



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

METASTATİK OLMAYAN HER2 POZİTİF
ADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERLİ HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Meltem ÖZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2023



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

METASTATİK OLMAYAN HER2 POZİTİF
ADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERLİ HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Meltem ÖZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Türkkân EVRENSEL

BURSA-2023

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	30
Bulgular.....	33
Tartışma ve Sonuç.....	44
Kaynaklar.....	51
Ek1 Kısaltmalar.....	64
Ek2 Kısaltmalar.....	67
Teşekkür.....	68
Özgeçmiş.....	69

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Moleküler sınıflama ile temelde luminal A, luminal B, insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) pozitif ve bazal benzeri tümörler olarak dört gruba ayrılır. Bu çalışmada HER2 pozitif grupta yer alan tanı anında metastatik hastalığı olmayan ve adjuvan kemoterapi tedavisi almış hastaların hastalıksız sağkalımları üzerinde etkili olan faktörlerin klinikopatolojik verilere dayanılarak araştırılması amaçlandı.

Çalışmada 01.01.2009 ile 31.12.2018 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Polikliniği'nde HER2 pozitif meme kanseri nedeni kemoterapi almış 192 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaşı, vücut kitle indeksleri, menopoz durumları, operasyon patolojileri, aldıkları adjuvan tedaviler, lokal nüks uzak organ metastazı, genel ve hastalıksız sağkalım bilgileri araştırıldı. Bulgular IBM SPSS 22.0 programı ile değerlendirildi.

Kaplan- Meier analizi ile bakılan rekürrenssiz sağ kalımda ortalama medyan değer 120,3 ay olarak sonuçlandı. Bakılan 192 hastanın 32'sinde nüks görüldü. 26 hastada exitus görüldü (%13,5). 5 yıllık toplam sağkalım %95,8, 10 yıllık sağkalım %83,9 olarak tespit edildi. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde evrenin ve operasyon patolojisi Ki-67 indeksinin hastalıksız sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler olduğu saptandı. Log-rank testi ile hastalıksız sağkalım açısından evre 1 ve evre 3 hastalar ($p=0.001$) ile $Ki-67 \leq 32$ ve $Ki-67 > 32$ olan hastalar ($p=0,004$) arasında anlamlı fark görüldü.

HER2 pozitif meme kanserinde operasyon patolojisindeki Ki-67 indeksinin %32'nin altında olması ve tanı anı evresinin düşük olması rekürrenssiz sağkalım üzerinde iyi prognostik faktörlerdir.

Anahtar kelimeler: HER2 pozitif, meme kanseri, adjuvan, evre, Ki-67

SUMMARY

Retrospective Evaluation Of Non-Metastatic HER2 Positive Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy

Breast cancer is the most common type of cancer in women. It is classified into four main subtypes based on molecular classification: luminal A, luminal B, human epidermal growth factor 2 (HER2) positive, and basal-like tumors. This study aimed to investigate the factors that affect disease-free survival in patients with HER2-positive breast cancer who have received adjuvant chemotherapy and do not have metastatic disease, based on clinical and pathological data.

Between January 01, 2009, and December 31, 2018, the files of 192 patients who received chemotherapy due to HER2-positive breast cancer at the Medical Oncology Clinic of Uludağ University Faculty of Medicine were retrospectively reviewed. The patients' age, body mass index, menopausal status, surgical pathology, adjuvant treatments, local recurrence, distant organ metastasis, overall survival, and disease-free survival information were investigated. The findings were evaluated using the IBM SPSS 22.0 program.

Kaplan-Meier analysis resulted in a median value of 120,3 months for disease-free survival. Among the 192 patients studied, 32 experienced recurrence, and 26 (13.5%) patients had died. The overall 5 year survival rate was %95,8, and the 10-year survival rate was %83,9. Multivariate Cox regression analysis identified stage and Ki-67 index in surgical pathology as independent factors influencing survival. The log-rank test showed a significant difference in disease-free survival between stage 1 and stage 3 patients ($p=0.001$) and patients with $Ki-67 \leq \% 32$ and $Ki-67 > \% 32$ ($p=0.004$).

In HER2-positive breast cancer, the Ki-67 index in the operative pathology being below %32 and the low diagnosis stage are good prognostic factors on recurrence-free survival.

Keywords: HER2-positive, breast cancer, adjuvant, stage, Ki-67.

GİRİŞ ve AMAÇ

1. Genel Bilgiler

Meme kanseri erken teşhis edilebildiğinde tedavi edilebilir ve kür oranı yüksek olan bir kanser türüdür. Mortalite oranlarında günümüzde multidisipliner tedavi yaklaşımları ile (medikal onkoloji, genel cerrahi, radyasyon onkolojisi) belirgin bir azalma saptanmıştır. Mamografi ve ultrason gibi görece kolay ulaşılabilen görüntüleme yöntemleri kullanılarak tarama testlerinin yaygınlaşması ile erken ve kolay teşhis imkanı bu kanser türünü daha önemli kılmaktadır. Kuzey Amerika'da erken teşhisin prognoz üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada erken evre meme kanseri hastalarının 5 yıllık göreceli sağkalım oranı %80'in üzerine ulaştığı görülmüştür (1) . 2019 da türkiyede 20.000 hastada yapılan çalışmada meme kanseri tanısı konulan hastaların patolojik evre oranlarına bakıldığında; Evre 0 (Duktal karsinoma in situ) %4,7, Evre I %28,5, Evre II %48,3, Evre III %14,5 ve Evre IV %4 oranındadır (2). 2017'de ülkemizde yapılan kanser tarama verilerine göre ise tanı anında %11 hastanın ileri evrede olduğu saptanmıştır (3).Meme kanseri tedavisinde küratif rezeksiyonlar sonrası adjuvan (tamamlayıcı) tedaviler ile sağ kalım oranlarında belirgin artış sağlanmaktadır. Adjuvan tedavi seçenekleri histopatolojik alt tipe göre çeşitlilik göstermektedir. Östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) durumuna göre tedavide hormonoterapi (tamoksifen, aromataz inhibitörleri, luteinize edici hormon salgılatıcı hormon agonistleri) ve hedefe yönelik tedavilerden; anti HER2 ajanlar (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansin), tirozin kinaz inhibitörleri (lapatinib, gefitinib), Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) inhibitörleri (Everolimus, Temsirolimus), siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörleri (Ribosiklib, Palbosiklib, Abemasiklib) kullanılabilir. HER2 pozitifliği olan hastalarda trastuzumab tedavisi ile nüks riski %50 civarında azaltılabilmektedir (4).

Çalışmamızın amacı 2009-2018 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde (UÜTF) HER2 pozitif meme kanseri tanısı olan, tanı anında metastatik hastalığı olmayan, adjuvan kemoterapi almış hasta grubunda tanı anı evresi, hormon pozitifliği (ER VE PR durumu), HER2 immünohistokimyasal (IHC) boyanma durumu, Ki-67 indeksi, tümörün histolojik gradeleri, vasküler/lenfatik/perinöral tutulum gibi histopatolojik veriler ve tanı yaşı vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik veriler ve ayrıca aldığı tedavi seçenekleri (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi, anti HER2 ajanlar) değerlendirilerek bu faktörlerin sağ kalım üzerindeki etkisini araştırmaktır.

1.1 Meme Anatomisi

Meme cilt, subkutan doku ve epitelyal ve stromal komponentler içeren meme dokusundan meydana gelmektedir. Stromal komponentler meme kitlesinin çoğunluğunu oluşturur. Meme 15-20 lobdan oluşmakta ve bu loblar fibröz bağ doku ile desteklenmektedir. Meme de her lob ise yaklaşık 20-40 adet lobül içermektedir. Yağ dokusu loblar arası boşlukları doldurmaktadır. Memenin üst ve dış kadranları diğer kadranlarla kıyaslandığında fazla glandüler yapı barındırır, bu nedenle üst dış kadranlarda benign ve malign meme tümörleri karşımıza daha sık çıkmaktadır (5).

Memenin beslenmesi internal torasik arter, interkostal arter ve lateral torasik arterden sağlanır. Venöz sistem de arteriyal sisteme paralel olarak hareket eder. Memeye ait lenfatik drenajın %95'ini aksiller lenf nodları, geri kalanını ise internal mammarian lenf nodları sağlar. İlk olarak sentinel lenf nodu drenajı toplar, aksiller lenf nodları ile drenaj devam eder. En son supraklavikuler lenf nodları tüm drenajı toplayıp boyun lenfatiklerine aktarır. Supraklavikuler lenf nodları dahil bahsedilen tüm lenf nodları bölgesel kabul edilmektedir. Klinik değerlendirmede lenfatiklerin yerleşimi ve özellikleri büyük bir önem taşımaktadır (5).

1.2 Meme Kanseri Epidemiyolojisi

2020 yılında yapılan son GLOBOCAN verilerine göre dünya çapında 19,3 milyon yeni kanser vakası ve 9,9 milyon kanser nedeni ölüm meydana

geldiği tahmin edilmektedir. Meme kanseri en sık teŖhis edilen kanserdir (toplam vakaların %11,7'si), bunu akciğer (%11,4), kolorektal (%10,0), prostat (%7,3) ve mide (%5,6) kanserleri izlemektedir. Meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer almaktadır, bunu akciğer ve kolorektal kanserler takip etmektedir (6)

Ülkemizde de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup kanser tanısı koyulan her dört kadından biri meme kanseridir. 2017 yılında yapılan Türkiye Kanser İstatistikleri raporuna göre 25 yaŖ üzeri kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseridir (3). Yine aynı çalıŖmada Türkiye'de kadınlarda yaŖa bağlı kanser sıklığı 187/100000 olduğu bildirilmiŖtir (3). 1993 yılında Türkiye'de meme kanseri insidansı 24/100000 iken, son 20 yılda iki kattan fazla artarak 2010 yılında 50/100000'e ulaŖtıđı bildirilmiŖtir (7). Meme kanseri insidansındaki bu artıŖın beslenme alışkanlıklarındaki deđiŖiklik, obezite ve sedanter yaŖam tarzının yaygınlaŖması, sigara ve alkol kullanımında artıŖ, genel nüfus ve postmenopozal dönemde olan kadın nüfusundaki artıŖ, kanser hakkında artan farkındalık gibi yaŖam tarzı deđiŖikliklerine bağlı olduğu düşünölmektedir. Diğer ölkeler ile karŖılaŖtırıldıđında ise Türkiye'de daha düşük mortalite oranları olduğu görölmektedir. Bunun sisteme kayıt edilme ile ilgili sorunlar ve düşük risk faktörü olarak sayılabilecek kırsal kesimde daha yoğun olan uzun periyotlarda emzirmeye devam edilmesi, düşük alkol tüketimi, hormon tedavisi kullanımında kısıtlılık ve yüksek meyve sebze içeren beslenme tarzı ile iliŖkili olabileceği düşünölmektedir (8).

Yapılan araŖtırmalar sonucunda dünya genelinde 2030 yılında 2,60 milyon kadına meme kanseri tanısı konulacağı ve 817.000 kadının ise meme kanseri nedeniyle öleceği tahmin edilirken, 2040 yılında ise 3,06 milyon kadına meme kanseri tanısı konulacağı ve 992.000 kadının ise meme kanseri nedeniyle ölebileceği öngörölmektedir (9).

1. Meme Kanseri ile İliŖkili Risk Faktörleri

Meme kanseri olan kadınların yaklaşık %25'inde belirtilen risk faktörleri saptanırken, çoğunda belirgin risk faktörü saptanmamıŖtır. BaŖlıca

risk faktörleri arasında; cinsiyet, yaş, ırk, obezite, sosyoekonomik düzey, aile hikayesi, menopoz durumu, östrojen maruziyeti süresi, yaşam tarzı, sayılabilir (10).

Yüksek risk faktörleri arasında ileri yaş, premenopozal bilateral ailesel meme kanseri hikayesi, ailesel kanser sendromları, hastanın kendisinde meme kanseri hikayesi, meme biyopsisinde atipi içeren proliferatif hastalık gösterilmesidir. Yüksek riskli kadınlar yakın takip edilmeli ve bazılarında profilaktik mastektomi, ooferektomi veya tamoksifen kullanımı gibi seçenekler düşünülmelidir (10,11).

Orta risk faktörleri arasında birinci derece akrabalarında meme kanseri olması, hiç gebe kalmamış olma ya da ilk gebeliğin 30 yaş üzerinde olması hastanın kendisinde over veya endometrium kanseri hikayesi olması, postmenopozal kadınlarda obezite sayılabilir (10,12).

12 yaşından önce menarş, 55 yaşından sonra menopoz, uzun süreli (15 yıl veya daha uzun süre) hormon replasman tedavisi almış olmak, beyaz ırk ve düzenli alkol kullanımı ise düşük risk faktörleri arasındadır(10,12).

Meme kanseri ile ilgili risk faktörleri temel olarak değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak iki ayrı grupta sınıflandırılabilir. Değiştirilemez risk faktörleri arasında; yaş, ırk, cinsiyet, ailede meme kanseri öyküsü, genetik yatkınlık, yüksek meme dansitesi, benign meme hastalıkları, erken menarş geç menopoz yaşı yani östrojene maruz kalma süresi yer almaktadır (10,12).

2.1 Değiştirilemez Risk Faktörleri

2.1.1 Demografik Risk Faktörleri

Kadın cinsiyet meme kanseri için en önemli risk faktörüdür. Meme kanseri kadınlarda erkeklere oranla 100 kat fazla görülmektedir. Meme kanserine yakalanma oranı kadınlarda 1/8 iken, erkeklerde bu oran 1/883'tür (13).

Kadınlarda yedinci dekada kadar yaş arttıkça meme kanseri insidansı artmaktadır. Bir kadının meme kanseri olma ihtimali 30 yaşında 1/1523 iken, 40 yaşında 1/173 ve 55 yaşında bu oran 1/30'a yükselmektedir (14). 2017 yılında yapılan Türkiye Kanser İstatistikleri raporuna göre ülkemizde meme kanseri tanısı konma ortanca yaşı ise 53 olarak tespit edilmiştir (3).

ırka bağılı olarak da meme kanserinin insidansı ve mortalitesi değişmektedir. Genel olarak beyaz ırkda meme kanseri insidansı fazla iken 40 yaş altında non-hispanik siyahlarda daha fazladır. Meme kanseri mortalitesi ise non-hispanik siyahlarda her yaşta daha fazladır(15)

2.1.2 Aile Öyküsü ve Genetik Risk Faktörleri

Meme kanseri tanısı alan kadınların %20 ila 30 unda ailede en az bir kadında meme kanseri öyküsü mevcuttur (11). Birleşik Krallık'ta yapılan bir araştırmaya göre, birinci derece akrabalarında meme kanseri olan kadınların, akrabalarında, meme kanseri olmayan kadınlara göre bu hastalığı geliştirme riskinin 1,75 kat arttığı, ayrıca iki ve daha fazla birinci derece akrabasında meme kanseri olan kadınlarda riskin 2,5 kat arttığı bulunmuştur (11).

Erken yaşta meme kanseri tanısı koyulan, bilateral meme kanseri olan, ailesinde erkek meme kanseri öyküsü olan kişilerde özellikle genetik predispozan faktörlerin araştırılması düşünülmelidir. Meme kanseri ile ilişkili birçok gen tanımlanmıştır. Hem onkogenlerin hem de anti-onkogenlerin mutasyonları ve anormal amplifikasyonu, tümörün başlaması ve ilerlemesi süreçlerinde kilit rol oynar. Meme kanseri ile ilişkili genlerden meme kanseri duyarlılık geni 1 (BRCA1) ve BRCA2 iki ünlü anti-onkogendir (10).

Kalıtsal meme kanserlerinin yaklaşık %20-25'i ve tüm meme kanserlerinin %5-10'u BRCA1/2 mutasyonlarından kaynaklanır (16). BRCA1 mutasyonu olan kişilerin triple negatif meme kanserine yakalanma oranları daha yüksektir ve daha erken yaşlarda tanı alırlar (17). BRCA2 mutasyonuna sahip kişilerde genellikle sporadik meme kanserleri gibi ER ve PR pozitif HER2 negatif ve yüksek gradeli meme kanseri daha sık görülür. BRCA1 gibi daha genç yaşlarda tanı alırlar (18). Bu mutasyonlar hastalarda kontralateral ikinci

primer meme kanseri gelişiminde 10 yıllık riski %20 den %40 a çıkarmaktadır (19).

Ayrıca p53 geninde mutasyon olan Li-Fraumeni Sendromu ve protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) geni mutasyonu olan Cowden Sendromu ve kadherin 1 (CDH1), serin treonin kinaz 11 (STK11), ataksi telenjektazi mutasyonu (ATM), hücre döngüsü kontrol noktası kinaz 2 (CHEK2), BRCA2 ortağı ve yerini belirleyicisi (PALB2) gen mutasyonları meme kanseri riskinde artış ile ilişkilidir (11).

