

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**PREMENOPAZAL MEME KANSERLİ KADINLARDA ADJUVAN  
TAMOKSİFEN İLE TAMOKSİFEN VE GNRH ANALOGLARININ  
BİRLİKTE KULLANIMININ TEDAVİ ETKİNLİĞİ AÇISINDAN  
KIYASLANMASI**

**DR. GÜLGÜN ÖZBEK**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA 2017**



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMENOPOZAL MEME KANSERLİ KADINLARDA ADJUVAN  
TAMOKSİFEN İLE TAMOKSİFEN VE GNRH ANALOGLARININ  
BİRLİKTE KULLANIMININ TEDAVİ ETKİNLİĞİ AÇISINDAN  
KIYASLANMASI**

**DR. GÜLGÜN ÖZBEK**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. MEHMET ARTAÇ**

**KONYA 2017**

## TEŞEKKÜRLER

İç Hastalıkları eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a,

Tez çalışmam sırasında kıymetli zamanını bana ayıran, yol gösteren, gerek onkolojik klinik deneyimlerimde gerekse tez alanında kılavuzluk eden sayın hocam Prof. Dr. Mehmet ARTAÇ'a

Tezimin hazırlanması sürecinde bilgisi ve tecrübesini benimle paylaşan, bana destek olan Uzm. Dr. Levent KORKMAZ'a

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma ve uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini yakından hissettiğim, sevgili annem Türkan YALÇINKAYA' ya, biricik arkadaşım, dostum, sırdaşım, sırtımı dayadığım koca çınarım sevgili babam Hüsnü YALÇINKAYA' ya ve sevgili kardeşim Özge YELEN' e,

İşe başladığım andan itibaren canım oğluma itinayla, anne şefkatiyle, sevgi ve merhametle bakan sevgili Ayşe UYAR'a

Hayatımı paylaştığım ve en büyük desteğim olan hayat arkadaşım eşim sevgili

Emre ÖZBEK'e

Hayatımı güzelleştiren ve anlam katan canımdan öte can olan sevgili oğlum

Mehmet ÖZBEK'e

En derin saygılarımla teşekkür ederim.

## ÖZET

### PREMENOPOZAL MEME KANSERLİ KADINLARDA ADJUVAN TAMOKSİFEN İLE TAMOKSİFEN VE GNRH ANALOGLARININ BİRLİKTE KULLANIMININ TEDAVİ ETKİNLİĞİ AÇISINDAN KIYASLANMASI

**DR. GÜLGÜN ÖZBEK**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA 2017**

**Amaç:** Premenopozal meme kanserinde adjuvan endokrin tedavide GNRH analoglarının ve tamoksifen tedavisinin birlikte kullanımı tartışmalıdır. Bu çalışmada tamoksifen ve GNRH analoglarının birlikte kullanımının hastalıksız sağkalım ve genel sağkalıma katkısını araştırdık.

**Materyal ve Metod:** Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniğimize 2004 ile 2016 yılları arasında başvuran meme kanseri nedeniyle opere olan ve adjuvan tedavi olarak yalnız başına tamoksifen (n:95) (TAM) veya tamoksifen ve GNRH analogu birlikte (n:138) (TAM-GNRH) kullanan toplamda 233 hasta çalışmaya dahil edildi. Hormonal tedavi başlangıcından metastaz ya da nüks gelişmesine kadar geçen zaman hastalıksız sağkalım (HSK) olarak hesaplandı. HSK ve genel sağkalım (GSK) analizleri kaplan-meier analizi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Değerlendirmeye alınan 233 hastanın ortalama yaşı 40 (23-53) idi. Hastalarda ortalama takip süresi TAM grubunda 33 ay, TAM+GNRH grubunda 24 ay idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. TAM grubunun medyan HSK'sı 67.8 ay (GA: 49.9-85.8) olarak tespit edilirken, TAM+GNRH grubunun 110.6 ay

(GA: 89.7-131.5) olarak tespit edildi ( $p=0.107$ ). İstatiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi. TAM grubunun medyan GSK'sı 95 ay (GA: 74-116) olarak tespit edilirken, TAM+LHRH grubunun medyan GSK değerine ulaşamadı ( $p=0.041$ ).

**Sonuç:** Premenopozal meme kanserinin adjuvan hormonal tedavisinde, GNRH analoglarının tamoksifen tedavisine eklenmesinin genel sağ kalımda iyileşmeye neden olduğunu tespit ettik.

**Anahtar kelimeler:** Premenopozal, Meme Kanseri, Adjuvan Hormonoterapi, Tamoksifen, GNRH Analöğü.

**ABSTRACT****COMPARISON BETWEEN THE TREATMENT OUTCOMES OF USE OF TAMOXIFEN AND CONCURRENT USE OF TAMOXIFEN WITH GNRH ANALOUGES AS ADJUVANT IN BREAST CANCER****DR. GÜLGÜN ÖZBEK****UZMANLIK TEZİ****KONYA 2017**

**Introduction and Aim:** The use of concurrent LHRH analogues and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer is a controversial subject. This study explores the impact of concurrent use of tamoxifen and LHRH analogues on disease-free survival and overall survival.

**Material and Method:** This study includes 233 patients who were admitted to Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Medical Oncology Clinic between the years of 2004 and 2016, who were operated and received only tamoxifen as adjuvant therapy(TAM) (n=95) or received GNRh analogue as well as tamoxifen(TAM-GNRH)(n=138). The time period starting with the administration of endocrine therapy until metastasis develops or relaps occurs was considered as disease-free survival(DFS). DFS and overall survival (OS) were evaluated via kaplan-meier analysis.

**Results:** The mean age of 233 patients who were taken into consideration was 40(23-53). Mean follow-up time for TAM and TAM+GNRH were 33 and 24 months, respectively. Median DFS for TAM was 67.9 months(CI:49.9-85.8), whereas the median DFS for TAM+GNRH was found to be 110.6 months(CI:89.7-131.5)(p=0.107). Groups did not show statistically significant difference.

