



**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**40 YAŞ ÜSTÜ MEME KANSERİ PROGNOSTİK  
FAKTÖRLERİ VE SAĞKALIM SONUÇLARI**

**Dr. Mahmut Arif YÜKSEK  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**SAMSUN-2021**





**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**40 YAŞ ÜSTÜ MEME KANSERİ PROGNOSTİK  
FAKTÖRLERİ VE SAĞKALIM SONUÇLARI**

**Dr. Mahmut Arif YÜKSEK  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Saim Savaş YÜRÜKER**

**SAMSUN-2021**

## TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini, sabırla ve hoşgörüyü bize aktaran, cerrahi sanatını ve disiplinini öğrendiğim, üzerimde büyük emekleri olan tüm hocalarıma,

Ayrıca tez çalışmamda danışmanlığında başladığım, emekli olmasına rağmen desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Necati Özen'e ve tez danışmanım Doç. Dr. Saim Savaş Yürüker'e,

Tezimin hazırlanması sürecindeki her aşamada bana destek olan ve yol gösteren hocalarımla ve asistan arkadaşlarıma; cerrahi eğitimim sürecinde beraber çalıştığım servis, ameliyathane, poliklinik personellerinin tamamına,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi yorucu asistanlık sürecimde de desteklerini hep yanımda hissettiğim, maddi manevi desteklerini esirgemeyen tüm aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Şubat 2021

Dr. Mahmut Arif YÜKSEK

## BEYAN

“40 yaş üstü meme kanseri prognostik faktörleri ve sağkalım sonuçları” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



## ÖZET

### 40 YAŞ ÜSTÜ MEME KANSERİ PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ VE SAĞKALIM SONUÇLARI

**GİRİŞ:** Hem dünyada hem de ülkemizde meme kanseri kadınlarda insidansı ve mortalitesi en yüksek olan kanserdir. 40 yaş ve üzerinde görülme sıklığı daha fazla olan meme kanserinin seyri de genç hastalardan farklıdır ve bu nedenle farklı değerlendirilir.

**AMAÇ:** Bu çalışmada meme kanseri nedeniyle ameliyat olan 40 yaş ve üstündeki hastaların prognozlarına etki eden faktörleri, sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerini ortaya koymayı planladık. Kliniğimizin sonuçlarını literatürle karşılatırmayı amaçladık.

**HASTALAR VE YÖNTEM:** Çalışmamıza Ağustos 2005-Nisan 2019 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen 1.187 hastayı dahil ettik. Hastaların bilgilerine hastane otomasyon sistemi, Sağlık Bakanlığı on-line veri tabanı, hastaların kendisi veya yakınlarından ulaşıldı. Lokorejyonel nüks, uzak metastaz olması rekürrens olarak kabul edilirken karşı memede yeni bir kanser olması ya da aynı memede farklı bölgede yeni bir kanser çıkması rekürrens olarak kabul edilmedi. Normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi uygulandı. Survive analizi Kaplan-Meier testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizlerde Cox Regression testi kullanıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya dahil edilen 1.187 hastanın 5 yıllık ortalama sağkalım süresi 55,9 (55,2-56,6) ay, hastalıksız sağkalım süresi 52,6 (51,6-53,6) ay olarak bulundu. 5 ve 10 yıllık yaşam analizlerinde her bir kritere tek tek bakıldığında PNI, Her-2/neu, adjuvan KT, yaş gruplarının sağkalım üzerine, adjuvan RT ve yaşın ise hastalıksız sağkalım üzerine anlamlı etkisi olmadığı izlendi. LVI, HR durumu, moleküler subgrup, histopatolojik tanı, Ki-67, tümör boyutu, lenf nodu durumu, patolojik evre ise prognostik faktörler olarak izlendi. Çok değişkenli analizde ise rekürrens açısından grade, PNI, LVI ve PR durumu, mortalite açısından ise LVI ve PR durumu bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu.

**ÇIKARIMLAR:** Meme kanserinde evreleme için kullanılan tümör boyutu, lenf nodu durumu, uzak metastaz durumuna ek olarak diğer prognostik faktörlerin de öneminin olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenler moleküler gruplamada kullanılan HR, Her-2 durumu hem prognostik hem de tedavi belirleyicilik açısından önemlidir. Ki-67'nin kesme değeri standart olmamakla beraber önemli olduğu bilinmektedir. PR durumu ve LVI hem rekürrens hem de mortalite açısından bağımsız prognostik faktörlerdir.

**ANAHTAR KELİMELELER:** 40 yaş ve üstü, meme kanseri, prognoz, sağkalım



## ABSTRACT

### PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL OF BREAST CANCER IN PATIENTS OVER FOURTY YEARS OF AGE

**BACKGROUND:** Breast cancer is the cancer with the highest incidence and mortality in women both in the world and in our country. The prognosis of breast cancer, which is more common at the age of 40 and over, is also different from young patients, and therefore it is differently evaluated.

**OBJECTIVE:** In this study, we planned to reveal the factors affecting the prognosis, and to show the survival time and disease-free survival duration of patients aged 40 and over who underwent surgery for breast cancer. We aimed to compare the results of our clinic with the literature.

**PATIENTS AND METHODS:** We included 1.187 patients who were operated for breast cancer between August 2005 and April 2019 in our study. The information of the patients was accessed through the hospital automation system, the Ministry of Health online database, and the patients themselves or their relatives. While locoregional recurrence and distant metastasis were considered as recurrence, new cancer in the contralateral breast or a new cancer occurring in a different region in the same breast were not considered as recurrence. Normality analysis was performed using the Kolmogorov-Smirnov test. Mann-Whitney U test was used for data that did not conform to normal distribution, and Pearson chi-square test was used to compare qualitative data. Survive analysis was performed with the Kaplan-Meier test. Cox Regression test was used in multivariate analyzes.

**RESULTS:** The 5-year mean survival time and disase-free survival duration of 1,187 patients included in the study was 55.9 (55.2-56.6) months and 52.6 (51.6-53.6) months, respectively. When each criterion was examined individually, in the 5 and 10-year survival analyses, we found that PNI, Her-2/neu, adjuvant chemotherapy, and age groups had no significant effect on survival, and adjuvant RT and age had no significant effect on disease-free survival. LVI, HR status, molecular subgroup, histopathological diagnosis, Ki-67, tumor size, lymph node status, and pathological stage were found as prognostic factors. In multivariate analysis, independent prognostic factors are grade, PNI, LVI and PR status for recurrence, and LVI and PR status for mortality.

**CONCLUSION:** It is understood that other prognostic factors are also important in addition to tumor size, lymph node metastasis, distant metastasis status used for staging in breast cancer. These factors, HR and Her-2 status, using in the molecular grouping are important in terms of both prognostic and therapeutic determinacy. Even if the cut-off value of Ki-67 is not standard, it is also known to be clinical important. PR status and LVI are independent prognostic factors for both recurrence and mortality.

**KEYWORDS:** 40 years and older, breast cancer, prognosis, survival



# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Anatomi.....	2
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4. Risk Faktörleri.....	6
2.4.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri.....	6
2.4.2. Değiştirilebilen risk faktörleri.....	7
2.4.3. Histolojik risk faktörleri.....	8
2.5. Histopatoloji.....	8
2.5.1. Epitelyal Tümörler.....	9
2.5.2. Non-Epitelyal Tümörler.....	10
2.5.3. Filloides Tümörler (Sistosarkoma Filloides).....	10
2.6. Tanı.....	10
2.7. Evreleme.....	12
2.7.1. Primer Tümör.....	13
2.7.2. Bölgesel Lenf Nodları (Klinik Sınıflandırma).....	14
2.7.3. Bölgesel Lenf Nodları (Patolojik Sınıflandırma).....	15
2.7.4. Uzak Metastaz.....	16
2.8. Moleküler Sınıflama.....	17

2.9. Tedavi.....	18
2.9.1. Cerrahi Tedavi.....	18
2.9.2. Cerrahi Dışı Tedaviler.....	20
2.10. Prognostik Faktörler .....	22
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA .....	61
6. SONUÇLAR.....	67
8. EKLER.....	68
8.1. Etik Kurul Onayı .....	68
8.2. Tez Çalışması Orjinallik Raporu .....	69
9. KAYNAKLAR .....	70

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletler
<b>ACS</b>	: American Cancer Society
<b>ADH</b>	: Atipik duktal hiperplazi
<b>AJCC</b>	: The American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Ortak Komitesi)
<b>ALH</b>	: Atipik lobüler hiperplazi
<b>ALND</b>	: Aksiller lenf nodu diseksiyonu
<b>BMI</b>	: Body mass index-Vücut kitle indeksi
<b>BRCA</b>	: Breast Cancer Susceptibility
<b>DCIS</b>	: Duktal karsinoma in situ
<b>DFS</b>	: Hastalıksız sağkalım
<b>EBCTCG</b>	: The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
<b>EORTC</b>	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>ER</b>	: Östrojen reseptörü
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen & Eozin boyama
<b>Her-2/C-erb B2</b>	: Human epidermal growth factor receptor 2 veya <i>Erb-B2</i> receptor tyrosine kinase 2
<b>IDK</b>	: İnvaziv duktal karsinom
<b>ILK</b>	: İnvaziv lobüler karsinom
<b>İHK</b>	: İmmünohistokimyasal
<b>İTH</b>	: İzole tümör hücresi
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LCIS</b>	: Lobüler karsinoma in situ
<b>LN</b>	: Lenf nodu
<b>LVI</b>	: Lenfovasküler invazyon
<b>MKC</b>	: Meme koruyucu cerrahi

<b>M.Ö.</b>	: Milattan önce
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MRM</b>	: Modifiye radikal mastektomi
<b>NCCTG</b>	: North Central Cancer Treatment Group
<b>NAK</b>	: Neoadjuvan kemoterapi
<b>NSABP</b>	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
<b>OS</b>	: Genel sağkalım
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PNI</b>	: Perinöral invazyon
<b>PR</b>	: Progesteron reseptörü
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>RT-PCR</b>	: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>SBR</b>	: Scarff-Bloom-Richardson
<b>SEER</b>	: Surveillance, Epidemiology, and End Results
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>SLNB</b>	: Sentinel lenf nodu biyopsisi
<b>TNM</b>	: Tümör, nod, metastaz
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>vb</b>	: Ve benzeri
<b>yy</b>	: Yüzyıl

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1:</b> ACJJ'ye göre meme kanseri TNM evrelemesi.....	17
<b>Tablo 2:</b> Ameliyat tipi ve histopatolojik tanı karşılaştırması .....	30
<b>Tablo 3:</b> Ameliyat tipi ve patolojik tümör boyutu karşılaştırması .....	30
<b>Tablo 4:</b> Ameliyat tipi ve patolojik evre karşılaştırması .....	30
<b>Tablo 5:</b> 2012 öncesi ve sonrasında aksilla yönetimi karşılaştırması .....	32
<b>Tablo 6:</b> 2012 öncesi ve sonrasında ayrı ayrı aksilla yönetimi ve rekürrens karşılaştırması .....	33
<b>Tablo 7:</b> 2012 öncesi ve sonrasında rekürrens oranlarının karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 8:</b> Patolojik tümör boyutu ve histopatolojik tip karşılaştırması.....	33
<b>Tablo 9:</b> Ameliyat tipine göre neoadjuvan kemoterapi oranları .....	34
<b>Tablo 10:</b> Aksilla operasyonuna göre neoadjuvan kemoterapi oranları.....	35
<b>Tablo 11:</b> Rekürrens üzerine etki eden faktörlerin karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo 12:</b> Mortalite üzerine etki eden faktörlerin karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 13:</b> Faktörlere göre 5 yıllık sağkalım analizleri .....	46
<b>Tablo 14:</b> Ki67 ve Yaş için 5 yıllık sağkalım analizi.....	46
<b>Tablo 15:</b> Faktörelere göre 5 yıllık hastalıksız sağkalım analizi.....	48
<b>Tablo 16:</b> Ki-67 ve yaş için 5 yıllık hastalıksız sağkalım analizi.....	48
<b>Tablo 17:</b> Faktörlere göre 10 yıllık sağkalım analizi .....	56
<b>Tablo 18:</b> Yaş ve Ki-76 için 10 yıllık sağkalım analizi.....	56
<b>Tablo 19:</b> Faktörlere göre 10 yıllık hastalıksız sağkalım analizi .....	58
<b>Tablo 20:</b> Yaş ve Ki-67 için 10 yıllık hastalıksız sağkalım analizi.....	58
<b>Tablo 21:</b> Yaş gruplarına göre LVI oranları .....	59
<b>Tablo 22:</b> Yaş gruplarına göre ER oranları .....	59
<b>Tablo 23:</b> Yaş gruplarına göre PR oranları .....	59

<b>Tablo 24:</b> MKC+RT ile Mastektomi yapılan hastaların rekürrens açısından NAK durumuna göre ayrı ayrı karşılaştırılması .....	59
<b>Tablo 25:</b> MKC+RT ile Mastektomi yapılan hastaların mortalite açısından NAK durumuna göre ayrı ayrı karşılaştırılması .....	59
<b>Tablo 26:</b> Rekürrens açısından çok değişkenli analiz sonuçları .....	60
<b>Tablo 27:</b> Mortalite açısından çok değişkenli analiz sonuçları .....	60



## ŞEKİLLER

Şekil 1: Dünyada ve Türkiye’de her iki cinsiyette kanser insidansı ve mortalitesi.....	4
Şekil 2: Dünyada ve Türkiye’de kadınlarda kanser insidansı ve mortalitesi.....	5
Şekil 3: Dünyada ve Türkiye’de 40 yaş ve üstü kadınlarda kanser insidansı ve mortalitesi.....	5
Şekil 4: Yaş ve mortalite karşılaştırması .....	27
Şekil 5: Yaş grubuna göre dağılım oranı .....	28
Şekil 6: Yaş grubuna göre 5 yıllık sağkalım grafiği .....	28
Şekil 7: Moleküler subgrup dağılımı .....	29
Şekil 8: Moleküler subgrup ve mortalite grafiği.....	29
Şekil 9: Ameliyat tiplerinin 2012 öncesi ve sonrasındaki oranları.....	31
Şekil 10: Neoadjuvan KT alan ve almayan hastalarda ameliyat tipi oranları.....	34
Şekil 11: Ki-67 ve rekürrens karşılaştırması .....	37
Şekil 12: Ki-67 ve mortalite karşılaştırması .....	38
Şekil 13: Yaş gruplarına göre 5 yıllık hastalısız sağkalım grafiği.....	49
Şekil 14: Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalım grafiği.....	50
Şekil 15: Moleküler subgrupa göre 5 yıllık hastalısız sağkalım grafiği .....	52
Şekil 16: Moleküler subgrupa göre 5 yıllık sağkalım grafiği.....	52

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en çok görülen ve ölüme en çok neden olan kanserdir.(1) WHO verilerine göre meme kanseri insidansı 2020 yılında Türkiye’de 24.175, dünyada 2.261.419 olarak belirlenmiştir.

Günümüzde genç yaş meme kanseri risk faktörleri, progresyonu, patolojik özellikleri farklılık göstermesi nedeniyle ayrı ele alınmaya başlanmıştır. Genç yaş ise 35 veya 40 olarak belirlenmektedir.(2) 2020 yılında kadınlarda meme kanseri insidansı WHO verilerine göre 40 yaş altında 247.953 iken, 40 yaş ve üstü için 2.013.466 olarak bildirilmiştir. Buradan da 40 yaş altı 1 meme kanserine karşılık 40 yaş üstü 8 meme kanseri görüldüğü anlaşılmaktadır. Ülkemizde ise bu durum 3.813 40 yaş altı meme kanserine karşılık 20.362 40 yaş ve üstü meme kanseri olup; 40 yaş altı 1 meme kanserine karşılık 40 yaş ve üstü 5 meme kanseri görülmektedir.

Bugün birçok hasta ya bir semptom nedeniyle yapılan tetkikler sonrasında ya da tarama programları ile meme kanseri tanısı alıp tedavi edilmektedir. Bu hastaların bir kısmında kür sağlanırken bir kısmında rekürrensler, metastazlar görülmekte, hatta bir kısmı da maalesef meme kanseri nedeniyle vefat etmektedir.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, özellikle Orta ve Doğu Karadeniz Bölgesinde, multidisipliner tedavi yaklaşımı ile meme hastalıkları konusunda kendini ispatlamış bir merkezdir. Hastaların tanı ve tedavisinde Genel Cerrahi; Radyoloji, Nükleer Tıp, Patoloji, Tıbbi Genetik, Medikal Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi ve gerektiğinde Plastik Cerrahi ile koordineli olarak çalışmakta ve hastaların en fazla faydayı sağlaması için çaba göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı kliniğimiz tarafından Ağustos 2005-Nisan 2019 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen 40 yaş ve üstündeki hastaları incelemek; bu hastaların prognozuna etki eden faktörleri, sağkalım sürelerini ortaya koymak, kliniğimiz sonuçları ile literatürü karşılaştırarak kliniğimizin ve bölgemizin durumunu ortaya koymak, bu hasta grubunda bundan sonra prognoz ve sağkalım için nedelere dikkat edebileceğimizi tespit etmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Meme kanserine değinen ilk doküman M.Ö.3000-2500 arasında Smith'in Cerrahi Papirusu'dür.(3) İkinci yüzyılda Galen meme tümörünü yengeçe benzetmiş ve ameliyatta çevre sağlıklı doku ile beraber çıkartmaya çalışıldığını bildirmiştir.(4) 16. ve 17. yy'da Morgagni mastektomi ve aksiller diseksiyonlarda ilk denemeleri yapmıştır. Le Dran meme kanserinin lenf yoluyla koltuk altına yayıldığını savunmuş ve meme kanseri ameliyatında büyümüş tüm aksiller lenf nodlarını çıkartmıştır.(5) 19. yy'da Moore, meme kanseri tedavisinde memenin tamamının ve palpabl aksiller lenf nodlarının alınmasını savunmuştur.(6) 1877'de Banks, aksiller lenf nodlarının palpabl olmasa dahi tümünün çıkartılmasını savunmuştur. 1894'te Halsted ve Meyer radikal mastektomi yapmış ve level I-II aksiller lenf bezlerini uzun torasik sinir ve torakodorsal nörovasküler yapılar ile beraber rezeke etmiştir.(7) 1948'de Patey ve Dyson pektoralis majör kasının korunduğu modifiye radikal mastektomi yöntemini savunmuşlardır.(8) 1970'lerde radyoterapi meme kanseri tedavisine ilave edilmiştir.(9) 1937'de ilk kez Geoffrey Keynes tarafından meme koruyucu cerrahi ve radyum tedavisi yayınlanmıştır.(10) 1970'lerde postoperatif sistemik tedavinin katkıları ortaya konmaya çalışılmıştır.(11)

1980'lerde immüno-histokimyasal belirteçlerin değerlendirilebilmesi ile moleküler alt tipler ortaya konmuş ve tedavi ve prognozda etkili olduğu belirtilmiştir.(12) Günümüzde de tedavi, prognoz ve sağkalımı iyileştirebilmek için çalışmalar devam etmektedir.

### 2.2. Anatomi

Meme glandüler epitel, fibröz stroma ve adipöz dokudan oluşmaktadır. Glandüler yapı, süt salgılayan asinilerden başlayıp lobüler üniteler boyunca kalınlaşarak ilerleyen ve meme başına ulaşan, dallanmış laktiferöz kanalları içerir. İnterlobüler alanları stroma doldurur. Meme süperiorda 2. veya 3. kosta, inferiorda 6. veya 7. kosta, medialde sternumun laterali, lateralde ön aksiller çizgi ile sınırlandırılır. Posteriorsda pectoralis majör, serratus anterior, eksternal oblik kasların fasyası bulunur. Süperfisiyal pektoral fasya ve meme fasyası arasında retromammarian boşluk bulunur. Aksiller kuyruk ise pektoral minör ile aksiller fasyanın birleştiği klavipektoral fasyaya kadar uzanır. Meme, anteriorda ciltaltı yağ

dokusunun posteriorunda bulunur ve memeden cilde dik şekilde uzanan Cooper'ın asıcı ligamanları ile desteklenir. Cooper ligamanlarının tümöral infiltrasyonu ciltte çekintilere neden olur.

Memenin kanlanması aksiller arterin dalları olan highest torasik, lateral torasik ve torakoakromiyal arterin pektoral dalları, internal mammarian arterin perforan dalları ve posterior interkostal arterlerin lateral dalları ile sağlanır. Venler ise arterlerin yolunu izleyerek aksiller vene drene olur. Ayrıca omurga boyunca uzanan Batson'un vertebral venöz pleksusu yoluyla kafatası, vertebra, pelvis ve santral sinir sistemi metastazları gelişebilmektedir. Lenfatik damarlar da genellikle damarları takip eder.

Memenin lenfatik drenajı ciltten ve subareolar alandan, Sappey pleksusundan başlar. Ardından interlobüler lenfatiklere direne olur. Lenfatik direnaja hem stroma hem de laktifer kanallardan kaynaklanır. Ardından lenfatik kanallarının yaklaşık %75'i aksiller lenf nodlarına drene olur. Memenin özellikle mediyal kısmının direnaja ise internal mammarian lenf nodlarına olabilir.

Aksiller lenf nodları cerrahi diseksiyon alanına göre gruplara ayrılmıştır. Level I lenf nodları pektoralis minör kasının lateral kenarının lateralindeki lenf nodlarını, level II lenf nodları pektoralis minör kasının arkasındaki ve interpektoral lenf nodlarını, level III lenf nodları ise pektoralis minör kasının üstü ve medialindeki lenf nodları ve subklaviküler lenf nodlarını içerir. Pektoralis majör ve minör arasındaki lenf nodları interpektoral grup veya Rotter nodları olarak adlandırılır.

Aksilla cerrahisinde dikkat edilmesi gereken bazı önemli anatomik yapılar ve özellikleri şunlardır:

a. Bell'in eksternal respiratuvar sınırı olarak da isimlendirilen uzun torasik sinir serratus anterior kasını innerve eder ve fonksiyon kaybında kanat skapula (scapula alata) gelişir.

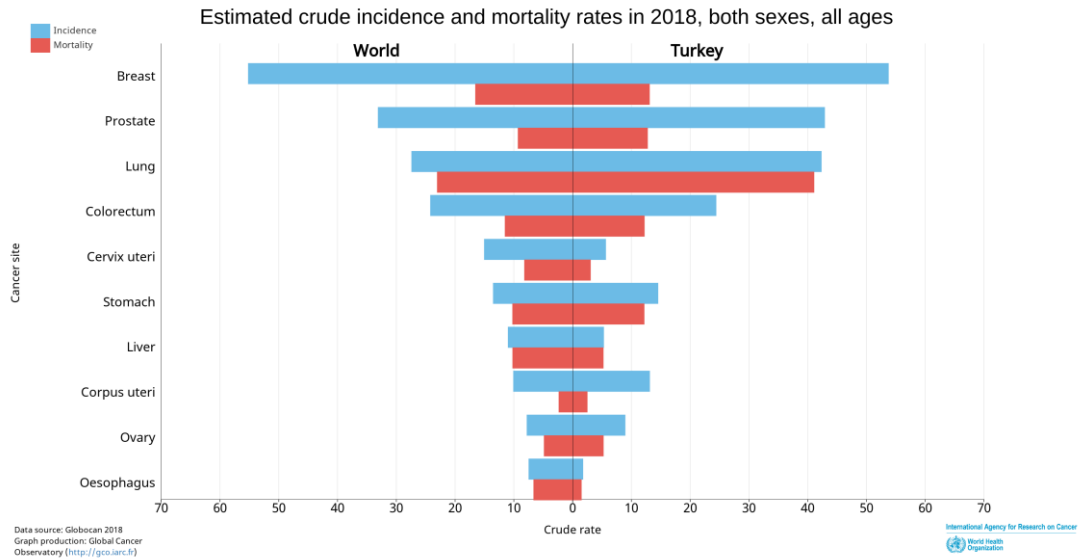
b. Latissimus dorsi kasını innerve eden, damarları ile beraber seyir gösteren torakodorsal sinir.

c. Aksiller ven için bir belirteç olan, pektoral nöromusküler demet içerisinde seyredip pektoralis majör kasını innerve eden mediyal pektoral sinir.

d. Hasarlanmasında bazı hastalarda ciddi ağrı şikayetine yol açabilen, kolun üst iç yüzünün ve aksillanın altındaki göğüs duvarının duysal innervasyonunu sağlayan interkostabrakiyal sinir.

