

**T.C**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**OPERE MEME KANSERLİ HASTALARDA CERRAHİ**  
**SINIR YAKINLIĞI /POZİTİFLİĞİ ÜZERİNE ETKİLİ**  
**KLİNİK VE PATOLOJİK PARAMETRELER**

**Dr. Nuray BALİ**

**İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2017**



**T.C**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**OPERE MEME KANSERLİ HASTALARDA CERRAHİ**  
**SINIR YAKINLIĞI /POZİTİFLİĞİ ÜZERİNE ETKİLİ**  
**KLİNİK VE PATOLOJİK PARAMETRELER**

**Dr. Nuray BALİ**

**İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**  
**Yrd.Doç.Dr.Bülent YILDIZ**

**ESKİŞEHİR**

**2017**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI****T.C****ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ****TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr.Nuray BALI ait ‘‘Opere meme kanserli hastalarda cerrahi sınır yakınlığı /pozitifliği üzerine etkili klinik ve patolojik parametreler’’ isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkların Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .... / .... / .....

Jüri Başkanı Yrd.Doç.Dr.Bülent YILDIZ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Murat DİNÇER  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. Bülent ORHAN  
Bursa Acıbadem Hastanesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’nun ..... /...../.....  
Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Alparslan BİRDANE  
Rektör Yardımcısı  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Yrd.Doç.Dr.Bülent YILDIZ'a, Prof.Dr.Murat DİNÇER ve Prof.Dr. Bülent ORHAN'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Bali, NB. Opere meme kanserli hastalarda cerrahi sınır yakınlığı/pozitifliği üzerine etkili klinik ve patolojik parametreler.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016.** Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malignitedir. Her yıl 1.2 milyondan fazlakadın meme kanseri tanısı almaktadır. Meme kanserli hastaların sağkalımı üzerine etkili pek çok klinikopatolojik parametre tanımlanmıştır. Tanımlanan prediktif ve prognostik faktörler sayesinde meme kanserinin etkin bir şekilde tedavisi mümkündür.Meme kanserinde yaşam süresini belirleyen en önemli klinikopatolojik faktörler arasında cerrahi sınır yakınlığı/pozitifliği yer almaktadır.Cerrahi sınır yakınlığı farklı çalışmalarda “invaziv tümörün insizyon hattına 1 mm, 2 mm veya 5 mm’den daha yakın olması” olarak tanımlanmış olup, lokal rekürrens üzerine en etkili parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji bilim dalına başvuran opere 418 kadın hastanın dosyaları temin edilereklinik ve patolojik verileri incelendi. Ortalama yaş 49.86 (24-82) idi. Hastaların 311 (%74.4)’ine modifiye radikal mastektomi, 107 (%25.6)’sine meme koruyucu cerrahi operasyonu uygulanmıştı. Olguların 376 (%90)’sında cerrahi sınırı negatif (>1mm) iken, 42(%10) hastada cerrahi sınırı yakınlığı ( $\leq$ 1mm) tespit edildi.Cerrahi sınır yakınlığı ile tanı anındaki yaş,tümör çapı, grade, duktal karsinoma in situ, lobüler karsinoma in situ ve menopoz varlığı gibi değişkenler arasında istatistiksel anlamlı bir farklılıktespit edilemedi. Sağkalım üzerine etkili parametreler incelendiğinde tümör çapı, lenf nodu tutulumu ve evrenin hem hastalısız sağkalım hemdegenel sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı birer parametre olduğu saptandı.Cerrahi sınır yakın olgular ise sınır negatif olgulara göre daha uzun sağkalım verilerine sahip olmalarına rağmen istatistiksel anlamlılık tespit edilemedi.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, cerrahi sınır

## ABSTRACT

**Bali, NB. Clinical and pathologic parameters affecting positive surgical margin / close surgical margin in patients right breast cancer. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Speciality in Medicine Thesis, Eskişehir, 2016.** Breast cancer is the most common malignancy among women in the world. Every year more than 1.2 million women are diagnosed with breast cancer. There are many clinicopathological parameters identified on the survival of patients with breast cancer. Effective treatment of breast cancer is possible thanks to defined predictive and prognostic factors. The most important clinicopathologic factors determining the life span of breast cancer include surgical borderline / positivity. The surgical marginal proximity was defined as " the invasive tumor was closer to the incision line than 1 mm, 2 mm or 5 mm " in different studies, is considered to be one of the most effective parameters on local recurrence. In our study, clinical and pathological data of 418 female right breast cancer patients with Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Department of Medical Oncology, were obtained. Mean of diagnosis age was 49.86 (24-82) year. Modified radical mastectomy was performed in 311 (74.4%) of the patients and 107 (25.6%) of the patients underwent breast conserving surgery. In 376 (90%) of the cases, surgical margin was negative ( $> 1$  mm), while surgical margin ( $\leq 1$  mm) was found in 42 (10%) patients. There was no statistically significant difference between the surgical borderline and the age at diagnosis, tumor diameter, grade, ductal carcinoma in situ, lobular carcinoma in situ and menopausal status. When the effective parameters on survival were examined, it was determined that tumor diameter, lymph node involvement and universe were statistically significant parameters on both disease free survival and general survival. Statistical significance could not be determined even though surgical margins had longer survival than borderline negative cases.

**Keywords :**Breast cancer, surgical margin

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Epidemiyolojisi ve Görülme Sıklığı	3
2.2.Meme Kanseriinde Evreleme	4
2.2.1.Primer Tümör	4
2.2.2.Bölgesel Lenf Nodları (Klinik Sınıflandırma)	5
2.2.3.Bölgesel Lenf Nodları (Patolojik Sınıflandırma)	6
2.2.4.Uzak Metastaz	8
2.2.5.Evreleme	8
2.3.Meme Kanseriinde Risk Faktörleri	10
2.3.1.Demografik Özellikler	10
2.3.2.Reproduktif Öykü	11
2.3.3.Ailesel/ Genetik Risk Faktörler	11
2.3.4.Çevresel Faktörler	14
2.4.Meme Kanseriinde Prognostik Faktörler	16



	Sayfa
2.4.1.Aksiller Lenf Nodu	18
2.4.2.Tümör Çapı	19
2.4.3.Histolojik Tümör Tipi Ve Prognoz	20
2.4.4.Meme Kanserinde Hormon Reseptörleri ve Prognoz	22
2.4.5.Tümör Proliferasyon Hızı Ve Prognostik Önemi	24
2.4.6.Moleküler Prognostik Faktörler	24
2.4.7.CerbB2 Onkoproteini	25
2.4.8.Yaş	26
2.4.9.Lenfovasküler İnvazyon( LVI)	26
2.4.10.Cerrahi Sınır Pozitifliği	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1.Etik Kurul	29
3.2.Hasta Seçimi	29
3.2.1.Çalışmaya Alınma Kriterleri	29
3.2.2.Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	29
3.3.Çalışma Protokolü	29
3.4.İstatistiksel Yöntemler	30
4.BULGULAR	31
5.TARTIŞMA	49
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AD: Aksiller Diseksiyon

AJCC: American Joint Committee On Cancer

BMI: Vücut Kitle İndeksi

DCIS: Duktal Karsinoma İn Situ

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

EKY: Ekstrakapsüler Yayılım

FISH: Fluresence İn Situ Hybridization

GS: Genel Sağlıkım

HBOC: Herediter Meme Over Kanseri

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

HS: Hastaliksız Sağlıkım

HT: Hormonoterapi

İDK: İnvaziv Duktal Kanser

İHK: İmmünohistokimyasal

İLK: İnvaziv Lobüler Kanser

İTH: İzole Tümör Hücresi

KT: Kemoterapi

LCIS: Lobuler Karsinoma İn Situ

LVI: Lenfovasküler İnvazyon

M: Metastaz

MKC: Meme Koruyucu Cerrahi

MRM: Modifiye Radikal Mastektomi

N: Nodal Tutulum

NI: Nöral İnvazyon

OK: Oral Kontraseptif

ÖR: Östrojen Reseptörü

PR: Progesteron Reseptörü

RT: Radyoterapi

SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

T: Tümör Boyutu

Tis: İn Situ Karsinom

**TABLÖLAR**

	Sayfa
2.1. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler	18
2.2. Meme Tümörlerinin Moleküler Sınıflaması	23
4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri	33
4.2.Cerrahi Sınır Yakın/ Pozitif Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri	36
4.3.Cerrahi Sınır Yakınlığı ile Klinikopatolojik Parametreler Arasındaki İlişki	39
4.4.Değişkenlerin Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkileri	42

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
4.1. Cerrahi Sınır $\leq 1$ mm ve $>1$ mm Meme Kanserlerinde Hastalıksız Sağkalım İçin Kaplan Meier Eğrisi	48
4.2. Cerrahi Sınır $\leq 1$ mm ve $>1$ mm Meme Kanserlerinde Genel Sağkalım İçin Kaplan Meier Eğrisi	49

## 1.GİRİŞ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır(1). Avrupa'da yılda 180 bin, Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde yılda 184 bin yeni olgu saptanmaktadır (2,3). Ayrıca, kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'i meme tümörü nedeniyle oluşmakta ve meme kanserine bağlı ölümler; akciğer ve kolorektal kanserden sonra üçüncü sırayı almaktadır(3,4). Meme kanseri 30 yaşından önce nadir görülmekte olup, takip eden reproduktif yıllarda hızlı bir artış trendi gösterir. Bu artış menapoz sonrasında da yavaş bir eğimle yükselmeye devam eder(5). Bu nedenle 85 yaşındaki her 8 kadından birinde meme kanseri gelişebileceği beklenmektedir(6). Günümüzde meme kanserinin küratif tedavisinde kabul gören cerrahi tedavi seçenekleri meme koruyucu cerrahi (MKC) (lumpektomi, kadranektomi veya geniş lokal eksizyon) ile birlikte aksiller diseksiyon veya modifiye radikal mastektomi (MRM)'dir. Cerrahi sınır pozitifliği, boyanan eksizyon sınırında malign hücre görülmesi olarak kabul edilmektedir. Literatürde halen farklı değerler mevcut olsada günümüzde eksizyon hattına 1-2 mm mesafede tümör hücrelerinin görülmesi cerrahi sınır yakınlığı olarak kabul görmektedir (7). Literatürde MKC yapılan hastalarda yakın/pozitif cerrahi sınır % 7-63 oranında tespit edilmiştir(7). MKC sonrasında cerrahi sınır yakınlığı veya pozitifliği tespit edilen hastalarda cerrahi sınır genişletme veya mastektomi operasyonu uygun cerrahi yaklaşımlardır. Yapılan bir çalışmada re-eksizyon sonrası rezidü tümör tespit edilen hastaların % 86'sı yakın/pozitif cerrahi sınıra sahipken % 14'ü sağlam cerrahi sınıra sahip olgulardı (8). Cerrahi sınır yakınlığı/pozitifliği daha yüksek lokal rekürrens ve dolayısıyla daha kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Beş yıllık lokal nüks cerrahi sınır negatif olgularda % 2-7 iken, sınır pozitiflerde % 22 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır (7). Çalışmaların hemen hemen tamamı MKC yapılan hastaları içerse de kliniğimizde MKC uygulanan hastaların yanısıra mastektomi yapılan hastalarda da cerrahi sınır yakınlığı görülmektedir. Cerrahi sınır yakınlığı/pozitifliği üzerine etkili parametreleri değerlendirmek üzere pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte bu çalışmalarda benzer parametrelerle farklı sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak genç yaş, mamografide mikrokalsifikasyon mevcudiyeti, multifokal hastalık, eşlik eden duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobuler histoloji daha yüksek oranda yakın/pozitif cerrahi sınır ile ilişkili

bulunmuştur. Özellikle son iki dekatta meme kanserinin öncelikle tanısında ve bunu izleyerek tedavisinde yaşanan bilgi değişiklikleri ve ilerlemeler; hastaların sağkalımlarına ve hastaliksız yaşama sürelerine önemli katkılarda bulunmuşlardır. Tedavi modalitelerinin artması, özelliklede meme kanserinin tanısından itibaren sistemik bir hastalık olarak algılanmaya başlanması ile “neo-adjuvan” ve “adjuvan sistemik” tedaviler gündeme girmiş ve bu tedavilerin hangi hastalara uygulanacağı sorusunu da beraberlerinde getirmişlerdir. Böylece hastalar evrelendirilmeye başlanmış,sağkalımla ilgili prognostik faktörler bulunmuş,bunların klinik gözlem ve tedavilere yansımaları sağlanmıştır. Hastaya ait özellikler, radyolojik bulgular ve kor biyopsi verileri pre/intraoperatif yakın/pozitif cerrahi sınırı predikte edebilmemizi sağlayabilir. Bizim çalışmamızda bu prediktif verilerin cerrahi prosedürün planlamasında cerraha yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Epidemiyoloji ve Görülme Sıklığı

ABD 2016 yılı istatistik verilerine göre tüm yaşlar gözönüne alındığında 40-80 yaş arasında kanser, mortalite nedenleri arasındabirinci, 80 yaş üstünde ise koroner kalp hastalığına bağlı ölümlerin ardından ikinci sırada yer almaktadır (9).

Meme kanseri kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık dörtte birini oluşturur. Globocan 2012 verilerine göre dünyada; her yıl 1.67 milyon kadına meme kanseri tanısı konmakta ve yılda 522000 meme kanserine bağlı ölüm gözlenmektedir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı verilerine göre 2013 yılında Türkiye’de yılda 17531 yeni meme kanseri vakası görülmüştür (10).

Meme kanseri Türkiye de kadınlar arasında görülen tüm malignitelerin %25-28’indensorumludur. Avrupa’da yılda 180.000,ABD’de yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır(10). Meme kanseri sıklığı dünya üzerinde ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Hawaii, Kaliforniya ve Kanada’da yılda yüzbinde 80-90 görülme sıklığı ile ilk sıralarda yer alırken, aynı değer Japonya’da sadece yüzbinde 12-15 aralığındadır. Japonya, Singapur ve Çin’de 1975’den itibaren ekonomideki batı tarzı gelişim ve doğurganlığın batıya benzemesi nedeniyle meme kanseri görülme oranındaki fark giderek azalmaktadır. Avrupa ülkelerinde ise görülme sıklığı kuzey ülkelerinden güneye ve batı ülkelerinde doğuya doğru gittikçe azalmaktadır. Görülme sıklığındaki en büyük artış Kanada, ABD, İspanya ve İsveç’te ortaya çıkmıştır(10). Kadınlarda meme kanseri, düşük ve orta gelirli ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada en sık teşhis edilen kanserdir. Türkiye, kadınlarda meme kanseri görülme hızına göre dünyada orta sıralardaki ülkeler arasındadır. İnsidans hızı Kuzey Amerika, Avustralya / Yeni Zelanda da en yüksek olup Afrika Asya,Batı ve Kuzey Avrupa'da ise en düşüktür. Bu uluslararası farklılıklar sanayileşmenin bir sonucu olarak muhtemelen toplumsal değişikliklerle ilgilidir (yağ oranı, vücut ağırlığı, yaş, menarş yaşı, emzirme, daha az gebelik ve ilk doğum yaşı gibi).Etyolojisinde hormon replasman tedavisi (HRT) ve tarama mamografileri pekçok faktörden ikisidir.Kadın Sağlığı Girişimi bir raporda göstermiştir ki HRT kesilmesini takiben meme kanseri insidansında hızlı bir düşüş olmuştur (11).



## 2.2. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinde evreleme hem hastaya hangi tedavinin seçileceği ve prognozun nasıl olacağı konusunda bilgi verir, hem defarklı tedavi tiplerinin kıyaslanmasına imkânsağlar.Bugünkü kriterlerimize uygun ilk klinik evrelemeyi Steintal 1905'te tanımlamış ve meme kanserini bölgesel anatomik yayılımına göre üç gruba ayırmıştır.Fakat, tamamen klinik değerlendirmeye dayalı bu sınıflama invaziv ve non invaziv tümörleri ayıramaması ve erken evre kanserlerde tümör büyüklüğünün prognostik değerini gözardı ettiği için eleştirilmiştir.Klinik evreleme; tümörün hormon reseptör durumu ve grade'i gibi önemli prognoz ölçütlerini içermeyip, salt anatomik yayılımını esas alarak fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerine bakılarak yapılır ve bu durumdan dolayı prognoz hakkında her zaman en doğru bilgiyi vermemektedir. Oysa cerrahi olarak çıkartılan materyalin incelenmesi ile yapılan patolojik evreleme gerçekte prognoz değerlendirmesinde daha önemlidir. Bu nedenle 1960'lardan itibaren hem çeşitli merkezlerin farklı tedavi yöntemlerinin kıyaslanması hem de standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için TNM sistemi kullanıma girmiştir.1977 ve 1992' de bazı değişiklikler yapılarak bugün dünyada oldukça yaygın kullanılan TNM sisteminde T harfi primer tümör boyutunu, N bölgesel lenf düğümlerini, M ise uzak metastazı temsil etmektedir (12-15). Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in yayınladığı TNM (Tümör çapı, Nod, Metastaz) sistemidir.TNM sistemi belirli aralıklarla revize edilerek yayınlanmaktadır. AJCC 7 2010 yılı Ocak ayında en son versiyon olarak yayınlamıştır.

### 2.2.1. Primer Tümör

- Tx** Değerlendirilemeyen primer tümör
- T0** Primer tümöre ait bulgu yok
- Tis** İn situ karsinom
- Tis (DCIS) Duktal karsinom in situ
- Tis (LCIS) Lobuler karsinom in situ

Tis(Paget) İnvaziv kanser ve/veya in situ karsinom ile birlikte olmayan meme başının Paget hastalığı. Meme parankiminden kaynaklanan bir kanser ve Paget hastalığı birlikteliği varsa T sınıflaması meme parankiminden kaynaklanan tümöre göre yapılır.