Furthermore, the OS of TAM was detected as 95 months(CI:74-116) however, the median OS for TAM+GNRH could not be ascertained( $p=0.041$ ).

**Conclusion:** It was discovered that the use of GNRH analogues in addendum to tamoxifen in adjuvant endocrine therapy of the breast cancer improved the OS.

**Key Words:** Premenopausal, Breast Cancer, Adjuvant Hormonotherapy, Tamoxifen, GNRH Analog.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar .....	viii
ŞEKİLLER .....	ix
KISALTMALAR .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. MEME ANATOMİSİ, KAN VE LENFATİK DOLAŞIMI VE İNNERVASYONU 3	
2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ .....	5
2.3. PROGNOStİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER .....	6
2.3.1 Genetik faktörler .....	6
2.3.2 Etyolojik Faktörler .....	7
2.3.3 Patoloji .....	8
2.4. MEME KANSERİNDE EVRELEME SİSTEMİ .....	10
2.5. MEME KANSERİNDE YAYILIM .....	14
2.6. MEME KANSERİNDE KLİNİK .....	15
2.7. MEME KANSERİNDE TANIYA YÖNELİK İNVAZİV İŞLEMLER .....	16
2.7.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB):.....	16
2.7.2. Core İğne Biyopsisi:.....	17
2.7.3. Açık Biyopsi: .....	17
2.8. MEME KANSERİNDE GENEL TEDAVİ YAKLAŞIMI .....	18
2.8.1. Cerrahi Tedavi.....	18
2.8.2. Sistemik Tedaviler .....	23
2.8.3. Hormonoterapi .....	27
3. MATERYAL ve METOD.....	30
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ.....	30
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI .....	32
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ .....	33
4. BULGULAR .....	33

4.1.	TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER.....	33
4.2.	SAĞKALIM ANALİZLERİ.....	37
4.2.1.	Hastaliksız Sağkalım (HSK) Analizleri .....	37
4.2.2.	Genel Sağkalım (GSK) Analizleri.....	38
5.	TARTIŞMA .....	49
6.	SONUÇ .....	53
7.	KAYNAKÇA.....	56

**TABLÖLAR**

<b>Tablo 1</b> : Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırması .....	8
<b>Tablo 2</b> : Meme Kanserinde TNM Evrelemesi.....	10
<b>Tablo 3</b> : Meme Kanserinde Evreleme Sistemi .....	13
<b>Tablo 4</b> : Mastektomi ve MKC Yapılmış Hasta Gruplarının Karşılaştırılması .....	22
<b>Tablo 5</b> : Meme Kanserinde Kullanılan Hormonal Tedaviler .....	27
<b>Tablo 6</b> : Taranan Dosyaların Durum Özeti .....	31
<b>Tablo 7</b> : Tanımlayıcı İstatistikler.....	35
<b>Tablo 8</b> : Genel Sağkalım (GSK) Ve Hastalısız Sağkalım (HSK) Analizleri.....	39
<b>Tablo 9</b> : Hastalısız Sağkalımı (HSK) Etkileyebilecek Parametrelerin Cox-Regresyon Analiziyle Univariate Ve Multivariate Analizleri .....	40
<b>Tablo 10</b> : Genel Sağkalımı (GSK) Etkileyebilecek Parametrelerin Cox-Regresyon Analiziyle Univariate Ve Multivariate Analizleri .....	40

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1:</b> Meme Kanserinin Kadınlarda Yaşa Özel Hızları .....	1
<b>Şekil 2 :</b> Adjuvan Hormonal Tedavi Olarak Sadece Tamoksifen Alan Hastalar İle Tamoksifene Ek Olarak GNRH Analogu Alan Hastaların Hastaliksız Sağkalımlarının Karşılaştırılması .....	41
<b>Şekil 3 :</b> Evre T1 ve T1'den Daha İleri Evrede Tümörü Olan Hastaların Hastaliksız Sağkalımlarının Karşılaştırılması .....	42
<b>Şekil 4 :</b> Operasyon Sonrası Evrelerin Değerlendirilmesinde Metastatik Lenf Nodu Olan ve Olmayan Hastaların Olan Hastaların Hastaliksız Sağkalımlarının Karşılaştırılması .....	43
<b>Şekil 5 :</b> Adjuvan Kemoterapi Sonrasında Menstrüasyon Gören Hastalar İle Görmeyen Hastaların Hastaliksız Sağkalımlarının Karşılaştırılması .....	44
<b>Şekil 6 :</b> Takiplerinde Akciğer Metastazı Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Genel Sağkalımlarının Karşılaştırılması .....	45
<b>Şekil 7 :</b> Takiplerinde Kemik Metastazı Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Genel Sağkalımlarının Karşılaştırılması .....	46
<b>Şekil 8 :</b> Adjuvan Hormonal Tedavi Olarak Sadece Tamoksifen Alan Hastalar İle Tamoksifene Ek Olarak GNRH Analogu Alan Hastaların Genel Sağkalımlarının Karşılaştırılması .....	47
<b>Şekil 9 :</b> Operasyon Sonrası Evrelerin Değerlendirilmesinde Metastatik Lenf Nodu Olan ve Olmayan Hastaların Olan Hastaların Genel Sağkalımlarının Karşılaştırılması .....	48