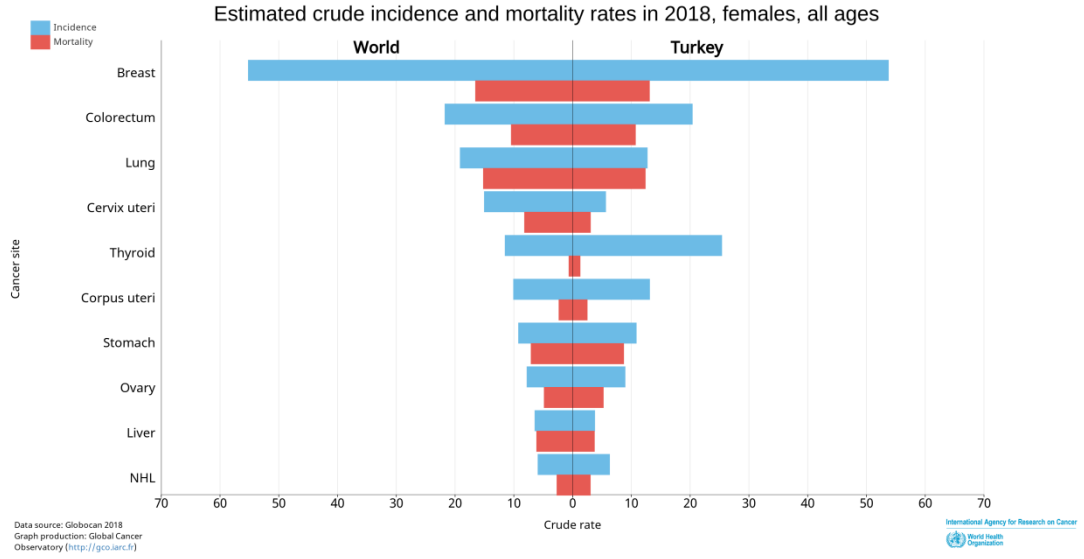
### 2.3. Epidemiyoloji

WHO verilerine göre dünyada 2018’de her iki cinsiyet birlikte incelendiğinde hem insidansı en yüksek olan (2.093.876; %11.6) hem de en çok ölüme neden olan (1.761.007; %18.4) akciğer kanseridir. Sadece kadın cinsiyet incelendiğinde hem insidansı en yüksek olan (2.088.849; %24.2) hem de en çok ölüme neden olan (626.679; %15) meme kanseridir. 40 yaş ve üstü kadınlara bakıldığında ise hem insidansı en yüksek olan (1.844.939; %23.8) hem de en çok ölüme neden olan (581.739; %14.8) meme kanseri olarak karşımıza çıkmaktadır.

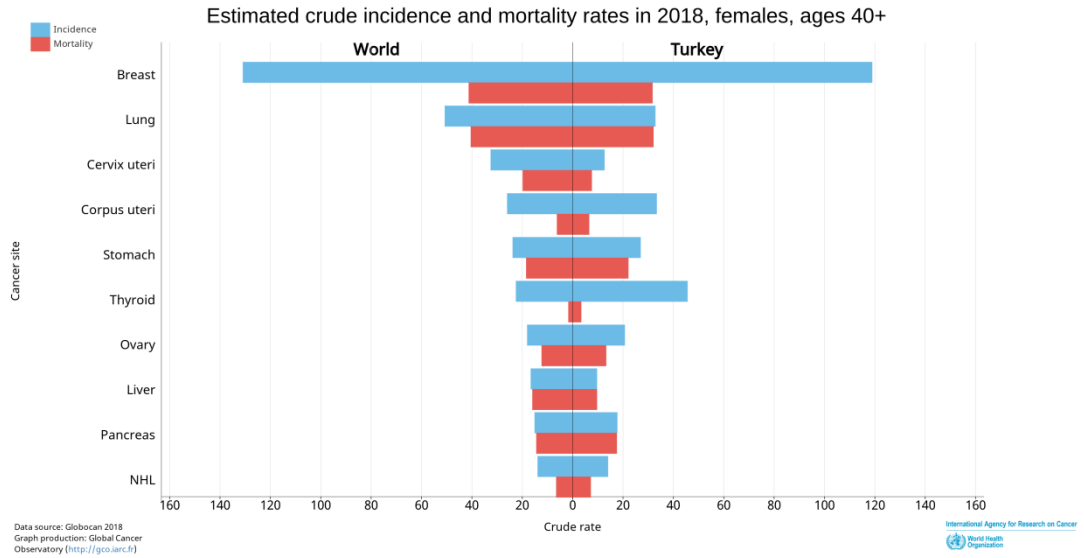


**Şekil 1:** Dünyada ve Türkiye’de her iki cinsiyette kanser insidansı ve mortalitesi.(13)

WHO’nün Türkiye verilerine baktığımızda ise, 2018’de her iki cinsiyet beraber incelendiğinde hem insidansı en çok olan (34.703; %16.5) hem de ölüme en sık neden olan (33.683; %28.9) akciğer kanseri; sadece kadınlar incelendiğinde hem insidansı en yüksek olan (22.345; %24.4) hem de en çok ölüme neden olan (5.452; %12.9) meme kanseri; 40 yaş ve üstü kadınlar incelendiğinde ise insidansı en yüksek olan (18.633; %23.7) meme kanseri iken ölüme en çok neden olan (5.034; %12.7) akciğer kanseri olarak izlenmiştir.



**Şekil 2:** Dünyada ve Türkiye’de kadınlarda kanser insidansı ve mortalitesi.(1)



**Şekil 3:** Dünyada ve Türkiye’de 40 yaş ve üstü kadınlarda kanser insidansı ve mortalitesi.(14)

ABD’deki meme kanseri insidansı SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) sonuçlarına göre 1999’a kadar artış, 2000’den sonra düşüş göstermiştir.(15) Aynı zamanda mortalitede de azalma izlenmiştir. Meme kanseri insidansının önce artması meme kanseri taramalarındaki artma ve tetkiklerin ilerlemesi ile ilişkilendirilirken; sonra azalması hormon replasman tedavilerinin meme kanserine etkisinin anlaşılacak kullanımının sınırlandırılması; mortalitenin azalması ise buna ilaveten meme kanserinin erken evrede tanı konularak tedavisine başlanması ve tedavi yönetimindeki ilerlemeler ile ilişkilendirilebilir.

## 2.4. Risk Faktörleri

### 2.4.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

- a. **Yaş:** Meme kanseri insidansı yaşla beraber artmaktadır. 30-39 yaş aralığında insidans 233'de 1 vakaya artış gösterirken, 40-49 yaş aralığında 69'da 1, 80 yaş üstünde ise 8'de 1'dir.(16)
- b. **Cinsiyet:** Erkekelerin insidans kadınların insidansının %1'inden daha azdır.(16)  
Bu nedenle kadın olmak bir risk faktörüdür.
- c. **İrk:** Diğerleri ile karşılaştırıldığında beyaz ırkta meme kanseri riski daha fazladır. Ayrıca Aşkenazi Yahudileri gibi bazı ırklarda daha çok izlenen mutasyonlar da mevcuttur.(17)
- d. **Erken menarş, geç menapoz:** 12 yaşından önce menarşın, 55 yaşından sonra menapozun olması artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Menarştaki her 2 yıllık gecikme meme kanseri riskinde %10 azalmaya neden olur. 55 yaşından sonra menapozla girmek ise meme kanseri riskini 2 katına çıkarır.(18)
- e. **Nulliparite**
- f. **Radyasyon maruziyeti:** Özellikle genç yaşta Hodgkin lenfoma için şal tarzı radyoterapi almış olmak meme kanseri riskini 75 kat artırmaktadır.(11)
- g. **Meme kanseri öyküsü:** Bir memede kanser öyküsü olan hastanın kontralateral meme kanseri olma riski gençlerde yılda %0,5-1, yaşlılarda %0.2'dir.(16)
- h. **Ailede meme kanseri öyküsü:** Meme kanseri olan bir hastanın birinci derece akrabalarında meme kanseri riski 2-3 kat fazladır. Eğer genç yaş, bilateralite veya birden fazla birinci derece akrabada meme kanseri varsa bu risk artmaktadır. Bu da genetik faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir.(16)
- i. **Genetik faktörler:** BRCA1 17q kromozomunda bulunan, transkripsiyonda, hücre siklusunda ve DNA hasar tamir yollarında görev alan bir gendir.(19)  
Hereditör meme kanserlerinin %45'inden sorumludur. BRCA1 mutant kadınlarda yaşam boyu meme kanseri riski %85 olarak bildirilmiştir. Bu hastalar genelde invaziv duktal karsinom, kötü diferansiyasyon, triple negatif özelliktedirler.(20)  
Profilaktik mastektomi ile BRCA1/2 mutant hastaların meme kanseri riskinin belirgin şekilde azaltıldığı ortaya konmuştur.(21)

BRCA2 13q kromozumda bulunan, DNA hasar tamirinde görev aldığı düşünülen bir gen dir.(11, 22) BRCA2 mutant hastaların meme kanseri riski %85 olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda invaziv duktal karsinom, BRCA1'e göre daha iyi diferansiye kanser ve daha çok hormon reseptörü ekspresyonu izlenmektedir.(17)

Bunun dışında da birçok genin meme kanseri oluşumunda etkisi olduğu düşünülmekte ve bu konuda hala araştırmalar devam etmektedir.

#### 2.4.2. Değiştirilebilen risk faktörleri

- a. **Alkol ve sigara:** Çalışmalar alkol ve sigara ile meme kanseri riskinin arttığını bildirmiştir.(23, 24)
- b. **Doğurganlık ve emzirme:** Östrojen maruziyetinin meme kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir. Bu bağlamda multiparite ve emzirme süresinin uzun olması menstrüel siklus sayısını azaltmakta, östrojen maruziyetini de azaltarak meme kanseri riskini azaltmaktadır.(25) Ayrıca ilk doğumun 30 yaşından sonra olması meme kanseri riskini artırmaktadır.
- c. **Obezite ve beslenme:** Obezite ve yüksek yağ içerikli beslenmenin, yağ dokudaki androstenedionun östrodiol'e dönüşerek östrojen maruziyetine neden olduğu ve meme kanseri riskini artırdığı izlenmiştir.(26)
- d. **Eksojen hormon kullanımı:** Uzun süre östrojen etkisinde kalmanın meme kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir.(27) 1980-1990'larda postmenapozal hormon replasman tedavisinin yaygın kullanımı esnasında yapılan araştırmalarda östrojen ve progesteronun meme kanseri riskini artırdığı ortaya konmuştur.(28, 29) Bu bağlamda NSABP-01 çalışması ile bir östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifenin ER pozitif olan LCIS tanılı hastalarda meme kanseri insidansını %49 oranında azalttığı ortaya konmuştur.(30) Yine IBIS II çalışması ile aromataz inhibitörü olan anastrozole, invaziv meme kanseri tanısı alan hastalarda kontralateral meme kanserini %50 oranında azalttığını ortaya koymuştur.(31)
- e. **Fiziksel aktivite:** Düzenli fiziksel aktivitenin koruyucu olduğu, sedanter yaşamın ise riski artırdığı bildirilmiştir.(32)

### 2.4.3. Histolojik risk faktörleri

- a. **Non-proliferatif hastalık:** Genel popülasyon ile aynı kabul edilir.
- b. **Atipisiz proliferatif hastalık:** Genel popülasyona göre risk 1,5 kat fazladır.
- c. **ADH ve ALH:** Genel popülasyona göre risk 4-5 kat fazladır.(16)
- d. **LCIS:** Genel popülasyona göre risk 7 kat fazladır. Malign tanısı olmayan, ancak yapılan biyopsi sonucunda LCIS tanısı alan hastalarda 35 yıl sonra kanser gelişme olasılığı %21,4 olarak bulunmuş, gelişen kanserlerin çoğunun duktal kanser olduğu ve %50 kontralateral memede kanser geliştiği izlenmiştir.(30)

Meme kanseri risk faktörleri hormonal ve non-hormonal nedenler olarak da sınıflandırılabilir. Detaylı incelendiği zaman nulliparite, multiparite, emzirme, geç doğum yapma, obezite, beslenme, eksojen hormon kullanımı, erken menarş, geç menapoz gibi önlenemez ya da önlenemez birçok neden östrojen maruziyetini etkileyerek meme kanseri riskini artırmakta ya da azaltmaktadır.

Meme kanseri riskini belirlemek için birçok model oluşturulmuştur. Oluşturulan bu modellerden her biri bazı risk faktörlerinin üzerinde dururken, bazı risk faktörlerini dikkate almamıştır. Bu modellerden biri olan Gail modelinde bireysel faktörler sorgulanırken genetik faktörler sorgulanmamıştır. Bu modele göre riski yüksek hastalar için yakın takip, kemoprevensiyon, profilaktik mastektomi gibi seçenekler gündeme gelir.

Araştırmalar 50 yaş ve üzeri kadınlarda düzenli mammografik taramanın meme kanseri mortalitesinde %25 oranında azalma olduğunu göstermiştir.(33) American Cancer Society (ACS) ise 40 yaşından itibaren yıllık mammografik tarama önermektedir. Ancak riski yüksek olan hastalarda taramaya daha genç yaşlarda başlanması, gerekli durumlarda USG ve MRG'nin tarama amaçlı kullanılması önerilmektedir.

### 2.5. Histopatoloji

Memenin epitel, stroma ve yağ dokudan oluştuğunu daha önce belirtmiştik. Bu alanlarda hücrelerin malign proliferasyon geçirmesi ile meme kanserleri gelişir. Ayrıca nadir de olsa başka bölgelerden memeye metastaz da gerçekleşebilir.

## 2.5.1. Epitelyal Tümörler

### A. Non-İnvaziv Epitelyal Tümörler

- a. LCIS:** Terminal duktusun lobüler hücrelerinden gelişen, bazal membranın korunduğu kanser hücreleri ile karakterizedir. Beyaz ırkta 12 kat daha fazla izlenir. LCIS olan hastalarda daha çoğu duktal kanser olmak üzere %25-35 oranında, bilateral memede invaziv kanser gelişme riski vardır. Bu nedenle invaziv kanser için prekürsör değil risk faktörü olarak kabul edilir.(11) Yakın zamanda farklı bir varyant olarak belirtilen pleomorfik LCIS, yüksek gradlı, komedo nekroz içerebilen, daha agresif, cerrahi eksizyon önerilen bir türdür.(16)
- b. DCIS:** Minör duktusları örten epitelin proliferasyonu ile karakterize, atipisiz hücrelerden nekrotik hücrelere kadar izlenen, bazal membranın korunduğu, invaziv kanserin prekürsörüdür. Genelde aynı tarafta ve aynı kadranda invaziv duktal kanser gelişir.(11) DCIS derecelendirilmesi için nükleer grade ve nekroz varlığına bakılması önerilmiştir.(34) Papiller, kribriform tipleri daha düşük gradlı; solid ve komedo tipleri ise daha yüksek gradlıdır.

### B. İnvaziv Epitelyal Tümörler

- a. İnvaziv Lobüler Karsinom:** Tüm meme kanserlerinin %10 kadarını oluşturur. %90 ER pozitifdir.(35) Multifokal, multisentrik ve bilateral olma olasılığı yüksektir.(11)
- b. İnvaziv Duktal Karsinom (Skirroz, Simpleks, Non-spesifik):** Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur.
- c. Medüller Karsinom:** BRCA1 mutasyonu olan hastalarda sık izlenir. %20 bilateral olabilir. Non-spesifik kansere göre sağkalım daha iyidir.
- d. Müsinöz (Kolloid) Karsinom:** Ekstrasellüler alanda müsin birikimi ile karakterize, düşük gradlı tiptir. %90 hormon pozitif tümörlerdir.(35) 5 ve 10 yıllık sağkalım sırası ile %72 ve %59 olarak bulunmuştur.(11)
- e. Papiller Karsinom:** Beyaz ırkta nadir görülür.(11) %87 ER pozitifdir.(35) Aksiller tutulum düşüktür ve sağkalım müsinöz karsinoma benzer.(36)
- f. Tübüler Karsinom:** %94 ER pozitifdir.(35) %10 aksiller metastaz yapar ve sağkalım %100'dür.(11)

**g. Metaplastik Karsinom:** Genellikle triple negatiftir ve kötü prognoza sahiptir.(16)

**h. Adenoid Kistik Karsinom:** Lenf nodu metastazı nadir görülürken akciğer metastazına bağlı ölümler bildirilmiştir.(11)

**i. Skuamöz Hücreli (Epidermoid) Karsinom:** Radyolojik karakteristik özellikleri olmayan ve uzak metastazı nadir olan, duktal sistemden kaynaklanan bir türdür.(11)

**j. Apokrin Karsinom:** İyi diferansiye olmakla beraber agresif büyüme paternine sahiptir.(11)

**C. Meme Başının Paget Hastalığı:** Meme başında egzematöz, kronik yara izlenir. DCIS ve invaziv kanser eşlik edebilir. Meme başından alınan biyopsilerde Paget hücrelerinin görülmesi ile karakterizedir.(11)

### 2.5.2. Non-Epitelyal Tümörler

**a. Anjiosarkoma:** Vasküler tümör olup meme parankiminden primer gelişebileceği gibi meme cerrahisine veya radyasyona sekonder de gelişebilir.(16)

**b. Karsinosarkoma**

**c. Adenokarsinoma**

**d. Lenfoma**

### 2.5.3. Filloides Tümörler (Sistosarkoma Filloides)

Stroma ve epitel kaynaklı, mikst konnektif tümörlerdir. Benign ve malign olabilirler. Benign filloides tümörlerde lokal eksizyon, malign filloides tümörlerde çevre sağlam doku ile beraber eksizyon önerilir. Malign filloides tümörlerde adjuvan radyoterapi gerekli olabilir. Hematojen yolla yayıldığı için aksiller lenfadenektomi gerekmez.(16)

## 2.6. Tanı

**a. Öykü:** Meme polikliniğine başvuran hastalarda öykü alırken hastanın yaşı, menarş ve menapoz durumu, gebelik ve emzirme öyküsü, hormon kullanım öyküsü, daha önce meme hastalığı öyküsü, görüntüleme ya da biyopsi varlığı, kanser öyküsü, aile öyküsü, tüm risk faktörleri detaylı olarak sorgulanmalıdır. Hastanın kanser ile alakalı olmayan bir şikayetten metastatik hastalık ile ilgili bir semptomu kadar şikayeti olabileceği akılda tutularak geniş spektrumlu sorgulama

yapılmalıdır. Ayrıca meme kanserinin %50 başvuru şikayeti olabilirken, %50 civarında da asemptomatik tanı aldığı unutulmamalıdır.(11)

- b. Kendi Kendini Muayene:** Bireylerin özbakımları, sosyoekonomik durumları ve eğitim durumları ile paralel olarak kendi kendine meme muayenesi yapma durumları değişir. Düzenli olarak kendi kendini muayene eden bir kadın, palpabl bir lezyonu veya bir cilt bulgusunu erken farkederek erken tanı alabilir.
- c. Klinik Muayene:** Sağlık çalışanı tarafından yapılan muayenede önce uygun pozisyonlarda inspeksiyon ile simetri, boyut, şekil, meme başı çekintisi ya da döküntüsü, cilt retraksiyonları, portakal kabuğu görünümü gözlemlenir. Ardından palpasyon ile ele gelen kitle, palpabl lenf nodu muayenesi yapılır. İnspeksiyon ve muayene bulgularına göre tahminde bulunulabilir.
- d. Mammografi:** Standart taramada kullanılan kraniokaudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) grafiler meme kanseri riskini artırmamaktadır. Özellikle erken meme kanseri tanısında yüksek fayda sağlaması nedeniyle mortalitede %33 azalma olduğu bildirilmiştir.(33) Risk durumuna ve şüpheli görünüme göre tomosentez, spot kompresyon grafileri kullanılabilir. Solid kitle, yıldızlı görünüm, mikrokalsifikasyon kümesi, asimetrik kalınlaşma patolojik bulgulardır.
- e. Duktografi:** Özellikle meme başı akıntısı ile başvuran, intraduktal patoloji düşünülen hastalara uygulanan, günümüzde kullanımını azalmış olan bir tekniktir.
- f. Ultrasonografi:** Meme kanserinde mamografiye ek olarak en çok kullanılan tetkiktir. Bu tetkik özellikle 40 yaş altı hastaların, kistik lezyonların, reyonel lenf nodlarının incelenmesinde oldukça faydalıdır. Tek başına tarama amaçlı kullanılmaz.
- g. Manyetik Rezonans Görüntüleme:** Yüksek riskli hastaların ve primeri bilinmeyen metastatik hastaların taranması, genç yaş ve yoğun meme yapısı olan hastaların, kontralateral meme kanser riski yüksek olan LCIS veya invaziv lobüler karsinomu olan hastaların, Paget tanısı alan hastaların, neoadjuvan tedaviye yanıtın, protez olan hastaların değerlendirilmesi için faydalıdır. Meme kanseri tanısı alan hastaların hepsine MRG uygulanması gerektiğini savunanlar da vardır ancak bunun faydası henüz net olarak ortaya konulamamıştır.
- h. Pozitron Emisyon Tomografisi:** PET'in meme kanseri tanısında da yeri olmasına karşın tanı için daha kolay olan mammografi ve USG kullanılmaktadır.

PET ise meme kanseri tanısı alan lokal ileri hastalıklarda uzak metastaz araştırması, evreleme amaçlı, sistemik tedavi alan hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Radyolojik olarak kitle tespit edilemeyen, aksiller metastaz ile tanısı konulan okkült meme kanseri ya da küçük boyutuna rağmen nodal ya da uzak metastaz yapan tümörler olduğu bilinmektedir. Bu nedenle artık meme kanseri tanısı alan tüm hastalarda evreleme amaçlı PET çekilmesini savunan görüşler de vardır ancak henüz bu bilgi kabul edilir düzeye gelmemiştir.

- i. İnce İğne Biyopsisi:** 22 gauge iğne ile uygulanan ince iğne biyopsisi ile meme kanseri tanısı koyulabilir ancak detaylı patolojik inceleme için yeterli doku alınamadığı için meme biyopsisinde kullanılmamaktadır. Metastatik lenf nodu taramasında faydalıdır.
- j. Kalın İğne Biyopsisi:** 14 gauge iğne ile uygulanan kalın iğne biyopsisi, histopatolojik değerlendirmeye, moleküler çalışmaya olanak sağlaması, cerrahi biyopsiye göre daha az invaziv ve daha az maliyetli olması nedeniyle meme kanseri tanısı için standart biyopsi tekniği haline gelmiştir.
- k. Vakum Biyopsi:** Kitle imajı vermeyen, dağınık mikrokalsifikasyon içeren, kalın iğne biyopsisinin başarısız olduğu durumlarda düşünülebilir.
- l. İnsizyonel ve Eksizyonel Biyopsi:** Meme kanseri tanısı için cerrahi biyopsi ilk planda düşünülmez. Ancak iğne biyopsilerinin yetersiz olduğu ya da fibroadenom ve filloides tümör gibi ayırım yapılması gereken durumlarda cerrahi biyopsi gerekebilir. Cerrahi biyopsi yapılırken ise cerrahi sınırlar gözetilerek eksizyonel biyopsi yapılması, olası malign patoloji durumunda ikinci bir cerrahi gerekliliğini ortadan kaldıracaktır.

## 2.7. Evreleme

Yapılan çalışmalar tümör boyutu ve lenf nodu metastazının hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle meme kanserinin evrelemesi prognoz ile ilgili bilgi vermektedir. Meme kanserinin evrelemesi klinik ve patolojik evreleme olarak yapılabilir. Klinik evreleme patolojik veriler içermediği için patolojik evreleme daha kıymetlidir. Ancak hastanın tedavisinin yönlendirilmesi, neoadjuvan tedaviye uygunluğu açısından klinik evreleme bize bilgi verir. AJCC

(Amerikan Kanser Ortak Komitesi) tarafından yapılan TNM sistemi günümüzde en sık kullanılan evreleme sistemidir.(37)

Klinik evrelemede meme dokusu, cilt, lenf nodu muayenesi yapılır. Fizik muayene ve radyolojik veriler ile evreleme yapılır. Aksiller lenf nodları için ultrasonografi desteği kullanılabilir. Patolojik evreleme için rezeke edilmiş meme dokusu ve diseke edilmiş lenf nodlarına bakılır. Lenf nodları ile ilgili doğru tahminde bulunmak için level I-II lenf nodlarından 10 ve daha fazla lenf nodu çıkarılması gerektiği savunulmuştur.(38) Ancak güncel çalışmalar göstermektedir ki sentinel lenf nodunun çeşitli yöntemler ile örneklenmesi, hedefe yönelik cerrahi ile tedavi yönetimini geliştirmiştir.

TNM evrelemesinde; T primer tümörün boyutu, N bölgesel lenf nodlarının tutulumu, M ise uzak metastaz varlığını ifade eder ve buna göre yapılır. TNM evrelemesi en son 2018'de AJCC tarafından güncellenmiştir.(37)

### 2.7.1. Primer Tümör

**TX** Değerlendirilemeyen primer tümör

**T0** Primer tümöre ait bulgu yok

**Tis** Tis (DCIS) Duktal karsinoma in situ

Tis(Paget) Meme başının Paget hastalığı meme parankimindeki invaziv kanser ve/veya DCIS ile birlikte değildir. Meme parankiminden kaynaklanan bir kanserle beraber Paget hastalığı varsa Paget olduğu belirtilmekle beraber meme parankiminden kaynaklanan tümöre göre evreleme yapılır.

**T1** En büyük çapı  $\leq 20$  mm tümör

T1mic En büyük çapı  $\leq 1$  mm tümör

T1a Tümör çapı  $>1$  mm, ancak  $\leq 5$  mm

T1b Tümör çapı  $>5$  mm, ancak  $\leq 10$  mm

T1c Tümör çapı  $>10$  mm, ancak  $\leq 20$  mm

**T2** Tümör çapı  $>20$  mm, ancak  $\leq 50$  mm

**T3** Tümör çapı  $>50$  mm

**T4** Göğüs duvarı ve/veya cilt tutulumu (ülserasyon veya cilt nodülleri) olan herhangi bir boyuttaki tümör. Sadece dermis invazyonu T4 olarak değerlendirilmez.

**T4a** Göğüs duvarına yayılım var. (Göğüs duvarı tutulumu olmadan, pektoral kas invazyonu ya da yapışıklığı T4 kabul edilmemektedir.)

**T4b** İnflamatuvar kanser özelliklerini içermeyen ciltte ülserasyon ve/veya aynı taraf memede satellit nodüler ve/veya ödem (peau d'orange-portakal kabuğu görünümü)

**T4c** Hem T4a hem de T4b özellikleri

**T4d** İnflamatuvar karsinom

(AJCC kılavuzu 8. baskıda lobüler karsinoma in situ (LCIS) benign kabul edilerek evrelemeden çıkartılmıştır.)

