



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

70 YAŞ ÜZERİ MEME KANSERLİ HASTALARDA DEMOGRAFİK  
ÖZELLİKLER

Dr. Serdar SEYHAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

70 YAŞ ÜZERİ MEME KANSERLİ HASTALARDA DEMOGRAFİK  
ÖZELLİKLER

Dr. Serdar SEYHAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Özkan KANAT

BURSA-2012

## İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	32
Bulgular	33
Tartışma ve Sonuç	40
Kaynaklar	45
Ekler	
Teşekkür	52
Özgeçmiş	53

## ÖZET

Meme kanseri, kadınlarda en sık teşhis edilen kanser çeşididir ve mortalitenin önde gelen sebeplerindedir. Meme kanseri olan bireylerin çoğunluğunu yaşlı popülasyon oluşturur. Erken tanı aldığı takdirde gelişmiş cerrahi seçenekler, kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapi gibi tedavilerin yanı sıra hedefe yönelik tedavi seçenekleri ile başarı oranının yüksek olduğu malignite çeşididir.

Bu çalışmada meme kanseri olan ileri yaş hastaların tedavi seçenekleri, aldıkları kemoterapi ajanları ve yan etkileri, operasyon tipleri, tümör evresi, komorbid hastalıkları ve bunların sağkalıma olan etkileri karşılaştırıldı.

Retrospektif çalışmamıza Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran 70 yaş üzeri 99 hasta dahil edildi. Hastaların aldıkları tedavilerin ve cerrahi yöntemlerin yanı sıra komorbid hastalıklarda kullandıkları tedaviler, patolojik incelemelerde tümörün lenfatik, vasküler invazyon varlığı ve ekstrakapsüler yayılımı, östrojen, progesteron ve cerb-B2 reseptör pozitifliği, tümörün evresi ve histolojik alt grupları ele alınarak bu faktörlerin hastalıklı sağkalıma olan etkileri istatistiksel olarak ortaya kondu.

Çalışmada sağkalıma olumlu etkileri olan 2 faktör saptandı. Bunlar hormonoterapi ve radyoterapi idi. Radyoterapi ve hormonoterapi almayan hastaların yaşam sürelerinin, bu tedavileri alanlara göre daha kısa olduğu görüldü. Düşünülenin aksine kemoterapinin hastalıklı sağ kalıma olumlu etkisinin olmadığı gözlemlendi.

İleri yaş meme kanserli hastalarda sağ kalım ve tedavi başarısında radyoterapi ve hormonoterapinin üstünlüğü ilgili literatürlerle benzerdir.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, tedavi, yaşlı hasta.

## **SUMMARY**

### **Demographics Characteristics of Breast Cancer Patients Aged Over 70 Years Old**

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer and the leading cause of cancer mortality in women worldwide. Elderly individuals make up a large part of the breast cancer population. If the advanced surgical options for early diagnosis, chemotherapy, radiotherapy and hormonotherapies, such as treatment options, as well as the success rate is high, targeted type of malignancy.

In this study, elderly patients with breast cancer treatment options, their agents and the side effects of chemotherapy, type of operation, tumor stage, the effect of comorbid diseases and their survival are compared.

Retrospective study of 99 patients over the age of 70 who consulted to Oncology Science were included. Patients with comorbid disorders, as well as the methods used in their treatments and surgical treatments, lymphatic pathological examination of the tumor, presence of vascular invasion and spread of extracapsular, estrogen, progesterone and c-erb B2 receptor positivity, tumor stage and histological subgroups statistically by considering the effects of these factors, disease free survival as was put forward.

The study was survival of the positive effects of the two factors. They were hormonal and radiotherapy. Survival of patients without radiotherapy and hormonotherapy, according to the people who received these treatments were found to be shorter. Contrary to the positive impact of chemotherapy on survival was observed morbid.

Advanced age, radiation therapy and patients with breast cancer survival and the success of treatment is similar to the literature related to the rule of hormonotherapy.

**Key words:** Breast cancer, treatment, elderly patient.

# GİRİŞ

## Meme Kanseri

### I. Epidemiyoloji

Meme kanseri; kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almakta olup, batı ölkelerinde kadınlarda en çok görölen kanser türüdür (1). Bir yıl içerisinde Avrupa'da 180 bin, Amerika Birleşik Devletleri'nde 184 bin yeni olgu saptanmaktadır (2). 1990 yılından itibaren meme kanserine bağlı mortalite daha erken evrede tanı konulması ve daha etkili tedavi şekillerinin bulunması ile düşüş göstermiştir (3). Meme kanseri görölme sıklığı yaşla orantılı olarak artar, 25 yaşın altında nadirdir. En sık 45- 74 yaşları arasında görülür (3).

Dünyada yılda görölen 10 milyon yeni kanser olgusunun %10 civarı meme kanseridir. Meme kanserinden ölüm ise 400.000 dolayındadır. Bu ölümlerin %55'i gelişmiş ölkelerde gözlenmektedir. ABD 41.000 ölümle birinci sırada yer almaktadır. Avrupa Birliği ölkeleri arasında da risk faktörleri açısından farklılık gözlenmektedir. Nüfusları çok yaşlı olan ve doğum sayısı az kadınların toplandığı Hollanda, Danimarka, İngiltere ve Finlandiya gibi ölkelerde meme kanseri insidansı çok yüksek iken (yüz binde 74.9-91.6), doğurganlık özellikleri ve yemek alışkanlıkları farklı olan Akdeniz ölkelerinde (Yunanistan, İtalya) olgu hızları daha azdır (yüz binde 47.6-47.9) (4).

Ölkemizde kanser olgularının bildirimini 1982 yılında zorunlu hale getirilmesine rağmen bugünkü bilgiler halen Türkiye genelini temsil etmeyen sınırlı kanser insidanslarına ait bilgilerdir. 1996 yılına göre, bildirim yapılmış olgu sayısı yüz binde 21.07 ile sınırlı kalmıştır.

## **II. Etyoloji**

### **II.A. Genetik Etkenler**

Batı ülkelerinin kadınları ile Asyalı kadınlarla arasında meme kanseri görülme sıklığı ve mortalitesindeki belirgin farklar, meme kanserli kişilerin ailelerinde 2-3 kat artmış meme kanseri ortaya çıkışı, meme kanseri oluşumunda genetik etkilerin rol aldığını düşündürmektedir (5-7).

Ailevi yatkınlık bakımından, meme kanserli kadınların kadın akrabaları daha yüksek bir riske sahiptir. Bu riskin sadece anne ve kız kardeş için değil, anne ile baba tarafındaki tüm kadın akrabalar için geçerli olduğu bilinmektedir (8). Hastaların 1. derece yakınlarında meme kanseri frekansı, başka tip kanseri olan kontrol grubunun yakınlarına oranla 2 kat fazladır. Postmenapozal hastaların yakınlarında risk artmazken, premenapozal hasta akrabalarında 9'a yükselmektedir (8). Buna göre anne ve kız kardeşinde meme kanseri bulunan bir genç kadında hayat boyu meme kanseri gelişme ihtimali %50'dir. Aile hikâyesi olanlarda meme kanserinin ortaya çıkma yaşı daha erken olup, hastalık bilateral olmaya meyillidir ve hastalığın erken ortaya çıkışı özellikle annesinde meme kanseri olanlarda daha belirgindir (9).

Lynchve ark. (10) gerçek herediter meme kanserli olguların, tüm olguların ancak %8'ini oluşturduğunu saptamıştır. Claus ve ark. (11) geniş bir grupta yaptığı çalışmada hastalığın genç yaşta ortaya çıkışında herediter olgular için ek bir gösterge olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

### **II.B. Herediter Sendromlar**

Bu sendromlar herediter meme over kanseri sendromu, Li-Fraumeni sendromu, bölgeye sipesifik herediter meme kanseri, Muir sendromu ve Cowden sendromu olup ayırıcı tanı ve ailelerin yönlendirilmesi bakımından önemlidir.

### **II.C. Reprodüktif Etkenler**

Meme kanseri gelişiminde erken menarşın bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Düzenli ovulatar dönemlerin sayısının artması östrojene maruz kalmayı artıracığı için ilk düzenli menstruasyon yaşıda önemlidir. Yine menarşı geç başlayan kadınlarda östrojene maruz kalmanın azalacağı gösterilmiştir (12). 40 yıl veya daha fazla aktif menstruasyon dönemi olan

kadınlarda risk, aynı dönemi 30 yıl veya daha az geçiren kadınlara göre 2 kat daha fazladır (13). İlk doğumunu 30 yaşından sonra yapan bir kadında kanser riski, 20 yaşından önce yapan bir kadına göre 4 kat fazladır (14). Hiç doğurmamış kadınlarda ise riskin 2 kat fazla olması paradoks bir şekilde; evli fakat geç doğum yapan kadınlarda riskin hiç doğum yapmamış kadınlara göre daha fazla olduğunu ortaya çıkarmaktadır (15).

#### **II.D. Laktasyon**

Laktasyon etkisinin hangi bölgede olduğu henüz anlaşılamamıştır. Ancak uzun süren laktasyonların toplam ovulatuvar dönem sayısını azaltarak koruyucu bir etki yapması beklenmektedir (16). Laktasyonun süresinin artması durumunda meme kanseri riski düşmektedir (17).

#### **II.E. Spontan ve Tıbbi Düşükler**

Farklı sonuçlar olmasına rağmen genel olarak gebeliği tamamlanmamış kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı yönündedir (18).

#### **II.F. Hormonlar**

Yıllardır meme kanseri hormonlara bağlı bir neoplazm olarak düşünülür. Hormonlar; hücre proliferasyonunu stimüle ederek, hücre bölünmesini arttırarak ve rastlantısal mutasyonlara yol açarak meme kanserine yol açabilirler.

Östrojenlerin tümör hücreleri üzerine direkt etkileri de olup, mitojenik büyüme faktörlerinin salgılanmasına neden olurlar (19). Meme kanserli kadınların idrarlarında östriolün, östron ve östradiole göre azaldığı; plazmalarında ise total ve serbest östradiolün arttığı saptanmıştır (20). Hayvan çalışmalarında ise östron ve östradiolün karsinojenik etkileri olduğu, östriolün ise bazı kanserojen maddelerin etkisini engellediği ve diğer iki östrojeni inhibe ettiği gösterilmiştir (21).

Doğum yapmış kadınlarda, hiç doğum yapmamış kadınlara göre plazma cinsiyet hormonu bağlayabilen globülinin (SHBG-sex hormone binding globulin) yüksek düzeylerde saptanması ve androjenlerle, östrojenlere bağlanabilen SHBG'nin östrojenin meme epiteline girişini engellediğinin gösterilmesi östrojenin karsinojenik etkisini desteklemektedir (22).



Androjen düzeyi yüksek postmenopozal kadınlarda meme kanseri görülme sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak iki prospektif çalışmada premenopozal kadınlarda testosteron seviyesi ile meme kanseri arasında ilişki saptanmamıştır (23).

## **II.G. Ekzojen Hormonlar**

### **II.G.a. Oral Kontraseptifler (OK)**

OK kullanımı ile meme kanseri arasındaki ilişkinin varlığı uzun süreli tartışmalara neden olmuştur. Birçok epidemiyolojik çalışma OK kullananlar ile kullanmayanlar arasında meme kanseri oranları açısından bir farkın olmadığı yönündedir. Buna bağlı olarak bazı yazarlar erken premenopozal meme kanserinde artış olduğunu ileri sürerlerken bazı yazarlar da bunun tam tersine premenopozal dönemde meme kanserinde bir artışın olmadığını iddia etmektedirler.

Sonuç olarak halen OK kullanımı veya son zamanlarda OK kullanımı ile daha lokalize premenopozal meme kanserleri görülmektedir. Daha önce OK kullanımı metastatik meme kanseri riskini azaltmaktadır. Genç yaşta OK kullanmak meme kanseri riskini %20 arttırmaktadır. OK kullanımı aile anamnezi olan ve benign mastopatisi olan kadınlarda meme kanseri riskini daha da arttırmaz. OK kullanırken aile öyküsü, alkol alımı, emzirme gibi diğer meme kanseri risk faktörleri göz önüne alınmalıdır.

### **II.G.b. Hormon Replasman Tedavisi**

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmaların ışığında postmenopozal kadınların semptomları için kullandığımız hormon tedavisinin (HT) meme kanseri yapıp yapmadığı halen tartışılmaya devam etmektedir. Ancak postmenopozal bir kadında semptomların tedavisi için halen en geçerli yolun HT olduğu ve HT'nin kişiselleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir. HT'nin mümkün olan en kısa süre ve en az doz kullanılması üzerinde durulmuştur. HT ve meme kanseri konusunu irdelenecek olursak yakın zamana kadar gözlemsel çalışmaların çoğu 5 yıl ve üzerinde kullanımda postmenopozal kadında meme kanseri riskini arttırdığını belirtmişlerdir.

## **II.G.c. Ovulasyon İndüksiyon Ajanları (OİA)**

Birçok olgu-kontrol veya kohort tarzı epidemiyolojik çalışma infertilite ve meme kanseri riski ilişkisi açısından kesin bir sonuç vermemektedir. Bazı çalışmalar infertil kadınlar arasında meme kanseri riskinin arttığını iddia ederken, bu bulguların aksine herhangi bir risk artışının olmadığını da söyleyenler vardır.

Sonuç olarak infertilite tedavisinde kullanılan OİA'larının meme kanseri riskini arttırdığına ait bilgiler kuvvetli deliller ile henüz kanıtlanmamıştır. Ancak bugün için OİA'larını mümkün olan en kısa süreli olarak kullanmak tavsiye edilmektedir. OİA'ları kullanıldığında da meme kanseri insidansındaki artış ilk bir yıl içinde olmaktadır.

## **II.H. Çevresel Etkenler**

### **II.H.a. Beslenme**

Yağdan zengin beslenmenin hayvanlarda meme tümörleri oluşturduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Ancak insanlar üzerinde yapılan pek çok çalışmanın sonucunda beslenmedeki yağ miktarı ile meme kanseri oluşumu arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (24).