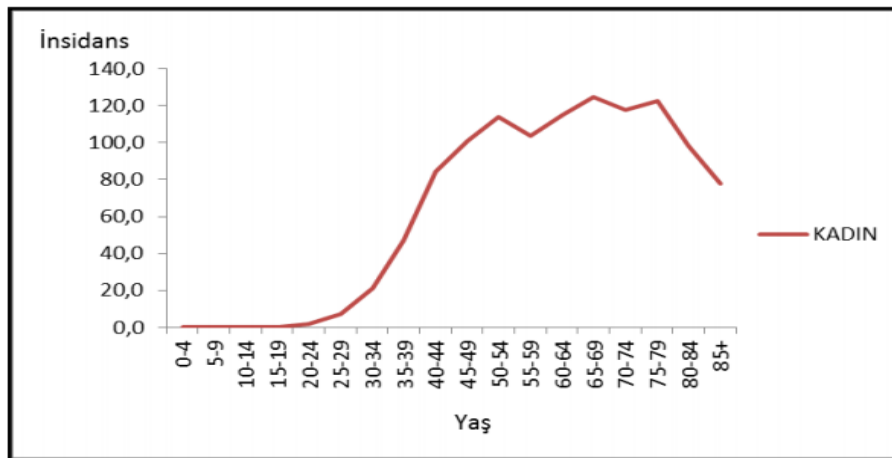
**KISALTMALAR**

<b>Aİ</b>	: Aromataz inhibitörü
<b>CERB-2/HER-2 NEU</b>	: Human Epidermal Growth Faktör Reseptör 2
<b>ER</b>	: Östrojen Reseptörü
<b>EBCTCG</b>	: Early Breast Canser Trialists Collaborative Group
<b>FISH</b>	: Fluoresan İn Situ Hibridizasyon
<b>HCG</b>	: Human Chorionic Gonodotropin
<b>HSK</b>	: Hastaliksız Sağkalım
<b>HR</b>	: Hormon
<b>IHK</b>	: İmmunohistokimyasal
<b>GNRH</b>	: Gonodotropin Relasing Hormon
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LHRH</b>	: Luteinize Hormon Relasing Hormon
<b>MKC</b>	: Meme Koruyucu Cerrahi
<b>MRM</b>	: Modifiye Radikal Mastektomi
<b>Mİ</b>	: Mammaria İterna
<b>OFS</b>	: Ovaryal Foliküler Supresyon
<b>OKS</b>	: Oral Kontraseptif
<b>PSK</b>	: Progresyonsuz Sağkalım
<b>PR</b>	: Progesteron Reseptörü
<b>RT</b>	:Radyoterapi
<b>TM</b>	:Total Mastektomi
<b>YİK</b>	:Yaygın İntraductal Komponent

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ye göre tüm dünya genelinde 60 yaş altı kadınlarda en sık görülen kanserdir. Meme kanseri nedeni ile 2011 yılında tüm dünyada 508000'den fazla kadın hayatını kaybetmiştir. Meme kanseri görülme insidansı gelişmekte olan ülkelerde her 100000 kişide 40'ın altındadır. Türkiye Halk Sağlığı Kurumunun 2009 yılında yaptığı araştırmada kadınlarda en sık görülen kanser, meme kanseri olup; oranı her 100000 kişide 40,6'dır. Yaşam süresinin artması, kentleşme ve batılı yaşam şeklinin benimsenmesi ve kırsal yaşamın terk edilmesi ile birlikte meme kanseri insidansı artarken; meme kanseri taramaları ve toplum farkındalığı ile meme kanseri günümüzde daha erken evrelerde saptanmaya başlamıştır.

**Şekil 1: Meme Kanserinin Kadınlarda Yaşa Özel Hızları**



Kaynak: Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2010

Meme kanserinin etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlar, cinsiyet, yaş ve etnik farklılıklar gibi demografik özellikler, reproduktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve doğum sayısı, menopoz yaşı, laktasyon süresinin kısalığı ve infertilite), ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü varlığı, BRCA-1/BRCA-2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer genlerde mutasyonun bulunması), çevresel faktörler (hormon replasman tedavisi,

alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey) sayılabilmektedir ([Jacobson et al., 1995](#); [Koçak et al., 2011:797-798](#)).

Meme kanseri, farklı gen ekspresyon paternlerine göre farklı alt grupları olan heterojen özellikteki bir kanserdir. Gen ekspresyon çalışmalarına göre meme kanseri intrinsik alt grup olarak da adlandırılan gruplara ayrılmaktadır. Bu alt gruplar; luminal A, luminal B, epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (Her2-neu) pozitif olan tümörler, bazal benzeri meme kanserleri ve normal meme benzeri meme kanserleri olarak adlandırılmaktadır. Bu alt tiplerin her biri farklı histopatolojik, moleküler ve klinik özelliklere sahip olmakla beraber tedavide farklı yaklaşımlar uygulanmaktadır. Östrojen(ER) ve progesteron(PR) reseptörü pozitif grup olan luminal A ve B alt gruplar hormonal terapilere duyarlı iken, Her2- neu pozitif alt gruplar ise trastuzumab, lapatinib ve diğer Her2-neu hedefli ilaçlara duyarlıdır ([De Laurentiis et al., 2010:80-86](#)). Bu nedenle meme kanserinde tedaviyi yönlendirmesi açısından, tümör dokusu hormon reseptörleri (ER ve PR) ve Her2-neu ekspresyonunun varlığını belirlemek için analiz edilmesi gerekmektedir. Meme kanserli olguların 2/3'ünden çoğu ER pozitif olup 5 yıllık sağkalım için hormonal terapi (ya tamoksifen ya da aromataz inhibitörleri) uygulanmaktadır ([Higgins & Stearns, 2011:281-293](#)).

Over ablasyonu meme kanserinin temel hedeflerinden biridir. Premenopozal kadınlarda overler östrojen sentezinin ana kaynağıdır ve bu nedenle tedavi seçenekleri olarak ooferektomi, over radyoterapisi veya hipotalamik- pituitar- overyan aksın baskılayıcı luteinize hormone analogları (löprolid asetat, goseralin asetat gibi) bulunur. Tedavisiz izlem ile karşılaştırıldığında over baskılanması ya da ablasyonu HR pozitif meme kanseri rekürens ve mortalite risklerinde azalmaya yol açar. Ancak günümüzde veriler, tamoksifen alan hastalarda over supresyonun ek yarar sağlamadığı yönündedir.