### **2.7.2. Bölgesel Lenf Nodları (Klinik Sınıflandırma)**

**cNX** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)

**cN0** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**cN1** Aynı taraf level I ve II aksiller lenf nodlarında hareketli metastatik lenf nodları

**cN1mi** Mikrometastaz (yaklaşık olarak 200 hücre, 0,2mm den büyük, 2mm den küçük)

(cN1mi nadiren kullanılır ancak neoadjuvan tedavi alan, tümör rezeksiyonu yapılmadan önce sentinel lenfadenektomi yapılan vakalar için uygundur.)

**cN2** Aynı taraf level I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık veya fikse lenf nodları; veya aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın internal mammaryan lenf nodlarında metastaz

**cN2a** Aynı taraf level I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık, fikse veya diğer yapılara fikse olmuş lenf nodu metastazı

**cN2b** Aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın sadece internal mammaryan lenf nodlarında metastaz

**cN3** Aynı taraf level I ve II aksiller lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf infraklavikuler (level III) lenf nodu metastazı; veya level I, II lenf nodu

metastazı ile birlikte aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında metastaz; veya aksiller ya da internal mammaryan lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

cN3a Aynı taraf infraklavikuler lenf nodlarında metastaz

cN3b Aynı taraf aksiller ve internal mammaryan lenf nodlarında metastaz

cN3c Supraklavikuler lenf nodu metastazı

### 2.7.3. Bölgesel Lenf Nodları (Patolojik Sınıflandırma)

**pNX** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış veya hiç çıkartılmamış)

**pN0** Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok ya da sadece izole tümör hücresi (İTH) mevcut

(İTH 0.2 mm'den büyük olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri olarak tanımlanmaktadır. Genellikle immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler yöntemlerle tespit edilir fakat H&E boyama ile de saptanabilir. İTH'nin olması malign aktivite olduğu anlamına gelmemektedir.)

pN0(i+) Bölgesel lenf nodlarında sadece İTH (0.2mm'den büyük olmayan malign hücre kümesi)

pN0(mol+) İTH yok ancak Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular mevcut

**pN1** Mikrometastazlar; veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz; ve/veya klinik olarak negatif internal mammaryan lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisinde (SLNB) tespit edilen mikro ya da makrometastaz

pN1mi Mikrometastaz (yaklaşık olarak 200 hücre, 0,2mm den büyük, 2mm den küçük)

pN1a 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir tanesi 2 mm'den büyük

pN1b Aynı taraftaki internal mammaryan lenf nodlarında metastazlar (İTH hariç)

pN1c pN1a ve pN1b beraber

**pN2** 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz; veya aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz

**pN2a** 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör varlığı)

**pN2b** Aksiller lenf nodunda metastaz olmaksızın internal mammaryan lenf nodunda patolojik konfirmasyon olsun ya da olmasın klinik olarak tespit edilen lenf nodu metastazları

**pN3** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya infraklavikuler (level III) lenf nodunda metastaz; veya bir ya da daha fazla level I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilen metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen, SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodunda mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

**pN3a** 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör depoziti); veya infraklavikuler (level III) lenf nodu metastazı

**pN3b** Bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilebilen lenf nodu metastazı; veya klinik olarak tespit edilmeyen SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodlarında mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz

**pN3c** Aynı taraf supraklavikuler lenf nodu metastazı

#### **2.7.4. Uzak Metastaz**

**cM0** Uzak metastaza ait klinik ve radyolojik bulgu yok

**cM0(i+)** Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında moleküler veya mikroskopik olarak saptanmış 0.2 mm'den büyük olmayan tümör hücreleri var

**cM1** Klinik ve radyolojik olarak saptanmış uzak metastaz

**pM1** Uzak organlarda, histolojik olarak tanımlanmış herhangi bir metastaz; veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2mm den büyük metastaz

Meme Kanseri TNM Evrelemesi			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Her T	N3	M0
Evre IV	Her T	Her N	M1

**Tablo 1:** ACJJ'ye göre meme kanseri TNM evrelemesi

Burada AJCC'nin klinik ve patolojik TNM evrelemesi verilmiştir. Ancak hastanın özelliklerine göre; tedavi sonrası klinik evreleme (ycTNM), tedavi sonrası patolojik evreleme (ypTNM), rekürrenste veya tedavi yenilemesinde evreleme (rTNM), otopside evreleme (aTNM) olarak farklı evrelemeler ile daha spesifik evrelemeler de yapılabilir. Ayrıca AJCC hastalığın evresini belirlerken TNM sınıflamasının yanında önemli prognostik faktörler olan histolojik grade, ER, PR ve Her-2/neu durumunun da hesaba katılmasını önermektedir.(37)

## 2.8. Moleküler Sınıflama

Perou meme kanserini immünohistokimyasal belirteçler olan ER, PR, Her-2/neu ve Ki-67 durumuna göre 4 moleküler gruba ayırmıştır.(39) Bu gruplar şöyledir:

- **Luminal A:** ER veya PR'den en az biri pozitif, Her-2 negatif, Ki-67 düşüktür\*. Prognozu en iyi olan subtipdir. İleri yaşlarda daha sık görülür.
- **Luminal B:** ER veya PR'den en az biri pozitif iken, ya Her-2 pozitifdir veya Her-2 negatif ise Ki-67 yüksektir\*. Luminal A'ya göre daha agresif ve daha kötü prognozludur.
- **Her-2 pozitif:** ER ve PR'nin ikisi de negatif, Her-2 pozitifdir. Bu grubun tedavisinde trastuzumab kullanılmakta olup, prognoza faydası olmakla beraber yine de luminal gruplara göre daha kötü prognoza sahiptir.
- **Triple negatif:** ER, PR ve Her-2'nin üçü de negatiftir. Neoadjuvan tedaviye en çok yanıt alınan ancak prognozu yine de en kötü olan gruptur.

\*Ki-67 değeri için St. Gallen Uluslararası Meme Konferansı 2017'de %14-19, %20-29, %30 değerlerini savunanlar olmuş olup, merkezlerin kendi tekniklerine göre belirlemesi uygun görülmüştür.

## 2.9. Tedavi

### 2.9.1. Cerrahi Tedavi

**a. Mastektomi:** Meme başı ve areola kompleksi, bir kısım cilt dokusu ve tüm meme dokusunun çıkarıldığı basit mastektomi ya da cilt dokusu ve meme başı areola kompleksinin korunup meme dokusunun çıkarıldığı subkutan mastektomi şeklinde yapılabilir. Günümüzde pektoral kasların da çıkarıldığı radikal mastektomi artık neredeyse hiç uygulanmamaktadır. Erken evre meme kanseri için günümüzde meme koruyucu cerrahi standart haline gelmiştir. İleri evre meme kanserlerinde ise neoadjuvan tedavi sonrası uygun hastalarda yine meme koruyucu cerrahi uygulanabilmektedir. Ancak ileri evre meme kanseri hastalarda negatif cerrahi sınırların sağlanamayacağı, meme koruyucu cerrahiye uygun olmayan, radyoterapi alamayacak olan ve kendi isteği ile mastektomi isteyen hastalarda mastektomi uygulanmaktadır. Subkutan mastektomi ise son yıllarda özellikle profilaktik mastektomilerde tercih edilen yöntem olmuştur.

**b. Meme Koruyucu Cerrahi:** Erken evre meme kanserinde mastektomi ve meme koruyucu cerrahi karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur ve bu çalışmalar cerrahi sınır negatifliği sağlanmak koşulu ile sağkalım ve hastalısız sağkalım sonuçlarının benzer olduğunu göstermektedir.(40) Ancak meme koruyucu cerrahide lokal nüksü önlemek için radyoterapi gerekliliği unutulmamalıdır.

MKC için kontrendikasyonlar:

- Multisentrik hastalık
- Reeksiyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği
- Memeye veya göğüs duvarına radyoterapi öyküsü olması
- Gebelik

MKC içi rölatif kontrendikasyonlar:

- Radyoterapinin uygun olmadığı cilt hastalıkları (skleroderma, SLE)(41)

- c. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi:** SLNB aksiller metastaz durumunu öğrenmek ve hastanın patolojik evresini belirlemek, gerekli durumda intraoperatif frozen çalışılarak aksilla yönetimini sağlamak için radyoaktif izotop ya da mavi boya ile uygulanan, aksilladaki direnaji ilk alan lenf nodlarının tespit edilerek diseke edilmesidir. İnflamatuvar meme kanseri, mastektomi yapılmayacak olan DCIS, palpabl lenfadenopati, biyopsi ile patolojik olduğu kanıtlanmış lenf nodları veya geçirilmiş aksiller cerrahisi olan hastalarda önerilmediği bildirilmiştir.(11) Ancak günümüzde palpabl aksilla ve biyopsi ile pozitif hastalarda neoadjuvan tedavi uygulanması, geniş çaplı DCIS hastalarında olası invaziv odak ihtimali gibi nedenlerle hasta bazlı yine de uygulanabilir.

Klinik olarak nod negatif hastalarda yapılan NSABP B-32 çalışmasında SLN tespit oranı %97, SLNB'nin yalancı negatifliği %9.7 olarak bulunmuş; klinik olarak nod negatif hastaların %26'sında SLN pozitif bulunmuş, SLN pozitif olan hastaların %60'ında başka pozitif lenf nodu izlenmemiştir. SLN negatif olan hastaların bir grubuna ALND yapılmış, bir grubuna ise yapılmamıştır. Her iki grubun da sağkalım, hastalısız sağkalım ve lokorejyonel nüks oranları benzer bulunmuş; ayrıca ALND yapılan hastalarda morbiditenin daha yüksek olduğu izlenmiştir.(42-44) ACOSOG Z0011 çalışması da göz önünde bulundurularak aksiller metastaz olsa dahi aksiller diseksiyon yapılmasına gerek olmadığı, bu nedenle de intraoperatif frozen çalışmanın gerekli olmadığı görüşleri de ortaya çıkmaktadır.

- d. Aksiller Diseksiyon:** Modifiye radikal mastektomide uygulanan klasik aksiller diseksiyon ilk olarak Patey tarafından level I, II ve III lenf nodlarının pekrotalis minör kası ile beraber çıkartılması olarak tanımlanmıştır. Asiller diseksiyon,

neoadjuvan kemoterapi ve adjuvan radyoterapinin yaygın kullanımı ve son zamanlarda yapılan çalışmalarda SLNB ve ALND arasındaki sağkalım, hastaliksız sağkalım ve lokorejyonel nüks oranlarının benzer olarak bildirilmesi nedeniyle, morbiditesi de göz önünde bulundurularak az uygulanmaktadır. Ancak hala ileri evre kanserlerde, radyoterapi alamayacak olan hastalarda uygulanmaya devam edilmektedir.

## 2.9.2. Cerrahi Dışı Tedaviler

**a. Radyoterapi:** Erken evre ya da ileri evre meme kanseri olan, MKC uygulanan tüm hastalarda ya da mastektomi yapılan ve aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarda kontrendikasyon yok ise lokorejyonel kontrolü sağlamak için radyoterapi uygulanmaktadır. DCIS hastalarında MKC sonrası RT gereksinimini ölçen NSABP B-17 ve European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol 10853 çalışmaları lokal nüksü önlemede radyoterapinin önemini ortaya koymuştur. RT almayan hastalarda gerçekleşen lokal nükslerin yaklaşık %45'i invaziv kanser olarak çıkmıştır.(45, 46) Lumpektomi ile beraber radyoterapi verilen ve sadece lumpektomi yapılan hastaların karşılaştırıldığı randomize çalışmaların verileri EBCTCG tarafından icelenmiştir ve RT ile mortalite de azalma olduğu izlenerek hem sağkalım hem de lokal nükste faydalı olduğu görülmüştür.(47)

DCIS'de cerrahi sınır >10mm ise radyoterapiye gerek olmadığı bildirilmiştir. Yine başka çalışmalardan elde edilen bilgiler ile 70 yaşından büyük T1N0 ve ER+ hastalara RT'nin gözardı edilebileceği bildirilmiştir.(48) Çeşitli nedenlerle RT verilmemesi düşünülen hastalarda tümörün boyutu, gradı, hormon reseptör durumu, cerrahi sınır uzaklıkları birlikte değerlendirilmelidir. Ayrıca günümüzde radyoterapinin uygun metastazlar için de kullanıldığını bilmekteyiz. Mastektomi yapılan T1-2 N0 hastalara RT vermeden takip edilebilir.(47) Lenf nodu pozitif olan postmastektomi hastalarda ise lokorejyonel nüksü azalttığı bildirilmiştir.(49)

Radyoterapi kontrendikasyonları gebelik, skleroderma ve SLE, daha önce meme veya göğüs duvarına radyoterapi almış olmak, şiddetli pulmoner ya da kardiyak hastalık, supin pozisyonda duramama, aynı taraf kola abdüksiyon yaptırılmama ve p53 mutasyonu olarak bildirilmektedir.(16)

- b. Adjuvan Kemoterapi:** EBCTCG 70 yaş altı, evre I, evre IIA veya evre IIB meme kanseri hastalarında adjuvan kemoterapinin sağkalımı artırdığı ve nüksü azalttığını bildirmiştir.(50) Kemoterapi medikal onkologlar tarafından, hastalığın evrelemesi, reseptör durumları, hastanın yaşı ve ek hastalıkları, yapılan cerrahiye göre seçilmektedir.
- c. Neoadjuvan Kemoterapi:** Neoadjuvan kemoterapi ameliyat öncesinde verilen kemoterapiyi ifade etmektedir. Yapılan çalışmalara göre neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin sağkalım açısından eşdeğer olduğu görülmüştür.(51) NSABP B-18 çalışmasında evre II-III meme kanserli hastalar için neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi araştırılmış her ikisi için de hastalıksız sağkalım benzer bulunurken neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda meme koruyucu cerrahinin arttığı izlenmiştir.(52)
- d. Neoadjuvan Endokrin Tedavi:** Tek başına neoadjuvan endokrin tedavi kemoterapi alamayacak olan yaşlı hastalarda uygulanmış olup, çalışmalar çok azdır. Bu hasta gruplarında ER pozitif hastalarda komplet ya da parsiyel yanıt gelişebildiği izlenmektedir.
- e. Tamoksifen:** NSABP B-24 çalışmasında, DCIS hastalarında cerrahi ve RT sonrası 5 yıllık tamoksifen kullanımı ile aynı taraf rekürrenslerde belirgin azalma izlenmiştir.(53) EBCTCG'nin bir meta-analizinde 5 yıl tamoksifen kullanımı ile 15 yıl sonraki takiplerde meme kanserinin üçte bir, meme kanseri rekürrens riskinin ise %41 azaldığı izlenmiştir.(54) Selektif ER modülatörü olan tamoksifenin yan etkileri olarak endometrium kanseri, tromboz, katarakt, kemik ağrısı, ateş, bulantı, kusma, sıvı retansiyonu akılda tutulmalıdır.
- f. Aromataz İnhibitörleri:** Aromataz enzimini inhibe ederek androstenedionun östrona dönüşümünü inhibe ederler. 5 yıl tamoksifen kullanımı sonrasında 3 yıl aromataz inhibitörü kullanımının yüksek riskli hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir.(55) Postmenapozal hastalarda ilk tercih olarak ya da 2 yıl tamoksifen sonrasında verilmesi önerilir.
- g. Anti HER-2/neu Tedavisi:** HER-2/neu reseptör antikoru olan transtuzumab tek başına kullanıldığında hastaların %30'unda etki gösterir.(16) NSABP B-31, NCCTG N9831 çalışmalarının analizinde adjuvan kemoterapiye, Buzdar ve arkadaşlarının çalışmalarında ise neoadjuvan kemoterapiye trastuzumab

eklendiğinde faydalı kemoterapi yanıtının arttığı, sağkalım oranlarında yükselme, mortalitede düşme olduğu izlenmiştir.(56, 57)

## 2.10. Prognostik Faktörler

- a. **Yaş:** 35 yaş altı ve 65 yaş üstünde kötü prognoz izlenir. En iyi prognoz 45-49 yaşdır.(58, 59)
- b. **İrk ve Etnik Köken:** Amerikada siyah kadınlarda beyaz kadınlara göre hem insidans hem de sağkalım daha az izlenmiştir.(60)
- c. **Sigara:** Sigara içmek meme kanseri için hem risk faktörü, hem de kötü prognostik faktördür. Sigara bırakıldığında prognozda ve sağkalımda iyileşme izlenir.(61)
- d. **Obezite:** BMI>30kg/m<sup>2</sup> olması meme kanseri için negatif prognostik belirteçtir.(62)
- e. **Histolojik grade:** Modifiye Scarff-Bloom-Richardson (SBR) sistemi, histolojik olarak tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktiviteye göre 3 sınıfa ayrılır. Yüksek grade kötü prognoz ile ilişkilidir.(63)
- f. **ER ve PR:** ER, transkripsiyon faktörü olarak etki eden nükleer hormon reseptörüdür. ER $\beta$  ve klinik olarak ölçtüğümüz ER $\alpha$  olmak üzere iki izoformu vardır. PR'nin de PR-A ve PR-B şeklinde izoformları vardır. PR, ER sinyalinin iletiminde rol oynar.(64) Meme kanseri riskinin östrojene maruziyet arttıkça arttığı, östrojen ve progesteron replasmanı alanlarda meme kanserinin %26 arttığı bilinmektedir.(27, 29) PR ise meme kanseri gelişiminde postmenapozal kadınlarda daha çok etkilidir.(65) ER pozitif tümörler negatiflere göre hormonoterapiye iyi yanıt verirken kemoterapiye yanıt daha düşüktür.(66) ER ve PR pozitif hastalar hormonoterapiye %50, sadece biri pozitif olanlar %33, her ikisi de negatif olanlar ise %10'dan daha az yanıt vermektedir. Metastatik meme kanseri olan hormon reseptör pozitif hastalar, negatif hastalara göre 2-3 kat daha uzun yaşarlar.(11) Bu durum hormon reseptörlerinin ve hormonoterapinin prognozdaki önemini göstermektedir.

Meme kanseri riski yüksek olan hastalarda da ER inhibitörleri olan tamoksifen ve raloksifen kullanılabilir. STAR P-2 çalışmasının uzun dönem verilerinde tamoksifenin sonuçlarının daha iyi olduğu anlaşılmıştır.(67)

- g. HER-2/neu:** HER-2 17q21 kromozomunda yer alan, birkaç farklı sinyal yolu aracılığı ile hücre proliferasyonu, büyümesi ve hayatta kalmasını düzenleyen transmembran tirozin kinaz reseptörüdür.(68) HER-2/neu aşırı ekspresyonu, invazyon ve metastatik özellikleri artmış, kötü diferansiye, rekürrens riski yüksek, mortalite oranı yüksek meme kanseri ile ilişkilidir.(69) HER-2 reseptörünün hücre dışı alanına bağlanarak anti Her-2 etkisi yapan insanlaştırılmış monoklonal antikor olan transtuzumabın erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapiye kombine olarak kullanılmasıyla rekürrenslerde %40-50, mortalitede ise üçte bir azalma izlenmiştir.(70) Ayrıca Her-2 pozitifliği hormonoterapiye direnç ile de ilişkili izlenmiştir.(71) Yani HER-2/neu önemli bir prognostik faktördür.
- h. Ki-67:** Ki-67, hücre döngüsünün G<sub>0</sub> hariç diğer fazlarında eksprese edilen nükleer proliferasyon belirteçidir.(72) Kanser kontrolünden çıkmış hücre proliferasyonu olduğu göz önünde bulundurulursa; Ki-67'nin aşırı ekspresyonunun proliferasyonun fazla olması ve daha agresif büyüme paterni ile ilişkili olacağı anlaşılabacaktır. Yani yüksek histolojik grad ve yüksek mitotik endeks göstergesidir. Ki-67, luminal A ve B ayırımında kullanılmak üzere immunohistokimyasal belirteç olarak kabul edilmiştir ve prediktif özelliğe sahiptir.
- i. Moleküler subtip:** ER, PR, Her-2/neu ve Ki-67'ye göre belirlenen moleküler subtipin prognoz açısından iyiden kötüye luminal A, luminal B, Her-2 pozitif, triple negatif şeklinde sıralandığı bilinmektedir.
- j. Tümör boyutu:** Tümör boyutunun önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Bununla beraber muayene bulguları, radyolojik veriler ve patoloji sonuçları karşılaştırıldığında tümör boyutlarında farklılıklar izlenmektedir. Prognozu en iyi gösteren patolojik tümör boyutudur.(73) Carter ve arkadaşlarının bir çalışmasında tümör sağkalımın T1, T2, T3 için sırası ile %91, %80, %63 olduğu bildirilmiştir.(74) Bununla beraber tümörün ikiye bölünme zamanının çok farklı olabileceği de bilinmektedir.
- k. Lenf nodu durumu:** Kanserleşmiş meme hücreleri 20. bölünmesinde vasküler yapılara ulaşır ve venöz yolla pulmoner sisteme ya da Batson pleksusu yoluyla vertebralara ulaşır. Boyut arttıkça intersellüler alana geçen hücreler buradan

lenfatik ağ ile aksiller lenf nodlarına ulaşarak lenfatik metastaz gerçekleşir. Tümör yaklaşık 0,5 cm boyuta ulaştığında ki, bu da 27. bölünmeye tekabül eder, tümör maktofaj ve lenfositlerce yok edilemeyip implantasyon gerçekleşebilir.(11) Bu bilgiler ışığı altında tümör boyutu arttıkça lenf nodu tutulum ihtimalinin artması olasıdır. Carter ve arkadaşlarının çalışmasında lenf nodu tutulumu olan hastaların 5 yıllık sağkalımında %14 azalma olduğu izlenmiştir.(74)

- l. Lenfovasküler invazyon:** Peritümöral lenfatik ve vasküler invazyon lokal ve uzak metastaz için prognostik faktördür. Öncelikli olarak nod negatif ve tümör boyutu sınırdaki hastalar için kullanılması önerilmiştir.(75)
- m. Evre:** Evreleme tümör boyutu, lenf nodu ve metastaz durumu göz önüne alınarak yapılmaktadır. Evreleme yapılmasının nedeni kanserin prognozu hakkında bilgi sahibi olunması ve tedavi planlamasının buna göre yapılmasıdır.
- n. Histolojik tip:** Daha önce histopatoloji başlığında bahsedildiği üzere histolojik subgruplara göre kanser türleri farklı davranış özelliği göstermekte, bu durum da prognozu etkilemektedir.
- o. Tedavi yönetimi:** Meme kanseri tanısı alan bir hastaya tedavi planlanırken tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, metastaz varlığı, hormon reseptör durumu, Her-2 ve Ki-67 ekspresyonu, ek hastalıkları, tedavi endikasyonları ve kontrendikasyonları göz önüne alınır. İleri derecede kalp yetmezliği olan bir hastaya kemoterapi verilemeyeceği, gebe hastaya radyoterapi verilemeyeceği, HR negatif hastanın hormonoterapiden yeterli fayda görmeyeceği göz önünde bulundurularak buna göre tedavi seçimleri yapılmalıdır. Tedavi seçenekleri hastaya göre optimal şekilde ayarlanırsa hastanın en fazla faydayı göreceği, aksi takdirde prognozun daha kötü seyredeceği muhtemeldir.

Burada sayılan belli başlı prognostik faktörlerin haricinde hastanın sosyo-ekonomik düzeyi, tedaviye ulaşım ve uyum imkanı, beslenme şekli gibi faktörlerin de prognoza etki edeceği bilinmektedir. Ayrıca burada bahsedilenlerin dışında birçok genetik faktörün meme kanseri prognozunda etkili olduğu ortaya koyulmuştur. Hatta nod negatif, ER pozitif meme kanserinde kemoterapi verilmeden hormonoterapi ile takibin uygunluğu açısından Oncotype-Dx, MammaPrint gibi birçok genetik faktörün bakıldığı testler kullanılabilmektedir.

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde Ağustos 2005-Nisan 2019 tarihleri arasında ameliyat edilen, verilerine ulaşabildiğimiz, 40 yaş ve üzerindeki 1.187 hastayı dahil ettik. Bunlardan 4 tanesi erkek, 1.183 tanesi kadındı.

Hastaların bilgileri hastane otomasyon sistemi, Sağlık Bakanlığı online veri tabanı (e-nabız) ve hastane arşiv dosyalarından alındı. Buradan alınamayan bilgiler yaşayan hastaların kendilerinden, vefat edenlerin ise yakınlarından alındı. 14 yıldan uzun bir süre aralığındaki hastalar tarandığı için taranan verilerin tamamı eski patoloji raporlarında mevcut değildi. Verilerinde eksiklik olan, takibini yaptırmayan hastalar araştırmaya dahil edilmedi.

Çalışmamıza Ağustos 2005-Nisan 2019 arasında ameliyat edilen hastalar dahil edildi. Bu hastaların takip süresi hayatta olanlar için Ekim 2020, vefat edenler için ise ölüm tarihi olarak belirlendi.

Hastalar yapılan ameliyat türüne (MKC/MKC+SLNB/MKC+ALND/SM/SM+SLNB/MRM), aksiller metastaz durumuna (Var/Yok), aksilla cerrahisine (SLNB/10'dan az aksiller lenf nodu diseksiyonu/10'dan fazla aksiller lenf nodu diseksiyonu), patolojik tümör boyutuna (pT0/pT1/pT2/pT3/pT4), patolojik lenf nodu durumuna (pN1/pN2/pN3), patolojik evresine (Evre 0/1/2/3/4), patolojik gradına (1/2/3), lenfovasküler ve perinöral invazyon durumuna (Var/Yok), hormon reseptör (ER/PR) durumuna (Pozitif/Negatif), bakıldı ise C-erb B2 ve Ki-67 durumuna, neoadjuvan tedavi durumuna (Var/Yok), moleküler subgrubuna (Luminal A/Luminal B/Her-2 Pozitif/Triple negatif) göre ayrı ayrı sınıflandırıldı. Aksilla cerrahisi yapılmayan hastalarda nodal durum radyolojik olarak değerlendirildi.

Hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım süreleri ayrı ayrı hesaplandı. Aynı memede operasyon bölgesinden farklı bir bölgede ya da kontralateral memede moleküler yapısı farklı olan ikinci tümör yeni bir tümör olarak değerlendirildi; nüks olarak değerlendirilmedi. Aynı anda tek memede birden çok tümör varsa büyük olan evrelendirilirken her iki memede aynı anda tümör tespit edilmesi durumunda iki ayrı tümör olarak evrelendirildi.

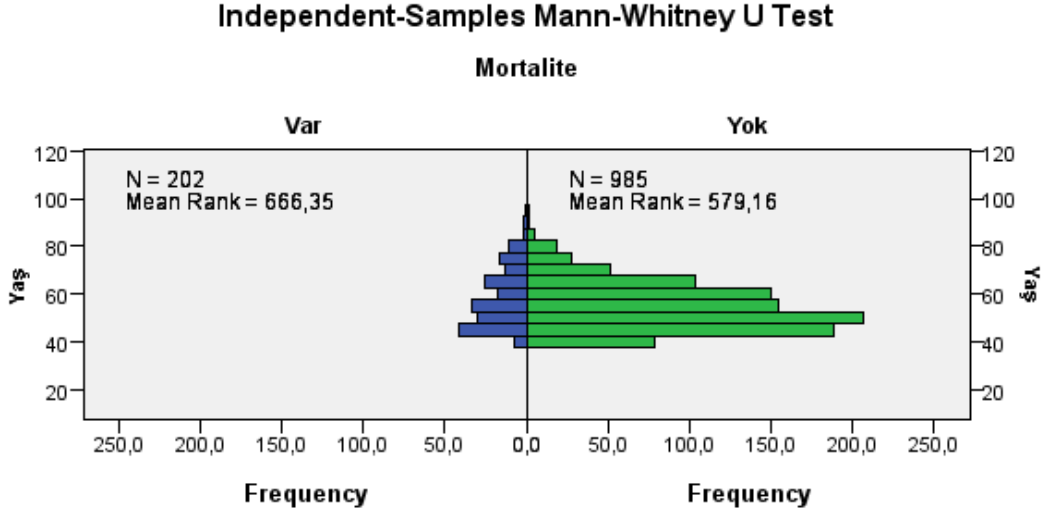
İstatistiksel analizler IBM SPSS V22 (Chicago, USA) ile yapıldı. Nicel verilerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Nitel verilerin

karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi uygulandı. Survive analizi Kaplan-Meier testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizlerde Cox Regression testi kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (min–mak), n (%) ve %95 güven aralığı ile sunuldu. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p<0,05$  olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

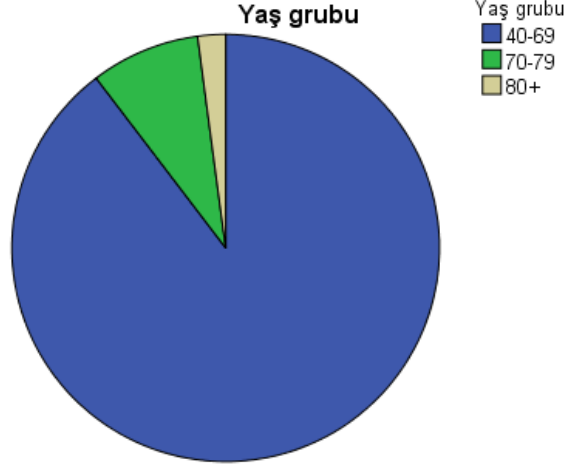
Bu çalışmaya verilerine ulaşılabilen 1.187 hasta dahil edildi. Hastaların 4 tanesi erkek 1.183 tanesi kadındı. Tüm hastaların ortanca yaşı 53 (40-94)'tü. Bu hastalardan 202 (%17)'si öldü. Yaşayanların ortanca yaşı 53 (40-93), exitus olanların ortanca yaşı 56(40-94) bulundu. Yaşın mortalite üzerine etkisi anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ) (Şekil 5).



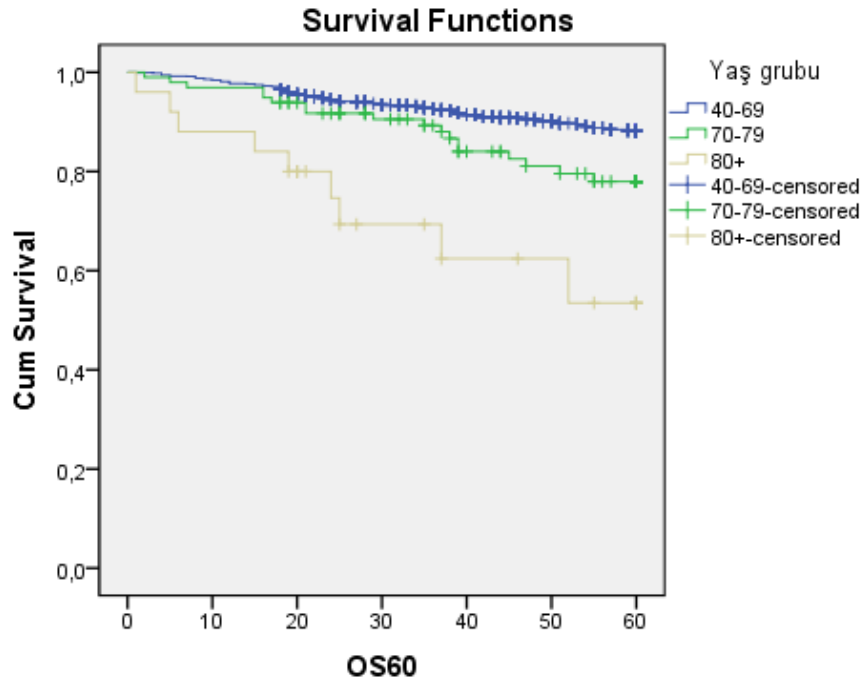
**Şekil 4:** Yaş ve mortalite karşılaştırması

Hastalar yaşlarına göre 40-69, 70-79, 80 ve üstü olmak üzere üç gruba ayrıldı. 40-69 yaşında 1.064 (%89,6), 70-79 yaşında 98 (%8,3), 80 yaş ve üzerinde ise 25 (%2,1) hasta vardı. 40-69 yaş grubunda 212 (%19,9) hastada, 70-79 yaş grubunda 14 (%14,3) hastada, 80 yaş ve üstünde ise 3 (%12) hastada rekürrens izlenmiş olup, anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,259$ ). 40-69 yaş grubunda 164 (%15,4) hastada, 70-79 yaş grubunda 28 (%28,6) hastada, 80 yaş ve üstünde ise 10 (%40) hastada mortalite izlenmiş olup, anlamlı fark izlendi ( $p<0,001$ ) (Şekil 6).

Histolojik tiplerine göre 1.187 hastayı incelediğimizde 60 hasta DCIS, 957 hasta IDK, 70 hasta ILK ve 100 hasta da spesifik meme kanseri ya da metastatik kanser olarak bulundu. Rekürrens açısından incelendiğinde ILK tanısı alan hastaların %25,7 (18 hasta) oranla, mortalite açısından incelendiğinde ise IDK tanısı alan hastaların %18,5 (177 hasta) oranla ilk sırada olduğu izlendi. DCIS tanısı alanlar ise en düşük nüks ve mortalite oranlarına sahipti. Rekürrens ve mortalite açısından histopatolojik tip anlamlı bulundu (Tablo 11 ve 12).



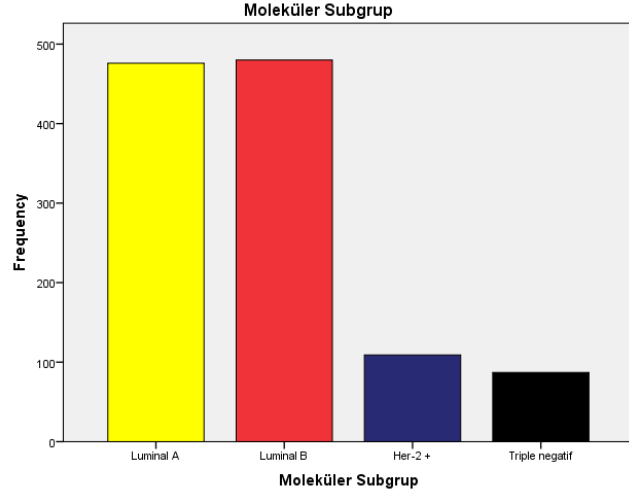
Şekil 5: Yaş grubuna göre dağılım oranı



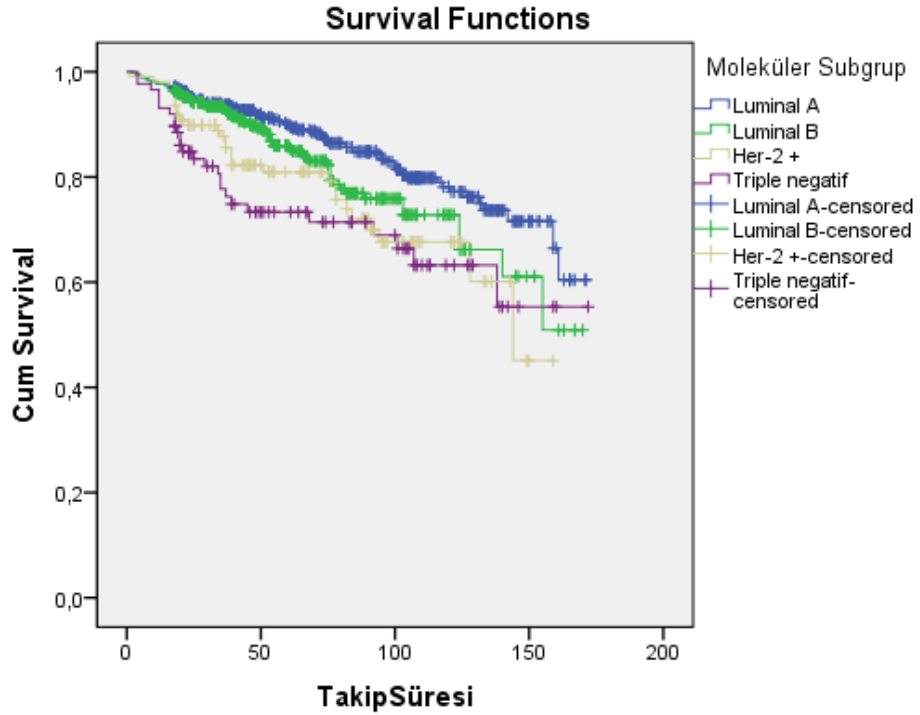
Şekil 6: Yaş grubuna göre 5 yıllık sağkalım grafiği

Moleküler subgrup ve rekürrens açısından 35 hastanın moleküler subgrubu belirlenememiş olup, ki bu hastaların çoğu in situ kanserdir, 1.152 hasta üzerinden değerlendirme yapıldı. Bu hastaların 476 (%40,1)'sı luminal A, 480 (%40,4)'i luminal B, 109 (%9,2)'u Her-2 pozitif, 87 (%7,3)'si triple negatif gruptu (Şekil 8). Rekürrens oranı, en düşük luminal A grubunda %16,0 olarak, en yüksek ise triple negatif grupta %29,9 olarak bulundu. İstatiksel olarak luminal A ile Her-2 pozitif ve triple negatif gruplar arasında anlamlı fark izlendi ( $p=0,001$ ). Mortalite açısından yapılan karşılaştırmada ise mortalite oranı, en düşük luminal B grubunda %14,6

olarak, en yüksek ise triple negatif grupta %29,9 olarak bulundu (Şekil 9). İstatiksel olarak ise hem luminal A hem de luminal B ile triple negatif grup arasında anlamlı fark izlendi ( $p < 0,001$ ).



Şekil 7: Moleküler subgrup dağılımı



Şekil 8: Moleküler subgrup ve mortaitte grafiği

Ameliyat tipine göre bakıldığında 45 (%3,8) hastaya MKC, 502 (%42,3) hastaya MKC+SLNB, 145 (%12,2) hastaya MKC+ALND, 223 (%18,8) hastaya SM+SLNB, 248 (%20,9) hastaya MRM, 23 (%1,9) hastaya SM, 1(%0,1) hastaya ise ALND yapıldı. Ameliyat tiplerinden en çok uygulanan MKC+SLNB'ydi. Tüm ameliyat tiplerinde en çok görülen patolojik tanı IDK olarak izlendi. MKC yapılan 17 (%37,8) hastanın patolojisi DCIS, evresi 0 idi (Tablo 2). MKC+SLNB yapılan hastaların %93,4'ünü, MKC+ALND yapılan hastaların ise %92,4'ünü T1 ve T2 tümörler oluşturmaktaydı. T0 tümörlere en çok MKC, T1 ve T2 tümörlere en çok MKC+SLNB, T3 ve T4 tümörlere en çok MRM uygulandı (Tablo 3). Evre 0 hastalara en çok MKC, evre 4 hastalara ise en çok SM uygulandı (Tablo 4).

	DCIS	IDK	ILK	Diğerleri
MKC	17(%37,8)	19(%42,2)	2(%4,4)	7(%15,6)
MKC+SLNB	9(%1,8)	423(%84,3)	28(%5,6)	42(%8,4)
MKC+ALND	3(%2,1)	123(%84,8)	11(%7,6)	8(%5,5)
SM+SLNB	24(%10,8)	166(%74,4)	14(%6,3)	19(%8,5)
MRM	2(%0,8)	211(%85,1)	13(%5,2)	22(%8,9)
SM	5(%21,7)	14(%60,9)	2(%8,7)	2(%8,7)

**Tablo 2:** Ameliyat tipi ve histopatolojik tanı karşılaştırması

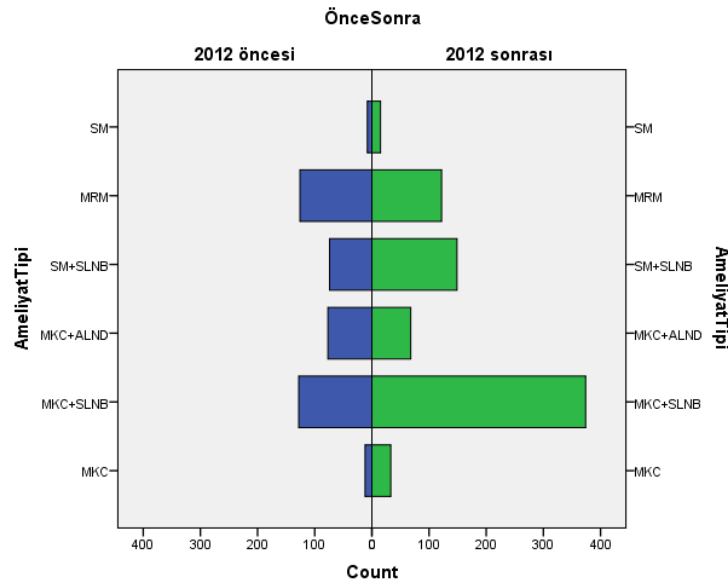
	T0	T1	T2	T3	T4
MKC	19(%42,2)	10(%22,2)	14(%31,1)	2(%4,4)	0(%0)
MKC+SLNB	24(%4,8)	261(%52)	208(%41,4)	8(%1,6)	1(%0,2)
MKC+ALND	4(%2,8)	43(%29,9)	90(%62,5)	7(%4,9)	0(%0)
SM+SLNB	41(%18,4)	69(%30,9)	90(%40,4)	19(%8,5)	4(%1,8)
MRM	8(%3,2)	61(%24,6)	108(%43,5)	43(%17,3)	28(%11,3)
SM	5(%21,7)	8(%34,8)	2(%8,7)	4(%17,4)	4(%17,4)

**Tablo 3:** Ameliyat tipi ve patolojik tümör boyutu karşılaştırması

	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
MKC	17(%37,8)	10(%22,2)	13(%28,9)	1(%2,2)	4(%8,9)
MKC+SLNB	22(%4,4)	216(%43)	250(%49,8)	8(%1,6)	6(%1,2)
MKC+ALND	2(%1,4)	7(%4,8)	80(%55,2)	50(%34,5)	6(%4,1)
SM+SLNB	37(%16,6)	59(%26,5)	102(%45,7)	13(%5,8)	12(%5,4)
MRM	2(%0,8)	9(%3,6)	103(%41,5)	113(%45,6)	21(%8,5)
SM	5(%21,7)	5(%21,7)	3(%13)	5(%21,7)	5(%21,7)

**Tablo 4:** Ameliyat tipi ve patolojik evre karşılaştırması

Ameliyat tipi ile rekürrens açısından yapılan karşılaştırılmada rekürrens oranı, en düşük MKC+SLNB yapılanlarda %9,4'u, en yüksek ise SM yapılanlarda %43,5'i ve MRM yapılanlarda %35,1'i olarak bulundu; istatiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo 11). Ameliyat tipi ile mortalite arasında yapılan karşılaştırmada ise mortalite oranı, en düşük MKC+SLNB yapılanlarda %7,6'sı, en yüksek ise MRM yapılanlarda %34,3'ü ve SM yapılanlarda %30,4'ü olarak bulundu; istatiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo 12). Hastalar herbir ameliyat tipi için neoadjuvan KT alıp almaması durumuna göre rekürrens ve mortalite açısından incelendi. MKC+ALND hariç tüm ameliyat tiplerinde neoadjuvan KT almak ve rekürrens arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,001$ ) (Tablo 11). Neoadjuvan KT almak ve mortalite arasında anlamlı ilişki sadece MKC ve MRM'de izlenmedi ( $p<0,001, p=0.049$ ) (Tablo 12).



**Şekil 9:** Ameliyat tiplerinin 2012 öncesi ve sonrasındaki oranları

2012'den sonra MKC+ALND'nin azalıp MKC+SLNB'nin arttığı, ve MRM'nin azalıp SM+SLNB'nin arttığı izlendi (Şekil 10).

2012'de yayımlanan ACOSOG Z0011 çalışması ile aksilla yönetiminde agresif cerrahiden kaçınılmaya başlandı. Bizim çalışmamızda 67 hastanın aksillasına komorbid nedenlerle müdahale edilmemişti. 2012 öncesinde 408 hasta opere edilmiş ve 204 (%50) hastaya SLNB, 204 (%50) hastaya ALND yapılmıştı. 2012'den sonra 712 hasta opere edilmiş ve 522 (%73,3) hastaya SLNB, 190 (%26,7) hastaya ALND

yapılmıştı (Tablo 5). Buradan, ACOSOG Z0011 çalışması sonrası kliniğimizde de aksillaya yaklaşımın değiştiğini ve güncel yaklaşıma uyulduğunu anlamaktayız.

	SLNB	ALND	p
2012 öncesi	204(50%)	204(50%)	<0,001
2012 sonrası	522(73,3%)	190(26,7%)	

**Tablo 5:** 2012 öncesi ve sonrasında aksilla yönetimi karşılaştırması

Aksillasına müdahale edilen 1.120 hastadan 726 hastaya SLNB yapılmış, bunlardan 87 (%12) hastada nüks izlenmiş, 70 (%9,6) hasta ölmüş; 394 hastaya ALND yapılmış, bunlardan da 125 (%31,7) hastada nüks izlenmiş, 116 (%29,4) hasta ise ölmüştür. Bir başka deyişle nüks izlenen 212 hastanın 125'ine ALND, 87'sine SLNB yapılmış; mortalite izlenen 186 hastanın ise 116'sına ALND, 70'ine ise SLNB yapılmış olup, her ikisi için de  $p<0,001$  olarak bulunmuştur (Tablo 11-12).

SLNB yapılan 726 hastanın 564'ünde aksillada patolojik tutulum yokken 162'sinde vardı. ALND yapılan 394 hastanın 49'unda aksillada patolojik tutulum yokken 345'inde vardı. SLNB yapılan hastalarda patolojik tutulum olması ile rekürrens arasında anlamlı ilişki izlendi ( $p=0,009$ ) ancak ALND yapılan hastalarda bu ilişki anlamlı bulunmadı ( $p=0,063$ ) (Tablo 11). Patolojik tutulum ile mortalite arasındaki ilişki SLNB yapılan hastalarda anlamlı çıkarken ( $p=0,026$ ) ALND yapılan hastalarda anlamlı değildi ( $p=0,598$ ) (Tablo 12).

SLNB yapılan hastaların 613'ü NAK almazken, 113'ü aldı. Bu hastalardan NAK almayanların %8,5'inde rekürrens, %9'unda mortalite; NAK alanların %31'inde rekürrens, %13,3'ünde mortalite izlendi. ALND yapılan hastaların ise 316'sı NAK almazken, 78'i aldı. NAK almayanların %27,5'inde rekürrens, %26,3'ünde mortalite; NAK alanların %50'sinde rekürrens, %42,3'ünde mortalite izlendi. SLNB ve ALND yapılan hastalar için neoadjuvan KT ve rekürrens arasındaki ilişki anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). ALND yapılan hastalarda neoadjuvan KT ve mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulunurken ( $p=0,005$ ), SLNB yapılan hastalarda anlamlı bulunmadı ( $p=0,155$ ) (Tablo 11 ve 12).

Tablo 6'da ise hem 2012 öncesi hem de sonrasında yapılan aksilla operasyonu ve nüks karşılaştırılması izlenmektedir. SLNB yapılan hastaların 2012 öncesinde %16,2'sinde nüks izlenirken, 2012 sonrasında %10,3'ünde izlenmiştir. ALND yapılan hastaların ise 2012 öncesinde %36,8'inde nüks izlenirken, 2012 sonrasında

%26,3'ünde nüks izlenmiştir. Bu da ACOSOG çalışması ile uyumlu olup nüks oranının artmadığını göstermektedir.

		Rekürrens yok	Rekürrens var	p
2012 öncesi	SLNB	171(83,8%)	33(16,2%)	<0,001
	ALND	129(63,2%)	75(36,8%)	
2012 sonrası	SLNB	468(89,7%)	54(10,3%)	
	ALND	140(73,7%)	50(26,3%)	

**Tablo 6:** 2012 öncesi ve sonrasında ayrı ayrı aksilla yönetimi ve rekürrens karşılaştırması

2012 sonrasında nüks oranlarının 2012 öncesine göre azalması ise tedavi seçeneklerindeki gelişmeler ile açıklanabilir.

	Rekürrens yok	Rekürrens var	p
2012 öncesi	300(73,5%)	108(26,5%)	<0,001
2012 sonrası	608(85,4%)	104(14,6%)	

**Tablo 7:** 2012 öncesi ve sonrasında rekürrens oranlarının karşılaştırılması

Histolojik gradı belli olmayan 20 hasta çıkartıldığında 1.167 hastanın 98'i grade 1, 617'si grade 2, 452'si grade 3 olarak bulundu. Rekürrens açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık izlendi ( $p < 0,001$ ). Mortalite açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık izlenmedi ( $p = 0,148$ ) (Tablo 11 ve 12).

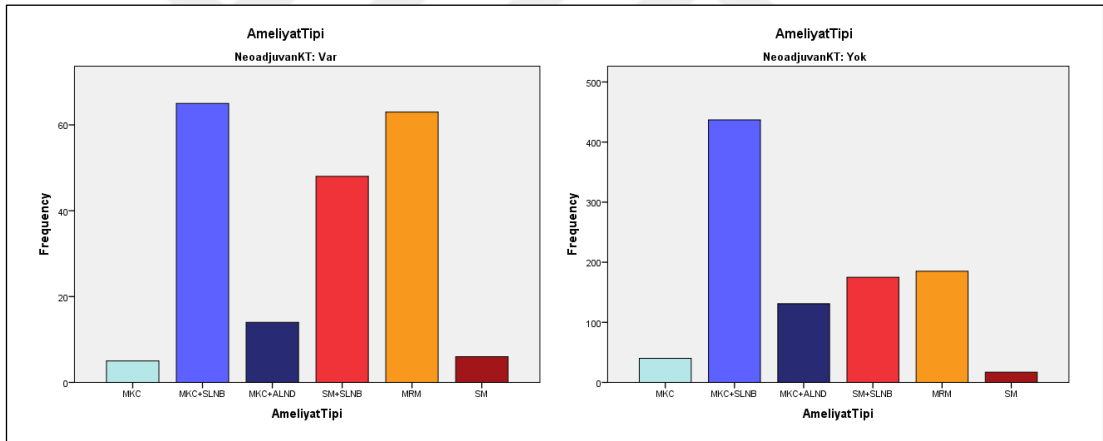
Patolojik tümör boyutu, 101 (%8,5) hastanın pT0, 452 (%38,1) hastanın pT1, 512 (%43,1) hastanın pT2, 84 (%7,1) hastanın pT3, 37 (%3,1) hastanın pT4 olarak izlendi. En fazla bulunan pT2, en az bulunan ise pT4'tü. pT0 hastalarda en çok görülen patolojik tanı DCIS, diğerlerinde ise IDK olarak izlendi. DCIS hariç diğer tanımlar en çok pT2 boyutunda görüldü (Tablo 8).

