients who developed neutropenia (p:0,034). While 5 patients (1,92 %) lost their lives during follow-up period, distant organ metastasis was observed in 6 patients (2,3 %). The average disease free survival period was 83,2 months, on the other hand, the rate of disease free survival was 97,7 %. The overall survival period was 83,57 months whereas overall survival rate was 98,1 %.

**Commentary :** The results obtained from my study was observed to be similar with other studies reported in the literature. Although disease free survival periods and overall survival periods got longer, they are not at a satisfying level. Therefore, new studies and treatment regimes were required.

**Key words :** Breast cancer, adjuvant chemotherapy, survival, prognostic factors.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser tipidir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer almaktadır(1).Etkin tarama yöntemleri ve gelişen tedavi yöntemleri ile meme kanserinden ölüm oranlarında belirgin azalma olmuştur (2). Meme kanserinde yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde, bu tümörün özelliklerinin iyi anlaşılması önemli rol oynamaktadır. Meme kanserinin farklı davranışlarını ve farklı tedavi seçeneklerine yanıtlarını belirleyen çok sayıda özellik ortaya konmuştur. Tümör çapı, tümör gradı, hasta yaşı, lenfovasküler invazyon durumu, hücre proliferasyonu, aksiler lenf nodlarının tutulması, büyüme faktörü reseptörü durumu ve hormon reseptörlerinin durumu temel prognostik faktörler olarak saptanmıştır.

Son yıllarda meme kanserinin tanısında, tiplendirilmesinde, evrelendirilmesinde ve tedavisinde kaydedilen ilerlemelerle, hastaların sağ kalımlarında, hastalıksız yaşam sürelerinde önemli ölçüde düzelme sağlanmıştır. Tedavi rejimlerinin çeşitliliğinin artması ve meme kanserinin sistemik bir hastalık olarak görülmeye başlanması ile “neo-adjuvan” ve “adjuvan” tedaviler gündeme gelmiş ve hangi hastaların hangi tedavi protokolleri için uygun aday olduklarının aydınlatılması amaçlanmıştır. Buradan yola çıkarak hastalar gruplandırılıp evrelendirilmeye başlanmış ve sağkalımla ilgili prognostik faktörler tanımlanmış, bunların sağkalıma olan yansımaları izlenmiştir. Böylece hastalığın morfolojik özellikleri ve sahip olunan prognostik faktörlerden yola çıkarak hastalığın seyri hakkında bir öngörü edinilmeye çalışılmaktadır.

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen erken evre meme kanseri hastalarının geriye dönük olarak demografik verilerini, klinikopatolojik özelliklerini ortaya koymayı, tedaviye yanıt ve genel sağ kalım oranlarını değerlendirmeyi, bu bilgiler ışığında Türkiye verilerinin oluşumuna katkıda bulunmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

Kadın meme kanseri önemli bir halk sağlığı ve sosyal sorundur. Bu hastalığın klinik ve biyolojik doğasının anlaşılmasında son 35 yılda önemli ilerlemelere , tedavilerindeki büyük gelişmelere rağmen mortalitesi yüksek bir kanserdir. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde halen 2 milyondan fazla meme kanserli hasta yaşamaktadır.Kadınlar için yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski yaklaşık 1/8'dir.Bu risk güçlü aile hikayesi olanlarda ve (Breast Cancer) BRCA-1 yada BRCA-2 gen mutasyonu taşıyanlarda daha yüksektir.(3)

### 2.1.EPIDEMİYOLOJİ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir.Geçen 40 yıl boyunca meme kanseri sıklığı özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sürekli şekilde artmaktadır.Amerika Birleşik Devletlerinde kadınlardaki bütün kanserleri %32'sini meme kanseri oluşturmaktadır. Amerikan Kanser Birliği, 2013 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 232340 yeni meme kanserli hasta ve 39620 meme kanserinden ölüm olacağını hesaplamaktadır(4). Meme kanserindeki artış, tarama yöntemlerinin daha sık ve düzenli kullanılmasına bağlı olarak tanı oranındaki artışa ve toplumların ortalama yaşam sürelerinin uzamasıyla hastalığın ileri yaş grubunda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır (5). Bununla beraber meme kanseri sıklık oranları dünyada coğrafik değişiklikler göstermektedir. Mozambik, Gambiya ve Japonya gibi ülkelerde meme kanseri sıklığı en düşük iken Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kuzey Avrupa ülkelerinde meme kanseri sıklığı en yüksektir. Bu durum, beslenme alışkanlıkları ile birlikte endüstrileşmiş modern yaşamda kadınlarda menstruasyonun daha erken yaşta başlaması, daha ileri doğum yaşı, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi, menapoz yaşının gecikmesi, uzamış yaşam beklentisi gibi değişikliklerin etkisinde kalmasına bağlanmaktadır.(3)

Meme kanserine bağlı mortalite Amerika Birleşik Devletleri'nde 1950 ile 1989 yılları arasında aynı oranda kalmıştır. Meme kanserinden ölüm oranı 1990 ile 1999 yılları arasında belirgin şekilde azalmıştır. Bu azalma, erken tanı oranında artma ve tedavilerdeki gelişmelere bağlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri, akciğer kanserinden sonra kadınlarda kanser ölümlerinden sorunlu ikinci hastalık olmasına rağmen, 5 yıllık sağ kalım oranı beyaz kadınlarda %63'den %89'a, siyah kadınlarda %46'dan %79'a yükselmiştir.(3)

Dünya sağlık örgütü verilerine göre Türkiye’de 2008 yılında toplam 73915 hastaya kanser tanısı konulmuştur ve kanser insidansı yüz binde 95,1 olarak saptanmıştır. Kanser vakalarının 39311’si (yüz binde 53,1) kadın hastalardan oluşmuştur. Kadın hastaların 10065’i (yüz binde 13.6) meme kanserli hastalardan oluşmuştur. 4311 (yüz binde 5.8) meme kanseri hastasının öldüğü tespit edilmiştir. 2008 verilerine göre meme kanseri kadınlarda 1. sıklıkta görülen kanser türüdür.(6)

Sağlık Bakanlığının verilerine göre Türkiye’de 1999 yılında toplam 9919 hastaya kanser tanısı konulmuştur ve kanser insidansı yüz binde 30.38 olarak saptanmıştır. Kanser vakalarının 2390’ı meme kanserli hastalardan oluşmuştur. Tüm kanserli hastaların %24.1’ini oluşturan meme kanseri kadınlardaki en sık meme kanseri olarak tespit edilmiştir. Türkiye’de meme kanser insidansı 1999 yılında yüz binde 7.32 olarak hesaplanmıştır(7).

Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı 2004-2006 yılı verilerine göre Kadınlarda 2004-2006 yıllarında tüm kanserler için kaba hız yüz binde 164.4, YSH 150.3 (yüz binde, dünya standart nüfusu) ; Deri hariç tüm kanserlerde ise kaba hız yüz binde 145.4, YSH 133.3’dir. İlk beş sırada meme, kolorektal, troid, uterus korpusu ve akciğer kanserleri yer almaktadır. 2004 yılında tüm kanserler için kaba hız yüz binde 152.7, YSH 142.9, deri hariç tüm kanserler için kaba hız yüz binde 136.9, YSH 128.5; 2005 yılında sırasıyla 164.6, 149.7, 144, 131.2; 2006 yılında ise 175.9, 158.1, 155.2, 140.2’dir. 2004, 2005 ve 2006 yıllarında en sık görülen ilk üç kanser meme, kolorektal ve troid, olarak sıralanmaktadır. Akciğer kanseri, 2006 yılında en sık görülen ilk beş kanser içinde yer almazken, 2005 yılında dördüncü, 2004 yılında ise beşinci sıraya yerleştiği görülmektedir. Bu süreçte 6597 meme kanseri olgusu tesbit edilmiş olup, rölatif frekans %23.8, kaba hız yüzbinde 39.1, YSH 35.8 olarak belirlenmiş.

## **2.2.ETYOLOJİK FAKTÖRLER**

Epidemiyolojik çalışmalar kadınlarda meme kanserine yakalanma ihtimalini artıran birçok risk faktörleri ortaya koymuştur.

### **Yaş**

Meme kanseri sıklığı yaşla belirgin ve sürekli şekilde artmaktadır. Bütün meme kanserli hastaların %75’ine postmenopozal dönemde tanı konmaktadır.Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8’dir(8).

## **Kanser öyküsü**

Kendisinde daha önce endometriyum ya da over kanseri olan hastalarda meme kanseri riski 2 kat artmıştır. Meme kanserli hastalarda karşı memede meme kanseri gelişme riski yılda (% 1-20) arasındadır(9).

## **Memenin Benign ve premalign lezyonları**

Non proliferatif epitelyal meme lezyonları meme kanseri risk artışı ile ilişkili değildir(1). Atipi içermeyen proliferatif lezyonların meme kanseri riskinde genel populasyona göre 1.5-2 kat kadar risk artışına sebep olduğu gösterilmiştir. Atipi içermeyen proliferatif lezyonlara intraduktal papillom, duktal hiperplazi, siklorazan adenosis, fibroadenomlar örnek olarak verilebilir.(10-14,15,16,17-20). Atipik hiperplazi, atipik duktal hiperplazi ve atipik lobular hiperplaziyi kapsar. Atipik hiperplazinin meme kanseri riskinde genel populasyona göre 3.7 ile 5.3 kat kadar risk artışına sebep olduğu gösterilmiştir (12,13,18).

## **Diyet ve Çevresel Faktörler**

Meme kanseri vakalarının %25'inin obez ve sedanter hayat tarzına bağlı olduğu düşünülmektedir. Vücut kitle indeksindeki artışın meme kanserindeki mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, meme kanser riskinin fiziksel egzersizin az olduğu ancak yüksek kalorili, hayvansal yağlar ve proteinlerden zengin olan beslenme şekli ile arttığı gösterilmiştir. Alkol kullanımının da meme kanseri ile ilişkili olduğu görülmüş ve günde 3 kadeh şarap eşdeğeri alkol alan kadınlar, alkol kullanmayanlara göre 1,1-1,9 kat daha yüksek risk altında olduğu saptanmıştır (21,22).

## **Doğurganlık, Emzirme ve Hormonlar**

Endojen östrojen ve progesterona maruziyet meme kanseri riskinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Otuz yaşından sonra tek doğum yapan kadınlarda meme kanseri riski 18 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2 ile 5 kat fazladır. Erken adet görme (<12 yaş) ve geç adetten kesilme (>55 yaş) meme kanseri riskini arttıran faktörlerdir. Emzirme üzerine veriler çelişkilidir. Uzun süreli emzirmeler riski azaltabilir (8,23)

Oral kontraseptifler meme kanseri gelişme riskini küçük oranda (1.24 kat) arttırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalkmaktadır (24). Menapoz sonrası hormon replasmanı meme kanseri riskini arttırmaktadır. Bu risk östrojen ve progesteronun birlikte kullanımı ile daha da artmaktadır. Bu risk bu ilaçların bırakılmasıyla azalmakta ama küçükde olsa risk devam etmektedir(25).

### **Aile Öyküsü**

Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri varlığı riski 2 kat arttırmaktadır. Birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri varsa risk 4-6 kat artmıştır. Bu kişilerden biri 50 yaşından genç veya bilateral meme kanserine sahipse yaşam boyu risk %50'ye ulaşabilmektedir(9).

### **Genetik Yatkınlık**

Meme kanserlerinin %5-10'u kalıtsaldır.Özellikleri en iyi belirlenmiş genetik risk faktörleri BRCA-1 ve BRCA-2'deki gen mutasyonlarıdır. Bu genler, tümör supresör genlerdir ve DNA hasarının onarılması ile ilişkili rolleri vardır. Bu gen mutasyonunu taşıyanlarda meme kanseri ortanca 45 yaşında gelişmektedir. Otuzbeş yaşın altında meme kanseri gelişen hastalarda bu mutasyonlar daha sık görülür. BRCA-1 taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40-80, over kanseri gelişme riski %40'dır. BRCA-1 gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserleri sıklıkla hormon reseptör ve HER2 negatiftir. İnvaziv duktal karsinom tipindedirler. BRCA-2 gen mutasyonlu hastalarda ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40-70, over kanseri gelişme riski %20'dir. Erkek meme kanserleri sıklıkla BRCA-2 gen mutasyonu ile ilişkilidir. Bu mutasyonla ilişkili meme kanserleri sporadik meme kanserlerine benzer oranda östrojen reseptörü pozitifdir. BRCA-2 gen mutasyonu aynı zamanda endometrium , prostat, pankreas ve mide kanseri gelişme riski de artmıştır. Ataksia-telenjiektazi, Li-Fraumani, Peutz-Jeghers ve Cowden sendromlarında da meme kanseri gelişme riski artmıştır(9).



## **2.3.MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER**

Prognostik faktör, kanser tanısı konulduğu anda var olan ve tedaviden bağımsız olarak hastalısız sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen her türlü parametreyi ifade etmektedir. Bu parametreler tümörün ileride nasıl bir seyir izleyeceği hakkında öngörüye sahip olmakta faydalıdır. Aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, histolojik alt tipi, tümör büyüklüğü, nükleer ve histolojik grade, HER-2, ER(östrojen reseptör) ve PR(progesteron reseptörü) durumunu içermektedir. Yaş, menapoz durumu, ırk, onkogenler, tümör supressör genler, büyüme faktörleri gibi belirteçler de muhtemel diğer prognostik faktörlerdir. Prediktif faktör ise tedaviye yanıt verip vermeme ihtimali hakkında bilgi veren göstergelerdir. Sistemik tedavi planlanan hastada kemoterapi, hedefe yönelik tedavi ya da hormonal tedavi seçimi yapılırken yaş, menapoz durumu, HER-2, hormon reseptör durumu gibi dört önemli prediktif parametre göz önünde tutulur.

### **Yaş**

35-50 yaş arasındaki hastaların iyi prognoza, 35 yaş altı hastaların kötü prognoza sahip olduğu bulunmuştur(26). 35 yaş altındaki olgularda durumun hastanın yaşı ile ilişkili olmadığı, bu yaşta görülen tümörlerin hızlı büyüyen , bölünme hızı fazla tümörler olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Doğal seyirleri zaten saldırgan olan bu tümörlerin klinik olarak belirgin hale gelmesi daha çabuk olmakta ve bu nedenle tanı daha genç yaşta konulmaktadır(27).

### **Etnik Özellikler**

Siyah ırkta ve Latin Amerikalılarda meme kanseri tanısından sonra sağkalım beyaz ırktan daha kötüdür(28).

### **Tümör Çapı**

Nod negatif hastalık alt grubunda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici tümör büyüklüğüdür. Tümör çapı ve sağkalım arasında ters bir ilişki vardır(29). Tümör çapı, tutulan

aksiller lenf nodu sayısı ile korelasyon göstermekle birlikte bağımsız olarak da önemli prognostik faktördür(30).

### **Tümör gradı**

Nükleer grad, tümörün çekirdek özelliklerini ve atipi derecesini yansıtır. Histolojik grad hücresel ve dokuyla ilişkili kriterlere dayanır. Meme tümörleri tubul oluşturma, hücrelerin çapları, nükleus çapı, hiperkromatizm derecesi ve mitoz sayısına dayanarak 3 histolojik dereceye ayrılır. Grad 1 iyi, grad 2 orta ve grad 3 kötü derecede diferansiye olmuş tümörleri tanımlar(31).

### **Lenfatik, Vasküler ve perinöral invazyon**

Primer meme tümörünün etrafındaki lenfatiklerin, kan damarlarının ve perinöral dokunun invazyonunun prognostik önemi konusunda da çalışmalar mevcuttur. Meme tümörlerinin üçte birinde lenfatik invazyon mevcuttur. Lenfatik invazyon kötü bir prognostik faktördür. Birçok çalışmada lenfatik invazyon, lenf nodu pozitifliği artırıcı bir risk faktörü olarak bildirilmiştir(32). Kan damarı invazyonu, 4 veya daha fazla lenf nodu tutulanlarda veya lenfatik invazyon olanlarda daha sık görülür. Perinöral invazyon da çoğunlukla lenfatik invazyonla birlikte bulunur(33).

### **Nodal metastaz**

Klinik olarak tespit edilebilen meme kanserli hastaların %50'sinde aksiler nod tutulumu saptanır. Aksiller lenf nodlarında metastatik tutulum, primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Birçok klinik çalışmada tutulan nod sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenmiştir(34).

## **Hormon Reseptörleri**

Hormon reseptörlerinin pozitifliği hormon tedavisi ve kemoterapiye cevap ile ilişkili olduğundan meme kanserlerinde tedavinin düzenlenmesi için östrojen ve progesteron reseptörlerinin belirlenmesi günümüzde standart bir çalışmadır(35). Östrojen reseptörü pozitif hastalarda tedaviye yanıt oranı %70 iken reseptör negatif hastalarda bu oran %5'dir. Her iki reseptöründe pozitif olan hastalarda tedaviye yanıt çok daha iyidir(36,37,38).