Bu çalışmada premonopozal meme kanseri tanısı almış tanı anında metastazı olmayan kadınlarda, adjuvan tamoksifen tedavisi ile tamoksifen +gnrh analogları almış olan hastaların tedavi etkinliği açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MEME ANATOMİSİ, KAN VE LENFATİK DOLAŞIMI VE İNNERVASYONU

Meme, modifiye bir ter bezidir ([Babcock, 2006: 797-798](#)). Anterior torasik duvarın en ön kesiminde yer alır. Medial kısımda sternuma, lateralde ise orta aksiller çizgiye kadar uzanır. Meme şekli genetik faktörler tarafından etkilenir ve diskoid, konik, hemisferik ve benzer şekillerde olabilir ([Wilkins, 1990: 1-12](#)).

Genellikle 2'nci kostanın üst kısmı ile 6'ncı ve 7'nci kostanın alt kısmı arasında yer alır([Skandalakis, 2009: 3-24](#)). Toraksın önünde yüzeysel fasyadadır ve derinde pektoral kaslardan derin fasya ile ayrılır. Meme derin fasyadan kolayca ayrılabilir([Dalley & Moore, 1999: 45-46](#)). Cooper ligamanları yüzeysel fasyanın derin tabakasından dermise uzanan bağ dokusu elemanı olup meme parankim lobları arasından geçer ve ayrıca parankim ve duktuslara yapışıktır([Skandalakis, 2009:3-24](#)). Derinde memenin büyük kesimi pektoralis major kası üzerindedir. Lateralde serratus anterior kasının, medialde rektus kası kılıfının üst kısmını örter ([Schurch, Seemayer, Gabbiani, & Sternberg, 1992: 893-902](#)). Meme glandüler doku, fibröz doku ve yağ dokusundan meydana gelir ([Gray, 1918](#)). Yüzeylenden derine doğru meme üç alana ayrılır([Babcock, 2006: 797-798](#));

- a) **Premammarian (subkutan) alan:** Cilt ile anterior meme fasyası arasındadır.
- b) **Mammarian alan:** Anterior fasya ile posterior fasya arasındadır. Duktuslar ve dallarını, terminal duktolobüler ünitenin büyük kısmını ve fibröz stromal elemanların büyük kısmını içerir.
- c) **Retromammarian alan:** Yağ, kan damarları ve lenfatikleri içerir.

Meme, 15-20 lobdan (segmentten) meydana gelir ([Babcock, 2006: 797-798](#)). Her bir lob meme başından başlayarak ışınal tarzda doku içerisine dağılmıştır. Her bir lobun meme başına doğru yönelmiş olan ayrı bir kanalı mevcuttur. Her lob 20-40 lobulus içerir. Her bir lobulusta da 10-100 adet asinus (duktül) vardır. Asinuslar birleşerek terminal duktusa (intralobüler ve ekstralobüler segmentten oluşur) açılırlar

([EE, 2000](#)). Bir terminal duktusun intralobüler segmenti ile buna açılan asinuslar lobulusu oluşturur. Bu yapı terminal duktolobüler ünittir ([Page, 1987](#)).

Terminal duktuslar birleşerek subsegmental duktusu oluştururlar. Subsegmental ductuslar birleşip segmental (laktifer) duktusu meydana getirir. Laktifer duktus meme başında genişler, laktifer sinüs olarak isimlendirilir. Laktifer sinüs de ampulla ile meme başından dışarı açılır([EE, 2000](#)). Laktifer sinüs, laktasyonda sütün toplandığı yerdir. Areolada sebace glandlar vardır. Gebelikte areola ve meme başını koruyan bir madde salgılar. Areola altında yağ yoktur. Meme başı areola orta kesiminde yerleşmiş koni ya da silindir şeklinde çıkıntıdır. Yağ içermez. Genel itibari ile dördüncü interkostal aralıktadır. Ancak kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Meme başının ucunda laktifer sinüslerin açıldığı yerler vardır ([Lawrence & Bendixen, 1992: 45-46](#)).

Aksiller kuyruk, yukarı ve laterale doğru uzanan, derin fasyayı delen ve aksiller damarlarla yakın komşulukta olan kısımdır ([Snell & Travill, 1979](#)).

#### **Memenin Kan Dolaşımı:**

- a) **Arterler:** Beslenmesi internal torasik arterin (internal mammarian arter) perforan dalları, interkostal arterler ve aksiller arterden çıkan çok sayıda daldan olur.
- b) **Venöz drenaj:** Drenajın büyük kısmı aksiller venedir. Ayrıca internal torasik, lateral torasik ve interkostal venleredir ([Dalley & Moore, 1999: 45-46](#)).

#### **Memenin Lenfatik dolaşımı:**

Meme, yüzeysel ve derin lenfatik akıma sahiptir. Yüzeysel lenfatikler meme dokusunun üzerindeki derinin lenfatikleridir ve subepitelyal ve subdermal lenfatik pleksus olarak ikiye ayrılırlar. Memenin yüzeysel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler aracılığıyla aksiller lenf bezlerine, sekonder olarak subklaviküler ve mammarya interna (Mİ) lenf bezlerine drene olurlar([Kalaycı, Acarlı, Demirkol, & Ertekin](#)).

Derin lenfatikler ise meme dokusunun esas drenajını oluşturan gruptur. Aksiller, subklaviküler lenf bezlerine drene olurlar ([Jatoi & Kaufmann, 2010](#)). Meme lenfatik drenajında başlıca akım aksillaya doğrudur ve tüm meme drenajının yaklaşık %80-97'sini kapsar. Hem aksilla hem Mİ lenf bezlerine drenaj %20-25, yalnız Mİ lenf bezlerine drenaj ise %3-6 civarındadır([Cody, 2010: 507-517](#)).

Meme lenf akımının drene olabileceği lenf yolları;

- a) Aksiller lenf yolu (Anatomik);
  - Eksternal mammaryan grup (anterior ya da pektoral grup),
  - Skapuler grup (posterior ya da subskapuler grup),
  - Santral grup,
  - İnterpektoral grup (Rotter),
  - Aksiller grup (lateral),
  - Subklaviküler lenf bezleri (apikal),
- b) Supraklaviküler lenf yolu (seviye IV)
- c) Mİ lenf yolu
- d) Karaciğer giden lenf yolu
- e) Kontralateral memeye giden lenf yolu'dur.