	DCIS	IDK	ILK	Diğerleri
pT0	59(%58,4)	40(%39,6)	1(%1)	1(%1)
pT1	0(%0)	390(%86,3)	23(%5,1)	39(%8,6)
pT2	1(%0,2)	431(%84,2)	32(%6,3)	48(%9,4)
pT3	0(%0)	64(%76,2)	12(%14,3)	8(%9,5)
pT4	0(%0)	31(%83,8)	2(%5,4)	4(%10,8)

**Tablo 8:** Patolojik tümör boyutu ve histopatolojik tip karşılaştırması

Patolojik tümör boyutu ve rekürrens arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada pT0, pT1 ve pT2 kendi arasında, pT3 ve pT4 kendi arasında anlamlı bulunmazken; bu gruplar arasında anlamlı fark izlendi ( $p < 0,001$ ) (Tablo 11). Patolojik tümör boyutu ve mortalite arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada pT0 ile pT1, pT3 ile pT4 kendi arasında anlamlı bulunmazken; pT2 ve bu gruplar arasında anlamlı fark izlendi ( $p < 0,001$ ) (Tablo 12).

Çalışmamızda MKC+SLNB oranları neoadjuvan KT alan ve almayan hastalarda sırasıyla %32,2 ve %44,4 olup, her iki grupta da en çok uygulanan ameliyat tipi olduğu; ancak neoadjuvan KT alan hastalarda SM+SLNB oranının %17,8'den %23,8'e ve MRM oranının %18,8'den %31,2'ye yükseldiği izlendi (Şekil 11) (Tablo 9). Sadece aksilla cerrahisi açısından bakıldığında ise SLNB oranı neoadjuvan KT almayanlarda %62,2 iken, alanlarda %55,9; ALND oranı ise neoadjuvan KT almayanlarda %32,1 iken, alanlarda %38,6 olup; ALND oranının arttığı görüldü (Tablo 10).



**Şekil 10:** Neoadjuvan KT alan ve almayan hastalarda ameliyat tipi oranları

Ameliyat Tipi	NAK Yok	NAK Var
MKC	40(%4,1)	5(%2,5)
MKC+SLNB	437(%44,4)	65(%32,2)
MKC+ALND	131(%13,3)	14(%6,9)
SM+SLNB	175(%17,8)	48(%23,8)
MRM	185(%18,8)	63(%31,2)
SM	17(%1,7)	6(%3)

**Tablo 9:** Ameliyat tipine göre neoadjuvan kemoterapi oranları

Aksilla op.	NAK Yok	NAK Var
Yok	55(%5,6)	10(%5)
SLNB	613(%62,2)	113(%55,9)
ALND	316(%32,1)	78(%38,6)

**Tablo 10:** Aksilla operasyonuna göre neoadjuvan kemoterapi oranları

Çalışmamızdaki neoadjuvan KT almayan 985 hastanın 145 (%14,7)'inde, rekürrens, 147 (%14,9)'sinde mortalite; neoadjuvan KT alan 202 hastanın 84 (%41,6)'ünde rekürrens, 55 (%27,2)'inde mortalite izlenmiş olup, her iki açıdan da anlamlı fark izlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 11, 12). Neoadjuvan KT alan hastalarda rekürrens ve mortalitenin fazla olmasının, neoadjuvan KT ihtiyacı olan hastaların ileri evre olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Neoadjuvan KT'nin rekürrens ve mortalite üzerindeki etkisini optimal değerlendirebilmek için, hastaların randomize kontrollü çalışma ile ve tedavi öncesi evrelerine göre değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda patolojik tümör boyutu baz alınmıştır. Aynı zamanda 202 hastamız neoadjuvan KT almıştır. Bu nedenle tümör boyutu ve mortalite karşılaştırması neoadjuvan kemoterapi alan ve almayan şeklinde iki gruba ayırarak tekrar analiz edildi. Tüm tümör boyutu sınıflarında neoadjuvan KT alan hastalarda, almayanlara göre rekürrens ve mortalite oranının daha yüksek olduğu görüldü. Her pT içinde neoadjuvan KT alanlar ve almayanlar rekürrens açısından karşılaştırıldı ve pT4 hariç diğerleri arasında anlamlı fark bulundu (Tablo 11). Her pT için neoadjuvan KT alanlar ve almayanlar mortalite açısından karşılaştırıldı; pT0 ve pT1 arasında anlamlı fark izlendi, diğerlerinde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 12). Bu sonuç göz önünde bulundurulduğunda AJCC'nin neoadjuvan tedavi alanlar için farklı evreleme yapma nedeni daha iyi anlaşılmaktadır.

Aksillada patolojik tutulum olmayan 616 hastanın 69 (%11,2)'unda rekürrens, 63 (%10,2)'ünde mortalite; patolojik tutulum olan 508 hastanın ise 145 (%28,5)'inde rekürrens, 124 (%24,4)'ünde mortalite izlenmiş olup, her ikisi de anlamlıdır ( $p<0,001$ ) (Tablo 11, 12).

ER pozitif olan 957 hastanın 164 (%17,1)'ünde rekürrens, 137 (%14,4)'sinde mortalite; negatif olan 224 hastanın 65 (%29,0)'inde rekürrens, 62 (%27,7)'sinde mortalite izlenmiştir. Hem rekürrens hem de mortalite ile ER durumu karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ( $p<0,001$ ) (Tablo 11, 12).

PR pozitif olan 823 hastanın 131 (%15,9)'inde rekürrens, 106 (%12,9)'sında mortalite; negatif olan 356 hastanın 98 (%27,5)'inde rekürrens, 94 (%26,4)'ünde mortalite izlenmiştir. Hem rekürrens hem de mortalite ile PR durumu karşılaştırması istatikselsel olarak anlamlı izlenmiştir ( $p<0,001$ ) (Tablo 11, 12).

Her-2/neu negatif olan 773 hastanın 136 (%17,69)'sında rekürrens, 119 (%15,4)'unda mortalite; pozitif olan 378 hastanın 93 (%24,6)'ünde rekürrens, 80 (%21,2)'inde mortalite izlenmiştir. Her-2/neu durumu ile hem rekürrens karşılaştırması ( $p=0,005$ ) hem de mortalite karşılaştırması ( $p=0,015$ ) istatikselsel olarak anlamlı izlenmiştir (Tablo 11, 12).

Evre ile rekürrens karşılaştırmasında evre 0 hastaların %4,7'sinde, evre 1 hastaların %8,8'inde, evre 2 hastaların %12,5'inde, evre 3 hastaların %39,3'ünde, evre 4 hastaların ise %100'ünde rekürrens izlendi ve istatikselsel olarak anlamlı fark izlendi ( $p<0,001$ ). Gruplar arasındaki karşılaştırma ise evre 0, evre 1, evre 2 kendi içinde benzer bulundu. Evre ile mortalite karşılaştırmasında ise evre 0 hastaların %2,4'ünde, evre 1 hastaların %7,2'sinde, evre 2 hastaların %14,3'ünde, evre 3 hastaların %31,4'ünde, evre 4 hastaların ise %72,2'sinde mortalite izlendi ve istatikselsel olarak anlamlı fark izlendi ( $p<0,001$ ). Evre 1 ve evre 2 kendi arasında benzer bulundu (Tablo 11, 12).

Askilladan diseke edilen lenf nodu sayısı ve rekürrens karşılaştırmasında SLNB yapılan hastaların 86 (%11,9)'sında, 10'dan az lenf nodu diseke edilen hastaların 50 (%27,3)'sinde, 10'dan fazla lenf nodu diseke edilen hastaların 79 (%36,2)'sinde rekürrens; SLNB yapılan hastaların 70 (%9,7)'inde, 10'dan az lenf nodu diseke edilen hastaların 42 (%23,0)'sinde, 10'dan fazla lenf nodu diseke edilen hastaların 75 (%34,4)'inde mortalite izlendi. Rekürrens açısından ALND>10 ve ALND<10 benzer bulunurken mortalite açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark izlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 11, 12).

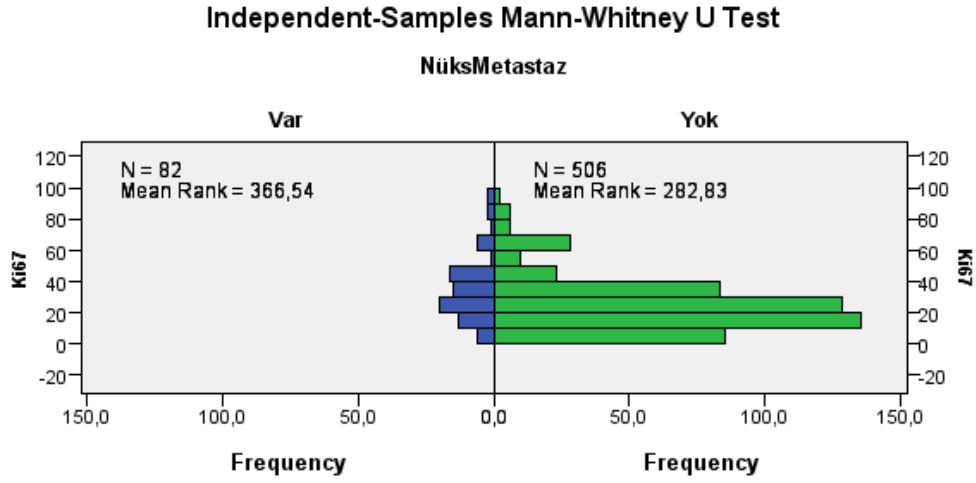
932 hastanın PNI verisine ulaşıldı, bunların 189'unda PNI mevcuttu. PNI olmayan hastaların %16'sında rekürrens, %14,3'ünde mortalite, PNI olanların ise %28,6'sında rekürrens, %21,7'sinde mortalite izlendi. Rekürrens açısından  $p<0,001$ , mortalite açısından  $p=0,012$  olup her iki açıdan da anlamlı bulundu (Tablo 11-12).

1.002 hastanın LVI verisine ulaşıldı, bunların 383'ünde LVI mevcuttu. LVI olmayan hastaların %12,6'sında rekürrens, %10,8'inde mortalite; LVI olanların ise

%30,5'inde rekürrens %26,6'sinde mortalite izlenmiş olup, her iki açıdan da anlamlı fark izlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 11-12).

Aksiller cerrahi yapılan 1.130 hastanın incelemesinde pN arttıkça hem rekürrens oranının, hem de mortalite oranlarının arttığı görüldü. Rekürrens açısından her grup arasında anlamlı farklılık izlenirken, mortalite açısından N1 ile N2, N2 ile N3 arasında anlamlı fark izlenmedi; diğer gruplar arasında anlamlı fark izlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 11-12).

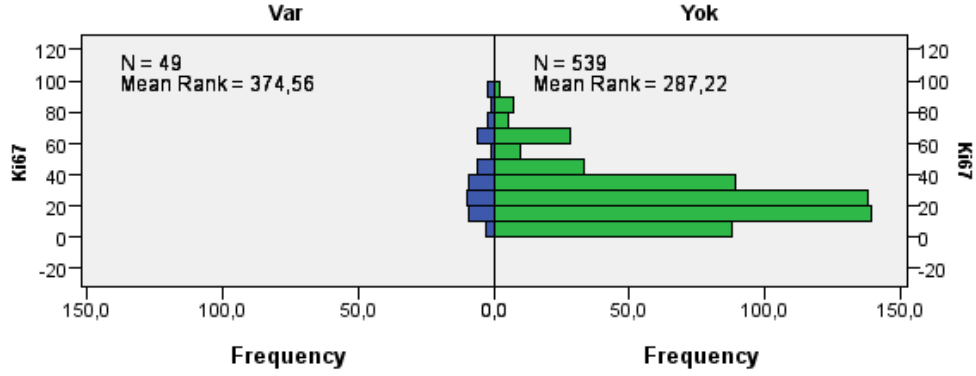
Aksiller cerrahi yapılan 1.130 hasta neoadjuvan KT alan 191, almayan 939 hasta olarak iki gruba ayrıldı ve tekrar analiz edildi. Neoadjuvan KT alan hastalarda rekürrens ve mortalite oranlarının aynı pN'ler için neoadjuvan KT almayan hasalara göre daha yüksek olduğu, yine istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu izlendi ( $p<0,001$ ). Rekürrens açısından neoadjuvan KT almak ve pN arasında pN3 hariç diğer gruplarda anlamlı fark izlendi. Ancak mortalite açısından hiçbir grupta anlamlı fark izlenmedi (Tablo 11-12).



**Şekil 11:** Ki-67 ve rekürrens karşılaştırması

## Independent-Samples Mann-Whitney U Test

### Mortalite



**Şekil 12:** Ki-67 ve mortalite karşılaştırması

588 hastada Ki-67 bakılmış olup bu hastaların 82'sinde rekürrens, 49'unda da mortalite izlenmiştir. Ki-67 ortanca değeri yineleme olmayanlarda 20 (1-90), olanlarda 30 (2-90),  $p < 0,001$ ; yaşayanlarda 20 (1-90), ölenlerde 30 (2-90),  $p = 0,001$  olup her iki açıdan da anlamlı bulunmuştur (Şekil 13).

		Rekürrens yok	Rekürrens Var	n	p
<b>Histopatolojik Tip</b>					
DCIS		58(%96,7)	2(%3,3)	60	
İnv.Duktal		759(%79,3)	198(%20,7)	957	<0,001
İnv.Lobüler		52(%74,3%)	18(%25,7)	70	
Diğerleri		90(%90,0)	10(%10,0)	100	
<b>Yaş grubu</b>					
40-69		852(%80,1)	212(%19,9)	1064	
70-79		84(%85,7)	14(%14,3)	98	0,259
80+		22(%88)	3(%12)	25	
<b>Moleküler Subgrup</b>					
Luminal A		400(84,0%)	76(16,0%)	476	
Luminal B		386(80,4%)	94(19,6%)	480	<0,001
Her-2 +		77(70,6%)	32(29,4%)	109	
Triple negatif		61(70,1%)	26(29,9%)	87	
<b>Ameliyat Tipi</b>					
MKC		39(86,7%)	6(13,3%)	45	
MKC+SLNB		455(90,6%)	47(9,4%)	502	
MKC+ALND		107(73,8%)	38(26,2%)	145	<0,001
SM+SLNB		184(82,5%)	39(17,5%)	223	
MRM		161(64,9%)	87(35,1%)	248	
SM		13(56,5%)	10(43,5%)	23	
MKC	NAK Yok	38(%95)	2(%5)	40	<0,001
	NAK Var	1(%20)	4(%80)	5	
MKC+SLNB	NAK Yok	408(%93,4)	29(%6,6)	437	<0,001
	NAK Var	47(%72,3)	18(%27,7)	65	
MKC+ALND	NAK Yok	98(%74,8)	33(%25,2)	131	0,395
	NAK Var	9(%64,3)	5(%35,7)	14	
SM+SLNB	NAK Yok	152(%86,9)	23(%13,1)	175	0,001
	NAK Var	32(%66,7)	16(%33,3)	48	
MRM	NAK Yok	131(%70,8)	54(%29,2)	185	<0,001
	NAK Var	29(%46)	34(%54)	63	
SM	NAK Yok	13(%76,5)	4(%23,5)	17	0,001
	NAK Var	0(%0)	6(%100)	6	
<b>Patolojik aksiller tutulum</b>					
Yok		547(%88,8)	69(%11,2)	616	<0,001
Var		362(%71,3)	146(%28,7)	508	
<b>Çıkarılan lenf nodu sayısı</b>					
SLNB		637(%88,1)	86(%11,9)	723	
ALND<10		133(%72,7)	50(%27,3)	183	<0,001
ALND>10		139(%63,8)	79(%36,2)	218	
<b>Neoadjuvan Kemoterapi</b>					
Yok		840(%85,3)	145(%14,7)	985	<0,001
Var		118(%58,4)	84(%41,6)	202	

Asilla operasyonuna göre						
SLNB		639(88%)	87(12%)	726	<0,001	
ALND		269(68,3%)	125(31,7%)	394		
SLNB	Pat. LAP yok	506(%89,7)	58(%10,3)	564	0,009	
	Pat. LAP var	133(%82,1)	29(%17,9)	162		
ALND	Pat. LAP yok	39(%79,6)	10(%20,4)	49	0,063	
	Pat. LAP var	229(%66,4)	116(%33,6)	345		
SLNB	NAK Yok	561(%91,5)	52(%8,5)	613	<0,001	
	NAK Var	78(%69)	35(%31)	113		
ALND	NAK Yok	229(%72,5)	87(%27,5)	316	<0,001	
	NAK Var	39(%50)	39(%50)	78		
Patolojik tümör boyutu						
T0		88(%87,1)	13(%12,9)	101	<0,001	
T1		390(%86,3)	62(%13,7)	452		
T2		415(%81,1)	97(%18,9)	512		
T3		48(%57,1)	36(%42,9)	84		
T4		16(%43,2)	21(%56,8)	37		
T0	Pat. LAP yok	59(%88,1)	8(%11,9)	67	0,494	
T1	Pat. LAP yok	265(%89,8)	30(%10,2)	295		
T2	Pat. LAP yok	202(%88,2)	27(%11,8)	229		
T3	Pat. LAP yok	202(%88,2)	27(%11,8)	229		
T4	Pat. LAP yok	17(%89,5)	2(%10,5)	19		
T0	NAK Yok	56(%96,6)	2(%3,4)	58		0,001
	NAK Var	32(%74,4)	11(%25,6)	43		
T1	NAK Yok	351(%89,8)	40(%10,2)	391		<0,001
	NAK Var	39(%63,9)	22(%36,1)	61		
T2	NAK Yok	380(%84,1)	72(%15,9)	452	<0,001	
	NAK Var	35(%58,3)	25(%41,7)	60		
T3	NAK Yok	40(%66,7)	20(%33,3)	60	0,005	
	NAK Var	8(%33,3)	16(%66,7)	24		
T4	NAK Yok	12(%52,2)	11(%47,8)	23	0,160	
	NAK Var	4(%28,6)	10(%71,4)	14		
Grade						
Grade1		93(%94,9)	5(%5,1)	98	<0,001	
Grade2		502(%81,4)	115(%18,6)	617		
Grade3		346(%76,5)	106(%23,5)	452		
ER						
Negatif		159(%71,0)	65(%29,0)	224	<0,001	
Pozitif		793(%82,9)	164(%17,1)	957		

<b>PR</b>					
	Negatif	258(%72,5)	98(%27,5)	356	<0,001
	Pozitif	692(%84,1)	131(%15,9)	823	
<b>Her-2/neu</b>					
	Negatif	637(%82,4)	136(%17,6)	773	0,005
	Pozitif	258(%75,4)	93(%24,6)	378	
<b>PNI</b>					
	Yok	624(%84,0)	119(%16,0)	743	<0,001
	Var	135(%71,4)	54(%28,6)	189	
<b>LVI</b>					
	Yok	541(%87,4)	78(%12,6)	619	<0,001
	Var	266(%69,5)	117(%30,5)	383	
<b>Evre</b>					
	Evre 0	81(%95,3)	4(%4,7)	85	<0,001
	Evre 1	279(%91,2)	27(%8,8)	306	
	Evre 2	482(%87,5)	69(%12,5)	551	
	Evre 3	116(%60,7)	75(%39,3)	191	
	Evre 4	0(%0)	54(%100)	54	
<b>pN</b>					
	N0	553(%88,8)	70(%11,2)	623	<0,001
	N1	268(%80)	67(%20)	335	
	N2	71(%61,7)	44(%38,3)	115	
	N3	23(%40,4)	34(%59,6)	57	
	N0	NAK Yok	483(%91,1)	47(%8,9)	<0,001
		NAK Var	70(%75,3)	23(%24,7)	
	N1	NAK Yok	232(%85)	41(%15)	<0,001
		NAK Var	36(%58,1)	26(%41,9)	
	N2	NAK Yok	62(%68,9)	28(%31,1)	0,003
		NAK Var	9(%36)	16(%64)	
	N3	NAK Yok	21(%45,7)	25(%54,3)	0,095
		NAK Var	2(%18,2)	9(%81,8)	

**Tablo 11:** Rekürrens üzerine etki eden faktörlerin karşılaştırılması

		Yaşayan	Ölen	n	p
<b>Histopatolojik Tip</b>					
DCIS		59(98,3%)	1(1,7%)	60	
İnv.Duktal		780(81,5%9)	177(18,5%)	957	0,004
İnv.Lobüler		58(82,9%)	12(17,1%)	70	
Diğerleri		88(88,0%)	12(12,0%)	100	
<b>Yaş grubu</b>					
40-69		900(%84,6)	164(%15,4)	1064	
70-79		70(%71,4)	28(%28,6)	98	<0,001
80+		15(%60)	10(%40)	25	
<b>Moleküler Subgrup</b>					
Luminal A		401(84,2%)	75(15,8%)	476	
Luminal B		410(85,4%)	70(14,6%)	480	<0,001
Her-2 +		81(84,3%)	28(25,7%)	109	
Triple negatif		61(70,1%)	26(29,9%)	87	
<b>Ameliyat Tipi</b>					
MKC		36(80,0%)	9(20,0%)	45	
MKC+SLNB		464(92,4%)	38(7,6%)	502	
MKC+ALND		114(78,6%)	31(21,4%)	145	<0,001
SM+SLNB		192(86,1%)	31(13,9%)	223	
MRM		163(65,7%)	85(34,3%)	248	
SM		16(69,6%)	7(30,4%)	23	
MKC	NAK Yok	35(%87,5)	5(%12,5)	40	<0,001
	NAK Var	1(%20)	4(%80)	5	
MKC+SLNB	NAK Yok	403(%92,2)	34(%7,8)	437	0,644
	NAK Var	61(%93,8)	4(%6,2)	65	
MKC+ALND	NAK Yok	105(%80,2)	26(%19,8)	131	0,169
	NAK Var	9(%64,3)	5(%35,7)	14	
SM+SLNB	NAK Yok	154(%88)	21(%12)	175	0,177
	NAK Var	38(%79,2)	10(%20,8)	48	
MRM	NAK Yok	128(%69,2)	57(%30,8)	185	0,049
	NAK Var	35(%55,6)	28(%44,4)	63	
SM	NAK Yok	13(%76,5)	4(%23,5)	17	0,226
	NAK Var	3(%50)	3(%50)	6	
<b>Aksilla operasyonuna göre</b>					
SLNB		656(90,4%)	70(9,6%)	726	<0,001
ALND		278(70,6%)	116(29,4%)	394	
SLNB	Pat. LAP yok	517(%91,7)	47(%8,3)	564	0,026
	Pat. LAP var	139(%85,8)	23(%14,2)	162	
ALND	Pat. LAP yok	33(%67,3)	16(%32,7)	49	0,598
	Pat. LAP var	245(%71)	100(%29)	345	
SLNB	NAK Yok	558(%91)	55(%9)	613	0,155
	NAK Var	98(%86,7)	15(%13,3)	113	
ALND	NAK Yok	233(%73,7)	83(%26,3)	316	0,005
	NAK Var	45(%57,7)	33(%42,3)	78	
<b>Patolojik aksiller tutulum</b>					
Yok		553(%89,8)	63(%10,2)	616	<0,001
Var		384(%75,6)	124(%24,4)	508	

Patolojik tümör boyutu					
T0		94(93,1%)	7(6,9%)	101	
T1		401(88,7%)	51(11,3%)	452	
T2		418(81,6%)	94(18,4%)	512	<0,001
T3		51(60,7%)	33(39,3%)	84	
T4		20(54,1%)	17(45,9%)	37	
T0	Pat. LAP yok	62(%92,5)	5(%7,5)	67	
T1	Pat. LAP yok	270(%91,5)	25(%8,5)	295	
T2	Pat. LAP yok	203(%88,6)	26(%11,4)	229	0,006
T3	Pat. LAP yok	203(%88,6)	26(%11,4)	229	
T4	Pat. LAP yok	15(%78,9)	4(%21,1)	19	
T0	NAK Yok	57(%98,3)	1(%1,7)	58	
	NAK Var	37(%86)	6(%14)	43	0,017
T1	NAK Yok	353(%90,3)	38(%9,7)	391	
	NAK Var	48(%78,7)	13(%21,3)	61	0,008
T2	NAK Yok	373(%82,5)	79(%17,5)	452	
	NAK Var	45(%75)	15(%25)	60	0,157
T3	NAK Yok	40(%66,7)	20(%33,3)	60	
	NAK Var	11(%45,8)	13(%54,2)	24	0,077
T4	NAK Yok	14(%60,9)	9(%39,1)	23	
	NAK Var	6(%42,9)	8(%57,1)	14	0,286
Grade					
Grade1		88(%89,8)	10(%10,2)	98	
Grade2		513(%83,1)	104(%16,9)	617	0,148
Grade3		369(%81,6)	83(%18,4)	452	
ER					
Negatif		162(%72,3)	62(%27,7)	224	
Pozitif		819(%85,6)	138(%14,4)	957	<0,001
PR					
Negatif		262(%73,6)	94(%26,4)	356	
Pozitif		717(%87,1)	106(%12,9)	823	<0,001
Her-2/neu					
Negatif		654(%84,6)	119(%15,4)	773	
Pozitif		298(%78,8)	80(%21,2)	378	0,015
Çıkarılan lenf nodu sayısı					
SLNB		653(%90,3)	70(%9,7)	723	
ALND<10		141(%77)	42(%23)	183	<0,001
ALND>10		143(%65,6)	75(%34,4)	218	
PNI					
Yok		637(%85,7)	106(%14,3)	743	
Var		148(%78,3)	41(%21,7)	189	0,012
LVI					
Yok		552(%89,2)	67(%10,8)	619	
Var		281(%73,4)	102(%26,6)	383	<0,001
Neoadjuvan Kemoterapi					
Yok		838(%85,1)	147(%14,9)	985	
Var		147(%72,8)	55(%27,2)	202	<0,001