**T1** En büyük çapı  $\leq 2$  cm tümör

T1mic En büyük çapı  $\leq 0.1$  cm mikroinvaziv tümör

T1a Tümör çapı  $>0.1$  cm, ancak  $\leq 0.5$  cm

T1b Tümör çapı  $>0.5$  cm, ancak  $\leq 1$  cm

T1c Tümör çapı  $> 1$  cm, ancak  $\leq 2$  cm

**T2** Tümör çapı  $> 2$  cm ancak  $\leq 5$  cm

**T3** Tümör çapı  $> 5$  cm

**T4** Tümör herhangi bir boyutta fakat göğüs duvarı ve/veya cilt tutulumu (ülserasyon veya cilt nodülleri) varlığı. Sadece dermis invazyonu T4 olarak değerlendirilmez.

T4a Göğüs duvarına yayılım var fakat pektoral kas tutulumu yok

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

T4c Hem T4a hem de T4b

T4d İnflamatuvar karsinom

### 2.2.2. Bölgesel Lenf Nodları (Klinik Sınıflandırma)

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

**N0** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1** Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında hareketli metastatik lenf nodları

**N2** Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık veya fikse lenf nodları veya klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında

metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz

N2a Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık, fikse veya diğer yapılara fikse olmuş lenf nodu metastazı

N2b Klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen sadece internal mammaryan lenf nodlarında metastaz

**N3** Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzey III); veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilmiş 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

N3a Aynı taraf infraklavikuler lenf nodlarında metastaz

N3b Aynı taraf aksiller ve internal mammaryan lenf nodlarında metastaz

N3c Supraklavikuler lenf nodu metastazı

### **2.2.3.Bölgesel Lenf Nodları (Patolojik Sınıflandırma)**

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

**pN0** Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok ya da izole tümör hücresi (İTH) için ek tetkik yapılmadı.

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 nodu metastazı yok, negatif İHK

pN0(i+) Bölgesel lenf nodlarında 0.2 mm'yi geçmeyen İHK veya H&E ile tespit edilmiş malign hücreler (İTH dâhil)

pN0(mol-) Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif moleküler tetkikler (Reverse transkriptaz /polymerase chain reaction)

pNo(mol+) Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, pozitif moleküler tetkikler (Reverse transkriptaz /polymerase chain reaction)

**pN1** Mikrometastaz veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB)'de tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz

pNmi Mikrometastaz (>0.2 mm ve/veya 200'den fazla hücre), fakat 2 mm'den büyük değil

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

pN1b İnternal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen SLNB ile saptanmış mikro veya makrometastaz

pN1c 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen fakat SLNB ile saptanan mikro veya makrometastaz

**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 klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodunda metastaz

**pN3** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya infraklavikuler lenf nodunda metastaz (Düzey III); veya bir ya da daha fazla düzey 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 lenf nodu metastazı (Düzey III)

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 Supraklavikuler lenf nodu metastazı

Patolojik sınıflandırmanın temelinde sentinel lenf nodu diseksiyonu olsun veya olmasın aksiller lenf nodu diseksiyonu bulunmaktadır. Sınıflandırma aksiller lenf nodu diseksiyonu olmadan sadece sentinel lenf nodu biyopsisine dayanılarak yapıldı ise (sn) kısaltması kullanılır (örnek: pN0 (sn)).

#### 2.2.4.Uzak Metastaz

**M0** Uzak metastaza ait klinik veya 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 0.2 mm'den büyük olmayan moleküler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri

**M1** Klinik ve radyolojik olarak tespit edilen uzak metastaz ve/veya histolojik olarak 0.2 mm'den büyük uzak metastaz

#### 2.2.5.Evreleme

**Evre** **T** **N** **M**

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	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	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M<1/td>

- Klinik olarak tespit edilmiş dendiğinde, fizik muayene veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) tespit edildiği ve yüksek malignite şüphesi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik incelemeye dayanarak patolojik makrometastaz bulunduğu farzedilen durum tanımlanmaktadır.
- Klinik olarak tespit edilmeyen tanımı fizik muayene veya görüntüleme yöntemleri ile (lenfosintigrafi hariç) saptanamayan anlamında kullanılmıştır.

- T0 ve T1 tümörler Evre IIA'dan sadece nodal mikrometastaz varlığı olması nedeni ile ayrılır ve Evre IB olarak sınıflandırılır.
- M0, M0(i+)'ide kapsar.
- pM0 doğru bir tanımlama değildir, M0 sadece klinik olarak tanımlanır.
- Eğer bir hasta neoadjuvan tedavi öncesi M1 ise Evre IV olarak sınıflandırılır. Tedavi sonrası tümör yanıtı olsa dahi hasta Evre IV olarak sınıflandırılmaya devam edilir (16).

### **2.3.Meme Kanserinde Risk Faktörleri**

Meme kanseri gelişiminde risk faktörlerini şu şekilde sınıflandırabiliriz (17).

1. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk/etnisite gibi)
2. Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk tam dönem hamilelik yaşı, menapoz yaşı, laktasyon, infertilite, düşük yapma)
3. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphe edilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları)
4. Çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi (RT), HRT, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey, vb.)
5. Diğer faktörler (Kişisel meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi (BMI))

#### **2.3.1.Demografik Özellikler**

Kadın cinsiyeti başlı başına büyük risk faktörüdür. Kadın cinsiyeti 100 kat artmış riski ifade eder. Yaş faktörü de en az kadın cinsiyeti kadar önemli risk faktörlerindedir. Günümüzde bir kadında hayat boyu meme kanseri görülme riski non invazif tümörler için 6'da 1 ve invaziv meme tümörler içinde 8'de 1'dir(18).Bu riskin büyük bölümü yaşın ilerlemesi ile ortaya çıkar. Meme kanseri görülme sıklığı beyaz ırktasayah ırka oranla %20 daha fazla olmasına rağmen, mortalite oranlarısiyahlarda daha fazladır. Farklılıkların büyük oranda yaşam tarzı ve sosyoekonomik durumdan kaynaklandığı düşünülmektedir(18).Sağlık Bakanlığı'nın verileri ve Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun veri tabanındaki olgulara

bakarsak Türkiye'nin batısında meme kanseri insidansının doğusuna oranla yaklaşık 2 kat fazla olduğu görülmektedir. Ülkenin batısı ile doğusu arasındaki sıklık farkının, Türkiye'nin batı bölgelerindeki yaşam tarzının batı toplumlarındakine benzerliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (19).

### **2.3.2.Reprodüktif Öykü**

Östrojen hormonuna maruz kalınan süre ile meme kanseri gelişme riski arasında doğru orantı olup (erken menarş [12 yaşından önce], geç menapoz [55 yaşından sonra]); bu sürenin kısalmasının tümör gelişiminden koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir (20-21). İlk canlı doğumun ileri yaşta yapılması ve hiç doğum yapmamış olmak meme kanseri riskinde artışla ilişkilidir. Nulliparite meme kanseri rölatif riskinde 1.2-1.7 artışa neden olur (22). Multiparitenin meme kanserinden koruyucu etkisi tartışmalıdır. İnfertilitenin meme kanseri riskini azalttığı yönündeki veriler ve infertilite tedavisinin meme kanseri riskini ne yönde etkilediğine dair bilgiler çelişkilidir (23-24). Laktasyon meme kanseri riskini azaltmaktadır (25-26).

### **2.3.3Ailesel/Genetik Risk Faktörleri**

Aile öyküsü varlığı meme kanseri açısından önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda etkilenmiş olan hasta bireyin birinci ve ikinci derece akrabalarında kanser riskinin normal populusyona göre artmış olduğu görülmüştür(27,28). Bir adet birinci derece akrabada meme kanseri olması, meme kanseri riskini 1.80 kat artırır. İki tane birinci derece akraba varlığında ise bu risk 2.9 kat artar. Meme kanserine yakalanmış olan akraba 30 yaşından önce tanı almış ise risk 2.9 kat, 60 yaşından sonra tanı konmuş ise risk 1.5 kat artar (29). Meme kanseri olgularının %5-10'unun ailesel olduğu bilinmektedir (27,30,31). Moleküler genetik alanındaki gelişmelerle, kansere yatkınlığın kalıtılmasına yol açan farklı genler tanımlanmıştır. Bu genlere ait mutasyonları taşıyan ailelerin/bireylerin yüksek kanser riski taşıdığı bilinmektedir.Bu genler içinde en önemlileri HBOC (Hereditier breast over cancer )sendromundan sorumlu BRCA1/BRCA2, LiFraumeni sendromundan sorumlu TP53ve Cowden sendromundan sorumlu PTENgenleridir. Meme



kanserinden korunmada olduğu kadar kanser taraması ve tedavisinde genetik bilgilerin kullanımı çeşitli kılavuzlarda yerini almıştır (31).

Gelişmiş ülkelerde meme kanseri daha sık görülmesine rağmen, mortalite oranı daha düşüktür. Tarama programlarının yaygın olarak kullanılması, eğitim, artmış farkındalık ile palpabl olmayan meme kanserinin tespit edilme oranı %75'e ulaşmakla birlikte aksiller tutulum oranı da azalmaktadır. Ancak bizim ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde tarama programlarının yetersizliği, bilinç düzeyinin düşüklüğü nedeniyle halen erken evre meme kanseri oranları düşük, meme kanserine bağlı mortalite ise yüksektir. Bir birey ya da ailede aşağıdaki özelliklerin bulunması genetik danışmanın gerekliliğine işaret ediyor olabilir:

1. Aynı ailede birçok kişinin aynı tipte kansere yakalanması
2. Tümörlerin beklenenden daha erken yaşta ortaya çıkması
3. Çoğul primer malignite
4. Tümörlerin bilateral ya da çok odaklı olması
5. Cinsiyetle uyumsuz tümör: erkekte meme kanseri
6. Sendromik olgular

Görüldüğü gibi bunlar son derece genel özelliklerdir. Ancak kalıtsallık açısından uyarıcı olma değerleri vardır. Aslında bazı spesifik herediter kanser tipleri için çeşitli kuruluşlar tarafından belirlenmiş ve sık sık güncellenen genetik danışmanlığa yönlendirme kriterleri mevcuttur.

### **Meme/Over Kanserinde Genetik Danışmaya Yönlendirme Kriterleri(32)**

Meme kanseri tanısı almış olmak ve aşağıdaki özelliklerden birine sahip olmak

1. Ailede mutasyon saptanmış olması
2. Elli yaşından önce tanı almış olmak
3. Altmış yaşından önce tanı konmuş triple negatif kanser
4. İki primer meme kanseri
5. Herhangi bir yaşta meme kanseri tanısı konmuş olmak ve ek olarak
  - Elli yaşından önce tanı konmuş  $\geq 1$  yakın akraba
  - Herhangi bir yaşta invaziv over kanseri tanısı konmuş  $\geq 1$  yakın akraba

- Herhangi bir yaşta meme ve/veya pankreas kanseri tanısı konmuş  $\geq 2$  yakın akraba

6. Erkek meme kanseri

7. Herhangi bir yaşta meme, over ya da pankreas kanseri tanısı konmuş Aşkenazi yahudisi olmak

8. Kişisel öykü ya da aile hikayesinde aşağıdakilerden 3 ya da daha fazla sayıda bulunması:

- Meme, pankreas veya prostat kanseri (Gleason skoru  $\geq 7$ ), melanom, sarkom, adrenokortikal karsinom, beyin tümörü, diffüz gastrik kanser, kolon, endometrium, tiroid ve böbrek kanseri, deri lezyonları ve/veya makrosefali ve gastrointestinal traktusun hamartomatöz polipleri.

9. Over, fallop tübü ya da primer periton kanseri tanısı konmuş olması

Meme kanserlerinin yaklaşık %5-10 kadarı kalıtsal nitelik taşımaktadır. Kalıtsal meme ve over kanserinin oluşumunda BRCA1 ve BRCA2 genleri %20 oranında sorumludur (31). Kalıtsal meme ve over kanserin geri kalan %80'inden hangi gen ya da genlerin sorumlu olduğu tam olarak bilinmemektedir.

### **BRCA1/2 Gen Testi Kriterleri (32)**

1. Ailede BRCA1/2 genlerinde mutasyon bulunmuş birey

2. Hikayede meme kanseri olması ve ek olarak:

$\leq 45$  yaş tanı almak

$\leq 50$  yaş tanı almak ve ek olarak

- Bir primer meme kanseri daha olması
- Herhangi bir yaşta meme kanseri tanısı konmuş  $\geq 1$  yakın akraba
- Pankreas kanseri tanısı konmuş  $\geq 1$  yakın akraba
- Prostat kanseri tanısı konmuş  $\geq 1$  yakın akraba (Gleason skoru  $\geq 8$ )
- Sınırlı ya da belirsiz aile hikayesi

$\leq 60$  yaş triple negatif meme kanseri

Herhangi bir yaşta tanı konmuş meme kanseri ve ek olarak

- $\leq 50$  yaş tanı almış  $\geq 1$  yakın akraba
- Herhangi bir yaşta tanı konmuş  $\geq 2$  yakın akraba
- Over kanseri tanısı konmuş  $\geq 1$  yakın akraba
- Herhangi bir yaşta pankreas ya da prostat kanseri tanısı (Gleason skoru  $\geq 8$ ) konmuş  $\geq 2$  yakın akraba
- Meme kanseri tanısı konmuş yakın erkek akraba
- Yüksek riskli etnik gruba ait olmak (Aşkenazi yahudisi gibi)

3. Kişisel over, fallop tübü ya da primer periton kanseri öyküsü

4. Meme kanseri tanısı konmuş erkek

#### 2.3.4.Çevresel Faktörler

Kanser hem dünyada hemde ülkemizde önemli bir toplum sağlığı problemidir. Bu hastalığın tam ve etkin kontrolü ancak dinamik, çok yönlü, bilimsel, multidisipliner ve maliyet etkin bir program ile mümkün olabilecektir. Kanser %90 çevresel %10 genetik faktörlere bağlı oluşmaktadır. Çevresel faktörler arasındada tütün ürünlerinin kullanımı, sağlıksız beslenme ve obezite, alkol ve enfeksiyonlar ilk sıralarda yer almaktadır.

**Sosyoekonomik Düzey:**Yüksek sosyoekonomik düzey meme kanseri gelişimi açısından 2 kat artmış riski ifade eder. Ancak bu durum bağımsız bir risk faktörü değildir; reproduktif alışkanlıklardaki değişiklik nedeniyle ortaya çıktığı düşünülür (33).

**Radyasyona Maruz Kalma:** Özellikle 10-14 yaş arasında, memenin aktif olarak geliştiği dönemde, radyasyona maruz kalma meme kanseri riskini artırmaktadır. Hayatın ilk 3 dekatında toraks bölgesine yapılan terapötik RT işlemi de aynı şekilde meme kanseri riskini artırmaktadır. Kırkbeş yaşından sonra radyasyona maruz kalma veya RT meme kanseri riskini etkilememektedir (34). Tanısal amaçla yapılan işlemlere bağlı olarak oluşan radyasyona maruziyetin ise meme kanseri riski ile ilişkisi tartışmalıdır. Genetik geçiş riski olanlar dışında bu risk yok veya dikkate alınmayacak kadar düşük olarak kabul edilir (35,36).

### **Hormon Replasman Tedavisi (HRT) Ve Oral Kontraseptif(OK)**

**Kullanımı:**Million Women ile The Women's Health Initiative(WHI) çalışmalarındaHRT alan kadınlarda, verilen tedavinin tipinden ve yönteminden bağımsız olarak hayatı tehdit eden meme kanserine yakalanma riskinin arttığı ortaya konmuştur (36,37). HRT kullanımı sonucu oluşan meme kanseri riski, alkol kullanımı, aşırı kilo (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), 30 yaşından sonra yapılan ilk doğum, geç menopoz gibi risk faktörlerinden daha farklı değildir. Epidemiyolojik çalışmalarda oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir. (38,39).

**Alkol Kullanımı:** Çalışmalar alkol tüketim miktarı ve süresinin de meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Alkol tüketiminin östradiol serum düzeylerini yükselttiği bilinmektedir. Birçok çalışmada orta düzeyde alkol alımının (her gün 1-2 kadeh) meme kanseri insidansında %30-50 artışa neden olduğu gösterilmiştir (40). Yakın geçmişte yapılan bir toplum bazlı çalışmada artmış alkol alımının östrojen reseptör (ÖR) pozitif meme kanseri gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (41).

**Egzersiz:**Fizik aktivitede artış özellikle premenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde azalma ile ilişkilidir (42,43). Bu konu çok tartışmalı olmakla birlikte düzenli egzersiz yapılmasının anovulatuvar siklusların sayısını artırarak meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir.