#### **Memenin İnnervasyonu:**

Meme 2'nci ve 6'ncı interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları ile innerve olur. Sensöryel ve sempatik lifler içerirler([Cabioglu, 2012: 3-16](#)).

## **2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ**

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir ve kansere bağlı ölümler içinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. Meme kanseri görülme sıklığı 1973'den itibaren ABD'de yılda % 1.8, dünyanın diğer ülkelerinde de % 1-2 oranında artış göstermekte olup, dünyada her yıl yaklaşık bir milyon yeni olguya tanı

konulmaktadır. Meme kanserinden ölüm olasılığı ise % 3,4 olarak hesaplanmıştır ([Greenlee, Murray, Bolden, & Wingo, 2000: 7-33](#)).

Kadınlarda, meme kanseri gelişme riski tüm yaşam boyunca (0-110 yaş) % 7-10 arasındadır. Yani yaklaşık her 10 ile 14 kadından bir tanesi meme kanserine yakalanmaktadır. Tüm meme kanserleri içinde erkek meme kanseri oranı ise % 1 civarındadır ([Fisher, 1994-434](#)). Meme kanseri 25 yaşın altında nadirdir ve görülme sıklığı yaşla orantılı olarak artar. En sık 45-74 yaşları arasında görülür([Hossfeld, Sherman, Love, & Bosch, 2012](#)).

Meme kanserlerinin çoğunluğunda etyoloji bilinmemektedir. Genetik, çevresel, hormonal, sosyal, biyolojik ve psikolojik etkenlerin rol aldığı kabul edilmekte olup hastalık için çok sayıda risk faktörü belirtilmiştir.

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

### **2.3.1 Genetik faktörler**

Tanı almış pek çok meme kanseri sporodik olup herhangi belirgin bir ailesel genetik predispozisyon ile ilişkisi saptanmamıştır. Bununla birlikte, meme kanserli olguların yaklaşık %10 kadarında DNA tamiri, hücre büyüme regülasyonu ya da hücre siklusunu kontrol eden genlerde kalıtsal germline mutasyonlar görülebilmektedir. Ailede meme kanseri öyküsü olanlarda, ( anne ya da kız kardeşte meme kanseri öyküsü hastalık riskini üç kat, hem anne hem de kız kardeşte meme kanseri öyküsü 10 kat arttırmaktadır) beyaz ırk ve musevilerde meme kanseri insidansı daha fazladır.

### **Germline Genetik Defektler;**

- a) BRCA 1(kromozom 17q21 ) ve BRCA 2(kromozom 13q12) gen mutasyonları,  
Germline BRCA mutasyonlarına sahip olmanın artan olasılığını gösteren faktörler şunlardır:

- Erken yaşta başlayan meme kanserli pek çok olgu,
- Aynı bireyde meme ve over kanserinin olması,
- Bilateral meme kanseri,
- Erkek meme kanseri,
- Askanazi Yahudi soyu.

Profilaktik bilateral mastektomi BRCA mutasyon taşıyanlar arasında meme kanseri riskini %90' dan fazla azaltmaktadır. Profilaktik bilateral salpingo-ooferektomi BRCA' lı premenopozal kadınlarda over kanseri riskini %90 meme kanseri riskini de yaklaşık %65 azaltır([Casciato & Territo, 2009](#)).

- b) Herediter Meme Kanseri Sendromu (%50-80 premenapozal, bilateral meme kanseri riski taşır),
- c) Li-Fraumeni Sendromu(17p13 kromozomunda bulunan p53 tümör supresör geninde mutasyon),
- d) Cowden Sendromu(kromozom 10q22-23'te bulunan PTEN tümör supresör geninde mutasyon),
- e) Klinefelter's Sendromu (XXY, erkeklerde % 3 meme kanseri riski taşır),
- f) CHECK-2 (Hücre siklusu kontrol yeri;(checkpoint) kinaz geninde mutasyon).

### 2.3.2. Etyolojik Faktörler

- a) Erken menarş(12 yaşında önce) , geç menopoz(55 yaşından sonra )
- b) Geç ilk doğum yaşı veya nulliparite
- c) Yaş (meme kanseri sıklığı yaşla artar, tüm olguların %75 i postmenopozal kadınlardır)
- d) Oral kontraseptif kullanımı(OKS), hormon replasman tedavisi
- e) Beslenme (yağdan zengin diyet, alkol kullanımı)
- f) Bazı benign meme hastalıkları
- g) İyonize radyasyona maruz kalmak (puberte esnasında ya da sonrasında)

h) Fiziksel aktivite (pek çok kohort çalışma meme kanseri ile fiziksel aktivite arasında ters ilişki olduğunu söyler([Bomford et al., 1993: 383-394](#))).

### 2.3.3. Patoloji

Memedeki malign tümörlerin %90'nı duktus epitelinden %10'nu ise lobül epitelinden köken almaktadır([Robbins, Kumar, & Cotran, 2003](#)) . Meme kanseri en sık üst-dış kadrandan kaynaklanır (%60). Bunu sırasıyla üst-iç kadranda (%15), alt-dış kadranda (%15) ve alt-iç kadranda (%5) ve santral bölge (%5) izler. Bu oranlar, değişik kadrandaki meme dokusu miktarı ile de ilişkilidir. Sol memede sağdan daha sık görülür. Aynı anda her iki memede birden görülmesi ise oldukça nadirdir([Perez & Brady, 1999](#)).

Meme kanserinde tümörün histopatolojik olarak doğru bir şekilde değerlendirilmesi prognoz ve tedavinin belirlenmesi açısından büyük önem taşır. Bu amaçla Dünya Sağlık Örgütü tarafından meme tümörlerinin histopatolojik sınıflaması yapılmıştır(Tablo 1) ([Azzopardi et al., 1982: 806-816](#)).