Meme kanseri ve beslenme faktörlerinin ilişkisi araştırıldığında en belirgin ortaya konulmuş olan risk artırıcı faktör alkoldür. Reichman (25) günde 12 gr alkol alımının premenapozal kadınlarda total östrojen düzeyini artırdığını göstermiştir. Alkol alımının orta yaştan sonra bırakılmasının artmış olan riski azalttığı da pratik olarak gösterilmiştir. Alkolün bir diğer olumsuz etkisi folik asit inaktivasyonu üzerinden olmaktadır.

### **II.H.b. İyonizan Radyasyon**

İmmatür meme dokusuna ve göğüs duvarına uygulanan 3 gray'ın altındaki dozların meme gelişmesinde gecikme oluşturmadığı bilinmektedir (26). Çocukluk çağında Hodgkin hastalığı nedeniyle meme dokusunu kısmen veya tamamen içine alan sahalardan radyoterapi gören kişilerde erişkin yaşlarda meme kanseri sıklığında artış bildirilmektedir (27). Bu nedenle çocukluk çağında Hodgkin hastalığı nedeniyle ışınlanmış kadınların 20 yaşından sonra yılda bir mamografi yaptırılarak takibi önerilmektedir. Akciğer tüberkülozu nedeniyle çok sık tekrarlanan fluoroskopik tetkiklere maruz kalan

hastalarda da artmış meme kanseri sıklığı bildirilmiştir. Bu tetkikler 10-14 yaş arası yapılmış ise maksimum risk artışı mevcuttur (28).

### **II.H.c. Sigara**

Yapılan geniş çalışmalarda sigara içimi ile meme kanseri riski arasında hiçbir ilişki gösterilememiştir (29).

Meme kanserine ait etyolojik faktörler Tablo-1’de özetlenmiştir.

<b>Tablo-1: Meme kanserinde etyolojik faktörler.</b>	
<b>1. Genetik etkenler</b>	<b>6. Hormonlar</b>
<b>2. Herediter sendromlar</b>	<b>7. Ekzojen hormonlar</b>
- Herediter meme over kanseri sendromu	- Oral kontraseptifler
- Bölgeye spesifik herediter meme kanseri	- Hormon replasman tedavisi
- Li-Fraumeni sendromu	- Ovülasyon indüksiyon ajanları
- Cowden sendromu	<b>8.Çevresel etkenler</b>
- Muir sendromu	-Beslenme
<b>3. Reprodüktif etkenler</b>	-İyonizan radyasyon
<b>4. Laktasyon</b>	-Sigara
<b>5. Spontan ve tıbbi düşükler</b>	<b>9. Memenin selim lezyonları</b>

### **III. Patogenezi**

Meme kanseri oluşumunda onkogen aktivasyonu ve proliferatif faktörlerin disregülasyonu yanında inhibitör faktörler ile tümör baskılayıcı genlerin fonksiyon kaybı da önemli rol oynamaktadır. Meme kanserinin sık görüldüğü ailelerde yapılan çalışmalarda tümör supressor genlerde germ-line delesyon ve mutasyonlar olduğunu, hastalığın ilerleme aşamasında da somatik gen mutasyonları, delesyonları ve rearanjmanlarının birbirini izleyerek ortaya çıktığı gözlenmiştir. Malign ilerlemede hücre siklusunun normal mekanizmaları bozulur ve bozulma artarak devam eder (30).

Meme kanseri patogenezinde kabul gören iki düşünce mevcuttur. Birincisi meme epitelinden başlayan kanserin bir süre lokalize kaldıktan sonra, önce cilt ve lenfler gibi çevresel dokulara, daha sonra uzak organlara bir sıra dahilinde yayıldığını savunan "Halsted konsepti"dir. Yıllarca bu konseptin benimsenmesi ve agresif radikal mastektomiler uygulanması sonrasında yapılan klinik çalışmalarda yoğun lokal tedavinin uzak nüksleri engelleyemediği ve sağkalımı değiştiremediği gösterilmiştir. İkinci olarak "Mikrometastaz teorisi" ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre meme kanseri en erken evrede dahi uzak metastaz yapabilir. Bu nedenle meme kanseri lokal değil sistemik bir hastalık olarak ele alınmalıdır (31-33). Bu teori sayesinde adjuvan sistemik tedavi benimsenmiştir. Mamografilerle tarama sırasında tanı alan hastaların %20'sinde sadece lokal tedavi ile kür sağlanabilmekte iken birçok hastada erken evre ve etkin bir lokal tedaviye rağmen nüksler görülmektedir. Bu hastalar adjuvan sistemik tedaviden daha çok faydalanabilmektedir.

#### **IV. Doğal Seyri ve Gelişmesi**

Meme kanseri klinik tablo ve büyüme hızı açısından heterojenlik göstermektedir. Doğal gelişimi ve seyri uzun yılları kapsar. Klinik olarak saptanamayan ama mammografide saptanabilir büyüklüğe erişen bir meme kanserinin prelinik gelişimi 5-10 yıl olabilir. Klinik gelişimi 30-40 yıla uzayan kanserler bildirilmiştir (34). Bazı hastalar ise hastalığın agresif formuna sahiptirler ve kötü seyirlidirler. Hastalığı sessiz ilerleyenlerde tedavinin sağkalım üzerine olan etkinliğini göstermek oldukça zor olmaktadır. Bu uzun klinik faz sırasında klinik mutasyon ve evölüsyon görülme olasılığı artmaktadır ve hastalarda her birinin ayrı büyüme hızı, metastaz yapma potansiyeli ve ilaç duyarlılığı olan multipl klonlardan oluşan tümör bulunması mümkün olabilmektedir.

Meme kanserinde tümörün "doubling " zamanı çok değişken olmakla beraber ortalama 100 gün olarak hesap edilebilir. Tümör doubling zamanı 100 gün olan bir meme kanserinin fark edilebilmesi için ortalama sekiz yıl

geçer. Primer meme kanseri bir veya birden fazla hücrenin normal proliferasyon ve diferansiyasyon özelliğini kaybetmesi ile başlar. Bir süre duktus ve lobüllerin bazal membranını aşamayan bu çoğalma, zamanla bazal membranı geçip etraf dokuya invazif karakter kazanır. Bu olaylar tümör gelişiminin her kademesinde olabilir. Bu nedenle meme kanserinin kliniği geniş bir yelpazede ciddi heterojenite gösterir. Böylece bazı hastaların tümörleri uzun süredir lokalize kalırken bazı hastalarda çok erken evrede dahi uzak metastazlar görülür (35).

## V. Klinik

Meme kanseri genelde heterojen karakterli, uzun ve sinsi seyirlidir. Meme kanserli hastaların yaklaşık %70'inde ilk bulgu ele gelen kitledir. Ele gelen kitle yaklaşık %48 oranında üst-dış kadranda olur. Bunu %17 ile santral alan, %15 ile üst-iç kadranda, %11 ile alt dış kadranda ve %6 ile alt iç kadranda izler (36). Geriye kalan %3'lük grup ise multisentrik olmaları veya tümörün tüm memeyi kaplaması nedeniyle diffüz olarak tanımlanmıştır. Tümörün genelde üst dış kadranda olmasının nedeni bu bölgede meme dokusu hacminin daha yoğun olmasına bağlanmaktadır. Primer tümörün lokalizasyonu ve prognoz arası ilişki büyük serilerde araştırılmıştır (37, 38). Çalışmalarda benzer sonuçlara göre aksilla metastazı bulunmayan olgularda dış kadranda bulunan tümörlerde prognoz, iç kadranda bulunan aynı büyüklükteki tümörlere göre daha iyidir. Bu durum iç kadranda bulunan tümörlerin mammaria interna lenf bezi grubuna metastaz eğiliminde oldukları ile açıklanmaya çalışılmıştır. Aksilla metastazı bulunan olgularda da prognozda farklılık görülmemiştir (39).

Meme kanserinde kitle genelde ağrısız, sert, hareketsizdir ve hasta kitleyi ancak kendi kendini muayene sırasında fark edebilir. Meme kanserinin bu özelliği onu fibroadenomlardan rahatlıkla ayırabilir fakat fibroadenomlar ile karışabilen ve atlanmaması gereken medüller kanserler de akılda tutulmalıdır. Genelde 40'lı yaşlarda gelişen ve kenarları, yüzeyi düzgün,

mobil lezyonlar olarak karşımıza çıkarlar. Fibroadenom ve medüller kanserlerin çoğu zaman görüntüleme ile ayrılmaları zordur.

Memede kitlenin ele gelmesi için ortalama 1 cm. çapa ulaşması gerekir. Tabii kitlenin yüzeysel ya da derinde oluşuna göre bu kaide değişkenlik gösterebilir. Memede kitlenin muayenesinde usulüne göre yapılan bir palpasyon çok önem taşımaktadır (40). Menstruasyonun 6. ve 7. günlerinde yapılan muayene en iyi zamanlamayı teşkil eder (41).

Memede tümör büyüdükçe Cooper ligamanlarını infiltre eder ve Cooper ligamanları infiltrasyon sonucu kısalmır. Kısalmayan ligaman da cildi tümöre doğru çeker ve böylece ciltte retraksiyon dediğimiz çukurlaşma ya da çekintiler olur. Bu bulgu, hasta oturur veya yatar pozisyonda iken, başlangıçta göze çarpmayabilir fakat hastaya kollarını yukarı kaldırması söylendiğinde ciltte retraksiyon rahatlıkla gözlenebilir. Hasta hafifçe öne eğildiği zaman bu bulgu daha belirgin hale gelir. Cilt retraksiyonu özellikle araştırılması gereken bir fizik muayene bulgusudur. Çünkü bu bulgu mevcut ise memedeki kitle genellikle kanserdir.

Meme asinüslerini saran lenf damarlarına giren tümör hücreleri memenin yüzeysel ve derin pleksuslarına taşınarak bir yandan bölgesel lenf bezlerine giderken özellikle subareolar pleksustan çıkan dallarla meme derisi lenfatiklerine taşınır. Lenf damarları içerisinde artan tümör hücre miktarı lenf damarlarında daralmaya ve dolayısıyla lenfatik akımın yavaşlamasına yol açar. Lenf akımındaki yavaşlama ise deri ve derialtı dokusunun aşırı beslenmesine neden olur. Deri kalınlaşır, kıl folikülleri içeri çekilmiş gibi kalır ve bu durum deriye portakal kabuğu (peaud'orange) görünümü kazandırır. Bu görünüm ileri evre meme kanseri belirtisidir (42).

Tümör hücrelerinin cilt lenfatiklerini daha çok tıkaması sonucu cildin beslenmesi bozulur ve cilt kızarıp, eritem oluşur. Zamanla beslenmesi daha da bozulan ciltte ülserasyonlar meydana gelir. Meme içinde büyüyen tümörün doğrudan meme derisini infiltre etmesi ile de meme derisinde eritem ve ülserasyon ortaya çıkabilir. Zaman zaman meme derisi lenfatikleri içindeki tümör hücreleri bulunduğu yerde yerleşip çoğalarak bir nodül oluşturur. Bu nodüllere satellit nodül denir (43).

Hastaların %2-4'ünde kanser enflamasyon tarzında ortaya çıkar. Meme derisinde kızarıklık, kalınlaşma ve portakal kabuğu görünümü oluşur ve parmaklar arasında cilt sıkıldığı zaman bu görünüm daha belirgin hale gelir. Meme dokusu büyük ve sert bir hal alır fakat kitle palpe edilemez. Aynı zamanda lokal ısı artışı ve hassasiyet oluşur. Bu durumda genelde hastalar antibiyoterapi görür fakat 1-2 haftalık antibiyoterapiye yanıtız klinik söz konusu ise enflamatuvar meme kanseri akılda tutulmalıdır. Genellikle tanısı klinik bulgular ile konur ve akla gelmezse kolaylıkla gözden kaçabilir.

## VI. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Meme kanseri tedavisinde başarı, agresif hasta gruplarını belirleme ile yakından ilişkilidir. Hataların prognostik ayırımında önemli faktörler mevcuttur. Bunlar aksiler lenf bezi tutulumu, tümör büyüklüğü, histolojik tip ve grade, östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı, proliferatif aktivite ve ploidi, proto-onkogen aktivasyonu ve katepsin D dir. Prognostik faktörler Tablo-2'de özetlenmiştir.

<b>Tablo-2:</b> Meme kanserinde prognostik faktörler.	
1. Aksiller lenf bezi tutulumu	5. Proliferatif aktivite ve plöidi
2. Tümör büyüklüğü	6. Proto-onkogen aktivasyonu
3. Histolojik tip ve grade	7. Katepsin D
4. Östrojen ve progesteron reseptör varlığı	

### VI.A. Aksiler Lenf Bezi Tutulumu

En önemli prognostik faktördür. Aksilla negatif olgular prognozu en iyi olanlardır. Aksilla pozitif olgularda da pozitif lenf nodu sayısı prognozu belirler. Bir-üç lenf bezi pozitif hastaların nüks oranı, dört ve daha fazla lenf nodu pozitif olan hastalardan daha düşük olup, uzun süreli sağkalım olasılıkları daha yüksektir.

### **VI.B. Tümör Büyüklüğü**

Primer tümör ne kadar büyükse prognoz o kadar kötüdür. Özellikle aksilla negatif olgularda adjuvan tedavi kararını belirleyen önemli bir faktördür. İki santimetreden küçük tümörlerde uzun süreli sağkalım oranları en yüksektir (44).

### **VI.C. Histolojik Tip ve Grade**

En sık görülen ve prognozu en kötü histolojik tip infiltratif duktal karsinomadır. Prognozu olumlu yönde etkileyen histolojik tipler ise sırasıyla müsinöz (kolloid), tübüler, papiller, medüller ve lobüler karsinomlardır. Histolojik açıdan en önemli faktörler histolojik grade ve lenfatik invazyondur. Bunun dışında nükleer grade, nekrozun varlığı, reaktif hücre infiltrasyonu ve mitoz sıklığı da prognostik bilgi verebilir.

### **VI.D. Hormon Reseptörleri**

Meme kanserinde hormon reseptör varlığı ve önemi uzun süredir bilinmektedir. Östrojen reseptörü stoplazmik bir proteindir. Östrojen etkisi ile hücre çekirdeğine uyarı göndererek bazı proteinlerin sentezine yol açar. Bu proteinler içinde progesteron reseptörleri ve bazı growth faktörler (transforming growth faktör alfa ve beta, platelet-derived growth faktör gibi) sayılabilir. Tümör dokusunda progesteron reseptörlerinin bulunması fonksiyonel östrojen reseptörlerinin varlığına işaret eder.