<b>Evre</b>					
Evre 0		83(%97,6)	2(%2,4)	85	
Evre 1		284(%92,8)	22(%7,2)	306	
Evre 2		472(%85,7)	79(%14,3)	551	<0,001
Evre 3		131(%68,6)	60(%31,4)	191	
Evre 4		15(%27,8)	39(%72,2)	54	
<b>pN</b>					
N0		559(%89,7)	64(%10,3)	623	
N1		273(%81,5)	62(%18,5)	335	<0,001
N2		82(%71,3)	33(%28,7)	115	
N3		29(%50,9)	28(%49,1)	57	
N0	NAK Yok	479(%90,4)	51(%9,6)	530	0,202
	NAK Var	80(%86)	13(%14)	93	
N1	NAK Yok	227(%83,2)	46(%16,8)	273	0,101
	NAK Var	46(%74,2)	16(%25,8)	62	
N2	NAK Yok	68(%75,6)	22(%24,4)	90	0,056
	NAK Var	14(%56)	11(%44)	25	
N3	NAK Yok	26(%56,5)	20(%43,5)	46	0,081
	NAK Var	3(%27,3)	8(%72,7)	11	

**Tablo 12:** Mortalite üzerine etki eden faktörlerin karşılaştırılması

	5 Yıllık Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi(ay)	%95 Güven Aralığı(ay)	p
Toplam hasta	%88,8	55,9	55,2-56,6	
Rekürrens Durumuna Göre				
Yok	%95,7	58,3	57,8-58,9	p<0,001
Var	%59,6	46,5	44,1-48,9	
Ameliyat Tipe Göre				
MKC	%86,7	53,6	48,7-58,4	
MKC+SLNB	%95,8	58,4	57,7-59,1	
MKC+ALND	%85,5	56,1	54,3-57,9	p<0,001
SM+SLNB	%91	56,3	54,7-57,9	
MRM	%76,6	52,2	50,3-54,2	
SM	%69,6	47,2	39,2-55,3	
Aksilla Cerrahisine Göre				
Yok	%81,5	51,8	47,5-56,1	p<0,001
SLNB	%94,2	57,7	57-58,4	
ALND	%80,2	53,8	52,4-55,2	
ACOSOG Z0011'e Göre				
2012 öncesi	%83,6	54,7	53,4-56	p=0,011
2012 sonrası	%91,7	56,7	55,9-57,5	
Patolojik Aksiller Metastaz Varlığına Göre				
Yok	%94,6	58,1	57,4-58,8	p<0,001
Var	%82,7	54,0	52,8-55,3	
Aksilladan Diseke Edilen Lenf Nodu Sayısına Göre				
SLNB	%94,2	57,7	56,9-58,4	p<0,001
ALND<10	%82,5	54,8	52,9-56,6	
ALND>10	%78,4	53,1	51,2-55,1	
Patolojik Tümör Boyutuna Göre				
T0	%95	57,7	55,8-59,7	
T1	%92,5	57,4	56,4-58,3	
T2	%89,8	56,5	55,5-57,5	p<0,001
T3	%67,9	47,9	43,7-52	
T4	%59,5	45,5	39-52,1	
Patolojik Lenf Nodu Sayısına Göre				
N0	%94,5	58,0	57,3-58,7	
N1	%87,5	55,1	53,6-56,6	p<0,001
N2	%77,4	53,4	50,9-56	
N3	%66,7	50,0	45,8-54,2	
Patolojik Evresine Göre				
Evre 0	%98,8	59,5	58,4-60,5	
Evre 1	%95,8	58,6	57,8-59,4	
Evre 2	%92,6	57,3	56,4-58,1	p<0,001
Evre 3	%77	52,9	50,7-55	
Evre 4	%37	33,9	28-39,8	
Histolojik Grada Göre				
Grade 1	%94,9	59,0	57,9-60,2	
Grade 2	%89,6	56,3	55,3-57,2	p=0,009
Grade 3	%86,3	54,7	53,4-56	

Moleküler Sınıfa Göre				
Luminal A	%91,2	56,9	55,9-57,9	p<0,001
Luminal B	%89,6	56,2	55,1-57,2	
Her-2 +	%82,6	53,7	51-56,4	
Triple negatif	%75,9	50,2	46,4-54	
Histolojik Tipe Göre				
DCIS	%100			p=0,011
İnv.Ductal	%87,9	55,6	54,8-56,4	
İnv.Lobüler	%85,7	54,3	50,7-57,9	
Diğerleri	%93	57,9	56,3-59,5	
Perinöral İnvazyona Göre				
Yok	%89,8	56,0	55,1-56,9	p=0,238
Var	%85,7	56,0	54,4-57,7	
Lenfovasküler İnvazyona Göre				
Yok	%92,6	57,2	56,3-58	p<0,001
Var	%82,5	54,0	52,5-55,4	
Östrojen Reseptör Durumuna Göre				
Negatif	%78,6	51,7	49,5-53,9	p<0,001
Pozitif	%91,1	56,9	56,2-57,6	
Progesteron Reseptör Durumuna Göre				
Negatif	%80,9	53,0	51,5-54,6	p<0,001
Pozitif	%92,1	57,2	56,5-57,9	
Her-2/neu Durumuna Göre				
Negatif	%89,7	56,1	55,2-57	p=0,138
Pozitif	%86,2	55,3	54-56,6	
Adjuvan Hormonoterapi Almasına Göre				
Yok	%77,9	51,1	48,9-53,4	p<0,001
Var	%91,4	57,1	56,5-57,8	
Adjuvan Kemoterapi Almasına Göre				
Yok	%90,2	55,7	54,2-57,2	p=0,749
Var	%88,3	56,1	55,3-56,8	
Adjuvan Radyoterapi Almasına Göre				
Yok	%81,6	52,6	50,6-54,6	p<0,001
Var	%90,9	56,9	56,2-57,6	
Neoadjuvan Kemoterapi Almasına Göre				
Yok	%91,6	57,1	56,5-57,8	p<0,001
Var	%75,2	49,7	47,1-52,2	
Yaş Grubuna Göre				
40-69	%90,0	56,4	55,7-57,1	p=0,359
70-89	%81,6	53,7	50,8-56,5	
80+	%64,0	43,7	35-52,4	

**Tablo 13:** Faktörlere göre 5 yıllık sağkalım analizleri

	Yaşayan		Ölen		p
	Ortanca(Min-Max)	Ortalama(SS)	Ortanca(Min-Max)	Ortalama(SS)	
Yaş	53(40-93)	54,9(±9,86)	56(40-94)	59(±12,47)	0,001
Ki67	20(1-90)	22,6(±16,72)	30(2-90)	34,1(±23,02)	<0,001

**Tablo 14:** Ki67 ve Yaş için 5 yıllık sağkalım analizi

	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım Oranı	Ortalama Hastalısız Sağkalım Süresi(ay)	%95 Güven Aralığı(ay)	p
Toplam hasta	%83,4	52,6	51,6-53,6	
Ameliyat Tıpe Göre				
MKC	%86,7	52,7	47,2-58,2	
MKC+SLNB	%92,2	56,6	55,6-57,7	
MKC+ALND	%77,9	51,5	48,7-54,4	p<0,001
SM+SLNB	%83,9	53,1	50,8-55,4	
MRM	%70,2	46,4	43,6-49,3	
SM	%56,5	35,5	24,1-46,9	
Aksilla Cerrahisine Göre				
Yok	%76,9	47,3	41,6-53	
SLNB	%89,5	55,5	54,4-56,5	p<0,001
ALND	%73,4	48,5	46,4-50,6	
ACOSOG Z0011'e Göre				
2012 öncesi	%79,1	51,5	49,7-53,2	p=0,098
2012 sonrası	%85,8	53,3	52,1-54,5	
Patolojik Aksiller Metastaz Varlığına Göre				
Yok	%90,3	56,1	55,1-57,1	p<0,001
Var	%75,8	49,1	47,3-50,9	
Aksilladan Diseke Edilen Lenf Nodu Sayısına Göre				
SLNB	%89,6	55,5	54,4-56,5	
ALND<10	%76	49,1	46,1-52,1	p<0,001
ALND>10	%70,6	48,0	45,1-50,8	
Patolojik Tümör Boyutuna Göre				
T0	%87,1	54,6	51,5-57,7	
T1	%88,1	54,7	53,3-56,1	
T2	%84,2	53,2	51,8-54,7	p<0,001
T3	%61,9	42,2	36,9-47,5	
T4	%54,1	36,0	27,2-44,7	
Patolojik Lenf Nodu Sayısına Göre				
N0	%90,2	56,1	55,1-57,1	
N1	%82,4	51,5	49,4-53,6	p<0,001
N2	%67,8	45,7	41,6-49,9	
N3	%54,4	42,8	37-48,5	
Patolojik Evresine Göre				
Evre 0	%95,3	58,6	57,1-60,1	
Evre 1	%92,8	57,2	56-58,4	
Evre 2	%89,7	56,0	54,9-57	p<0,001
Evre 3	%68,1	47,7	44,9-50,5	
Evre 4	%1,9	0,0	0-0	
Moleküler Sımfa Göre				
Luminal A	%88,2	54,6	53,2-56	
Luminal B	%82,1	52,1	50,5-53,7	p<0,001
Her-2 +	%72,5	48,3	44,4-52,2	
Triple negatif	%71,3	46,5	41,7-51,3	

Histolojik Tipe Göre				
DCIS	%96,7	59,7	59,2-60,1	p=0,002
İnv.Ductal	%81,6	51,7	50,5-52,9	
İnv.Lobüler	%84,3	53,0	49-57	
Diğerleri	%92	56,6	54,2-58,9	
Histolojik Grada Göre				
Grade 1	%95,9	57,9	55,8-59,9	p<0,001
Grade 2	%84,9	53,5	52,2-54,8	
Grade 3	%78,1	49,9	48,1-51,8	
Perinöral İnvazyona Göre				
Yok	%85,7	53,7	52,5-54,8	p=0,003
Var	%76,7	49,0	45,9-52,1	
Lenfovasküler İnvazyona Göre				
Yok	%89	55,0	53,8-56,2	p<0,001
Var	%74,4	48,7	46,6-50,8	
Östrojen Reseptör Durumuna Göre				
Negatif	%72,3	47,6	44,7-50,4	p<0,001
Pozitif	%85,9	53,8	52,7-54,8	
Progesteron Reseptör Durumuna Göre				
Negatif	%74,2	48,8	46,7-51	p<0,001
Pozitif	%87,2	54,2	53,1-55,3	
Her-2/neu Durumuna Göre				
Negatif	%85,1	53,1	51,9-54,3	p=0,007
Pozitif	%78,3	50,9	49-52,8	
Adjuvan Hormonoterapi Almasına Göre				
Yok	%74	47,8	45-50,6	p<0,001
Var	%85,7	53,8	52,7-54,8	
Adjuvan Kemoterapi Almasına Göre				
Yok	%90,6	55,5	53,9-57,1	p=0,001
Var	%80,9	51,6	50,4-52,9	
Adjuvan Radyoterapi Almasına Göre				
Yok	%80,1	50,3	47,8-52,8	p=0,072
Var	%84,3	53,3	52,2-54,4	
Neoadjuvan Kemoterapi Almasına Göre				
Yok	%88,2	55,1	54,2-56	p<0,001
Var	%59,9	39,9	36,4-43,4	
Yaş Grubuna Göre				
40-69	%82,8	52,4	51,3-53,5	p=0,515
70-89	%88,8	55,4	52,7-58,1	
80+	%88,0	52,8	45,2-60,4	

5 yıllık hastaliksız sağkalım analizi

**Tablo 15:** Faktörelere göre 5 yıllık hastaliksız sağkalım analizi

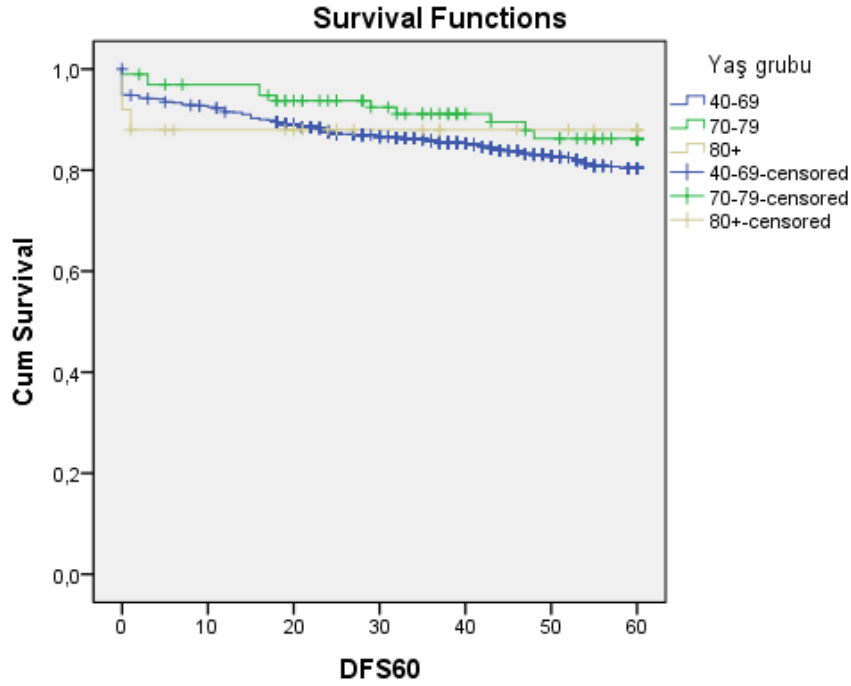
	Rekürrens yok		Rekürrens var		
	Ortanca(Min-Max)	Ortalama(SS)	Ortanca(Min-Max)	Ortalama(SS)	p
Yaş	54(40-94)	55,5(±10,37)	53(40-85)	54,4(±9,7)	0,252
Ki67	20(1-90)	22,5(±17,11)	30(2-90)	30,4(±18,97)	<0,001

**Tablo 16:** Ki-67 ve yaş için 5 yıllık hastaliksız sağkalım analizi

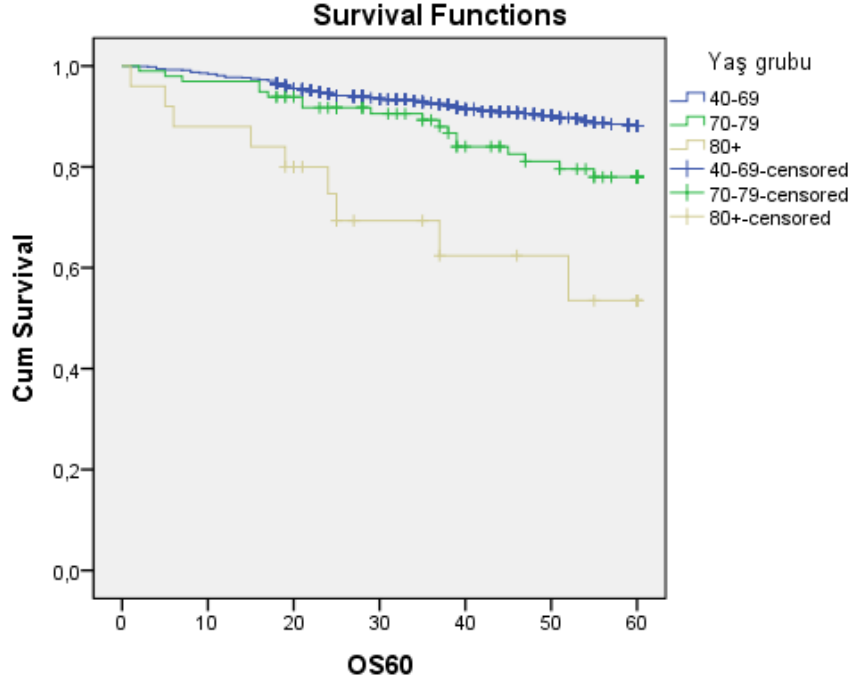
5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım ve hastaliksız sağkalım analizleri yapıldı. 5 yıllık sağkalım oranı %88,8, ortalama sağkalım süresi 55,9 ay iken; 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %83,4, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 52,6 ay olarak bulundu (Tablo 13, 15).

5 yıl sonunda yaşayan hastaların yaş ortancası 53 (40-93), 5 yıl içinde ölen hastaların ise 56 (40-94) olup; istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,001$ ). 5 yıl sonunda rekürrens olmayan hastaların yaş ortancası 54 (40-94), rekürrens olanların ise 53 (40-85) olup; istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,252$ ) (Tablo 14, 16).

Yaş gruplarına göre hastaların 5 yıllık sağkalım oranları 40-69 yaş grubunda %90,0, 70-79 yaş grubunda %81,6, 80 yaş ve üstünde %64,0; hastaliksız sağkalım oranları 40-69 yaş grubunda %82,8, 70-79 yaş grubunda %88,8, 80 yaş ve üstünde %88,0 bulundu. Hem sağkalım ( $p=0,359$ ) hem de hastaliksız sağkalım ( $p=0,515$ ) açısından anlamlı fark izlenmedi (Şekil 14, 15) (Tablo 13, 15).



**Şekil 13:** Yaş gruplarına göre 5 yıllık hastaliksız sağkalım grafiği



**Şekil 14:** Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalım grafiği

Rekürrens olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %95,7, ortalama sağkalım süresi ise 58,3 ay iken; rekürrens olan hastalarda sağkalım oranı %59,6, ortalama sağkalım süresi 46,5 ay olarak izlendi (Tablo 13).

Ameliyat tipine göre yapılan analizde 5 yıllık sağkalım oranları MKC için %86,7, MKC+SLNB için %95,8, MKC+ALND için %85,5, SM+SLNB için %91, MRM için %76,6, SM için %69,6; hastalısız sağkalım oranları MKC için %86,7, MKC+SLNB için %92,2, MKC+ALND için %77,9, SM+SLNB için %83,9, MRM için %70,2, SM için %56,5 olarak bulundu. MKC+SLNB sağkalım analizinde diğer grupların hepsinden, hastalısız sağkalım analizinde ise MKC hariç diğer grupların hepsinden anlamlı olarak daha iyi izlendi ( $p<0,001$ ). MKC+SLNB yapılan hastaların ortalama yaşam süresi 58,4 ay, ortalama hastalısız yaşam süresi ise 56,6 ay idi (Tablo 13, 15). MKC ve SM yapılan hastalar içinde DCIS gibi non-invaziv tümörler olabildiği gibi komorbideden dolayı aksillasına müdahale edilmeyen erken evre ya da ileri evre invaziv kanserler de vardı.

Aksilla cerrahisi tipine göre yapılan analizde 5 yıllık sağkalım oranı SLNB için %94,2, ALND için %80,2; hastalısız sağkalım oranları ise SLNB için %89,5, ALND için %73,4 bulundu. Aksillasına müdahale edilmeyen 65 hastanın sonuçları

ALND'ye yakın izlendi. Ortalama yaşam süresi SLNB için 55,4, ALND için 48,6 idi ( $p<0,001$ ) (Tablo 13, 15).

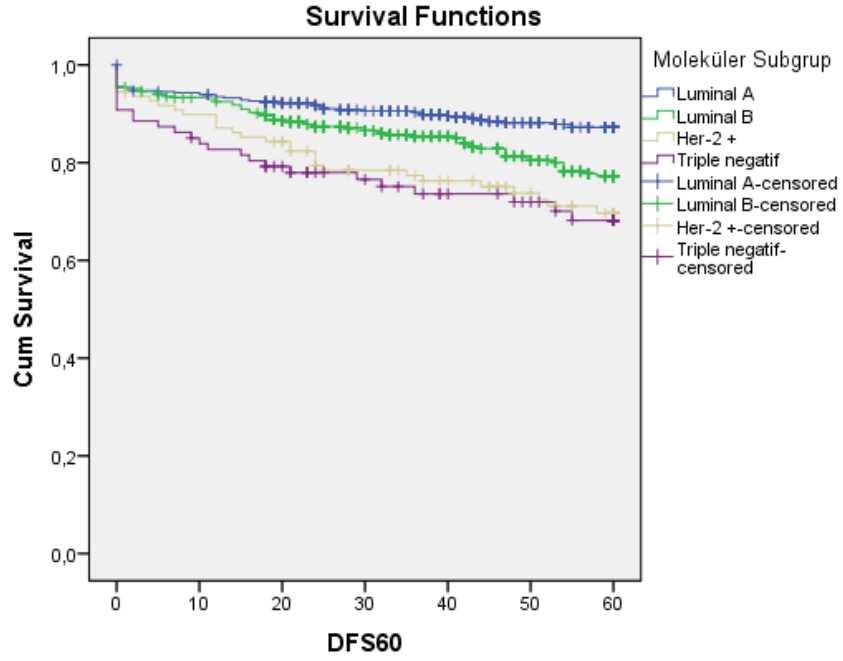
Aksiller lenf nodlarında patolojik tutulum olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %82,7 iken, tutulum olmayanlarda %94,6; hastaliksız sağkalım oranları ise tutulum olanlarda %75,8 iken olmayanlarda %90,3 idi. Lenf nodlarında patolojik tutulum olmayanlarda ortalama yaşam süresi 58,1 ay ve hastaliksız yaşam süresi 56,1 idi ( $p<0,001$ ) (Tablo 13, 15).

Aksilladan çıkan lenf nodu sayısına göre 5 yıllık sağkalım oranı SLNB için %94,2, ALND<10 için (10 taneden az lenf nodu diseksiyonu yapılan) %82,5, ALND>10 için (10 taneden fazla lenf nodu diseksiyonu yapılan) %78,4; hastaliksız sağkalım oranları ise SLNB için %89,6, ALND<10 için %76, ALND>10 için %70,6 olarak bulundu. Aksiller diseksiyon yapılan hastalar arasında ALND<10 ile ALND>10 arasında hem sağkalım açısından ( $p=0,428$ ) hem de hastaliksız sağkalım açısından ( $p=0,328$ ) anlamlı fark izlenmedi. Ancak SLNB ile ALND arasında anlamlı fark izlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 13, 15).

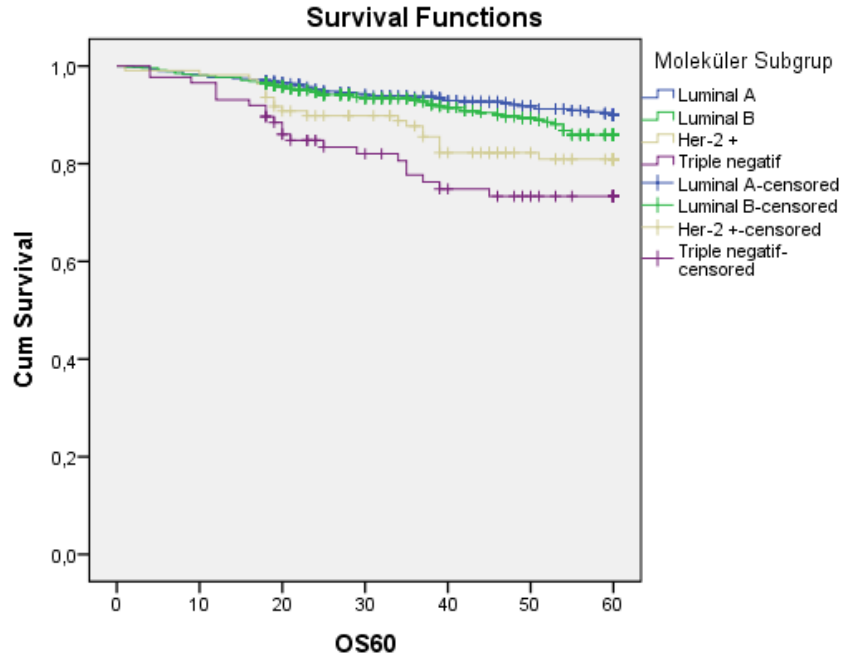
Patolojik tümör boyutuna göre 5 yıllık sağkalım oranları pT0 için %95, pT1 için %92,5, pT2 için %89,8, pT3 için %67,9, pT4 için %59,5; hastaliksız sağkalım oranları pT0 için %87,1, pT1 için %88,1, pT2 için %84,2, pT3 için %61,9, pT4 için %54,1 olarak bulundu. Sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından pT0, pT1, pT2 ile pT3, pT4 arasında anlamlı fark izlenirken, kendi içlerinde anlamlı fark izlenmedi ( $p<0,001$ ) (Tablo 13, 15).

Patolojik lenf nodu sayısına göre 5 yıllık sağkalım oranları pN0 için %94,5, pN1 için %87,5, pN2 için %77,4, pN3 için %66,7; hastaliksız sağkalım oranları pN0 için %90,2, pN1 için %82,4, pN2 için %67,8, pN3 için %54,4 olarak izlendi. Hem sağkalım hem de hastaliksız sağkalım için  $p<0,001$  olmakla beraber hastaliksız sağkalımın daha çok etkilendiği izlendi (Tablo 13, 15).

Patolojik evreye göre yapılan analizde 5 yıllık sağkalım oranları evre 0 için %98,8, evre 1 için %95,8, evre 2 için %92,6, evre 3 için %77, evre 4 için %37; hastaliksız sağkalım oranları evre 0 için %95,3, evre 1 için %92,8, evre 2 için %89,7, evre 3 için %68,1, evre 4 için %1,9 olarak bulundu. DCIS için sağkalım %100 iken evre 0 için %98,8 olması neoadjuvan KT'ye tam yanıt gelişen hastalara bağlı olduğu düşünüldü. İstatiksel olarak anlamlı fark izlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 13, 15).