**Tablo 1 : Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırması**

<p><b>I- EPİTELYAL TÜMÖRLER</b></p> <p><b>A. Benign</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. İntraduktal papillom</li> <li>2. Meme başı adenomu</li> <li>3. Adenom <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Tübüler</li> <li>b. Laktasyon</li> </ol> </li> </ol> <p><b>B. Malign</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Non-invaziv <ol style="list-style-type: none"> <li>a. İn situ (İntraduktal) duktal karsinom</li> <li>b. İn situ lobüler karsinom</li> </ol> </li> </ol>
--

<p>2. İnvaziv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. İnvaziv duktal karsinom</li> <li>b. İnvaziv lobüler karsinom</li> <li>c. Müsinöz karsinom</li> <li>d. Medüller karsinom</li> <li>e. Papiller karsinom</li> <li>f. Tübüler karsinom</li> <li>g. Adenoid kistik karsinom</li> <li>h. Sekretuar (Jüvenil) karsinom</li> <li>i. Apokrin karsinom</li> <li>j. Metaplastik karsinorn <ul style="list-style-type: none"> <li>- Skuamöz tip</li> <li>- İğsi hücreli tip</li> <li>- Kartilaginöz ve osseöz tip</li> <li>- Mikst tip</li> </ul> </li> </ul> <p>3. Meme başının Paget karsinomu</p>
<p><b>II. MİKST KONNEKTİF DOKU VE EPİTELYAL TÜMÖRLER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Fibroadenom</li> <li>b. Filloides tümör (Sistosarkoma filloides)</li> <li>c. Karsinosarkom</li> </ul>
<p><b>III-ÇEŞİTLİ TÜMÖRLER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Deri ve Yumuşak doku tümörleri</li> <li>b. Hematopietik ve Lenfoid dokuların tümörleri</li> </ul>
<p><b>IV. SINIFLANDIRILAMAYAN TÜMÖRLER</b></p>
<p><b>V. MEME DİSPLAZİSİ/FİBROKİSTİK HASTALIK</b></p>
<p><b>VI. TÜMÖRE BENZER LEZYONLAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Duktal ektazi</li> <li>b. İnflamatuar psödötümör</li> <li>c. Hamartom</li> <li>d. Jinekomasti</li> </ul>

## 2.4. MEME KANSERİNDE EVRELEME SİSTEMİ

Günümüzde hemen her yerde UICC (Union International Centre Cancer) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) 'nin biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, koltuk altı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir. Son yıllarda tarama amaçlı mamografik tetkiklerin yaygın uygulanması invaziv meme kanserlerinin giderek daha erken evrelerde saptanmasına yol açmıştır. Meme kanseri çalışma grubunun yaptığı çalışmalar doğrultusunda yeni sınıflama ve evreleme sistemi oluşturulmuştur (Tablo 2) ([Singletary et al., 2002: 3628-3636](#)) ([Greene et al., 2002](#)).

### PRİMER TÜMÖR

**Tablo 2 : Meme Kanserinde TNM Evrelemesi**

Tx	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis In situ karsinom	Tis In situ karsinom
Tis(DCIS)	Duktal karsinom in situ
Tis(Paget)	Meme basının paget hastalığı (primer başka tümör yok)
T1	En büyük çapı 2 cm veya < 2,0 cm tümör
T1mic	En büyük çapı 0.1 cm veya < 0,1 cm mikroinvaziv tümör
T1a	Tümör çapı > 0,1 cm, ancak < 0,5 cm
T1b	Tümör çapı > 0,5 cm, ancak < 1,0 cm
T1c	Tümör çapı > 1,0 cm, ancak < 2,0 cm
T2	Tümör çapı > 2,0 cm, ancak en büyük boyut 5cm veya < 5,0 cm
T3	Tümör çapı > 5,0 cm
T4	Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükteki tümör; a. Göğüs duvarı b. Cilt
T4a	Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım
T4b	Ödem, portakal kabuğu görünümü, cilt ülserasyonu, aynı Meme de satellit cilt nodülleri
T4c	T4a ve T4b
T4d	Enflamatuvar karsinom

## BÖLGESEL LENF NODLARI

### Klinik Sınıflandırma

Nx	Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı
N2	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
N2a	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu Metastazı
N2b	Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
N3	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklavikular lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N3b	Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N3c	Supraklavikular lenf nodu metastazı

### UZAK METASTAZ

Mx	Değerlendirilemeyen uzak metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

## MEME KANSERİNDE PATOLOJİK SINIFLANDIRMA

pNx	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0(i-)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (-)
pN0(i+)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (+), ancak tümör infiltrasyon alanı < 0,2 mm
pN0(mol-)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (-)
pN0(mol+)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (+)
pN1mi	Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı >0,2 mm - < 2,0 mm
pN1	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
pN1a	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu
pN1b	Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
pN1c	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
pN2	4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görüntülenebilen tutulum
pN2a	4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm
pN2b	Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklavikular lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskobik İM lenf nodu metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm veya infraklavikular lenf nodu metastazı
pN3b	Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskobik İM lenf nodu metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı
pN3c	Supraklavikular lenf nodu metastazı

**Tablo 3 : Meme Kanserinde Evreleme Sistemi**

<b>EVRELER</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
I	Tmic	N0	M0
	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T1-4	N3	M0
IV	T1-4	N0-3	M1

## 2.5. MEME KANSERİNDE YAYILIM

Meme kanseri üç yolla yayılır;