2.1.3 Östrojene Maruziyet Süresi

Östrojene maruziyet süresi meme kanseri riskinde artış göstermektedir. Erken menarş, nulliparite, gebelik sayısında azlık, geç menopoz yaşam boyu östrojen maruziyeni arttırdığı için meme kanseri riskinde artış ile ilişkilidir. Erken menarş yaşının her bir yıl gecikmesinin premenopozal meme kanseri riskini %9 azalttığı, postmenopozal meme kanseri gelişimini ise %4 azalttığı saptanmıştır (20). Menopoza girme yaşının meme kanseri riski ile ilişkisi ile ilgili bir araştırmada ise menopoza girme yaşı 55 ve üzeri olan kadınların 45 ve altı olan kadınlara göre rölatif riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir (21)

2.1.4 Benign Meme Hastalıkları ve Meme Dansitesi

Meme kanseri gelişimi riskini arttıran benign meme hastalıkları arasında; fibrokistik hastalık, fibroadenom, papillom, kistler, atipili ve atipisiz duktal hiperplaziler yer almaktadır (15). 2015 yılında yapılan benign meme hastalıklarının meme kanseri gelişimi üzerindeki riskinin araştırıldığı bir metaanalizde nonproliferatif benign meme hastalıklarında rölatif riskin 1,17, atipisiz proliferatif benign meme hastalıklarında 1,76, atipili proliferatif benign meme hastalıklarında ise 3,93 kat arttığı saptanmıştır (22). Başka bir çalışmada ise lobüler karsinoma in situ (LCIS) bulunan kişilerde tahminen meme kanseri riskinin yaşamı boyunca %20-25 oranında arttığı görülmüştür (23).

Meme dansitesi yüksek olan kadınlarda meme kanseri gelişim riski artmaktadır. Meme dansitesini etkileyen faktörler arasında yaş, genetik faktörler, hormon replasman tedavisi almış olmak sayılabilir. Meme dansitesi %75 in üzerinde olan kadınlar %10 un altında olan kadınlara göre 4,7 kat artmış risk taşımaktadır. Meme dansitesi artımı mamografilerde patolojinin saptanmasını güçleştirerek kanser tanısının gecikmesine neden olabilir (24)

2.2 Değişirilebilir Risk Faktörleri

Diyet, parite, alkol, emzirme, obezite, azalmış fiziksel aktivite, iyonize radyasyon, oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi yer almaktadır.

2.2.1 Diyet, Obezite ve Fiziksel Aktivite

Yağdan zengin diyet özellikle doymuş yağ tüketimi mortalite ve kötü prognoz ile ilişkilidir (25).

Özellikle postmenopozal kadınlarda obezite; endojen östrojen artışı yaptığı için vücut kitle indeksinde gözlemlenen her bir birim artış için meme kanser riskinin %2 oranında arttığı gösterilmiştir (26).

Fiziksel aktivite artışı meme kanseri riskinde azalma sağlar. Fiziksel aktivite ile meme kanseri gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada 35 yaşında düzenli fiziksel aktiviteye sahip kadınların olmayanlara kıyasla %14 oranla daha az meme kanserine yakalandığı saptanmıştır. Fiziksel aktivitenin meme kanseri gelişimindeki koruyucu etkisinin seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyindeki artış nedenli serbest östrojen düzeyinin azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. (27).

2.2.2 Alkol ve Sigara İçiciliği

Aşırı alkol tüketimi kandaki östrojen ile ilişkili hormonların seviyesini yükseltebilir ve östrojen hormon reseptörlerini tetikleyebilir (10). Sigaranın meme kanseri oluşumundaki riski ise tartışmalıdır. Yapılan araştırmalara göre erken yaşta sigara içmenin de meme kanseri oluşumunda yüksek risk taşıdığı

saptanmıştır. Ayrıca pasif sigara maruziyetinin de meme kanserinde riski arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (28).

2.2.3 Hormon Replasman Tedavisi Kullanımı

Kombine oral kontraseptif (KOK) ve hormon replasman tedavisi (HRT) kullanan kadınlarda östrojene maruziyet artması nedeniyle meme kanseri riskinde artış saptanmıştır. 1996-2001 yılları arasında 50-64 yaş arasında HRT alan bir milyona yakın sayıda kadın arasında yapılan bir çalışmaya göre HRT kullanım süresinin 1 yılın üzerinde olması riski %45, 10 yılın üzerinde olması ise riski %131 oranında arttırmaktadır (29). KOK kullanan kadınlar ile yapılan başka bir çalışmada ise 55 yaş altı oral kontraseptif kullanan kadınlarda meme kanseri gelişim riskinin %33 arttığı gösterilmiştir (30). Yaşam boyu 15 yılın üzerinde KOK kullanımı olan kadınlar ise hiç kullanmayan kadınlara göre meme kanseri riskinde %50 artış olduğu saptanmıştır (29).

2.2.4 Parite ve Emzirme

Multiparite ve erken yaşta gebe kalma meme kanserine yakalanma riskini düşürmektedir. Yapılan çalışmalarda terme ulaşmış her gebeliğin premenopozal meme kanseri gelişme riskini %3, postmenopozal meme kanserini ise %12 azalttığı görülmüştür (20)

Emzirme doğum sonrası ovuluar siklusun başlamasını geciktirir ve östrojene maruz kalma süresini kısaltır. Emzirmenin meme kanseri gelişimini önlemedeki koruyuculuğu araştıran bir çalışmada en az bir yıl emziren kadınların meme kanserine yakalanma riskinin %4,3 oranında azaldığı görülmüştür (31).

2.2.5 İyonize Radyasyona Maruziyet

İyonize radyasyon, nispeten küçük yaşlarda maruz kalınması daha yüksek risk taşımakla beraber her yaşta belirgin bir risk faktörüdür (32). Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada 25 yaşından önce göğüs bölgesine en az 50 Gy radyasyon verilmesi, 55 yaşına geldiklerinde tahmini kümülatif meme kanseri riskini %29 arttırdığı görülmüştür (32). Genç yaşta radyasyon maruziyetinin meme kanseri gelişiminde daha belirgin risk

yaratmasının nedeni olarak pubertal dönemde daha hızlı hücre proliferasyonu görülmesi dolayısıyla DNA hasarı ihtimalinin daha belirgin artmış olduğu düşünülmektedir.

3. Meme Kanserinde Tanı ve Tarama Yöntemleri

3.1 Meme Kanserinde Tanı

3.1.1 Anamnez ve Fizik Muayene

Meme kanseri erken evrede asemptomatik olabilmekle birlikte %70 hastada ilk başvuru genellikle ağrısız memede kitle şikayeti ile olmaktadır. Diğer başvuru nedenleri ise daha nadiren meme ağrısı, meme başı akıntısı, erozyon, retraksiyon, memede büyüme, meme başının kaşınması, kızarıklık, yaygın sertlik ve meme cildinde portakal kabuğu görüntüsüne benzer büzülme olmasıdır. Memede kitle şikayeti ile başvuran hastalarda fizik muayenede inspeksiyonda cilt tutulumu, meme başı retraksiyonu gibi bulgular değerlendirilmeli, kitlenin yeri, boyutu, sınır düzensizliği, çevre dokulara invazyon olup olmaması kontrol edilmelidir. Ayrıca mutlaka aksiller lenf nodu muayene yapılmalıdır. Ele gelen lenf nodu saptanmışsa tarafı büyüklüğü ve sayısı not edilmelidir. Tanı anında metastatik hastalık mevcut ise metastazın yerine göre yaygın kemik ağrısı, karaciğer metastazı olan hastalarda sarılık karın ağrısı mide bulantısı; akciğer metastazı olan hastalarda ise inatçı öksürük nefes darlığı gibi semptomlar da sorgulanmalıdır (33).

3.1.2 Görüntüleme

Meme kanseri şüphesi olan hastalarda öncelikli olarak mamografi, sonrasında ise ultrason (USG) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilmektedir. Genç hastalarda ve meme dansitesi yoğun olan hastalarda ise USG öncelikli olarak tercih edilmektedir. Mamografi meme kanseri taramasında mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış tek görüntüleme yöntemidir (34).

Meme MRG mammografi ile kıyaslandığında, meme kanserini tespit etmede daha duyarlıdır. Meme dansitesinden etkilenmemektedir. Genç, multifokal hastalığa sahip olan, genetik mutasyonu olan, mamografi ya da USG ile yeterli görüntüleme bulguları saptanmayan hastalarda MRG tercih

edilmektedir. Kendisinde ya da birinci derece yakınlarında BRCA mutasyonu olan kadınlar ve yaşam boyu meme kanseri riski hayatı boyunca %20-25 olan kadınlarda yılda 1 kez MRG ile tarama önerilmektedir (35).

Memedeki lezyon saptandıktan sonra Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) 'ne göre raporlanmaktadır. Mamografinin raporlanmasını standardize etmek için American Collage of Radiology tarafından breast imaging and reporting and data system (BI-RADS) geliştirilmiştir. Bu kategorizasyon sayesinde memedeki kitlenin %95 üzerinde malignite riski açısından değerlendirilme yapılmasını sağlar. 2013 yılında BIRADS 5 eklenerek 6 kategori şeklinde sınıflandırılmaktadır (36). BIRADS 0 olarak saptanan kitlelerde kompresyon magnifikasyon gibi farklı yöntemlerle çekilen ek mamografi çekimi, daha önce yapılan meme ultrasonu mamografi varsa önceki tetkiklerin değerlendirilmesi gerekmektedir. BIRADS 1 de şüpheli lezyon saptanmadığından BIRADS 2 de ise kitle benign bulgular ile uyumlu olup kanserleşme riski %0 olarak kabul edilmekte olup, rutin tarama programı ile takibe devam edilirmesi önerilmektedir. BIRADS 3 lezyonlarda muhtemelen benign bulgular olup kanserleşme riski %2 nin altındadır, 6 ay aralıklarla mamografi ile takip önerilmektedir. BIRADS 4 A, B ve C olarak 3 ayrı kategoriye ayrılmıştır. (A) alt kategorisi, %2 ila %10 malignite şansı ile düşük bir malignite olasılığına sahiptir. (B) alt kategorisi, %10 ila %50 arasında değişen bir ara malignite değişikliğine sahiptir. (C) alt kategorisi, %50 ila %95 arasında değişen yüksek bir malignite olasılığına sahiptir. BI-RADS 5, %95'in üzerinde yüksek oranda malignite düşündürür (36). BIRADS 4 veya 5 saptandığında lezyondan biyopsi ile konfirmasyon istenmesi önerilmektedir. BIRADS 6 da ise cerrahi eksizyon önerilir (36). (Tablo-1)

Malignite şüphesi olan lezyonlardan ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB), kalın iğne biyopsi, vakum yardımcı biyopsi ve açık cerrahi biyopsi teknikleri ile örnekleme yapılmalıdır. Kalın iğne biyopsi perkutan uygulanabilmesi, minimal invaziv oluşu hem ucuz hem de kolay olması sebebiyle daha çok tercih edilmektedir. İİAB ise genellikle yüksek oranda yanlış negatif (%20-50) sonuç ve biyomarker ekspresyonu gibi diğer ek

çalışmalar için yeterli miktarda doku sağlayamadığından genellikle tercih edilmemektedir (37).

Tablo-1: BIRADS sınıflaması (36).

BIRADS 0	Yetersiz tetkik - Ek tetkik gerekiyor
BIRADS 1	Negatif (kitle yok, süpheli kalsifikasyon yok)
BIRADS 2	Benign bulgular (fibroadenom, lipom, benign kalsifikasyonlar, galaktosel, hamartom, meme kistleri vs.)
BIRADS 3	Muhtemelen benign (kısa aralıklarla kontrol)
BIRADS 4	Malignite şüphesi (Biyopsi önerilir)
BIRADS 5	Malignite şüphesi kuvvetli (Biyopsi önerilir)
BIRADS 6	Bilinen (biyopside kanıtlanmış) malignite

3.2 Meme Kanserinde Tarama

Meme kanseri taramasında en etkin görüntüleme yöntemi mamografidir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar meme kanseri mortalitesinin mamografi ile %40-50 oranında azaldığını göstermiştir (38). Mamografi teknik olarak screen-film mamografi, dijital mamografi, dijital meme tomosentezi olarak 3 farklı şekilde uygulanabilir. Avrupa Görüntüleme Derneği (EUSEBI), taramanın dijital mamografi (DMG) ile yapılmasını öncelikli olarak önermektedir. Ülkemizde de DMG yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemle düşük radyasyon dozu (0.4 mSv) ile daha net görüntü alma imkanı ve hastalığı erken evrede teşhis edebilme imkanı olmaktadır. DMG ile alınan radyasyon dozu, günde 1 paket sigara içen bir kimseden 40 kat daha düşüktür (39). Mamografi taraması ile mortalite tüm hastalarda %19 azalmıştır, 40'lı yaşlarda olan kadınlarda bu oran %15, 60'lı yaşlarında olan kadınlarda ise %32'dir (34).

2004 yılında kurulan Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) günümüzde tüm Türkiye çapında yaklaşık 244 merkez ile hizmet vermektedir. Hedef 40-69 yaş aralığındaki kadınları her iki yılda bir mamografi çekimi ile tarayarak meme kanseri mortalitesinin düşürülmesidir. Bazı ülkelerde 40-49 yaş arası yanlış pozitiflik oranlarında yükseklik nedeni tarama tartışmalıdır, fakat 40-49 yaş arası kanser tanısı alan hastaların >50 yaş tanı alan hasta sayısından yüksek olduğu ülkeler vardır. Ülkemizde tüm

meme kanserlerinin yaklaşık %55'i 50 yaşından önce teşhis edilmektedir (40). Bu sebeple tarama başlama yaşı olarak 40 yaş önerilmektedir.

4. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanseri tanısı alan her hastada tedavi seçeneklerini belirleme için evreleme kritik öneme sahiptir. Anamnez fizik muayene mamografi ya da meme USG sonucunda biyopsi ile tanı almış, evre 1 ve 2 erken evre hastalığı olan metastatik hastalık belirtisi olmayan hastalarda evrelemede toraks BT ve rutin kan testleri yeterlidir. İleri evre (evre IIIB/C veya IV) olan hastalarda ise toraks bilgisayarlı tomografi (BT) yanında abdominopelvik BT, kemik ve beyin metastazı araştırılması ve sodyum florid Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) çekilmesi önerilmektedir. Erken evre hastalıkta evreleme için PET/BT önerilmemektedir (38).

Meme kanseri evrensel olarak tümör nod metastaz (TNM) sistemi ile evrelendirilir. TNM sistemi primer tümör (T), bölgesel lenf nodları (N) ve uzak metastazların (M) değerlendirilmesi temeline dayanır. Evreleme prognozu belirleme açısından önemlidir (41). Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 2010 yılında klinik anatomik sınıflama adı altında hastaların T, N, M özellikleri bazında değerlendirerek evre 0, evre 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 3C ve 4 olarak 9 ana grupta sınıflamıştır. (Tablo-2). Bu sınıflamaya göre erken evre meme kanserleri olan grupta evre 0, evre 1A, 1B, 2A ve 2B grubundaki T2N1M0 olan hastalar yer almaktadır. Lokal ileri meme kanseri olan grupta ise evre 2B grubundaki T3N0M0 olan hastalar ve evre 3A,3B,3C ve 4 olan hastalar yer almaktadır (Tablo-2) (42).

Sağkalım oranlarına bakıldığında evre 1 için %95, evre 2A %85, evre 2B %70 evre 3A %52, evre 3B %48 ve evre 4'te ise %18 olarak saptanmıştır (41).

4.1. Meme Karsinomunda TNM sınıflaması

Meme kanserinde aşağıdaki TNM sınıflaması kullanılmaktadır (43).