Postmenopozal ve yaşlı hastalarda reseptör pozitif saptanması, premenopozal ve genç hastalardan daha sık gözlenmektedir. Zamanla reseptör pozitif hücrelerin sayısı değişebilir. Yani ilk tanı anındaki pozitiflik oranı hastalığın ileri dönemlerinde azalabilir. Yine de tedavi planı yapmadan önce primer veya metastatik tümörün hormon reseptör durumunun bilinmesinde yarar vardır. Çünkü hormon reseptörlerinin varlığı hormonal tedaviye yanıtı belirleyen en önemli faktördür. Reseptör pozitif olgularda tedavi yanıtı %50 civarındadır.

Hormon reseptör pozitifliğinin aksilla negatif olgularda prognostik değeri tek başına tartışmalıdır. Bazı çalışmalar reseptör negatif olguların hastalıklı sağkalım ve yaşam sürelerinin daha kısa olduğunu gösterirken(45), bazı çalışmalarda bu bulgu desteklenmemiştir (46). Reseptör



pozitifliğinin prognostik önemini belirten çalışmalarda, progesteron reseptörü varlığının daha güçlü bir faktör olduğu vurgulanmaktadır.

#### **VI.E. Proliferatif Aktivite ve Ploidi**

Proliferatif aktivite ölçümünde timidin labeling index ya da DNA flow sitometri (FSM) kullanılmaktadır. Timidin labeling index taze ve canlı tümör dokusunun tritiated timidin ile enkübasyonu sonunda DNA sentez eden hücrelerde DNA ya enkorpare olan timidin miktarının oto-radyografi ile ölçümü esasına dayanır. Zaman ve özel eğitilmiş eleman gerektiren güç bir işlemdir. Flow sitometri ile tümör dokusunun DNA histogramlarının elde edilmesi ve S- faz fraksiyonlarının hesaplanması daha kolay ve hızlı bir yöntemdir.

Meme kanseri olgularının çoğunda anöplöidi saptanmıştır. Anöplöidi ile prognoz arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bir çalışmada aksilla negatif meme kanserinde anöplöid olgularda nüks olasılığının daha fazla olduğu, yüksek S- faz fraksiyonunun anöplöid olgularda ek bir prognostik faktör olmadığı ancak diploid olgularda nüks olasılığını artırdığı gösterilmiştir (44).

#### **VI.F. Proto-onkogen Aktivasyonu**

Son dönemde yapılan çalışmalarda pek çok tümörde proto-onkogen aktivasyonu gösterilmiştir. Ancak dokuda onkogen varlığının klinik yaklaşım açısından önemi tam açıklığa kavuşturulamamıştır.

Pek çok çalışmada, meme kanseri dokusunda c-erb-B2, c-myc ve int-2 amplifikasyonu gösterilmiştir. Prognostik faktör olarak üzerinde en çok durulan erb-b2 (neu veya Her-2/neu) onkogenidir. Bu onkogen erb-B onkogen ailesindedir ve epidermal growth faktör reseptörüne benzer bir protein sentez ettirir. Tüm meme kanseri olgularının yaklaşık %30 unda erb-B2 amplifikasyonu gösterilmiştir ve nüks oranı ile sağkalım süresini belirlemede önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir (45).

#### **VI.G. Katepsin D**

İlk kez 1979 da, hormon bağımlı meme kanseri hücre kültürlerinden salgılanan bir glikoprotein tanımlanmıştır. Daha sonra bu proteinin lizozomal asidik bir proteaz olan katepsin-D prekürsörü olduğu anlaşılmıştır. Bu proteinin invitro olarak iki önemli biyolojik aktivitesi vardır: 1) östrojenden fakir

MCF-7 hücrelerinde mitojenik aktivite (östrojen tarafından düzenlenen otokrin bir mitojen olduğunu düşündürmektedir). 2) proteoglikan ve bazal membran gibi değişik substratlara etki eden asidik proteolitik aktivite.

Katepsin D nin bu biyolojik özellikleri meme kanserinde prognostik rolü olabileceğini düşündürmektedir. Aksilla negatif olgularda yapılan bir çalışmada, erken nüks ve ölümü belirleyen bağımsız bir etken olduğu gösterilmiştir (47).

## **VII. Tanı**

Hastalar rastgele bir muayene sırasında ya da kendi tespit ettikleri kitle ile başvururlar (48). Hasta kliniğe geldiğinde hem oturur hem de yatar pozisyonda memenin tüm kadranları inspeksiyon ve palpasyonla muayene edilmelidir (49). Palpasyon özellikleri ile kitleler benign, malign veya kuşkulu olarak tanımlanabilir. Benign kitleler hareketli, iyi sınırlı ve üzerindeki ciltte değişikliğe yol açmayan kitlelerdir. Malign kitleler ise sert, fiske ve sınırları düzensiz olur (42). Kanlı akıntı, meme başında çekilme, kitle üzerindeki deride çöküntü maligniteyi düşündürür. Palpabl tümör varlığında lokalizasyonu, büyüklüğü, mobil olup olmadığı kaydedilmelidir. Memeye ilaveten aksilla ve supraklavikuler alan da dikkatle incelenmelidir. Tespit edilen lenf bezinin sayısı, büyüklüğü, mobil olup olmadığı kaydedilmelidir. Aksillası pozitif hastaların %25-30'unda pozitif tümöral kitle tespit edilemezken, klinik muayenede aksilla negatif hastaların %20-30'unda pozitif tümör tespit edilmiştir (50). Tek başına meme muayenesi ile %44-85 oranında doğru tanı konulabilmektedir (43, 51-53).

Karaciğer büyümesi, lenfadenopati yönünden batın muayenesinin yapılması, kemik metastazları açısından kemik ağrısının sorgulanması önerilmektedir (54).

Deneyimli klinisyenler arasında dahi fizik muayenede anlamlı derecede farklılıklar olabilir. Lumpektomi olmuş ve ardından radyoterapi almış hastalarda ele gelen kitleler nüks açısından iyi irdelenmelidir. Bu hastalarda ilk 10 yıl içinde nüks görülme olasılığı %10'dur (55).

FM de ele gelen kitleler kistik ya da solid özellikte olabilir. Kitleye yönelik yapılan aspirasyon sonrası berrak içerik gözleniyor ve kitle rezorbe oluyorsa maligniteden ön planda uzaklaşmak ve gereksiz sitolojik incelemelere başvurmamak gerekir. Bulanık yeşil renkli ve kanlı içeriği olan kistik kitlelerde malignite olasılığı %1 düzeyindedir (56). Kanlı içeriği olan, aspirasyon sonrası rezorbe olmayan ya da İİAB'ni takiben kısa aralıklarla (4-6 hafta içinde) tekrarlayan kistlerde cerrahi eksizyon planlanmalıdır. 40 yaş üstü kadında saptanan solid kitle aksi kanıtlanıncaya kadar olası karsinom olarak kabul edilmeli ve bunu ekarte etmeye yönelik olarak tetkikler planlanmalıdır. Bu durumda ilk yapılacak şey mamografik inceleme ve sonrasında İİAB'dir (57). 40 yaş altı kadınlarda meme dokusu yoğun olduğu için mamografi başarılı olmamaktadır ve bu hastalar ultrasonografiye yönlendirilmelidirler. USG'de kitle yoksa 2-4 ay aralıklarla fizik muayene tekrarı ile kontrol önerilir.

#### **VII.A. Radyolojik İnceleme**

Radyolojik inceleme olarak memede USG ve Mamografi kullanılmaktadır. 40 yaş altı, dens meme dokusu olan ve FM' de benign olduğu saptanan kitlelerin ayırıcı tanısında USG daha duyarlıdır. 40 yaş üzeri kadınlarda yıllık rutin tarama amaçlı mamografi yapılmalıdır. Fakat meme kanserlerinin %9-22 sinde ele gelen kitle ile beraber mamografi bulguları normal olabilmektedir (58, 59). O yüzden meme kanserinde mamografi ekartasyon için kullanılmaz fakat duyarlılığı %87 civarındadır (60).

Mamografide meme kanseri klasik olarak kötü sınırlı ve spiküler marjinler içerebilen bir kitledir, nadiren yuvarlak, düzgün konturlu olabilir(kistik olup olmadığı USG ile ayırt edilebilir). Bir foküs etrafında lineer, radyal veya spiküler değişimler malinite yönünde şüphe uyandırmalıdır. Daha önceki mamogramlar değerlendirme esnasında dikkate alınmalıdır.

Kalsifikasyonlar malign veya benign değişimlerle birlikte olabilir. Bununla beraber malign değişimler ile beraber görülen kalsifikasyonlar 100-300 mikron büyüklüğünde çubuk şeklinde, tubuler, dallanmış veya noktasaldır. Mikrokalsifikasyonların beşten fazla üzüm salkımını andırır

görüntü oluşturması intraduktal hastalığı düşündürür ve nonpalpabl hastalıklarda tanıya varmak için iğne ile işaretledikten sonra eksizyonel biopsi yapılır. Bu hastaların yaklaşık %30'unda malignite doğrulanır; bunların %56'sı noninfiltratif, %37'si invazif duktal karsinomdur (61).

USG'nin dezavantajı 1 cm. altı lezyonları ayırt edememesi ve mikrokalsifikasyonları tespit edememesidir. Bunun yanında medüller kanserler keskin sınırları ile fibroadenomları taklit edebilir. Ya da yağlı meme dokusu yüksek ekojenitesi nedeniyle USG ile zor değerlendirilir.

MR maliyetli olduğu için rutinde kullanılmaz. MR özellikle silikon implantlı memenin incelenmesinde ve USG ya da mamografinin problemlili olduğu durumlarda (meme koruyucu cerrahi yapılanlar, primeri bilinmeyen aksiller metastazı olan vakalar, yoğun postoperatif skar dokusu olanlar, çok dens meme parankimi olan kadınlar) tercih edilir. Ancak MR, insitu ve 3 mm'den küçük kanserlerin saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Bununla birlikte yüksek riskli hasta grubunda MR'ın duyarlılığı mamografiye kıyasla oldukça yüksektir (62).

### **VII.B. Biopsi**

Meme kanserinin tedavisi öncesi histolojik tanı şarttır. Genellikle ince iğne aspirasyon biopsisi, sınırlı insizyonel biopsi ya da geniş lokal eksizyon tekniklerinden biri veya birkaçı kullanılır.

İnce iğne aspirasyon biopsisi; Hem kistik hem de solid kitlelerin değerlendirilmesinde oldukça elverişlidir. Kistik kitle aspirasyon ile kaybolursa ve gelen mayii kanlı değilse ek incelemeye gerek yoktur, kistik sıvının sitolojik tetkiki de gereksizdir. Şayet kist kaybolmaz ve tekrarlırsa, solid bir kitle söz konusu ise elde edilen materyal malignite ve östrojen progesteron reseptörleri pozitifliği yönünden tetkik edilmelidir. İİAB %0-4 yanlış pozitiflik oranı ve %2-4 yanlış negatiflik oranına sahiptir. Avantajı; insitu tümörlerde malignitenin teşhisi ve tedavinin tek bir işlem sonucu planlanmasını sağlar. Bazı merkezlerde 1 cm. den küçük lezyonların İİAB ancak stereotaktik gerçekleştirilebilir. Ancak İİAB normal gelmesi maligniteyi ekarte ettirmez. İİAB başarısı deneyimle ilişkilidir fakat kor biopsilerde %9 oranında yanlış negatif tanı olasılığı akılda tutulmalıdır (63-67). Literatürler incelendiğinde

İİAB de materyal yeterliliği için genel kabul gören bir kaide yoktur fakat Nottingham grubuna bakıldığı vakit malinite şüpheli vakalarda önerilen biopsi sayısı en az beş olarak belirtilmektedir (65-68). Fakat deneyimli ellerde 2 girişim yeterli bulunmaktadır(69). İİAB'nin kor biopsinin yerini alabileceği ileri sürülmektedir (70). Kör biyopsinin İİAB'ne bazı üstünlükleri olarak; benign lezyonlarda kesin tanı vermesi, malign lezyonlarda invazyon, derece, hormon reseptör durumu ve diğer prognostik belirleyiciler hakkında bilgi vermesi ve neoadjuvant tedavi planlanmasına olanak tanınması sayılabilir (70, 71). Ancak İİAB'de de, deneyimli ellerce yapıp değerlendirildiğinde kör biyopsideki veriler elde edilebilir (72). Ayrıca USG ya da mamografi eşliğinde yapılan stereotaktik İİAB, ele gelmeyen milimetrik kitlelerde ya da mikrokalsifikasyonlarda dahi tanı olanağı sağlayabilmektedir (74-76). Kor biopsi ve İİAB kombine kullanımı da söz konusu olabilir. Özellikle malign düşünülen olgularda; sitoloji ile hızlı tanı; kor biyopsi ile de histolojik konfirmasyon yapılarak yanlış pozitif tanı riski önlenir ve ayrıca tedaviyi yönlendirmede işe yarayacak prognostik bilgiler elde edilir (73).

Core Needle Biopsi; Eğer İİAB uygun değil veya yeterli olmamışsa ve kitle 2 cm'den büyükse core needle biopsi süratle tanıya götürülebilir. Yanlış pozitiflik söz konusu değildir (77).

Açık biopsi; Eğer İİAB veya core needle biopsi sonucu sonuç elde edilememiş ise genel veya lokal anestezi altında açık biopsi ve dokunun histolojik muayenesi ile %100 doğru tanıya gidilir. Olgunun durumuna göre insizyonel veya eksizyonel uygulanır.