Şekil 15: Moleküler subgrupa göre 5 yıllık hastaliksız sağkalım grafiği



Şekil 16: Moleküler subgrupa göre 5 yıllık sağkalım grafileri

Moleküler sınıflamaya göre 5 yıllık sağkalım oranları luminal A için %91,2, luminal B için %89,6, Her-2 pozitif grup için %82,6, triple negatif grup için %75,9; hastaliksız sağkalım oranları ise luminal A için %88,2, luminal B için %82,1, Her-2 pozitif grup için %72,5, triple negatif grup için %71,3 olarak bulundu ve anlamlı fark

izlendi ( $p<0,001$ ). Sağkalım açısından luminal A ile Her-2 pozitif ve triple negatif grup arasında, luminal B ile de triple negatif grup arasında; hastalısız sağkalım açısından ise sadece luminal A ile diğer gruplar arasında anlamlı fark izlendi (Şekil 16, 17) (Tablo 13, 15).

Histopatolojik tipe göre yapılan analizde 5 yıllık sağkalım oranları DCIS için %100, IDK için %87,9, ILK için %85,7, spesifik gruplar için %93; hastalısız sağkalım oranları ise DCIS için %96,7, IDK için %81,6, ILK için %84,3, spesifik gruplar için %92 olarak bulundu. Hem sağkalım açısından ( $p=0,011$ ) hem de hastalısız sağkalım açısından ( $p=0,002$ ) anlamlı fark izlendi (Tablo 13, 15).

Histolojik grade göz önüne alınarak yapılan incelemede 5 yıllık sağkalım oranları grade 1 için %94,9, grade 2 için %89,6, grade 3 için %86,3; hastalısız sağkalım oranları ise grade 1 için %95,9, grade 2 için %84,9, grade 3 için %78,1 olarak bulundu. Grade arttıkça sağkalım oranının azaldığı görüldü. 5 yıllık sağkalım açısından ( $p=0,009$ ) ve hastalısız sağkalım açısından ( $p<0,001$ ) anlamlı fark izlendi (Tablo 13, 15).

PNI olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %89,8 iken, olanlarda %85,7 olup; anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,238$ ). 5 yıllık hastalısız sağkalım oranı ise PNI olmayan hastalarda %85,7 iken, PNI olanlarda %76,7 olup; anlamlı fark izlendi ( $p=0,003$ ) (Tablo 13, 15).

LVI olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %92,6 iken, LVI olanlarda %82,5; hastalısız sağkalım oranı ise LVI olmayan hastalarda %89 iken, LVI olanlarda %74,4 olup; her ikisi için de anlamlı fark izlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 13, 15).

ER durumuna göre 5 yıllık sağkalım oranları ER pozitif olanlarda %91,1, ER negatif olanlarda %78,6; hastalısız sağkalım oranları ER pozitif olanlarda %85,9, ER negatif olanlarda %72,3 olarak izlendi ve her ikisi için de anlamlı fark izlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 13, 15).

PR durumuna göre 5 yıllık sağkalım oranları PR pozitif olanlarda %92,1, PR negatif olanlarda %80,9; hastalısız sağkalım oranları PR pozitif olanlarda %87,2, PR negatif olanlarda %74,2 olarak izlendi ve her ikisi için de anlamlı fark izlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 13, 15).

Her-2/neu ekspresyon durumuna göre 5 yıllık sağkalım oranları Her-2 negatif olanlarda %89,7, Her-2 pozitif olanlarda %86,9 olup; anlamlı fark izlenmedi

( $p=0,138$ ). 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları Her-2 negatif olanlarda %85,1, Her-2 pozitif olanlarda %78,3 olarak izlendi ve anlamlı fark izlendi ( $p=0,007$ ) (Tablo 13, 15).

5 yıl sonunda yaşayan veya yineleme olmayan hastaların Ki-67 ortanca değeri 20 (1-90), 5 yıl içinde ölen veya yineleme olan hastaların ise 30 (2-90) olup; istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ) (Tablo 14, 16).

Adjuvan hormonoterapi alma durumuna göre yapılan analizde 5 yıllık sağkalım oranları HT alanlarda %91,4, HT almayanlarda %77,9; hastaliksız sağkalım oranları ise HT alanlarda %85,7, HT almayanlarda %74 olup; hem sağkalım hem de hastaliksız sağkalım açısından anlamlı izlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 13, 15).

Adjuvan kemoterapi alma durumuna göre yapılan analizde 5 yıllık sağkalım oranları KT alan hastalarda %88,3 iken almayanlarda %90,2 olup; anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,749$ ). 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise KT alan hastalarda %80,9 iken almayanlarda %90,6 olup; anlamlı fark izlendi ( $p=0,001$ ) (Tablo 13, 15).

Adjuvan radyoterapi alma durumuna göre yapılan analizde 5 yıllık sağkalım oranları RT alan hastalarda %90,9 iken almayanlarda %81,6 olup; anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları RT alanlarda %84,3 iken, almayanlarda %80,1 bulundu ve anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,072$ ) (Tablo 13, 15).

Neoadjuvan kemoterapi alma durumuna göre yapılan analizde 5 yıllık sağkalım oranları NAK alanlarda %75, NAK almayanlarda %91,6; hastaliksız sağkalım oranları ise NAK alanlarda %59,9, NAK almayanlarda %88,2 olup; hem sağkalım hem de hastaliksız sağkalım açısından anlamlı izlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 13, 15).

Hastaların aldıkları tedaviye göre yapılan analizlerde literatür ile uyumlu sonuç elde edilmemiştir. Çünkü tedavilerin etkisini anlamak için hastaları evreleri, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, yapılan ameliyat tipi, patolojik veriler göz önüne alınarak karşılaştırmak gerekmektedir.

ACOSOG Z0011 çalışması nedeniyle aksilla yönetiminin 2012'den sonra kliniğimizde de değiştiğini belirtmiştik. 2012'den sonra hem sağkalım hem de hastaliksız sağkalım oranlarının ve ortalama yaşam sürelerinin arttığı izlendi. Bu artışın aksilla cerrahisinden değil, tedavi yönetimindeki gelişmelerden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ancak sonuçların kötüye gitmemesi ise Z0011 çalışmasını desteklemektedir.

	10 Yıllık Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi(ay)	%95 Güven Aralığı(ay)	p
Toplam hasta	%84,2	104,0	101,9-106,1	
Rekürrens Durumuna Göre				
Yok	%93,5	113,4	111,8-115	p<0,001
Var	%45,2	71,2	65,4-76,9	
Ameliyat Tipe Göre				
MKC	%80	94,1	79,8-108,5	p<0,001
MKC+SLNB	%93,2	112,3	109,8-114,8	
MKC+ALND	%81,4	103,6	98-109,3	
SM+SLNB	%87	106,5	101,9-111,1	
MRM	%67,7	91,8	86,6-97,1	
SM	%69,6	77,9	60,6-95,1	
Aksilla Cerrahisine Göre				
Yok	%76,9	84,0	74,5-93,5	p<0,001
SLNB	%91,2	110,3	108,1-112,6	
ALND	%72,8	96,4	92,5-100,4	
ACOSOG Z0011'e Göre				
2012 öncesi	%79,1	51,5	49,7-53,2	p=0,098
2012 sonrası	%85,8	53,3	52,1-54,5	
Patolojik Aksiller Metastaz Varlığına Göre				
Yok	%91,4	110,9	108,6-113,3	p<0,001
Var	%76,6	97,8	94,2-101,3	
Aksilladan Diseke Edilen Lenf Nodu Sayısına Göre				
SLNB	%89,6	55,5	54,4-56,5	p<0,001
ALND<10	%76	49,1	46,1-52,1	
ALND>10	%70,6	48,0	45,1-50,8	
Patolojik Tümör Boyutuna Göre				
T0	%94,1	113,4	108,3-118,5	p<0,001
T1	%89,4	109,5	106,7-112,4	
T2	%83,2	103,5	100,4-106,7	
T3	%63,1	80,5	69,8-91,1	
T4	%56,8	77,8	62,1-93,5	
Patolojik Lenf Nodu Sayısına Göre				
N0	%91,3	110,9	108,5-113,2	p<0,001
N1	%82,1	102,3	98,3-106,3	
N2	%71,3	93,8	86,3-101,4	
N3	%56,1	82,7	71,4-94,1	
Patolojik Evresine Göre				
Evre 0	%98,8	118,8	116,4-121,2	p<0,001
Evre 1	%94,1	113,7	110,9-116,5	
Evre 2	%86,9	107,4	104,6-110,1	
Evre 3	%70,2	91,8	85,8-97,9	
Evre 4	%27,8	44,8	33,7-55,9	
Histolojik Grada Göre				
Grade 1	%90,8	113,8	109,4-118,1	P<0,001
Grade 2	%84,6	104,8	102-107,6	
Grade 3	%82,5	100,1	96,3-104	

Histolojik Tipe Göre					
DCIS	%100				
İnv.Ductal	%82,8	102,7	100,3-105,1		p=0,002
İnv.Lobüler	%82,9	102,2	92,7-111,7		
Diğerleri	%90	108,4	101,6-115,1		
Moleküler Sınıfa Göre					
Luminal A	%85,7	107,5	104,7-110,3		P=0,001
Luminal B	%86,3	102,7	98,9-106,5		
Her-2 +	%76,1	97,5	89,9-105		
Triple negatif	%71,3	91,6	82,1-101,2		
Perinöral İnvazyona Göre					
Yok	%86,7	105,3	102,6-107,9		p=0,084
Var	%79,4	100,5	95,1-106		
Lenfovasküler İnvazyona Göre					
Yok	%90,1	109,1	106,5-111,7		p<0,001
Var	%74,7	96,5	92,5-100,6		
Östrojen Reseptör Durumuna Göre					
Negatif	%73,7	94,1	88,4-99,8		p<0,001
Pozitif	%86,7	106,3	104,1-108,5		
Progesteron Reseptör Durumuna Göre					
Negatif	%75,3	95,6	91,2-100		p<0,001
Pozitif	%88,1	107,8	105,5-110		
Her-2/neu Durumuna Göre					
Negatif	%85,6	105,4	102,8-107,9		p=0,51
Pozitif	%80,4	100,5	96,6-104,4		
Adjuvan Hormonoterapi Almasına Göre					
Yok	%72,7	93,1	87,4-98,8		p<0,001
Var	%87	106,7	104,6-108,9		
Adjuvan Kemoterapi Almasına Göre					
Yok	%88,6	106,6	102,4-110,8		p=0,244
Var	%82,7	103,6	101,2-105,9		
Adjuvan Radyoterapi Almasına Göre					
Yok	%76,8	96,7	91,6-101,8		p=0,001
Var	%86,4	106,2	104-108,5		
Neoadjuvan Kemoterapi Almasına Göre					
Yok	%86,6	107,2	105,2-109,2		p<0,001
Var	%72,8	85,8	78,3-93,3		

10 yıllık sağkalım analizi

**Tablo 17:** Faktörlere göre 10 yıllık sağkalım analizi

	Yaşayan		Ölen		P
	Ortanca(Min-Max)	Ortalama(SS)	Ortanca(Min-Max)	Ortalama(SS)	
Yaş	53(40-93)	54,9(±9,78)	56(40-94)	58(±12,22)	0,004
Ki67	20(1-90)	22,6(±16,75)	30(2-90)	33,6(±22,71)	0,001

**Tablo 18:** Yaş ve Ki-76 için 10 yıllık sağkalım analizi

	10 Yıllık Hastaliksız Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi(ay)	%95 Güven Aralığı(ay)	p
Toplam hasta	%81,0	98,9	96,5-101,5	
Ameliyat Tipe Göre				
MKC	%86,7	104,2	92,5-116	p<0,001
MKC+SLNB	%90,6	109,3	106,3-112,2	
MKC+ALND	%75,2	94,8	87,6-102	
SM+SLNB	%83	100,6	95-106,2	
MRM	%64,9	83,8	77,5-90,1	
SM	%56,5	59,6	39-80,2	
Aksilla Cerrahisine Göre				
Yok	%76,9	80,8	70,5-91,1	p<0,001
SLNB	%88,2	106,4	103,7-109,1	
ALND	%68,8	88,1	83,3-92,9	
ACOSOG Z0011'e Göre				
2012 öncesi	%73,5	96,4	92,4-100,5	p=0,09
2012 sonrası	%85,3	101,6	98,4-104,8	
Patolojik Aksiller Metastaz Varlığına Göre				
Yok	%89	107,7	104,9-110,4	p<0,001
Var	%71,9	89,8	85,5-94	
Aksilladan Diseke Edilen Lenf Nodu Sayısına Göre				
SLNB	%88,2	106,5	103,8-109,2	p<0,001
ALND<10	%73,2	91,2	84,3-98,1	
ALND>10	%64,7	85,5	79,1-91,9	
Patolojik Tümör Boyutuna Göre				
T0	%87,1	104,4	96,6-112,3	p<0,001
T1	%86,3	105,2	101,8-108,7	
T2	%81,8	99,8	96,1-103,4	
T3	%57,1	70,6	58,8-82,3	
T4	%43,2	61,0	43-79	
Patolojik Lenf Nodu Sayısına Göre				
N0	%88,9	107,7	104,9-110,4	p<0,001
N1	%80,3	97,8	93,1-102,6	
N2	%63,5	81,1	71,8-90,4	
N3	%40,4	67,2	54,7-79,7	
Patolojik Evresine Göre				
Evre 0	%95,3	114,3	108,9-119,8	p<0,001
Evre 1	%91,2	110,8	107,4-114,1	
Evre 2	%87,8	106,7	103,7-109,6	
Evre 3	%61,3	80,7	73,7-87,7	
Evre 4	%1,9	0,0	0-0	
Moleküler Sınıfa Göre				
Luminal A	%84,7	104,4	101-107,7	p<0,001
Luminal B	%80,4	96,0	91,6-100,4	
Her-2 +	%70,6	88,6	79,5-97,7	
Triple negatif	%70,1	86,9	76,2-97,6	

Histolojik Tipe Göre				
DCIS	%96,7	116,7	112,3-121,1	p<0,001
İnv.Ductal	%79,4	97,1	94,2-99,9	
İnv.Lobüler	%75,7	93,3	82,8-103,7	
Diğerleri	%91	109,7	103,2-116,1	
Histolojik Grada Göre				
Grade 1	%94,9	114,9	110,4-119,4	p<0,001
Grade 2	%81,8	100,5	97,2-103,8	
Grade 3	%76,5	92,3	87,7-96,9	
Perinöral İnvazyona Göre				
Yok	%84,4	102,0	99-105	p<0,001
Var	%71,4	89,1	82,1-96,2	
Lenfovasküler İnvazyona Göre				
Yok	%87,9	106,0	103-108,9	p<0,001
Var	%69,5	88,0	83,1-92,9	
Östrojen Reseptör Durumuna Göre				
Negatif	%71	88,1	81,6-94,6	p<0,001
Pozitif	%83,3	101,4	98,8-104	
Progesteron Reseptör Durumuna Göre				
Negatif	%72,5	90,1	85-95,1	p<0,001
Pozitif	%84,6	102,7	100-105,5	
Her-2/neu Durumuna Göre				
Negatif	%82,9	100,9	98-103,9	p=0,004
Pozitif	%75,4	93,2	88,5-97,9	
Adjuvan Hormonoterapi Almasına Göre				
Yok	%72,3	89,3	82,9-95,7	p<0,001
Var	%83,2	101,3	98,7-103,9	
Adjuvan Kemoterapi Almasına Göre				
Yok	%89,9	107,8	103,8-111,9	p<0,001
Var	%78	96,3	93,4-99,3	
Adjuvan Radyoterapi Almasına Göre				
Yok	%79	96,0	90,4-101,6	p=0,315
Var	%81,6	99,8	97,1-102,6	
Neoadjuvan Kemoterapi Almasına Göre				
Yok	%85,7	104,7	102,3-107	p<0,001
Var	%58,4	68,5	60,1-76,8	

**Tablo 19:** Faktörlere göre 10 yıllık hastalıksız sağkalım analizi

	Rekürrens yok		Rekürrens var		P
	Ortanca(Min-Max)	Ortalama(SS)	Ortanca(Min-Max)	Ortalama(SS)	
Yaş	54(40-94)	55,6(±10,4)	53(40-85)	54,4(±9,62)	0,184
Ki67	20(1-90)	22,4(±16,96)	30(2-90)	30,6(±19,57)	<0,001

**Tablo 20:** Yaş ve Ki-67 için 10 yıllık hastalıksız sağkalım analizi

5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım analizleri ve hastalıksız sağkalım analizleri kendi aralarında karşılaştırıldı. Parametreler birbirine benzer olup; 10 yıllık sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarının 5 yıllık oranlardan daha az olduğu izlendi.

Yaş Grubu	LVI yok	LVI var	n	p
40-69	550(%61,9)	339(%38,1)	889	0,634
70-79	53(%58,9)	37(%41,1)	90	
80+	16(%69,6)	7(%30,4)	23	

**Tablo 21:** Yaş gruplarına göre LVI oranları

Yaş Grubu	ER Negatif	ER Pozitif	n	p
40-69	204(%19,3)	855(%80,7)	1059	0,644
70-79	17(%17,3)	81(%82,7)	98	
80+	3(%12,5)	21(%87,5)	24	

**Tablo 22:** Yaş gruplarına göre ER oranları

Yaş Grubu	PR Negatif	PR Pozitif	n	p
40-69	321(%30,4)	736(%69,6)	1057	0,600
70-79	30(%30,6)	68(%69,4)	98	
80+	5(%20,8)	19(%79,2)	24	

**Tablo 23:** Yaş gruplarına göre PR oranları

		Rekürrens var	Rekürrens yok	n	p
NAK yok	MKC+RT	513(%89,4)	61(%10,6)	574	0,007
	Mastektomi	164(%82)	36(%18)	200	
NAK var	MKC+RT	56(%67,5)	27(%32,5)	83	0,013
	Mastektomi	13(%41,9)	18(%58,1)	31	

**Tablo 24:** MKC+RT ile Mastektomi yapılan hastaların rekürrens açısından NAK durumuna göre ayrı ayrı karşılaştırılması

		Yaşayan	Ölen	n	p
NAK yok	MKC+RT	518(%90,2)	56(%9,8)	574	<0,001
	Mastektomi	159(%79,5)	41(%20,5)	200	
NAK var	MKC+RT	70(%84,3)	13(%15,7)	83	<0,001
	Mastektomi	14(%45,2)	17(%54,8)	31	

**Tablo 25:** MKC+RT ile Mastektomi yapılan hastaların mortalite açısından NAK durumuna göre ayrı ayrı karşılaştırılması

Çalışmamızda hastalar için yapılan ameliyat tipleri, neoadjuvan KT alma durumu homojen seçimi bozduğu için bu durumdan etkilenmeyen histolojik grade, PNI, LVI, ER durumu, PR durumu, Her-2/neu durumu çok değişkenli analize

sokularak rekürrens ve mortalite açısından değerlendirildi. Grade 1 referans alındığında grade 2 olanlarda 2,99 (1,09-8,2) kat, grade 3 4,78 (1,74-13,16) kat daha fazla, PNI olanlarda olmayanlara göre 1,54 (1,08-2,17) kat daha fazla, LVI olanlarda olmayanlara göre 1,92 (1,39-2,64) kat daha fazla ve PR negatif olanlarda olmayanlara göre 1,76 (1,28-2,41) kat daha fazla rekürrens izlendi. LVI pozitif olanlarda olmayanlara göre 1,90 (1,36-2,65) kat daha fazla ve PR negatif olanlarda pozitif olanlara göre 2,33 (1,67-3,26) kat daha fazla mortalite izlendi (Tablo 26, 27).

	HR	%95 Güven Aralığı	p
Grade(2/1)	2,99	1,09-8,2	0,033
Grade(3/1)	4,78	1,74-13,16	0,002
PNI	1,54	1,08-2,17	0,016
LVI	1,92	1,39-2,64	<0,001
PR	1,76	1,28-2,41	<0,001

**Tablo 26:** Rekürrens açısından çok değişkenli analiz sonuçları

	HR	%95 Güven Aralığı	p
LVI	1,90	1,36-2,65	<0,001
PR	2,33	1,67-3,26	<0,001

**Tablo 27:** Mortalite açısından çok değişkenli analiz sonuçları

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlar için hem görülme sıklığı hem de ölüme neden olması açısından birinci sırada yer alan kanser türüdür. Ülkemizde 2020 yılında 24.175 yeni meme kanseri tanısı konulmuş olup, bunların 20.362'si 40 yaş ve üstündedir. Yine ülkemizde meme kanseri nedeniyle 2020 yılında 7.161 hasta exitus olup, exitus olan hastalardan 6.576'sı 40 yaş üstündedir.(76)

Genç yaşlarda meme kanserinin daha agresif seyirli olduğu bilinmektedir.(77) Genç yaş ise 35 veya 40 olarak kabul edilmektedir. Biz çalışmamızda genç yaş meme kanserlerini ayrı tuttuk ve 40 yaş üstü meme kanserleri nedeniyle kliniğimizde Ağustos 2005-Nisan 2019 tarihleri arasında opere edilen 1.187 hastayı inceledik. Hastaların yaş ortancası 53 (40-94) olarak bulundu.

5 yıllık sağkalım analizleri incelendiğinde, hastaların 5 yıl sonunda sağkalım oranı %88,8, hastalısız sağkalım oranı ise %83,4 bulundu. 5 yıllık yaşam analizlerinde yaşı sağkalım üzerine anlamlı etkisi vardı ancak hastalısız sağkalım üzerine anlamlı etkisi yoktu.

Lodi ve arkadaşlarının yaptığı 70-79 yaş ve >80 yaş karşılaştıran bir çalışmada >80 yaş hastalarda düşük grade tümörlerin daha fazla, lenfovasküler invazyonun daha az, hormon pozitifliğinin daha fazla olduğunu belirtmektedir.(78) Bizim çalışmamızda da yaş grupları arttıkça ER ve PR pozitifliğinin daha fazla olduğu görüldü (Tablo 22, 23). LVI oranları sırasıyla 70-79>40-69>80+ olarak izlendi (Tablo 21). LVI, ER ve PR açısından yaş grupları arasında anlamlı fark izlenmedi. Aynı zamanda ilerleyen yaş ile hastaların ileri evrede başvurmaları, komorbid hastalıklar, tedavi alamama gibi nedenlerle prognozun daha kötü olduğu da bilinmektedir.(79) Derks ve arkadaşlarının bir çalışmasında 3.159 hastadan komorbiditesi olmayan 70 yaşından büyük 956 hastanın mortalite oranı %22,5 iken, 70 yaşından küçük 2.203 hastanın mortalite oranı %15,6 olarak izlenmiştir.(80) Bizim çalışmamızda mortalite oranları 40-69 yaş için %15,4, 70-79 yaş için %28,6, 80 yaş ve üstü için %40 bulunmuştur. Rekürrens oranları ise 40-69 yaş için %19,9, 70-79 yaş için %14,3, 80 yaş ve üstü için %12 bulunmuştur. Yine çalışmamızda yaşı 5 yıllık sağkalım üzerine etkisine bakıldığında anlamlı olduğu ancak hastalısız sağkalım üzerine etkisinin anlamlı olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızdaki yaş grupları incelendiğinde yaş ilerledikçe rekürrensin azalması ancak mortalitenin

artması meme kanseri prognozunun yaş ilerledikçe daha iyi olduğu ancak komorbid durumlar ve ek nedenlerle sağkalımın daha kısa olduğunu düşündürmektedir.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde LVI ve lenfatik damar yoğunluğunun OS ve DFS üzerine etkisi karşılaştırılmıştır. Lenfatik damar yoğunluğunun daha çok olmakla birlikte, her ikisinin de sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu anlaşılmıştır.(81) Mohammed ve arkadaşlarının çalışmalarında lenf nodu pozitif ve negatif hastalar ayrı ayrı değerlendirilmiş ve lenfovasküler invazyonun sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine kötü prognostik bir faktör olduğu ortaya konmuştur.(82, 83) Neville ve arkadaşlarının nod negatif 1.275 hasta ile yaptığı çalışmada LVI 5 yıllık rekürrenste %15 artmaya neden olmuştur.(84) Bizim çalışmamızda da LVI hem rekürrens hem de mortalite açısından kötü prognostik özellikte olup, 5 yıllık sağkalım oranları LVI olmayanlarda %92,6, olanlarda %82,5; 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ise LVI olmayanlarda %89, olanlarda %74,4 olarak bulunmuştur.

Çin’de yapılan, 2.189 hastanın dahil edildiği bir çalışmada lenf nodu ve tümör boyutunun birbirinden bağımsız prognostik faktörler olduğu, lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda tümör boyutu arttıkça sağkalımın azaldığı görülmüştür.(85) Ciatto ve arkadaşlarının aksiller nod negatif 1.877 hastayı incelendiği bir çalışmada da tümör boyutunun prognoz ile anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur.(86) Carter ve arkadaşlarının nod negatif 13.464 hastayı taradığı çalışmada 5 yıllık sağkalım sonuçları tümör boyutu 1 cm’den küçük ise %99, 1-3 cm ise %89, 3-5 cm ise %86 olarak izlenmiştir. 20 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ise sırası ile %88, %72, %59 olarak izlenmiştir.(74) Bizim çalışmamızda lenf nodu ayırımı yapılmaksızın bakıldığında, tümör boyutu ve rekürrens arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ). Aksiller tutulumu olmayan 616 hasta ayrıca incelendiğinde tümör boyutu ve rekürrens arasında anlamlı ilişki izlenmedi ( $p=0,494$ ). Tümör boyutu ve mortalite arasındaki yapılan incelemede hem lenf nodu ayırımı yapılmaksızın incelenen ( $p<0,001$ ) hem de aksiller tutulum olmayan ( $p=0,006$ ) hastalarda anlamlı ilişki izlendi. Tümör boyutuna göre tek tek incelendiğinde pT4 tümörler için neoadjuvan KT almak ve rekürrens arasında, pT2 ve pT4 tümörler için de neoadjuvan almak ve mortalite arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Yani bir hasta neoadjuvan KT aldıktan sonra hala pT4 boyutunda tümörü varsa rekürrens ve mortalite açısından benzer

prognozu olmaktadır. Öyle ise hangi hastaların neoadjuvan KT'den fayda göreceği önem kazanmaktadır.