**Beslenme Alışkanlığı:**Yağ içeriği yüksek yiyeceklerin uzun süreli tüketiminin de serum östrojen düzeylerini yükselterek meme kanseri riskinde artışa katkıda bulunduğunu düşündüren bazı kanıtlar var olsa da, konuyla ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Haftada 5 kez kırmızı et yenilmesi ile meme kanseri riskinde artış olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (44, 45). Son yıllardaliteratürdeD vitaminin meme kanserine karşı koruyucu bir rol oynayabileceğine dairbazı çalışmalar bulunmaktadır (46,47). Vitamin E, C veya beta-karoten gibi antioksidanların alımının meme kanseri riskine etki ettiği yönünde güçlü bir kanıt yoktur (48); vitamin A ile ilgili veriler ise tartışmalıdır(49). Yapılan

çalışmalarda kafein ve sigara ile meme kanseri riski arasında net ilişki ortaya koyulamamıştır, çelişkili bilgiler mevcuttur(50)

### 2.3.5. Diğer Faktörler

**BMI:** Obezitenin birçok kanser için risk faktörü olduğu belirtilmekte ve sigara kullanımı gibi modifiye edilebilir bir faktör olduğu için de ek bir önem kazanmaktadır.Aşırı kilolu veya obez kadınlarda postmenopozal dönemde meme kanseri daha sık görülmektedir (42). HRT kullanmayan postmenopozal kadınlar menopozdan sonra 10 kg veya daha fazla kilo verirlerse, kilo vermeyenlere oranla daha az risk taşırlar (51). Premenopozal aşırı kilolu kadınlarda ise risk olmayanlara oranla daha düşüktür (42).

**Proliferatif Meme Lezyonları (Atipi İçermeyen Ve İçeren):**Sitolojik atipi içeren proliferatif meme lezyonları; özellikle hem non invaziv hem de invaziv meme kanseri için risk faktörüdürler (52). Atipi içermeyen bir proliferatif lezyonda (kompleks fibroadenom, moderate veya florid hiperplazi, sklerozan adenozis, intraduktal papillom) hafif bir artış söz konusu iken, atipi içeren proliferatif lezyonlarda (atipik lobular hiperplazi, atipik duktal hiperplazi) risk daha yüksektir. Atipi multifokal olduğunda ise risk 10 kat artar (52).

**Kişisel Meme Kanseri Öyküsü:** Kişisel invaziv veya in situ meme kanseri öyküsü hastalıksız memede invaziv kanser gelişme riskini artırır. In situ lezyonlarda hastalıksız memede invasiv meme kanseri riski 10 yıllık %5'dir (53). İnvaziv meme kanseri olanlarda ise hastalıksız memede meme kanseri gelişme riski premenopozal kadınlarda yıllık %1 ve postmenopozal kadınlarda yıllık % 0.5 artar(53).

**Dens Meme Yapısı:** Bağımsız bir faktör olarak artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Mamografik olarak dens meme yapısına sahip olan kadınlarda riskin 4-5 kat artmış olduğu düşünülmektedir (54-55).

## 2.4.Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Meme kanseri; kadınlarda kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir.Meme kanserinde adjuvan tedavi seçenekleri ile mortalitede azalma

sağlanabilmekle birlikte, hastaların bir kısmında artan toksisite ile sağkalım faydasızalmaktadır. Bu yüzden adjuvan sistemik tedaviden fayda görece hastaları belirlerken prognostik faktörleri değerlendirmek önemlidir. Böylece düşük riskli hastalarda gereksiz sistemik tedaviden kaçınılırken, yüksek riskli hastaların da eksik tedavi almaları önlenmiş olur. Prediktif faktörler, tedaviye yanıt ile ilişkilidir. Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak tanı anında klinik gidiş ile ilgili bilgi sağlar; büyüme, invazyon, metastaz ile ilişkilidir. Meme kanserinde prognozu değerlendirirken, rutin patolojik inceleme önemlidir. Aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, histolojik grad, histolojik tümör tipi, yaş ve LVI varlığı bilinen önemli prognostik faktörlerdir (56). Öte yandan, ÖR ve progesteron reseptör (PR) durumu meme kanserinde hormonal tedaviye cevapla ilişkili en önemli prediktif belirteçlerdir. Tablo 2.'de meme kanserindeki prognostik ve prediktif belirteçler özetlenmiştir. Hormon reseptörlerinin prognostik değeri tartışılıyor olsa da, ÖR/PR negatif tümörlü hastalarda sağkalımının pozitif olanlardan daha kötü olduğu bildirilmiştir. ER pozitifliği özellikle tamoksifen tedavisine yanıt ile direkt ilişkililiken, hormon reseptör negatif hastalarda kemoterapiye yanıt daha iyidir (57). KT ile nüks riski %30 oranında azalır. Bu yarar, ER pozitif ve aksiller lenf nodu negatif olan düşük riskli hastalarda %1'e kadar düşebilmektedir (58).

**Tablo 2.1.**Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler

	Prognostik	Prediktif
Yaş	+	+
Tm çapı	+	-
TNM evresi	+	-
Aksiller lenf nodu	+	-
Histolojik grade	+	+
LVI	+	+
ER/PR	+	+
CerbB2	+	+

Sonuç olarak tedavi kararını vermede kabul edilmiş standart prognostik belirteçler; TNM evresi, aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, grade ve hormon reseptör durumudur. ER, PR, HER2 overekspresyonu her yeni meme kanserli hastada değerlendirilmelidir. Meme kanserli hastalarda rutin olarak kullanılan klinikopatolojik belirteçler yanında son zamanlarda moleküler alt tiplendirme ve tedaviyi predikte edebilecek genetik testler onkoloji alanında daha fazla yer bulmaktadır.

#### **2.4.1. Aksiller Lenf Nodu Tutulumu**

Meme kanseri prognozu tayininde en önemli faktörlerin başında aksiller lenf nodu tutulumu olup olmaması ve varsa tutulan lenf nodunun sayısı gelmektedir (59). Araştırmalar metastatik lenf nodu sayısının nüks ve mortalite ile direk ilişkili olduğunu göstermektedir (60). Lenf nodu pozitif olanlarda mortalite negatif olanlara göre 4-8 kat daha fazladır (56). Aksiller lenf noduna metastaz yoksa 10 yıllık hastaliksız yaşam süresi %70-80 oranındadır. Bu oran aksillası pozitif hastalarda %30'lara kadar düşer (61,62). NSABP çalışmasında lenf nodu negatif hastalarda 5 yıllık genel sağkalım (GS) %82.8 iken, 1-3 lenf nodu pozitifliğinde %73, 4-12 lenf nodu pozitifliğinde %45.7 olarak bulunmuştur (63). Aksilla negatif olan hastalarda

10 yılda nüks oranı %20 iken,4 veya daha fazla nod pozitif olanlarda nüks oranı %71'dir. On üç veya daha fazla sayıda nod pozitifliği nüksü %87'e çıkarmaktadır.Bu bilgiden yola çıkılarak denilebilir ki tutulan nod sayısı arttıkça tedavide başarısızlık oranı da artmaktadır (64). Aksillada yaygın tutulum olan olgularda hastalık nüks olasılığı yüksek olmakla kalmayıp, tutulum göstermeyenlere göre çok daha erken görülmektedir (12). Çok sayıda nodal tutulum gösteren olguların hastalıksız yaşam süresinin kısılmasının (erken nüks) daha süratli tümör büyümesi veya ameliyatta geride tümör bırakma olasılığındaki fazlalıktan ya da her iki nedenden birden olabileceği gösterilmiştir (12). Aksiller disseksiyon materyali, mastektomi yapılan hastalarda meme ile birlikte; MKC yapılanlarda ise aksilla üzerine uygulanan ayrı bir kesi ile çıkarılır. Pectoralis minör kasının dış yanındaki (Level 1) ve arkasındaki (Level 2) lenf nodlarının çıkarılması aksiller disseksiyon için yeterlidir.Bu işlemle 10 tane lenf nodunun çıkarılması ve değerlendirilmesi aksilla tutulumu konusunda bize yeterli bilgileri sağlamaktadır. Aksillada Level 1 düzeyindeki lenf nodlarında metastaz yok ise; Level 2 ve Level 3 metastaz olması riski (skip metastaz) çok düşüktür (%1.3-5).Aksillanın tam disseksiyonu (Level 1,2,3 ile birlikte) hastanın sağ kalımını çok fazla etkilememektedir.Bununla birlikte tam disseksiyon yapılan hastalarda birlikte RT de almış ise kol ödemi riski %36'ya ulaşmaktadır. Kesin bir evreleme için her ne kadar aksiller disseksiyon gerekli ise de, gerekmeyen hallerde yapılması morbiditeyi arttırmaktadır (65). Evreleme için gerekli disseksiyon genişliği nodal tutulumun olup olmadığını saptamak veya tutulan nod sayısını belirlemeye yöneliktir.Bunun için gerekli hallerde Level 1 ve Level 2 seviyelerinde yapılacak disseksiyonun, skip metastaz oranını %2-3'e düşürdüğü ve yeterli prognostik bilgi verebileceği görüşü yaygındır (66).Uluslararası kılavuzlar, lenf nodu pozitif hastalar için hormon reseptör durumundan bağımsız olarak adjuvan sistemik tedavi önermektedir (66). Lenf nodu negatif olan hastalarda ise adjuvan tedavi kararını vermede prognostik ve prediktif belirteçlere ihtiyaç vardır.

#### **2.4.2.Tümör Çapı**

Tümör çapı histolojik olarak aksillası negatif olgularda sağkalım için en iyi prognostik göstergedir. Aynı zamanda; meme kanserinde nüks riski açısından ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir



prognostik faktördür (67).Tümör boyutu meme kanserinde bağımsız prognostik bir faktördür ve aksiller lenf nodu tutulumu ile ilişkilidir (68).Tümör çapı aksiller nod tutulumunu da etkiler. Çap büyüdükçe aksiller tutulumun yanında tutulan nod sayısında da artış söz konusudur. Aksiller tutulum gösteren küçük çaplı tümörlerin prognozu, büyük çaplı olanlara göre daha iyidir. Tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır (68). Tümör çapı, tümör dinamiği yanında tanıda gecikmeyi de ifade eder. Tümörlerin büyüdükçe agresif olma özelliği yanısıra daha agresif oldukları içinde çabuk büyümeleri söz konusudur. Özellikle aksiller tutulum göstermeyen primer meme tümörlü hastalarda tümörün meme içindeki lokalizasyonu da prognostik önem taşımaktadır. Medial tümörlere göre lateral lokalizasyonlu tümörlerin aksiller metastaz yapma olasılığı daha fazladır. Tümör çapının klinik, radyolojik ve patolojik ölçümleri arasında büyük çelişkiler saptanabilmektedir. Bu nedenle patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve esas alınması gerektiği vurgulanmıştır (69).

### **2.4.3.Histolojik Tümör Tipi ve Prognoz**

Günümüzde dünyada meme karsinomlarının histopatolojik tipleri için tek bir sınıflama sistemi bulunmamaktadır.

**İnvaziv Duktal Karsinom(İDK):** Herhangi bir özel tip morfoloji göstermeyen diğer tanıların ekarte edildiği tüm invaziv karsinom grubunu kapsar. Memenin duktus epitelinden gelişen tümörlerdir.Tüm invaziv memekarsinomlarının %47-75'ini oluştururlar.En yüksek oranda Amerika Birleşik Devletlerinde tespit edilirken, en az Japonya da bildirilmektedir(70,1).

**İnvaziv Lobuler Karsinom(İLK):** İnvaziv lobuler karsinomların sıklığı %2-15 arasında değişmektedir (26,27). Bu tümörler duktal karsinomalar gibi düzensiz sınırlı olabileceği gibi palpasyonla iyi sınırlı kitleler de oluşturabilir.Oldukça yüksek oranda bilateral olma eğiliminde olup senkron (%3) ya da metakron (%20) gelişebilirler (71). Meme kanserinin çoğunluğu İDK veya İLK olup klinik seyirleri farklı olmadığından tedavi kararını etkilemezler (56, 71, 72).

**Prognozu İyi Olan Özel Tipte Meme Karsinomları:** Seyrek görülen meme kanser tiplerinden olan tubuler, musinöz, invaziv kribriform tip meme kanserleri nadiren metastaz yaptığından prognozları daha iyidir (56, 71, 72).

**Tubuler Karsinom:** Tüm meme karsinomlarının %2'sini, mamografi ile tespit edilenlerin %8-20 'sini oluşturur (73,74).

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

**Müsinöz Karsinom:** Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturmakla birlikte genel olarak daha ileri yaşta görülürler (74). Mikroskopide stromada geniş müsin göletleri içinde yüzen iyi diferansiye tümör hücre grupları bulunur.

**Sekretuar Karsinom:** İlk olarak çocuklarda tanımlanmış olmakla birlikte erişkinde de tüm yaşlarda bildirilmektedir (75). Çocuklarda iyi seyirli iyi diferansiye malignitelerdir.

### **Prognozu Kötü Olan Özel Tipte Meme Karsinomları**

**Metaplastik Karsinom:** Farklı derecede diferansiyasyon gösteren epitelyal ve sarkomatöz komponentlerin bir arada bulunması ile karakterize heterojen bir gruptur.Tüm meme karsinomlarının %0,5'inden azını oluşturmaktadır.

**Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom:** Dünya Sağlık Örgütü tarafından ayrı bir grup olarak sınıflanmamıştır.Sıklıkla lobuler karsinomlara eşlik edebilir.Pür formları oldukça agresif bir klinik gidiş göstermektedir.Peritoneal ve serozal yüzeylere metastaz sıktır (76,77 ).

**Lipid-rich Karsinom:** Agresif gidişli nadir bir tümördür (78). Genelde tanı konduğunda aksiller lenf nodu tutulumu mevcuttur.

**Meduller Karsinom:** Tüm invaziv karsinomaların %5-7'sini oluşturan bu grubun önceleri çok iyi prognozlu olduğu düşünülmekteydi (79). Ancak son

çalışmalar sağkalımın daha iyi olmadığını göstermektedir. Genelde az diferansiye invaziv duktal karsinomlara göre daha iyi seyirli olduklarını belirten çalışmalar nedeniyle orta dereceli prognoz gösteren grupta yer alırlar (73,74).

**Squamos hücreli karsinom:** Memenin primer skuamöz hücreli karsinomu tüm meme kanseri olgularının %1'inden azını oluşturan, agresif seyirli bir malignitedir. Genellikle hormon reseptörleri negatif ve tedaviye dirençlidir (80,81).

#### **2.4.4.Meme Kanserinde Hormon Reseptörleri ve Prognoz**

Reseptör, bir hormona özel noktalarda bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve onun bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu; onları düzenleyen, intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki molekül ya da moleküllerdir. ÖR ve PR; intrasellüler proteinlerdir. Konsantrasyon değişimine bağlı olarak dolaşımdan hücre içine alınıp, hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, spesifik olarak, nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler (82,83). Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotör etki yapmaktadır. Östrojen hormonunun mutajenik etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir. Kültür çalışmalarında da fonksiyonel ÖR taşıyan meme kanser hücresinde mutajenik etkisi kanıtlanmıştır (84). ÖR ve PR'lerinin dokularda varlığını belirlemek için İHK, histokimyasal, biokimyasal, otoradyografi gibi yöntemler bulunmaktadır. Çalışmalarda İHK ve biokimyasal yöntemlerin reseptör durumunu saptamada benzer sonuçlar verdiği (85) ancak, İHK yöntemin seçici ve topografik üstünlüğü bulunduğu, prognoz yönünden daha yol gösterici olduğu belirtilmiştir (85,86). İHK yöntemlerde, rutin olarak antiöstradiol antikoru kullanılır (86). ÖR ve PR ile nükleer boyanma gözlemlenir. Genellikle İHK olarak %30'dan fazla boyanma sınır değeri olarak kabul edilir. Bazı ekoller pozitifliği %5, bazıları %10'dan fazla, bazıları da herhangi bir boyanmayı pozitif boyanma olarak kabul etmektedir (86). Son yıllarda, meme kanserinin moleküler özellikleri önem kazanmaktadır (69).

Gen ekspresyon profili ile meme kanserinin 5 moleküler intrinsik alttipe tanımlanmıştır: luminal A, luminal B, bazal tip, normal, HER2 pozitif tip. Bu alttipeğin klinik gidişatı farklı olup immüne histokimya boyama özellikleri Tablo 2.'de gösterilmiştir. ÖR ve/veya PR pozitif olan (luminal) tümörlerde, nüks ve mortalite riski, hormon reseptörleri negatif olanlardan daha düşüktür (16). Luminal A ve B tümörler KI-67 oranına göre ayrılır, A'da oran  $\leq 14\%$  iken, B de  $> 14\%$ 'dür (17). Luminal A ve B tümörler endokrin tedavilerden benzer fayda görürler de, luminal A tümörlerin prognozu B den daha iyidir (19,20). Triple negatif meme kanseri immüne histokimya ile tanınır (ÖR, PR ve HER2 negatiftir). İntrinsik alt tiplerden bazal tip ile örtüşmekle beraber birbir aynı değildir. Bazal tipte CK5, CK14, CK 17 gibi epitelyal/bazal sitokinler ekspresyon edilir (21). Her ikisinde de prognoz hormon reseptör pozitif olanlara göre daha kötü olup, adjuvan kemoterapi gerekir.

**Tablo 2.2.** Meme tümörlerinin moleküler sınıflaması

	ER	PR	HER-2
Luminal A	+	+	--
Luminal B	+	+	+
HER-2 pozitif	--	--	+
Triple Negatif	--	--	--

Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta ÖR ve PR'nin prognostik önemi belirlenmiştir. ÖR ve PR pozitif tümörler hormonal tedaviye yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler (87). Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i; meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i ÖR pozitifdir (86). Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45-60'ı PR pozitifdir (86). ÖR ve PR pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha fazladır. ÖR pozitif tümörlerde, hormonal tedaviye %55-60, ÖR negatif tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır. Hem ÖR hem de PR pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt %75-80'e ulaşmaktadır (86). ÖR, evre 1 ve 2 meme

kanserlerinde, sağkalım ve HS ile ilgili bulunmuş PR'nün ise sağkalım için ER'den daha belirleyici olduğu belirtilmiştir (86). İnsitu duktal karsinomalarda da nükleer grade arttıkça ÖR ve PR pozitifliğinin azaldığı saptanmıştır(88).