Östrojen ve benzeri ligandlar etkilerini hücre içine sızarak ve çekirdekteki ER'ne bağlanarak yapmaktadır. Bu bağlanma ile dimerize olan reseptör DNA üzerindeki hedef noktalara bağlanmaktadır(11). Alfa ve Beta iki izoformu olan ER'nün alfa izoformu klasik ER olarak bilinen ve 595 aminoasitlik bir moleküldür. Beta formu daha kısadır ve 530 aminoasitten oluşur. Her iki molekülün DNA'yı bağlayan bölümü %95'e yakın bir benzerlik gösterir. Bu iki izoformun kendilerine has fizyolojik rollerini yapan hormon bağladıkları bölümlerdeki farklılıklardır(39).

ER ve PR onkogen veya tümör supressör gen sınıfına dahil edilmezler ancak meme kanserinin hem başlangıcında hem de ilerlemesinde aracı rol oynadıklarından kanser geni gibi düşünülebilir(39).

## **Hücre Proliferasyonu**

Yüksek proliferasyon hızına sahip tümörler daha kötü prognozludur. Hücre proliferasyonu mitoz sayımı, immun histokimyasal olarak Ki-67, PCNA, katepsin D, p53, bcl-2, CerbB-2, EGFR ekspresyonu analizi ve flow sitometri gibi yöntemlerle belirlenir (40).

**Katepsin D:** Asidik lizozomal bir proteazdır. Meme kanser hücrelerinin proliferasyonu ve tümör invazyonunda rol oynayan prognozla ilişkili bir enzimdir (37).

**p53:** 17. Kromozomun kısa kolunda yer alan bir tümör supressör genidir. Hücre siklusunda özellikle DNA hasarında hücrenin G1 fazından S fazına geçişin denetlenmesinde görevi vardır. p53 geninde mutasyon gelişmesi bu fonksiyonun durmasına yol açar (37,38). Yapılan bir çok çalışmada meme kanserlerindeki 17 P'nin kaybı ile malign histolojik özellikler arasında yakın ilişki gösterilmiştir. P53 ekspresyonu gösteren meme kanserlerinde; yüksek

histolojik grade, yüksek proliferasyon indeksi, aneploidi, ER ve PR yokluğu arasında korelasyon mevcuttur. Meme kanserlerinin %20-30'unda p53 inaktivasyonu gözlenmiştir (41).

**bcl-2:** Mitokondrion, Endoplazmik retikulum ve nükleus membranında yerleşik bir proteindir. Hücrelerin apoptoza gidişinde rolleri vardır. bcl-2'nin meme tümör dokularında varlığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Genelde bcl-2 ekspresyonu ER varlığı ile korelasyon gösterirken EGFR ve p53 ekspresyonu ile zıt korelasyon gösterirler (42).

**CerbB-2 (Her2 /Neu):** p185 olarak isimlendirilen bu onkogen 17. kromozomda q122ye yerleşmiştir ve protein ürünü hücre bölünmesi ve farklılaşmasına katılır. Ancak gen yapısında bir değişiklik meydana geldiğinde veya amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu nedeniyle kanser patogeneze katılan bu onkogen meme kanserleri için önemli bir prognostik marker olarak kabul edilmektedir. CerbB-2 onkoproteini plazma membranına yerleşen epidermal büyüme faktörüne benzer bir transmembran reseptör proteindir. Bu onkogen EGFR ailesinin ikinci üyesidir. Meme karsinomlarının %15-25'inde FISH ile saptanan HER-2 amplifikasyonu ve immunhistokimyasal yöntemle saptanan protein overekspresyonu vardır. HER-2 overekspresyonu kötü prognostik parametredir ve genellikle histolojik grade'i yüksek, lenf nodu metastazı olan ve hormon reseptörleri negatif tümörlerde görülmektedir. CerbB-2 genini aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu meme kanserlerindeki transforme hücrelerin %10-40'ında gösterilmiştir. Bu onkogenin kopya sayılarının yüksek bulunuşu, tümörün grade'i ile doğru orantılı olarak saptanmıştır. CerbB-2 geninin amplifikasyonuna sahip hastalarda ve metastazı bulunan meme kanserli hastalarda kullanılan ve de ilk oluşturulan biyolojik düzenleyici Trastuzumab (Herceptin )'dir. Bu ilaç CerbB-2 proteinine yüksek bağlanma kapasitesine sahip, insana göre geliştirilmiş rekombinant monoklonal antikordur ve CerbB-2'yi aşırı üreten meme kanser hücrelerinin büyümesini baskılar (43).

**EGFR (Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü,HER1):** Hücre membran reseptörü olan EGFR ailesi HER1, HER2, HER3, HER4'den oluşur. Her üçüde yapısal homoloji gösterirler. EGFR;170 kD'luk bir transmembran glikoproteindir ve stoplazmik parçası trozin kinaz aktivitesi gösterir. Ligandları EGF, Heregulin ve Kripto-1'dir. EGFR gen amplifikasyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bir çok karsinomda gösterilmiştir. Kanser hücrelerinde gen amplifikasyonunun gözlenmesi onun onkogen olduğunun göstergesidir. Hormona bağımlı ve

bağımsız meme kanserleri üzerinde yapılan bir çok çalışmada ER (-) olan tümör gruplarının ER(+) gruplardan anlamlı olarak EGFR ekspresyonu daha yüksek oranda izlenmiştir (44).

**BRCA-1 ve BRCA-2:** Son 20 yıllık bir çalışmada meme karsinomlarında BRCA-1 ve BRCA-2 yatkınlık genleri klonlanmıştır. Bu genler DNA hasarının tamirinde rol oynayan proteinleri kodlar. Bu genlerin eksikliğinde ortaya çıkan DNA hasar birikimleri kansere yol açar. Meme karsinomlarının %10'unda BRCA gen mutasyonları saptanmıştır. BRCA-1 17.kromozomun q21 bölgesinde lokalizedir. BRCA-2 geni ise 13.kromozomun q12-13 bölgesindedir (32). Meme kanseri olan kadınların %5-10 'unda BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonlarının olduğu tahmin ediliyor. BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları, Yahudi kökenli kadınlarda daha yaygın. BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları taşıyan kadınlarda, yaşam boyu meme kanseri oluşma riski %40-85 arasında değişiyor. Meme kanseri hikayesi olan taşıyıcıların kontralateral hastalık riski, yılda %5 kadar yüksektir. BRCA-2 mutasyonları taşıyan erkekler de yüksek meme kanseri riski taşıyorlar. Her iki gendeki mutasyonlar aynı zamanda yüksek over kanseri riskine de yol açar. Ek olarak, mutasyon taşıyıcıları diğer kanserler için de yüksek risk taşıyor olabilirler (44,45 ).

**Ki-67:** Ki-67 hücre sikluslarında, G0 fazı hariç, nükleusta varolan nükleer bir antijene karşı gelişen monoklonal bir antikordur. Ki-67 proteini fonksiyonu sıkı bir şekilde düzenlenir ve hücre çoğalmasına bağımlı bir proteindir. İstirahat halindeki hücrede bulunmayan bu protein çoğalan hücrelerin çekirdeklerinde bulunur. Ki-67 proliferasyon hızını değerlendirmede kullanılır. Genel olarak artmış poliferasyon hızı kötü prognoz göstergesidir.

## 2.4.HİSTOPATOLOJİ

Kadın memesinde her biri meme başından başlayan, giderek daha ince dallara ayrılan ve terminal duktus lobul birimlerini oluşturarak sonlanan 6–10 adet kanallar sistemi bulunur. Terminal duktus lobul birimleri, tek bir duktusa açılan üzüm salkımı gibi keseciklerden oluşur. Bu kesecikler arasında hormona duyarlı stroma vardır. Her bir kesecik, bazal membran üzerinde miyoepitelyal hücreler ve bunlar üzerinde lümene bakan epitel hücrelerinden oluşur(46). Meme karsinomu, mikroskopik görünüm ve biyolojik davranışlarına göre başlıca iki ana gruba ayrılabilir.

İn situ karsinomlarda, tümör hücreleri duktus veya lobüle sınırlıdır. Işık mikroskopunda stromaya invazyon yoktur.

İnvaziv karsinomlarda ise tümör hücreleri bazal membranı aşmış stromal invazyon yaparlar. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfovasküler invazyonla bölgesel lenf nodları ve uzak organ metastazı yapabilirler (47).

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 karsinomların %80'i hiç bir alt tipe uymayan "not otherwise specified-NOS" olarak isimlendirilen tipten oluşur. Lobular karsinomlar meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturur. Duktal karsinomdan farklı olarak duktus yapısı oluşturmazlar(46).

Dünya Sağlık Örgütü 2003 sınıflamasına göre meme kanseri alt tipleri aşağıdaki gibidir(48).

## **İN SİTU KARSİNOMLAR**

İn situ duktal karsinom (DCIS)

İn situ lobuler karsinom (LCIS)

Meme başının Paget's hastalığı

## **İNVAZİV KARSİNOMLAR**

İnvaziv duktal karsinom

- \_ Pleomorfik karsinom
- \_ Osteoklastik dev hücreli karsinom
- \_ Koryokarsinomatöz özellik taşıyan karsinom
- \_ Melanositik özellikleri olan karsinomlar

İnvaziv lobuler karsinom

Tubuler karsinom

İnvaziv kribriform karsinom

Medüller karsinom

Müsinöz (kolloid) karsinom

- \_ Müsinöz karsinom,
- \_ Müsinöz kist adenokarsinom
- \_ Taşlı yüzük hücreli karsinom

İnvaziv papiller karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom

Apokrin karsinom

Sekretuar (juvenil) karsinom

Adenoid kistik karsinom

Metplastik karsinom

- \_ Saf epitelyal
- \_ Mixt epitelyal-mezanşimal

Nöroendokrin karsinom

İnflamatuvar karsinom

Meme başının Paget's hastalığı

Diğerleri

## **İnvaziv Karsinomlar**

**İnvaziv duktal karsinom:** Özel invaziv kanser tiplerin herhangi biri içinde sınıflandırılmayan tüm meme kanserleri için kullanılan bir terimdir. Son yıllarda duktal NOS karsinom olarak da isimlendirilmektedir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 65 80'lik kısmını oluşturur ve hemen her zaman DCIS komponenti de içerir. Kalsifikasyon sıktır. Perinöral invazyon (%28), lenfatik invazyon (%33) ve kan damarı invazyonu görülebilir (49,50,51,52). İnvaziv duktal karsinomda 10 yıllık yaşam beklentisi %30-%50 arasındadır. Grad, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve östrojen progesteron ve c-erbB-2 durumu prognozu önemli ölçüde etkiler. İnvaziv duktal karsinomların bazı özelleşmiş alt tipleri mevcuttur:

- Pleomorfik karsinom
- Osteoklastik dev hücreli karsinom
- Koryokarsinomatöz özellik taşıyan karsinom
- Melanositik özellikleri olan karsinomlar

**İnvaziv lobüler karsinom:** İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık %15'ini oluşturur(53). Kalsifikasyonu invaziv duktal karsinoma göre daha nadirdir. Diffüz büyüme eğilimi ve multifokal olabilmesi nedeniyle mamografide saptanması güçtür. Bilateral olma olasılığı da diğer invaziv kanserlere göre daha fazladır. Lobüler karsinomlarda sıklıkla normal glandüler yapılar korunur. Malign hücreler daha küçük, pleomorfizm daha az, mitotik index düşük, nekroz daha nadirdir (54). İnvaziv lobüler karsinomların %80-90'ında %50'den az in situ lobüler karsinom birlikteliği görülmektedir. Metastazlarını daha çok meningeal ve peritoneal yüzeyler gibi metastaz sıklığı düşük olan bölgelere yapar.

**Tübüler karsinom:** Tüm meme kanserlerinin %2'sini oluşturur ve iyi prognozlu bir tümördür. Duktal NOS karsinomdan daha yaşlı hastalarda ortaya çıkar. Daha küçük boyutta, daha az aksiller metastaz eğilimindedir. Nükleer plemorfizm az ve mitotik aktivite düşüktür(50,51).

**İnvaziv kribriform karsinom:** Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %0.8-3.5'ini oluşturur. İyi prognozludur. On yıllık yaşam süresi %90-100 civarındadır. 53-58 yaşları arasında sıklığı artmıştır. Genellikle kitle oluşturmazlar. Mamografide mikrokalsifikasyonlarla karakterizedir(52). İyi sınırlı bir tümördür. İyi bir prognoza sahiptir (49,50).

**İnvaziv papiller karsinom:** %1-2'den daha az görülürler. Sıklıkla postmenopozal çağda görülür. Histopatolojik olarak genellikle grade II özellik gösterirler. %25'inde duktal in situ karsinom ile birliktedir. Üçte birinde lenfatik invazyon görülür (49,50).

**İnvaziv mikropapiller karsinom:** Meme kanserlerinin %2'den azını oluşturlar. İlk başvuru anında hastaların %72-75'inde aksiller lenf nodu metastazı mevcuttur (50).

**Medüller karsinom**

**Müsinöz karsinom**

**Apokrin karsinom**



**Sekretuar karsinom**

**Adenoid kistik karsinom**

**Metaplastik karsinom**

**Nöroendokrin karsinom**

**İnflamatuar karsinom**

## **2.5.MEME KANSERİNDE YENİ SINIFLAMA**

Terminal duktus lobul birimleri, ünite patolojinin en çok gözleendiği yapıdır. Yukarıda bahsedildiği gibi iki temel hücre grubundan oluşan bu yapının iç kısmında sekretuar luminal hücreler varken, dış kısmında miyoepitel/bazal hücreler yer alır (55). Bazal/miyoepitel hücreler heterojen özellik gösterirler. Cytokeratin (CK)5/6, CK14, CK17, düz kas aktini, S-100 pozitiflerdir. CK5/6 ve CK14 gibi yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler, bazal tabaka hücrelerinde saptandığı için bazal sitokeratinler olarak bilinmektedirler (56-58). Bu nedenle meme kanserinin bu grubu bazal/miyoepitelyal fenotip gösteren grup olarak adlandırılır. Bu alt grubun diğer özelliği hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif olmasıdır. Ayrıca CK5/6 pozitif tümörlerin hormon reseptör ve HER-2 pozitif tümörlerden farklı bir grup olduğunu gösterilmiştir. Bu grubun p53, EGFR-1 ve yüksek proliferatif indeks eksprese ettikleri saptanmıştır (59). Yapılan bazı çalışmalarda CK5/6 ve CK17'nin pozitifliğinin nod negatiflerde tümör boyutu, grad ve ER ve HER-2'den bağımsız prediktif faktör olduğu iddia edilmektedir (60,61). Bu tümörler, daha genç hastalarda görülmekte ve daha saldırgan seyretmektedir (62). Yapılan çalışmalarda EGFR-1 pozitiflik oranı %50-70 oranında bulunmuştur (63-65). Meme kanseriyle ilgilenen konsorsiyum tarafından bazaloid özelliğın BRCA-1 mutasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmekte olup, seçilmiş vakalarda BRCA-1 testinin yapılması önerilmektedir. BRCA-1 germline mutasyonu ile bazal tip meme kanserinin benzer profil gösterdiği saptanmıştır. Genç yaşta görülen bazaloid/medüller morfolojik ve immunfenotipik özellik, ailesel yatkınlık olabileceği yönünde uyarıcı olmalıdır (66,67).

Bazı uluslararası paneller tarafından tedaviye yaklaşımda moleküler sınıflandırma gitgide kabul görmeye başlamıştır. St.Gallen International Expert Consensus for Early Breast

Cancer 2011 bu sınıflandırmanın tedavi yönetimi kararında yararlı olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu panel meme kanserinin alt tiplerinin bu farklı sınıflandırmasının sadece genetik array testlerle değil yaklaşık olarak İHK olarak da tanımlanabileceğini kabul etmiştir. Bu uzman birliği 5 farklı klinikopatolojik tanım saptamıştır: Luminal A, Luminal B HER2 negatif, Luminal B HER2 pozitif, HER-2 pozitif-non luminal ve bazal-benzeri. Panel her 5 klinikopatolojik alt tip için farklı tedavi stratejisi önermiştir (tablo 1).

Bununla birlikte National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Kılavuzu 2013 meme kanseri için karar algoritmasında moleküler sınıflandırmaya hala yer vermemektedir. Kılavuzda erken ve ilerlemiş hastalar için ER, PR ve HER2 temelli saptamalar önerilmekteyken, intrinsik biyolojik alt tipler için yapılmış özel bir tanım mevcut değildir.