4.1.1 T-Primer tümör

Tx- Saptanamayan tümör

T0- Primer tümöre ait bulgu yok

Tis- Karsinoma in situ

Tis (DCIS)- Duktal karsinoma in situ

Tis (LCIS)- Lobuler karsinoma in situ

Tis (Paget)- Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı

T1- Tümör en büyük boyutunda 2 cm veya daha az

T1mi - Mikroinvazyon en büyük boyutunda 0,1 cm veya daha az

T1a- Tümör en büyük boyutunda 0,1 cm den büyük, 0. 5 cm den küçük

T1b- Tümör en büyük boyutunda 0,5 cm den büyük, 1 cm den küçük

T1c- Tümör en büyük boyutunda 1 cm den büyük, 2 cm den küçük

T2- Tümör en büyük boyutunda 2 cm den büyük, 5 cm den küçük

T - Tümör en büyük boyutunda 5 cm den büyük

T4- Tümörün boyutuna bakmaksızın göğüs duvarına veya deriye direkt yayılım olması

T4a- Göğüs duvarına yayılım (pektoral kası içermeyecek şekilde)

T4b- Ödem (portakal kabuğu görünümü) veya meme derisinde ülserasyon veya aynı taraf memede satelit deri nodülleri

T4c- *T4a* ve *T4b* nin birlikte görülmesi

T4d- İnflamatuvar karsinom

4.1.2 N-Bölgesel Lenf Nodları

Nx- Bölgesel lenf nodları daha önce çıkarıldığı için elde edilemiyor

N0- Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok

N1- ipsilateral fikse olmayan lenf nodu metastazı

N2- İpsilateral fikse aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarına metastaz

N2a -Birbirlerine veya diğer yapılara fikse olan aksiller lenf nodu metastazı

N2b- Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz olması

N3- Aksiller lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikuler ya da supraklavikuler lenf nodu metastazı olması veya aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak gösterilmiş ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı olması

N3a- İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı olması

N3b - ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammaryal lenf nodu metastazı

N3c- İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

pN-Bölgesel lenf nodları

pNx- bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (daha önce çıkartılmış veya çıkartılmamış)

pN0- Bölgesel lenf nodu metastazı yok *pN1mi* - mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı >0.2 mm, < 2mm

pN1- ipsilateral 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak tespit edilmeyen, ancak sentinel lenf nodu araştırmasında internal mammaryal lenf nodlarında mikrometastaz

pN1a- 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz-en az biri 2 mm den büyük *pN1b* - klinik olarak görülemeyen ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mammaryal lenf nodunda mikrometastaz

pN1c- *pN1a* ve *pN1b* nin birlikte olma durumu

pN2- İpsilateral 4-9 aksiller lenf nodu metastazı ve/veya aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryal lenf nodlarında tutulum

pN2a- 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz-en az biri 2 mm den büyük

pN2b- Aksiller lenf nodu tutulumu olmaksızın klinik olarak tespit edilmiş internal mammaryal lenf nodunda tutulum

pN3- ipsilateral aksiller lenf nodlarında 10 veya daha üzeri lenf nodu tutulumu veya infraklavikuler lenf nodu tutulumu veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodu tutulumu ve en az 1 aksiller lenf nodu tutulumu veya sentinel biyopsi ile tespit edilen ipsilateral internal mammaryal lenf nodu tutulumu ve en az 3 aksiller lenf nodu tutulumu

pN3a- 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı en az biri 2 mm den büyük veya infraklavikuler lenf nodu metastazı

pN3b- Klinik olarak tespit edilmiş internal mammaryal lenf nodu metastazı ve beraberinde en az 1 tane aksiler lenf nodu metastazı veya sentinal lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mammaryal lenf nodu metastazı ve beraberinde en az 3 tane aksiler lenf nodu metastazı

pN3c- supraklavikuler lenf nodu metastazı

4.1.3 M-Uzak Metastaz

Mx- Değerlendirilemeyen uzak metastazlar

M0- Uzak metastaz yok

M1- Uzak metastaz var

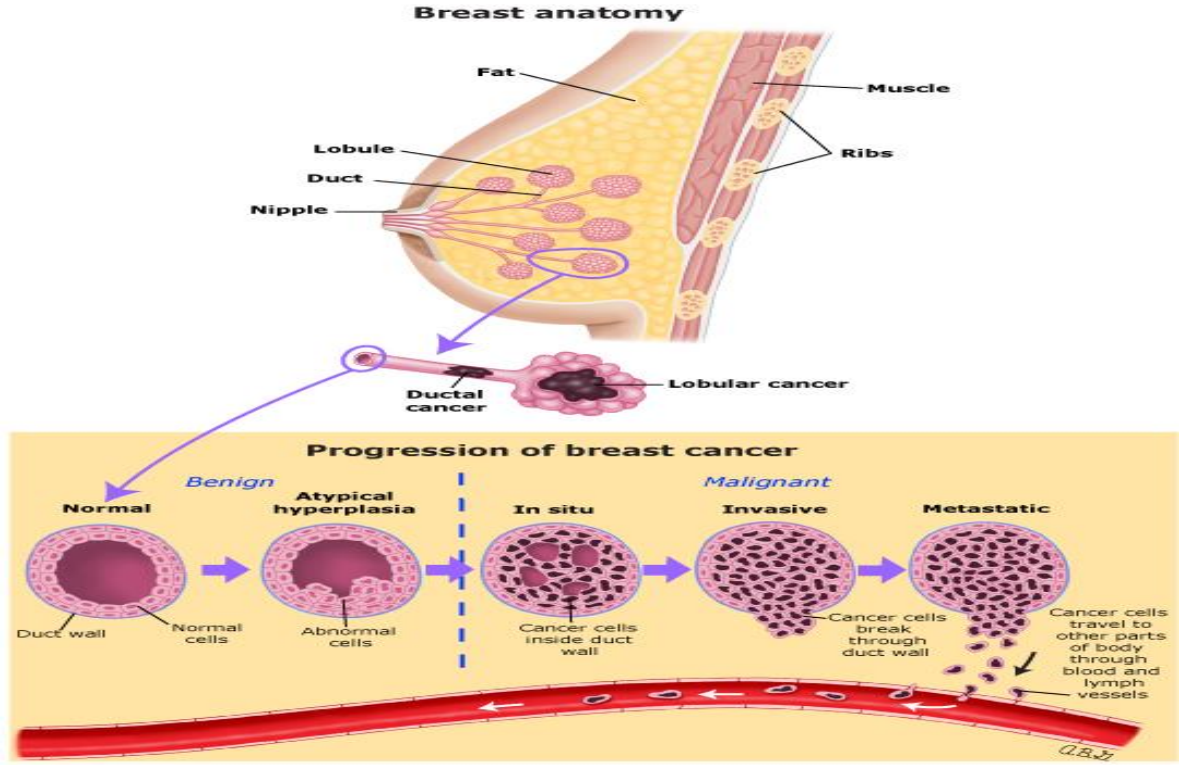
Tablo-2: Meme kanseri Anatomik TNM Evrelemesi (AJCC 2010) (42).

Evre 0	TisM0N0	Evre 3A	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Evre 1A	T1N0M0	Evre 3B	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Evre 1B	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0	Evre 3C	Herhangi bir T N3 M0
Evre 2A	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0	Evre 4	Herhangi bir T Herhangi bir N M1
Evre 2B	T2 N1 M0 T3 N0 M0		

4. Meme Kanserinde Histopatolojik ve Moleküler Sınıflama

Meme dokusundan (duktus ve lobüllerden) gelişen meme kanseri, invaziv ve noninvaziv meme kanseri olarak ikiye ayrılır. Meme kanseri sık olmasa da memedeki kas yağ ve konnektif dokudan da kaynaklanabilir, buna sarkom ismi verilir (33).

Meme tümörleri genellikle duktal hiperproliferasyon ile başlayıp benign tümörlerden çeşitli karsinojenik faktörlerin stimülasyonu ile metastatik karsinomlara kadar varan heterojenik bir gruptur (10) (Şekil-1). 19. yüzyılın başlarında yapılan tek tip tedaviler sonucunda hastaların farklı prognozlara sahip olması, patoloğların birçok farklı morfolojik varyant tanımlaması gibi nedenlerle nispeten subjektif olan histopatolojik sınıflama dışında yeni bir taksonomi ihtiyacı olduğu konusunda görüşler ileri sürülmüştür. Meme kanseri tedavisinin uygun şekilde düzenlenebilmesi gen ekspresyon profili gibi moleküler tekniklerin ilerlemesi ile 2000'li yılların başında moleküler sınıflama kullanılmaya başlanmıştır (44). Tedaviye cevabın ve metastatik paternlerin de, moleküler subtip'e göre değiştiğini gösteren çalışmalar ile birlikte moleküler sınıflamanın değeri daha da artmıştır (45,46).



Şekil-1: Meme Kanseri Gelişimi (47)

5.1 Histopatolojik Sınıflama

2019 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre meme kanserleri invaziv ve noninvaziv olarak ikiye ayrılır. Noninvaziv meme kanserleri duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) olarak ayrılır. İnvaziv meme kanserleri ise başta invaziv duktal karsinom olmak üzere aşağıda sıralayacağımız şekilde birçok alt gruba ayrılmaktadır (Tablo-3) (33).

Tablo-3: DSÖ Histopatolojik Meme Kanseri Sınıflaması (5. Baskı 2019) (33)

Non-invaziv Lobüler Neoplazi
Atipik lobüler hiperplazi
Lobüler karsinoma in situ
Klasik lobüler karsinoma in situ
Florid lobüler karsinoma in situ
Pleomorfik lobüler karsinoma in situ
Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS)
İnfiltrasyon göstermeyen intraduktal karsinom
DCIS, düşük nükleer dereceli
DCIS, orta nükleer dereceli
DCIS, yüksek nükleer dereceli
İnvaziv Meme Karsinomları
İnfiltratif duktal karsinom
Lobüler karsinom
Tübüler karsinom
Kribriform karsinom
Musinöz adenokarsinom
Musinöz kistadenokarsinom
Memenin invaziv mikropapiller karsinomu
Apokrin adenokarsinom
Onkositik karsinom
Lipitten zengin karsinom
Glikojenden zengin karsinom
Sebase karsinom
Metaplastik karsinom

5.1.1 Noninvaziv Meme Kanserleri

Noninvaziv meme kanserleri yani karsinoma in situ; kanserin henüz duktus veya lobüllerin içinde sınırlı olduğu bazal membranı invaze etmediği durumu ifade etmektedir.

Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS): DCIS sıklığı mamografik taramalarda meme kanserinin %20-25'ni oluşturmaktadır. Memede ağrı meme başı akıntısı gibi klinik bulgular yapabilir. DCIS gelişen bölgelerde 10 yıllık izlem sonucunda tedavi edilmez ise %30-50 oranında invaziv duktal karsinom geliştiği saptanmıştır. Değişik morfolojik tiplere sahiptir, nonkomedo ve komedokarsinom olarak 2 ana başlık altında incelenir. Komedokarsinom alt türü oldukça büyük boyutlu (5 cm'yi aşan) ve en görülen tipidir. Düşük ER

pozitifliği ve artmış HER2 pozitifliği ile daha agresif seyreder ve invaziv maligniteye dönüşme potansiyeli diğer türlere göre daha yüksektir (48).

Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS): klinik ve görüntüleme bulgusu yapmazlar. Bu yüzden genelde premenopozal kadınlarda başka nedenlerle yapılan biyopsilerde insidental olarak tanı alırlar. Lezyonun kendisinden invaziv kanser gelişimi beklenmediği için ek tedavi yapılmaz. Fakat 15-20 yıl içerisinde karşı memede %25-35 oranında invaziv kanser gelişimi olduğu görülmüştür. Gelişen invaziv karsinomlar duktal ya da lobüler olabilir (49).

5.1.2 İnvaziv Meme Kanseri

Memenin malign tümörlerinin çoğu adenokarsinomlardır ve memenin terminal duktal lobüler bölgesinden gelişirler. İnvaziv karsinomlar bazal membranı geçtiğinden kan ve lenfatikler yoluyla lenf düğümlerine uzak organlara metastaz yapabilirler. (33)

İnvaziv Duktal Karsinom (IDC): İnvaziv meme karsinomları içerisinde %70-80 oranla en sık görülen tiptir (50). İyi, az ve orta diferansiye tipleri vardır. İyi diferansiye olan tip genelde hücresel atipi gösteren tübüler yapılardan oluşur ve genellikle hormon reseptörü pozitif, HER2 overekspresyonu göstermezler. Az diferansiye olan tip ise, büyük pleomorfik hücrelerden oluşan irili ufaklı kitleler halinde olup, daha sık HER2 overekspresyonu daha az hormon reseptör pozitif özellik göstermektedir. İçerinde en sık ise orta diferansiye tip görülmektedir. Genel olarak bakarsak invaziv duktal karsinomların %70-80'i östrojen reseptörü, %60-70'inde progesteron reseptörü, %15-30'unda HER-2 pozitif özellik taşımaktadır (33,51).

İnvaziv Lobüler Karsinom: İnvaziv meme kanserlerinin %5-15 ini oluşturmaktadır. Multisentrisite multifokalite ve bilateralite sıklığı IDC'ye göre daha yüksektir. Klasik, tubülobüler, solid, pleomorfik ve miks olarak alt tipleri mevcuttur. Klasik tipe göre tubülobüler tip daha iyi, pleomorfik ve solid tip ise daha kötü prognoz göstermektedir. Periton, retroperiton, kemik, gastrointestinal sistem, overler ve uterusu metastaz sık olup akciğer ve plevra

metastazı daha az görülmektedir. %70-95'i ER, %60-70'i PR pozitifdir. Pleomorfik tip dışında HER2 genellikle negatiftir (52,53).

Müsinöz Karsinom: Meme karsinomlarının %1-7 'sini oluşturur. Prognozu kısmen diğer türlere göre iyidir. Daha geç yaşlarda görülmektedir. Daha yumuşak kıvamlı ve iyi sınırlıdır, kesit yüzeyi parlak ve jelatinöz görünümündedir, bening meme lezyonlarını taklit edebilir. Hormon reseptörleri genellikle pozitif, HER2 negatiftir (51,54).

Tübüler Karsinom: Meme karsinomlarının %2 kadarını oluşturur, makroskopik olarak sert düzensiz sınırlı genelde 1 cm'den küçük kitleler oluşturur. Prognozu çok iyidir ve aksiller metastaz genelde %10 dan azdır (51,55).

İnvaziv kribriform karsinom: Nadir görülmekle beraber çok iyi prognoza sahip olan türlerdendir. Genelde hormon ve HER2 negatiftir (51).

Medüller Karsinom: Daha sık 50 yaş altı ve BRCA1 gen mutasyonu taşıyanlarda görülür. Makroskopik olarak fibroadenomlara benzeyen iyi sınırlı, lobüle, grimsi beyaz renkte, yumuşak kitlelerdir. Hastalar genelde büyük ele gelen bir kitle ve aksiller lenfadenopati ile başvurur. Yüksek grade olma eğilimindedir ve ER, PR, HER2 negatif olarak görülür. Yüksek grade ve hormon negatif olmasına rağmen IDC den daha iyi prognoza sahiptir (33,51).

İnvaziv papiller karsinom: Diğer bir nadir görülen alt tip olan papiller karsinom genellikle iyi sınırlı ve iyi prognoza sahiptir. Papiller yapılarının varlığı karakteristik mikroskopik özelliğidir(51).

İnvaziv mikropapiller karsinom: İnvaziv meme karsinomlarının %1-2'sini oluşturur. Lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ve multifokalite sık olduğundan prognozları daha kötüdür(51)

Nöroendokrin karsinom: Genelde ileri yaşlardaki kadınlarda görülür. İnvaziv meme karsinomlarının %2-5'ini oluşturur. Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası gastrointestinal sistem ve akciğerdeki nöroendokrin tümörlere benzer şekilde nöroendokrin göstergeleri eksprese etmektedir(51)

İnflamatuvar karsinom: Meme derisinin tutulumu ile prezente olan en agresif invaziv kanser türlerinden biridir. Sıklığı %1-6 arasında değişir, daha genç yaşlarda görülür (56). Yaygın lenfatik invazyon sonucu lenfatik drenaj bozulur ve deride inflamasyon benzeri kızarıklık ödem hassasiyet portakal kabuğu görüntüsü oluşur (57). Tanı anında lenfatik tutulumu %46 ila%100 arasında değişmektedir. Ortalama progresyonsuz sağkalım 24 aydır (58).

Apokrin karsinom, sekretuar karsinom, metaplastik karsinom, adenoid kistik karsinom gibi daha nadir görülen histolojik alt tipler de mevcuttur.

5.2 Moleküler Sınıflama

Meme kanserinin klinik olarak luminal A, luminal B, HER2 bakımından zengin ve bazal benzeri olmak üzere en az dört farklı moleküler alt tipten oluştuğu düşünülmektedir (59,60).

ER, PR, HER2, Ki-67, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ve bazal sitokeratinlerden (CK14 ve CK5/6 gibi) oluşan bir panel "luminal", HER2 ve triple negatif tümörleri ayırt etmek için kullanılabilir. Bazal tümörleri tanımlayan belirteçler konusunda birtakım tartışmalar olup, EGFR ve CK5/6 kullanımının, bu subgrubu tanımlama ve prognozunda fayda sağlayacağını düşündüren çalışmalar mevcuttur (61).

Hormon reseptörü (ER ve/veya PR) pozitif kanserlerin vakaların %80 ini oluşturduğu, HER2 pozitif grubun vakaların %23'ünü oluşturduğu, HER2 pozitif grubun %67'sinin hormon reseptör pozitif ve 32'sinin hormon reseptör negatif olduğu, ER, PR ve HER2 negatif (üçlü negatif) kanserlerin ise toplam bu vakaların yüzde 13'ünü oluşturduğu gösterilmiştir (62).

Luminal A: ER pozitifliği, yüksek PR ekspresyonu ($\geq\%20$), HER2 negatifliği ve düşük Ki-67 indeksi ($<\%14$) görülmektedir. En iyi prognoza sahip alt tiptir.