#### **2.4.5.Tümör Profilerasyon Hızı ve Prognostik Önemi**

Meme kanserinde benzer patolojik özelliklere sahip hastalarda farklı klinik davranışların anlaşılabilmesi için değişik biyolojik işaretleyicilerin prognostik önemi araştırılmıştır.Tümör profilerasyon hızı, nüks ya da metastaz riski yüksek olan ve adjuvan tedavi alması gereken (nod negatif) meme kanserli hastaların belirlenmesinde ve erken ya da ileri evre meme kanserli hastaların prognozunun tahmin edilmesinde yardımcı olabilir. Tümör proliferasyon hızının prognostik değerlerini içeren bazı alt başlıkları bulunur.Bunlar mitotik indeks, İHK proliferasyon işaretleyicileri (Cyclin A, Ki-67),S-faz reaksiyonu, Thymidine labeling indeks, Bromodeoxyuridine (BrDu) labeling indeks gibi prognostik faktörlerdir.Bu faktörlerin çoğu hakkında günümüzde halen kapsamlı çalışmalar yürütülmektedir (85).

Ki67 nükleer bir proteindir ve proliferasyon hızı ve grad ile ilişkilidir (89). Bir metaanalizde her çalışma için ayrı ayrı cut-off (%3.5-34) değerinin üzerinde Ki-67 değeri olan hastalarda hem lenf nodu negatif , hem de pozitif hastalarda yüksek relaps riski vedaha kötü GS tespit edilmiştir (90). Retrospektif bir çalışmada Kİ-67'nin neoadjuvan kemoterapide patolojik tam yanıtı predikte ettiği gösterilmiştir (91). Yüksek proliferatif tümörler adjuvan tedaviden daha fazla yarar görmektedir (56).Literatür değerlendirildiğinde Ki-67 değerlendirme yöntemindeki çeşitlilik ve standardizasyon olmaması nedeniyle ASCO kılavuzlarında Ki-67 prognozu değerlendirmek amacıyla rutin olarak önerilmemektedir.

#### **2.4.6.Moleküler Prognostik Faktörler**

Onkogenler protoonkogen derivelidirler. Protoonkogenlerin retroviral transfeksiyonla ya da in situ davranışlarını değiştiren ve böylece onları hücrel onkogenlere çeviren etkilerle onkojenik hale geldiği kabul edilmiştir.

Kanserin kontrolsüz bir biçimde daha önce var olan normal dokunun çoğalması ve çevreye yayılması olduğu temelinden hareketle, çoğalmayı ve diferansiasyonu kontrol eden protoonkogenlerin anormal ekspresyonunun kanser hücrelerinde bulunduğu ve karsinogenezisde rol oynadığı kaçınılmazdır. Sellüler transformasyon, tümör büyümesi veya yayılımında yer alan onkogenlerin aşırı yapımı meme tümörlerinin önemli bir bölümünde gösterilmiştir. Bunlar içerisinde en yaygın olarak çalışılanı CerbB2 olarak da bilinen neu onkogenidir (Neu onkogeni=Her-2=c-erb B2).

#### **2.4.7. CerbB2 Onkoproteini**

HER2/neu transmembranöz HER ailesinin bir üyesi olup, amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu invaziv meme kanserinde %18-20 oranında saptanmaktadır (56). Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) reseptörüne benzerlik gösterir, tirozin kinaz aktivitesi taşır. Yapılmış olan çalışmalar neu onkogeninin hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunun önemli bir medyatörü olduğunu göstermiştir (92). Bu gen 17.kromozomda lokalizedir. CerbB2 pozitifliği, yüksek histolojik grade, ÖR ve PR negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır (92,93). HER2 pozitifliği, trastuzumab tedavisinden yarar görebilecek hastaları belirleyen prediktif bir göstergedir ve trastuzumab tedavisi ile %50 nüks riski azaltılabilir (91). HER2 ekspresyonu, metastatik ve adjuvan olarak trastuzumab tedavisini yanıtı predikte ederken, erken evrede prognozla ilişkisi net değildir. Prognostik önemiyle ilgili tartışmalar olsa da, tedavi edilmeyen hastalarda HER2 overekspresyonu kötü prognozu işaret eder. Yapılan bir çalışmada 2026 lenf nodu negatif meme kanserli vakada HER2 ekspresyonu, 10 yıllık nüksüz sağkalım (%66 vs %76) ve meme kanserine bağlı sağkalım (%76 vs %86) ile ilişkili bulunmuştur (94).

Genel olarak sağkalımda bir azalma ile CerbB2 pozitifliği ile sağkalımda azalma arasında bir ilişki mevcuttur. Bu ilişkiyi daha spesifik hasta gruplarında çalışıp saptayamamış çalışmalar da olmasına rağmen (95) CerbB2'nin amplifikasyonu ya da ekspresyonunun agresif meme kanserlerinde daha sık görüldüğü söylenebilmiştir. Bu arada konservatif tedaviden sonra gelişen lokal nüks

ile CerbB2 ilişkisi araştırılmış, lokal nüks oranının CerbB2 pozitif tümörlerde negatiflere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (96).CerbB2 değişikliklerini gösterebilmek için moleküler İHK yöntemler kullanılmaktadır, ancak bu metodlar tam olarak standardize edilememiş ve hangilerinin daha üstün olduğu konusunda henüz tam olarak fikir birliğine varılamamıştır. Fluresence in situ hybridization (FISH), prob(ticari olarak üretilmiş ve baz dizisi bilinen florokrom işaretli DNA parçaları) ile hastaya ait DNA'nın kendi ortamında, kromozom yapısı bozulmadan hibridizasyonu temeline dayanan moleküler sitogenetik bir yöntemdir.

HER2 overekspresyonu İHK olarak (tümör hücrelerinin  $\geq 30\%$ 'unda yoğun, komplet boyanma) veya amplifikasyonu in situ hibridizasyon yöntemi (HER2/centromer 17 dual boyama için sinyal oranı  $\geq 2.2$ ) ile saptanır. İHK yönteminde; parafin bloklardan hazırlanan preparatlar, CerbB2 spesifik antikor ile muamele edildikten sonra özel kitler kullanılarak tayin edilmektedir. Bu sistem ile CerbB2 ekspresyonu 0'dan 3'e kadar (0=ekspresyon yok, 1=az ekspresyon, 2=orta ekspresyon, 3=yüksek ekspresyon) belirlenmektedir. FISH tekniği İHK tekniğine nazaran daha kantitatif sonuçlar sağlamakta, laboratuvarlar arası farklılığı ve subjektifliği ortadan kaldırmakta, ancak oldukça pahalı ve her laboratuvarda yapılamamaktadır. İHK ve FISH yöntemleri %80 aynı sonuçları vermektedir (98, 99). Sonuç olarak; CerbB2'nin prognostik ve prediktif sonuçlarının önemini ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

#### **2.4.8.Yaş**

Otuz beş- kırk yaşın altındaki kadınlarda meme kanserlerinde lokal nüks ve uzak metastaz daha sıktır. Bunun nedeni genç yaşlarda daha büyük tümör çapı, lenf nodu metastazı sıklığı, hormon reseptör negatifliği, HER2 pozitifliğinin daha fazla olmasına bağlı olabilir (56,99). Otuz beş yaşından genç hastalarda 40-49 yaşındaki hastalara göre mortalite 2.2 kat daha fazladır (99).

#### **2.4.9.Lenfovasküler Invazyon(LVI)**

LVI hem kötü prognoz hem de aksiller lenf nodu metastazı ile ilişkilidir (51). Diğer bir prognostik faktör olan histolojik grade Elston Ellis sistemi ile

değerlendirilir (özellikle nod negatif hastalarda, klinik kötü gidiş ve endokrin yanıtızlılıkla beraberdir) (56). Erken evre yüksek grade ve/veya LVI olan sistemik tedavi almamış hastalarda, 10 yıllık nüksüz sağkalım < %75 kabul edilmiştir.

#### 2.4.10.Cerrahi Sınır Pozitifliği

MRM ile MKC'nin HS ve GS sürelerinin benzer olduğunu gösteren çalışmalar yapılması ile; MRM'ye göre daha iyi kozmetik yanıt alınması ve daha iyi yaşam kalitesi sunması nedeniyle MKC son zamanlarda daha çok tercih edilmeye başlanmıştır (100,101,102). Dezavantaj olarak MKC ile tedavi edilenlerde lokal rekürrens riski artmıştır ve bu da cerrahi sınır pozitifliği kaygısı ile açıklanmaktadır. Cerrahi sınır negatifliğini bir mikroskopik alanda 1 mm, 2mm veya 5 mm'in üzerinde tanımlayan çalışmalar mevcut olup, bu sınırın negatif olması lokal rekürrens için en önemli prognostik faktördür (16,103,104). NCI çalışmasında MKC+RT yapılan hastaların 18 yıllık takibinde kümülatif lokal nüks oranı %22 olarak bildirilmiştir (105). NSABP (National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project) çalışmasında lokal nüks oranı %14.3, Milan çalışmasında ise %8.8'dir (101,107). Lokal nüks oranlarının farklılığı çalışmalardaki hasta gruplarının özelliklerine bağlanmıştır. Çalışmaların tümü erken evre meme kanseri hastaları olarak bildirilse de NCI çalışmasında T1c-T2 hastalarının tümü çalışmaya alınırken, NSABP çalışmasında <4 cm, Milan çalışmasında ise >2 cm tumor çapına sahip hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. NCI çalışmasındaki hastaların yaklaşık %10'unun >4 cm tümörlü hastalardan oluştuğu, tümörün makroskopik olarak çıkarılmasının yeterli görüldüğü ve histopatolojik olarak sınır negatifliğinin sağlanmadığı dikkat çekmektedir. Pozitif veya yakın cerrahi sınır ile eksizyon yapılması, muhtemelen yüksek lokal nüksün en önemli nedeni olmaktadır (107,109). Smith ve arkadaşlarının cerrahi sınırın lokal nüks üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında, cerrahi sınırı pozitif, yakın veya belirlenemeyen hastalar karşılaştırılmış ve sınırın yakın olduğu ( $\leq 2$ mm) hastalarda lokal nüks oranı %22 olarak bildirilmiştir (110). Lokal rekürrens riskini azaltmak için negatif cerrahi sınıra ulaşabilmek gerekmekte olup bu da opere edilen meme dokusunu arttırmak ile mümkün olmaktadır. Fakat, meme dokusunun anatomik özellikleri ve kozmetik kaygılar bazı olgularda daha invaziv cerrahi yapılmasını engellemektedir (111). MKC sonrasında cerrahi sınır yakınlığı veya pozitifliği tespit



edilen hastalarda cerrahi sınır genişletme veya mastektomi operasyonu uygun cerrahi yaklaşımlardır. Cerrahi sınır genişletme operasyonu sonrasında her zaman rezidü tümör görülemeyebilir. Bu sonuç yapılan reeksizyonların gereksiz bir işlem olduğu anlamı taşımamaktadır. Aksine preoperatif yeterli ve doğru değerlendirme yapılmayan olgularda negatif cerrahi sınır elde edilmiş olsa da olası multisentrisite ve multifokalite nedeniyle lokal nüksler daha fazla görülebilmektedir (103,112,113). Literatürde cerrahi sınır net bir şekilde ifade edilememiştir ve lokal rekürrens üzerine etkisi de halen tartışma konusudur .

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Etik Kurul

Bu tez çalışması 17.03.2015 tarihinde 09 karar numarası ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirilmeye alınarak yazılı olarak onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

#### 3.2. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ocak 2005-2015 tarihleri arası ESOGÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran opere meme kanseri tanılı yaklaşık 418 hasta dahil edildi ve bu hastaların dosyaları retrospektif incelendi. Çalışma 1.5 yıl içerisinde tamamlandı.

##### 3.2.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Dosya bilgilerine ulaşılabilen opere meme kanseri tanısı almış hastalar.
2. İnvaziv tümörlü hastalar.
3. Tanı anında metastatik evrede olmayan hastalar.

##### 3.2.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. Dosya bilgilerine ulaşılamayan meme kanseri hastaları.
2. DCIS, LCIS hastaları.
3. Tanı anında metastatik evrede olan hastalar.
4. Neoadjuvan tedavi alan meme kanseri hastaları
5. Erkek meme kanserli hastalar

#### 3.3.Çalışma Protokolü

Çalışma kriterlerine uyan hastalar adjuvan tedavi sonrasında ilk 3 yıl 3 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda bir ve takip eden yıllarda da yılda bir kontrollere çağırıldı (b,39). Kontrollerin hepsinde hastalara fizik muayene yapıldı ve kan analizleri (tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testler ve tümör marker'ları), yıllık mamografi

ve/veya meme ultrasonografisi, yıllık abdominal ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ve endikasyon durumunda kemik grafisi ile kemik sintigrafisi gibi ek tetkikler istenerek nüks/metastaz taraması yapıldı.

Hastaliksız sağkalım, hastanın tanı anından ilk rekürrens (lokal, rejyonel ya da uzak metastaz) tespit edildiği tarihe kadar geçen süre (ay) olarak tanımlandı. Genel sağkalım ise tanı anından hastanın ölümüne kadar geçen süre (ay) olarak belirlendi. (b42). Meme kanseri dışı nedenlerle kaybedilen hastalar değerlendirilme kapsamına alınmadı.

### **3.4.İstatistiksel Yöntemler**

İstatistiksel hesaplamalar bilgisayar ortamında SPSS 21 istatistik programı ile yapıldı. Yakın/pozitif cerrahi sınır ve negatif cerrahi grup ile klinikopatolojik değişkenler (çap, lenf nodu tutulumu, menapoz varlığı, histolojik tip, vb) arasındaki ilişkinin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılırken, ortalamaların (yaş ve tümör çapının) karşılaştırılmasında T-testi kullanıldı. Değişkenlerin hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilerinin değerlendirilmesinde Kaplan-Meier testi ile hesaplandı, karşılaştırmalar Log Rank testi ile yapıldı. İstatistiksel sonuçlar, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 418 hastanın ortalama yaşı 49.86 (24-82) tespit edildi. 50 yaş altında 230 hasta (%55), 50 yaş üzerinde ise 188 hasta (%45) saptandı. Hastaların 353 (%84.4)'ünde nüks gözlenmezken 65 hastada (%15.6) nüks tespit edildi. Nüks saptanan hastaların 25'i takip sırasında hayatını kaybetti. Hastaların 166 (%39.7)'sı premenopozal, 231 (%55.3)'i postmenopozal, 21 (%5)'ide perimenopozal dönemdedi. Hastaların 213 (%51)'ü sağ, 205 (%49)'i ise sol meme kanserli olguları. Tümör lokalizasyonuna göre tümör 265 (%63.4) hastada üst dış kadrandan, 47 (%11.2) hastada alt dış kadrandan, 45 (%10.8) hastada üst iç kadrandan, 37 (%8.9) hastada alt iç kadrandan, 24 (%5.7) hastada retroareoler bölgeden köken almaktaydı. Multifokalite 74 (%17.7) hastada, multisentrisite ise sadece 20 (%4.8) hastada saptandı. Preoperatif klinik müeyenesinde memede kitle tespit edilen 372 (%89) hastanın 306 (%73.2)'sının preoperatif patolojik tanısı mevcuttu. Mamografide kitle saptanan olgu sayısı 190 (%45.5) iken, mikrokalsifikasyon görülen hasta sayısı 58 (%13.9) idi.

Hastaların % 81.6'sında İDK, % 6.7'sinde İLK, ve % 11.7'sinde de daha nadir görülen patolojik subtipler tespit edildi. Tümör çaplarına göre sınıflandırıldığında 198 (%47.4) hasta T1, 200 (%47.8) hasta T2, 20 (%4.8) hasta ise T3 tümöre sahipti. Lenf nodlarına göre sınıflandırıldığında ise 176 (%42.1) hasta N0, 124 (%29.7) hasta N1, 61 (%14.6) hasta N2, 57 (%13.6) hasta N3 evresindeydi.

Olguların 311 (%74.4)'ine MRM, 107 (%25.6)'sine ise MKC operasyonu uygulanmıştı. Patolojik incelemelerde LCIS 37 (%8.9) hastada, DCIS ise 240 (%57.4) hastada tespit edildi. Hormon reseptörleri incelendiğinde 331 (%79.2) hastada ER, 283 (%67.7) hastada PR ve 135 (%32.3) hastada da C-erbB2 ile pozitif boyanma saptandı. Olguların 93 (%22.2)'ünde LN'da ektrakapsüler tümör yayılımı mevcuttu. Lenfovasküler invazyon 137 (%32.8) hastada, NI ise 70 (%16.7) hastada pozitif saptandı.