**Tablo-1.** Meme kanserinin moleküler alt tipleri

	ER ve/veya PR	HER2	Ki-67
Luminal A	+	-	<% 13,25 (-)
Luminal B (HER2 -)	+	-	>% 13,25 (+)
Luminal B (HER2 +)	+	+	+/-
HER2 +	-	+	+/-
Bazal Like	-	-	+/-

**Luminal A Tipi:** Luminal A tip meme kanseri, en sık görülen alt tiptir ve tüm meme kanserlerinin %50-60'ını oluşturur. Meme kanalında uzanım gösteren luminal epitelde, tipik olarak eksprese edilen ER transkripsiyon faktör tarafından aktive edilen genin ekspresyonu ile karakterize edilmektedir. Ayrıca hücre proliferasyonu ile ilişkili genlerin düşük ekspresyonu bulunmaktadır (68,69). İnfiltratif lobüler karsinomların çoğunun, lobüler karsinom in sitaların tümünün moleküler profili Luminal A'dır. Luminal A'nın İHK profili; ER, PR, Bcl-2 ve CK 8/18 ekspresyonu, HER2 ekspresyon yokluğu, Ki-67 ile ölçülen düşük proliferasyon oranı ve düşük histolojik derece ile karakterizedir. Ayrıca GATA3 ekspresyonu Luminal A tipinde en yüksek seviyededir. Kanser bu alt tipine sahip hastalar iyi prognoza sahiptirler; relaps oranı %27,8 ile diğer alt tiplerden belirgin olarak daha düşüktür (70). Ek olarak sağkalım ile relaps zamanı arası daha uzundur (ortalama 2.2 yıl). Daha yüksek kemik metastaz insidansı (%18,7) ile farklı bir rekürrens biçimine sahiptir ve santral sinir sistemi, karaciğer ve akciğer gibi diğer

bölgeler ile ilgili rekürrens %10'dan daha azdır. Meme kanserinin bu alt tipinin tedavisi premenopozal hastalarda çoğunlukla tamoksifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörlerine, fulvestrant gibi ER'nin saf selektif regülatörlerine ve postmenopozal hastalarda üçüncü kuşak hormonal aromataz inhibitörlerine dayanmaktadır (71).

**Luminal B Tipi:** Tüm meme kanserlerinin %10-%20'sini Luminal B tipi oluşturur. Luminal A ile karşılaştırıldığında; daha agresif fenotipe, daha yüksek histolojik dereceye ve proliferatif indekse ve daha kötü prognoza sahiptir. Uzak relapslarının şekli de farklıdır ve kemik hala en sık rekürrens yeri (%30) olmasına rağmen bu alt tip karaciğer gibi yerlerde daha yüksek bir rekürrens oranına (%13,8) sahiptir. Ek olarak sağkalım ile relaps zamanı arası daha kısadır (1.6 yıl) (70). Luminal A ve Luminal B, her ikisi de ER eksprese eder fakat Luminal B'nin prognozunun farklı olmasından dolayı bu iki alt tip arasındaki farkı oluşturan biyomarkerları bulmak için yoğun bir çaba harcanmaktadır.

Bu iki alt tip arasındaki temel biyolojik fark; çoğu kez EGFR ve HER2 de eksprese eden Luminal B alt tipinde, MKI67 ve siklin B1 gibi proliferasyon genlerinin ekspresyon artışıdır. İHK bakış açısı ile Luminal A ve Luminal B arasındaki ayrım için olası bir işaret olarak Ki-67 protein ekspresyonunun kullanımı çalışılmaktadır (72). Luminal A alt tipi ER+/HER2- ve düşük Ki-67 olarak tanımlanırken, Luminal B alt tipi tümörler ER+/HER2- ve yüksek Ki-67 veya ER+/HER2+ olarak tanımlanmıştır (Luminal A ve Luminal B ayrımı için cut-off değer %13,25) (72). Bu tanımın tüm Luminal B alt tip tümörleri içermemesi önemlidir (Luminal B tümörlerin %6'dan fazlası ER-/HER2-). Ayrıca Ki-67 saptanmasında kullanılan teknik, bu markerın değerlendirmesinde değişken bir faktörün eklenmesi nedeni ile standarde edilememektedir. Bununla birlikte Ki-67 hücre proliferasyon ölçümünde kullanılan en kapsamlı markerdır.

Tamoksifen ve aromataz inhibitörleri ile tedaviye rağmen Luminal B tümörler, Luminal A tümörlere göre daha kötü bir prognoza sahiptirler fakat Luminal B tümörlerde neoadjuvan kemoterapi ile patolojik tam yanıt başarısı %17 ile daha iyidir (Luminal A'da %7)(73). Ancak bu değerlerin, sırasıyla %36 ve %43 olan HER2+ ve bazal-benzeri tümörlere göre de daha düşük olduğu açıktır (74). Bu nedenlerden dolayı meme kanserinin bu alt tipinin tedavisi halen zordur.

**HER2 Pozitif Tip:** Tüm meme kanserlerinin %15-20'sini bu moleküler alt tip oluşturur. Bu moleküler alt tip HER2 geninin ve HER2 yolağı ve/veya 17q12 kromozomdaki HER2 amplifikasyonu ile ilişkili diğer genlerin yüksek ekspresyonu ile karakterizedir. Bu kanser moleküler alt tipi hücrel proliferasyon ile ilişkili genlerin artmış ekspresyonuna sahiptir. Bu alt tip bazal-benzeri grubun gen ekspresyonunu göstermemesine rağmen karakteristik luminal genlerin düşük ekspresyonunu gösterebilir. Morfolojik olarak bu tümörler yüksek derecede proliferatiftir, %75'i yüksek histolojik dereceye ve %40'dan fazlası p53 mutasyonuna sahiptir. ER-/HER2+ İHK profili esas alt tip ile tamamen uyumlu değildir. Çünkü İHK'de mikroarray ile artmış protein ekspresyonuna sahip tümörler HER2 tümörlerinin sadece %70'idir. Aksine mikroarray analizlerde HER2 amplifikasyonu ve artmış ekspresyonu ile birlikte olan tüm tümörler HER2 grubunu içermez (75,76). Ek olarak klinik olarak ER+/HER2+ olan tümörlerin önemli bir kısmı moleküler olarak Luminal B gibi sınıflandırılır.

HER2 amplifikasyonu olan tümörler ayrıca 3 alt tipe ayrılarak sınıflandırılır. %50-55 arasında 10 yıllık sağkalıma sahip iki grup ile karşılaştırıldığında diğer grup %12 oran ile belirgin kötü prognoza sahiptir (77).

Klinik bakış açısıyla, son 10 yılda anti-HER2 tedavi sadece metastatik hastalıklarda değil ayrıca başlangıç evresindeki sağkalımda da önemli gelişmelere neden olmasına rağmen HER2 alt tipi kötü prognoz ile karakterizedir (78,81). Neoadjuvan çalışmalarda hem HER2 hem de bazal-benzeri alt tip, Luminal A ve Luminal B tümörlere göre daha yüksek yanıt oranı ile birlikte yüksek bir kemosensitiviteye sahiptir (75).

**Bazal Benzeri Tip:** Tüm meme kanserlerinin %10-20'sini bu moleküler alt tipi oluşturur. Bu şekilde isimlendirilmesinin nedeni normal meme mioepitelyal hücrelerinde bulunan yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin 5 ve 17, P-cadherin, caveolin1 ve 2, nestin, CD44 ve EGFR genlerin ekspresyonunu göstermesidir. Ayrıca CK 8/18 ve Kit gibi luminal epitelyumun karakteristik genlerinin ekspresyonunu da gösterir fakat seviyeleri luminal karsinoma göre belirgin daha düşüktür. Klinik olarak erken yaşta, Afrika kökenli kadınlarda görülmektedir. Ayrıca tanıda geniş tümör boyutuna, yüksek histolojik dereceye ve sıklıkla lenf nodu tutulumuna sahiptir (82).

Bazal-benzeri tip; yüksek mitotik indekse, nekroza, belirgin bir stromal lenfosit cevaba sahiptir ve genişlemiş sınırı olan infiltratif duktal karsinoma olma eğilimindedir (83). Visseral organların hakim olduğu (en çok akciğer, santral sinir sistemi ve lenf nodları) metastatik relapsları agresiftir (70,84). Bu alt tipteki tümörlerin en önemli özelliği meme kanserindeki 3 anahtar reseptörün ekspresyon yokluğudur: ER, PR, HER2. Bu nedenle klinik pratikte bazal-

benzeri ve triple negatif terimleri sıklıkla birbiriyle değiştirilir. İki grup arasında %30'dan fazla uyumsuzluk tanımlandığından beri eşanlı terimler olarak kullanılmamaktadırlar (85). İHK profili ile bazal-benzeri tipi tanımlama girişimleri beş belirteç seçilmesine yol açmıştır: ER, PR, HER2, EGFR ve CK 5/6. Bu belirteçlerin bu alt tipi sınıflandırmada spesifitesi %100 ve sensitivitesi %76'dır (86).

Bazal-benzeri tümörlerde kemoterapiye cevap yüksek (86) olmasına rağmen ilk 3 yılda yüksek relaps oranı (88) ile luminallere göre daha kötü prognoza sahiptirler (69,89). Bu nedenle yeni terapötik hedefler saptama ve uygun tedavi stratejileri düzenlemek kritik bir öneme sahiptir. Bazal-benzeri alt tip tümörlerin muazzam agresifliği ve kötü prognozları, p53 mutasyonunun yüksek oranda sahip olması ile açıklanabilir (69). Ayrıca intrinsik alt tip ile sınıflandırmada bazal-benzeri tipte BRCA1 mutasyonlu tümörler bulunmuştur (89). Ya mutasyon ya epigenetik mekanizmalar ile BRCA1'in fonksiyonunda azalmayı içeren değişiklikler; bazalbenzeri tümörlerin gelişmesine, ER ekspresyonunun bulunmamasına ve kötü prognoza eğilim yaratmaktadır. BRCA1, DNA tamirinde kritiktir ve inaktivasyonu tümör büyümesinde hatalara ve genetik instabilitenin birikimine yol açar(82).

**Normal Benzeri Meme Tipi:** Tüm meme kanserlerinin %5-10'unu bu moleküler alt tip oluşturur. Fibroadenomların ve normal meme örneklerinin intrinsik alt tiplerin sınıflandırmasında gruplandırılmıştır ve başarısızca karakterize edilmiştir. Adipoz dokuların karakteristik genlerini eksprese eder, luminal ve bazal-benzeri tip arası orta bir prognoza sahiptir ve genellikle neoadjuvan kemoterapiye cevap vermez. ER, PR ve HER2 ekspresyonu yoktur, bu yüzden bu tümörler triple negatif gibi sınıflandırılabilir. CK 5 ve EGFR negatif olduğundan bazal-benzeri tip olarak düşünülmez. Bu tipin nadir olmasından kaynaklı klinik önemi belirlenememiştir ve üzerine az çalışma yapılmıştır. Bu alt tipin gerçek varlığı hakkında şüpheler vardır ve bazı araştırmacılar mikroarray esnasında normal doku ile yüksek bulaşmadan dolayı tekniksel bir artefakt olabileceğine inanırlar (90).

## 2.6.MEME KANSERİNDE YENİ EVRELEME SİSTEMİ

Amerikan Birleşik Kanser Komitesinin (American Joint Committee on Cancer) (AJCC) yedinci edisyonuna göre evreleme sistemi sistemi şu şekilde düzenlenmiştir (91);

## **T-Primer tümör**

**Tx:** Saptanamayan tümör.

**T0:** Primer tümöre ait bulgu yok.

**Tis:** Karsinoma in situ

Tis (DCİS): Duktal karsinoma in situ.

Tis (LCİS): Lobuler karsinoma in situ

Tis (Paget): Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı

Not: Tümörlü Paget hastalığı tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.

**T1:** Tümör en büyük boyutunda 2 cm veya daha az.

T1mic: Mikroinvazyon en büyük boyutunda 0,1 cm veya daha az. \*

T1a: Tümör en büyük boyutunda 0,1cm'den büyük, 0,5cm'den küçük ölçüde.

T1b: Tümör en büyük boyutunda 0,5cm'den büyük, 1cm'den küçük ölçüde.

T1c: Tümör en büyük boyutunda 1cm'den büyük, 2cm'den küçük ölçüde.

**T2:** Tümör en büyük boyutunda 2cm'den büyük, 5cm'den küçük ölçüde.

**T3:** Tümör en büyük boyutunda 5cm'den büyük ölçüde.

**T4:** Tümörün boyutuna bakmaksızın göğüs duvarına veya deriye direkt yayılımın bulunması.

Not: Göğüs duvarı tanımı, kaburgalar, interkostal kaslar,ve serratus anterior kasını içerir, ancak pektoral kası içermez.

T4a: Göğüs duvarına yayılım.

T4b: Ödem (portakal kabuğu görünümü) veya meme derisinde ülserasyon veya aynı taraf memede satellit deri nodülleri.

T4c: Yukarıda belirtilen 4a ve 4b'nin birlikte görülmesi

T4d: İnflamatuar karsinom\*\*

Not: \* Mikroinvazyon en büyük çapında 0,1cm'den büyük bir odağı içermeyen kanser hücrelerinin bazal membranı asarak çevre dokulara yayılmasıdır. Birden fazla mikroinvazyon odağı varsa mikroinvazyonu sınıflamak için sadece en büyük odağın ölçüsü değerlendirilir (tüm odakların toplamı kullanılmaz). Birden çok mikroinvazyon odağının varlığı, birden çok ve daha büyük invaziv karsinomlarla birlikte olabileceğinden belirtilmelidir.

Not: \*\* Memenin inflamatuvar karsinomu genellikle altta bir kitle olmaksızın meme derisinin erizipeloid sınırları olan diffüz belirgin deri endürasyonu ile karakterlidir. Klinik olarak inflamatuvar karsinomun patolojik evrelemesi sırasında (T4d), eğer deri biyopsisi negatifse ve lokalize ölçülebilir primer bir kanser yoksa T kategorisi evre pTx kabul edilir. Evre T4b ve T4d'de belirtilenler hariç, meme basının retraksiyonu, veya diğer deri değişiklikleri T1, T2, T3'de de sınıflamayı etkilemeksizin görülebilir.

### **N-Bölgesel Lenf Nodları**

**Nx:** Bölgesel lenf nodları elde edilemiyor (örn: daha önce çıkartılmış).

**N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

**N1:** Aynı taraf fikse olmayan düzey 1,2 aksiller lenf nod(ları) metastazı.

**N2:** Aynı tarafın fikse düzey 1,2 aksiller lenf nodlarında metastaz veya aksiller lenf nodlarının metastazı olmadığı durumlarda aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında klinik olarak tesbit edilebilen metastaz.

*N2a:* Birbirlerine veya diğer yapılara fikse olan düzey 1,2 aksiller lenf nodlarında metastaz.

*N2b:* Klinik olarak tesbit edilebilen aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında metastaz, klinik olarak düzey 1,2 aksiller lenf nodları tespit edilemiyor.

**N3:** Aynı taraf infraklaviküler (düzey 3 aksiller) lenf nodu metastazı olarak veya düzey 1,2 aksiller lenf nodu olmaksızın metastazlı; veya klinik olarak tesbit edilebilen aynı taraf düzey 1,2 aksiller lenf nodları ve internal mamaryal lenf nodları metastazlı; veya aynı taraf supraklaviküler lenf nodlarında aksiller ve internal mamaryal lenf nodu tutulumu olarak veya olmaksızın metastazlı.

*N3a*: Aynı taraf infraklaviküler lenf nodu(ları) metastazı.

*N3b*: Aynı taraf internal mamaryal ve aksiller lenf nodu metastazları.

*N3c*: Aynı taraf supraklaviküler lenf nodu(ları) metastazı.

### **pN-Bölgesel Lenf Nodları**

**pNx**: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (daha önce çıkartılmış veya hiç çıkartılmamış).

**pN0**: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.\*

*pN0(i-)*: Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif IHK

*pN0(i+)*: Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif IHK, 0.2 mm.den geniş IHK kümesi yok

*pN0(mol -)*: Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)

*pN0(mol+)*: Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)

**pN1mi**: Mikrometastazlar (hepsi 0,2mm'den büyük fakat hiçbiri en büyük boyutunda 2mm'den büyük değil).

**pN1**: Aynı taraf 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak tespit edilemeyen, ancak sentinel lenf nodu araştırılmasında internal mamaryal lenf nodlarında mikroskobik metastaz.

*pN1a*: En azından bir tanesi en geniş boyutunda 2mm'den büyük, 1-3 aksiller lenf bezinde metastaz.

*pN1b*: Klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikroskobik metastaz.

*pN1c*: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu incelemesinde tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikroskobik metastaz.

**pN2**: Aynı taraf aksiller lenf nodlarında 4-9 metastaz ve/veya aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın, aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında klinik olarak tespit edilmiş.



*pN2a*: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir tanesinde çap 2mm'den büyük.

*pN2b*: Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilebilen internal mamaryal lenf nodlarında metastaz.

**pN3**: Aynı taraf düzey 3 aksiller lenf nodlarında 10 veya daha fazla lenf nodu, veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz, veya klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla aksiler lenf nodu metastazı, veya 3'den daha fazla aksiller lenf nodu metastazı ve bununla birlikte klinik olarak tespit edilememiş, ancak internal mamaryal lenf nodlarında metastaz, veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

*pN3a*: Aksiller lenf nodlarında 10 veya daha fazla metastaz (en az bir tanesi 2mm'den büyük) veya infraklaviküler (düzey 3 aksiller lenf) nodlarında metastaz.

*pN3b*: Klinik olarak tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliği, veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilmemiş ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodunda metastaz.

*pN3c*: Aynı taraf supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

Not:\* Reyonel lenf nodlarında sadece izole tümör hücrelerinin (IHC) olduğu vakalar pN0 olarak sınıflandırılır. İzole tümör hücreleri H&E ile boyanmayan ancak immunhistokimyasal veya moleküler metodlarla bulunan 0,2mm'den daha küçük çapa sahip tek tümör hücresi veya küçük hücre kümeleridir. İTH'leri tipik olarak metastatik aktivite kanıtları göstermezler.