- a) **Lokal yayılım:** Bu şekilde direkt meme içerisine, meme cildine, pektoral kaslara, bazen de toraks duvarına yayılır.
- b) **Lenfatik yayılım:** Çoğu tümör duktuslardan çıkar ve duktuslar ve fasya boyunca yayılarak meme yağ dokusuna ulaşır. Lenfatik kanallar yoluyla da periferik lenfatiklere yayılır. Başlıca üç lenf bölgesine yayılım olur. Bunlar aksiller, internal mammarian ve supraklavikuler lenf nodlarıdır. Erken evre dışındaki hastalarda, özellikle üst dış kadranda yerleşen tümörlerde, level I, II ve III olarak tanımlanan üç düzeyde sırasıyla azalan oranlarda metastaz görülür. ([Donegan, 1992:937-939](#)). Aksillaya yayılım operabl meme kanserlerinde en önemli prognostik faktördür. Üst-dış kadranda tümörleri aksiller nodları daha çok invaze ederler. Tümör ne kadar büyükse aksiller tutulum insidansı o kadar yüksektir. Aksiller tutulum seviyesi ne kadar yüksekse, prognoz o ölçüde kötüdür ([Bomford et al., 1993 : 383-394](#)). Bu nedenle aksillanın değerlendirilmesi özellikle önem taşır. Klinik bulgular yanıltıcı olup %25 oranında yalancı pozitiflik ve %30-40 oranında yalancı negatiflik bildirilmiştir.
- c) **Hematojen Yayılım:** Sık görülen bir yayılma şekli olup sıklıkla iskelet sistemi, akciğer, karaciğer, beyin, overler, böbreküstü ve hipofiz bezlerine metastaz yapar. Henüz akciğerlere metastaz yapmadığı halde vertebralar ya da pelvik kemiklere metastaz yapabilmesi tümör hücrelerinin interkostal venler vasıtasıyla, meme ile direkt ilişkisi olan paravertebral venöz pleksus'a ulaşmış olabileceği şeklinde belirtilmektedir. Meme kanserinin iskelet metastazları kemikte osteolitik, osteoplastik veya her iki türden değişikliklere neden olabilir. Bazen yayılım memeden ayrılan lenfatikler ve cilt lenfatikleri ile göğüs duvarına, oradan da plevra ve akciğerlere olur. Pek çok hastada tanı anında subklinik lokal ve sistemik yayılım olduğu bilinmektedir. Primer tümör büyüklüğü, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ve diğer biyolojik

özellikler göz önüne alınarak mikroskobik uzak metastaz riski büyük oranda hesaplanabilir ([Hossfeld et al., 2012](#)).

## 2.6. MEME KANSERİNDE KLİNİK

Meme kanseri genelde uzun ve sinsi bir seyre sahiptir. Meme kanserli kadınların % 70 kadarında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Bu kitlelerin yaklaşık %90 'ı hastanın kendisi tarafından fark edilir. Daha nadir prezantasyon şekilleri meme ağrısı, meme başı akıntısı, erozyon, retraksiyon, büyüme, meme başının kaşınması, kızarıklık, yaygın sertlik ve büyüme ile memenin büzülmesidir. Nadiren aksiller kitle ve kolun şişmesi ilk semptom olabilir. Sırt veya kemik ağrısı, sarılık, sistemik metastazlara bağlı kilo kaybı olabilir ama bu semptomlar ilk gelişte nadir görülmektedir([Papadakis, McPhee, & Rabow, 2015](#)). Kanser nedeni ile oluşan kitlelerin büyük çoğunluğu (% 60'ı) üst-dış kadrantadır. Meme dokusunun koltuk altı uzantısında da (aksiller kuyruk) kansere rastlanır. Klinik ve laboratuvar kontrollerde bu bölge de değerlendirilmelidir. Kitle, çoğu zaman ağrısızdır ve hasta tarafından rastlantı sonucu bulunur. Kitle genelde sert ve hareketsizdir. Bazen tümör memede asimetri oluşturabilir. Meme içerisinde büyüyen tümör, Cooper bağlarını infiltre ettiğinde retraksiyona yol açar. Meme asinüslerini saran lenf damarlarına giren tümör hücreleri artarak lenf damarlarında daralmaya ve dolayısı ile lenfatik akımın yavaşlamasına yol açar. Deri kalınlaşır, kıl folikülleri içeri doğru çekilmiş gibi kalır ve bu durum deriye portakal kabuğu (*peau d'orange*) görünümü kazandırır. Bu görünüm ileri evre meme kanseri belirtisidir. Tümör hücrelerinin deri lenfatiklerini daha fazla tıkaması sonucu derinin beslenmesi bozulup, deride eritem ve ülserasyonlar oluşabilir. Bazen meme derisi lenfatikleri içindeki tümör hücreleri bulunduğu yere yerleşip çoğalmaya devam eder ve bir nodül oluşturur. Bu nodüllere satellit nodül denir. Meme başından olan akıntı meme kanserli kadınların %10 kadarında ilk belirti olabilir.

Kanserin neden olduğu meme başı akıntısının özelliği çoğunlukla tek taraflı ve kendiliğinden olmasıdır. Akıntının önemli bir özelliği de seröz, seröz-kanlı ya da kanlı oluşudur. Bu akıntıya ele gelen bir kitle de eşlik edebilir. Bu niteliği taşıyan akıntıların %8-10'unu kanserler, geriye kalanını da intra duktal papillom ve duktal ektazi oluşturmaktadır. Hastaların % 2'sinde kanser kendini önce meme başı daha sonraları areolayı da içine alabilen ekzematöz bir lezyon ve ileri dönemde ülserasyon ile gösterebilmektedir. Hastaların % 2-4'ünde kanser enflamasyon bulguları ile ortaya çıkar. Meme derisi kızarır ve kalınlaşarak portakal kabuğu görünümü alır. Lokal ısı, hassasiyet ve ağrı vardır. Eğer polikliniğe başvuran bir hastada doktor memede enfeksiyondan şüphelenir ama antibiyotiklere hızlı yanıt alınamazsa (1-2 hafta) biyopsi yapılmalıdır. Eğer meme derisinin 1/3'ünden fazlası ödemli ve biyopsi subdermal lenfatiklerin invazyonunu gösteriyorsa inflamatuvar karsinom tanısı konur. Meme polikliniklerine başvuran hastaların % 50'sinden fazlasında memede ağrı şikayeti vardır. Buna rağmen meme kanserli hastaların büyük çoğunluğuunda özellikle ilk dönemlerde ağrı olmaz. Klinik bulgu vermeyen ve yalnızca ağrı şikâyeti ile başlayan meme kanseri seyrekdir. Bu hastaların mamografilerinde küçük bir kitle saptanabilir bazen de minimal düzeyde doku distorsiyonu görülebilir.([Donegan, 1992 : 937-939](#)).