Luminal B: ER pozitifliği, daha düşük PR ekspresyonu ($<\%20$), HER2 negatifliği ve daha yüksek Ki-67 indeksi ($>\%14$ veya $>\%20$) görülmektedir. Luminal A grubuna göre daha kısa hastalısız sağkalım süresine sahiptir. Luminal A ya göre tanı anında aksiller lenf nodu tutulumu daha sık

görülmektedir. Luminal A tipini luminal B tipinden ayırmada %14 lük Ki-67 değerini cut-off değer olarak göstermiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu sınır %20 olarak değiştirilmiştir (63).

HER2 pozitif grup: HER2\neu onkogenin 17. Kromozom üzerindeki amplifikasyonu meme tümörü hücresi yüzeyinde normalin 100 katına kadar belirgin bir artışla HER2 ekspresyonunda artışa neden olur (64). HER2 pozitif memekanserleri tüm meme kanserleri arasında %12-20'lik grubu kapsamaktadır. Bu grup içerisinde hormon reseptörü pozitif ve negatif olan gruplar mevcuttur. HER2'nin artmış gen ekspresyonunun yüksek grade tümör, lenf tutulum artışı, kötü diferansiyasyon ve parsiyel bir kemoterapi direnciyle ilişkili olarak kötü prognostik bir gösterge olduğu tespit edilmiştir (64).

HER2 pozitifliğini gösterebilmek için moleküler ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılmaktadır; ancak bu metodlar arasında hangisinin daha üstün olduğu konusunda tam olarak fikir birliğine varılamamıştır. HER2 overekspresyonu immunohistokimyasal olarak (IHC) (tümör hücrelerinin \geq %30'unda yoğun, komplet boyanma) veya amplifikasyonu in situ hibridizasyon yöntemi (HER2/ centromer 17dual boyama için sinyal oranı \geq 2.2) ile saptanır (64).

Tablo-4: İnvaziv meme karsinomlarında HER-2 reseptörünün İHC yöntemle değerlendirilmesi (64).

Sonuç	cerb-B2 (HER2)
Skor: 0 (Negatif)	Boyanma yok ya da invaziv tümör hücrelerinin \leq %10'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen, zayıf ve güçlkle algılanabilen boyanma var.
Skor: 1 (Negatif)	İnvaziv tümöral hücrelerin $>$ %10'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen, zayıf ve güçlkle algılanabilen boyanma var.
Skor: 2 (Şüpheli)	İnvaziv tümöral hücrelerin $>$ %10'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen,zayıf-orta şiddette boyanma ya da invaziv tümöral hücrelerin $<$ %10'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen kuvvetli boyanma var.
Skor: 3 (Pozitif)	İnvaziv tümöral hücrelerin $>$ %10'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen kuvvetli boyanma var.

Bazal benzeri grup: Meme kanserlerinin %15 ila 20 sini oluşturur. Daha genç yaşlarda görünmekte ve daha agresif seyretmektedir (65). Bu alt grubun en belirgin özelliği hormon reseptörleri ve HER2 negatifken, CK5/6 ve EGFR-1 pozitif olmasıdır. Yapılan bazı çalışmalarda EGFR-1 %50–70 pozitif olarak bulunmuştur (44,66). Çoğu sporadik olmakla beraber BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınlarda bazal-like özellik taşıyan kanserlerin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bazal benzeri grubun %95'i ER negatiftir ve %91'i yüksek grade'lidir (67).

5. Meme Kanserinde Tedavi

6.1 Cerrahi Tedavi

Meme kanseri tedavisinde kullanılan operasyon seçenekleri meme koruyucu cerrahi (MKC) ve mastektomi olarak ikiye ayrılmaktadır.

MKC tümör cerrahi sınırları negatif olacak şekilde etrafındaki en az 1 cm'lik hastalısız dokuyla beraber eksize edilmesidir. MKC; lumpektomi, segmenter mastektomi, parsiyel mastektomi ve geniş lokal eksizyon gibi isimler de verilmektedir. MKC yapılan hastaların tedavisine mutlaka radyoterapi eklenmesi gerekmektedir. MKC için mutlak kontrendike durumlar; gebeliğin 1.ve 2. trimesteri, göğüs duvarına radyoterapi (RT) öyküsü, yaygın malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar, multisentrisite, BRCA mutasyonu barındırmasıdır. Rölatif kontraendike durumlar ise; bağ doku hastalığının (Skleroderma, lupus eritematozus ve benzeri) aktif olması, ailede BRCA mutasyon varlığı ve tümörün 5 cm'den büyük olmasıdır (68).

MKC yapılamayan durumlarda mastektomi tercih edilir. Basit mastektomi meme dokusu derisinin, meme başı ve areolayla beraber eksize edilmesidir. Aksiller bölgede klinik olarak lenf nodu tutulumu yoksa sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile birlikte uygulanır. Modifiye radikal mastektomi ise aksillaya invazyon saptanmış hastalarda aksiller lenf nodları ve mastektominin birlikte yapılmasıdır. İkinden daha az sentinel lenf nodu tutulmuş ise aksiller diseksiyon yapılması önerilmez (69).

6.2 Radyoterapi

MKC yapılmış tüm hastalarda postoperatif memeye RT verilmesi standart bir uygulamadır. MKC sonrası verilen RT nin lokal rekürrensleri %50 ve meme kanserinden ölümleri %20 azalttığı gösterilmiştir(70). MKC sonrası kemoterapi (KT) planı varsa RT nin KT den sonra verilmesi önerilmektedir(71). Opere edilemeyen erken evre meme kanserli hastalarda ise alternatif tedavi olarak radikal radyoterapi uygulanmaktadır. Metastatik hastalığı olanlarda metastaz bölgesine göre en sık toraks duvarı, aksiller bölge ve supraklaviküler fossa olmak üzere palyatif amaçlı RT yapılmaktadır. Yine palyatif amaçlı operasyon sonrası kanama, ülserle açık yara ve ağrı nedeniyle de palyatif RT uygulanabilmektedir. Beyin ve kemik metastazı olan hastalarda da metastaz bölgesine RT yapılması tedavinin ana bileşenlerinden biridir (72).

Postmastektomi RT endikasyonları şu şekilde özetlenebilir; evre 3 hastalık, T3 veya T4 tümör varlığı; 4 ve daha fazla lenf nodu metastazı; aksillada ekstrakapsüler yayılım varlığı; pektoral fasya invazyonu; pozitif cerrahi sınır; gross rezidüel hastalık ve yetersiz aksiller diseksiyondur. (<6 aksiller lenf nodu eksizyonu) (73).

6.3 Sistemik Tedavi

Sistemik tedavi adjuvan ve neoadjuvan tedavi olarak ikiye ayrılır. Neoadjuvan tedavide amaç cerrahi tedavi öncesi tümör boyutunu küçültmek cerrahi yapılabilir kılmak, aksiller cerrahiler sonucunda oluşan morbiditeleri engellemek ve tümörün KT yanıtını incelemektir. Adjuvan tedavideki amaç ise cerrahi sonra mikrometastazları yok etmek ve rekürrensi engellemektir (74,75).

6.3.1 Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan sistemik kemoterapi 10 yıllık relaps riski yüksek olan hastalara önerilmektedir. Patolojik tümör çapı 1 cm ve üzerinde olan invaziv duktal ve lobüler karsinomları ve tümör çapı ile histolojik bulgularına bakılmaksızın aksiller lenf nodu pozitif olan tüm hastalarda sistemik KT verilir (33). Lenf nodu negatif olan fakat yüksek riskli hastalarda ise %25 ihtimalle mikroskobik metastatik hastalık bulunabileceğinden sistemik KT önerilir.

Adjuvan kemoterapinin en temelinde taksanlar ve antrasiklinler yer almaktadır (76). Adjuvan kemoterapiye operasyon sonrası ilk 4 ila 8 hafta içerisinde başlaması önerilmektedir (77).

HER2 pozitif meme kanseri hastalar, antrasiklin ve taksan grubu tedavilere HER2 negatif olanlara göre daha duyarlıdır (78). Adjuvan tedavide pek çok çeşitli KT rejimleri verilmektedir. Bu KT rejimleri içerisinde doksorubisin ve siklofosfamidin her iki haftada 1 toplam 4 siklusta verildiği ve takiben her hafta toplamda 12 hafta verildiği doksorubisin\siklofosfamid \taksan bazlı ajan (AC-T) rejimi tercih edilebilir. Kanser ve lösemi grup B (CALGB) 9344 çalışmasında AC-T rejiminde taksan içerikli ajanın tedaviye eklenmesi ile hem sağ kalım hem de hastalısız sağ kalımda artış olduğu görülmüştür (79). HER2 pozitif hastalarda paklitaksel yanında trastuzumab da başlanıp 1 yıla tamamlanacak şekilde verilmesi gerekir (AC-TH). Paklitaksel verilemeyen durumlarda dosetaksel tercih edilebilir. AC-T rejiminin tercih edilemediği durumlarda ise (kardiyak problemler vs.) siklofosfamid ve dosetaksel (TC) rejimi kullanılabilir. AC yerine 5-florourasil\epirubisin\siklofosfamid (FEC) veya epirubisin\siklofosfamid (EC) rejimleri de diğer tedavi seçenekleri arasındadır. Nod negatif ve 2 cm'den küçük olan düşük riskli tümörlerde ise tek başına paklitaksel verilebilir. Taksan grubu KT ajanlarında periferik nöropati riskine dikkat edilmelidir. Taksan grubu ajanların hipersensitivite reaksiyonu gelişme riski daha yüksek olduğundan yanında destekleyici tedavi olarak kortikosteroid verilmektedir, kortikosteroid kullanımı sorun teşkil edecek hastalarda dikkati olunmalıdır (80,81).

6.3.2 Neoadjuvan Kemoterapi

Lokal ileri meme kanseri tanısı olanlar (evre 3 hastalık, T3 veya T4 lezyonlar) subtipinden bağımsız olarak tanı anında tümör boyutu büyük olup cerrahiye büyük ihtimalle uygun olamayacağı için neoadjuvan tedavi ile tümör boyutunun küçültülmesi amaçlanmaktadır. Triple negatif ve HER2 pozitif olan subtiplerde daha küçük olan tümör boyutunda (T1c) dahi olsa önerilebilir. Erken evre meme kanseri olup tümör/meme oranı yüksek olup MKC yapılamayacaksa veya tümör lokalizasyonu nedeniyle hasta kozmetik

endişeler taşıyorsa neoadjuvan tedavi düşünülebilir. Bir diğer endikasyon ise aksiller lenf nodu pozitifliği olan hastalarda lenf nodu boyutunun küçültülmesidir. Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) yapılmasının lenfödem yapılan kolda harekette kısıtlılık lokorejyonel komplikasyonlar gibi riskleri olup hastanın neoadjuvan tedavi sonrası ALND'ye gerek kalmaması amaçlanmaktadır (82). Cerrahi tedavi bölümünde sayılan cerrahinin kontraendike olabileceği durumlarda yine neoadjuvan tedavi tercih edilmektedir. Erken evre ve luminal A-B subtipi olan hastalarda ise neoadjuvan tedaviye cevap kısmen daha sınırlıdır. Kullanılan kemoterapi rejimleri adjuvan tedavide tercih edilen rejimlere benzer şekilde antrasiklin + taksan bazlı rejimler çoğunluktadır. Hastalara neoadjuvan tedavi sonrası tedavi yanıtını görmek amaçlı fizik muayene (özellikle lenf nodları) ve görüntüleme yapılmalıdır. Hastanın tedavi yanıtına göre neoadjuvan tedavi toksisitesinde kurtulduktan sonra (genelde 3 ila 6 hafta) operasyon planlanmalıdır (82).

6.4 Hormonoterapi (HT)

Hormon reseptörü pozitif olan (ER ve/veya PR) meme kanseri türü en geniş meme kanseri tipini oluşturup %75 lik bir grubu oluşturmaktadır. HR pozitif olan hastalarda tedavi seçenekleri arasında "Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM), Aromataz İnhibitörleri (AI) (anastrozol, letrozol, eksemestan) ve LHRH (luteinize edici hormon salgılatıcı hormon) agonistleri yer almaktadır. Adjuvan KT alan hastalarda KT bitiminde HT başlanabilir. Adjuvan KT alamayacak hastalarda operasyondan 4-6 hafta sonra başlanır. Hormon reseptör pozitif HER2 negatif nod negatif tümör çapı <0,5 cm olan olgularda operasyon sonrası endokrinolojik tedavi yeterlidir (80). St. Gallen 2019 Konsensusu ≥ 4 lenf nodu olan hastalar ve evre 3 hastalarda endokrin tedaviye KT eklenmesini önermektedir. Bir ila üç lenf nodu pozitif olan, tümör boyutu >0,5 cm ve olan hasta grubunda konsensus genomik testlere bakılmasını ve risk skoru hesaplanmasını önermektedir (83,84).

SERM grubunda tamoksifen raloksifen ve fulvestrant bulunmaktadır. Tamoksifenin ER pozitif hastalarda yaş ve kemoterapi kullanımına

bakılmaksızın meme kanserine bağılı ölümleri yıllık %30 oranında azalttığı kanıtlanmıştır (85). Hiç hormonoterapi almamış hastalar ile 5 yıl boyunca tamoksifen tedavisi almış hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada tamoksifenin teşhisten sonraki 5 yıl içerisinde nüks olasılığını %50 oranında azalttığı saptanmıştır (86). Tamoksifenin en az 5 yıl süreyle kullanımı önerilmekle birlikte 10 yıla uzatılması konusunda da çeşitli görüşler mevcuttur. Yapılan bir çalışmada 10 yıllık tamoksifen kullanımının 5 yıl ile kıyaslandığında mortalite bakımından %2,8 kadar azalma sağladığı görülmüştür (87). Ancak uzun süre tamoksifen kullanımında yan etkileri de göz ardı etmemek gerekmektedir. Tamoksifenin sıcak basması endometrial hiperplazi menstrüasyon düzensizliği, vajinal kanama gibi yan etkileri bulunmaktadır. Ayrıca endometrium malignitesi riski ve tromboemboliye yatkınlık gibi ciddi yan etkileri de bulunmaktadır (88).

Aromataz inhibitörleri grubunda yer alan letrozol anastrozol ve eksemestan ise genellikle postmenopozal hastalarda tercih edilen bir diğer hormonoterapi seçeneğidir. Henüz over fonksiyonu durmamış premenopozal hastalarda gonodotropinler artış yaparak östrojen düzeyine arttırabilir. Bu sebepten ötürü premenopozal hastalarda ilk tercih kullanımı önerilmez (89).

6.5 Hedefe Yönelik Tedaviler

Günümüzde hedefe yönelik tedaviler hakkındaki araştırmalar artmıştır. Meme kanseri tedavisinde hedefe yönelik tedaviler içinde en bilinen genlerden biri olan HER2 geni EGFR ailesinden bir transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlamaktadır. EGFR ailesinin 4 üyesi vardır. Bunlar; HER1, HER2, HER3 ve HER4 olarak adlandırılmakta olup Pİ3K-Akt-mTOR yolağı gibi büyüme faktörü sinyal yolaklarını stimüle ederek etki gösterir (90). Primer meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde saptanan HER2'nin aşırı ekspresyonu, PTEN/Akt/mTORC1 sinyali ile kanser kök hücrelerinin sayısını artırır ve kötü klinik sonuçlara işaret eder (91). Ancak günümüzde anti-HER2 ajanlar ile daha iyi yanıt oranları ve genel sağ kalımda iyileşmeler elde edilmiştir (92).

Trastuzumab: HER2 pozitif meme kanserli hastalarda ilk Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış ilaç olan Trastuzumab, HER-2/neu proteinine karşı geliştirilen bir murin-insan monoklonal antikordur. Lenf nodu tutulumu olan ve tümör boyutu 1 cm üzerinde olan hastalarda tedavi rejimi adjuvan kemoterapi+trastuzumab olarak tavsiye edilmektedir (84).

Adjuvan Anti-HER2 ajanlarının önerilen optimal kullanım süresi bir yıldır. Bir yıl ila 3-6 aylık daha kısa zamanlı adjuvan trastuzumab tedavisi karşılaştırılan bir araştırmalarda bir yıllık trastuzumab kullanımının diğer kısa tedavilere göre nüksü çok daha fazla azalttığı saptanmıştır (92).HERA (Herceptin Adjuvan Trial) çalışmasında 2 yıllık trastuzumab tedavisi 1 yıllık tedavi ile kıyaslanmış ve birbirine üstünlükleri olmadığı gösterilmiştir (93).

Trastuzumab kullanımında en sık görülen yan etki kardiyomyopatidir. Antrasiklin bazlı rejimler ile birlikte kullanımı kardiyotoksik riski arttırmaktadır. Kardiyak yan erki riskini arttıran diğer faktörler ise hipertansiyon önceden bilinen kalp hastalığı öyküsü ve 65 yaş üzeri olmaktır (94).