### **M-Uzak Metastaz**

**Mx**: Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

**M0**: Uzak metastaz yok.

**M1**: Uzak metastaz var.

**Tablo-2.** Meme kanserinin Evrelere Göre Sınıflaması (AJCC 2010)  
(91).

0	Tis	N0	M0
1A	T1	N0	M0
1B	T0	N1mi	M0
1B	T1	N1mi	M0
2A	T0	N1	M0
2A	T1	N1	M0
2A	T1	N0	M0
2B	T2	N1	M0
2B	T3	N0	M0
3A	T0	N2	M0
3A	T1	N2	M0
3A	T2	N2	M0
3A	T3	N1	M0
3A	T3	N2	M0
3B	T4	N0	M0
3B	T4	N1	M0
3B	T4	N2	M0
3C	Herhangibir T	N3	M0
4	Herhangibir T	Herhangibir N	M1

**Erken evre meme kanserleri:** Tümör çapının 5 cm'den küçük olduğu ve aksiler lenf nodu tutulumun 4 ten az olmak şartıyla lenf nodu tutulumun olabileceği, bunun dışında tümör yayılımının olmadığı meme kanser grubudur. Evre I, IIA VE IIB bu gruptadır.

**Lokal ileri evre meme kanserleri:** Daha önceleri lokal ileri evre ve metastatik meme kanserleri lokal tedaviden tek basına fayda görmedikleri bu nedenle inoperabl kabul edildikleri bilinirken günümüzde, lokal ileri evre meme kanserlerinin artık opere edilebilir olduğu ortaya çıkmıştır. Tümör çapının 5 cm'den büyük cilde ve/veya göğüs duvarına invaze ve/veya lenf nodu tutulumu olan meme kanserleri bu gruptadır. Evre IIB (T3N0M0) IIIA, IIIB, IIIC bu gruptadır. Düşük sosyoekonomik kadınlarda sıklığı artmıştır. Evre IIIA'nın T3N2M0 grubu hariç diğerleri ve IIB operabl, evre IIIA'nın T3N2M0 grubu, IIIB ve IIIC inoperabl'dır. Bu evrede neoadjuvan KT rejimleriyle iyi yanıt elde edilmekte ve cerrahi uygulanabilirlik oranını artırmak mümkün olmaktadır. Özellikle evre IIB, IIIA'da neoadjuvan tedavi ile patolojik tam yanıt oranı ve genel sağkalım ile hastalıksız sağkalım oranı artmıştır.

**Metastatik meme kanseri:** Vücudun herhangi bir yerinde metastaz yapan meme kanser grubudur. Evre IV bu grubu oluşturur.

## 2.7.MEME KANSERİNDE KLİNİK BULGULAR

**Kitle:** Meme kanserli kadınların %70 kadarında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Hastaların %33'ü memede palpe ettikleri kitle nedeniyle başvurular. Tümör 1 mm<sup>3</sup> hacme ulaştığında hematojen yolla yayılabilme yeteneği kazanır(92). Erken tanı konulan meme kanserinin 6-10 yıllık bir geçmişinin olduğu düşünülmektedir(93).

Kanser nedeniyle oluşan kitlelerin büyük çoğunluğu (%49) üst-dış kadranda. Bunu %17 ile santral kadranda takip eder, üst iç kadranda %16, alt dış kadranda %12, alt-iç kadranda %6'dır. Bu dağılım meme kadranslarının içerdiği meme dokusu ile paralellik gösterir. Meme dokusunun koltukaltı uzantısında da kansere rastlanır. Klinik ve laboratuvar kontrollerde bu bölge de göz önüne alınmalıdır. Kitle çoğu kez ağrısızdır ve hasta tarafından rastlantı sonucu bulunur. Kitle genelde serttir ve hareketsizdir. Ancak etrafındaki meme dokusu ile birlikte hareket eder ve bu özelliği ile bir fibroadenomun hareketinden kolayca ayırd edilebilir(94)

**Meme başında ve cildinde çekinti**

**Meme başında akıntı**

**Meme başı ve areolada ekzamatöz lezyon**

**Meme cildinde kızarıklık ve ödem**

## **TANI**

**Kendi kendine meme muayenesi:** Kadınların memelerini 'kendi kendine meme muayenesi' yöntemi ile kontrol etmeleri hem ucuz hem de risksiz bir yöntemdir. Mammografinin gelişmesi ve yaygınlaşmasından önce meme kanserinin büyük bir kısmı kadınlar tarafından saptanmakta idi. Dünyadaki birçok tıbbi organizasyon, meme kanserinin erken tanısını sağlamak için bu yöntemi tavsiye etmektedir. Bu yöntemle sahip birçok tarama programında saptanan meme kanserlerinin, bu yöntemle sahip olmayanlardan daha düşük mortaliteye sahip oldukları tesbit edilmiştir(95).

**Memenin fizik muayenesi:** Meme kanserinin erken belirlenmesi için, Amerikan Kanser Derneği 20-40 yaşlarındaki asemptomatik kadınların her 3 yılda bir, 40 yaşından sonra ise her yıl memenin hekim tarafından fizik muayenesini önermektedir. Premenapozal kadınlar için fizik muayenenin hem yoğunluk, hem de hassasiyet yönünden en uygun olduğu zaman menstruasyondan sonraki ilk haftadır. Meme kanseri taramasında fizik muayenenin önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Asemptomatik kadınlarda ideal tarama programında, memenin fizik muayenesi, kendi kendine muayene ve mamografi birlikte olmalıdır(96).

**Tarama:** Türk Tıbbi Onkoloji Derneği taramada,

- . 20-40 yaş arası kadınlarda her ay kendi kendini muayene ve 3 yılda bir klinik muayene,
- . 40 yaş ve üzerinde her ay kendi kendini muayene, her yıl klinik muayene
- . 40-50 yaş arasında 1-2 yılda bir mammografi, 50 yaşından sonra yıllık mamografi önermiştir.

Ulusal Meme Kanseri 2010 konsensus toplantısında 40 yaşından sonra yıllık mamografi yapılmasını ve 70 yaşında kadar devam edilmesini önermiştir. Amerikan Kanser Birliği 40 yaşından sonra yıllık mamografi yapılmasını ve iyilik hali olduğu sürece devamını önermiştir(97)

## **Görüntüleme**

Meme kanserinin erken tanısı ve tedavisinin takibi mamografi, USG, MRG, sintimamografi, PET/BT gibi görüntüleme yöntemleriyle yapılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinden beklenen kolay uygulanabilen, tekrarlanabilir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek ve düşük maliyetli olmasıdır.

Mamografi: Mortalitenin azaltılması ve erken tanı koyabilmek için günümüzde tarama tetkiki olarak kullanılmaktadır. Mamografi memenin kas, yağ ve glandüler yapılarını incelemek amacıyla kullanılmakta olan bir yumuşak doku radyografi yöntemidir. Mamografinin tarama yöntemi olarak kullanılmasına bağlı 50 yaş üzeri meme kanserli kadınların yaşam süresinde önemli derecede iyileşme (mortalitede % 30 azalma) elde edilmiş olmasına karşın, 50 yaş altındaki kadınlarda mortalitede anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Premanopozal kadınlar için tipik olan yoğun, proliferatif meme dokusu mamografinin spesifitesini önemli ölçüde azaltmaktadır (98).

Mamografi meme kanseri tanısında yoğun meme dokusu olan kadınlarda % 25- 45 yanlış negatiflik orana sahiptir. Bu nedenle mamografik anormallikler çoğu malign olmayan biyopsi örneğinin alınmasına neden olur. Yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda yağlı meme dokusu bulunan kadınlara oranla meme kanseri yaklaşık altı kat daha fazla görülmektedir. Mamografi yüksek duyarlılığa sahip bir teknik olmasına rağmen özellikle yoğun meme dokusuna sahip hastalarda, mamoplasti uygulanmış hastalarda, önceden radyoterapi almış ve cerrahi uygulanmış hastalarda olmak üzere sıklıkla malign lezyonları benign lezyonlardan ayırt edemez (99,100).

Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen meme görüntüleme, raporlandırma ve veri sistemine (BI-RADS) göre meme lezyonları malignite olasılıklarına göre 5 gruba ayrılmıştır (101).

BI-RADS-0: Ek inceleme gerektirenler (ek çekimler ya da ultrasonografi) ya da tekrar edilmesi gerekenler ya da fokal asimetri gibi eski filmlerine ihtiyaç duyulanlar bu gruptadır.

BI-RADS-1: Normal meme. Memeler simetriktir ve kitle, çekinti veya şüpheli kalsifikasyonlar yoktur.

BI-RADS-2: Benign bulgular. Kalsifiye fibroadenom, multipl salgısal kalsifikasyonlar, yağ kisti, lipom gibi yağ içerikli lezyonlar, galaktosel ya da karışık dansitede hamartomlar gibi benign lezyonlar bu gruba dâhildir.

BI-RADS-3: Yüksek olasılıkla benign bulgular. Kısa aralıklarla takip gerektirenler: % 2'den daha az malignite riski olanlar bu gruptadır. Kalsifiye olmayan iyi sınırlı solid lezyonlar, fokal asimetri, kümelenmiş noktasal kalsifikasyonlar bu gruptadır. İlk saptandıktan sonraki 6.ayda unilateral mamogram, aynı ise ilk tespitten 12 ay sonra bilateral mamogram, aynı ise 12 ay sonra tekrar bilateral mamogram alınır ve toplam 2 sene sonunda BI-RADS-2 olarak kabul edilir.

BI-RADS-4: Şüpheli bulgular. Malignite için tipik bulgular göstermeyen ancak 3. gruba göre artmış malignite olasılığı olan lezyonlardır. Ele gelmeyen ve biyopsi yapılan lezyonların çoğu bu gruba girmektedir. Bu grup lezyonlarda malignite oranı % 35'e ulaşmaktadır. Grup 4 lezyonlarda biyopsi gerekliliği mevcuttur. Alt gruplara ayrılır.

BI-RADS-4A: Düşük malignite olasılığı olanları kapsar. Örneğin iyi sınırlı, ele gelen solid kitleler, ele gelen komplike kistler ya da abseler bu gruba dahildir.

BI-RADS-4B: Orta derecede şüpheli lezyonları kapsar.

BI-RADS-4C: İlimli yüksek malignite olasılığı olan lezyonları kapsar.

BI-RADS-5: Meme kanseri olasılığı yüksek lezyonlardır. Malignite olasılığı % 95'ten daha fazladır. Işınsal, düzensiz sınırlı ve pleomorfik kalsifikasyonlar içeren ya da yüksek dansiteli, segmental ya da çizgisel kalsifikasyonlar içeren lezyonlar bu sınıftadır. Bu gruptaki lezyonlara cerrahi girişim öncesi biyopsi; eksizyonel veya perkütan biyopsi şeklinde uygulanabilir. Tanı ve/veya tedavi amacı ile ilk aşamada eksizyonel biyopsi tercih edilebilmektedir. Böylece tümörün histolojik tipi, intraduktal bölümünün olup olmadığı belirlenerek cerrahi sınırlar incelenir. Bu yöntemle cerrahi tedavi iki basamakta gerçekleşmektedir (101).

Günümüzde daha kabul edilen yaklaşım ise cerrahi girişim öncesi perkütan kor iğne biyopsi yapılarak tanıya gidilmesidir. Liberman ve arkadaşları BI-RADS-5 grubundaki kitle lezyonlarının % 77'sinde 14-gauge (G) tabanca-iğne sistemleri kullanılarak yapılan kor iğne biyopsilerinin cerrahi biyopsiyi gereksiz kıldığını bildirmektedir (102).

BI-RADS-6: Malignite biyopsi ile kanıtlanmış lezyonlardır.

Orel ve ark. 1312 lezyonla yaptıkları çalışmada, mamografik olarak karar verilen BI-RADS-2 lezyonlarda % 0, BI-RADS-3 lezyonlarda % 2, BI-RADS-4 lezyonlarda % 30, BI-RADS-5 lezyonlarda % 97 malignite oranları, Liberman ve ark. nın biyopsi ile karar verilen

ve sadece mamografi ile tespit edilen 492 lezyonla yaptıkları çalışmada ise BI-RADS-3 lezyonlarda % 2, BI-RADS-4 lezyonlarda % 34 ve BI-RADS-5 lezyonlarda % 81 malignite oranları tespit edilmiştir (103).

**Ultrasonografi:** Ultrasonografi, ultrasonik dalgalar oluşturan ve transduserler aracılığı ile görüntü elde edilen bir tanı yöntemi olup, radyasyon içermemektedir. Kistik ve solid lezyonların ayırımında, mamografi ile değerlendirilemeyen palpabl kitlelerin görüntülenmesinde, dens memesi ya da meme implantı olan kadınlarda, mamografide görüntüleme alanına girmeyen lezyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca palpabl kitlesi olmayanlarda ve 35 yaş altı kadınlarda tercih edilmektedir. Gereksiz biyopsi ve takipleri önlerken, biyopsilerde de rehberlik görevini üstlenir (104).

Sintimamografi(SMG)

PET/BT

MRI

**Biyopsi:** Şüpheli kitleden örnek alınarak histopatolojik özelliklerinin incelenmesi yöntemidir. Meme kanserinin teshisinin konulmasını sağlayan yöntemdir. Önce iğne aspirasyon biyopsisi, insizyonel, eksizyonel ve tru cut biyopsi olmak üzere 4 şekilde yapılır. Biyopsiler USG ya da MRI klavuzluğunda yapılabilir. Her iki tip biyopside hematoma, enfeksiyon, skarlaşma, yeniden örnekleme gerektiren yetersiz materyal gelmesi gibi komplikasyonlar görülebilir.

## 2.8.TEDAVİ

### **Cerrahi Tedavi**

Meme kanserinin erken evrelerde küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. En sık kullanılan yöntem modifiye radikal mastektomidir. Son yıllarda meme koruyucu cerrahi gittikçe önem kazanmaktadır. Yaşam süreleri bakımından mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan erken evre meme karsinomlu olgular arasında anlamlı bir fark yoktur (105,106). Metastatik evrede ise yaklaşım palyatiftir. Ancak, meme kanserinin soliter organ metastazlarında seçilmiş olgularda ilk tedavi yaklaşımının metastazektomi olması yönündeki görüşün günümüzde gittikçe artan sayıda taraftar kazandığı görülmektedir(107).

## **Radyoterapi**

Radyoterapi, erken evre meme kanserinde adjuvan tedavide önemli yer tutmaktadır. Radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdığı, hem de genel sağkalımı uzattığı bildirilmektedir (108). Meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlanması yapılması standart bir uygulamadır. Erken evre meme kanserinde sadece meme koruyucu cerrahi uygulanmış randomize olmayan vakaları içeren serilerde meme içi yineleme oranı % 10–54 arasında değişmekteyken bu oran radyoterapi uygulanmış serilerde %0–20 arasında değişmektedir (109,110). Memede koruyucu cerrahi ve mastektomi sonrası radyoterapinin lokal kontrol ve sağ kalıma olan katkısı randomize çalışmalarla da gösterilmiştir (111,112).

## **Hormonal Tedavi**

Hormon reseptör pozitifliği saptanan metastatik evredeki hastalarda antiöstrojen ajanlarla ya da östrojen sentezinin engellenmesi ile %60–70 yanıt elde edilebilmektedir. Tamoksifen, “Gonadotropin-releasing hormone” analogları, aromataz inhibitörleri en sık kullanılan ajanlardır. Menopoz öncesi dönemde hormon reseptör pozitif hastalarda tamoksifen ve “Gonadotropin-releasing hormone” analoglarının hem adjuvan hem de metastatik hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Menopoz sonrası dönemde aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, ekzemestan) ve tamoksifen kullanılabilir. Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri metastatik hastalıkta, neoadjuvan tedavide ve adjuvan tedavide tamoksifenden daha etkin gözükmektedir (113).

## **Meme Kanserinde Kemoterapi**

Adjuvan Kemoterapi: Adjuvan kemoterapide amaç, klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskobik hastalığı yok etmektir. Son yıllarda meme kanseri mortalitesindeki azalmada adjuvan tedavilerin gelişimine de bağlıdır. Erken evre meme kanserinde %59 ile %97 arasında 5 yıllık sağ kalım, %44 ile %95 arasında 10 yıllık sağ kalım sağlanabilmektedir(114). Özellikle hormon reseptör negatif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir. 50 yaş altı hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda yineleme oranında %13, hormon reseptör pozitiflerde ise %8 oranında mutlak azalma bildirilmiştir. 50 yaşın üzerindeki hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda yineleme oranında %10, hormon reseptör pozitiflerde ise %5 oranında mutlak azalma bildirilmiştir Adjuvan kemoterapiden elde edilen fayda lenf nodu durumundan da etkilenmektedir. Lenf nodu pozitif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir (115). HER–2 durumu da kemoterapi



etkinliğinde rol oynamaktadır. HER-2 pozitif hastalarda antrasiklin temelli adjuvan tedaviler siklofosfamid/metotreksat/flourourasil rejiminden daha etkili iken HER-2 negatiflerde benzer etkinlik gözlenmiştir (116).

Taksanların (dosetaksel ve paklitaksel) antrasiklin temelli tedavilere eş zamanlı veya ardışık olarak eklenmesi de 5 yıllık yineleme oranında %4-7 oranlarında mutlak azalma sağlamıştır (117). HER-2 pozitif meme kanserli hastalarda IgG1 yapısında HER 2'ye karşı humanize bir monoklonal antikor olan trastuzumabın adjuvan tedaviye girmesiyle ek olarak yineleme oranlarında %4 mutlak azalma sağlanmıştır (118,119).