## **VIII. Patoloji**

Meme malign tümörlerinin terminal duktal lobuler üniteden köken aldığı kabul edilmektedir. En sık gözlenen meme kanser türü günümüzde adenokarsinomlardır. Adenokarsinomlar dışında daha nadir görülen tümörler ise(skumöz hücreli karsinom, phyllodes tümör, sarkom ve lenfoma gibi) yaklaşık %5' den az bir grubu oluşturmaktadırlar (78). Tek bir embriyolojik premordiumdan gelişen duktal epitel, çok çeşitli mikroskobik yapılar gösteren

kanser çeşitlerini oluşturmaktadır (79). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), meme kanserlerini histopatolojik tiplerine göre sınıflandırmıştır. Bu sınıflamaya göre memenin kanserleri histopatolojik olarak 3 gruba ayrılmıştır. Bunlar non-invazif kanserler, invazif kanserler ve memenin Paget hastalığıdır. Non-invazif karsinomlar da intraduktal karsinom ve in-situ lobuler karsinom olarak ayrılmışlardır. İnvazif karsinomlar da kendi aralarında invazif duktal karsinoma, invazif lobuler karsinoma, intraduktal komponenti belirgin invazif duktal karsinoma, müsinöz karsinoma, medüller karsinoma, tubuler karsinoma, papiller karsinoma, adenoid kist karsinoma, sekretuar karsinoma, apokrin gland karsinoma ve metaplazi ile birlikte olan karsinoma olarak ayrılır. Metaplazi ile birlikte olan karsinomalar da squamöz, spindle hücre tip, osseöz ve kartilajinöz tip, miks tip olarak ayrılırlar. Meme kanserinin histopatolojik tipleri Tablo-3'de verilmiştir.

**Tablo-3:** Meme kanserinin histopatolojik tipleri.

<b>Noninvazif Karsinomlar</b>	-İntraduktal karsinomlar -Lobuler karsinoma insitu
<b>İnvazif Karsinomlar</b>	-İnvazif duktal karsinom -İntraduktal komponenti belirgin invazif duktal karsinoma -İnvazif lobuler karsinom -Müsinöz karsinom -Medüller karsinom -Papiller karsinom -Tubuler karsinom -Adenoid kistik karsinom -Sekretuar karsinom -Apokrin gland karsinom -Metaplazi ile birlikte olan karsinomlar a) squamöz tip b) spindle hücre tip c) osseöz ve kartilajinöz tip

	d) müsinöz tip e) diğerleri
<b>Memenin Paget Hastalığı</b>	

Bazı yazarlar meme kanserini sık görülen ve nadir görülen olarak da sınıflandırabiliyor (80, 81), bazı yazarlar da meme kanserinin kesin bir histolojik sınıflamasının yapılamayacağını, mikroskopik yapının farklı histolojik altgrupların kombinasyonu olduğundan kati bir sınıflamanın olamayacağını belirtmişlerdir (82). Sık karşılaşılan histopatolojik tiplere ait genel özellikler:

#### **İntraduktal Karsinoma**

Bazen apokrin gland hücrelerini taklit etmekle birlikte, özellikle komedo tipinde ilave anaplastik hücrelerin de yer aldığı bilinen bu tip, genellikle iyi diferansiye olduğu bilinen intraduktal karsinoma hücrelerinden oluşur (83). Prognozu iyidir. Bazı vakalarda stromal invazyon olmadan aksiler invazyonun olduğu, bazen de 10 yıl içinde diğer memede kanser geliştiği bildirilmiştir (83).

#### **İnvazif Duktal Karsinoma**

Günlük hayatta karşılaşılan meme kanser vakalarının yaklaşık 3/4'ü bu türdendir (80, 82). WHO özel histolojik tiplerden herhangi birine dahil edilemeyen vakaları da bu grupta toplamıştır.

#### **İnvazif Lobuler Karsinoma**

Meme kanserlerinin %6-10'unu oluşturur. İn situ lobuler karsinomadan, invazif lobuler karsinomaya kadar gelişim gösteren bu tümör intralobuler duktuslardan köken alır. İn situ lobuler karsinoma vakalarında fizik muayenede ele gelen kitle olmadığı için genelde başka nedenlerle yapılan biopsiler sonucu insidental olarak açığa çıkar (83).

### **Müsinöz Karsinoma**

Tüm meme kanserlerinin %3' ünü oluşturur. Daha çok subareolar bölgeye lokalize ve sekretuar aktiviteye sahip bu tipte prognoz genelde iyidir (80, 83)

### **Medüller Karsinoma**

Tüm meme kanserlerinin %2' sini oluşturduğu bildirilmiştir (83).

### **Papiller Karsinoma**

Genelde memenin santral kesiminde lokalize olan bu tümör tipi, tüm meme kanserlerinin %1.5-2' sini teşkil eder (83).

### **Tubuler Karsinoma**

Ortalama 1-2 cm. çapa ulaşan sert kitleler halinde gözlenen ve çapı büyüdükçe daha agresif yapı kazandığı düşünülen bu tümör (80), tüm meme kanserlerinin %2'sini teşkil eder.

### **Adenoid Kistik Karsinoma**

Genellikle subareolar yerleşimli olan bu tümör çok nadir gözlenir ve çapı 2.5 cm. ye kadar ulaşabilir (82-84).

### **İnflamatuvar Karsinoma**

%1-1.5 civarı bir dilimi kapsar. Klinik olarak ciltte yaygın ödem, kızarıklık ve kalınlaşma gösterir. Diferansiyasyonu kötü ve oldukça hızlı seyirlidir (80-84).

### **Memenin Paget Karsinoması**

Tüm meme kanserleri içinde %2-3' ü kapsar (83). Meme başında kaşıntı ve yanma ile başlangıç gösterir. Aynı bölgede ciltte kalınlaşma ve küçük bir erozyon meydana gelebilir. Lezyonun gelişimi yavaştır, hatta aylarca sürebilir. Cilt lezyonu altında her zaman kitle palpe edilemeyebilir (82-84).

### **Sekretuar (Juvenil) Karsinoma**

Prognozu iyi olan bu tip genelde 30 yaş altı bayanlarda gözlenir ve nadirdir.



## IX. Evreleme

Son yıllarda tarama amaçlı mamografik tetkiklerin yaygın olarak uygulanması, sentinel lenf nodu disseksiyonu gibi tekniklerin ve moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesi invaziv meme kanserlerinin daha erken evrelerde saptanmasına yol açmıştır. Ayrıca infraklaviküler, supraklaviküler ve internal mammaryan lenf nodları ile ilgili artan deneyimler bu konudaki eski yargıların sorgulanmasına neden olmuştur. Meme kanserinin doğal seyrinde gözlenen bu değişimler evreleme sisteminde de yenilik gereksinimini doğurmuştur. Bu gereksinim doğrultusunda oluşturulan Meme Kanseri Çalışma Grubu iki yıllık çalışmanın sonucunda yeni bir evreleme yolundaki çalışmalarını tamamlamış ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesine sunmuştur. Yeni evreleme sisteminde de kanıta dayalı bulgulara yer verilmiş ve klinik konsensusun oluşabileceği ortak bir zemin sağlanmaya çalışılmıştır. 2002 yılında yeni evreleme sistemi uygulanmaya başlanmıştır.

Evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır. T; tümör büyüklüğünü, N; bölgesel lenf bezlerinin tutulumunu, M; ise uzak metastazları gösterir.

### Primer Tümör

Klinik ve patolojik sınıflaması aynıdır.

<b>Tx</b>	Değerlendirilemeyen primer tümör
<b>T0</b>	Primer tümöre ait bulgu yok
<b>Tis</b>	İn situ karsinom
<b>Tis (DCIS)</b>	Duktal karsinom in situ
<b>Tis (LCIS)</b>	Lobuler karsinom in situ
<b>Tis (Paget)</b>	Meme başının paget hastalığı (primer başka tümör yok)
<b>T1</b>	En büyük çapı $\leq 2.0$ cm tümör
<b>T1mic</b>	En büyük çapı $\leq 0.1$ cm mikroinvazif tümör
<b>T1a</b>	Tümör çapı $> 0.1$ cm, ancak $\leq 0.5$ cm

<b>T1b</b>	Tümör çapı > 0.5 cm, ancak ≤ 1.0 cm
<b>T1c</b>	Tümör çapı > 1.0 cm, ancak ≤ 2.0 cm
<b>T2</b>	Tümör çapı > 2.0 cm, ancak ≤ 5.0 cm
<b>T3</b>	Tümör çapı > 5.0 cm
<b>T4</b>	Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör
<b>T4a</b>	Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım
<b>T4b</b>	Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri
<b>T4c</b>	T4a ve T4b
<b>T4d</b>	İnflamatuvar karsinom

Klinik sınıflandırma: Klinik ve radyolojik bulgulara göre sınıflandırılmıştır.

<b>Nx</b>	Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b>	Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı
<b>N2</b>	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral internal mammaryan (İM) nodal metastaz
<b>N2a</b>	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
<b>N2b</b>	Aksiller metastaz klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
<b>N3</b>	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
<b>N3a</b>	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
<b>N3b</b>	Klinik + radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral nodal metastaz + aksiller lenf nodu metastazı
<b>N3c</b>	Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Patolojik sınıflandırma: Patolojik bulgulara göre sınıflandırılmıştır.

<b>PNx</b>	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
<b>pN0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>pN1b</b>	Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
<b>pN1c</b>	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
<b>pN2</b>	4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) görülebilen tutulum
<b>pN2a</b>	4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2 mm
<b>pN2b</b>	Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum
<b>pN3</b>	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı
<b>pN3a</b>	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2.0 mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı
<b>pN3b</b>	Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı
<b>pN3c</b>	Supraklaviküler lenf nodu metastazı

## Uzak Metastazlar

<b>Mx</b>	Değerlendirilemeyen uzak metastaz
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var

<b>Tablo-4: AJCC (American Joint Commission on Cancer) kanser evreleme sistemi.</b>			
<b>Evreler</b>	<b>Tümör boyutu</b>	<b>Nod durumu</b>	<b>Metastaz</b>
EVRE 0	Tis	N0	<b>M0</b>
EVRE 1	T1	N0	<b>M0</b>
EVRE 2A	T0	N1	<b>M0</b>
	T1	N1	<b>M0</b>
	T2	N0	<b>M0</b>
EVRE 2B	T2	N1	<b>M0</b>
	T3	N0	<b>M0</b>
EVRE 3A	T0	N2	<b>M0</b>
	T1	N2	<b>M0</b>
	T2	N2	<b>M0</b>
	T3	N1	<b>M0</b>
	T3	N2	<b>M0</b>
EVRE 3B	T4	N (Herhangi)	<b>M0</b>
	T (Herhangi)	N3	<b>M0</b>
<b>EVRE 4</b>	<b>T (Herhangi)</b>	<b>N (Herhangi)</b>	<b>M1</b>

## **Patolojik Sınıflama**

### **I- Epiteyal T m rler**

#### **A. Benign**

1. İnaduktal papillom
2. Meme başı adenomu
3. Adenom
  - a- Tubuler
  - b- Laktasyon

#### **B. Malign**

- 1- Noninvaziv
  - a- İnaduktal (in situ duktal) karsinom
  - b- İn situ lobuler karsinom
- 2- İnvaziv
  - a- İnvaziv duktal karsinom
  - b- İnaduktal komponenti baskın invaziv duktal karsinom
  - c- İnvaziv lobuler karsinom
  - d- Müsinöz karsinom
  - e- Medüller karsinom
  - f- Papiller karsinom
  - g- Tubuler karsinom
  - h- Adenoid kistik karsinom
  - i- Sekretuar karsinom
  - j- Apokrin karsinom
  - k- Metaplastik karsinom

### **II- Mikst Konnektif Doku ve Epiteyal Tümörler**

- a. Fibroadenom
- b. Filloides tümör
- c. Karsinosarkom

### **III – eşitli Tümörler**

- a. Yumuşak doku tümörleri
- b. Deri tümörleri
- c. Hematopoyetik ve lenfoid dokuların tümörleri

#### **IV- Sınıflandırılmayan Tümörler**

#### **V- Meme Displazisi**

#### **VI- Tümöre Benzer Lezyonlar**

- a. Duktal ektazi
- b. İnflamatuvar psödötümör
- c. Hamartom
- d. Jinekomasti
- e. Diğerleri

#### **X. Tedavi**

Meme kanseri, tedavi öncesi biopsi ile kesin tanı koymayı gerektiren, tam bir klinik değerlendirme yapılmasının zorunlu olduğu, tedavisi için multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. Değerlendirme için ameliyat öncesi tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve alkalen fosfataz seviyeleri, kalsiyum seviyesi, hastanın menopoz durumu gözden geçirilmelidir. T4 tümör veya 4 ve üzeri lenf nodu tutulumu olan yüksek riskli olarak tabir edilen hastalar ya da klinik ve laboratuvar parametreleri metastaz açısından şüpheli hastalara PA grafi, abdomen USG ve kemik sintigrafisi istenmelidir. Tümör belirteçleri olarak CEA ve CA 15-3 anlamlıdır. Bunlar tarama amaçlı değil tedavi takibinde kullanılır. Tümör belirteçleri sıklıkla ileri evre hastalıkta yükselir.

#### **X.A. Primer Meme Kanseri Tedavisi**

Primer meme kanserinde öncelikli lokal tedavi cerrahidir. Öncesinde radikal mastektomi tercih edilen meme kanserli hastalarda günümüzde modifiye radikal mastektomi(MRM) ve meme koruyucu cerrahi metodları uygulanmaktadır. MRM veya meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalara aksiller lenf nodu disseksiyonu veya sentinel lenf nodu biopsisi ilave edilmelidir. Tümör/meme oranının fazla olması, tümörün multisentrik olması, daha önce o bölgeye radyoterapi uygulanması, retroareolar bölgede tümörün bulunması ve yaygın mikrokalsifikasyonların varlığı durumunda meme koruyucu cerrahi yapılamamaktadır.

Aksiller lenf nodu disseksiyonu hastalığın prognozu hakkında bilgi vermektedir. Fakat işlemin getirdiği morbidite nedeni ile sentinel lenf nodu biopsisi tercih edilmeye başlanmıştır. Bu yöntemin amacı tümörü drene eden ilk lenf nodunu çıkartmaktır. Tümörün etrafına boya enjekte edilir ve sonrasında tutulan ilk lenf nodu eksize edilir. Histoloji negatif gelirse diğer lenf nodları da temiz kabul edilir. Yöntemin yanlış negatifliği %10'un altındadır, o yüzden güvenilirdir. Hastanede yatış süresi ve kol morbiditesini azaltır (85).