Pertuzumab: HER2 ve HER3 ün dimerizasyonunu engelleyen monoklonal antikordur. Erken evre nod pozitif ya da yüksek riskli nod negatif HER2 pozitif olgularda kullanılmaktadır (80). 2017 yılında yapılan APINTY çalışmasında trastuzumab ve pertuzumab beraber kullanılan olgularda 3 yıllık hastaliksız sağ kalım %92,0 olarak saptanmış olup sadece trastuzumab alan olgularda %90 olduğu bulunmuştur(84). Bu sağ kalımda elde edilen ufak farka rağmen tedavi maliyeti ve yan etkileri nedeni bu dual tedavi daha çok metastatik hastalıkta tek başına trastuzumaba yanıt alınamayan durumlar, yüksek riskli, genç yaş, tümör boyutu büyük olan nod pozitif hastalarda tercih edilmektedir (84).

Trastuzumab emtansin (TDM-1): Trastuzumabın mikrotübül inhibitörü olan mertansine bağlanan ilaç monoklonal antikor konjugatıdır. Daha önce taksan ve trastuzumab tedavisi almış metastatik HER2 pozitif meme kanserlerinin tedavisinde onam almıştır. En önemli ve sık yan etkileri

trombositopeni ve transaminaz yüksekliği olmuştur. T-DM1 artmış kardiyak risk ile ilişkilendirilmemiştir (95).

Lapatinib: HER2 ve EGFR (epidermal büyüme faktör reseptörü) zerine etkili tirozin kinaz inhibitörüdür. Beyin metastazı olan HER2 pozitif meme kanseri hastalarında lokal tedavi başarısız ve RT verilemiyor ise kapesitabin ve lapatinib birlikte verilmesi tercih edilir (96).

Neratinib: Geri dönüşümsüz Pan-HER tirozin kinaz inhibitörüdür. Sistemik KT ve trastuzumab verilen hastalarda tedavi sonrasında bir yıl süreyle neratinib tedavisi sonrası 5 yıllık takipte nkslerin azaldığı görülmüştür (97).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Araştırmanın Türü

Metastatik olmayan HER2 pozitif adjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarının retrospektif değerlendirilmesi konulu tez çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'nun 28 Temmuz 2021 tarih ve 10\6 no'lu kararı ile başlatıldı. Çalışmada 2009 ila 2018 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Bilim Dalında meme kanseri tanısı ile kemoterapi almış hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı.

2. Katılımcı Seçimi

2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Çalışmada 01.01.2009 ile 31.12.2018 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Polikliniği'ne başvuran, yapılan değerlendirme sonucunda patolojik olarak meme kanseri tanısı alan, adjuvan kemoterapi almış hastalar seçildi. Bu kriterlere uygun olarak HER2 pozitif subtipine sahip olan, tanı anında uzak metastazı olmayan, kemoterapi, patoloji ve sağkalım bilgilerine ulaşılabilen 192 hasta retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi.

2.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Tanı anında metastatik hastalığı olanlar, operasyon patolojisinde luminal grup veya triple negatif meme kanseri olanlar, cerrahi tedavi sonrasında adjuvan kemoterapi almamış ya da hangi adjuvan kemoterapi rejimi verildiği bilinmeyen hastalar, takip bilgilerine ulaşılamamış hastalar, 18 yaşından küçük hastalar çalışmadan dışlandı.

3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri

Hastaları yaşı, tanı alma zamanları, tanı anındaki menopoz durumları, vücut kitle indeksleri, tümörün lateralitesi, operasyon türü, operasyon patolojileri, aldıkları adjuvan kemoterapi bilgileri, hormonoterapi durumu ve aldıkları hormonoterapi türleri, adjuvan radyoterapi alma durumu, nüks hastalık olup olmaması, oldu ise lokal nüks/uzak organ metastazı varlığı, genel ve hastalısız sağ kalım bilgileri araştırıldı. Hastaların yaşı tanı anı menopoz durumları ve vücut kitle indeksleri MIA-MED programında yer alan poliklinik notları kontrol edilerek kaydedildi. Genel cerrahi poliklinik notları ve operasyon raporlarına bakılarak hangi tür cerrahi prosedür ile operasyon yapıldığı ve lenf nodu diseksiyonu yapılıp yapılmadığı bilgilerine ulaşıldı. Operasyon patolojilerinden tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, tümörün hangi grade olduğu, ER, PR, HER2, Ki-67 indeksine ulaşıldı. Operasyonda lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda diseke edilen lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısına ulaşıldı. ER ve PR ekspresyonu araştırılırken immünohistokimyasal boyanma sonucu %1 ve üzeri boyanma olması pozitif olarak kabul edildi. HER2 ekspresyonu ise immünohistokimyasal boyanmada membran pozitiflik oranına göre skor 0 ve 1 olanlar negatif, skor 3 olanlar pozitif kabul edildi. Skor 2 olan olan hastalardan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile incelenerek bakılmış sonucuna göre pozitif ya da negatif kabul edildi. Cerrahi tedavi sonrasında aldıkları kemoterapi rejimleri Tıbbi Onkoloji poliklinik notlarında yer alan KT bilgileri ve sistemde yer alan KT raporları kontrol edilerek kaydedildi. Radyasyon Onkolojisi poliklinik notlarına bakılarak RT alıp almadığı araştırıldı. Hormon pozitif olan hastalarda aldıkları hormonoterapi bilgileri poliklinik notları ve sistemde yer alan ilaç raporlarına bakılarak kaydedildi. Hastaların nüks olup olmadığı poliklinik kontrollerinde alınan notlar ve yapılan PET BT meme ultrasonu, mamografi gibi görüntüleme raporları kontrol edilerek nüks bilgisi ve nüks yeri not edildi. Genel sağ kalım tanı anından eksitus tarihine veya çalışmanın bitirildiği tarihe kadar olan süre, hastalısız sağ kalım operasyondan sonra lokal nüks/uzak metastaz veya ölüme kadar olan süre olarak hesaplandı. Hastaların Mia-Med sisteminden T.C kimlik numaralarına ulaşılarak hastane kayıtları, ölüm bildirim

sistemi ve e-nabız sistemi üzerinden son kontrol tarihleri, sağ olup olmadıkları ve eksitus olması durumunda hangi tarihte vefat ettiği bilgilerine ulaşıldı.

Bulgular IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) 22.0 programı vasıtası ile değerlendirildi. Hastalısız sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi, çeşitli faktörlerin hastalısız sağkalıma etkisini değerlendirmek için tek yönlü değerşken analizi Logrank testi ile yapıldı. Hastalısız sağkalıma etkili faktörler Cox regresyon analizinde tek değerşkenli analiz ile değerlendirildi. $P < 0,2$ olan faktörler çok değerşkenli (multivariated) analize dahil edilerek bağımsız prognostik faktörler incelendi. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında $p < 0,05$ değereri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamasına bakıldığında medyan yaş 52,7 olarak saptanmış olup, minimum yaşın 22 maksimum yaşın 78,9 olduğu görülmüştür. Katılan hastaların vücut kitle indeksleri ortalaması 27,7 olarak saptanmış olup, minimum 18,3 maksimum 45,1 olduğu görülmüştür. 61 hasta premenopozal (%31,7) 131 hastanın ise postmenopozal (%68,2) dönemdedir. Tümör lokalizasyonu sağda 95 hasta (%49,4) solda 97 hasta (%50,6) olmak üzere neredeyse eşit sayılardadır.

Hastaların tümör boyutlarının ortalamasına bakıldığında 21 mm ortalama saptandı, en büyük tümör boyutu 130 mm, en küçük boyut ise 2 mm idi. Operasyon preparatlarının histolojik özelliklerine bakıldığında en sık görülen alt tipin invaziv duktal karsinom olduğu görüldü. 181 hasta (%94,3) invaziv duktal karsinom, 11 hasta (%5,7) ise diğer alt tiplerden olduğu saptandı. Patolojik grade'lere bakıldığında 129 hastanın grade 3 (%67,2), 51 hastanın grade 2 (%26,6), 12 hastanın ise grade 1 (%6,2) olduğu saptandı.

Operasyon patolojileri incelendiğinde ER pozitif 130 hasta (%67,7), ER negatif 62 (%32,3), PR pozitif 99 hasta (%51,6), PR negatif 93 hasta (%48,4) hasta tespit edildi. IHC yöntemiyle bakılan HER2 boyanma oranı +2 olan 35 hasta (%18,2), +3 olan 157 hasta (%81,3) tespit edildi. Lenfatik invazyonu olan 54 hasta (%28,1), venöz-vasküler invazyonu olan 11 hasta (%5,7), perinöral invazyonu olan 31 hasta (%16,1) tespit edildi. Ki-67 için medyan yüzdesi %32 (%4-80) olarak tespit edilmiştir.

Hastalara uygulanan cerrahi türlerine baktığımızda meme koruyucu cerrahi yapılan 164 hasta (%85,4), mastektomi yapılan ise 28 hasta (%14,6), tespit edildi. Aksilla diseksiyonu yapılan 87 hasta (%45,3) hasta olduğu görüldü. Cerrahi sınır invazyonu olan ise 9 hasta (%4,7) tespit edildi. TNM evrelemesine göre T1 tümörü olan 91 hasta (%47,3), T2 tümörü olan 85 hasta (%44,2), T3 tümörü olan 13 hasta (%6,7), T4 tümörü olan ise 3 hasta (%1,5) hasta tespit edildi. Lenf nodu pozitifliği olan 95 hasta (%49,4), lenf

nodu negatif olan ise 97 hasta (%50,6) hasta tespit edildi. Patolojik evreleri incelendiğinde evre 1 65 hasta (%33,9), evre 2 88 hasta (%45,8), evre 3 ise 39 hasta (%20,3) hasta olduğu görüldü. (Tablo-6).

Tablo-6: Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

		N=192	%
Yaş	Medyan (min-max), yıl	52,7	(22,0-78,9)
BMI	Medyan (min-max), kg/m ²	27,7	(18,3-45,1)
Menapoz durumu	Pre-menopozal	61	31,7
	Post-menopozal	131	68,2
Lateralite	Sağ	95	49,4
	Sol	97	50,6
Cerrahi tipi	Meme Koruyucu Cerrahi	164	85,4
	Mastektomi	28	14,6
Axilla diseksiyonu	Var	87	45,3
	Yok	100	52,1
	Bilinmiyor	5	2,6
Patolojik tümör boyutu(mm)	Medyan (aralık) mm	21,0 (2-130)	
Grade	1	12	6,3
	2	51	26,6
	3	129	67,2
Histotip	IDC	181	94,3
	Diğer	11	5,7
Ki67	Medyan (aralık), %	32 (4-80)	
ER	Pozitif	130	67,7
	Negatif	62	32,3
PR	Pozitif	99	51,6
	Negatif	93	48,4
HER2	IHC ile +2 pozitif	35	18,2
	IHC ile +3 pozitif	157	81,8
Perinöral invazyon	Var	31	16,1
	Yok	156	81,3
	Bilinmiyor	5	2,6

Lenfatik invazyon	Var	54	28,1
	Yok	133	69,3
	Bilinmiyor	5	2,6
Venöz-vasküler invazyon	Var	11	5,7
	Yok	176	91,7
	Bilinmiyor	5	2,6
Cerrahi sınır invazyonu	Var	9	4,7
	Yok	183	95,3
pT	1	91	47,3
	2	85	44,2
	3	13	6,7
	4	3	1,5
pN	Negatif	97	50,6
	Pozitif	95	49,4
Patolojik Evre	1	65	33,9
	2	88	45,8
	3	39	20,3

Adjuvan kemoterapi bilgileri incelendiğinde ağırlıklı olarak antrasiklin + taksan bazlı rejimler verildiği görüldü. Antrasiklin + taksan bazlı 139 hasta (%72,3), sadece antrasiklin bazlı 29 hasta (%15,1), taksan bazlı 21 hasta (%10,9), antrasiklin ya da taksan bazlı tedavi almayan 3 hasta (%1,5) hasta tespit edildi. Trastuzumab alma süresi 6 aydan kısa olan 11 hasta (%5,7), 6 aydan uzun olan ise 181 hasta (%94,3) hasta mevcuttu. Hastaların aldığı endokrin tedaviler incelendiğinde ise endokrin tedavi alan 127 hasta olduğu görüldü. Bunların 27 si tamoksifen (%21,3), 71'i aromataz inhibitörü (%55,9), 29 hastada (%22,8) ise tamoksifenden aromataz inhibitörüne geçiş yapıldığı görüldü. (Tablo-7).

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların adjuvan tedavileri

		N=192	%
Adjuvan Kemoterapi	Var	192	100
	Yok	0	0
Adjuvan kemoterapi rejimleri	Antrasiklin + Taksan	139	72,3
	Antrasiklin Bazlı	29	15,1
	Taksan Bazlı	21	10,9
	Non-antrasiklin non-taksan	3	1,5
Adjuvan trastuzumab	Var	190	98,9
	Yok	2	1,1
Adjuvan Trastuzumab süresi	≤ 6 ay	11	5,7
	>6 ay	181	94,3
Adjuvan RT	Yok	37	19,3
	Var	155	80,7
Adjuvan endokrin tedavi	Var	127	66,1
	Yok	65	33,9
Endokrin tedavi	Tamoksifen	27	21,3
	Aromataz inhibitörü	71	55,9
	Tamoksifen- aromataz inhibitörü değişimi yapılan	29	22,8

Hastaların takip bilgileri incelendiğinde nüks olan toplamda 32 hasta olduğu görüldü. Bu hastaların dokuzu lokal (%28,1), 23'ü uzak metastaza (%71,9) sahipti. Metastazdan biyopsi alınıp alt tipi belirlenebilen sadece 7 hasta bulundu. Bunların sadece 1 tanesi luminal grup nüksü olurken 6 nüks tekrar HER2 pozitif olarak nüks ettiği görüldü. Takipte 26 hastanın eksitus olduğu görüldü. (Tablo-8).

Tablo-8: Çalışmaya dahil edilen hastaların takip bilgileri

		N=192	%
Nüks	Lokal	9	28,1
	Uzak metastaz	23	71,9
Nüks subtipi	Luminal	1	3,1
	HER2	6	18,7
	TNBC	0	0
	Bulunamayan	25	78,1
	Mevcut durum	Ölü	26
	Yaşayan	166	86,5

Hastaliksız sağkalıma etki eden faktörler içerisinde patolojik evre ve operasyon patolojisi Ki-67 yüzdesi tek değişkenli (univariate) analizde $p < 0,2$ altında sonuçlandırıldığı için çok değişkenli analize dahil edildi. Çok değişkenli analiz sonrası $p < 0,05$ olan sonuçlar anlamlı kabul edildi. Yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde hastaliksız sağkalımı patolojik evrenin ve Ki-67 yüzdesinin medyan 32 olarak alındığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilediği görüldü. (Tablo-9)

Ki-67 medyan değeri 32 olarak alınarak log-rank testi ile karşılaştırıldı ($Ki-67 \leq 32$ vs. > 32), hastaliksız sağkalım üzerinde anlamlı fark saptandı ($p=0.03$) (Şekil-4).

Evresi 1 olan hastalar ile 2-3 olan hastalar log-rank testi ile karşılaştırıldı. Hastaliksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak fark elde edildi ($p=0,001$) (Şekil-5).

Operasyon HER2 IHC durumunun +2 ve +3 olması tek değişkenli analizde $p=0,126$ olarak sonuçlandı. Çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde ise $p=0,123$ bulundu, anlamlı kabul edilmedi. Hormon status durumu tek değişkenli analizde $p=0,116$ bulunduğu için çok değişkenli analiz ile değerlendirildi. Çok değişkenli analizde $p=0,304$ olarak sonuçlandı, anlamlı kabul edilmedi. (Tablo-9).

Ki-67 indeksinin optimal değeri bulunması için ROC eğrisi ile incelendi. 32 medyan değer olarak bulundu. ROC AUC değeri 0,659, sensitivite %70, spesifite %56,6 olarak tespit edildi (Şekil-6).