Günümüzde adjuvan tedavi uygulamalarında iki önemli grubun önerileri rehber olarak kullanılmaktadır (113,120). Uluslararası Konsensus Paneli (St Gallen Konsensüsü) tümör ve hasta özelliklerine göre risk gruplarını belirlemiş, düşük riskli gruplara hormonoterapi, orta-yüksek riskli gruplara adjuvan kemoterapi, HER-2 durumuna göre trastuzumab, ER/PR durumuna göre hormonoterapi önermektedir (113). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) farklı olarak aksiller lenf nodu tutulumu olan veya 0.5 cm'den büyük tümörü olan her hastaya adjuvan kemoterapi önermektedir. Yine, prognozu daha iyi olan tubular ve kolloid tip meme kanserli hastalara 3 cm'ye kadar aksiller lenf nodu tutulumu yoksa kemoterapi önermemektedir (120).

### **St Gallen Konsensüsü erken evre meme kanseri risk grupları**

<b>Risk grupları</b>	<b>Özellikler</b>
<b>Düşük risk</b>	<b>Nod negatif ve aşağıdaki özelliklerin hepsi</b> Patolojik tümör çapı <2 cm Grad 1 ve Yaygın peritümoral vasküler invazyonun olmaması ve Östrojen reseptörü ve/veya progesteron reseptörü pozitifliği ve HER-2 negatifliği (gen amplifikasyonunun olmaması, asın ekspresyonunun olmaması) ve Yaş > 35 olması
<b>Orta dereceli risk</b>	<b>Nod negatif ve aşağıdaki özelliklerinden az birinin pozitifliği</b> Patolojik tümör çapı >2 cm veya Grad 2-3 veya

Yaygın peritümoral vasküler invazyonun olması veya  
Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü negatifliği veya  
HER-2 pozitifliği (gen amplifikasyonunun olması veya aşırı  
ekspresyonunun olması) veya Yaş <35 olması

**1-3 Nod pozitif ve**

Östrojen reseptörü ve/veya progesteron reseptörü pozitifliği ve  
HER-2 negatifliği

**Yüksek risk**

**1-3 Nod pozitif ve**

Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü negatifliği veya  
HER-2 pozitifliği (gen amplifikasyonunun olması veya aşırı  
ekspresyonunun olması) veya

**>4 Nod pozitif**

**Evre 1,2A,2B Hastalık veya T3,N1,M0 Lokal Tedavisi(120).**

Lumpektomi ile beraber cerrahi aksiler evreleme yapılan aksiler nod negatif seçilmiş hastalarda tümör yatağına radyoterapi uygulanabilir. Kemoterapi endike olan hastalarda kemoterapiyi takiben radyoterapi uygulanır.

Lumpektomi ile beraber cerrahi aksiler evreleme yapılan, aksiler nod 1-3 arasında pozitif olan hastalarda kemoterapi sonrası tümör yatağına radyoterapi uygulanır. İnfraklavikuler bölgeye, supraklavikuler bölgeye, internal meme nodlarına radyoterapi uygulanması kuvvetli öneridir.

Lumpektomi ile beraber cerrahi aksiler evreleme yapılan , aksiler nod 4 ve üzerinde pozitif olan hastalarda tümör yatağına, infraklavikuler bölgeye ve supraklavikuler bölgeye radyoterapi uygulanır. İnternal meme nodlarına radyoterapi uygulanması kuvvetle önerilir. Radyoterapi, kemoterapi endike olan hastalarda kemoterapiden sonra verilebilir.

Total mastektomi ile beraber cerrahi aksiler evreleme yapılan nod negatif, tümör boyutu 5 cm'den küçük ve cerrahi sınırı 1mm'den büyük hastalarda radyoterapi uygulanmaz. Eğer cerrahi sınır 1 mm'den az olursa göğüs duvarına kemoterapi sonrası radyoterapi uygulanır. Eğer tümör boyutu 5 cm'den büyük veya cerrahi sınır pozitif olursa göğüs duvarına,

infraklavikuler ve supraklavikuler nodlara radyoterapi uygulanır. İnternal meme nodlarına radyoterapi kuvvetle önerilir.

Total mastektomi ile beraber cerrahi aksiler evreleme yapılan nod 1-3 arasında pozitif olan hastalarda göğüs duvarına, infraklavikuler ve supraklavikuler bölgeye radyoterapi uygulanır. İnternal meme nodlarına radyoterapi kuvvetle önerilir. Aksiler nod 4 ve üzerinde olan hastalarda göğüs duvarına, infraklavikuler ve supraklavikuler bölgeye radyoterapi uygulanır. İnternal meme nodlarına radyoterapi kuvvetle önerilir.

### **Hormon Reseptörü Pozitif HER2 Pozitif Hastalarda Sistemik Adjuvan Tedavi**

Duktal, lobuler, miks tip, metaplastik tümörlerde tümör boyutu 0,5cm veya mikroinvaziv olan N0 hastalarda adjuvan hormonoterapi önerilir. N1mi olan hastalarda trastuzumabla birlikte adjuvan kemoterapiyi takiben hormonoterapi önerilir. Tümör boyutu 0,6 cm ile 1 cm arasında olan hastalara hormonoterapi ile beraber trastuzumabla birlikte adjuvan kemoterapi verilmesi önerilir.

Tümör boyutu 1 cm'den büyük ve/veya nod pozitif hastalara trastuzumab ile birlikte adjuvan kemoterapi ve hormonoterapi önerilir(120).

### **Hormon Reseptörü Pozitif HER2 Negatif Hastalarda Sistemik Adjuvan Tedavi**

Duktal, lobuler, miks tip, metaplastik tümörlerde tümör boyutu 0,5 cm ve mikroinvaziv olan N0 hastalarda adjuvan hormonoterapi önerilir. N1mi olan hastalarda hormonoterapi ve/veya adjuvan kemoterapi önerilir. Tümör boyutu 0,5 cm'den büyük N0 hastalarda rekürrens skoruna göre düşük skoru olan hastalara adjuvan hormonoterapi, orta olan hastalara adjuvan hormonoterapi ve/veya adjuvan kemoterapi, yüksek olan hastalara adjuvan hormonoterapi ve adjuvan kemoterapi önerilir.

Nod pozitif olan hastalara adjuvan hormonoterapi ve adjuvan kemoterapi önerilir(120).

### **Hormon Reseptörü Negatif HER2 Pozitif Hastalarda Sistemik Adjuvan Tedavi**

Duktal, lobuler, miks tip, metaplastik tümörlerde tümör boyutu 0,5cm veya mikroinvaziv olan N0 hastalarda adjuvan tedavi önerilmez. N1mi olan hastalarda trastuzumabla birlikte adjuvan kemoterapi önerilir. Tümör boyutu 0,6 cm ile 1 cm arasında olan hastalara trastuzumabla birlikte adjuvan kemoterapi verilmesi önerilir.

Tümör boyutu 1 cm'den büyük ve/veya nod pozitif hastalara trastuzumab ile birlikte adjuvan kemoterapi önerilir(120).

### **Hormon Reseptörü Negatif HER2 Negatif Hastalarda Sistemik Adjuvan Tedavi**

Duktal, lobuler, miks tip, metaplastik tümörlerde tümör boyutu 0,5cm veya mikroinvaziv olan N0 hastalarda adjuvan tedavi önerilmez. N1mi olan hastalarda adjuvan kemoterapi önerilir.Tümör boyutu 0,6 cm ile 1 cm arasında olan hastalara adjuvan kemoterapi verilmesi önerilir.

Tümör boyutu 1 cm'den büyük ve/veya nod pozitif hastalara adjuvan kemoterapi önerilir(120).

### **Diğer sık görülen histolojik tiplerde sistemik adjuvan tedavi**

Tubuler ve musinöz tümörlerde hormon reseptörü pozitif, N0 ve 1 cm'den küçük tümörlerde adjuvan tedavi önerilmez. 1-2.9 cm arası tümörlerde adjuvan hormonoterapi kuvvetle önerilir. 3 cm ve üzerinde tümörlerde adjuvan hormonoterapi önerilir. Hormon reseptörü pozitif ve nod pozitif tümörlerde adjuvan hormonoterapi ve/veya adjuvan kemoterapi önerilir.

Tubuler ve musinöz tümörlerde hormon reseptörü negatif gelirse test tekrarlanır. Test yinede negatif gelirse HER2 durumuna göre daha önceki algoritmalar kullanılarak tedaviler düzenlenir(120).

## **NEOAJUVAN/ADJUVAN KEMOTERAPİ (119)**

### **Trastuzumab içermeyen rejimler**

Öncelikli rejimler:

----Yoğun doz AC (doksorubisin/siklofosfamid) ardından her iki haftada bir paklitaksel

----Yoğun doz AC (doksorubisin/siklofosfamid) ardından haftalık paklitaksel

----TC (dosetaksel ve siklofosfamid)

#### Diğer rejimler

- AC (doksorubisin/siklofosfamid)
- FAC/CAF (fluorourasil/doksorubisin/siklofosfamid)
- FEC/CEF (siklofosfamid/epirubisin/fluorourasil)
- CMF (siklofosfamid/metotreksat/fluorourasil)
- AC ardından her üç hafta dosetaksel
- EC (epirubisin/siklofosfamid)
- FEC ardından dosetaksel
- CEF ardından haftalık paklitaksel
- FAC ardından haftalık paklitaksel
- TAC (dosetaksel/doksorubisin/siklofosfamid)

#### **Trastuzumab içeren rejimler**

##### Öncelikli rejimler

- AC ardından eş zamanlı trastuzumab ve paklitaksel
- TCH (dosetaksel, karboplatin, trastuzumab)

##### Diğer rejimler

- Dosetaksel ve trastuzumab ardından FEC.
- AC ardından dosetaksel ve trastuzumab
- Kemoterapi ardından sıralı trastuzumab

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Biriminde 2005 ile 2010 yılları arasında tanı almış erken evre meme kanserli hastalar dahil edilmiştir.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Biriminde tanı alan erken evre meme kanserli 18 yaş ve üstündeki verilerine ulaşılabilen tüm hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların tanı, tedavi ve takibi esnasındaki verileri hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi, hastalara ait hastane dosyaları ve onkoloji birimindeki hasta dosyaları taranarak ulaşılmıştır.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 11.0 for Windows software programı yardımıyla yapılmıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle; nominal ve ordinal değişkenler arasındaki farkların ortaya konması için  $X^2$  testi, bağımsız değişkenler arasındaki farkların incelenmesi amacıyla *Mann-Whitney U* ve *Wilcoxon* testleri ve normal dağılım özelliği gösteren sayısal değişkenlerin değerlendirilmesi için *Student-t* testleri kullanılmıştır. Genel ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi için *Kaplan-Meier* ve *Cox regresyon* testleri kullanılmıştır. Prognostik ve prediktif faktörler için *lojistik regresyon* testi kullanılmıştır.

## 4.BULGULAR

### Hastaların Genel Özellikleri

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji B.D.'da 2005 ve 2010 yılları arasında tanı almış, tedavisi düzenlenmiş, takibi yapılmış, çalışma şartlarına uygun, verilerine ulaşılabilen 260 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu hastaların 258'i kadın, 2'si erkek hastadan oluşmaktaydı. Çalışmaya alınan tüm hastaların tanı sırasında ortalama yaşı 52,05 idi.(std 11,01)(min 28-max 79). Hastaların menapoz duruma bakıldığında 89 (%34,2) hastanın tanı anında premenapozal dönemde olduğu, 171 (%65,8) hastanın postmenapozal dönemde olduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastalardan 1'i gebelik anında tanı almıştır. Hastaların 191'i (%73,5) İzmir ili sınırları içerisinde, 69'u (%26,5) İzmir ili sınırları dışarısında ikamet etmekteydi. Hastaların vücut kitle indeksleri değerlendirildiğinde 54 (%20,8) hasta normal kilodayken, 100 (%38,4) hasta fazla kilolu ve 106 (%40,8) hasta obez olarak görüldü. Bu demografik veriler tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo-3. Demografik göstergeler**

		min-max	ortalama	Std
Yaş		28-79	52.05	11,01
			n	%
Menapoz Durumu	Premenapoz		89	34,2
	Postmenapoz		171	65,8
Cinsiyet	Kadın		258	99,2
	Erkek		2	0,8
Yerleşim Yeri	İzmir		191	73,5
	İzmir dışı		69	26,5
Gebelikte Meme Kanseri	Var		1	0,4
	Yok		259	99,6
BMİ	Normal		54	20,8
	Fazla kilolu		100	38,4
	Obez		106	40,8



## Hastaların komorbidite özellikleri

Hastaların tanı aldıkları andaki komorbidite özelliklerine bakıldığında; 33 (%12,7) hastada tip 2 DM, 10 (%3,8) hastada hipertansiyon, 17 (%6,5) hastada hem tip 2 DM hem de hipertansiyon gözlendi. Hastaların lipid değerlerine bakıldığında 155 hastanın lipid paneli görülmüş ve bu hastaların 115'i 160 mg/dl altında ldl değerine sahip, 40'ı 160 mg/dl üzerinde ldl değerine sahip olarak değerlendirilmiştir. Bakılan lipid değerlerinde 49 hastanın total kolesterol değeri 200 mg/dl altındayken, 106 hastanın kolesterol değeri 200 mg/dl üzerindedir. Hastaların tanı anındaki Karnofsky skorlarına bakıldığında 195 (%75) hastanın Karnofsky skoru 100, 55 (%21,1) hastanın skoru 90, 9 (%3,5) hastanın skoru 80, 1 (%0,4) hastanın skoru 70 idi. Bu veriler tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo-4.** Hastaların komorbid durumu

		n	%
Eşlik Eden Hastalık	Diyabet	33	12,7
	Hipertansiyon	10	3,8
	DM+HT	17	6,5
Ldl Düzeyi	160 mg/dl altı	115	74,2
	160 mg/dl üstü	40	25,8
Total Kolesterol Düzeyi	200 mg/dl altı	49	31,6
	200 mg/dl üstü	106	68,4
Karnofsky Skoru	100	199	75,0
	90	55	21,1
	80	9	3,5
	70	1	0,4

## Tümör Özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların tümör özelliklerine bakıldı. Hastaların 115'inde (%44,2) tümör sağ memede, 145'inde (%55,8) sol memede tespit edildi. Bilateral tutulum gözlenmedi. Sol memede olan tümörlerin 111'i (%42,7) sol üst dış kadran yerleşimli, sağ memede olan tümörlerin 93'ü (%35,8) sağ üst dış kadran yerleşimliydi. Tümör boyutuna bakıldığında 103 (%39,6) hasta T1, 140 (%53,8) hasta T2, 17 (%6,6) hasta T3 olarak tespit edilmiştir. Lenf nodu pozitifliğine bakıldığında 139 (%53,5) hastanın lenf nodu negatif, 121 (%46,5) hastanın lenf nodu pozitif olarak saptanmıştır. Lenf nodu pozitif olan hastaların 85'i N1, 22'si N2, 14'ü N3 olarak görülmüştür. 67 hastanın sentinel lenf nodu pozitif olarak görülmüştür. Sentinel lenf nodu pozitif olarak tespit edilen 54 hastaya aksiler diseksiyon uygulanmıştır. Sentinel lenf nodu örnekleme yapılan 111 hastada sentinel nod negatif saptanmıştır.

Değerlendirmeye alınan hastaların evrelerine bakıldığında 61 (%23,5) hasta evre 1, 153 (%58,8) hasta evre 2, 46 (%17,7) hasta evre 3 olarak görüldü. Tümör patolojileri sınıflandırıldığında 142 (%54,6) hastanın invaziv duktal karsinom, 39 (%15) hastanın lobuler karsinom, 51 (%19,6) hastanın miks tipte karsinom (invaziv duktal + invaziv lobuler), 28 (%10,8) hastanın diğer alt tiplerde olduğu görüldü.

Tümör reseptör durumuna bakıldığında 48(%18,5) hastanın reseptör negatif, 212(%81,5) hastanın reseptör pozitif olduğu görüldü. Hastaların 67'si(%25,8) ER negatif, 193'ü(%74,2) ER pozitif görüldü. 68(%26,2) hasta PR negatif, 192(%73,8) hasta PR pozitif görüldü. Hastaların HER-2 bakıldığında 232(%89,2) hasta HER-2 negatif, 28(%10,8) hasta HER-2 pozitif görüldü.