Hastaların 306 (%73.2)'sı HT, 391 (%93.5)'i KT, 310 (%74.2)'u RT almıştı. Cerrahi sınır yakınlığı ( $\leq 1$  mm) çalışmaya dahil edilen 418 hastanın 42 (%10) ünde tespit edildi. Cerrahi sınır yakınlığı 66 hasta (%57.9) ile en çok posterior/derin/alt sınırdaki tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen 418 hastanın klinikopatolojik özellikleri Tablo 4.1.' de gösterilmiştir:

**Tablo 4.1.** Çalışmaya dahil edilen hastaların klinikopatolojik özellikleri

	%	n		%	n
<b>Cerrahi sınır pozitifliği</b>			<b>Mamografide mikrokalsifikasyon varlığı</b>		
0 (>1mm )	90	376	Yok	86.1	360
1(≤ 1mm)	10	42	Var	13.9	58
<b>Tamda ortalama yaş</b>	49.86		<b>Mamografide Kitle</b>		
(24-82)					
≤ 50 yaş	55	230	Yok	54.5	228
>50 yaş	45	188	Var	45.5	190
<b>Nüks</b>			<b>Multifokal</b>		
Var	15.6	65	Yok	82.3	344
Yok	84.4	353	Var	17.7	74
<b>Eksitus</b>			<b>Multisentrik</b>		
Var	6	25	Yok	95.2	398
Yok	94	393	Var	4.8	20
<b>Menopoz</b>			<b>Sağ-Sol meme</b>		
Premenopozal	39.7	166	Sağ meme	51	213
Postmenopozal	55.3	231	Sol meme	49	205
Perimenopozal	5	21	<b>T</b>		
<b>Histolojik tip</b>			T1	47.4	198
İnvaziv duktal	81.6	341	T2	47.8	200
İnvaziv lobuler	6.7	28	T3	4.8	20
Miks invaziv	4.3	18	<b>N</b>		
Papiller	1.9	8	N0	42.1	176
İnvaziv tübüler	1	4	N1	29.7	124
Müsinöz	2.2	9	N2	14.6	61
İnvaziv kribriiform	0.7	3	N3	13.6	57
İntrakistik papiller	0.2	1	<b>Evre</b>		
Nöroendokrin	0.2	1	I	23.7	99
Medüller	0.2	1	II	46.2	193
İğsi hücreli	0.2	1	III	30.1	126
Miks invaziv papiller	0.5	2	<b>Preoperatif tanı varlığı</b>		
Apokrin	0.2	1	Yok	26.8	112
<b>Preoperatif kitle varlığı</b>			Var	73.2	306
Yok	11	46	<b>Cerrahi operasyon</b>		
Var	89	372	MRM	74.4	311
			MKC	25.6	107

**Tablo4.1.Devam.** Çalışmaya dahil edilen hastaların klinikopatolojik özellikleri

	%	n		%	n
<b>EKY</b>			<b>Histolojik grad</b>		
Yok	77.8	325	I	20.3	85
Var	22.2	93	II	40	167
<b>Sınır Tarafı</b>			III	25.4	106
Posterior/Derin /Alt	57.9	66	<b>Lokalizasyon</b>		
Anterior	13.2	15	Üst dış kadran	63.4	265
Superior	10.5	12	Üst iç kadran	10.8	45
İnferior	4.4	5	Alt iç kadran	8.9	37
Medial	4.4	5	Alt dış kadran	11.2	47
Lateral	9.6	11	Retroareoler	5.7	24
<b>LVI</b>			<b>Kemoterapi</b>		
Yok	67.2	281	Almayan	6.5	27
Var	32.8	137	Alan	94	391
<b>NI</b>			<b>Radyoterapi</b>		
Yok	83.3	348	Almayan	26	108
Var	16.7	70	Alan	74	310
<b>DCIS</b>			<b>Hormonoterapi</b>		
Yok	42.6	178	Almayan	27	112
Var	57.4	240	Alan	73	306
<b>LCIS</b>			<b>Trastuzumab</b>		
Yok	91.1	381	Almayan	70	292
Var	8.9	37	Alan	30	126
<b>ÖR</b>			<b>CerbB2</b>		
Yok	20.8	87	Yok	68	283
Var	79.2	331	Var	32	135
<b>PR</b>					
Yok	32.3	135			
Var	67.7	283			

T: çap, N: lenf nodu, EKY: Ekstrakapsüler Yayılım, ÖR: Östrojen Reseptörü, PR: Progesteron Reseptörü, DCIS: Duktal Karsinoma İn Situ, LCIS: Lobüler Karsinoma İn Situ, LVI: Lenfovasküler İnvazyon, NI: Nöral İnvazyon

Cerrahi sınır pozitif hastaların klinikopatolojik özellikleri incelendiğinde yarısı 50 yaş ve altındaydı. Yirmibeş(%59.5) hasta postmenopozal, 16(%38.1) hasta premenopozal ve 1 (% 2.4) hastada perimenopozal dönemde görüldü.Yirmidört (%57.1) hasta sağ memesinden, 18(%42.9) hasta sol memesinden opere oldu ve lokalizasyon olarak birinci sırada 26(%61.9) üst dış kadran, 6(%14.3) hasta ile ikinci sırada üst iç kadran yer aldığı saptandı. Otuzdokuz(%92.9) hastanın preoperatif muayenesinde kitle tespit edildi.Mamografide kitle 23(%54.8) hastadatespit edilirken, 8(%19) hastada da mikrokalsifikasyon saptandı.Olguların 36(%85.7)'sının preoperatif patolojik tanısı mevcuttu. Multifokalite 11(%26.2), multisentrisite sadece 1(%2.4) hastada tespit edildi. Cerrahi sınır yakınlığı olan hastaların yarısında MRM, yarısında da MKC operasyon öyküsü bulunmaktaydı. Cerrahi sınır yakınlığı 26(%61.9) hasta ile en fazla posterior sınırdaki tespit edildi.Dört(%9.5) hastada nüks, 3(%7.1) hastada da eksitus gözlemlendi.Tanı anında tümör çapına göre 22(%52.4) hasta T1, 20(%47.6) hasta T2 tümöre sahipti. Cerrahi sınır yakınlığı olan hiçbir olgu T3 ve T4 tümöre sahip değildi.Lenf nodu evrelemede 19(%45.2) hasta N0, 16(%38.1) hasta N1, 3(%7.1) hasta N2, 4(%9.5) hasta N3aşamasındaydı. Postoperatif evreleme sonucunda olguların 12(%28.6)'si evre1, 23(%54.8)'ü evre2 ve 7(%16.7)'si evre3olarak değerlendirildi. Histopatolojik inceleme sonucunda invaziv tümör ile birlikteLCIS 3 (%7.1) hastada, DCIS ise 30(%71.4) hastada mevcuttu.Lenf nodunun patolojik incelemesi sonucunda EKY 8(%19) hastada saptandı.Hormon profili incelendiğinde7(%16.7) hasta ÖRile14(%33.3) hastada PRile,19(%45.2) hastada da CerbB2 ile pozitif boyanma elde edildi. Cerrahi sınır yakın hastaların 37(%88.1)'siKT, 32(%76.2)'si RT, 29(%69)'u HT ve 19(%45.2)'u trastuzumab tedavisi almış olguları oluşturmaktadır.Cerrahi sınır pozitifliği bilinen ( $\leq 1$ mm) 42 hastanın klinikopatolojik özellikleri Tablo 4.2.' de verilmiştir.



**Tablo 4. 2.** Cerrahi sınır yakın/pozitif hastaların klinikopatolojik özellikleri

	n	%		n	%
<b>Tanıda ortalama yaş</b>			<b>Mamografide mikrokalsifikasyon varlığı</b>		
≤ 50 yaş	21	50	Yok	34	81
>50 yaş	21	50	Var	8	19
<b>Nüks</b>			<b>Mamografide Kitle</b>		
Var	4	9.5	Yok	23	54.8
Yok	38	91	Var	19	45.2
<b>Eksitus</b>			<b>Multifokal</b>		
Var	3	7.1	Yok	31	73.8
Yok	39	93	Var	11	26.2
<b>Menopoz</b>			<b>Multisentrik</b>		
Premenopozal	16	38	Yok	41	97.6
Postmenopozal	25	60	Var	1	2.4
Perimenopozal	1	2.4	<b>Sağ-Sol meme</b>		
<b>Histolojik tip</b>			Sağ meme	24	57.1
İnvaziv duktal	34	8	Sol meme	18	42.9
İnvaziv lobuler	3	7.1	<b>T</b>		
Miks invaziv	2	4.8	T1	22	52.4
Papiller	2	4.8	T2	20	47.6
Miks invaziv papiller	1	2.4	<b>N</b>		
<b>Preoperatif kitle varlığı</b>			N0	19	45.2
Yok	3	7.1	N1	16	38.1
Var	39	93	N2	3	7.1
<b>Preoperatif tanı varlığı</b>			N3	4	9.5
Yok	3	7.1	<b>Evre</b>		
Var	39	93	I	12	28.6
<b>Cerrahi operasyon</b>			II	23	54.8
MRM	21	50	III	7	16.7
MKC	21	50			

**Tablo 4. 2. Devam.** Cerrahi sınır yakın/pozitif hastaların klinikopatolojik özellikleri

	n	%		n	%
<b>EKY</b>			<b>Histolojik grad</b>		
Yok	34	81	I	6	14.3
Var	8	19	II	15	35.7
			III	15	35.7
<b>Sınır Tarafı</b>			<b>Lokalizasyon</b>		
Posterior/Derin /Alt	26	62	Üst dış kadran	26	61.9
Anterior	5	12	Üst iç kadran	6	14.3
Superior	4	9.5	Alt iç kadran	2	4.8
İnferior	2	4.8	Alt dış kadran	6	14.3
Medial	3	7.1	Retroareoler	2	4.8
Lateral	2	4.8			
<b>LVI</b>			<b>Kemoterapi</b>		
Yok	30	71.3	Almayan	5	11.9
Var	12	28.7	Alan	37	88.1
<b>NI</b>			<b>Radyoterapi</b>		
Yok	35	83.3	Almayan	10	23.8
Var	7	16.7	Alan	32	76.2
<b>DCIS</b>			<b>Hormonoterapi</b>		
Yok	12	28.6	Almayan	13	31
Var	30	71.4	Alan	29	69
<b>LCIS</b>			<b>Transtuzumab</b>		
Yok	39	92.9	Almayan	23	54.8
Var	3	7.1	Alan	19	45.2
<b>ÖR</b>			<b>CerbB2</b>		
Yok	7	16.7	Yok	23	54.8
Var	35	83.3	Var	19	45.2
<b>PR</b>					
Yok	14	33.3			
Var	28	66.7			

T: çap, N: lenf nodu, EKY: Ekstrakapsüler Yayılım, ÖR: Östrojen Reseptörü, PR: Progesteron Reseptörü, DCIS: Duktal Karsinoma İn Situ, LCIS: Lobüler Karsinoma İn Situ, LVI: Lenfovasküler İnvazyon, NI: Nöral İnvazyon

Cerrahi sınır yakınlığı ile hastaların tanı anındaki yaşı, tümör çapı, lenf nodu tutulumu, evre, LVI, tümör lokalizasyonu, histolojik grade, DCIS, LCIS ve menopoz varlığı gibi parametreler arasında Tablo 4.3 ' de gösterildiği gibi istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

**Tablo 4.3.**Cerrahi sınır yakınlığı ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki

Değişkenler	Cerrahi sınır > 1 mm		Cerrahi sınır ≤ 1 mm		p
	n	%	n	%	
<b>Tamda ortalama yaş</b>					0.6
≤50 yaş	209	55.6	21	20	
>50 yaş	167	44.4	21	20	
<b>Nüks</b>					0.36
yok	315	83.8	38	90.5	
var	61	16.2	4	9.5	
<b>Eksitus</b>					0.73
Sağ	354	94.1	39	92.9	
Ölü	22	5.9	3	7.1	
<b>Menopoz durumu</b>					0.66
Premenopoz	150	39.9	16	38.1	
Postmenopoz	206	54.8	25	59.5	
Perimenopoz	20	5.37	1	2.4	
<b>Sağ-sol meme</b>					0.49
Sağ meme	189	50.3	24	57.1	
Sol meme	187	49.7	18	42.9	
<b>Lokalizasyon</b>					0.75
Üst dış kadran	239	63.9	26	61.9	
Üst iç kadran	39	10.4	6	14.3	
Alt iç kadran	35	9.3	2	4.8	
Alt dış kadran	41	10.9	6	14.3	
Retroareoler bölge	22	5.9	2	4.8	
<b>Cerrahi</b>					<0.005
MRM	290	77.1	21	50	
MKC	86	22.9	21	50	
<b>Preoperatif kitle varlığı</b>					0.6
Yok	43	11.4	3	7.1	
Var	333	88.6	39	92.9	
<b>Preoperatif tanı varlığı</b>					0.08
Yok	106	28.2	6	14.3	
Var	270	71.8	36	85.7	
<b>Mamografide mikrokalsifikasyon varlığı</b>					0.43
Yok	326	86.7	34	81	
Var	50	13.3	8	19	
<b>Mamografide kitle varlığı</b>					1.00
Var	205	54.5	23	54.8	
Yok	171	45.5	19	45.2	
<b>Multifokalite</b>					0.19
Yok	313	83.2	41	97.6	
Var	63	16.8	1	2.4	

**Tablo4.3.Devam.** Cerrahi sınır yakınlığı ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki

Değişkenler	Cerrahi sınır > 1 mm		Cerrahi sınır ≤ 1 mm		p
	n	%	n	%	
<b>Multisentrisite</b>					0.71
Yok	357	94.9	41	97.6	
Var	19	5.1	1	2.4	
<b>T</b>					0.29
T1	176	46.8	22	52.4	
T2	180	47.9	20	47.6	
T3	20	5.3	0	0	
<b>N</b>					0.31
N0	157	41.8	19	45.29	
N1	108	28.7	16	38.1	
N2	58	15.4	3	7.1	
N3	53	14.1	4	9.5	
<b>EVRE</b>					0.14
I	87	23.1	12	28.6	
II	170	45.2	23	54.8	
III	119	31.6	7	16.7	
<b>EKY</b>					0.74
Yok	291	77.4	34	81	
Var	85	22.6	8	19	
<b>Histolojik grad</b>					0.22
I	79	24.5	6	16.7	
II	152	47.2	15	41.7	
III	91	28.3	15	41.7	
<b>LVI</b>					0.66
Yok	251	66.8	30	71.4	
Var	125	33.2	12	28.6	
<b>NI</b>					1.00
Yok	313	83.2	35	83.3	
Var	63	16.8	7	16.7	
<b>DCIS</b>					0.08
Yok	166	44.1	12	28.6	
Var	210	55.9	30	71.4	
<b>LCIS</b>					1.00
Yok	342	91	39	92.9	
Var	34	9	3	7.1	

**Tablo4.3.Devam.**Cerrahi sınır yakınlığı ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki

Değişkenler	Cerrahi sınır > 1 mm		Cerrahi sınır ≤ 1 mm		p
	n	%	n	%	
<b>ÖR</b>					0.62
Yok	80	21.3	7	16.7	
Var	296	78.7	35	83.3	
<b>PR</b>					1.00
Yok	121	32.2	14	33.3	
Var	255	67.8	28	66.7	
<b>CerbB2</b>					0.09
Yok	260	69.1	23	54.8	
Var	116	30.9	19	45.2	
<b>Cerrahi sınır tarafı</b>					0.68
Alt/Derin/Posterior	40	55.6	26	61.9	
Anterior	10	13.9	5	11.9	
Superior	8	11.1	4	9.5	
İnferior	3	4.2	2	4.8	
Medial	2	2.8	3	7.1	
Lateral	9	12.5	2	4.8	
<b>Kemoterapi</b>					0.17
Yok	22	5.9	5	11.9	
Var	354	94.1	37	88.1	
<b>Radyoterapi</b>					0.9
Yok	98	26.1	10	23.8	
Var	278	73.9	32	76.2	
<b>Hormonoterapi</b>					0.65
Yok	99	26.3	13	31	
Var	277	73.9	29	69	
<b>Trastuzumab kullanımı</b>					0.04
Yok	269	71.5	23	54.8	
Var	107	28.5	19	45.2	

T: çap, N: lenf nodu, EKY: Ekstrakapsüler Yayılım, ÖR: Östrojen Reseptörü, PR: Progesteron Reseptörü, DCIS: Duktal Karsinoma İn Situ, LCIS: Lobüler Karsinoma İn Situ, LVI: Lenfovasküler İnvazyon, NI: Nöral İnvazyon

Çalışmaya alınan hastaların klinikopatolojik özellikleri ile HS ve GS arasındaki ilişki Tablo 4.4' de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 4.** Değişkenlerin hastalısız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkileri

	HS	P	GS	p
<b>Yaş</b>		<b>0.035</b>		0.699
≤50 yaş	103.91 (96.38 - 111.43)		120.58 (114.91 - 126.26)	
>50 yaş	112.03 (105.63 - 118.43)		125.64 (119.46 - 131.82)	
<b>Menopoz durumu</b>		<b>0.005</b>		0.133
Premenopozal	105.10 (95.64 - 114.56)		124.98 (119.29 - 130.67)	
Postmenopozal	111.39 (105.45 - 117.33)		123.87 (118.19 - 129.55)	
Perimenopozal	65.51 (49.79 - 81.24)		102.50 (82.42 - 122.57)	
<b>Sağ - Sol meme</b>		0.115		0.623
Sağ meme	109.72 (103.15 - 116.29)		119.14 (113.73 - 124.55)	
Sol meme	105.12 (97.45 - 112.79)		124.61 (118.69 - 130.54)	
<b>Lokalizasyon</b>		0.703		0.924
Üst dış kadran	107.23 (100.44 - 114.02)		123.63 (117.53 - 129.73)	
Üst iç kadran	102.64 (87.54 - 117.74)		122.82 (114.41 - 131.24)	
Alt iç kadran	109.31 (94.40 - 124.23)		117.68 (106.704 - 128.652)	
Alt dış kadran	113.99 (102.17 - 125.80)		117.89 (108.492 - 127.285)	
Retroareoler	89.17 (74.91 - 103.42)		116.91 (105.830 - 127.988)	
<b>Cerrahi</b>		0.314		0.833
MRM	107.28 (101.371 - 113.186)		124.018 (118.983 - 129.053)	
MKC	108.21 (97.985 - 118.438)		119.457 (113.779 - 125.135)	
<b>Preoperatif kitle varlığı</b>		0.659		0.718
Yok	92.81 (83.022 - 102.592)		100.830 (93.822 - 107.837)	
Var	108.18 (102.698 - 113.654)		124.332 (119.686 - 128.979)	
<b>Preoperatif tanı varlığı</b>		0.568		0.181
Yok	104.36 (94.512 - 114.199)		123.625 (117.576 - 129.673)	
Var	109.96 (104.048 - 115.880)		122.965 (117.514 - 128.417)	
<b>Mamografide Mikrokalsifikasyon</b>		0.065		0.071
Yok	109.21 (103.974 - 114.441)		121.158 (117.151 - 125.165)	
Var	99.27 (84.858 - 113.688)		115.732 (102.100 - 129.364)	
<b>Mamografide Kitle</b>		0.295		0.419
Yok	109.82 (103.426 - 116.215)		121.841 (117.339 - 126.343)	
Var	105.09 (96.821 - 113.362)		120.312 (112.166 - 128.457)	