Tablo-9: DFS için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz değerlendirmesi

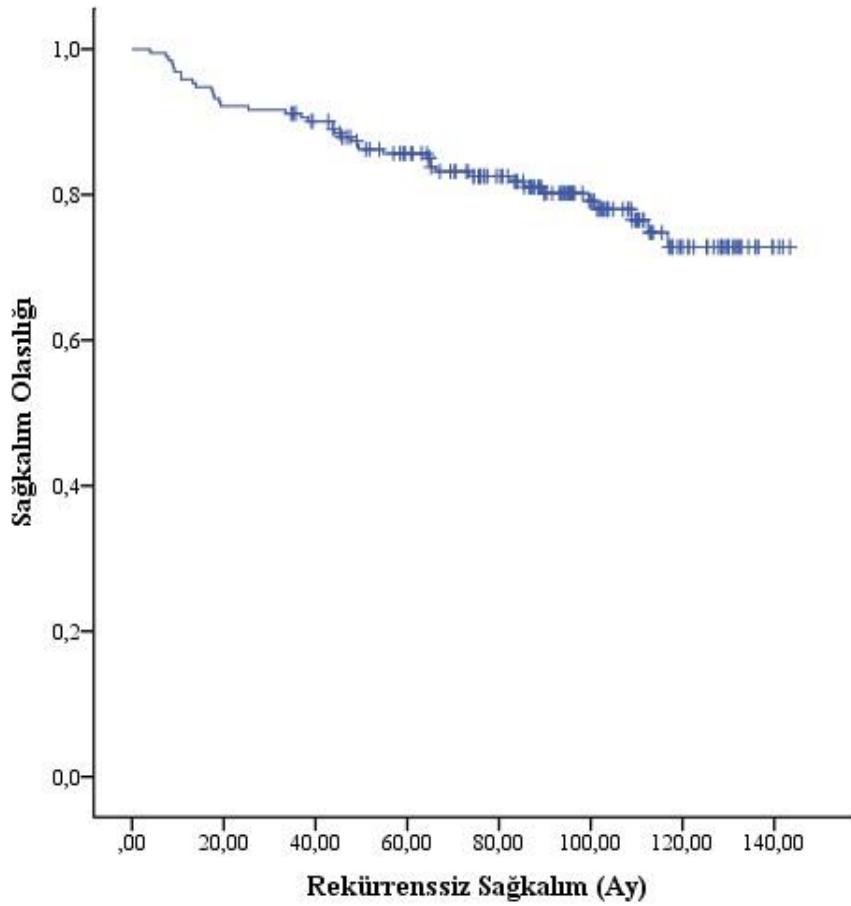
Faktör	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz			
	HR	GA	P	HR	GA	P	
Yaş	Yıl	0,998	0,972- 1,026	0,904			
VKİ	≤ 30 vs >30	1,024	0,465- 2,255	0,953			
Menapoz durumu	Pre-men. (R) vs. post-men.	0,879	0,463- 1,669	0,694			
Lateralite	Sağ (R) vs.sol	1,124	0,604- 2,090	0,713			
Cerrahi tipi	MKC (R) vs. Mastektomi	1,066	0,447- 2,542	0,886			
Histotip	IDC (R) vs. Diğer	0,782	0,188- 3,242	0,734			
Grade	1(R) vs. 2-3	22,278	0,087- 5723,43	0,273			
	1(R)			0,002			
Evre	2	1,548	0,663- 3,619	0,313	1,2 89	0,549- 3,026	0,55 9
	3	4,040	1,726- 9,456	0,001	4,1 63	1,778- 9,745	0,00 1
Lenfatik invazyon	Yok (R) vs. Var	1,494	0,787- 2,834	0,220			
Vasküler invazyon	Yok (R) vs. Var	0,352	0,048- 2,563	0,303			
Perinöral invazyon	Yok (R) vs. Var	0,894	0,375- 2,131	0,801			
Hormon status	Negatif (R)vs. pozitif	0,605	0,323- 1,133	0,116	0,7 1	0,370- 1,364	0,30 4
HER2 IHC durumu	2(R) vs. 3	0,569	0,276- 1,172	0,126	0,5 60	0,268- 1,171	0,12 3
Ki67	≤ %32 (R) vs >%32	2,705	1,374- 5,324	0,004	2,9 01	1,464- 5,749	0,00 2
Adjuvan KT	Taksan içeren rejim (R) vs. diğerleri	1,081	0,528- 2,214	0,832			
Adjuvan trastuzumab	≤ 6 ay (R) vs >6 ay	0,379	1,148- 0,970	0,043			

Kaplan - Meier analizi ile bakılan rekürrenssiz sağ kalımda medyan değer 120,3 ay olarak sonuçlandı. 32 hastada nüks görüldü. 9 hastada lokal nüks görülürken 23 hastada uzak metastaz tespit edildi (Şekil-2).

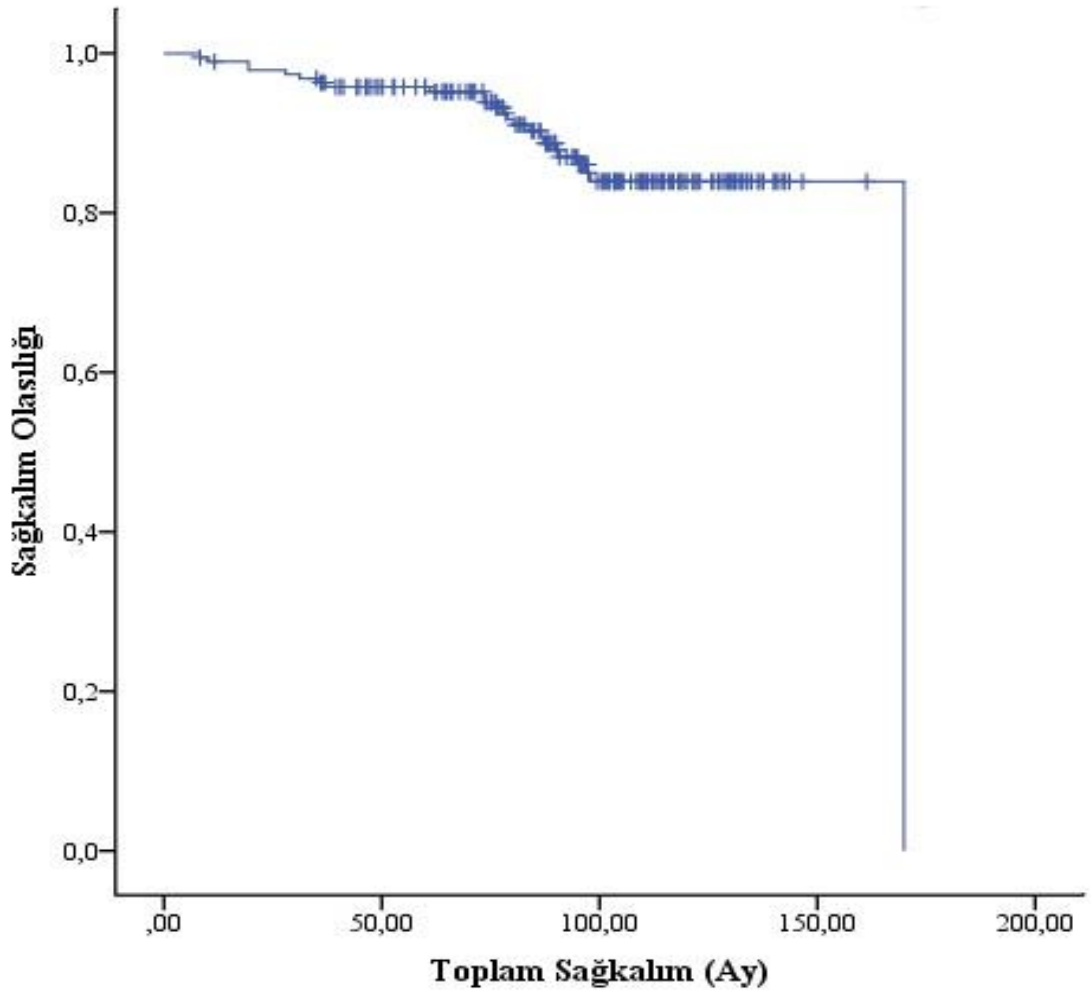
Rekürrenssiz sağ kalım 3. Yılda %91,1, 5. Yılda %85,7, 10. Yılda %72,8 olarak tespit edildi (Şekil-2).

Kaplan - Meier analizi ile bakılan toplam sağ kalımda medyan değer 153,6 ay olarak sonuçlandı (Şekil-3).

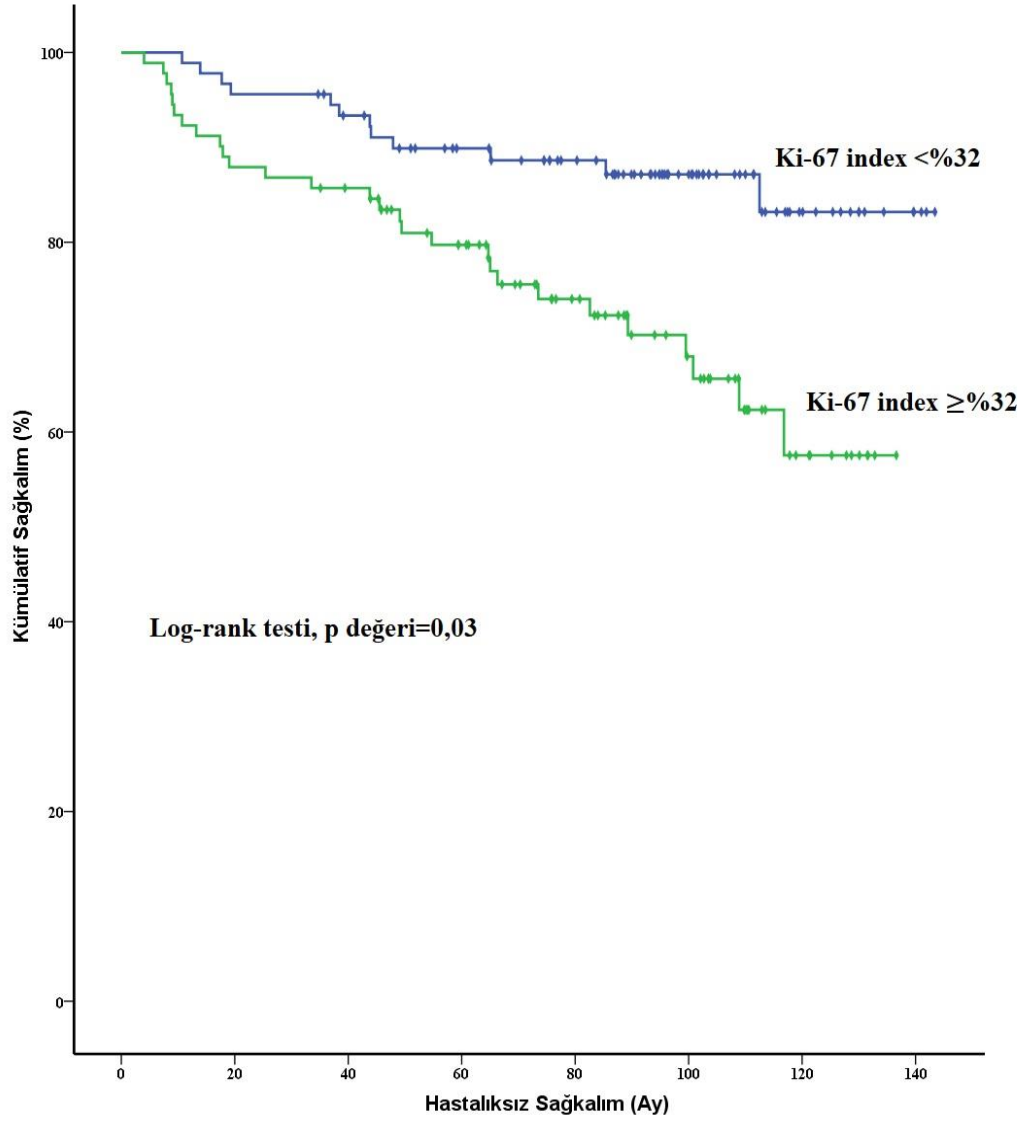
Toplam sağ kalım analizinde, 192 hastadan 26'sında eksitus görüldü (%13,5). Toplam sağ kalım 3. Yılda %96,3, 5. Yılda %95,8, 10. Yılda %83,9 olarak tespit edildi (Şekil-3).



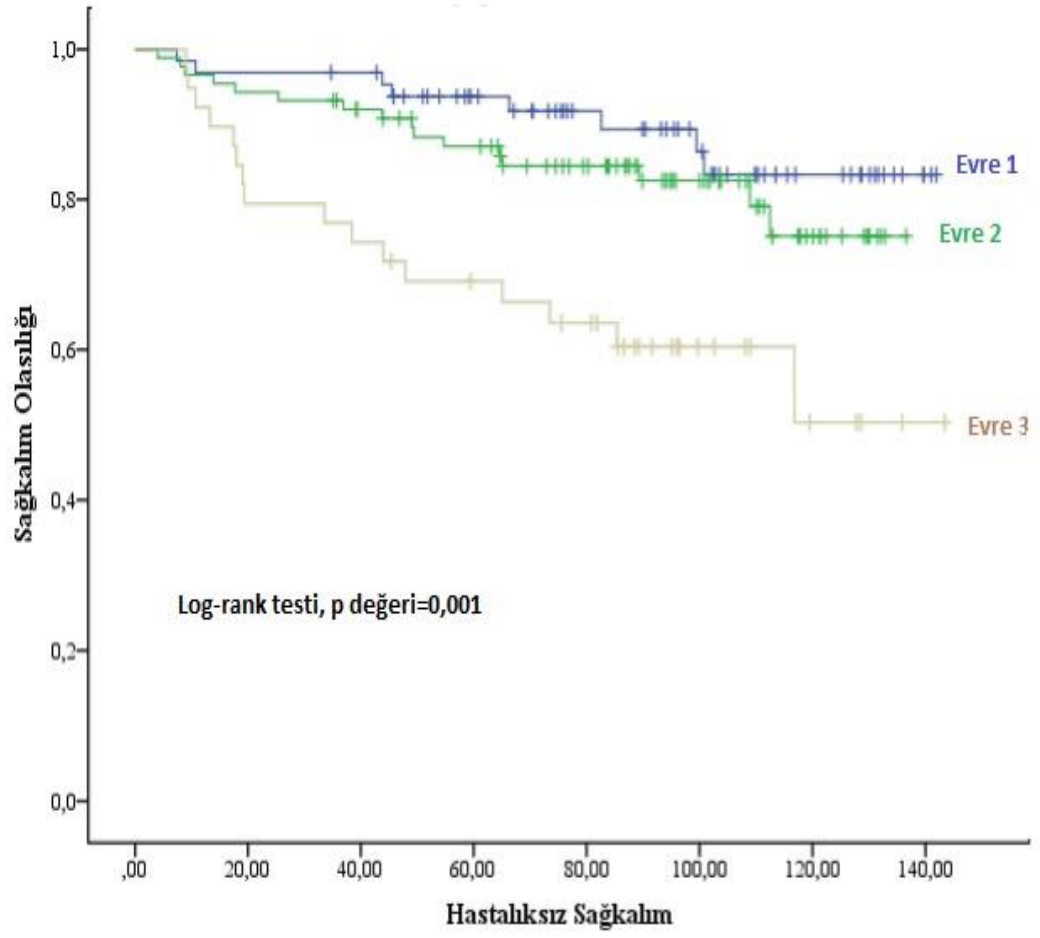
Şekil-2: Kaplan Meier yöntemi ile rekürrenssiz sağkalım eğrisi



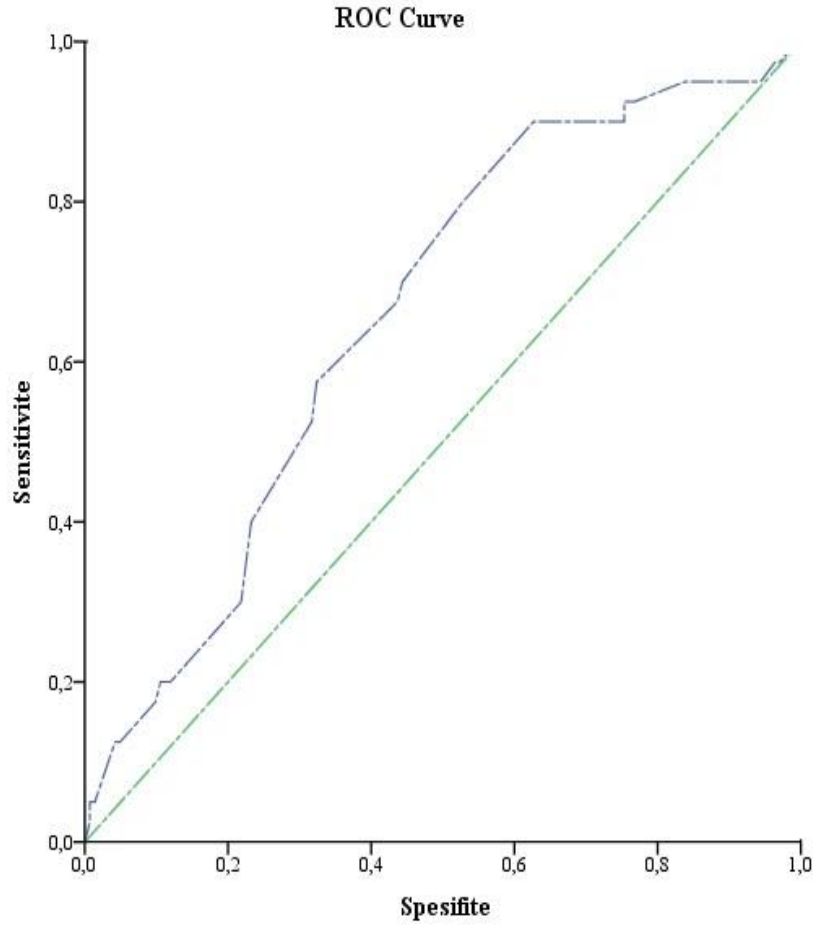
Şekil-3: Kaplan Meier yöntemi ile toplam sağkalım eğrisi



Şekil-4: Ki-67 indeksinin hastaliksız sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri



Şekil-5: Evrenin hastaliksız sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri



Şekil-6: Ki-67 indeksinin ROC eğrisi ile incelenmesi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri ülkemizde ve dünyada kadınlar için en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türü olmakla beraber tüm kanser kaynaklı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (6). Ülkemizde meme kanseri görülme sıklığı son yıllarda 2,5 kat kadar artış göstermiştir (7). Toplumda farkındalığın artışı, kanser taramaları ile erken tanı imkanının gelişmesi ve özellikle hedefe yönelik tedavilerdeki yeni gelişmeler ile meme kanseri global olarak halen üzerinde pek çok çalışma yapılan ve kılavuzlar oluşturulan önemli bir sağlık sorunudur.