Hastaların tümör gradelerine bakıldığında 10 (%3,8) hasta grade 1 , 139 (%53,5) hasta grade 2, 111 (%42,7) hasta grade 3 olarak görüldü. Vasküler invazyon duruma bakıldığında 222 (%85,4) hastada invazyon görülmezken, 38 (%14,6) hastada vasküler invazyon görüldü. Lenf damarı invazyonu olan hasta sayısı 154 iken, perinöral invazyonu olan hasta sayısı 34 idi. Bu veriler tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo-5.** Tümör özellikleri

		N	olay	%	p değeri
Tümör Yerleşimi	sol meme	145	(9)	55,8	p:0,088
	sağ meme	115	(2)	44,2	
Tümör Yerleşimi	sol üst dış kadran	111	(7)	42,7	
	sağ üst dış kadran	93	(1)	35,8	
	sol alt dış kadran	18	(1)	6,9	
	sol üst iç kadran	13	(1)	5,0	
	sağ alt dış kadran	10	(0)	3,8	
	diğer kadranlar	15	(2)	5,8	
Tümör boyutu	T1	103	(1)	39,6	p:0,086
	T2	140	(9)	53,8	
	T3	17	(1)	6,6	
Lenf Nodu Tutulumu	N0	139	(6)	53,5	p:0,09
	N1	85	(2)	32,6	
	N2	22	(1)	8,5	
	N3	14	(2)	5,4	
Tümör Patolojileri	invaziv duktal	142	(8)	54,6	p:0,146
	invaziv lobuler	39	(0)	15,0	
	mikst tip (idk+ilb)	51	(3)	19,6	
	Diğer	28		10,8	
Evre	evre 1	61	(1)	23,5	p:0,361
	evre 2	153	(7)	58,8	
	evre 3	46	(3)	17,7	
Tümör Grade	grade 1	10	(0)	3,8	p:0,021
	grade 2	139	(2)	53,5	
	grade 3	111	(9)	42,7	

		N	olay	%	p değeri
Hormon Reseptörü	ER+PR-	19	(2)	7,3	p:0,29
	ER-PR+	19	(1)	7,3	
	ER+PR+	174	(5)	76,9	
	ER-PR-	48	(3)	18,5	
HER-2	HER2 negatif	232	(9)	89,2	p:0,365
	HER2 pozitif	28	(2)	10,8	
Vasküler invazyon	Var	38	(4)	14,6	p:0,029
	Yok	222	(7)	85,4	
Lenfatik invazyon	Var	154	(7)	59,2	p:0,652
	Yok	106	(4)	40,8	
Perinöral invazyon	Var	34	(2)	13,1	p:0,837
	Yok	201	(8)	77,3	
	bilinmiyor	25	(1)	9,6	

### Uygulanan Tedaviler

Hastaların 252'sine adjuvan kemoterapi verilmiştir. Bu kemoterapilerden 201 hastaya antrasiklin bazlı tedavi, 51 hastaya antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi uygulanmıştır. 5 hastaya erken evre olduğu için adjuvan hormonoterapi verilmiştir, 3 hasta ise adjuvan kemoterapiyi reddetmiştir. HER2 pozitif olan 28 hastanın 23'üne transtuzumab verilmiştir. 5 hasta transtuzumab tedavisine onay vermemiştir. Adjuvan hormonoterapi uygulanan hastalara baktığımızda 124 hastaya tamoksifen, 91 hastaya aromataz inhibitörü verilmiş olup, hormon reseptörü negatif 45 hastaya adjuvan hormonoterapi uygulanmamıştır. Adjuvan hormonoterapi alan 30 hastanın tedavisi başka hormonoterapi (switch) ile değiştirilmiş. Hastaların 35'ine LHRH analogu kullanılmıştır. Hastaların 228'ine adjuvan radyoterapi uygulanmıştır. Hastalara uygulanan cerrahi tedavilere baktığımızda 71 (%27,3) hastaya modifiye radikal mastektomi (MRM) uygulanmış olup, 189 (%72,8) hastaya meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanmıştır.

## Tedavi Yan Etkileri

Adjuvan kemoterapi verilen 252 hastada meydana gelen hematolojik toksisite değerlendirildiğinde 109 (%43,3) hastada hematolojik toksisite gelişmiştir. 12 hastada grade 1, 12 hastada grade 2 anemi gelişmiştir. 2 hastada ise grade 2 trombositopeni gelişmiştir. En çok toksisite nötropeni olarak görülmüş olup 15 hastada grade 1, 33 hastada grade 2, 38 hastada grade 3, 18 hastada grade 4 nötropeni gelişmiştir.

**Tablo-6.** Tedavi ve toksisite

		N	olay	%	p değeri
Adjuvan Kemoterapi	Ec	133	(7)	52,8	p:0,651
	Fec	60	(1)	23,8	
	ec + taksan	24	(2)	9,5	
	fec + taksan	27	(1)	10,7	
	Cmf	8	(0)	3,2	
Trastuzumab	Verilen	23	(2)	8,8	p:0,262
	Verilmeyen	237	(9)	91,2	
Adjuvan Radyoterapi	Verilen	228	(10)	87,7	p:0,892
	Verilmeyen	32	(1)	12,3	
Hematolojik Toksisite	Var	109	(8)	43,3	p:0,055
	Yok	143	(3)	56,7	
Anemi	Var	24	(1)	9,5	p:0,661
	Yok	228	(10)	90,5	
Trombositopeni	Var	2	(0)	99,2	
	Yok	250	(11)	0,8	
Nötropeni	Var	104	(8)	41,3	p:0,034
	Yok	148	(3)	58,7	

## SAĞKALIM ANALİZİ

Çalışmaya dahil ettiğimiz 260 hastanın 6'sında uzak organ metastazı gelişirken, 5 hasta meme kanseri spesifik nedenleri dışında gelişen komplikasyonlar sonucu yaşamını yitirmiştir. Uzak organ metastazı gelişen hastaların 3'ünde karaciğerde metastazı, 2'sinde kemik metastazı ve 1'inde akciğer metastazı gelişmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda lokal nüks gözlenmemiştir. Ölen hasta sayısı az olduğu için sağ kalım ilişkili analiz yapılırken ölüm ve metastaz görülmesi gelişen olay olarak değerlendirmeye alınmıştır.

### Hasta Özelliklerinin Sağkalım İle İlişkisi

Hastaların yaşam yeri ile gelişen olay arasındaki ilişki değerlendirildiğinde İzmir ili ile İzmir ili dışından başvuran hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,679).

Hastaların vücut kitle indeksi ile gelişen olaylar arasındaki ilişki değerlendirildi. 54 hasta normal kilolu, 100 hasta fazla kilolu ve 106 hasta obez olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmada hastaların vücut kitle indeksi arttıkça gözlemlenen olay sayısının arttığı görüldü. Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p: 0,244).

Hastaların komorbid faktörlerine baktığımızda 62 hastada eşlik eden Tip 2 DM, hipertansiyon ve bunların birlikteliği gözlemlendi. Hastalarda komorbid faktörlerin olması ile gözlenen olay sayısının arttığı gözlemlendi. Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p:0,316).

Hastaların lipid parametrelerine baktığımızda ldl düzeyi 160 mg/dl üstünde olan 40 hastada daha fazla olay gerçekleştiği görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0,161). Hastaların total kolesterol düzeyine baktığımızda total kolesterol düzeyi 200mg/dl üstünde olan 106 hastada daha fazla olay gerçekleştiği görüldü. Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı(p:0,383).

Hastaların menapoz durumuna göre gelişen olaylar arasındaki ilişki değerlendirildi. Postmenopozal dönemdeki hastalarda daha fazla olay geliştiği görüldü. Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı(p:0,072).

Hastaların Karnofsky skorlarına bakıldığında Karnofsky skoru 100'ün altında olan hastalarda daha fazla olay geliştiği görüldü. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı saptandı(p:0,01).

## Tümör Özelliklerinin Sağkalm İle İlişkisi

Hastaların tümör boyutuna göre gelişen olay arasındaki ilişki değerlendirildi. Tümör boyutu arttıkça gelişen olay sayısının arttığı görüldü. Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı(p:0,086).

Hastaların tutulan lenf nodu sayısına göre gelişen olay arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tutulan lenf nodu sayısı arttıkça gelişen olay sayısının arttığı görüldü(p:0,09). Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Hastaların tümör patolojileri incelendiğinde tüm olayların duktal komponenti olan tümörlerde olduğu görüldü(p:0,146)

Hastaların tanı anındaki evrelerine göre gelişen olay arasındaki ilişki değerlendirildiğinde evre arttıkça gelişen olay sayısının arttığı görüldü(p:0,361). Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

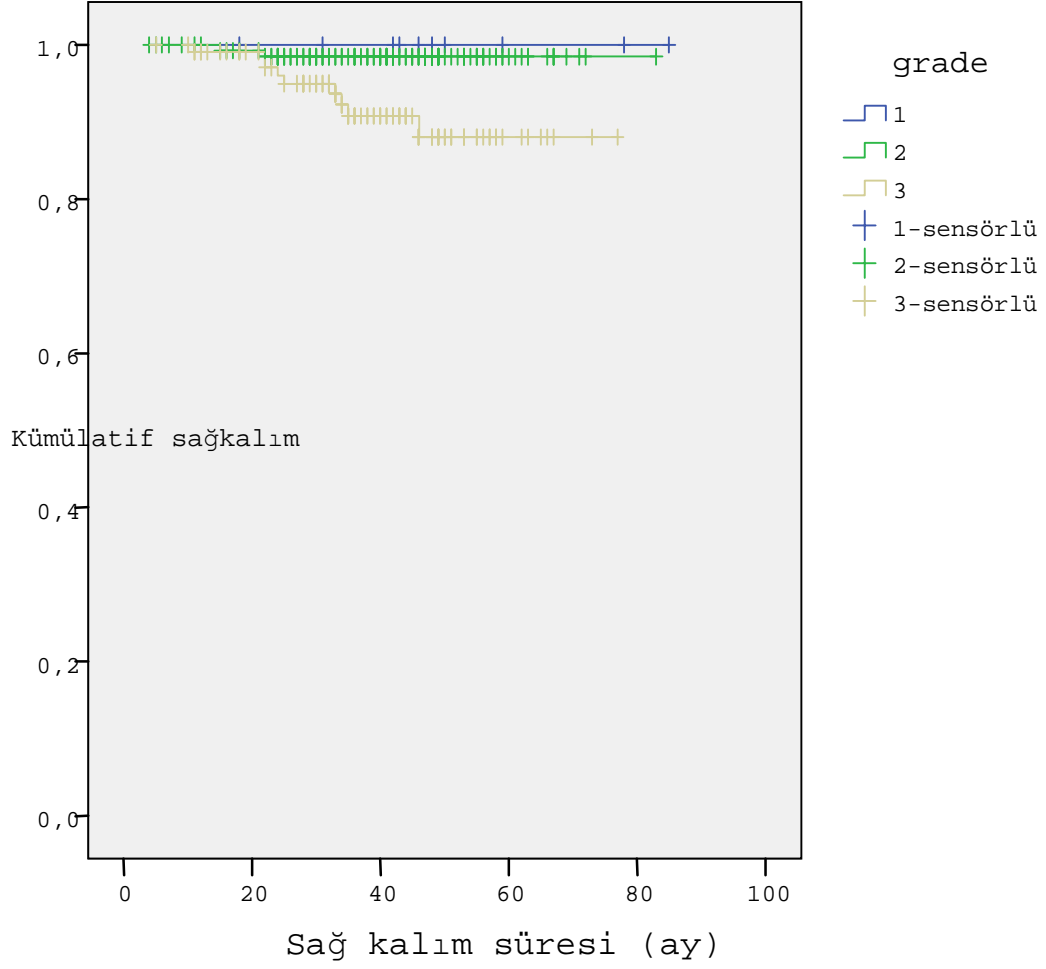
Hastaların tümör grade derecesi ile gelişen olay arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tümör grade derecesi arttıkça gelişen olay sayısının arttığı görüldü(p:0,021)(şekil-1). Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı görüldü.

Hastaların tümör reseptör durumu ile gelişen olay arasındaki ilişki değerlendirildiğinde reseptör negatif olan hastalarda daha fazla olay olduğu görüldü(p:0,29). Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Hastaların HER2 durumu ile gelişen olay arasındaki ilişki değerlendirildiğinde HER2 pozitif hastalarda daha fazla olay görüldü(p:0,365). Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

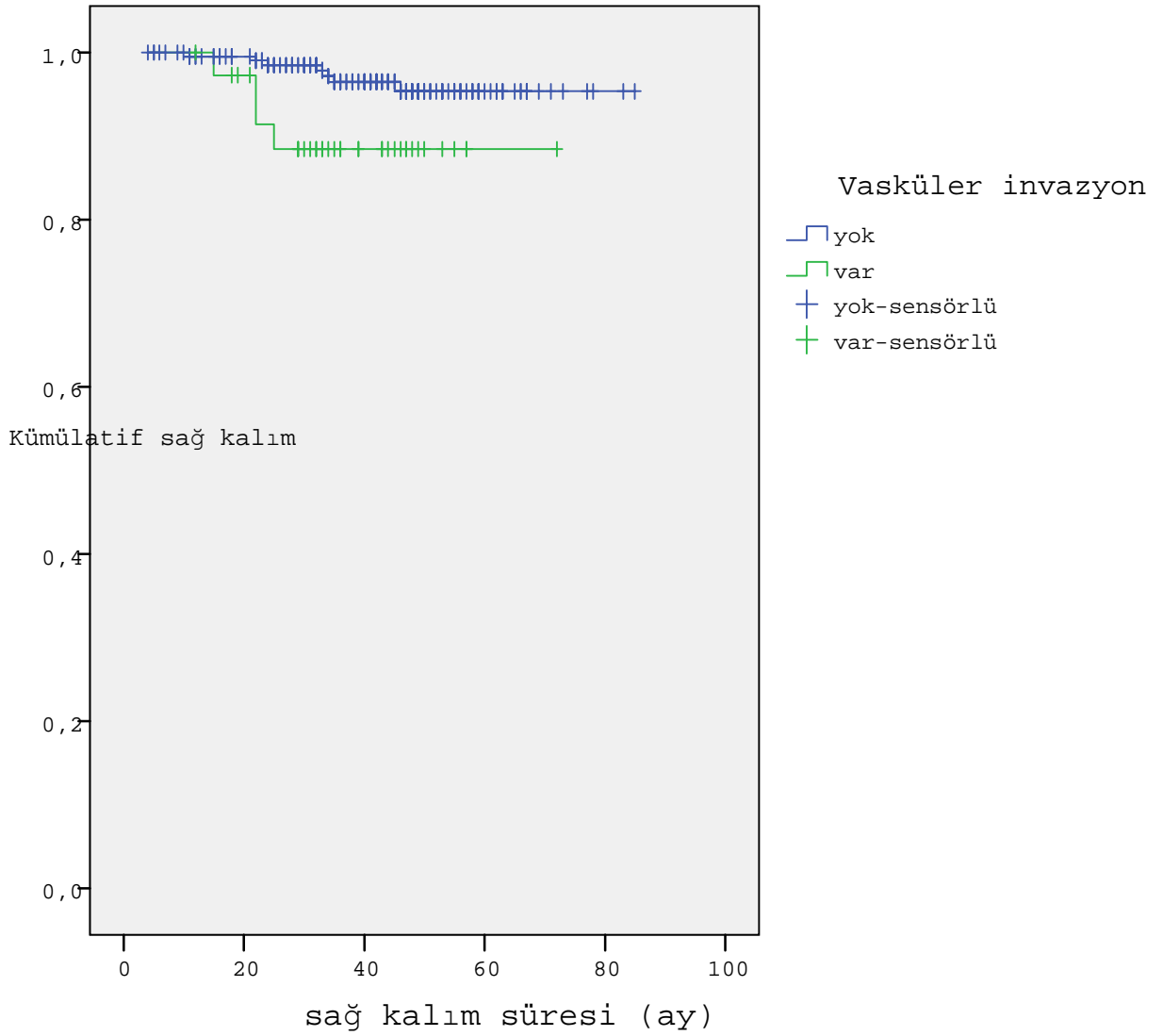
Hastaların tümörlerinin vasküler, lenfatik, perinöral invazyon durumları ile gelişen olay arasındaki ilişki değerlendirildiğinde vasküler invazyon olan hastalarda daha fazla olay görüldü(p:0,029)(şekil-2). Vasküler invazyon ile görülen olay arasındaki ilişki anlamlı saptandı. Lenfatik invazyonu olan hastalarda daha fazla olay görüldü(p:0,652). Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Perinöral invazyonu olan hastalarda daha fazla olay görüldü(p:0,837). Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

ŞEKİL-1. Tümör grade ilişkili total sağ kalım eğrisi





ŞEKİL-2. Vasküler invazyon ilişkili total sağ kalım eğrisi



### Uygulanan Tedavilerin Sağkalım İle İlişkisi

Hastalara uygulan cerrahi protokoller ile gelişen olay arasındaki ilişkiye bakıldığında MKC yapılan hastalar ile MRM yapılan hastalar arasında gelişen olay açısından anlamlı farklılık saptanmadı(p:0,525). MKC yapılan hastalarda daha fazla olay görüldü.

Hastalara uygulan adjuvan kemoterapiler ile gelişen olay arasındaki ilişkiye bakıldığında antrasiklin bazlı tedaviler ile antrasiklin ve taksan bazlı tedaviler arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p:0,651). Antrasiklin ve taksan bazlı tedavi alan hastalarda daha fazla olay görüldü.

Adjuvan transtuzumab alan hastalarla ,bu tedaviyi almayan hastalar ile gelişen olay arasındaki ilişki değerlendirildiğinde adjuvan transtuzumab alan hastalarda daha fazla olay görüldü. Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı(p:0,262).