**Tablo 4.4.Devam.**Değişkenlerin hastalısız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkileri

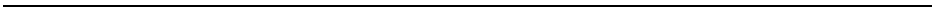
	HS	p	GS	p
<b>Histopatolojik tip</b>		0.058		0.233
İnvaziv duktal	110.52 (104.988 -116.055)		122.014 (117.700-126.327)	
İnvaziv lobüler	86.99 (70.357-103.620)		115.749 (100.225-131.274)	
Diğerleri	113.62 (101.753-126.046)		124.500 (116.448-132.552)	
<b>Multisentrisite</b>		0.480		0.664
Yok	109.29 (104.03 -114.55)		124.32 (119.72 -128.92)	
Var	97.07 (76.47 - 117.68)		118.56 (104.80 -132.31)	
<b>T</b>		<b>&lt;0.005</b>		<b>0.025</b>
T1	117.20 (110.91 -123.48)		129.20(124.23 -134.17)	
T2	101.18 (93.25 - 109.12)		114.77 (107.81 - 121.73)	
T3	69.14 (44.70 - 93.57)		104.07(85.91 - 122.22)	
<b>N</b>		<b>&lt;0.005</b>		<b>0.002</b>
N0	111.59 (103.28 -119.90)		120.47 (113.19 - 127.75)	
N1	118.14(111.71 -124.56)		126.65 (123.43 -129.87)	
N2	103.54 (91.14 - 115.95)		119.15 (110.19 - 128.12)	
N3	75.12 (60.79 - 89.54)		110.56 (96.22 - 124.89)	
<b>Evre</b>		<b>&lt;0.005</b>		<b>0.027</b>
I	120.36 (111.48 -129.23)		126.94 (120.25 - 133.63)	
II	112.24 (105.42 -119.06)		120.31(114.59 - 126.03)	
III	91.15 (81.29 - 101.01)		118.57 (110.18 - 126.97)	
<b>EKY</b>		0.14		<b>0.014</b>
Yok	110. 26 (104.69- 115.83)		127.140 (122.89 - 131.39)	
Var	96.44 (83.49 - 109.40)		107.354 (96.75 - 117.96)	
<b>Histolojik grad</b>		<b>0.048</b>		0.941
I	118.85 (110.18 -127.52)		123.32 (115.97 - 130.66)	
II	106.39 (98.62 - 114.17)		124.24 (117.46-131.02)	
III	104.25 (94.11 - 114.39)		121.80 (114.55 - 129.06)	
<b>LVI</b>		<b>&lt;0.005</b>		<b>0.01</b>
Yok	114.05 (108.11 -119.998)		128.98(124.36 - 133.61)	
Var	96.34 (86.88 - 105.79)		112.18 (104.31 - 120.05)	
<b>NI</b>		0.783		0.872
Yok	109.03 (103.45 -114.61)		125.35 (120.85 - 129.84)	
Var	102.55 (90.22 - 114.87)		113.93 (103.38 - 124.47)	



**Tablo 4.4.Devam.**Değişkenlerin hastalısız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkileri

	HS	p	GS	p
<b>DCIS</b>		0.545		0.277
Yok	109.80 (102.81 -116.78)		122.78 (117.71 - 127.86)	
Var	113.06 (96.29 - 109.82)		125.84 (120.61 - 131.07)	
<b>LCIS</b>		0.572		0.356
Yok	108.37 (102.95 -113.80)		120.93 (116.63 - 125.22)	
Var	107.50 (95.72 - 119.28)		130.00 (118.74 - 141.26)	
<b>ÖR</b>		0.316		0.955
Yok	115.44 (106.97 -123.90)		122.48 (115.41 - 128.83)	
Var	106.55 (100.58- 112.53)		124.01 (118.95 - 129.07)	
<b>PR</b>		0.358		0.408
Yok	103.82 (94.44 - 113.20)		117.78 (110.50 - 125.06)	
Var	110.03 (103.86-116.20)		125.44 (120.17 - 130.72)	
<b>CerbB 2</b>		0.858		0.47
Yok	108.75 (102.62 -114.89)		121.82 (116.97 - 126.67)	
Var	107.40 (98.69 - 116.11)		123.38 (115.37 - 131.39)	
<b>Cerrahi sınırlı pozitifliği</b>		0.565		0.224
> 1 mm	108.39 (103.06-113.72)		125.28 (120.91 - 129.65)	
≤1 mm	77.94 (66.87 - 89.01)		82.58 (74.99 - 90.16)	
<b>Kemoterapi</b>		0.428		0.549
Yok	113.95 (95.99 - 131.92)		126.47 (115.96 - 136.98)	
Var	106.98(101.78 -112.17)		124.10 (119.43 - 128.77)	
<b>Radyoterapi</b>		0.295		0.069
Yok	114.70 (105.11 -124.29)		132.02 (126.49 - 137.55)	
Var	105.93 (100.17 -111.68)		118.00 (113.34 - 122.66)	
<b>Hormonoterapi</b>		<b>0.020</b>		<b>0.012</b>
Yok	97.59 (87.17 - 108.01)		116.95 (107.25 - 126.65)	
Var	112.69 (107.19 -118.19)		124.31 (120.07 - 128.55)	
<b>Herceptin</b>		0.573		0.177
Yok	109.45 (103.56 -115.34)		122.67 (118.24 - 127.11)	
Var	103.51 (93.23 - 113.79)		121.54 (112.37 - 130.71)	

T: çap, N: lenf nodu, EKY: Ekstrakapsüler Yayılım, ÖR: Östrojen Reseptörü, PR: Progesteron Reseptörü, DCIS: Duktal Karsinoma İn Situ, LCIS: Lobüler Karsinoma İn Situ, LVI: Lenfovasküler İnvazyon, NI: Nöral İnvazyon



Tanı anında hastanın yaşı HS üzerine etkili bir parametre iken GS üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi gözlemlenmedi (HS için  $\leq 50$  yaş 103.91 ay,  $> 50$  yaş 112.03 ay;  $p=0.035$ . GS için ( $\leq 50$  yaş 120.58 ay,  $> 50$  yaş 125.64,  $p=0.699$ ). Benzer şekilde hastanın menopoz durumu ile HS arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmişken (HS için premenopozal 105.10 ay, postmenopozal 111.38 ay, perimenopozal 65.51 ay,  $p=0.005$ ) GS üzerine anlamlı herhangi bir etki gösterilemedi (GS için premenopozal 124.98 ay, postmenopozal 123.87 ay, perimenopozal 102.50 ay,  $p=0.133$ ). Hastaların fizik muayenesinde preoperatif kitlesinin tespit edilmesiyle gerek HS gerekse GS üzerine etkisi tespit edilmedi (preoperatif kitle varlığı HS için  $p=0.659$ ; GS için  $p=0.718$ ). Benzer şekilde preoperatif patolojik tanı varlığının da hem HS hemde GS üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi saptanamadı (HS için  $p=0.568$ ; GS için  $p=0.181$ ). Preoperatif çekilen mamografide kitle saptanması ile birlikte, mamografide mikrokalsifikasyon varlığının tespiti ile sağkalım verileri arasında herhangi bir ilişki tespit edilemedi. Meme kanseri tedavisinde uygulanan cerrahi prosedür ile de sağkalım verileri arasında ilişki saptanamadı (HS için MRM 107.28 ay, MKC 108.21 ay,  $p=0.314$ ; GS için MRM 124.02 ay, MKC 119.46 ay,  $p=0.833$ ).

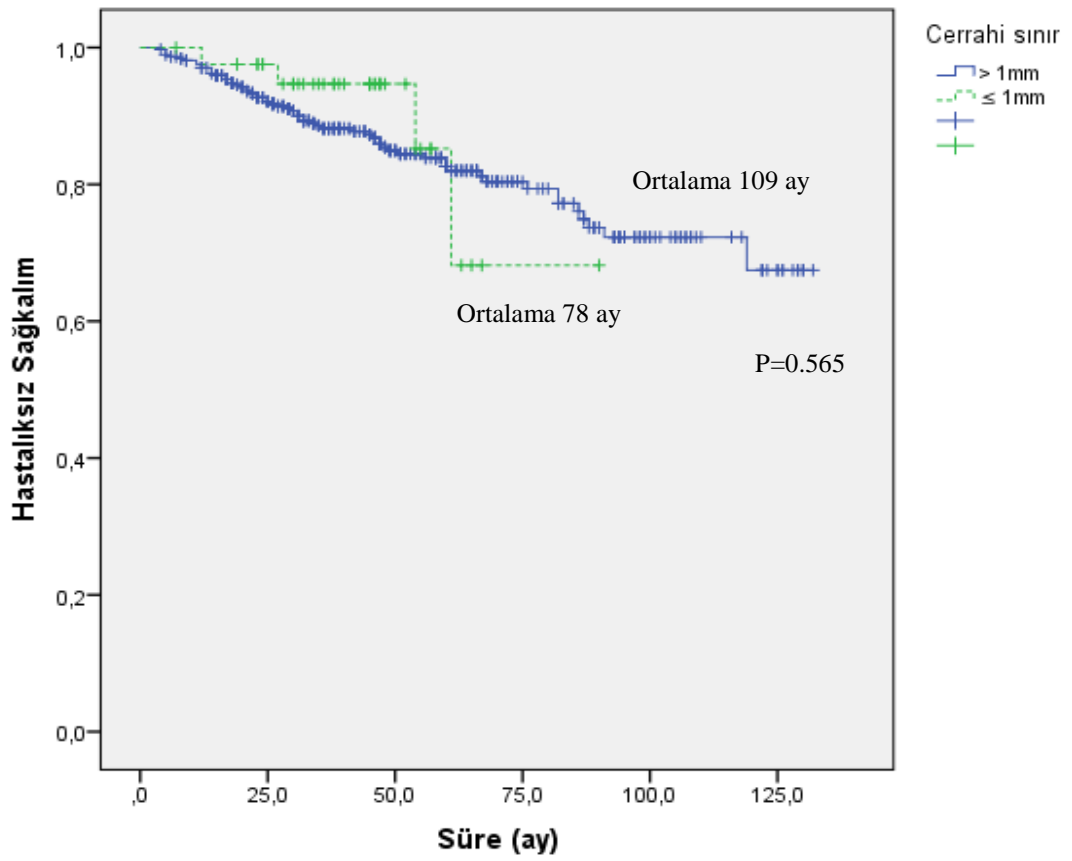
Tümöre ait özellikler incelendiğinde; tümörün yerleşim olarak sağya da sol memede olmasının hem HS'ı (sağ 109.72 ay, sol 105.12 ay,  $p=0.115$ ) hemde GS'ı (sağ 119.14 ay, sol 124.61 ay,  $p=0.623$ ) etkilemediği görüldü. Tümörün meme üzerindeki lokalizasyonun da benzer şekilde HS (üst dış kadran 107.23 ay, üst iç kadran 102.64 ay, alt iç kadran 109.31 ay, alt dış kadran 113.98 ay ve retroareoler 89.17 ay,  $p=0.703$ ) ve GS (üst dış kadran 123.63 ay, üst iç kadran 122.82 ay, alt iç kadran 117.68 ay, alt dış kadran 117.89 ay ve retroareoler 116.91 ay,  $p=0.924$ ) oranları üzerine anlamlı bir etkisi gözlemlenmedi. Tümör çapı arttıkça hem HS (T1 117.20 ay, T2 101.18 ay, T3 69.14 ay,  $p<0.005$ ), hem de GS (T1 129.20 ay, T2 114.77 ay, T3 104.07 ay,  $p=0.025$ ) sürelerinin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı görüldü. Metastatik lenf nodu sayısı arttıkça hem HS (N0 111.59 ay, N1 118.14 ay, N2 103.54 ay, N3 75.12 ay,  $p<0.005$ ), hem GS (N0 120.47 ay, N1 126.65 ay, N2 119.15 ay, N3 110.56 ay,  $p=0.002$ ) sürelerinin istatistiksel anlamlı olarak kısaldığı tespit edildi. Aynı şekilde hastalık evresi arttıkça HS (evre 1 120.36 ay, evre 2 112.24 ay, evre 3 91.15 ay,  $p<0.005$ ) ve GS (evre 1 126.94 ay, evre 2 120.31 ay, evre 3 118.57 ay

p=0.027) sürelerinin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Tümörün multifokal veya multisentrik olmasının sağkalım üzerine herhangi bir etkisi gösterilemedi (multifokal/multisentrik için HS sırasıyla p=0.931 / p=0.480; GS sırasıyla p=0.397 / p=0.664). EKY varlığı / yokluğu HS (96.45 / 110.26 ay, p=0.140) üzerine etkisiz iken, GS (107.35 / 127.14 ay, p=0.014)'da yaklaşık 20 ay sürvi farkı ile istatistiksel anlamlı tespit edildi. Lenfovasküler invazyonun varlığında gerek HS (96.34 / 114.05 ay, p<0.005) gerekse de GS (112.18 / 128.98 ay, p=0.01) süreleri istatistiksel anlamlı olarak daha kısasaptandı. Aynı etki nöral invazyonda gösterilmedi (HS için 109.03 / 102.55 ay, p=0.783 ve GS için 125.35 / 113.93 ay, p=0.872). Histolojik grade arttıkça HS (grade I/II/III için 118.85/106.40/104.25 ay, p=0.048) istatistiksel olarak kısalsa da GS üzerine aynı etki gösterilemedi. İnvaziv tümör ile birlikte DCIS ve/veya LCIS varlığı ne HS ne de GS üzerine etkili değildi.

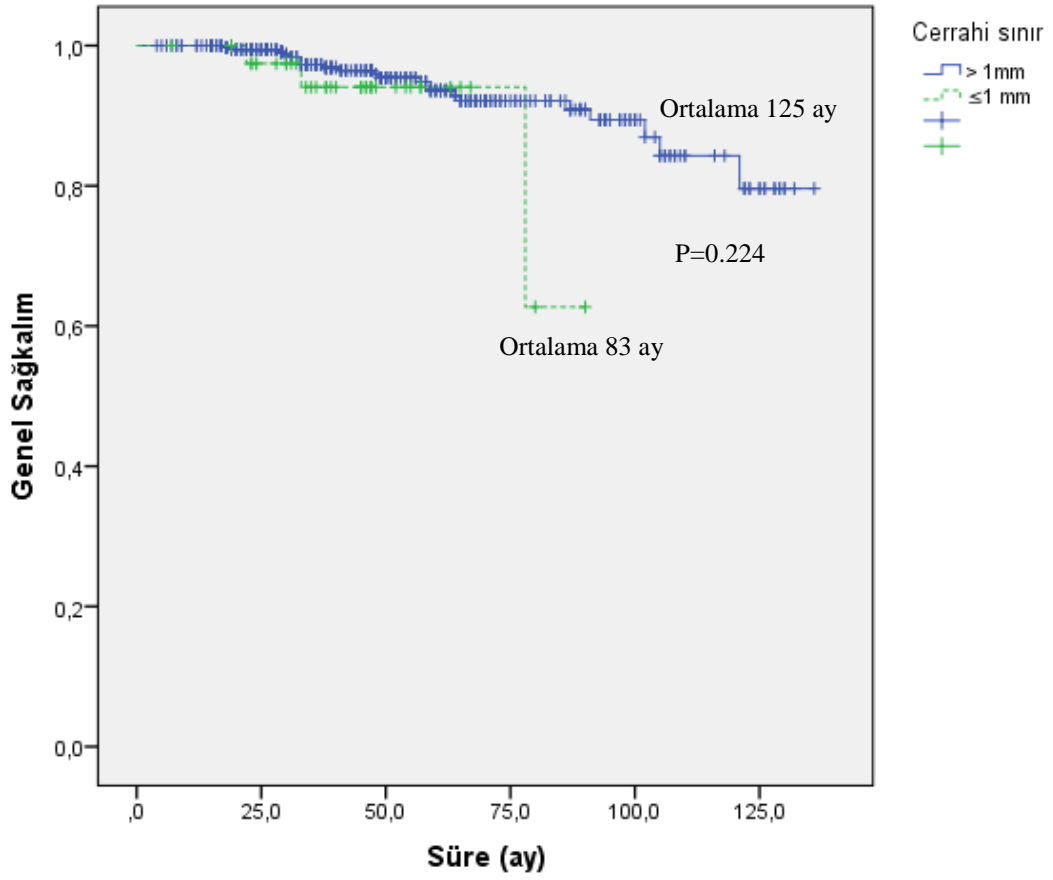
Tümörün hormonal reseptör profili ile hem HS hemde GS arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. (HS için ÖR/PR/CerbB2, p=0.316/0.358/0.858; GS için ÖR/PR/CerbB2, p=0.955/0.408/0.470)

Hastanın uygulanan adjuvan HT'ningerek HS (97.59 / 112.69 ay, p=0.020) gerekse de GS (116.95 / 124.31 ay, p=0.012) sürelerini istatistiksel anlamlı olarak uzattığı tespit edildi. Ancak benzer durum ne KT, ne RT ne de trastuzumab tedavisi alan hastalarda gösterilebildi (HS için KT / RT / trastuzumab, p=0.428 / 0.295 / 0.573; GS için p=0.549 / 0.295 / 0.177).