Hernandez-Aya ve arkadaşlarının 1.711 triple negatif hastayı tümör boyutu ve lenf nodu açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada N0 ile diğerleri arasında belirgin fark olduğu ancak patolojik lenf nodu sayısının sağkalımı çok etkilemediği ortaya konmuştur. Yine de tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu arttıkça OS ve DFS oranlarının azaldığı görülmüştür.(87) Carter ve arkadaşları SEER veritabanına kayıtlı 24.740 vakayı incelemiş ve hem tümör boyutunun hem de lenf nodu sayısının birbirinden bağımsız olarak prognoza etki ettiğini, lenf nodu sayısı arttıkça tümör boyutundan bağımsız bir şekilde sağkalımda azalma olduğunu ortaya koymuştur.(74) Fisher ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık sağkalım sonuçları lenf nodu negatif hastalar için %82,8, 1-3 pozitif hastalar için %73, 4-12 pozitif hastalar için %45,7, 13 ve üzeri pozitif hastalar için %28,4 izlenmiştir.(88) Bizim çalışmamızda patolojik lenf nodu sayısı arttıkça hem rekürrensin hem de mortalitenin arttığı izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Rekürrens açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunurken, mortalite açısından pN1 ile pN2, pN2 ile pN3 benzer bulundu.

4.756 hastanın incelendiği bir meta-analizde neoadjuvan KT alan hastalarda MKC oranının arttığı, lokal nüks oranlarında da artış olduğu ancak artan lokal nüksün uzak metastaza veya mortaliteye etkisi olmadığı izlenmiştir. Özellikle triple negatif hastalarda nüks oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür. Aynı zamanda lokal nüks olan hastaların çoğunun postoperatif radyoterapi almadığı izlenmiştir.(89) Bizim çalışmamızda ise neoadjuvan KT alan hastalarda lumpektomi oranının daha az, mastektomi oranının daha fazla; aksilla cerrahisi açısından ise SLNB oranının azalıp, ALND oranının arttığı görüldü. Neoadjuvan KT alan hastalarda rekürrens ve mortalitenin anlamlı olarak fazla olduğu izlendi. Neoadjuvan KT'nin ameliyat tipine, aksilla operasyonuna ve hatta prognoza etkisini anlamak için hastaların neoadjuvan KT öncesi klinik evrelerine göre değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sadece mastektomi yapılan ve MKC+RT uygulanan evre I-II 759 hastanın karşılaştırıldığı bir analizde RT alan grupta sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından prognozun daha iyi olduğu görülmüştür.(90) Wang ve arkadaşlarının triple negatif, evre I-II 5.588 hasta ile yaptığı bir çalışmada MKC+RT, MRM ve

MRM+RT karşılaştırılması yapılmış ve RT ile kombine edilince prognoz daha iyi olduğu, erken evre kanserlerde MKC+RT'nin güvenle uygulanabileceği izlenmiştir.(91) Bizim çalışmamızda da lumpektomi ile beraber RT uygulanan hastalar ve radyoterapisiz mastektomi uygulanan hastalar, neoadjuvan KT alan ve almayan iki grup şeklinde karşılaştırıldı ve her ikisi için lumpektomi ile beraber RT alan hastalarda rekürrens ve mortalite anlamlı şekilde az izlendi (Tablo 24, 25).

Zhu ve arkadaşlarının Şangay'da yaptığı 18-70 yaşında 1.800 triple negatif hastanın dahil edildiği bir çalışmada Ki-67 kesme değeri olarak %30 anlamlı bulunmuş ve yüksek Ki-67'nin OS ve DFS üzerinde prognostik önemi olduğu izlenmiştir.(92) Biz çalışmamızda Ki-67 kesme değerini %14 kabul ettik. Ancak yaptığımız çalışmada, hem 5 yıllık hem de 10 yıllık yaşam analizinde Ki-67 ortanca değeri yaşayan ve rekürrens izlenmeyen hastalarda 20 (1-90), ölen ve rekürrens izlenen hastalarda ise 30 (2-90) olarak bulundu. Ki-67'nin sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerinde anlamlı prognostik bir faktör olduğu izlendi ( $p<0,001$ ). Bu sonuçlar, merkezimizdeki Ki-67 kesme değerini daha yüksek bir değer seçmemiz gerektiğini ortaya koydu.

2.573 hastanın dahil edildiği bir çalışmada grade ve Ki-67'nin prognoz üzerindeki etkisine bakılmış ve her ikisi de bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Bu çalışmada Ki-67 kesme değeri %15 olarak alınmıştır.(93) 1.262 hasta ile yapılan Doussal ve arkadaşlarının çalışmasında ise histolojik grade ve prognoz arasında korelasyon olduğu izlenmiştir.(94) Bizim çalışmamızda rekürrens açısından grade 2 ve 3 benzer bulunurken, grade 1 ile aralarında anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ); mortalite açısından ise anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,148$ ). 5 yıllık sağkalım analizinde ise, hem sağkalım açısından ( $p=0,009$ ) hem de hastaliksız sağkalım açısından ( $p<0,001$ ) anlamlı ilişki izlendi.

ER ve PR ekspresyonunun endokrin tedaviye yanıt göstergesi olduğu bilinmektedir. Luminal B'nin ise luminal A'ya göre daha kötü prognozlu olduğu bilinmektedir. Her-2 pozitif tümörler hedefe yönelik tedaviden, triple negatif tümörler ise neoadjuvan tedaviden daha fazla fayda görmesine karşın; özellikle neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt gelişmeyen hastalarda daha yüksek rekürrens oranları olduğu bildirilmiştir.(95) Bizim çalışmamızda rekürrensi en düşük grup luminal A, mortalitesi en düşük grup luminal B, hem rekürrensi hem de mortalitesi en yüksek grup ise triple negatif olarak izlendi. 5 yıllık yaşam analizinde sağkalım ve

hastaliksız sağkalım oranları en yüksek olan grup luminal A, en düşük olan grup ise triple negatif olarak bulundu. Literatürde luminal A'nın luminal B'ye göre daha iyi prognozu olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise neredeyse aynı prognoza sahip olarak izlenmiştir. Her-2 pozitif grup ve triple negatif grup literatür ile uyumlu olup, prognoz açısından en kötü triple negatif grup olarak izlenmiştir. Moleküler subgrup değerlendirmesi neoadjuvan KT alan ve almayanlara göre ve evrelere göre ayrı ayrı incelenmiş olup benzer oranlar bulunmuştur.

Li ve arkadaşlarının 50-79 yaş aralığındaki 164.958 kadını dahil ettikleri bir çalışmada IDK mortalitesi ile kıyaslandığında ILK mortalitesinin %11; medüller, müsinoz, papiller ve tübüler karsinomun ise %8 ila %34 daha az olduğu izlenmiştir.(96) Bizim çalışmamızda da en fazla rekürrens ILK'da, en fazla mortalite IDK'da izlendi. 5 yıllık sağkalım oranları IDK %2,2 daha fazla iken, 10 yıllık sağkalımda ILK %0,1 fazla izlenmiş; 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ILK %2,7 fazla iken, 10 yıllık hastaliksız sağkalımda IDK %3,7 daha iyidir. Yani 5-10 yıl içinde ILK'da rekürrens, IDK'da mortalite oranları daha fazla artmaktadır.

T1 ve T2, palpabl lenfadenopatisi olmayan, aksillası 1-2 pozitif 891 hastadan 446'sına SLNB, 445'ine ALND yapılan Alliance çalışmasında 10 yıllık sağkalımın SLNB yapılan grupta daha kötü olmadığı görülmüştür.(97) Bunun üzerine aksiller diseksiyonun komplikasyonları da göz önüne alınarak uygun hastalarda aksiller diseksiyondan kaçınılmaya başlanmıştır. Bizim çalışmamızda da 2012'den sonra SLNB oranlarının belirgin arttığı, buna korele olarak MKC+SLNB ve SM+SLNB oranlarında da artış olduğu izlendi.

McCann ve arkadaşlarının 314 meme kanseri preperatını incelediği çalışmasında Her-2 pozitif olan hastalarda grade yüksek, sağkalım ve hastaliksız sağkalım daha düşük izlenmiş; istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Rekürrens izlenen 42 hastanın %95'inde her-2 pozitif bulunmuştur. Lenf nodu pozitif, ER negatif olan hastalarda ise prognoz daha kötü olarak izlenmiştir.(98) Bizim çalışmamızda 5 yıllık yaşam analizlerinde Her-2 pozitif hastalarda hem sağkalım hem de hastaliksız sağkalım daha düşük izlendi. Hastaliksız sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulundu ancak sağkalım anlamlı bulunmadı.

IBCSG 23-01 çalışmasında 934 hasta 465'i aksiller diseksiyon yapılan, 469'u yapılmayan şekilde iki gruba ayrılmış, 10 yıllık DFS oranlarının diseksiyon yapılan

hastalarda %74,9, yapılmayanlarda %76,8 olduğu, uzun dönem komplikasyonlarının ise diseksiyon yapılanlarda %13, yapılmayanlarda %4 olduğu bildirilmiştir.(99) AMAROS çalışmasında ise T1-2 tümörü olan, palpabl lenfadenopatisi olmayan, pozitif lenf nodu olan hastalardan 744'üne aksiller diseksiyon ve 681'ine RT uygulanmıştır. Aksiller diseksiyon ile RT'nin karşılaştırıldığı bu çalışmada 5 yıllık rekürrens, diseksiyon yapılanlarda %0,43, RT alanlarda %1,19 olarak bulunmuştur.(100) 9.625 hastadan oluşan Ebner ve arkadaşlarının bir çalışmasında 10'dan fazla lenf nodu diseksiyonunun sağkalıma anlamlı katkısı olmadığı ortaya konmuştur.(101) Çalışmamızda 5 yıllık sağkalım ve hastaliksız sağkalım analizlerinde, aksiller diseksiyon yapılan hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısının 10'dan fazla ya da az olması anlamlı bulunmazken; SLNB ve aksiller diseksiyon yapılan hastalar arasında anlamlı fark izlenmiştir.

Fisher ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla ER pozitif hastalarda %92 ve %74, ER negatif hastalarda %82 ve %66 olarak bulunmuştur.(102) Dunnwald ve arkadaşlarının çalışmasında SEER veritabanından 155.175 hasta taranmış, ER ve PR durumlarına göre hastalar değerlendirilmiştir. ER+/PR+ hastalara kıyasla ER+/PR- hastaların 1,2-1,5, ER-/PR+ hastaların 1,5-2,1, ER-/PR- hastaların 2,1-2,6 kat mortalite riski olduğu anlaşılmıştır.(103) Bizim çalışmamızda da hem ER hem de PR 5 yıllık sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

## 6. SONUÇLAR

Meme kanserinin kadında en sık görülen ve en çok mortalite nedeni olan kanser olması nedeniyle araştırılması ve üzerinde çalışılmaya devam edilmesi gerekmektedir. Prognoza etki eden faktörlerin bilinmesi hasta yönetimi açısından önemlidir. Bizim çalışmamız sonucunda ise şu bilgilere ulaşılmıştır:

1. Her ne kadar mortaliteye ve rekürrense etki eden faktörlerde bazı farklılıklar olabilse de rekürrens gelişmesi sağkalımı azaltmaktadır. Bu nedenle rekürrensi de minimum düzeye indirecek tedaviler hedeflenmelidir.
2. Aksiller metastaz varlığı sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından kötü prognostik faktördür. Aksiller metastazı önleyebilmenin en ulaşılabilir yolu ise erken tanı konulmasıdır. Bu nedenle erken tanı amaçlı çalışmalara devam edilmelidir.
3. Adjuvan radyoterapi ve hormonoterapinin prognoza olumlu etkilerinin olduğu izlenmiştir. Ancak yine de neoadjuvan kemoterapi başta olmak üzere tedavi protokollerinin değerlendirilmesi için randomize kontrollü çalışmalar yapılması daha uygundur.
4. Radyoterapi ile beraber aksiller diseksiyon gerekliliği azalmış olup, seçili hastalarda uygulanmaktadır. Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısının ise prognoza etkisi yoktur.
5. Tümör boyutu, lenf nodu ve uzak metastaz durumu evre belirlemek için ne kadar etkili olsa da artık yeni TNM sisteminde prognostik özellikleri olan ER, PR, Her-2/neu, grade durumları da göz önüne alınmaktadır.
6. Moleküler subgrup, hastanın prognozu ve seçilecek tedavi yöntemleri belirlemek açısından önemlidir. Çalışmamızda Ki-67 kesme değeri %14 kabul edildiğinde luminal A ve luminal B'nin hem görülme sıklığı hem de sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri birbirine çok yakın olarak izlenmiştir. Subgrup belirlemek için gerekli olan Ki-67 kesme değerini her merkez kendi tespit etmesi daha makul görünmektedir.
7. Çalışmamızda histolojik grade, PNI, LVI, ER ve PR durumları rekürrens açısından; LVI ve PR durumu ise mortalite açısından bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

## 8. EKLER

### 8.1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/855

31.12.2020

Sayın Doç. Dr. Saim Savaş YÜRÜKER

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **40 Yaş Üstü Meme Kanseri Prognostik Faktörleri ve Sağlık Sonuçları** başlıklı OMÜ KAЕК 2020/717 Karar nolu Dosya taraması+Sistem model geliştirme çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 30.12.2020 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramıs ÇOLAK  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## 8.2. Tez Çalışması Orjinallik Raporu

### Mahmut Arif Yüksek Tez

#### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>6</b>	% <b>5</b>	% <b>2</b>	% <b>3</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>ebulten-senaturk.org</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>2</b>	<b>openaccess.ogu.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>3</b>	<b>openaccess.maltepe.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>www.turkcer.org.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>readgur.com</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to Trakya University</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>acikerisim.deu.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>acikerisim.pau.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>9</b>	<b>KILIÇ, Mahmut. "Yozgat il merkezindeki birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran</b>	<% <b>1</b>

## 9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization G. Estimated crude incidence and mortality rates in 2018, females, all ages 2018 [Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=regions&population=250&populations=900&key=crude\\_rate&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&dual\\_distribution=1&population1=900&population2=792&show\\_values=false&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&population\\_group\\_global\\_an\\_id=&type\\_sort=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2018&mode=cancer&mode_population=regions&population=250&populations=900&key=crude_rate&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&dual_distribution=1&population1=900&population2=792&show_values=false&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&population_group_global_an_id=&type_sort=0)].
2. Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast cancer research*. 2010;12(5):212.
3. Breasted JH. *The Edwin Smith Surgical Papyrus: published in facsimile and hieroglyphic transliteration with translation and commentary in two volumes*. 1930.
4. Beenken S, Wanger Jr F, Bland K. History of the therapy of breast cancer. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders* 3rd edition Philadelphia: WB Saunders. 2004:4-17.
5. Le Dran H-F. *Memoire avec un precis de plusieurs observations sur le cancer* 1757.
6. Moore CH. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *Medico-chirurgical transactions*. 1867;50:245.
7. Halsted WS. I. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Annals of surgery*. 1894;20(5):497.
8. Patey D, Dyson W. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *British journal of cancer*. 1948;2(1):7.
9. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(8):567-75.
10. Keynes G. Conservative treatment of cancer of the breast. *British medical journal*. 1937;2(4004):643.
11. Brunicaudi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. *Schwartz's principles of surgery*, 10e: McGraw-hill; 2014.
12. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(19):10869-74.
13. World Health Organization G. Estimated crude incidence and mortality rates in 2018, both sexes, all ages 2018 [Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=regions&population=900&populations=900&key=crude\\_rate&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&dual\\_distribution=1&population1=900&population2=792&show\\_values=false&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&population\\_group\\_global\\_an\\_id=&type\\_sort=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2018&mode=cancer&mode_population=regions&population=900&populations=900&key=crude_rate&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&dual_distribution=1&population1=900&population2=792&show_values=false&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&population_group_global_an_id=&type_sort=0)].
14. World Health Organization G. Estimated crude incidence and mortality rates in 2018, females, ages 40+ 2018 [Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=regions&population=250&populations=900&key=crude\\_rate&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=40&ages\\_group%5B%5D=100&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&dual\\_distribution=1&population1=900&population2=792&show\\_values=false&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&population\\_group\\_global\\_an\\_id=&type\\_sort=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2018&mode=cancer&mode_population=regions&population=250&populations=900&key=crude_rate&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=40&ages_group%5B%5D=100&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&dual_distribution=1&population1=900&population2=792&show_values=false&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&population_group_global_an_id=&type_sort=0)].

[key=crude\\_rate&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=8&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&dual\\_distribution=1&population1=900&population2=792&show\\_values=false&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&population\\_group\\_globalocan\\_id=&type\\_sort=0.](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/)

15. Ries L. SEER cancer statistics review, 1975-2002. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2002/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/). 2002.
16. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston textbook of surgery E-book: Elsevier Health Sciences; 2016.
17. Abeliovich D, Kaduri L, Lerer I, Weinberg N, Amir G, Sagi M, et al. The founder mutations 185delAG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2 appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early-onset breast cancer patients among Ashkenazi women. *American journal of human genetics*. 1997;60(3):505.
18. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(3):229-37.
19. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990;250(4988):1684-9.
20. Rosen EM, Fan S, Pestell RG, Goldberg ID. BRCA1 gene in breast cancer. *Journal of cellular physiology*. 2003;196(1):19-41.
21. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama*. 2010;304(9):967-75.
22. Wooster R, Neuhausen S, Mangion J. Localization of a breast cancer susceptibility gene, to chromosome 13q12-13. *Science*. 265(2088):1994-2090.
23. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *The Lancet Oncology*. 2007;8(4):292-3.
24. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Research*. 2017;19(1):118.
25. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(2):81-7.
26. Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE, Winters B, Dwyer JT, Blackburn G. Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(11):766-75.
27. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Annals of surgery*. 2003;237(4):474.
28. Cancer CGoHFIB. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.
29. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Jama*. 2003;289(24):3243-53.
30. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(18):1371-88.
31. Cuzick J. IBIS II: a breast cancer prevention trial in postmenopausal women using the aromatase inhibitor anastrozole. *Expert review of anticancer therapy*. 2008;8(9):1377-85.

32. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86(18):1403-8.
33. Glasziou P, Housami N. The evidence base for breast cancer screening. *Preventive medicine*. 2011;53(3):100-2.
34. Schwartz G. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol*. 1997;28:1221-5.
35. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast cancer research*. 2007;9(1):R6.
36. McDivitt RW, Boyce W, Gersell D. Tubular carcinoma of the breast: clinical and pathological observations concerning 135 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1982;6(5):401-12.
37. Supplement ACSF. AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition 2018 [Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf>].
38. Fisher B, Slack N. Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1970;131(1):79-88.
39. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *nature*. 2000;406(6797):747-52.
40. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1233-41.
41. Morrow M. Limiting breast surgery to the proper minimum. *The Breast*. 2005;14(6):523-6.
42. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrida S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Annals of surgery*. 2010;251(4):595-600.
43. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *Journal of surgical oncology*. 2010;102(2):111-8.
44. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2010;11(10):927-33.
45. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(2):441-52.
46. Julien J-P, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *The Lancet*. 2000;355(9203):528-33.
47. Group EBCTC. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.
48. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(10):971-7.
49. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year

- breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* (London, England). 2014;383(9935).
50. Group EBCTC. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 1998;352(9132):930-42.
  51. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(3):188-94.
  52. Lo SS, Mumby PB, Norton J, Rychlik K, Smerage J, Kash J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1671-6.
  53. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(12):1268.
  54. Group EBCTC. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The lancet*. 2011;378(9793):771-84.
  55. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(17):1262-71.
  56. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1673-84.
  57. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(16):3676-85.
  58. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS medicine*. 2006;3(3):e25.
  59. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(20):3324-30.
  60. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama*. 2006;295(21):2492-502.
  61. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, et al. Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: mortality from breast cancer and smoking-related diseases. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1315.
  62. Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast cancer research and treatment*. 2008;111(2):329-42.
  63. Edge SB, Edge SB. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Ed*: Springer; 2017.
  64. Lange CA. Challenges to defining a role for progesterone in breast cancer. *Steroids*. 2008;73(9-10):914-21.
  65. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Jama*. 2003;289(24):3243-53.

66. Ring A, Smith I, Ashley S, Fulford L, Lakhani S. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *British journal of cancer*. 2004;91(12):2012-7.
67. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial: preventing breast cancer. *Cancer prevention research*. 2010;3(6):696-706.
68. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(1):95-120.
69. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *science*. 1987;235(4785):177-82.
70. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK)*; 2008.
71. Rosen P, Hoda S, Brogi E, Koerner F. *Rosen'S Breast Pathology*. 4th. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
72. Gerdes J, Li L, Schlueter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Gerlach C, et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol*. 1991;138(4):867-73.
73. Crowe JP, Jr, Gordon NH, Shenk RR, Zollinger RM, Jr, Brumberg DJ, Shuck JM. Primary Tumor Size: Relevance to Breast Cancer Survival. *Archives of Surgery*. 1992;127(8):910-6.
74. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7.
75. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The oncologist*. 2004;9(6):606-16.
76. Örgütü WDS. *WHO Kanser Verileri*. 2020.
77. Sheridan W, Scott T, Caroline S, Yvonne Z, Vanessa B, David V, et al. Breast cancer in young women: have the prognostic implications of breast cancer subtypes changed over time? *Breast cancer research and treatment*. 2014;147(3):617-29.
78. Lodi M, Scheer L, Reix N, Heitz D, Carin A-J, Thiebaut N, et al. Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review. *Breast cancer research and treatment*. 2017;166(3):657-68.
79. Bagegni NA, Peterson LL. Age-related disparities in older women with breast cancer. *Advances in cancer research*. 146: Elsevier; 2020. p. 23-56.
80. Derks MG, van de Velde CJ, Giardiello D, Seynaeve C, Putter H, Nortier JW, et al. Impact of Comorbidities and Age on Cause-Specific Mortality in Postmenopausal Patients with Breast Cancer. *The oncologist*. 2019;24(7):e467.
81. Zhang S, Zhang D, Gong M, Wen L, Liao C, Zou L. High lymphatic vessel density and presence of lymphovascular invasion both predict poor prognosis in breast cancer. *BMC cancer*. 2017;17(1):1-8.
82. Mohammed RA, Martin SG, Mahmmod AM, Macmillan RD, Green AR, Paish EC, et al. Objective assessment of lymphatic and blood vascular invasion in lymph node-negative breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up. *The Journal of pathology*. 2011;223(3):358-65.
83. Mohammed RA, Menon S, Martin SG, Green AR, Paish EC, Ellis IO. Prognostic significance of lymphatic invasion in lymph node-positive breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up using immunohistochemical endothelial marker. *Modern Pathology*. 2014;27(12):1568-77.

84. Neville A, Bettelheim R, Gelber R, Säve-Söderbergh J, Davis B, Reed R, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology*. 1992;10(5):696-705.
85. Shen Z. Relation of tumor size, lymph node status and prognosis in breast cancer. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]*. 1991;29(9):554-7, 89.
86. Ciatto S, Cecchini S, Grazzini G, Iossa A, Bartoli D, Rasponi A. Tumor size and prognosis of breast cancer with negative axillary nodes. *Neoplasma*. 1990;37(2):179-84.
87. Hernandez-Aya LF, Chavez-MacGregor M, Lei X, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Hsu L, et al. Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(19):2628.
88. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983;52(9):1551-7.
89. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet Oncology*. 2018;19(1):27-39.
90. Janjan NA, Murray KJ, Conway P, Walker A, Wilson JF. Prognosis for breast cancer surgery and radiation therapy compared with mastectomy alone. A retrospective analysis of 759 patients with stage I/II breast cancer. *Cancer*. 1992;69(11):2842-8.
91. Wang SE, Sun Y, Zhao SJ, Wei F, Yang G. Breast conserving surgery (BCS) with adjuvant radiation therapy showed improved prognosis compared with mastectomy for early staged triple negative breast cancer patients Running title: BCS had better prognosis than mastectomy for early TNBC patients. *Mathematical biosciences and engineering: MBE*. 2019;17(1):92-104.
92. Xiuzhi Z, Chen L, Binhao H, Wang Y, Lei J, Wu J, et al. The prognostic and predictive potential of Ki-67 in triple-negative breast cancer. *Scientific Reports (Nature Publisher Group)*. 2020;10(1).
93. Liang Q, Ma D, Gao R-F, Yu K-D. Effect of Ki-67 Expression Levels and Histological Grade on Breast Cancer Early Relapse in Patients with Different Immunohistochemical-based Subtypes. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-9.
94. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtatos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer*. 1989;64(9):1914-21.
95. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surgical Oncology Clinics*. 2018;27(1):95-120.
96. Li CI, Moe RE, Daling JR. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. *Arch Intern Med*. 2003;163(18):2149-53.
97. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(10):918-26.
98. McCann AH, Dervan PA, O'Regan M, Codd MB, Gullick WJ, Tobin BM, et al. Prognostic significance of c-erbB-2 and estrogen receptor status in human breast cancer. *Cancer research*. 1991;51(12):3296-303.
99. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2018;19(10):1385-93.

100. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The lancet oncology*. 2014;15(12):1303-10.
101. Ebner F, Wöckel A, Schwentner L, Blettner M, Janni W, Kreienberg R, et al. Does the number of removed axillary lymphnodes in high risk breast cancer patients influence the survival? *BMC cancer*. 2019;19(1):1-9.
102. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *Journal of Clinical Oncology*. 1988;6(7):1076-87.
103. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast cancer research*. 2007;9(1):1-10.