Postoperatif radyoterapi ile cerrahi sonrası lenf nodları ve göğüs duvarı ışınlanır. Amaç; sağkalımı artırmak ve rezidü mikroskopik hastalığı yok ederek lokal ve rejyonel rekürrensi önlemektir. Çalışmalar mastektomi sonrası radyoterapinin aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarda sağkalımı artırdığını göstermiştir (86). Meme koruyucu cerrahi sonrası tüm hastalara radyoterapi verilmelidir. Çalışmalarda bu uygulamanın lokal rekürrensi %26 ile %7 oranında önlediğini göstermiştir (87).

T3 tümör, lenfovasküler invazyon, 4 veya üzeri pozitif lenf nodu, multipl odaklı tümör, 15'den az lenf nodunun değerlendirilmesi, cilt-fasya ve meme başı tutulumu, iç kadranda ve santral yerleşimli tümör varlığında adjuvan radyoterapi uygulanmalıdır.

On veya daha fazla lenf nodu tutulumu olan ve sistemik yayılım riski yüksek olan hastaların kemoterapi sonrası radyoterapi alması önerilmektedir. Sistemik yayılım riski daha düşük olan(4-9 lenf nodu tutulumu olan) hastalara ise 3. kür adjuvan kemoterapi sonrası radyoterapi verilmesi önerilmektedir (88).

Tedaviyi hızlandırarak aynı zamanda toksisiteyi de azaltmak amaçlı birtakım yeni yaklaşımlar da mevcuttur. Bunlar intraoperatif radyoterapi, brakiterapi ve üç boyutlu konformal radyoterapidir (89, 90).

Meme kanserinin sistemik tedavisinde ise 2 ana yaklaşım vardır. Bunlardan birincisi kemoterapi diğeri ise hormonoterapidir. Erken evre meme kanserleri mikrometastazların olabileceği bilinmeden önce lokal hastalık olarak görülüp cerrahi ve sonrasında radyoterapinin yeterli olacağı

düşünüldü. Fakat yeni gelişmelerle bu fikir değişikliğe uğradı ve cerrahi sonrası adjuvan tedavilerle kalan hücrelerin ortadan kaldırılacağı düşünüldü.

Yüksek oranda steroid reseptör (ER ve PR) eksprese eden tümörler endokrin tedaviye yanıt vereceği düşünülen tümörlerdir. Hiç ER ve PR yanıtı olmayan tümörler ise endokrin yanıtızsız tümörlerdir. ER ve PR yanıtı %10'un altında olan tümörler ise belirsiz endokrin yanıtı tümörler olarak adlandırılır. Endokrin yanıtı tümörler primer endokrin tedavi veya kombine kemoterapi ile tedavi edilirken, endokrin yanıtı belirsiz tümörler kombine tedavi alır. Endokrin yanıtızsız tümörler ise sadece kemoterapi alır. Genelde kombinasyon tedavisi verilecekse endokrin tedavi kemoterapiden sonra başlanır.

**Tablo-5.** Adjuvan tedavi modelleri (91).

	Endokrin yanıt durumu		
	Var	Belirsiz	Yok
<b>Düşük risk</b>	HT veya almayacak	HT veya almayacak	Almayacak
<b>Orta risk</b>	Sadece HT veya KT sonrası HT	KT sonrası HT	KT
<b>Yüksek risk</b>	KT sonrası HT	KT sonrası HT	KT

HT:Hormonoterapi.

KT:Kemoterapi.

Antrasiklin (doksorubisin ve epirubisin) bazlı kemoterapiler meme kanserinin standart adjuvan kemoterapisidir ve mortaliteyi 50 yaşından küçük kadınlarda %38, 50-69 yaş arasında ise %20 azaltmaktadır (92). Kemoterapi rejimleri mutlaka antrasiklin içermeli ve en az 4 kür uygulanmalıdır. Taksanların(dosetaksel veya paklitaksel) antrasiklinlerle kombine edilmesi mortalitedeki rölatif riski %15 daha düşürmüştür (93).



**Tablo-6:** Adjuvan kemoterapi (91).

	<b>Kür Sayısı</b>	<b>Kür Süresi (Hafta)</b>
<b>A → CMF</b>	4 → 4	3 → 4
<b>CEF</b>	6	4
<b>AC → T</b>	4 → 4	3 → 3
<b>AC → T(G-CSF)</b>	4 → 4	2 → 2
<b>DAC</b>	6	3
<b>FEC → D</b>	3 → 3	3 → 3
<b>FEC100</b>	6	3
<b>A → D → CMF</b>	3 → 3 → 3	3 → 3 → 4

**A**, doksorubisin; **C**, siklofosfamid; **D**, dozetaxel; **E**, epirubisin; **F**, fluorourasil; **G-CSF**, filgastrim; **M**, metotrexat; **T**, paklitaxel.

Kanser tedavisindeki yenilikler sonucu meme kanserinde de hedefe yönelik tedaviler gündeme gelmeye başladı. Meme kanserlerinin %25 kadarında HER2 gen amplifikasyonu olduğu, HER2 gen aşırı ekspresyonu olan hastalarda HER2'yi hedefleyen bir monoklonal antikor olan transtuzumabdan yarar görüldüğü gösterildi(94, 95). Adjuvan kemoterapi alan hastaların kemoterapi rejimini takiben oniki ay boyunca transtuzumab alması sonucu relaps riskinin %35-52 oranında azaldığı gösterilmiştir. 2 yıllık analiz sonunda transtuzumab alan kolda diğer gruba göre %2.7'lik artan sağ kalım oranı tespit edilmiş. Haftalık 2mg/kg veya 3 haftalık 6mg/kg rejimler karşılaştırıldığında farmakokinetik anlamlı farklılık gözlenmemiş. İlaça yönelik optimal tedavi süresi bilinmemekle beraber en az 1 yıl tedavi devamı önerilmektedir.

Meme kanserlerinin yaklaşık %70 kadarı ER pozitifdir ve yaşla beraber bu oran artmaktadır. Östrojenin meme dokusuna mitojenik etkisi vardır ve hormon bağımlı olan meme kanserlerinin büyümesine yol açmaktadır. Bu nedenle östrojeni antagonize eden tedavi rejimlerinin tümörün büyümesini durduracağı ve kanser gelişimini önlemeye yardımcı olacağı düşünülmüştür (96).

## **X.B. Lokal Rekürrens veya Metastatik Meme Kanserinin Tedavisi**

Meme kanserlerinin %5-15 kadarı tanı anında metastatiktir(97). %2-20 civarı hastada 10 yıl içinde, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi sonrası lokal rekürrens saptanırken, MRM ve radyoterapi alanlarda bu oran %10'un altındadır. Yaklaşık 10 yıl içinde prognostik faktörlere de bağlı olarak %7-70 hastada uzak metastazlar saptanır (98).

Metastazın yaygınlığı ve lokalizasyonu sağkalımı belirleyen önemli faktörlerdendir (99). Kemik ve yumuşak doku tutulumu olanlarda sürvi daha uzun, viseral metastazı olanlarda ise daha kısa beklenmektedir (100). Hastalısız sağkalım süresini uzun geçirenlerde de nüks sonrası sağkalım uzun saptanmaktadır. Tümörün iyi diferansiye olması, ER ve PR pozitifliği, aksiller lenf nodu tutulumu olmaması metastatik hastalıkta sağkalıma etkilidir (101).

Metastatik hastada standart bir tedavi yaklaşımı yoktur (102). Hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, menopoz durumu, performansı önemlidir. Metastaz durumunda eğer daha önceden primer tümöre ait bilgiler tam değilse ve biopsi imkanı varsa metastatik kitle örneğinden ER, PR, c-erb B2 çalışılmalıdır.

Endokrin tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kemoterapi düşünülmelidir. Daha önce endokrin tedavi alan ve yanıtı kabul edilen hastalar daha sonra progrese olursa bir başka endokrin rejim seçilebilir. Örneğin premenopozal bayanlarda tamoxifen ile GnRHa kullanılıp tedavi sonrası yanıt alındıktan sonraki evrede progrese olurlarsa Aİ ve GnRHa'na geçilebilir. Herhangi bir Aİ'ne yanıt alındıktan sonra progresyon gözlenirse farklı bir Aİ kullanılabilir. Endokrin tedavi algoritması hakkında kesin bilgi verilememekte fakat 3. kuşak Aİ'lerinin (anastrozol, eksemestan, letrozol) ileri evre meme kanserinde postmenopozal kadınlarda tamoksifenden daha üstün oldukları gösterilmiştir (103-105). Endokrin tedaviye yanıtız olgularda kemoterapi verilmelidir. Kemoterapi ile beraber endokrin tedavi önerilmemektedir. Hormon negatif veya endokrin tedavi altında progrese olan tümörler kemoterapi almalıdır.

Hangi tedavinin seçileceği hastanın performansı, semptomları, komorbid durumu, hastanın ve doktorunun seçimine bağlıdır. Bugüne kadar rejimlerin birbirine üstünlüğünü gösteren veri yok. Antrasiklinler veya taksanlar tek ajan olarak kullanıldığında yanıt oranı %20-40 iken, kombinasyon tedavisi ile bu oran %70-80'e çıkabilmektedir. Yanıt alınan veya stabil hastalık durumunda olanlarda da optimal tedavi süresi için net bir bilgi yoktur.

Metastatik hastalarda eğer HER2 aşırı ekspresyonu gözlenirse transtuzumab tekli veya antrasiklin içermeyen bir kemoterapi rejimi ile verilebilir. Tedavi progresyona kadar devam edilebilir.

HER2'yi hedef alan diğer bir ajan da oral kullanılan lapatinibdir. HER2 protein inhibitörüdür. Transtuzumab sonrası progrese olan hastalara 4 ay boyunca kapesitabin ile verildiği zaman progresyona kadar geçen sürede iyileşme sağladığı gösterilmiştir (106).

Meme kanseri tedavisinde neoangiogenezi hedef alan anti-angiogenik tedavi yaklaşımları da önemlidir. Vasküler endotelial büyüme faktörü antikoru olan Bevacizumab paklitaksel ile kombine verildiğinde progresyona kadar geçen zamanı arttırdığı gözlenmiştir (107).

**Tablo-7:** Kemoterapi rejimleri (98).

<b>Kemoterapi rejimleri</b>	
<b>Antrasiklin içermeyen rejimler</b>	CMF (-siklofosfamid -metotrexat -flurouracil) Platinum bazlı kombinasyonlar Kapesitabin monoterapisi Vinorelbin monoterapisi Kapesitabin/Vinorelbin
<b>Antrasiklin içeren rejimler</b>	Doksorubisin/Siklofosfamid veya Epirubisin/Siklofosfamid Florouracil/Doksorubisin/Siklofosfamid Lipozomal doksorubisin
<b>Taksan içeren rejimler</b>	Doksorubisin/Taksan (paklitaksel veya dozetaksel) Epirubisin/Taksan (paklitaksel veya dozetaksel) Dozetaksel/Kapesitabin Paklitaksel haftalık/Docetaksel 3 haftada bir

Meme kanserinde sağkalıma etkisi olan faktörleri irdelleyerek, bu faktörlerin sağkalıma hangi derecede etkili olduğunu göstermeyi planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 12/02/2012 tarihinde ve 2012-4/5 nolu onay alındıktan sonra, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Polikliniği'nde Ocak 2002-Mayıs 2011 tarihleri arasında takipli ve 70 yaş üzerindeki meme kanseri olan hastalar alındı. Hastaların tümü daha önce meme biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulgularıyla meme kanseri tanısı almıştı. 70-75 yaş aralığında 47, 75 yaş ve üzeri ise 52 olmak üzere toplamda 99 bayan hasta değerlendirmeye alındı. Çalışma, 99 hastanın yaşı, tümör tipi, diabet ve hipertansiyon gibi komorbid hastalık varlığı, operasyon tipi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapi rejimleri, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı, hormon reseptör durumu göz önüne alınarak, geriye dönük olarak, veriler dosyadan taranarak yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya meme kanseri ile Onkoloji Polikliniği'nde takipli olan 99 hasta alındı. Hastaların tamamı kadındı. Hastaların yaş ortalaması 77.35 idi (72-82). 70-75 yaş aralığındaki hasta sayısı 47 (%47.5), 75 yaş ve üzeri hasta sayısı 52 (%52.5) olarak saptandı. Diabeti olan hasta sayısı 19 (%19.2), antidiabetik tedavi alan hasta sayısı 19 (%19.2), dislipidemisi olan hasta sayısı 4 (%4), antilipidemik tedavi alan hasta sayısı 4 (%4), çıkarılan lenf nodu sayısı 4 (0-35), toplam alınan kür sayısı ortalaması 4 (0-6), invaziv duktal karsinoma tanılı hasta sayısı 80(%80.8), invaziv lobüler karsinoma tanılı hasta sayısı 7 (%7.1), medüller karsinoma tanılı hasta sayısı 4 (%4), tubuler karsinoma tanılı hasta sayısı 3 (%3), müsinöz, mixt ve insitu karsinoma tanılı hasta sayısı 5 (%5.1) idi. Modifiye radikal mastektomi yapılan hasta sayısı 30 (%30.3), lumpektomi yapılan hasta sayısı 4 (%4), eksizyonel biopsi yapılan hasta sayısı 3 (%3), sentinel lenf nodu eksizyonu yapılan hasta sayısı 9 (%9.1), aksiler lenf nodu disseksiyonu yapılan hasta sayısı 8 (%8.1), lumpektomi ve sentinel lenf nodu eksizyonu yapılan hasta sayısı 34 (%34.3), tuvalet mastektomi yapılan hasta sayısı 1 (%1), tuvalet mastektomi ve aksiler lenf nodu disseksiyonu yapılan hasta sayısı 2 (%2), kadranektomi yapılan hasta sayısı 7 (%7.1), kadranektomi ve aksiler lenf nodu disseksiyonu yapılan hasta sayısı 1 (%1) idi. Evre 1 tümör olan hasta sayısı 15 (%15.2), evre 2 tümör olan hasta sayısı 54 (%54.5), evre 3 tümör olan hasta sayısı 25 (%25.3), evre 4 tümör olan hasta sayısı 5 (%5.1) idi. Patolojik incelemede ekstrakapsüler lenf nodu yayılımı olan hasta sayısı 15 (%15.2), vasküler invazyonu olan hasta sayısı 12 (%12.1), lenfatik invazyonu olan hasta sayısı 19 (%19.2), cerrahi sınır pozitif gelen hasta sayısı 2 (%2), östrojen reseptör pozitif hasta sayısı 77 (%77.8), progesteron reseptör pozitif hasta sayısı 67 (%67.7), cerb B2 pozitif hasta sayısı 18 (%18.2) idi. Kemoterapi alan hasta sayısı 67 (%67.7), radyoterapi alan hasta sayısı 72 (%72.7), hormonoterapi alan hasta sayısı 69 (%69.7) idi.