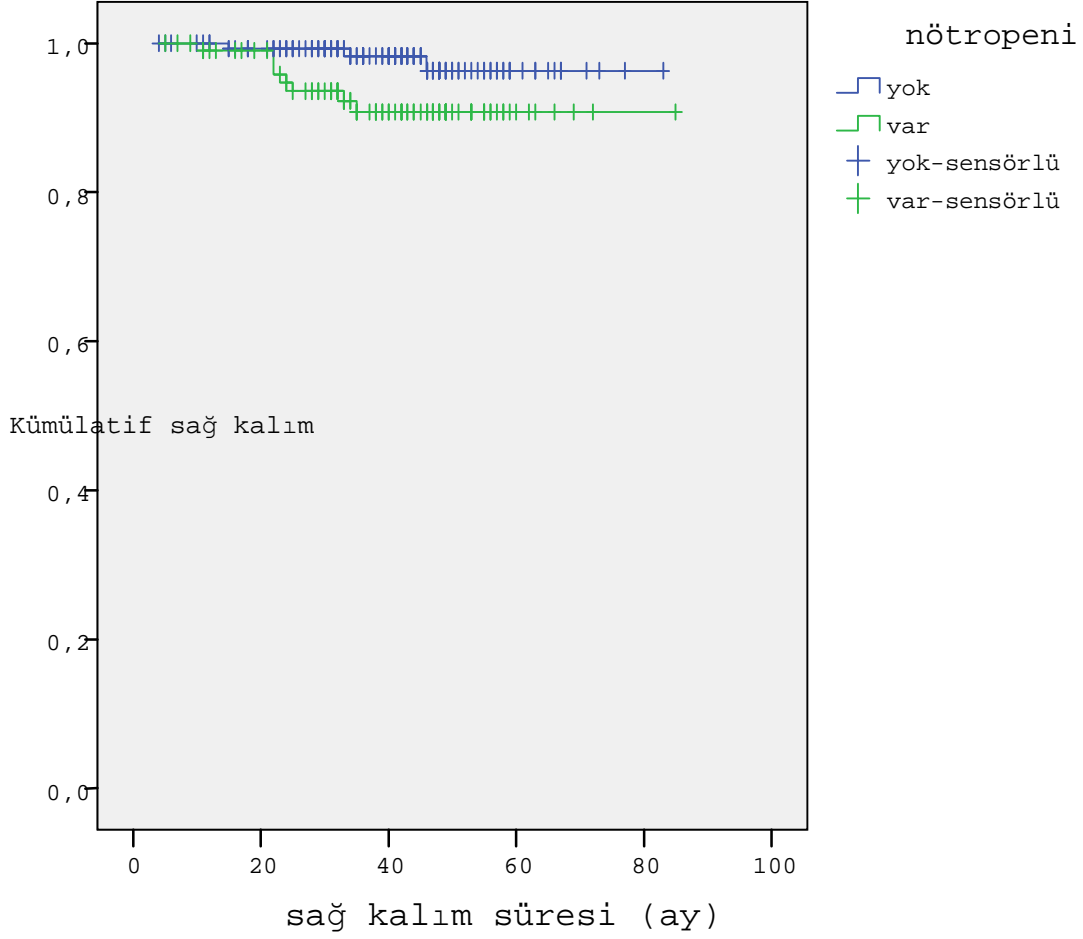
Adjuvan hormonoterapi uygulanan hastalar ve bu tedavileri alamayan hastalar ile gelişen olay arasındaki ilişki değerlendirildiğinde bu tedavileri alamayan hastalarda daha fazla olay geliştiği görüldü(p:0,290). Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Adjuvan hormonoterapi olarak tamoksifen alan hastalarla aromataz inhibitörü alan hastalar arasında olay görülme açısından anlamlı farklılık saptanmadı(p:0,418).

Adjuvan radyoterapi alan hastalar ile adjuvan radyoterapi almayan hastalar gelişen olay açısından değerlendirildiğinde adjuvan radyoterapi alan hastalarda daha fazla olay görüldü(p:0,892). Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

### **Tedavi Yan Etkilerinin Sağkalım İle İlişkisi**

Adjuvan tedavi alan hastalar hematolojik toksisite açısından değerlendirildi. Hematolojik yan etki gelişen hastalarda daha fazla olay görüldü(p:0,055). Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Anemi gelişen hastalarda toksisite olması durumunda daha fazla olay görüldü(p:0,661). Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Trombositopeni gelişen 2 hasta olduğu için değerlendirme yapılamadı. Nötropeni gelişen hastalarda toksisite olması durumunda daha fazla olay geliştiği görüldü(p:0,034). Nötropeni gelişen hastalarda olay görülmesi istatistiksel anlamlı saptandı.(şekil-3)

ŞEKİL-3. Nötropeni ilişkili total sağ kalım eğrisi



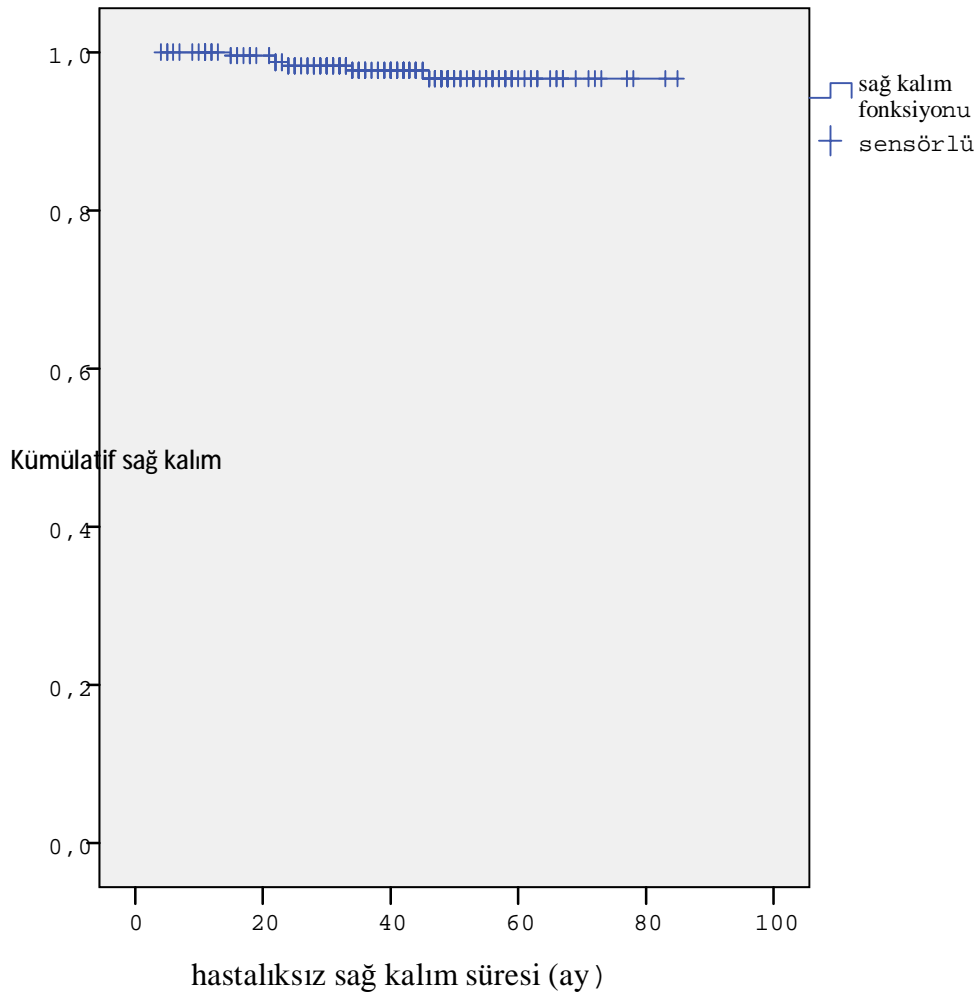
## Hastaliksız Sağkalım Analizi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 6'sında uzak organ metastazı gelişmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda lokal nüks gözlenmemiştir. Hastaların ortalama hastaliksız sağkalım süresi 83,2 ay, hastaliksız sağ kalım oranı %97,7 olarak hesaplandı.(şekil-4)

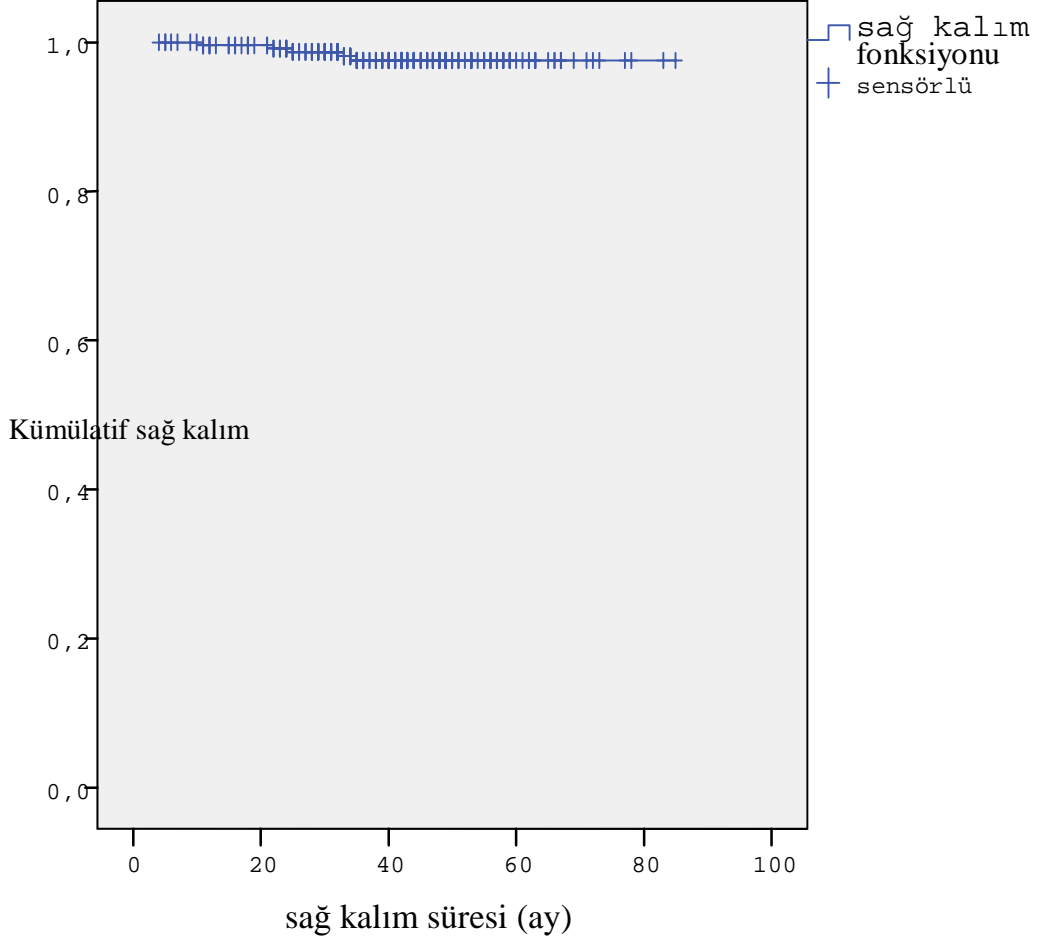
## Genel Sağkalım Analizi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 5'i izlemde kaybedilmiş. Hastaların ortalama genel sağkalım süresi 83,57 ay, genel sağ kalım oranı %98,1 olarak hesaplandı.(şekil-5)

şEKİL-4. Hastaliksız sağ kalım eğrisi



ŞEKİL-5. Genel sağ kalım eğrisi



## 5.TARTIŞMA

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser tipidir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır(1). Etkin tarama yöntemleri ve gelişen tedavi yöntemleri ile meme kanserinden ölüm oranlarında belirgin azalma olmuştur (2). Kadın meme kanseri önemli bir halk sağlığı ve sosyal sorundur. Bu hastalığın klinik ve biyolojik doğasının anlaşılmasında son yıllarda önemli ilerlemelere , tedavilerindeki büyük gelişmelere rağmen sorun devam etmektedir. Meme kanserindeki artış, tarama yöntemlerinin daha sık ve düzenli kullanılmasına bağlı olarak tanı oranındaki artışa ve toplumların ortalama yaşam sürelerinin uzamasıyla hastalığın ileri yaş grubunda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır (5). Bununla beraber meme kanseri sıklık oranları dünyada coğrafik değişiklikler göstermektedir. Mozambik, Gambiya ve Japonya gibi ülkelerde meme kanseri sıklığı en düşük iken Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kuzey Avrupa ülkelerinde meme kanseri sıklığı en yüksektir. Bu durum, beslenme alışkanlıkları ile birlikte endüstrileşmiş modern yaşamda kadınlarda menstruasyonun daha erken yaşta başlaması, daha ileri doğum yaşı, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi, menapoz yaşının gecikmesi, uzamış yaşam beklentisi gibi değişikliklerin etkisinde kalmasına bağlanmaktadır.(3)

Meme kanserinin farklı davranışlarını ve farklı tedavi seçeneklerine yanıtlarını belirleyen çok sayıda özellik ortaya konmuştur. Tümör çapı, tümör gradı, hasta yaşı, lenfovasküler invazyon durumu, hücre proliferasyonu, aksiler lenf nodlarının tutulması ve hormon reseptörlerinin durumu temel prognostik faktörler olarak saptanmıştır.

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 karsinomların %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(46).

Meme kanserli kadınların %70 kadarında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Hastaların %33'ü memede palpe ettikleri kitle nedeniyle başvurular. Tümör 1 mm<sup>3</sup> hacme ulaştığında hematojen yolla yayılabilme yeteneği kazanır(92). Kanser nedeniyle oluşan kitlelerin büyük çoğunluğu (%49) üst-dış kadrantadır(94).

Meme kanserinin erken evrelerde küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. En sık kullanılan yöntem modifiye radikal mastektomidir. Son yıllarda meme koruyucu cerrahi

gittikçe önem kazanmaktadır. Yaşam süreleri bakımından mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan erken evre meme kanserli olgular arasında anlamlı bir fark yoktur (105,106). Adjuvan kemoterapide amaç, klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskobik hastalığı yok etmektir. Son yıllarda meme kanseri mortalitesindeki azalmada adjuvan tedavilerin gelişimine de bağlıdır. Erken evre meme kanserinde %50 ile %95 arasında 5 yıllık sağ kalım sağlanabilmektedir.

Bizim çalışmamıza 260 hasta dahil edildi. Bu hastaların 258'i kadın, 2'si erkek hastadan oluşmaktaydı. Çalışmaya alınan tüm hastaların tanı sırasında ortanca yaşı 52,05 idi. Çalışmaya alınan hastalardan olay gelişen hastaların yaş ortalamasına baktığımızda 55,91(std:9,85) olarak görüldü. Diğer çalışmalara benzer şekilde ileri yaş hastalarda meme kanseri riski daha fazla görüldü. Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8'dir(8). Hastaların vücut kitle indeksleri değerlendirildiğinde 54 hasta normal kilodayken, 100 hasta aşırı kilolu ve 106 hasta obez olarak görüldü. Diğer çalışmalara benzer şekilde gerçekleşen olay sayısının normal kilonun üzerinde kiloya sahip hastalarda daha fazla olduğu görüldü. Hastaların menapoz duruma bakıldığında 89 hastanın tanı anında premenapozal dönemde olduğu, 171 hastanın postmenapozal dönemde olduğu görüldü. Diğer çalışmalara benzer şekilde postmenapozal dönemde bulunan hastalarda daha fazla olay görüldü. Chang S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aşırı kilolu ve obez olan postmenapozal hastalarda meme kanseri riski artmıştır(121). Lipid parametrelerine bakıldığında hiperlipidemisi olan hasta grubunda daha fazla olay görüldü. Hastaların komorbid özelliklerine bakıldığında 33 hastada tip 2 dm, 10 hastada ht ve 17 hastada hem tip 2 dm hemde hipertansiyon görülmüştü. Komorbid sayısı arttıkça daha fazla olay görüldü. Kabat GC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendromu olan hastalarda postmenapozal meme kanseri riski artmıştır. Bu çalışmada metabolik sendrom komponentlerinden kan glukoz seviyesinin yüksekliği, hiperlipidemi, diyastolik kan basıncı yüksekliği ile artmış postmenapozal meme kanseri riski arasındaki ilişki gösterilmiştir(122). Karnofsky skoru düşük hasta grubunda daha fazla olay görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Hastaların 115'inde (%44,2) tümör sağ memede, 145'inde (%55,8) sol memede tespit edildi. Bilateral tutulum gözlenmedi. Sol memede olan tümörlerin 111'i (%76,5) sol üst dış kadran yerleşimli, sağ memede olan tümörlerin 93'ü (%80,8) sağ üst dış kadran yerleşimliydi. Diğer çalışmalara benzer şekilde tümör yerleşimi sıklık olarak dış kadranlarda daha fazla görüldü. Tümör patolojileri sınıflandırıldığında 142 (%54,6) hastanın invaziv

duktal karsinom, 39 (%15) hastanın lobuler karsinom, 51 (%19,6) hastanın miks tipte karsinom (invaziv duktal + invaziv lobuler), 28 (%10,8) hastanın diğerk alt tiplerde olduğu görüldü. Diğerk çalışmalara benzer şekilde duktal karsinom ve duktal komponent içeren karsinomların daha sık görüldüğü gözlemlendi. Buna bağlı olarak gerçekteşen olay sayısı duktal karsinom ve duktal karsinom komponentini içeren tümörlerde daha fazla görüldü. Hastaların tümör grade derecelerine bakıldığında derece arttıkça daha fazla olay görüldü ve bu veriler istatistiksel anlamlı saptandı. Hormon reseptör durumu hastaların sağ kalımında etkin rol oynayan faktörlerin başında geliyor. Bizim çalışmamızda hormon reseptörü negatif olan hastalarda diğerk çalışmalara benzer olarak daha fazla olay görüldü. Vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon ile ilgili yapılan çalışmalar göstermiştir ki bunlara sahip hastalarda daha fazla lokal nüks ve uzak organ tutulumu meydana gelmiştir. Buna bağlı olarak hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri olumsuz etkilenmiştir. Bizim çalışmamızda vasküler invazyonu, lenfatik invazyonu, perinöral invazyonu olan hastalarda daha fazla olay görülmüştür. Vasküler invazyonu olan hastalarda olay görülmeleri istatistiksel anlamlı saptanmıştır. Lee A ve arkadaşları yaptığı çalışmada lenfovasküler invazyonun önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir(123). Hastaların tedavilerinin NCCN önerilerine uygun olarak düzenlendiği görülmektedir. Erken evre hastalara antrasiklin bazlı tedavi verilirken, hastalık evresi ilerledikçe tedavi rejiminin antrasiklin ve taksan bazlı tedaviler şeklinde düzenlendiği görülmektedir. HER2 pozitif olan hastaların tedavisine literatür ile uyumlu olarak transtuzumab eklenmiştir. Hastalara uygulanan kemoterapi rejimlerinin hematolojik toksisitesine baktığımızda nötropeni ön plana çıkmaktadır. Nötropeni olan hastalarda olay görülmeleri sıklığı diğerk çalışmalara benzer olarak artmıştır. Nötropeni gelişiminin daha ileri evrelerdeki hastalarda görülmeleri bu hastalara uygulanan tedavi rejimlerinin hematolojik toksisitesinin daha fazla olmasının etkin rolü bulunmaktadır. Blohmer JU ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antrasiklin verilen hastalarla antrasiklin ve taksan bazlı rejim verilen hastalar arasındaki hematolojik toksisiteye bakıldığında antrasiklin ve taksan verilen grupta grade 3/4 nötropeni daha fazla görülmüş(124). Çalışmalar göstermiştir ki meme kanseri gelişimi hastanın yaşından, menapoz durumundan, menstruasyon başlangıç yaşından ve menstruasyon süresinden oldukça etkilenir.