Cerrahi sınır yakınlığının ise HS (108.94 / 77.94 ay, p=0.565) ve GS (125.28 / 82.58 ay, p=0.224) üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi gösterilemedi. Cerrahi sınır yakınlığı ile HS ve GS arasındaki ilişki Şekil 4.1' de ve Şekil 4.2'de Kaplan-Meier eğrisi ile gösterildi.



**Şekil 4. 1.** Cerrahi Sınır  $\leq 1\text{mm}$  ve  $> 1\text{mm}$  Meme Kanserlerinde Hastaliksız Sağkalım İçin Kaplan-Meier Eğrisi



Şekil 4.2. Cerrahi sınır  $\leq 1$ mm ve  $> 1$ mm meme kanserlerinde genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi.

## 5.TARTIŞMA

Meme kanserinde bilinen en önemli prognostik ve prediktif faktörlerden ikisi tümör çapı ve aksiler lenf nodu tutulumudur. Tümör boyutu, özellikle lenf nodu tutulumu bulunmayan hastalarda en güçlü prognostik faktör olup adjuvan tedavi kararını vermekte belirleyici olabilmektedir. Aksiler lenf nodu tutulumu negatif olan meme kanserli hastalarda 10 yıl içinde rekürrens % 10-20 iken lenf nodu pozitif olan hastalarda bu oran % 70 seviyelerine çıkmaktadır (114). Carter ve arkadaşları (115) 24740 meme kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada lenf nodu negatif hastalarda tümör çapı 1 cm'nin altında ise 5 yıllık sağkalımı % 99, 1-3 cm ise % 89 ve 3-5 cm ise % 86 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada tümör çapı ve aksiller lenf nodu tutulumunun additif etkileşim gösteren birbirinden bağımsız kötü prognostik belirteçler oldukları gösterildi. Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak tümör çapı ve aksiler lenf nodu tutulumu ile HS ve GS arasında istatistiksel anlamlı negatif bir ilişki tespit edildi.

Evre meme kanserinde bilinen önemli prognostik ve prediktif belirteçlerden biridir. Hastalık evresi ile sağkalım arasında ters bir korelasyon vardır (1,116). Çalışmamızda da evre ile hem HS hem de GS arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Patoloji raporlarının standart bir parçası olan tümör grade'inin meme kanserinde prognostik önemi vardır. Wu ve arkadaşlarının (117) yaptıkları bir çalışmada tümör grade'ini, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak tespit etmişlerdir o kadar ki özellikle sınırda tümör çapı bulunan lenf nodu negatif hastalarda adjuvan tedavi kararı için belirleyici olabilmektedir(118). Biz çalışmamızda univariate analizde tümör grade'ini hastaliksız sağkalım üzerine etkili bulurken genel sağkalım üzerine etkili bulmadık. Günümüzde tümör grade'ini belirlemek için Scraff-Bloom-Richardson sınıflaması kullanılmakta olup bu sınıflamada mitotik indeks, diferansiyasyon ve pleomorfizm göz önüne alınarak puanlama yöntemi ile vakalar derecelendirilmektedir. Ancak çalışmamıza dahil edilen hastaların patoloji preparatları pek çok farklı patolojiler tarafından değerlendirilmiştir. Diğer patolojik verilere kıyasla (çap, lenf nodu tutulumu gibi) nispeten daha subjektif bir değerlendirme ile belirlenen tümör

grade'inin yorumlanmasında yıllar içinde patolojik bazlı farklılıklar olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun sonucunda da tümör grade'ini prognostik bir belirteç olarak tespit edememiş olabiliriz.

Erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde uzun yıllar sadece radikal veya MRM operasyonları uygulanmıştır. Cerrahi seçenek olarak MRM operasyonu kullanılan bir çalışmada tüm meme kanseri hastalarının % 48'inin MKC için uygun olduğu; evre I tümörler için % 57±10, evre II için % 52±9 hastaya MKC yapılabileceği ileri sürülmektedir (119). Diğer bir çalışmada evre I tümörler için % 90, evre II için % 72 ve evre III için % 67 hastanın MKC'ye uygun olduğu, buna karşın MKC için uygun olan hastaların %50'den fazlasına MRM yapıldığı ifade edilmektedir (105). Türkiye'de meme kanseri cerrahisinde kesin kayıtlar olmamakla birlikte farklı merkezlerde MKC oranı %5-60 arasında değişmektedir ve son yıllara kadar seçilen cerrahi prosedür sıklıkla mastektomidir (120). Bizim çalışmamızda da opere edilen 418 hastada seçilen cerrahi prosedür % 74.4 oranla MRM, % 25.6 oranında MKC dir. Ülkemizde 2006'da H.Karanlık ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1990 öncesinde % 10 olan MKC oranının günümüzde % 75 düzeylerine ulaştığı saptanmıştır (121). Ülkemizde batı ülkelerine göre MKC'nin geç kabul görmesi öncelikle bölgesel ve sosyo-ekonomik değişkenlere bağlanmaktadır. Cerrahin tercihin mastektomi yönünde kullanmasında, hastanın tercihi, tanının geç konulması radyoterapi merkezlerinin yetersizliği ve multidisipliner çalışabilecek ekiplerin oluşturulamaması önemli faktörler olarak görünmektedir. Bu doğrultuda mastektomi ve MKC'nin karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışmaların uzun dönem takip sonuçlarına göre, genel sağkalım oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (101, 105,106, 122). Çok sayıda randomize olmayan retrospektif çalışmada da MKC ile mastektominin benzer sağkalım oranlarına sahip olduğu, güvenle uygulanabileceği gösterilmiştir (123-126). Evre I-II olgularda 5 yıllık hastaliksiz sağkalım oranı % 80-95 iken genel sağkalım oranı % 70-85 aralığındadır (127,128) Bizim çalışmamızda da literatür verileri ile uyumlu olarak MRM ve MKC arasında hem hastaliksiz sağkalım hemde genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

MKC operasyonu uygulanan hastaların dahil edildiği prospektif randomize çalışmaların mastektomili vakaların alındığı çalışmadakilere benzer sağkalım verileri



tespit edilmesi üzerine 1990 yılında NIH (Natonel Institutes of Health) konsensus toplantısı sonucu evre I-II meme kanserli kadınlarda MKC'de uygun tedavi yöntemi olarak kabul görmüştür (126,129-134). Son yıllarda yaygınlaşan mamografik tarama programları sayesinde meme kanseri erken evrede yakalanmakta ve buna bağlı olarak MKC + RT giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Erken evre meme kanseri tanısı almış olgularda, MKC ve RT ile yapılan tedavinin amacı, opere edilen memenin kozmetik görünümünün iyi olmasını sağlamak, lokal nüksü azaltmak ve mastektomiye benzer yaşam süresi sağlamaktır. MKC oranlarındaki artış, olası nüks ihtimaline karşı ilişkili faktörlerin dikkatle irdelenmesini düşündürmektedir. Çalışmalarda 5-10 yıllık takipte MKC yapılan olgularda lokal nüks % 2-20 arasında değişmektedir (103). Beş yıllık lokal nüks cerrahi sınır negatif hastalarda % 2-7 iken, pozitif olanlarda % 22'lere yükselmektedir (16,103). Sonuç olarak nüks oranı üzerine etkili en önemli belirteçlerden biri olguların cerrahi sınır negatif/pozitiflik durumudur. Buradan yola çıkarak cerrahi sınır üzerine etkili olan klinik ve patolojik parametrelerin belirlenmesi önem arz etmektedir.

NCI (National Cancer Institute)'ın yaptığı SEER (Surveillance, Epidemiology and End results) verilerine göre batı ülkelerinde tanı anında meme kanseri görülme yaşı 61 iken, bizim çalışmamızda Asya ülkelerindeki çalışmalara benzer şekilde 50 yaş olarak tespit edildi (6). Ülkemizde Bülent Koca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tanıda ortalama yaş 50 (27-82) bulunmuştur (135). Yaş ve lokal nüks ilişkisinin irdelendiği çalışmalardan birinde Wazer ve arkadaşları, genç hasta olmanın sınır pozitifliği açısından önemli bir risk faktörü olduğunu, nüks oranında bu etkenin sorumlu tutulabileceğini bildirmişlerdir (136). Payam Saadı ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada da benzer şekilde cerrahi sınır pozitifliği istatistiksel anlamlı olarak genç hastalarda daha yüksek bulunmuştur (cerrahi sınır pozitif grupta ortalama yaş 54 iken, cerrahi sınır negatif grupta ortalama yaş 60,  $p=0.01$ ) (8). Aziz ve arkadaşları da genç yaşın cerrahi sınır pozitifliği üzerine etkili bir faktör olarak rapor etmiştir (137). Bizim çalışmamızda yaş ile cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel anlamlılık gösterilememekle birlikte tanıda 50 yaş altında olanlar 50 yaş üstünde olanlara kıyasla daha kısa HS verilerine sahipti (103.91 aya kıyasla 112.03 ay  $p=0.035$ ). Literatürde genç hastalarda DCIS ve LVI varlığının daha sık görüldüğü ve bu yüzden cerrahi sınır negatifliğinin daha zor sağlanabilip nüks oranlarının daha

yüksek tespit edildiğini bildiren çalışmalar da mevcut olup, Kurtz ve arkadaşları yaşın tek başına nüks oranını arttırmadığını sayılan diğer faktörlerinde artıştan sorumlu tutulması gerektiğine dikkat çekmişlerdir (110,138).

Lenfovasküler invazyonun pozitif cerrahi sınır ile ilişkili prediktif faktör olduğunu ve lokal nüksü arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (139,104). Aziz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LVI varlığı ile cerrahi sınır pozitifliğini arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir ilişki gösterilmiştir (140).

Pakistan'da yapılan bir çalışmada premenopozal kadınlarda 5 yıllık genel sağkalım oranı % 73 iken, postmenopozal kadınlarda da benzer şekilde % 76 oranında saptanmıştır (6). Hawai'de bir diğer çalışmada da menopozun genel sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır (141). Biz çalışmamızda menopoz ile cerrahi sınır pozitifliği arasında ilişki tespit etmedik ve yayınlar ile paralel şekilde genel sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi gösterilemedi.

Yapılan bazı çalışmalarda preoperatif kitle ile cerrahi sınır arasında ilişki bulunamamış olup bizim çalışmamızda da hastaya tanı konulmadan önce palpable kitle varlığının cerrahi sınır üzerine etkisi tespit edilmedi (8).

Lee ve arkadaşlarının(142) çalışmasında malign lezyonların üst dış kadranda daha sık görülmesini, üst dış kadranda daha fazla meme dokusu bulunmasıyla açıklamışlardır. Çalışmamızda da en sık görülen tümör lokalizasyonu üst dış kadranda olup bu çalışma ile uyumludur. Tümörün memedeki lokalizasyonu Moore ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi sınır pozitifliğini etkileyen bir faktör olarak tespit edilmemiştir (143). Bizim çalışmamızla uyumlu olarak Bülent Koca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tümör lokalizasyonu ya da tespit edildiği kadranda ile cerrahi sınır arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (135).

Mamografide mikrokalsifikasyon varlığı kötü prognostik faktör olup, bazı çalışmalarda pozitif cerrahi sınır etkileyen prediktif faktör olarak tanımlanmıştır (144,145). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.

Tümörün multifokal olması ile cerrahi sınır pozitifliği arasında ilişkiyi inceleyen yayınlarda tartışmalı sonuçlar mevcuttur. Moore ve arkadaşlarının çalışması gibi bazı yayınlarda multifokalite cerrahi sınır pozitifliğini etkileyen bir

faktör olarak gösterilirken (145,146), Bülent Koca ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma gibi bazı yayınlarda ise bizim çalışmamıza benzer şekilde herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir (135,147).

MKC yapılan hastalarda RT'nin etkisinin incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda; alınan hasta popülasyonu uygulanan cerrahi tedavi, adjuvan KT protokolleri ve RT uygulamaları açısından oldukça heterojen olduğu dikkat çekmektedir (107,148-150). Milan ve İsveç çalışmalarında kadranektomi uygulanırken; NSABP, Milan, İngiliz ve İskoç çalışmalarında adjuvan KT ve/veya tamoksifen kullanılmıştır. Tüm bu farklılıklara karşın çalışmalarda dikkat çekici özellik, nüks oranlarının RT ile anlamlı bir şekilde azalmasıdır. Randomize 10 çalışmanın meta-analizinin yapıldığı ve MKC ile MKC+RT'nin karşılaştırıldığı çalışmada RT ile nüks oranlarında aşikar bir azalma tespit edilmiştir (124).

Peterson ve arkadaşları evre I-II meme koruyucu tedavi uygulanan 1021 olguyu cerrahi sınır durumuna göre 2 mm'den daha uzak (negatif), 0-2 mm arası (yakın cerrahi sınır), pozitif cerrahi sınır ve bilinmeyen, olacak şekilde 4 gruba ayırarak yaptıkları çalışmada lokal nüksün pozitif ve bilinmeyen cerrahi sınır durumunda istatistiksel anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir. Yakın cerrahi sınırın optimal RT ile tedavi sonrası takibinde negatif sınıra sahip olgulara benzer sürviye sahip olduklarını bildirmişlerdir (127). Bizim çalışmamızda RT'nin cerrahi sınır pozitifliği üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi gösterilememiş olmakla birlikte cerrahi sınır 1 mm ve altında olan olguların % 76'sını RT uygulanan hastalar oluşturmaktaydı.

NSABP B13 ve B14 çalışmalarında, KT ve hormonoterapinin nüks oranlarını azalttığı bildirilmektedir(151,152). Cerrahi sınırın yakın olduğu veya belirlenemediği hastalarda hormonoterapi kullanımı ile nüksün daha az görülebileceği bildirilmiştir (151,152). Bizim çalışmamızda KT ve HT'nin cerrahi sınır pozitifliği üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi gösterilememiş olmakla birlikte cerrahi sınır 1 mm ve altında olan olguların sırasıyla % 88 ve %69'unu KT ve HT uygulanan hastalar oluşturmaktaydı. Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda da HT'nin gerek HS gerekse GS'ı uzattığı saptanmıştır.

Reseptör durumunun cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkisini inceleyen çalışmalardan olan Smitt ve Horst'un çalışmasında hormon reseptör pozitif tümörler ile negatif cerrahi sınır arasında istatistiksel anlamlı olarak pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (153). Miller ve arkadaşlarının çalışmasında da Her2 pozitifliği ile pozitif cerrahi sınır arasında doğru orantı gösterilmektedir. Bizim çalışmamızda; Payam Saadi ve arkadaşlarının 2000-2007 yılları arasında 127 hasta ile yaptığı retrospektif çalışması ile paralel olarak reseptör durumu ile cerrahi sınır durumu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ( 8).

Çalışmamızda cerrahi sınır pozitif/yakınlığı bulunan 42 hastanın sadece 4 (% 9.5)'ünde nüks izlenmiş olup bu olguların 3 (% 7.1)'ü hayatını kaybetmiştir. Ancak bu hastaların % 88, % 76 ve % 69'u sırasıyla KT, RT ve HT almış olgulardı. Literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olarak uygulanan adjuvan tedavi seçenekleri çalışmamızda olduğu gibi nüks ve mortalite oranlarının cerrahi sınır pozitif/yakınlığı bulunan olgularda düşük oranlarda kalmış olmasına katkı sağladığını düşündürmektedir. Cerrahi sınır yakın olgularda hem HS hemde GS verileri sınır negatif olgulara göre bariz şekilde daha kısa olsa da, istatistiksel anlamlılığa ulaşamamasında takip süresi içinde cerrahi sınır yakın olgularda nüks ve mortalitenin çok az saptanmasının anahtar rol oynadığını düşünmekteyiz.