**Tablo-8:** Meme kanserli hastaların demografik özelliklerine ait ortalama±standart sapma, medyan +(minimum-maksimum) ve n(%) değerleri.

	n=99
<b>Yaş</b>	<b>77.35±5.23</b>
<b>Yaş</b>	
70-75	47(47.5)
≥75	52(52.5)
<b>Lenf nodu</b>	<b>4(0-35)</b>
<b>Kür sayısı</b>	<b>4(0-6)</b>
<b>Histolojik tip</b>	
1	80(80.8)
2	7(7.1)
3	4(4)
4	3(3)
5	5(5.1)
<b>Diabet</b>	<b>19(19.2)</b>
<b>Dislipidemi</b>	<b>4(4)</b>
<b>Antidiabetik</b>	<b>19(19.2)</b>
<b>Antilipidemik</b>	<b>4(4)</b>
<b>Operasyon tipi</b>	
1	30(30.3)
2	4(4)
3	3(3)
4	9(9.1)
5	8(8.1)
6	34(34.3)
7	1(1)
8	2(2)
9	7(7.1)
10	1(1)
<b>Tümör evresi</b>	
1	15(15.2)
2	54(54.5)
3	25(25.3)
4	5(5.1)
<b>Lenf nodu ekstrakapsüler yayılım</b>	<b>15(15.2)</b>
<b>Vasküler invazyon</b>	<b>12(12.1)</b>
<b>Lenfatik invazyon</b>	<b>19(19.2)</b>
<b>Östrojen reseptör pozitifliği</b>	<b>77(77.8)</b>
<b>Cerrahi sınır</b>	<b>2(2)</b>
<b>Progesteron reseptör pozitifliği</b>	<b>67(67.7)</b>
<b>Cerb-B2</b>	<b>18(18.2)</b>
<b>Kemoterapi</b>	<b>67(67.7)</b>
<b>Radyoterapi</b>	<b>72(72.7)</b>
<b>Hormonoterapi</b>	<b>69(69.7)</b>

Hastaların demografik özelliklerine göre ortalama yaşam süreleri kıyaslandığında;

Kemoterapi alanlarda ortalama yaşam süresi  $8.02 \pm 0.91$  yıl, almayanlarda ortalama yaşam süresi  $8.93 \pm 1.69$  yıl, p değeri 0.841,

Radyoterapi alanlarda ortalama yaşam süresi  $9.5 \pm 1.04$  yıl, almayanlarda ortalama yaşam süresi  $3.86 \pm 0.77$  yıl, p değeri  $< 0.001$ ,

Hormonoterapi alanlarda ortalama yaşam süresi  $9.53 \pm 1.08$  yıl, almayanlarda  $4.3 \pm 0.82$  yıl, p değeri 0.002,

Cerb-B2 pozitifliği olanlarda ortalama yaşam süresi  $4.65 \pm 0.72$  yıl, olmayanlarda ortalama yaşam süresi  $8.53 \pm 0.94$  yıl, p değeri 0.622,

Progesteron reseptör pozitifliği olanlarda ortalama yaşam süresi  $8.71 \pm 1.04$  yıl, olmayanlarda ortalama yaşam süresi  $5.58 \pm 0.9$  yıl, p değeri 0.272,

Östrojen reseptör pozitifliği olanlarda ortalama yaşam süresi  $8.72 \pm 1$  yıl, olmayanlarda ortalama yaşam süresi  $5.11 \pm 1$  yıl, p değeri 0.138,

Lenfatik invazyonu olanlarda ortalama yaşam süresi  $4.09 \pm 0.63$  yıl, olmayanlarda ortalama yaşam süresi  $8.55 \pm 0.95$  yıl, p değeri 0.454,

Vasküler invazyonu olanlarda ortalama yaşam süresi  $3 \pm 0.36$  yıl, olmayanlarda ortalama yaşam süresi  $8.4 \pm 0.91$  yıl, p değeri 0.692,

Ekstrakapsüler yayılımı olanlarda ortalama yaşam süresi  $6.43 \pm 1.33$  yıl, olmayanlarda ortalama yaşam süresi  $8.47 \pm 0.97$  yıl, p değeri 0.741,

Yaşı 70-75 aralığında olanlar için ortalama yaşam süresi  $8.23 \pm 1.12$  yıl, yaşı 75 ve üzeri olanlar için ortalama yaşam süresi  $7.55 \pm 1.06$  yıl, p değeri 0.396,

Diabetik olanlarda ortalama yaşam süresi  $3.97 \pm 0.51$  yıl, olmayanlarda ortalama yaşam süresi  $8.48 \pm 0.95$  yıl, p değeri 0.598,

Antidiabetik tedavi alanlarda ortalama yaşam süresi  $3.97 \pm 0.51$  yıl, almayanlarda ortalama yaşam süresi  $8.48 \pm 0.95$  yıl, p değeri 0.598,

Evre 1 hastalarda ortalama yaşam süresi  $6.47 \pm 1.12$  yıl, evre 2 hastalarda ortalama yaşam süresi  $8.53 \pm 0.99$  yıl, evre 3 hastalarda ortalama yaşam süresi  $7.77 \pm 1.98$  yıl, evre 4 hastalarda ortalama yaşam süresi  $1.40 \pm 0.36$ , p değeri 0.076'dır.



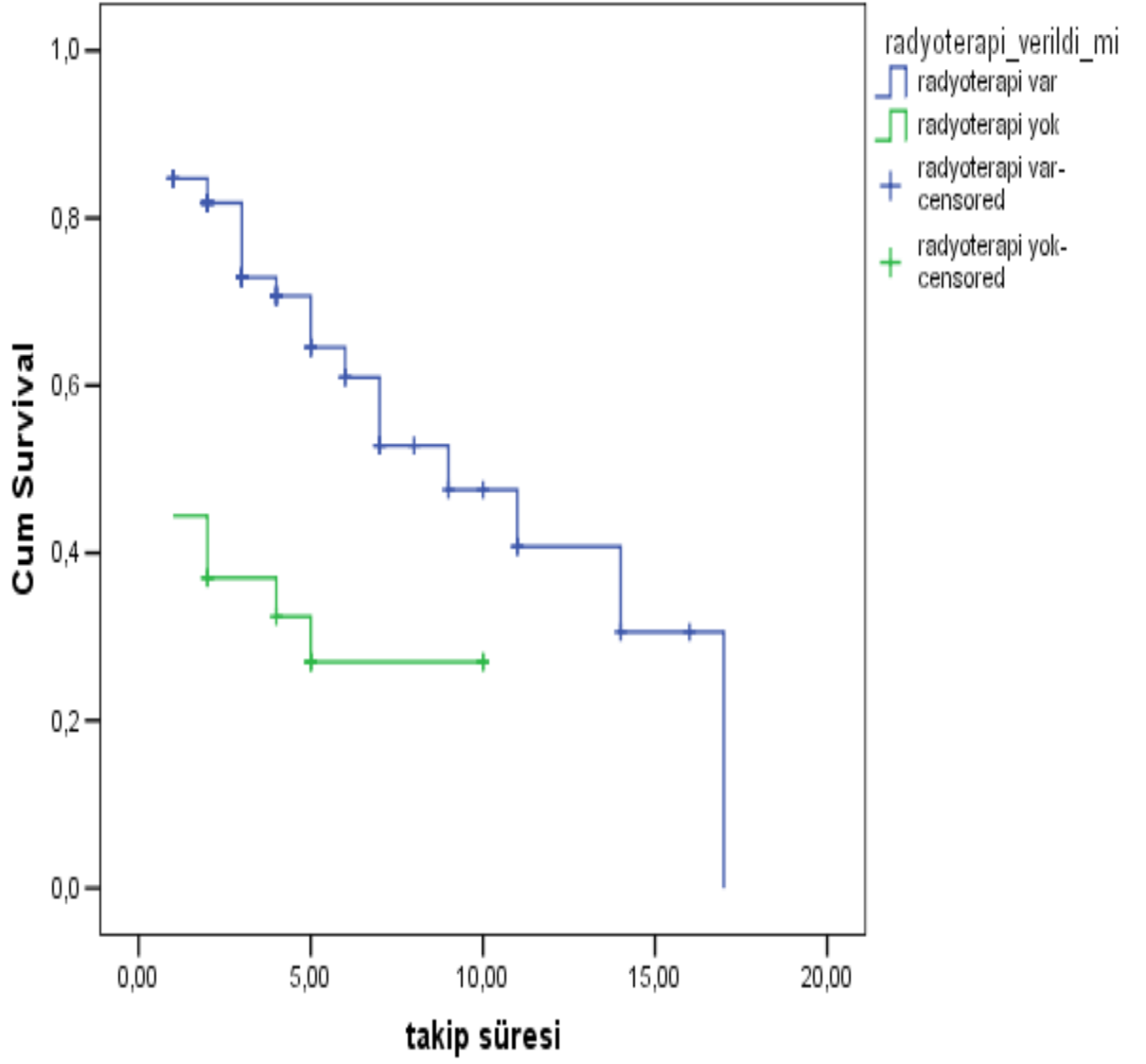
Mevcut sonuçlar ve p değerlerine bakıldığında meme kanserli hastalarda sağ kalıma etkinliği istatistiksel olarak gösterilen iki değişken hormonoterapi ve radyoterapidir. Diğer değişkenlerin sağkalıma bir etkisi olduğu saptanmamıştır. Bu değişkenler ve ortalama yaşam süreleri ile p değerlerini içeren tablo örneği aşağıda sunulmuştur (Tablo-9).

Aşağıdaki tabloda yaşayan ve ölenlere göre örneğin kemoterapi alan ve almayanlar arasında yaşam süresi karşılaştırmaları verilmektedir.  $P < 0.05$  için yaşam süreleri arasındaki farklılıktan bahsedilir. Tablo-9 tek değişkenli analizleri içeriyor. Tablo-9'da p-değerlerini incelersek radyoterapi ve hormonoterapi değişkenleri için p-değerlerinin anlamlı olduğu görünmektedir. İki değişkene ait grafikler tablonun altındadır.

**Tablo-9:** Meme kanserinde sağkalıma etkili faktörlerin anlamlılık açısından sınıflandırılması.

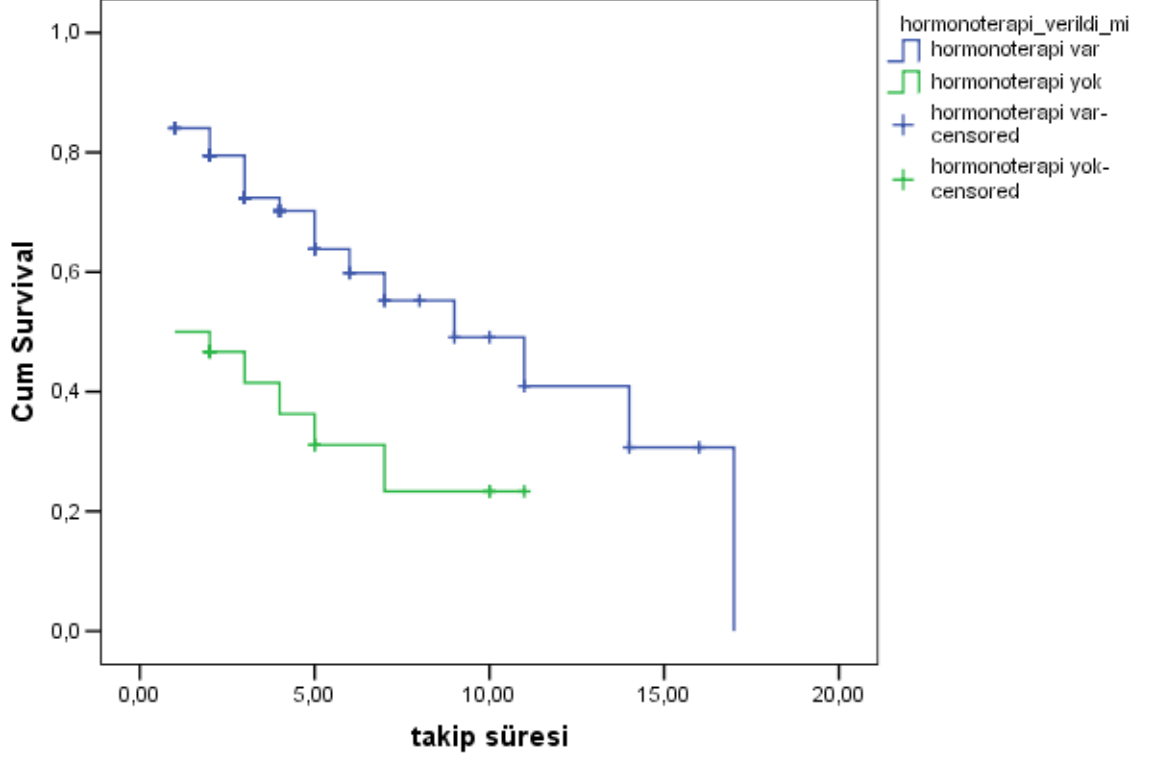
		Yaşam Süresi		P değeri
		Ortalama	St.Hata	
Kemoterapi	Yok	8.93	1.69	0.841
	Var	8.02	0.91	
Radyoterapi	Yok	3.86	0.77	<0.001
	Var	9.5	1.04	
Hormonoterapi	Yok	4.3	0.82	0.002
	Var	9.53	1.08	
Cerb B2 pozitifliği	Yok	8.53	0.94	0.622
	Var	4.65	0.72	
Progesteron reseptörü	Yok	5.58	0.9	0.272
	Var	8.71	1.04	
Östrojen reseptörü	Yok	5.11	1	0.138
	Var	8.72	1	
Lenfatik invazyon	Yok	8.55	0.95	0.454
	Var	4.09	0.63	
Vasküler invazyon	Yok	8.4	0.91	0.692
	Var	3	0.36	
Ekstrakapsüler yayılım	Yok	8.47	0.97	0.741
	Var	6.43	1.33	
Operasyon tipi	1	6.37	0.78	0.093
	2	2.33	0.63	
	3	9.43	1.24	
Tümör evresi	1	6.47	1.12	0.076
	2	8.53	0.99	
	3	7.77	1.98	
	4	1.40	0.36	
Diabet	Yok	8.48	0.95	0.598
	Var	3.97	0.51	
Antidiabetik tedavi	Yok	8.48	0.95	0.598
	Var	3.97	0.51	
Yaş	70-75	8.23	1.12	0.396
	>75	7.55	1.06	