Meme kanseri farklı histolojik ve moleküler özellikler barındıran, klinik özellikleri tedavi yaklaşımları tedavi yanıtı farklı olan heterojen bir hastalıktır (55). Moleküler sınıflamaya göre temelde 4 ayrı grupta incelenen meme kanserinin çalışmamızda diğer türlere göre daha agresif seyirli olduğu bilinen ve hedefe yönelik tedavilerin sık kullanımı olan HER2 pozitif grubun özellikleri araştırılarak sağkalıma etkili olabilecek faktörleri incelendi.

Çalışmamızda hastaların ortanca yaşı 52,7 olarak tespit edilmiştir. Varol ve ark. tarafından 81 tane HER2 pozitif meme kanseri hastasının alındığı 2014 senesinde yayınlanan çalışmada ortalama teşhis yaşı 52 olarak saptanmıştır (98). ABD’de 2002 senesinde Cimprich ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 105 vakanın ortalama teşhis yaşı 53 olarak saptanmıştır (99). Cluze ve ark. tarafından 2009 yılında Fransa’ da yapılmış 4791 invaziv meme kanserinin dahil edildiği araştırmada ortalama tanı yaşı 60 bulunmuştur (100). Çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumludur. Tanı yaşının sağkalım üzerinde etkisi olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur ancak burada özellikle 35 yaş altı tanı alan hastaların daha kötü prognoza sahip olabileceği gösterilmiştir (78). Çalışmamızda ortalama tanı yaşının sağkalıma etkisi gösterilememiştir. ($p=0,904$). Ortalama tanı yaşının yüksek olması anlamsız sonucu açıklayabilir.

Çalışmamızda hastaların vücut kitle indeksleri incelenerek 30 ve altında olan hastalar ile 30’un üzerinde olan hastalar karşılaştırıldı. Chan ve

ark. 2014 yılında yapılmış toplam 231.075 hastayı kapsayan metaanalizinde vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan hastalarda daha kötü sağkalım ile ilişkili olarak bulunmuştur (101). 2012 yılında Cheragni ve ark. yaptığı 71.216 hastayı kapsayan metaanalizde premenopozal olan hasta grubunda vücut kitle indeksinin sağkalım üzerinde etkisi olmadığı, postmenopozal olan grupta ise minimal etkili olduğu saptanmıştır (102). Bu büyük metaanaliz çalışmalarına bakıldığında vucüt kitle indeksinin kötü sağkalım üzerindeki etkisi net değildir. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p=0,953)

Çalışmaya katılan hastaların 131'inin postmenopozal (%68,2), 61'inin ise premenopozal dönemde olduğu saptandı. Hastaların menopoz durumlarının sağkalıma istatistiksel olarak farklılık yaratmadığı görüldü. (p=0,694).

Meme kanserinde lateraliteye bakıldığında bizim çalışmamızda 97 sol, 95 hasta sağ olmak üzere sol\sağ oranı 1,02 olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında in situ ve invaziv karsinom toplam ele alındığında genelde sol memede kitle görülme sıklığı daha fazla olup, Amerikada 250,00'den fazla hastanın dahil edildiği SEER çalışmasında sol memede kitle görülme sıklığının sağ memeye göre %5 daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada invaziv hastalık görülmesi açısından lateralitenin önemli bir farklılık olmadığı, daha çok in situ tümör görülmesi açısından anlamlılığın daha yüksek olduğu saptanmıştır (103). 2019 yılında Güney Afrikada yapılan 1482 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise %55,3 sol meme kanseri, %44,7 sağ meme kanseri olduğu saptanmış olup laterallik ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (104). 2022 yılında Al Saad ve ark. yaptığı çalışmada ise sağ\sol oranı 1,06 olarak bulunmuştur, çalışmamızda olduğu gibi benzer oranlarda saptanmıştır. (105). Literatürde farklı çalışmalar olmakla beraber çalışmamızda ise lateralite oranlarında belirgin farklılık ve lateralite ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. (p=0,713). Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ve sadece invaziv kanseri olan hastaların dahil edilmiş olması bu sonucu açıklayabilir.

Hastaların operasyon patolojilerinde histojik tipi incelendiğinde literatüre uygun olarak çalışmamızda IDC olan hastaların çoğunlukta olduğu saptandı (%94,3) (50).

Hastaların operasyon patolojilerinde histolojik grade, hormon pozitifliği durumu, HER2 IHC yöntemi ile pozitiflik durumu, Ki-67 indeksi, lenfatik vasküler perinöral invazyon durumları ve evresi incelendi. Kurebayashi ve ark. 2015 yılında 78 HER2 pozitif hasta üzerinde yaptığı çalışmada %44 ER pozitif %29 hastanın ise PR pozitif olduğu saptanmıştır. ER pozitif olan hastalar negatif olan hastalar ile karşılaştırıldığında sağkalım üzerinde anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (106). 2009 yılında 102 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ER pozitif 49 (%48) PR pozitif ise 53 hasta (%52) olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ER pozitif olan 130 hasta (%67,2) PR pozitif ise 99 hasta (%51,6) hasta olduğu görülmüştür. Hormon pozitifliğinin sağkalım üzerinde istatistiksel olarak net anlamlılık sağlanamamıştır. Çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Kurebayashi ve ark. yaptığı çalışmada HER2'nin IHC yöntemi ile pozitiflik düzeyi +2 olan hastalar +3 olanlar ile kıyaslanmış olup belirgin sağkalıma etkisi saptanamamıştır (106). Bizim çalışmamızda ise $p=0,126$ olup benzer şekilde sonuçlanmıştır. Yapılan çok değişkenli analizde ise hastalığın evresi ile birlikte değerlendirildiğinde $p=0,123$ bulunmuş olup anlamlı kabul edilmemiştir. Bu sonuç IHC +3 saptanan grubun daha ileri evredeki hastaları içerdiği IHC +3 bulunmasının tek başına sağkalıma bağımsız etkili bir faktör olarak değerlendirilemeyeceği şeklinde yorumlanabilir.

Operasyon patolojisinden baktığımız bir diğer değer olan histolojik grade tümör dokusunun farklılaşma derecesini ifade etmektedir. Uluslararası olarak en yaygın kullanılan, Nottingham sistemi olarak da bilinen Nottingham kombine histolojik gradedir. Nottingham derecelendirme sistemi; tübül veya gland oluşumu derecesi, nükleer pleomorfizm ve mitotik sayım olmak üzere tümörün üç morfolojik özelliğın değerlendirilmesine dayanmaktadır. İnvaziv meme kanserlerinde prognozun güçlü bir öngördürücüsüdür, histolojik grade arttıkça erken rekürrens riskinin arttığı ve sağkalımın azaldığı gösterilmiştir

(107). Bizim çalışmamızda grade 3 129 hasta (%67,2) grade 2 51 hasta (%26,6) grade 1 ise 12 hasta (%6,3) bulunmaktaydı. Grade 1 olan hastalar ile 2 ve 3 olan hastalar karşılaştırıldığında sağkalıma anlamlı etkisini saptayamadık. (p=0,273). Bu sonuç HER2 pozitif grubun yapısı gereği yüksek dereceli olan bir subtipi olması ile açıklanabilir.

2019 yılında yayınlanan Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzunda Ki-67 indeksi medyanı üzerinde bir konsensus sağlanamamıştır. %10'un altında olması düşük, %30 un üzerinde olması yüksek Ki-67 olarak düşünülmesine rağmen her merkezin kendine ait Ki67 medyanını belirlemesi önerilmiştir. Ki67 indeksi çoğunlukla histolojik kesitlerde ölçülür ve boyanmış invaziv karsinom hücrelerinin yüzdesi olarak tanımlanır. Ki67 eksprese eden tümör hücrelerinin yüzdesi, tümör dokusundaki mitotik döngüde olan hücrelerin yüzdesini yansıtır (108). Ki-67 değeri bu histolojik kesitleri değerlendiren merkeze göre kısmen sübjektif değer taşımaktadır. Ki-67 kanser hücrelerinin proliferatif aktivitesi tarafından kemoterapiye verilen yanıtın değiştirilebileceği için tedavi rejimini şekillendirmede faydalı bir işaretleyici olarak hizmet edebilir (109). Ki-67 indeksi ve meme kanseri ile yapılan çalışmalara bakarsak literatürde HER2 pozitif ve TNBC grubunda daha yüksek Ki-67 indeksleri olduğu görülmektedir. Hashmi ve ark. 2019 yılında yaptığı çalışmada en yüksek Ki-67 değerleri TNBC grubunda saptanmış olup hastaların %63,7 sinin Ki-67 indeksinin %45 in üzerinde olduğu saptanmış. HER2 pozitif grupta %45,1 hastanın Ki-67 değeri %45 in üzerinde olup luminal B grupta bu oran %32 ve luminal A grupta %16,2 olarak bulunmuştur (110).

Bir başka metaanalizde 64,196 hastayı içeren geniş çaplı bir çalışmanın sonuçlarına göre; Ki-67 indeksinin %25'in üzerinde olması meme kanseri hastalarında genel sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktördür (111). 1990 ila 2010 yılları arasında yapılan bir randomize kontrollü deney örneklerini analiz eden bir meta-analiz, Ki-67'nin bağımsız prognostik değerini doğrulamıştır (112). 2021 yılında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan 124 HER2 pozitif hastanın alındığı çalışmada Ki-67 medyan düzeyi %41,6 olarak bulunmuştur (113). Bizim çalışmamızda Ki-67

medyan değeri %32 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan 192 hastanın Ki-67 değerinin 32'nin altında ya da eşit olması, 32'nin üzerinde olması ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmiştir. ($p=0,004$). Medyan değerin yüksek olarak bulunması literatürde olduğu gibi hasta grubunun HER2 pozitif hasta grubundan olması ile açıklanabilir. Literatüre uygun olarak yüksek Ki-67 değerinin prognostik olarak kötü sağkalım ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır.

Hastaların operasyon patolojilerinden lenfatik vasküler ve perinöral invazyon olup olmadığına bakıldı. %28,1 hastada lenfatik, %16,1 hastada perinöral ve %5,7 hastada vasküler invazyon saptandı. Bu invazyonların sağkalıma etkisi olmadığı görüldü. Kurebayashi ve ark. yaptığı çalışmada lenfovasküler invazyonun sağkalıma etkisi bakılmış olup anlamlı farklılık saptanmamıştır (106). Yine 2021 yılında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan 124 HER2 pozitif hastanın alındığı çalışmada da lenfovasküler ve perinöral invazyon durumunun sağkalım üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür (113). Ustaalioğlu ve ark. yaptığı çalışmada evresi 1A olan ve çoğu luminal gruptan oluşan meme kanseri hastalarında PNI ile hastalısız sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır (114). Literatürde anlamlı sonuç elde eden çalışma olsada, hasta örneklemi farklı olduğundan çalışmamızda anlamlı sonuç elde edilememiş olabilir.

Hastalığın evresinin ileri olmasının sağkalımı kötü etkilediği literatürde pek çok çalışmada kanıtlanmıştır (115). Bizim çalışmamızda TNM sınıflamasına göre evre 1 65 hasta (%33,9) evre 2 88 hasta (%45,8) evre 3 39 hasta (%20,3) bulunmakta idi. Evre 1 olan hastalarda ortalama genel sağkalım $129,28 \pm 4,22$ ay, Evre 2 hastalarda $118,001 \pm 4,25$, Evre 3 hastalarda $97,731 \pm 8,94$ ay bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,001$).

1999 ila 2012 seneleri aralığında meme kanserini tanıyan 129 692 adet vakayı inceleyen Lagendijk ve ark. yaptıkları çalışmada toplam sağkalımda MKC grubunda mastektomiye kıyasla daha iyi olduğunu gösteren bulgular saptamışlardır (116). Bu çalışmada genel olarak MKC açısından mastektomiye kıyasla daha iyi bir sağ kalım oranı göstermiş olsa da 50 yaştan

küçük vakalarda, komorbidite sahibi olmayanlarda ve KT verilenlerde mastektomi ile MKC eşite yakın bir benzerlik göstermiştir. Bizim çalışmamızda MKC ve mastektomi karşılaştırıldığında sağkalıma belirgin etkisi saptanamamıştır ($p=0,886$).

HER2 pozitif olan grupta antrasiklin bazlı ve taksan bazlı rejimlere karşı daha iyi yanıtlar elde edildiği bilinmektedir (117). Erken evre meme kanseri için optimal adjuvan kemoterapi seçimi için hazırlanan ASCO Klinik Uygulama Kılavuzu'nda antrasiklin bazlı rejimlere taksan eklenmesinin antrasiklin bazlı rejimlere üstün olduğu belirtilmiştir (118). Çalışmamızda 139 hastanın (%72,3) antrasiklin ve taksan içeren rejim, 29 hastanın (%15,1) sadece antrasiklin, 21 hastanın sadece taksan (%10,9) aldığı görüldü. Hastaların aldığı KT rejimlerinin sağkalıma etkisinin olmadığı saptandı. ($p=0,832$).

HER2 pozitif hastalarda adjuvan trastuzumab tedavisinin genel ve hastalısız sağkalım sürelerini arttırdığı HERA ve NSABP B31 çalışmalarıyla kanıtlanmıştır (119,120). Trastuzumab süresi ile ilgili literatürde farklı çalışmalar mevcut olup FinHer isimli çalışmada 1 yıllık Trastuzumab ile 9 haftalık Trastuzumab tedavisinin aynı etkinlikte olduğu gösterilmiştir (120). Bu çalışmada KT rejimi olarak dosetaksel ve vinorelbin verilen gruplar birbiriyle karşılaştırılmış olup bizim çalışma grubumuzda vinorelbin alan hasta bulunmamaktadır. 2016 yılında Özen ve ark. yaptığı erken evre, lenf nodu negatif olan HER2 pozitif meme kanseri hastalarında 9 haftalık trastuzumab tedavisi ile 1 yıl trastuzumab tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada antrasiklin+taksan bazlı kemoterapi rejimleri kullanılmış olup her iki grup arasında benzer sağkalım olduğu görülmüştür(121). Bizim çalışmamızda kalp yetmezliği nedeniyle kesilen ve trastuzumab süresi tamamlanamadan eksitus olan toplamda 11 hastanın 6 aydan kısa süreli trastuzumab aldığı görüldü. 181 hastanın ise 1 yıl süreyle trastuzumab tedavisi aldığı görüldü. İstatiksel olarak tek değişkenli analizde 1 yıl trastuzumab alan hastaların sağkalımının daha iyi olduğu görüldü. ($p=0,043$). Multivariated analiz ile değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda da literatürde olduğu gibi trastuzumab

süresinin sağkalıma etkisi açısından net bir sonuca varılamamıştır. Bu sonuç trastuzumab süresinin tek başına bağımsız prognostik faktör olarak sağkalıma etkili olmadığı, aldığı KT rejimleri ve çalışmaya alınan hastaların özellikleri ile beraber olarak sağkalım üzerinde etkisinin değişebileceği şeklinde yorumlanabilir. Daha geniş hasta grupları içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Hastalarımızın takipte nüks bilgilerine bakıldığında 192 hasta içerisinde 32 hastanın nüks olduğu görülmüş olup, bunların 23'ü uzak metastaz 9 hastada ise lokal nüks görüldü. Altı hastanın HER2 pozitif subtipinde nüks olduğu, bir hastanın ise luminal B subtipinde nüks olduğu görüldü. Hasta sayısının yetersizliği nedeniyle anlamlı istatistiksel sonuçlara ulaşılamadı.

Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli olması kısıtlılık oluşturmaktadır. Poliklinik notlarındaki veri yetersizliği nedeniyle klinik takipte hastaların ilaç yan etkileri ayrıntılı olarak incelenememiştir. Literatürde var olan farklı sonuçların nedenlerinin ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda hastayı kapsayan ileri araştırmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak tanı anında nonmetastatik adjuvan kemoterapi almış HER2 pozitif hastaları değerlendirdiğimiz retrospektif çalışmamızda araştırılan klinikopatolojik verilerden hastalığın evresinin ileri olması ve Ki-67 indeksinin %32 nin üzerinde olmasının sağkalıma etki eden bağımsız kötü prognostik faktörlerden olduğu saptandı. Tanı anında yüksek evrelerde olan hastalar ve yüksek Ki-67 indeksine sahip olan hastaların izleminde yakın takip gerekmektedir. HER2 pozitif olan grup diğer alt gruplara göre kısmen daha az sıklıkta görüldüğünden ve daha agresif seyrettiğinden daha geniş serilerde ileri incelemelerin yapılması faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):31–42.
2. Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *Eur J Breast Health.* 2019 ;15(3):141–6.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanseri İstatistikleri 2017.
4. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 20;353(16):1659–72.
5. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2014;17(1):3–9.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
7. Özmen V, Dağoğlu N, Dede İ, et al. Turkish Ministry of Health, 2nd Turkish Medical General Assembly Clinical Oncology Study Group Report. *J Breast Health.* 2016;12(1):9–17.
8. Dogan N, Toprak D. Female breast cancer mortality rates in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2014; (18)15.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
10. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. Vol. 13, *International Journal of Biological Sciences.* 2017.

11. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, et al. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. 2017;165(1):193.
12. Mcpherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of Breast Diseases Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics.
13. Lalloo F, Varley J, Moran A, et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur J Cancer*. 2006;42(8):1143–50.
14. Kurian AW, Ward KC, Howlander N, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2019 20;37(15):1305–15.
15. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, et al. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(3):569–75.
16. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, et al. BRCA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. 2011;22(SUPPL. 6).
17. Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, et al. Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 10;31(26):3191–6.
18. Palacios J, Robles-Frías MJ, Castilla MA, et al. The molecular pathology of hereditary breast cancer. *Pathobiology*. 2008;75(2):85–94.
19. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 ;119(1):13–24.
20. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72(2):107–15.

21. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1972;48(3):605–13.
22. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, et al. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(3):569–75.
23. Shamir ER, Chen YY, Chu T, et al. Pleomorphic and Florid Lobular Carcinoma In Situ Variants of the Breast: A Clinicopathologic Study of 85 Cases With and Without Invasive Carcinoma From a Single Academic Center. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(3):399–408.
24. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 18;356(3):227–36.
25. Makarem N, Chandran U, Bandera E V, et al. Dietary fat in breast cancer survival. *Annu Rev Nutr.* 2013;33:319–48.
26. Winters S, Martin C, Murphy D, et al. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;151:1–32.
27. McTiernan A, Kooperberg C, White E, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Cohort Study. *JAMA.* 2003 10;290(10):1331–6.
28. Macacu A, Autier P, Boniol M, et al. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(2):213–24.
29. Banks E, Beral V, Bull D, et al. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003 9;362(9382):419–27.
30. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: A prospective study of young women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2010;19(10):2496–502.

31. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002 20;360(9328):187–95.
32. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, et al. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin’s disease. *Cancer*. 1997 15;79(6):1203–10.
33. Moynihan TJ. Meme Kanseri, “Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook Türkçesi” (Ed.: Habermann TM, Ghosh AK). (Çev. Ed.: Unal S, Demir AU) „nde. Öncü Yayınevi. Ankara. 2009;19:661-5.
34. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA*. 2014 2;311(13):1327–35.
35. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75–89.
36. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. 2023.
37. Pilgrim S, Ravichandran D. Fine needle aspiration cytology as an adjunct to core biopsy in the assessment of symptomatic breast carcinoma. *Breast*. 2005;14(5):411–4.
38. Niell BL, Freer PE, Weinfurter RJ, et al. Screening for Breast Cancer. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(6):1145–62.
39. T.C. Sağlık Bakanlığı Meme Kanseri Klinik Rehberi 2020.
40. Gultekin M, Ozturk C, Karaca S, et al. Centralization of mammography reporting with mobile trucks: Turkish experience. *Prev Med Rep*. 2018 1;10:317–22.

41. Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009;19(4):195–203.
42. Shao N, Xie C, Shi Y, et al. Comparison of the 7th and 8th edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging systems for breast cancer patients: a Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Cancer Manag Res.* 2019;11:1433–42.
43. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2011;22:vi12–24.
44. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol.* 2005 10;23(29):7350–60.
45. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010 10;28(20):3271–7.
46. Korde LA, Lusa L, McShane L, et al. Gene expression pathway analysis to predict response to neoadjuvant docetaxel and capecitabine for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(3):685–99.
47. <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PI%2F53453>. (Erişim tarihi: 27 Temmuz 2023)
48. Perez AA, Balabram D, Salles M de A, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between histopathological features and age of patients. *Diagn Pathol.* 2014 3;9:227.
49. Meme Kanseri Tipleri (Çeşitleri)
<https://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-kanseri/typleri-cesitleri/> (Erişim Tarihi: 23 Temmuz 2023)
50. Moynihan TJ. Meme Kanseri, “Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook Türkçesi” (Ed.: Habermann TM, Ghosh AK).2009;19:661-6.
51. İlvan ř. Meme Karsinomu Patolojisi. 2006;65–71.

52. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(12):1650–6.
53. Bane AL, Tjan S, Parkes RK, et al. Invasive lobular carcinoma: to grade or not to grade. *Mod Pathol*. 2005;18(5):621–8.
54. Lei L, Yu X, Chen B, et al. Clinicopathological Characteristics of Mucinous Breast Cancer: A Retrospective Analysis of a 10-Year Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155132.
55. Malhotra GK, Zhao X, Band H, et al. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther*. 2010 15;10(10):955–60.
56. Keskin S, Saip P. İnflamatuvar meme kanseri. Vol. 26, *Türk Onkoloji Dergisi*. 2011. p. 94–9.
57. Wingo PA, Jamison PM, Young JL, et al. Population-based statistics for women diagnosed with inflammatory breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 2004;15(3):321–8.
58. Cariati M, Bennett-Britton TM, Pinder SE, et al. “Inflammatory” breast cancer. *Surg Oncol*. 2005;14(3):133–43.
59. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 11;98(19):10869–74.
60. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 17;406(6797):747–52.
61. Choo JR, Nielsen TO. Biomarkers for Basal-like Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2010 28;2(2):1040–65.
62. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, et al. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women

- with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J*. 2009;15(6):593–602.
63. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 20;101(10):736–50.
 64. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med*. 2005 20;353(16):1652–4.
 65. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res*. 2007;9(1):R4.
 66. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 11;98(19):10869–74.
 67. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 2;100(18):10393–8.
 68. Fajdic J, Djurovic D, Gotovac N, et al. Criteria and procedures for breast conserving surgery. *Acta Inform Med*. 2013;21(1):16–9.
 69. Weiss A, Lin H, Babiera G V, et al. Evolution in practice patterns of axillary management following mastectomy in patients with 1-2 positive sentinel nodes. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(2):435–44.
 70. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 12;378(9804):1707–16.
 71. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 1996 23;334(21):1356–61.

72. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001 1;19(5):1539–69.
73. Lee MC, Jagsi R. Postmastectomy radiation therapy: indications and controversies. *Surg Clin North Am*. 2007;87(2):511–26
74. Parida S, Sharma D. Microbial Alterations and Risk Factors of Breast Cancer: Connections and Mechanistic Insights. *Cells*. 2020 28;9(5).
75. Haddad TC, Goetz MP. Landscape of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1408–15.
76. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27–39.
77. Kupstas AR, Hoskin TL, Day CN, et al. Effect of Surgery Type on Time to Adjuvant Chemotherapy and Impact of Delay on Breast Cancer Survival: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(10):3240–9.
78. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004;9(6):606–16.
79. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003 15;21(6):976–83.
80. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019 1;30(10):1541–57.
81. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in

- an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003 15;21(6):976–83.
82. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 20;30(15):1747–9.
 83. Sağlık Bakanlığı, T.C. Sağlık, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, and Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı. “T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1170 ISBN: 978-975-590-771-0.”
 84. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 13;377(2):122–31.
 85. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 365(9472):1687–717.
 86. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 27;378(9793):771–84.
 87. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013 9;381(9869):805–16.
 88. Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol*. 2007 ;18 Suppl 8:viii26-35.
 89. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast

- cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):345–52.
90. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2001 ;2(2):127–37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11252954/> (Erişim tarihi: 16 Şubat 2023)
 91. Elizalde P V., Russo RIC, Chervo MF, et al. ErbB-2 nuclear function in breast cancer growth, metastasis and resistance to therapy. Vol. 23, *Endocrine-Related Cancer*. BioScientifica Ltd.; 2016. p. T243–57.
 92. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 ;14(8):741–8.
 93. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011 6;365(14):1273–83.
 94. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2005 1;23(31):7811–9.
 95. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 8;367(19):1783–91.
 96. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 28;355(26):2733–43.
 97. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-

- year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688–700.
98. Varol U, Cakar B, Yildiz I, et al. Survival analysis of Triple negative and Her-2 positive breast cancer patients: single center report. *J Breast Health* 10: 42-46, 2014.
 99. Cimprich B, Ronis DL, Martinez-Ramos G. Age at diagnosis and quality of life in breast cancer survivors. *Cancer Pract.* 2002;10(2):85–93.
 100. Cluze C, Colonna M, Remontet L, et al. Analysis of the effect of age on the prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 ;117(1):121–9.
 101. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014 ;25(10):1901–14.
 102. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, et al. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(12):e51446.
 103. Weiss HA, Devesa SS, Brinton LA. Laterality of breast cancer in the United States. *Cancer Causes Control.* 1996;7(5):539–43.
 104. Mokone-Fatunla DH, Koto MZ, Becker JHR, et al. Laterality of breast cancer at Dr George Mukhari Academic Hospital. *S Afr J Surg.* 2019;57(3):56.
 105. Al Saad S, Al Shenawi H, Almarabheh A, et al. Is laterality in breast Cancer still worth studying? Local experience in Bahrain. *BMC Cancer.* 2022 10;22(1):968.
 106. Kurebayashi J, Kanomata N, Yamashita T, et al. Prognostic value of phosphorylated HER2 in HER2-positive breast cancer patients treated with adjuvant trastuzumab. *Breast Cancer.* 2015;22(3):292–9.

107. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403–10.
108. Kamranzadeh H, Ardekani RM, Kasaeian A, et al. Association between Ki-67 expression and clinicopathological features in prognosis of breast cancer: A retrospective cohort study. *J Res Med Sci*. 2019;24:30.
109. Alba E, Lluch A, Ribelles N, et al. High Proliferation Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(2):150–5.
110. Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, et al. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC Res Notes*. 2019 23;12(1):605.
111. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, et al. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 ;153(3):477–91.
112. Luporsi E, André F, Spyrtos F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(3):895–915.
113. Baklaci A, Adjuvan tedavi verilen erken evre HER2 pozitif meme kanserli hastalarda sağkalıma etki eden faktörler. 2021.
114. Oven Ustaalioglu BB, Bilici A, Yilmaz BE, et al. Important Factors Affecting Adjuvant Treatment Decision in Stage IA Breast Cancer Patients in Turkey. *Breast Care (Basel)*. 2014;9(2):123–7.
115. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989 1;63(1):181–7.
116. Lagendijk M, van Maaren MC, Saadatmand S, et al. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and

- the influence of prognostic factors in 129,692 patients. *Int J Cancer*. 2018 1;142(1):165–75.
117. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2007;608:1–22.
 118. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018 10;36(23):2433–43.
 119. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* (1979). 1987;235(4785):182–91.
 120. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol*. 2009 1;27(34):5685–92.
 121. Ozen M, Gunduz M, Ates O, et al. Trastuzumab 1-year vs 9-week in early-stage HER2-positive, lymph node negative breast cancer patients. *J BUON*. 2016;21(4):799–808.

EK-1 KISALTMALAR

ER: Östrojen reseptör

PR: progesteron reseptör

HER2: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2

UÜTF: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

VKİ: vücut kitle indeksi

KOK: kombine oral kontraseptif

HRT: hormon replasman tedavisi

SHBG: seks hormon bağlayıcı globülin

BRCA1: meme kanseri duyarlılık geni 1

USG: ultrason

MRG: manyetik rezonans görüntüleme

SPSS: Statistical Package for Social Science

TNM: tümör nod metastaz

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

SLNB: sentinel lenf nodu biyopsisi

AD: aksiller diseksiyon

ALND: aksiller lenf nodu diseksiyonu

HR: hormon reseptörü
EUSEBI: Avrupa Görüntüleme Derneği
DMG: dijital mamografi
KETEM: Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezleri
DCIS: duktal karsinoma in situ
LCIS: lobüler karsinoma in situ
Gy: Gray
MKC: meme koruyucu cerrahi
KT: kemoterapi
RT: radyoterapi
PNI: perinöral invazyon
LVI: lenfovasküler invazyon
AC-T: adriamisin siklofosfamid taksan
TC: docetaksel siklofosfamid
FEC: 5-florourasil epirubisin siklofosfamid
EC: epirubisin siklofosfamid
T-DM1: ado-trastuzumab emtansine
AC-TH: adriamisin siklofosfamid taksan trastuzumab
TCH: docetaksel siklofosfamid trastuzumab
TH: paklitaksel trastuzumab
CMF: siklofosfamid metotreksat 5-Florourasil
AI: aromataz inhibitörü
FISH: floresan in situ hibridizasyon

DFS: hastaliksız sağkalım

OS: genel sağkalım

ESMO: European Society for Medical Oncology

A.B.D: Ana Bilim Dalı

mTOR: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi

CDK: siklin bağımlı kinaz

PTEN: Protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu

CDH1: kadherin 1

STK11: serin treonin kinaz 11

ATM: Ataksi Telenjektazi Mutasyonu

CHEK2: hücre döngüsü kontrol noktası kinaz 2

PALB2: BRCA2 ortağı ve yerini belirleyicisi

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EK-2 TABLOLAR VE ŐEKİLLER

Tablo-1: BIRADS sınıflaması

Tablo-2: Meme kanseri AJCC Anatomik TNM Evrelemesi

Tablo-3: DSÖ Histopatolojik Meme Kanseri Sınıflaması

Tablo-4: İnvaziv meme karsinomlarında HER-2 reseptörünün İHK yöntemle değerlendirilmesi

Tablo-5: Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

Tablo-7: Çalışmaya dahil edilen hastaların adjuvan tedavileri

Tablo-8: Çalışmaya dahil edilen hastaların takip bilgileri

Tablo-9: DFS için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz değerlendirmesi

Şekil-1: Meme Kanseri Gelişimi

Şekil-2: Kaplan Meier yöntemi ile rekürrensiz sağkalım eğrisi

Şekil-3: Kaplan Meier yöntemi ile toplam sağkalım eğrisi

Şekil-4: Ki-67 indeksinin sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri

Şekil-5: Evrenin hastalısız sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri

Şekil-6: Ki-67 indeksinin ROC eğrisi ile incelenmesi

TEŞEKKÜR

Başta beni yetiŐtiren, bu zorlu yolda hiŐbir zaman desteğini esirgemeyen, baŐarılı olmamda en bÜyÜk katkısı olan, parŐası olmaktan her zaman gurur duyduğum çok sevgili aileme;

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkıları olan Sayın Prof. Dr. T¼rkkan Evrensel'e,

alıŐmalar esnasında bilgisi ve tec¼belerinden faydalandığım ağabeyim Uzm. Dr. Ahmet Bilgehan Őahin'e ve verilerin taranmasında bana yardımcı olan Dr. B¼Őra G¼ner Bozdağ'a

Asistanlık hayatımı çekilir kılan, iyi ve k¼t¼ zamanlarımda desteklerini hissettiğim çalışma arkadaŐından öte dostlarım olan Dr. H. İbrahim Bircan, Dr. Y. Can Topçu, Dr. F. G¼ven akır, Dr. Burak Celaledin Korkmaz ve Dr. B¼Őra G¼rb¼z'e

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki ismini sayamadığım diğer t¼m hekim arkadaŐlarıma, hemŐire ve personelimize,

Son olarak hep arkamda duran g¼l¼ kadın duruŐuyla bana her zaman örnekle olmuŐ biricik ablam Merve Öz'e

Saygı, sevgi, minnet ve teŐekk¼rlerimi sunarım.

Dr. Meltem Öz

Bursa, 2023

ÖZGEÇMİŞ

28 Mayıs 1993 tarihinde Bursa'da doğdum. İlkokulu Bursa Yenişehir Aydoğdubey İlköğretim Okulu'nda okudum. Liseyi İnegöl Zeki Konukoğlu Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. 2019 senesinde Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Aynı sene Muş Korkut İlçe Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak göreve başladım. Ağustos 2019'dan beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi Doktor olarak mesleğime devam etmekteyim.