Son yıllarda mastektomiye benzer HS ve GS oranlarına sahip MKC seçeneği erken evre meme kanseri tedavisinde tercih edilen bir cerrahi prosedür olarak kendine haklı bir yer edinmiştir. Daha çok genç hastalar tarafından tercih edilen MKC'de MRM'ye oranla daha sık gözlenebilen lokal nüks riskini azaltabilmek için hasta seçiminin doğru yapılması hayati önem taşımaktadır. Bu amaçla olası reeksizyon ve recerrahilerin önüne geçebilmek için preoperatif olası klinik ve patolojik prediktif verilerin tespiti seçilecek cerrahi girişimin belirlenmesine ve intraoperatif cerrahi uygulamalara katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Bu amaçla daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya dahil edilen 418 olgunun 42 (%10)'sinde cerrahi sınır yakınlığı ( $\leq 1$  mm) tespit edildi.
2. Cerrahi sınır yakın olguların yarısına (21 hasta) MKC operasyonu, diğer yarısına ise MRM operasyonu uygulanmıştı.
3. Cerrahi sınır yakınlığı ile hastaların tanı anındaki yaş, tümör çapı, lenf nodu tutulumu, evre, LVI, DCIS, LCIS, menopoz gibi parametreler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.
4. Tümör çapı, LN ve evre ile HS ve GS arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı. Hastalarda tümör çapı, metastatik LN sayısı ve evre arttıkça hem HS hemde GS sürelerinde azalma tespit edildi.
5. Cerrahi sınır yakınlığı ile HS ve GS arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki elde edilememiş olsa da cerrahi sınır yakınlığı olan hastalardasınır negatif olgulara göre HS süresi 108 aydan 78 aya; GS süreside 125 aydan 83 ayagerilemektedir.
6. Sonuç olarak çalışmamızda cerrahi sınır yakınlığı üzerine etkili herhangi bir klinikopatolojik parametre tespit etmedik. Cerrahi sınır yakın olgularda her ne kadar istatistiksel anlamlı olmasa da sağkalım verilerinin belirgin olarak sınır negatif olgulara göre daha kısa olduğunu tespit ettik. Ancak, konunun açıklığa kavuşabilmesi için daha uzun takip süreli ve daha fazla hastanın alındığı çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Topuz E, Aydıner A, Dinçer M, Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevi, 2003.
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics, 2000. *CA Cancer J Clin.* 2000; 50: 7-33.
3. Baring CC, Squires TS, Tang T. Cancer Statistics 1993. *CA Cancer J Clin.* 93; 43: 4-26.
4. Silvenberg E, Lubera J. Cancer Statistics 1987. *CA Cancer J Clin.* 1987; 37: 2-19.
5. Hoover R. Breast Cancer: Geographic, Migrant, and Time-Trend Patterns. In: Fortner JSP, ed. *Accomplishments in cancer research.* New York: Lippincott-Raven, 1996: 403-25.
6. Mahmood H., Faheem M, Mahmood S, Sadiq M, Irfan J. Impact of age tumor size lymph node metastasis, stage, receptor status and menopausal status on overall survival of breast cancer patients in Pakistan 2015.
7. Gatek J, Vrana D, Melichar B, et al. Significance of the resection margin and risk factors for close or positive resection margin in patients undergoing breast-conserving surgery. *J BUON.* 17(3): 452-6, 2012.
8. Saadai P, Moezzi M, Menes T. Preoperative and intraoperative predictors of positive margins after breast-conserving surgery: a retrospective review. *Breast Cancer.* 18(3): 221-5, 2011.
9. Rebecca L. Siegel, MPH1; Kimberly D. Miller, MPH2; Ahmedin Jemal, DVM, PhD *Cancer Statistics*, 2016.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D, and Bray F, *Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.*
11. Laura J Esserman, MD, MBA Bonnie N Joe, MD, PhD Section Editor Daniel F Hayes, MD Deputy Editor Sadhna R Vora, MD Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer.

12. Donegan WL. Staging and primary treatment. In: Donegan WL, Spratt JS. Cancer of the breast, 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1995: 375-4.
13. Ciatto S, Pacini P, Axini J, et al. Preoperative staging of primary breast carcinoma. *Cancer*. 1988; 61: 1038-1764.
14. Fleming ID. For the American Joint Commission on Cancer. In: CooperJS, Henson DE. AJCC Cancer staging manual, 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 45-9.
15. Yeatman TJ, Blond KI. Assessment and designation of breast cancer stage. In: Blond KI, Copeland EM. The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 567-76.
16. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3628-36.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, 2009.
18. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990; 46: 796-800.
19. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, ve ark. *Meme Sağlığı Dergisi*, 2009; 5: 125-134.
20. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990; 46: 796-800.
21. 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047.

22. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 819-835.
23. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 3-7.
24. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, Oelsner G, Freedman L, Mashiach S, Lunenfeld B. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1038-1042.
25. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1364-1371.
26. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, Weber BL, Horsman D, Rosen B, Foulkes WD, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Ainsworth P, Daly M, Garber J, Olsson H, Sun P, Narod SA. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1094-1098.
27. Lynch HT, Watson P, Conway TA, Lynch JF. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 15: 63-71.
28. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *JAMA* 2004; 292: 1480-1489.
29. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389.
30. Ellisen L, Haber D. Hereditary breast cancer. *Ann Rev Med* 1998; 49: 425-436.
31. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, 2009.
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, 2016.



33. Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVoisi VA, Mostow ED, Goldenberg IS, White C. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 327-333.
34. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 157-162.
35. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 21-32.
36. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003 289: 3243-3253.
37. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone- replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
38. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 65-72.
39. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL, Norman SA, Wingo PA, Burkman RT, Berlin JA, Simon MS, Spirtas R, Weiss LK. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025-2032.
40. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol.* 2006; 16: 230-240.
41. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, Saji S, Colditz GA, Wolk A. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 1601-1608.

42. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58: 347-371.
43. Bernstein L, Patel AV, Ursin G, Sullivan-Halley J, Press MF, Deapen D, Berlin JA, Daling JR, McDonald J Norman SA, Malone KE, Strom BL, Liff J, Folger SG, Simon MS, Burkman RT, Marchbanks PA, Weiss LK, Spirtas R. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 1671-1679.
44. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, Willett WC. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2253-2259.
45. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade, JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer* 2007; 96: 1139-1146.
46. Linos E, Willett WC. Diet and breast cancer risk reduction. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007; 5: 711-718.
47. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, Hankinson SE. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1991-1997.
48. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, Buring JE, Manson JE. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 14-23.
49. Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, Zheng W, Folsom AR. Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 165-174.
50. Lissowska J, Brinton LA, Zatonski W, Blair A, Bardin-Mikolajczak A, Peplonska B, Sherman ME, Szeszenia-Dabrowska N, Chanock S, Garcia-Closas M. Tobacco smoking, NAT2 acetylation genotype and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2006; 119: 1961-1969.

51. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006; 296: 193-201.
52. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, de Groen PC, Lingle WL, Ghosh K, Penheiter L, Tlsty T, Melton LJ 3rd, Reynolds CA, Hartmann LC. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2671-2677.
53. Fisher B. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993.
54. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227-336.
55. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1159.
56. Stickeler E. Prognostic and Predictive Markers for Treatment Decisions in Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2011;6:193-198.
57. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
58. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer*. 2001;91:1679-87.
59. Adanir F, Berg J, Jobert L. Long term follow-up breast cancer patients: The thirty year report. *Cancer* 1974; 33: 1145.
60. Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between

- clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer*. 2006;106:743-50.
61. Berg JW, Robbins GF. Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. *Surg Gynecol Obstet*. 1966; 122: 1311-6.
  62. Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989; 5: 99-102.
  63. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, Foster R, Gardner B, Lerner H, Margolese R, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551-7.
  64. Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1980; 45: 2917-24.
  65. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1970; 131: 79-88.
  66. Fisher B, Wolmork N, Bauer M, Redmond G, Gebherdt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol Obstet*. 1981; 152: 765-72.
  67. Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer*. 1990; 66: 331-40.
  68. Robbins GF, Leis HP Jr, Hutter Rup. A rational approach to and result of women with breast carcinoma. *J Breast* 1997; 3: 9-13.
  69. Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger Jr. RM, Brumberg DJ and Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. *Arch Surg* 1992; 127: 910-5.
  70. Rick Alteri, MD; Tracie Bertaut, APR; Louise A Brinton, PhD; Stacey Fedewa, MPH; Rachel A Freedman, MD, MPH; Ted Gansler, MD, MPH; Mia M

Gaudet, PhD; Joan Kramer, MD; Chun Chieh Lin, MBA, PhD; Marji McCullough, SCD, RD; Kimberly Miller, MPH; Lisa A Newman, MD, MPH; Dearell Niemeyer, MPH; Anthony Piercy; Cheri Richards, MS; Ann Goding Sauer, MSPH; Scott Simpson; Robert Smith, PhD; Dana Wagner; and Jiaquan Xu, MD.

71. Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1989; 60: 605-9.
72. 67 Rosen PP. Invasive lobular carcinoma. In: Rosen PP. *Breast Pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 545-65.7.
73. Cartens PHB, Greenberg RA, Francis D, et al. Tubular carcinoma of the breast: A long term follow-up. *Histopathology* 1985; 9: 221-280.
74. Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, et al. Comparative pathology of breast cancer in randomised trial of screening. *Br J Cancer* 1991; 64: 108-13.
75. Tavassol FA, Norris HJ. Secretory carcinoma of the breast. *Cancer* 1980; 45: 2404-13.
76. Ramos CV, Taylor HB. Lipid-rich carcinoma of the breast: A clinicopathologic analysis of thirteen examples. *Cancer*. 1974; 33: 812-9.
77. Rapin J, Contesso G, Mouriessse H et al. Medullary breast carcinoma: A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 1988; 61: 2503-10.
78. International Histological Classifications of tumours. In: World Health Organization. *Histological Typing of Breast Tumors*, 2nd ed. Geneva: World Health Organizations 1982:19.
79. Rosen PP. Invasive lobular carcinoma. In: Rosen PP. *Breast Pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 545-65.
80. Tavassoli FA. Infiltrating carcinoma: special types. In: Tavassoli FA, editor. *Pathology of the breast*. 2nd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1999, p. 481-570.

81. Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumors. *Histopathology* 2006;49:10-21.
82. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor from perception to mechanism. In: Parker MG. *Nuclear hormone receptors*. London: Academic Press, 1991: 15-38.
83. Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, Ryffel GJ. An oestrogen responsive element derived from the 5. region. *Cell*. 1986; 46: 1053-61.
84. King WJ, De Sambre ER, Jensen EV, Greene GL. Comparison of immunocytochemical and steroid binding assays for estrogen receptors in human breast tumors. *Cancer Research*. 1985; 45: 293-9.
85. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Coughnati A, Sperotto L, Recaldin E, Spagnolli P, Mafrin E, Bonetti A, Nortilli R, Tamezzoli A, Pollini GP, Modena S, Cetto GL. Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 1997; 45: 241-9.
86. Tavanssol F. *Pathology of the breast*. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999; 52-3.
87. Giri DD, Dundas SAC, Nothingam JF, Underwood JCE. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. *Histopathology*. 1989; 574-84.
88. Jakesz R, Reiner A, Bieglmaier C, Reiner G, Krisch K, Kolb R, Spana J, Schemper M. Tumor histology and steroid receptors in breast carcinoma. *Oncologic*.1981; 4: 73-8.
89. Patani N, Martin LA, Dowsett M. Biomarkers for the clinical management of breast cancer: international perspective. *Int J Cancer*. 2013;133:1-13.
90. Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96:1504.
91. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I,

- Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Grotzer V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72.
92. Slamon DJ, Godolphin W, James CA et al: Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989; 244: 707-12.
93. Paik S, Byyant J, Park C et al. Erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Cancer Inst*. 1998.
94. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000; 18:3651.
95. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ et al. The prognostic value of p53 and c-erb B2 immuno-staining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer*. 2000; 88: 804-13.
96. Hafty BG, Brown F, Carter D and Flynn S. Evaluation indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: A case control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 35: 751-7.
97. Pres MF, Slamon DJ, Flom KJ, eds. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol*. 2002 Jul 15;20:3095-105.
98. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, eds. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. *J Clin Oncol*. 1999 Jul;17: 1983-7.
99. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study *BMJ*. 2000;320:474.

100. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long term results of a randomized trial comparing breast -conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-50.
101. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
102. Clarke M, Collins R, Darby S et al. 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 randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
103. Swanson GP, Ryerson K, Symmonds R. Significance of margins of excision on breast cancer recurrence. *Am J Clin Oncol* 2002;25:438-41.
104. American College of Radiology. Practice guideline for the breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2007;205:362-76.
105. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer*. 2003;98(4):697-702.
106. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-1232
107. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, et al. Conservation approaches for the management of Stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg* 1994;18:70-75.
108. Freedman GM, Hanlon AL, Fowble BL, Anderson PR, Nicolau N. Recursive partitioning identifies patients at high and low risk for ipsilateral tumor recurrence after breast conserving surgery and radiation. *J Clin Oncol*. 2002;20:4015-4021.



109. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*. 2000;18:1668-1675.
110. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(4):979-85.
111. Ohtake T, Kimijima I, Fukushima T, Yasuda M, Sekikawa K, Takenoshita S, et al. Computer assisted complete three dimensional reconstruction of the mammary ductal/lobular systems: implications ductal anastomoses for breast-conserving surgery. *Cancer* 2001;91:2263-72.
112. Zavagno G, Goldin E, Mencarelli R, Capitanio G, Del Bianco P, Marconato R, et al. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403-10.
113. Ko SS, The Korean Breast Cancer Society. Chronological changing patterns of clinical characteristics of Korean breast cancer patients during 10 years (1996-2006) using nationwide breast cancer registration on-line program: biannual update. *J Surg Oncol* 2008;98:318-23.
114. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ: Prognostic Factors in Breast Cancer College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*, 124: 966-978, 2000.
115. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 63(1): 181-187, 1989.
116. Abeloff MD, Wolf AC, Weber BL, eds: *Cancer of the Breast*. In Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, (Ed.): *Clinical Oncology*, Philadelphia, Elsevier, 4th ed. 2008, pp 1875-1943.

117. Wu J, Shao ZM, Shen ZZ, Lu JS, Han QX, Fontana JA, Barsky SH: Significance of apoptosis and apoptotic related proteins, Bcl-2 and Bax in primary breast Cancer. *The Breast Journal*, 6(1): 44-52, 2000.
118. Cianfrocca M, Goldstein LJ: Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*, 9(6): 606-616, 2004.
119. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg* 1990;211:250-259.
120. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1444-1455.
121. Karanlık H, Özmen V, Oktar Asoğlu<sup>1</sup>, Abdullah İğci<sup>1</sup>, Mustafa Keçer<sup>1</sup>, Sıtkı Tuzlalı<sup>2</sup>, Mahmut Müslümanoğlu<sup>1</sup>, Işık Aslay<sup>3</sup>, Erkan Topuz<sup>3</sup> Meme kanseri cerrahi tedavisinin uzun dönem sonuçları *Meme Sağlığı Dergisi* 2006 Cilt: 2 Sayı: 2.
122. Moore MP, Kine DW. Patient selection criteria for conservation surgery versus mastectomy: Memorial hospital breast service experience. *World J Surg* 1999;18:58-62.
123. Blichert-Toft M, Rose C, Anderson JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six years of life table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:19-25.
124. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of Stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995;332:907-911.
125. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-1150.
126. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast conserving therapy in

- operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM Stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28:801-805.
127. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C et al. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:1029-1035, 1999.
128. Arcangeli G, Michelli A, D'Angelo L et al. Conservative surgery and radiotherapy in early stage breast cancer: a comparison between tumourectomy and quadrenectomy. *Radiother Oncol* 46:39-45, 1998.
129. Fisher B, Redmond C, Poisson R et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 320:822-828, 1989.
130. Blichert-Toft M, Brincker H, Andersen JA et al. A Danish randomized trial comparing breast-preserving therapy with mastectomy in mammary carcinoma: Preliminary results. *Acta Oncol* 27:671-677, 1988.
131. Veronesi U, Saccozzi R, De Vecchio M et al. Comparing radical mastectomy with quadrenectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl j med* 305:6-11, 1981.
132. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 14:177-184, 1989.
133. Lichter AS, Lippman ME, danforth DN jr et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: A randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 10:976-983, 1992.
134. National Institutes of Health Consensus Development Panel Consensus Statement: Treatment of early-breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11:11-20, 1992.
135. Koca B, Kuru B, Yuruker S, Gokgul B1, Ozen N, Factors affecting surgical margin positivity in invasive ductal breast cancer patients who underwent breast-conserving surgery after preoperative core biopsy diagnosis Department of

General Surgery, Ondokuz Mayıs University School of Medicine, Samsun, 1Sivas Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sivas, Turkey.

136. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, et al. The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:885-891.
137. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N. A pathologic assessment of adequate margin status in breast conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:333-9.
138. Clark RM, McCullough PB, Levine MN, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:683-689.
139. Singletary SE. Surgical Margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002;184:383-93.
140. Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, et al. The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast conserving surgery for cancer. *Breast J* 2006; 12;331-7.
141. Meng L, Maskarinec G, Wilkens L (1997). Ethnic differences and factors related to breast cancer survival in Hawaii. *Int J Epidemiology*, 26, 1151-58.
142. Lee H.S., Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *The Breast* vol 14(2), 151-2, 2005.
143. Moore MM, Borossa G, Imbrie JZ, Fechner RE, Harvey JA, Slingluff CL Jr, et al. Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservation therapy. *Ann Surg* 2000;231:877-82.
144. Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2542-9.

145. Casparie M, Tiebosch AT, Burger G, Blauwgeers H, van de Pol A, van Krieken JH, Meijer GA. Pathology databanking and biobanking in The Netherlands, a central role for PALGA, the nationwide histopathology and cytopathology data network and archive. *Cell Oncol.* 2007; 29:19–24.
146. Carolien H. M. van Deurzen, MD, PhD Predictors of Surgical Margin Following Breast-Conserving Surgery: A Large Population-Based Cohort Study Department of Pathology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands.
147. Sioshansi S, Ehdavand S, Cramer C, Lomme MM, Price LL, Wazer DE. Triple negative breast cancer is associated with an increased risk of residual invasive carcinoma after lumpectomy. *Cancer* 2012;118:3893-8.
148. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-1461.
149. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:2326-2333.
150. Lim M, Nixon AJ, Gelman R, et al. A prospective study of conservative surgery alone without radiotherapy in selected patients with stage I breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57:34-36.
151. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529-1542.
152. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Wolmark N. Treatment of axillary lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: updated findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(24):1823-31.

153. Smitt MC, Horst K. Association of clinical and pathologic variables with lumpectomy surgical margin status after preoperative diagnosis or excisional biopsy of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1040-4.