## Survival Functions



Şekil-1: Radyoterapi

## Survival Functions



**Şekil-2:** Tekdeğişkenli analizde anlamlı çıkan değişkenler cox regresyon analizine alındı. Sonuç olarak radyoterapi ve hormonoterapi verilmesi takip süresi ya da yaşam süresi üzerinde koruyucu etki yapmaktadır. Radyoterapi almayan hastalar için radyoterapi alanlara göre yaşam süresi üzerinde 2.21 ( $p=0.030$ , %95 GA: 1.08- 4.54) kat daha fazla risk oluşmaktadır. Hormonoterapi açısından incelendiğinde ise hormonoterapi almayan hastalar için hormonoterapi alanlara göre yaşam süresi üzerinde 2.71 ( $p=0.030$ , %95 GA: 1.10-6.66) kat daha fazla risk oluşmaktadır. (GA: Güven aralığı)

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri sıklığı itibariyle birinci sırada, ölüm oranı olarak bakıldığında bayanlarda akciğer kanserinden sonra gözlenen en mortal ikinci kanser türüdür. Meme kanserinin oluşumu genetik etkenler, herediter sendromlar, reproduktif etkenler, laktasyon, spontan ve tıbbi abortus oranı, oral kontraseptif ve ekzojen hormon replasman tedavileri, beslenme, sigara, iyonizan radyasyon vs. gibi birçok etkene bağlıdır. Günümüzde meme kanseri gelişmiş tanı yöntemleri sayesinde erken evrede yakalanarak etkili tedavi ajanları ile kontrol altına alınabilmektedir. Bu tedavi ajanları arasında birinci sırayı cerrahi tedavi almaktadır. Cerrahi tedavi meme kanserinde temel tedavi şeklidir. Cerrahi tedaviyi kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi rejimleri izlemektedir. Özellikle in situ veya erken evre yakalanan meme kanseri olgularında neoadjuvan kemoterapi ve sonrasında meme koruyucu cerrahi ile adjuvan kemoterapi kombinasyonu etkili olmaktadır. İn situ karsinomda özellikle genç bayanlarda kontrilateral proflaktik mastektomi ile nüks olasılığı en aza indirgenmektedir. Cerrahi uygulanan hastalarda sıklıkla seçilen cerrahi metodlar modifiye radikal mastektomi (mastektomi+aksiler lenf nodu disseksiyonu), lumpektomi+sentinel lenf nodu eksizyonu, kadranektomi, tuvalet mastektomi, eksizyonel biopsi gibi yöntemlerdir. 1970 öncesinde hastalara yapılan cerrahi tedavi ve sonrasında kemoterapinin etkili olduğu savunulmakta iken takiplerde hastaların nüks etmesi ve tedavi başarısızlığı mikrometastaz teriminin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Meme kanseri daha tanı anında iken hematojen yolu kullanarak uzak organlara mikrometastaz yapabilmektedir. Bu yüzden hastalara operasyondan önce 3 ile 6 siklus neoadjuvan kemoterapi verildikten sonra cerrahi uygulanmakta ve tedavi başarısına göre uygulanmış olan neoadjuvan kemoterapi rejimleri adjuvan tedavi için de yol gösterici olmaktadır. Uygulanan tedavilerin başarı oranları da birçok faktöre göre değişkenlik göstermektedir. Mamografi sonrası günümüzde saptanan meme kanserlerinin %20-30 oranında duktal karsinoma in situ olduğu gözlenmiştir.

Duktal karsinoma in situ olgularında invaziv duktal karsinomaya ilerleyişi durdurmak primer amaçtır. Bu nedenle segmental mastektomiden, radyoterapi ya da radyoterapisiz total mastektomiye, hatta kontrlatel profllaktik mastektomiye kadar birçok yol kullanılmaktadır. 1996-2009 arası, pür in situ duktal karsinom olan 2037 vakada yapılan tedavi rejimleri izlenmiştir. Hastaların 132 (%6.5)'si 40 yaşın altında, 1690 (%83)'i 40-70 yaş arası, 215 (%10.5)'i 70 yaş üzeri idi. %59.5 hasta memede kitle, %10.7 hasta memede retraksiyon, %17.6 hasta ağrı ve diğer semptomlarla başvurmuştur. Mammografik ve patolojik lezyon boyutları yaş grupları arası fark göstermemektedir. Yüksek nükleer grade, multifokalite ve multisentrite, östrojen reseptör pozitiflik oranı gibi bir takım faktörler 40 yaş altı genç hastalarda daha ön planda idi. Genç hasta popülasyonunda lokorejyonel rekürrens(LRR) yüksek oranda saptanmıştır. 5 yıllık izlemde 40 yaş altı grupta saptanan LRR oranı %22.9 olarak bildirilmiştir. Genç hasta grubunun çoğunda aile öyküsü bulunduğu belirtilmiştir. Genç hastalarda meme koruyucu cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi ile 5 yıllık izlemde LRR oranının azaldığı, radyoterapi verilmeksizin yapılan cerrahi ile 5 yıllık izlemde LRR oranının belirgin olarak arttığı izlenmiştir. Rakovitch ve ark. (108) çalışmasında multifokal DCIS (duktal karsinom in situ) olgularında meme koruyucu cerrahi sonrası LRR oranının yüksek olduğu gösterilmiştir. Simpson ve arkadaşları tüm yüksek grade DCIS vakaların multisentrik olduğunu fakat bunun yaş ile korelasyon göstermediğini belirtmişlerdir. Turaka ve ark. (109) yaptığı çalışmada da LRR için yaşın ön planda etken olmadığı, özellikle meme koruyucu cerrahi sonrası uygulanan radyoterapinin etkili olduğu bildirilmiştir. Smith ve ark. (110) ileri yaş kadınlarda LRR oranının azaldığını belirtmişlerdir. Ho ve ark. (111) da 65 yaş üzeri ileri yaş kadınlarda radyoterapili ya da radyoterapisiz rejimlerin LRR için fark yaratmadığını belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalar meme koruyucu cerrahi sonrası uygulanan radyoterapinin genç hasta popülasyonunda lokorejyonel rekürrensi önlemede etkili olduğunu göstermektedir. Kuerer ve ark.'nın çalışmaları ile Tuttle ve ark.'nın çalışmaları kıyaslandığında Kuerer ve ark.'nın hasta popülasyonundaki duktal karsinoma in situ tanılı genç bayanların kontrlatel

proflaktik mastektomi oranı %21.2 iken bu oran Tuttle ve ark. (112)'da %12.6 idi. Bizim çalışmamızdaki vakalarda duktal karsinoma in situ olarak saptanan vaka sayısı %5 civarında iken, vakalarımız çoğunlukla invaziv duktal karsinoma idi (%80.8). Vakalarımız 70 yaş ve üzeri olarak seçilmişti. 52 vaka 75 yaş üzerinde, 47 vaka 70-75 yaş aralığında idi. Vakalarımızda invaziv karsinom ön planda olduğu için daha geniş cerrahi ve sonrasında kombine kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi ile izlem yapıldı. Vakaların %19.2'sinde diabet, %4'ünde ise dislipidemi gibi komorbid hastalıklar mevcuttu. 2012 yılı Rudloff ve ark. (113)'nin çalışmasında da metastatik 70 yaş ve üzeri meme kanserli olguların %20'sinde meme kanseri dışında sebeplerle ölüm gözlendiği ve komorbid hastalıkların önemi vurgulanmıştır. Çalışmamızda 67 vaka kemoterapi, 72 vaka radyoterapi, 69 vaka hormonoterapi almıştır. 21 vakada metastaz, 73 vakada nüks olmaksızın lokal/lokal ileri hastalık, 5 vakada nüks ile beraber lokal/lokal ileri hastalık saptanmıştır. Lokal/lokal ileri vaka sayısı n=78(%78), metastatik vaka sayısı n=21(%21) olarak bildirilmiştir. Nüks eden 5 vakadan 1. sinde 6 kür FEC (flourouracil+siklofosfamid+epirubicin), hormonoterapi ve radyoterapi kullanılmıştır. Nüks 7 yıl içinde olmuştur. 2. vakada kemoterapi kullanılmış. 4 kür neoadjuvan+2 kür adjuvan (xeloda+docetaxel)uygulanmış. Nüks 5 yıl içinde gözlenmiş. 3. vakada radyoterapi ve hormonoterapi uygulanmış ve nüks 17 yıl sonra kaydedilmiştir. 4. vakada CMF (siklofosfamid+flourouracil+metotrexat) kemoterapi, hormonoterapi, radyoterapi uygulanmış ve 4 yıl içinde nüks saptanmıştır. 5. vakada DC (docetaxel+siklofosfamid) kemoterapi ile radyoterapi uygulanmış ve 1 yıl içinde nüks gelişmiş. Nüks gelişen 5 vakadan sadece 1'inde kemoterapi uygulanmamış ve diğer 4 vakada kemoterapi verilmiştir.

Metastatik olgularda endokrin reseptör pozitifliği durumunda kemik metastazlarının ön planda olacağı Coleman ve ark(114) tarafından bildirilmiştir. Çalışmamızda 21 metastatik olgunun 16'sı endokrin reseptör pozitif ve vakaların 12 tanesi kemik metastazı olarak saptanmıştır. Çalışma ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. İnsidental metastazların en sık gözlendiği yer

kemik iken(%40-75), otopsi koşullarında gözlenen metastaz olgularının %59-79'unu akciğer, %44-71'ini kemik, %56-65'ini karaciğer oluşturmaktadır.

Hastalarda yan etki profilinin daha düşük olması ve oral alınabilmesi nedeniyle hormonoterapi, östrojen ve/veya progesteron reseptör pozitif hastalarda ön planda tedavi seçeneğidir. Spesifik östrojen reseptör modülatörleri (SERM) ve aromataz inhibitörleri (AI) olarak 2 grup hormonoterapi ajanı mevcuttur. SERM grubu tamoxifen ve toremifene kullanımı sonrası derin ven trombozu ve endometrium kanser riskinde artış gözleendiği bildirilmiştir. AI grubunda ise anastrozole, letrozole, exemestane osteoporoz ve özellikle kemik metastazlı hastalarda patolojik kırık riskini artırmaktadır. Fakat bilinen yan etkilerine rağmen hem hormonoterapi hem radyoterapi kemoterapiye oranla çalışmamızda üstün bulunmuştur. Hormonoterapi almayan hastalar için hormonoterapi alanlara göre yaşam süresi üzerinde 2.71 (p=0.030) kat daha fazla risk oluşmaktadır. Radyoterapi almayan hastalar için radyoterapi alanlara göre yaşam süresi üzerinde 2.21(p=0.030) kat daha fazla risk oluşmaktadır.

Wildiers, Kunkler ve ark(115)'na göre meme kanserinde kemoterapi, hormon reseptör negatif olan veya endokrin refrakter olgularda uygulanan rejimdir. Çalışmamızda da endokrin tedavinin kemoterapiye üstünlüğü belirtilmiştir.

Postmenopozal yaşlı bayanlarda kemoterapötik ajan seçiminde gemitabin ve epirubicin'in kullanılabileceği, kapesitabin'in etkinliğinin yaşlı popülasyonda düşük olduğu, haftalık paklitaksel rejiminin first-line kemoterapide önemli seçenek olabileceği fakat olguların %15'inde ciddi toksisite yarattığı için dikkatli olunması, yeni ajan olan eribulin'in yaşlı metastatik hastalarda önemli ve güvenli bir seçenek olabileceği çalışmalarda belirtilmiştir.

Anti-her2 ajanlardan transtuzumab vakalarımızın 5'inde kullanılmıştır. Vakalardan 3'ü metastatik vakalardı. Transtuzumab metastatik ileri yaş hastalarda kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Kardiyak yan etki profili açısından dikkatli olunmalıdır. Başka bir ajan olan lapatinib de anti-her2 neu'dur. Yan etkisi dairesidir. Her-2 neu reseptör negatif



metastatik meme kanserli hastalarda anti-VEGF monoklonal antikor olan bevacizumab kombinasyon kemoterapisi olarak iyi bir seçimdir. Özellikle yaşlı hastalarda hipertansiyon ve proteinüri yan etkisi bilinen ajan için bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamızda kemoterapi alanlarda ortalama yaşam süresi 8.02, almayanlarda ortalama yaşam süresi 8.93 saptanmış, yaşam süreleri arasında farklılık bulunmamıştır ( $p=0.841$ ).