## 6.SONUÇ VE ÖNERİ

Yaptığım çalışmada erken evre meme kanserli hastaların sağ kalım sürelerinin literatürle uyumlu olarak uzun olduğu görüldü. Çalışmamda saptanan sonuçların yapılan diğer çalışmalara benzer olduğu görüldü. Meme kanseri toplumda sık görülen kanser türüdür ve aynı zamanda teknolojinin bilime yaptığı katkı, bilimin ilerlemesi, moleküler düzeyde yapılan çalışmaların hızla artması ile erken evrede yakalanan meme kanseri sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Buna ve tedavi modelitelerinin gelişmesine bağlı olarak meme kanseri teşhisi konulan olgularda literatürde de belirtildiği üzere hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri uzamaktadır. Meme kanseri ile ilgili sağ kalım analizleri üzerine çalışma yapılırken daha fazla olgu sayısının ve daha uzun takip süresinin gerekli olduğu görülmektedir. Meme kanseri tanısı alan hastalarda hedef hastalıksız sağ kalım, meme kanseri spesifik sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerinin daha fazla uzamasıdır. Yeni prognostik-prediktif faktörlere, yeni tedavi rejimlerine, yeni risk sınıflamalarına ihtiyaç vardır ve multidisipliner yaklaşım gereklidir.

## 7.KAYNAKLAR

- 1-) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
- 2-) Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356(16): 1670-4.
- 3-) Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz TA. Neoplasm of the breast. In: Holland JF, Frei E (Eds.). *Cancer medicine*. 7th ed. London: BC Decker Inc; 2006. p. 1584-1643.
- 4-) American Cancer Society.: *Cancer Facts and Figures 2013*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2013. Available online [↗](#). Last accessed February 8, 2013.
- 5-) Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356(16): 1670-4.
- 6-) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. *GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10*[Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
- 7-) Sağlık Bakanlığı Türkiye Sağlık İstatistikleri. <http://www.saglik.gov.tr/TR/Belge Göster> .
- 8-) Box BA, Russel CA. Breast Cancer. In: Casciato DA (Ed.). *Manual of clinical oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p233-53.
- 9-) Garber J. Risk Factors. in: Silva EO, Zumda S (Eds.). *Breast cancer*. 3rd ed. Oxford: Elsevier Saunders; 2005. p26-53.

- 10-) Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:836.
- 11-) London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992; 267:941.
- 12-) Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312:146.
- 13-) Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Robert A, Shoun D, Johnson J, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:229.
- 14-) Schnitt SJ, Collins LC. Pathology of benign breast disorders. In: *Breast diseases*, 4th ed, Harris, JR, et al (Eds), Lippincott, Philadelphia 2010. p69.
- 15-) Is 'fibrocystic disease' of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:171.
- 16-) Page DL, Dupont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer* 1990; 66:1326.
- 17-) Dupont WD, Page DL, Parl FF, Wnencak Jones CL, Plummer WD Jr, Rados MS, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994; 331:10.
- 18-) Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Landenberger M. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982; 49:751.
- 19-) Ciatto S, Andreoli C, Cirillo A, Bonardi S, Bianchi S, Santoro G, et al. The risk of breast cancer subsequent to histologic diagnosis of benign intraductal papilloma follow-up study of 339 cases. *Tumori* 1991; 77:41.
- 20-) Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, Schnitt S, Byrne C, London S, et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:297

21-) Topuz E, Aydiner A, Dinçer M. Meme Kanseri. In: Darendeliler E, Ağaoğlu FY(eds). Meme kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi.,İstanbul 2003, pp. 13-29

22-) Howe, HL, Wu, X, Ries, LA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer* 2006; 107:1711.

23-) 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 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328): 187-95.

24-) .Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with Breast cancer and 100 239 women vwithout breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(9017):1713-27.

25-) 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(9084):1047-59.

26-) Filho S.J, Path MRC. Basal like breast cancers: From pathology to mouse models and beyond. Breast Cancer Research Centre, London, UK

27-) Elledge RM, Clark G, Chamnes GC, Osbome C. Tumor biologic factors and Breast cancer prognosis among white women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:705-12.

28-) Swanson GM, Ragheb NE, Lin C-S, Hankey BF, Miller B, Horn-Ross P, et al. Breast cancer among black and white women in the 1980's. *Cancer* 1993;72:788-98.

29-) Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grad for 22616 cases of breast cancer. *Cancer* 1991;68:2142-9.

- 30-) Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995;75:65-71.
- 31-) Bath A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:1918-22.
- 32-) Fischer ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6): Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986;57:1717-24.
- 33-) Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer* 1994;74:381-400.
- 34-) 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.
- 35-) Filho S.J, Path MRC. Basal like breast cancers: From pathology to mouse models and beyond. Breast Cancer Research Centre, London, UK
- 36-) Burget R, Tuncer , Bozdemi N. Türkiye’de kanser sıklığı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 1994; 38-39.
- 37-) Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS, et al. The correlation of histologic changes in human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981;104:23-24
- 38-) Bocker W, Moll R, Poremba C, Holland R, Van Diest PJ, Dervan P, et al. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest.* 2002; 82: 737-746.

- 39-) Simpson T.P, Filho.R.S, Gale T,Lakhani S.R.Molecular evaluation of breast cancer.J.Pathol 2005;205:248-254.
- 40-) Tavasolli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon , IARC Press, 2003;9-113.
- 41-) Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi G.M, Macri E. P63, a p53 Homologue, Is a Selective Nuclear Marker of Myoepithelial Cells of The Human Breast. The American Journal of Surgical Pathology 25(8): 1054-1060, 2001
- 42-) Shingleton WW, Mc Carty KS. Breast Carcinoma: An Overview. Gynecol Oncol 1987; 26:271-283.
- 43-) Francis G, BeadletG, Thomas S, Mengersen K.Evaluation of estrogen and progesterone receptor status in HER-2 positive breast carcinomas and correlation with outcome. Pathology(October 2006) 38(5), pp. 391-398
- 44-) Gabriela Dontu, Dorraya E.A. Breast cancer stem /progenitor cells and the estrogen receptor. Department of \_nt. Med. Endocrin and Metab. Vol.15 No.5 July 2004.
- 45-) Pinilla.S. M,Honrado.E, Hardisson D.Caveolin1 expression is associated with a basal like phenotype in sporadic and hereditary breast cancer.Breast cancer Research and Treatment (2006) 99:85-90
- 46-) 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.
- 47-) Rosen, Paul P. *Rosen's Breast Pathology*. Third Edition Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2008.
- 48-) Tavasolli FA, Devilee P (eds). Pathology an genetics tumours of the breast and female genital organs WHO Classification of tumours IARC Pres Lyon, 2003.

- 49-) Tavasolli FA. Pathology of the Breast. 2nd edition. Connecticut, Appelton and Lange, 1999
- 50-) Tavasolli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, IARC Press, 2003;9-113.
- 51-) Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS .The correlation of histologic changes in human breast with the menstrual cycle. Am J Pathol 1981;104:23-24.
- 52-) Rosen PP. Rosen's Breast Pathology, New York, Raven Press, 1992;71-82.
- 53-) Damjanov I, Linder J. Anderson's Pathology. 10th ed. St Louis, Mosby, 1996; 2354-2381
- 54-) Stenberg SS. Diagnostic Surgical Pathology, 3rd ed. Vol I Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999;319-379.
- 55-) Pawlina MHRW. Female reproductive system. Histology. A text and atlas. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 804-6.
- 56-) Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of Human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell 1982;31(1):11-24.
- 57-) Dairkee SH, Blayney C, Smith HS, Hackett AJ. Monoclonal antibody that defines Human myoepithelium. Proc Natl Acad Sci U S A 1985;82(21):7409-13.
- 58-) Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. Differentiation 1983;23(3):256-69.
- 59-) Korsching E, Packeisen J, Agelopoulos K, Eisenacher M, Voss R, Isola J, et al. Cytogenetic alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrating a new model of breast differentiation into cytogenetic pathways of breast carcinogenesis. Lab Invest 2002; 82:1525-33.

- 60-) Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Haas P, Kallioniemi O, Kononen J, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol* 2002; 161:1991-96.
- 61-) Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367-74.
- 62-) Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, Jones C, Gillett CE, Hanby A, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 2007;9(1):R4.
- 63-) Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005;23:7350-60.
- 64-) Perou CM, Serlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
- 65-) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(19): 10869-74.
- 66-) Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11(14):5175-80.
- 67-) Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Begin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1482-5.
- 68-) Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.



69-) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(19):10869–74.

70-) Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Maggie Chon U. Cheang, David Voduc, Caroline H. Speers, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3271–7.

71-) Guarneri V, Conte P. Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *Oncologist* 2009;14(7):645–56.

72-) Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Samuel L, Mark Watson, Philip S, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736– 50.

73-) 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.

74-) Parker JS, Prat A, Cheang MCU, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. Breast cancer molecular subtypes predict response to anthracycline/taxane-based chemotherapy. *Cancer Res* 2009;69(24 Suppl. 3). doi:10.1158/0008-5472.SABCS-1109-2019.

75-) Parker JS, Prat A, Mullins M, Charles M, Samuel L, Juan P, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160–7.

76-) Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011;5(1):5–23.

77-) Staaf J, Ringner M, Vallon-Christersson J, Karolina H, Lena L, Dorthe G, et al. Identification of subtypes in human epidermal growth factor receptor 2 – positive breast cancer reveals a gene signature prognostic of outcome. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1813–20.

- 78-) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsh A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659–72.
- 79-) Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsh A, 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(3):236–44.
- 80-) 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.
- 81-) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783–92.
- 82-) Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Vina JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev* 2010;36(3):206–15.
- 83-) Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OL, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19(2):264–71.
- 84-) Smid M, Wang Y, Zhang Y, Anieta M, Jack YU, Klijn J, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008;68(9):3108–14.
- 85-) Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007;9(5):R65.

86-) Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5367-74.

87-) Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Christofanilli M, Anderson K et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5678–85.

88-) Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13(15): 4429–34

89-) Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(14):8418–23.

90-) Weigelt B, Mackay A, A'Hern R, Natrajan R, Tan DS, Dowsett M et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2010;11(4):339–49.

91-) AJCC (American Joint Committee on Cancer). *Cancer Staging Manual*, 7th edition, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2010. p.347.

92-) Spratt JS, Spratt SW, Medical and legal implications of screening and follow-up procedures cancer. *Cancer* 1990;66:1351-62

93-) Skrabonek P. False promises of breast cancer screening. *Lancet* 1985;3:316-20

94-) Spratt JS, Donegan W. *Cancer of the breast*. Philadelphia W. B.Saunders 1971;133

95-) Shapiro S, Venet W, Strax P, Current Results of The Breast Cancer Screening Randomized Trial: The Health Insurance Plan of Great New York Study, In: Screening for Breast Cancer, Toronto, Sam Huber Publishing, 1998

96-) Baker I.H. Breast Cancer Detection Demonstration Project: Five Years Summary Report. CA 1982;32:196

97-) American Cancer Society recommendations for early breast cancer detection in women without breast symptoms.  
<http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/breastcancerearlydetection/breast-cancer-early-detection-acr-recs>

98-) Nickson C, Mason KE, English DR, Kavanagh AM. Mammographic Screening and Breast Cancer Mortality: A Case-Control Study and Meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Sep;21(9):1479-88.

99-) Vidal B, Cozzi PA. [Role of mamography in the diagnosis of breast diseases]. Friuli Med. 1970 May-Jun;25(3):173-204.

100-) Coveney EC, Geraghty JG, O'Laoide R, Hourihane JB, O'Higgins NJ. Reasons underlying negative mammography in patients with palpable breast cancer. Clin Radiol. 1994 Feb;49(2):123-5.

101-) American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas. Reston: American College of Radiology; 2003.

102-) Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Cohen MA, Hann LE, Abramson AF. Stereotaxic core biopsy of impalpable spiculated breast masses. AJR Am J Roentgenol. 1995 Sep;165(3):551-4.

103-) Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Giess CS, Cohen MA, Abramson AF, et al. Stereotaxic core biopsy of breast carcinoma: accuracy at predicting invasion. Radiology. 1995 Feb;194(2):379-81.

104-) Kopans DB. Sonography should not be used for breast cancer screening until its efficacy has been proven scientifically. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Feb;182(2):489-91.

105-) Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of Breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333: 1456-61.

106-) Veronesi U. Conservation surgery and irradiation in stages 1 and 2 disease. European experience. In: Bland KI, Copeland EM (Eds.) *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases.* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p. 1191-6.

107-) Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 1998;339(14):974-84.

108-) Cuzick J, Stewart H, Peto R, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *JClinOncol*1994;12:447-53.

109-) Fowble M. Local-regional treatment options for early invasive breast cancer, in: Fowble B, Goodman RL, Glick JH (Eds.). *Breast cancer treatment-A comprehensive guide to management.* St Louis: Mosby Yearbook; 1991.

110-) Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, Levitt SH. Breast: Stage T1 and T2 Tumors, In: Perez CA, Brady LW (Eds.). *Principles and practice of radiation oncology* Philadelphia: JB Lippincott; 1992. p.877-947.

111-) Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I-II carcinoma of the breast. *Milan Cancer Institute Trials.* *World J Surg* 1994; 18:70-5.

112-) Upsala-Orebro Breast Cancer Study Group: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. A randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:277-82.

113-) Ciniari S, Orlando L, Fedele P, Cusmai A, D'Amico M, Rizzo P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 6:63-5.

114-) California Breast Cancer Research Programme. Characteristics of Women Who Survive Breast Cancer. [http://cbrp.org/publications/papers/BCinCA/page\\_12.php](http://cbrp.org/publications/papers/BCinCA/page_12.php)

115-) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.

116-) Pritchard Ki, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramvvel VH, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. HER2 and responsiveness of Breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;354(20):2103-11.

117-) De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a metaanalysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(1):44-53.

118-) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.

119-) Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.

120-) National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf)

121-) Chang S, Mâsse LC, Moser RP, Dodd KW, Arganaraz F, Fueemmler BF, et al. **Obesity** (Silver Spring). 2008 Jul;16(7):1636-50. doi: 10.1038/oby.2008.228. Epub 2008 Apr 17. Erratum in: **Obesity** (Silver Spring). 2011 Nov;19(11):2288-90.

122-) Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT, Khandekar J, Ko MG, McTiernan A, et al. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2009 Jul;18(7):2046-53. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0235

123-) Lee A, De Lellis R, Silverman M, Heatley G, Wolfe H. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node negativ carcinoma of the breast. *Clin Oncol* 1990;8:1457-65

124-) Blohmer JU, Schmid P, Hilfrich J, Friese K, Kleine-Tebbe A, Koelbl H, et al. *Oncol.* 2010 Jul;21(7):1430-5. doi: 10.1093/annonc/mdp585. Epub 2010 Jan 20.