Sonuç olarak meme kanseri oluşumu itibariyle birçok faktörden etkilenen, tedavisi bakımından farklı seçimlerin ön planda olduğu, demografik özellikler bakımından çeşitli faktörlerin etkisi altında olan bir malignitedir. Tedavisinde cerrahi temeldir. Öncesinde veya sonrasında sıklıkla kemoterapi kullanılsa da çalışmamızda ve istatistiki tanımlamalarda kemoterapinin hastalık sağkalımı üzerine direkt etkili olmadığı, radyoterapi ve hormonoterapinin ise sağkalım üzerine olumlu yönde etkili olduğu saptanmıştır. İstatistiki olarak tümörün cerrahi sınır özelliği, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı, evresi, ekstrakapsüler yayılımı, operasyon tipi, tümör tipi, hastaların yaş aralığı, komorbid hastalık varlığının da sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J* 2004;54:8-29
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
3. Chu KC, Tarone RE, Kesler RG, et al. Recent trends in U.S breast Cancer incidence, survival and mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1571-19.
4. A'Hern RP, Smith IE, Ebbs SR. Chemotherapy and survival in advanced breast cancer. The inclusion of doxorubicin in cooper type regimens. *Br J Cancer* 1993;67:801-5.
5. Hoover R. Breast cancer: geographic, migrant, and time-trend patterns. In: Former JSP (ed). *Accomplishments in cancer research*. New York: Lippincott-Raven; 1996. 252-58.
6. Seer J. Cancer statistics review 1973-1990. In: Miler B, Gloeckler R, Hankey B, et al (eds). *Breast*. Bethesda: NIH publication; 1992. 107-15.
7. Tulinius H. Familial breast cancer in Iceland. *Int J Cancer* 1982;29: 365-71.
8. Mocklin MT. Comparison of the number of breast cancer deaths observed in relatives of patients and the number expected on the basis of mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1959;22: 927-51.
9. Ottman R, Pike MC, King MC, Henderson BE. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* 1983;3:556-8.
10. Lynch HT, Watson P, Conway TA, et al. Clinical genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cane Res Treat* 1990;15:63-75.
11. Claus EB, Risch NJ, Thompson W. Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990;131:961-7.
12. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, et al. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer. *Int J Cancer* 1982;29:13-20.
13. Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF. Reproductive factors in the aetiology of breast cancer. *Br J Cancer* 1983;47:757-62.
14. Vejrnesi U, Goldhirsch A, Yarnold J. Breast Cancer. In: Peckham M, Pinedo H. Veronesi U (eds). *Oxford textbook of oncology*. 2nd edition Oxford: Oxford University Press;1995.1243-89.
15. MacMahon B, Cok P, Lin TM, et al. Age at first birth and cancer of the breast. A summary of an international study. *Bull WHO* 1970;43:203-12.
16. Musev VC, Collins DC, Musey FI, et al. Long-term effect of a first pregnancy on the secretion of prolactin. *N Engl J Med* 1987;316:229-32.
17. Kavlak O, Yılmaz HB, Dülgerler Ş. Emzirme ve kanser araştırmalarının incelenmesi. *Meme Sağlığı Dergisi* 2010;6.
18. Brind J, Chinchilli VM, Severs WB, Summy-Long J. Induced abortion as an independent riskfactor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:481-96.
19. Miler WR, Estrogens and breast cancer. Biological considerations. *Br Med Bull* 1990;47:470-8.

20. Moore JW, Clak GM, Bulbrook RD, et al. Serum concentrations of total and nonprotein bound oestradiol in patients with breast cancer and normal controls. *Int J Cancer* 1982;29:17-22.
21. Pullinger BD. Increase in mammary carcinoma and adenoma and incidence of others tumors in C3Hf females after oophorectomy and high dosage with some estrogens. *Br J Cancer* 1961;15:574-80.
22. MacMahon B, Cole P, Brown JB, et al. Urine estrogen profiles of Asian and North American Women. *Int J Cancer* 1974;14:161-8.
23. Wysowski DK, Comstock GW, Helsing KJ, Lau HL. Sex hormone levels in serum in relation to the development of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987;125: 791-9.
24. Howe Gr, Hirohata T, Hislop TG, et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:561-8.
25. Reichman ME, Judcl JT, Lonscope C, et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:722-6.
26. Kolar J, Bek V, Vrabeck R. Hypoplasia of the growing breast after contact -X-ray therapy for cutaneous angiomas. *Arch Dermatol* 1967; 96:427-9.
27. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85;25-9.
28. Kvasn JS, Wennberg JE, McNeil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med* 1986;315:810-5.
29. Palmer JR, Rosenberg L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15: 145-8.
30. Winer EP, Morrow M, Osborne CK. Malignant tumors of the breast. In: De Vita VT. *Cancer*. 6th edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2001. 1652-7.
31. Blamey R, Evans A, Wilson R. *Atlas of breast cancer*. Merit Publishing International; 1997. 34-6.
32. Çerçel A. Meme kanserinin doğal seyri. In: Ünal G, Ünal H (eds). *Meme hastalıkları*. 7. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. 331-7.
33. Mansel ER. Developmental abnormalities and benign breast disease. *Breast surgery*, 2nd edition. Farnden, JWB Saunders Co; 2001. 1-22.
34. Gilewski T, Bitron J. The life cycle of human cancer. In: Perry C M (ed). *The Chemotherapy source book*. 2nd edition. Williams and Wilkins Co; 1997. 79-86.
35. Gilland MD, Barton RM, Copelon EM. The Implications of local recurrence of breast cancer as the first site of therapeutic failure. *Ann Surg* 1983;197:284.
36. Spratt JS, Donegan W, Mullis PE. *Cancer of the breast*. Philadelphia W.B.Saunders; 1971. 133.
37. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, et al. Breast cancer in the medial half: Results of the 1978 National Survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1983;51:1333.
38. Fisher B, Slock N, Ausman R, et al. Location of breast carcinoma and prognosis. *Surg Gynecol Obstet* 1969;129:705.

39. Dahl Iversen E. Recherches sur les metastases microscopiques des cancers du sein dans les ganglions lymphatiques parasternaux et sus-claviculaires. Mem Acad Clin 1952;651.
40. Greenall, MJ. Cancer of the breast. In: Morris PJ, Malt RA (eds). Oxford textbook of surgery. New York: Oxford University Press; 1994. 146.
41. Erol Ç, Başaran GA, Onat H. Meme kanseri. 1.baskı. Türkiye: MN (Medikal-Nobel) Kitapevi; 2008. 427-41
42. Donegan W.L. Evaluation of a palpable breast mass. N Eng J Med 1992;327:937-42.
43. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? JAMA 1999;282:1270-80.
44. Clark GM, Dressler LG, Owens MA, et al. Prediction of relapse or survival in patients with node negative breast cancer by DNA flow cytometry. N Eng J Med 1989;320:627-33.
45. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. Semin Oncol 1988;15:20-5.
46. Butler JA, Bretsky S, Menendez Butet C, Kime DW. Estrogen receptor protein of breast cancer as a predictor of recurrences. Cancer 1985;55:1178-81.
47. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Chirgmin JM, McGuire WL. Cathepsin D and prognosis in breast cancer. N Engl J Med 1990; 322:297-302.
48. Fallenius AG, Franzen SA, Auer GU. Predictive value of nuclear DNA content in breast cancer in relation to clinical and morphological factors. Cancer 1988;62:521.
49. Witliff J. Steroid-hormone receptors in breast cancer. Cancer 1984;53:630-43.
50. Garcia I, Dietrich PY, Aapra M, et al. Genetic alterations of c-myc, c-erbB2 and C-Ha-ras protooncogenes and clinical associations in human breast carcinomas. Cancer Res 1989;49:6675-9.
51. Layfi eld LJ, Glasgow BJ, Cramer H. Fine-needle aspiration in the management of breast masses. Pathol Ann 1989;242:23-62.
52. Shabot MM, Goldberg IM, Schick P, Nieberg R, Pilch YH. Aspiration cytology is superior to Tru-Cut needle biopsy in establishing the diagnosis of clinically suspicious breast masses. Ann Surg 1982;196:122-6.
53. Erozian YS, Bonfiglio TA. Fine needle aspiration of subcutaneous organs and masses. 1st edition. New York: Lippincott-Raven; 1996. 7-50.
54. Thorpe SM, Rochefort H, Garcia M, et al. Association between high concentrations of Mr 52,000 cathepsin D and poor prognosis in primary human breast cancer. Cancer Res 1989;49:6008-14.
55. Dershaw DD, McCormick B, Cox L, Osborne MP. Differentiation of benign and malignant local tumor recurrence after lumpectomy. AJR Am J Roentgenol 1990;155:35-8.
56. Ramzy I. Clinical cytopathology and aspiration biopsy. 2nd edition. USA: McGraw-Hill; 2001. 466-8.

57. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy National Cancer Institute Fine-Needle Aspiration of Breast Workshop Subcommittees. *Diagn Cytopathol* 1997;16:295-311.
58. Hollingsworth AB, Taylor LD, Rhodes DC. Establishing a histologic basis for false-negative mammograms. *Am J Surg* 1993;166:643-7.
59. Edeiken S. Mammography and palpable cancer of the breast. *Cancer* 1988;61:263-75.
60. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1151-9.
61. Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery, radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:3-10.
62. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469-76.
63. Ballo MS, Sneige N. Core needle biopsy replace fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of palpable breast carcinoma. A comparative study of 124 women. *Cancer* 1996;78:773-7.
64. Agarwal T, Patel B, Rajan P, et al. Core biopsy versus FNAC for palpable breast cancers. Is image guidance necessary? *Eur J Cancer* 2003;39:52-6.
65. Berner A, Davidson B, Sigstad E, Risberg B. Fine-needle aspiration cytology vs. core biopsy in the diagnosis of breast lesions. *Diagn Cytopathol* 2003;29:344-8.
66. Oyama T, Koibuchi Y, McKee G. Core needle biopsy (CNB) as a diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). *Breast Cancer* 2004;11:339-42.
67. Sun W, Li A, Abreo F, et al. Comparison of fine-needle aspiration cytology and core biopsy for diagnosis of breast cancer. *Diagn Cytopathol* 2001;24:421-5.
68. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, et al. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed? *Radiology* 1994;192:793-5.
69. Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, et al. US guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? *Radiology* 2003;226:779-82.
70. Wallis M, Tarvidon A, Helbich T, Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *European Radiology* 2007;17:581-8.
71. Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffin embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7265-77.
72. Zafar N, Jamal S, Mamoon N, Luqman M, Anwar M. Typing and grading of cytological category C5 breast lesions. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15:221-4.

73. Pilgrim S, Ravichandran D. Fine needle aspiration cytology as an adjunct to core biopsy in the assessment of symptomatic breast carcinoma. *Breast* 2005;14:411-4.
74. Boerner S, Fornage BD, Singletary E, Sneige N. Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesions: a review of 1885 FNA cases using the National Cancer Institute-supported recommendations on the uniform approach to breast FNA. *Cancer* 1999;87:19-24.
75. Klijanienko J, Cote JF, Thibault F, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions: Institut Curie's experience with 198 histologically correlated cases. *Cancer* 1998;84:36-41.
76. Cangiarella J, Mercado CL, Symmans WF, et al. Stereotaxic aspiration biopsy in the evaluation of mammographically detected clustered microcalcification. *Cancer* 1998;84:226-30.
77. Wilson JF. The breast. In: Cox JD (ed). *MOSS' radiation oncology*. Missouri: Mosby- Year Book; 1994. 355-401.
78. Ciatto S, Rosselli Del Turco M, et al. Nonpalpable breast lesions: stereotaxic fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1989;173:57-9.
79. Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. Long term follow up breast cancer patients: The 30-year report. *Cancer* 1974;33:1145-50.
80. Gallager SH. Pathologic types of breast cancer their prognoses. *Cancer* 1984;53:623-9.
81. Kissane MJ, Anderson W, Mc Divitt WR. Breast cancer. *Anderson's patholog*. Volum 2. 8th edition. 1985. 1558-1568.
82. Aican F. *Meme kanseri*. İstanbul: Güneş Kitabevi; 1981. 3-16.
83. Haagensen CD: *The Microscopial classificassion of breast carcinoma*. Disease of the breast. 3rd edition. Philedelphia; 1986. 281-5.
84. Mc Divitt WR, Stewart WF, Berg WJ. Tumors of the breast. *Atlas of tumor pathology*. 2nd edition. Series, fasciale 2, Firminger Iharlan, Washington, DC. Armed Forces institue of pathology; 1968. 18-101.
85. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.
86. Gebiski V, , Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:26-38.
87. Clarke M, Kestin L, Chen P. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
88. Recht A. The return (?) of postmastectomy radiotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2861-4.
89. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:165-73.

90. Benitez PR, Keisch ME, Vicini F. Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Am J Surg* 2007;194:456-62.
91. Pestalozzi B, Castiglione M. ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19:7-10.
92. Gotzsche PC, Olsen O, Skaane P. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
93. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:44-53.
94. Smith I, Schey S, Gibson J, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.
95. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
96. Santen RJ, Samojlik E, Wells SA, et al. The potential of aromatase inhibitors in breast cancer prevention. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:235-43.
97. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
98. Kataja V, Castiglione M. ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19:11-3.
99. Kamby C, Vejborg I, Kristensen B. Metastatic pattern in recurrent breast cancer. Special reference to intrathoracic recurrences. *Cancer* 1988;62:2226-33.
100. Fidler IJ. Critical determinants of metastasis. *Semin Cancer Biol* 2002;12:89-96.
101. Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer- its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol* 1987;5:62-7.
102. Gralow JR. Optimizing the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:9-15.
103. Bonneterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2247-58.
104. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606.
105. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1391-8.

106. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2733-43.
107. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
108. Rakovitch E, Pignol JP, Hana W, et al. Significance of multifocality in ductal carcinoma in situ:outcomes of women treated with breast-conserving therapy. *J Clinical Oncology*. 2007;25:5591-6.
109. Turaka A, Freedman GM, Li T et al. Young age is not associated with increased local recurrence for DCIS treated by breast-conserving surgery and radiation. *J Surgical Oncology* 2009;100:25-31.
110. Smith BD, Haffty BG, Buchholz TA, et al. Effectiveness of radiation therapy in older women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1302-10.
111. Ho A, Goenka A, Ishill N, et al. The effect of age in the outcome and treatment of older women with ductal carcinoma in situ. *Breast*. 2011;20:71-7.
112. Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. *J Clinical Oncology*. 2009;27:1362-7.
113. Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clinical Oncology*. 2010;28:3762-9.
114. Coleman RE, Rubens RD, Harris J, et al. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br. J. Cancer*. 1987;55(1):61-6.
115. Wildiers H, Kunkler J, Biganzoli L et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncology*. 2007;8(12):1101-15.



## TEŐEKKÖR

Tez yazım aşamasında yardımından dolayı hocam Doç. Dr. Özman KANAT'a teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

29.06.1983 yılında KARADENİZ EREĞLİ’de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi burada tamamladıktan sonra 2001 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’ni kazandım. 2001-2007 yılları arasında fakülteyi 7. sırada tamamladıktan sonra 11 Haziran 2008 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazanarak İç Hastalıkları ihtisasına başladım. Haziran 2008 yılından itibaren İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.