## **2.7. MEME KANSERİNDE TANIYA YÖNELİK İNVAZİV İŞLEMLER**

Meme kanserlerinde tedavi öncesi histolojik tanıda genellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi, sınırlı insizyonel biyopsi ya da geniş lokal eksizyon tekniklerinden biri veya birkaç kullanılır;

### **2.7.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB):**

Hem kistik, hem de solid kitlelerin değerlendirilmesinde faydalıdır. Kistik kitleler aspirasyonla kaybolursa ve gelen sıvıda kan bulunmazsa başka bir tedaviye gerek kalmaz. Şayet kist kaybolmaz veya tekrarlırsa, ya da solid bir kitle söz konusu ise elde edilen materyal malignite ve östrojen-progesteron reseptörleri (ER, PR)'nin

pozitifliği yönünden tetkik edilmelidir. İİAB %0-4 yanlış pozitiflik oranı ve %2-4 yanlış negatiflik oranına sahiptir. Yine de İİAB' nin negatif gelmesi kanseri ekarte ettirmez.

### 2.7.2. Core İğne Biyopsisi:

Eğer İİAB uygun değil ya da yeterli olmamışsa ve kitle 2 cm' den büyükse core iğne biyopsisi süratle tanıya götürebilir. Yanlış pozitiflik söz konusu değildir.

### 2.7.3. Açık Biyopsi:

İİAB ya da core iğne biyopsisi ile tanı konamamışsa genel ya da lokal anestezi altında açık biyopsi ve dokunun histolojik muayenesi ile %100 doğru tanıya gidilir. Alınan doku, östrojen ve progesteron reseptörü, DNA ploidi seviyesi, S - faz değerlendirilmesi ve mitotik indeks gibi önemli prognostik bilgileri tayin edebilecek yeterlilikte olmalıdır. Açık biyopsi, olguların durumlarına göre, insizyonel ya da eksizyonel biyopsi şeklinde uygulanabilir.

Tanıya yönelik olarak yukarıda bahsedilen rutin çalışmaların dışında kanda; 5' Nükleotidaz, Kalsiyum, Karsino Embriyojenik Antijen (CEA: özellikle ilerlemiş vakalarda rekürrens ve metastazların [sıklıkla hepatik metastazın] erken tespitinde önemlidir), CA 15-3 (CEA' dan daha spesifik ama daha az sensitif bir monoklonal antikor yöntemidir, aynı şekilde rekürrens, metastaz, regresyon ya da progresyon değerlendirilmesinde yararlanan bir tümör belirleyicisidir), Human Chorionic Gonodotropin (hCG) (metastazlarda %50 oranında yükselir), ferritin (hastaların %67' sinde yükselen bir serum proteindir) düzeyleri değerlendirilir.

İİAB, memedeki kitlenin değerlendirilmesinde kullanılabileceği gibi şüpheli supraklaviküler, servikal lenfadenopatileri ve akciğer, karaciğer veya subkutanöz kitleleri değerlendirmek amacıyla da uygulanabilir ([Bomford et al., 1993](#); [Perez & Brady, 1999](#)).

## 2.8. MEME KANSERİNDE GENEL TEDAVİ YAKLAŞIMI

### 2.8.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanserlerinde uygulanan cerrahi girişimler; parsiyel mastektomi (meme koruyucu cerrahi), basit (simple) mastektomi, modifiye radikal mastektomi ve standart radikal mastektomidir. Parsiyel mastektomide memedeki tümör normal doku ile birlikte geniş şekilde çıkartılır. Basit (simple) mastektomi de sadece meme dokusu çıkartılır, aksiler diseksiyon yapılmaz.

Aksiller diseksiyon esas olarak kanserin uygun şekilde evrenmesi, radyasyon ve sistemik tedavinin planlanmasında kullanılır. Aksiller lenf nodu tutulumu mevcut ise intraoperatif lenfatik haritalama ve sentinal lenf nodu biyopsisi, ana metastatik lenf nodunu belirler.

Evre IIB' ye kadar evrelendirilen meme kanserleri (evre IIB'den T3 N0 M0 hariç) erken evre meme kanseri olarak kabul edilmektedir. Erken evre meme kanserinde ana tedavi yöntemi cerrahidir. Tümörün çıkarılmasına yönelik olarak; total mastektomi ya da meme koruyucu cerrahi uygulanabilir. Meme koruyucu cerrahi (MKC) için uygun hastaların seçiminde kozmetik sonuç göz önünde bulundurulmalı ve meme/tümör oranına göre karar vermek gereklidir. Güvenli cerrahi sınır olarak > 1-2 mm kabul edilmektedir. Birbirinden uzak yerleşimli ve çok odaklı tümörler genel olarak MKC için sorun oluşturmakta ve tercih çoğunlukla mastektomi olmaktadır. Ancak iki farklı tümör odağı aynı insizyonda, tek parça halinde çıkarılabiliyorsa ve MKC'nin amacına uygun, kabul edilebilir bir kozmetik sonuç elde edilebiliyorsa; bu hastalar için de MKC bir seçenek olabilir. Mastektominin endike olduğu veya MKC için görece kontrendikasyon oluşturan durumlar şu şekilde sıralanabilir:

- a) Meme büyüklüğü (tümör büyüklüğü ile orantısız küçük ya da büyük meme),
- b) Hastanın tercihi (hastanın radyoterapi almak istememesi, uyumsuz hasta),

- c) Risk faktörleri (yaş ve aile öyküsü, BRCA-1 ve BRCA-2 genlerini taşıyan hasta),
- d) Erkek hasta,
- e) Radyoterapinin kontrendike olduğu durumlar (kollajen doku hastalıkları ve genetik bozukluklar),
- f) Gebelik (radyoterapi doğum sonrasına kadar ertelenmelidir),
- g) Büyük intraduktal komponentin varlığı,
- h) Çok odaklı veya çok merkezli tümörler,
- i) Geniş yerel eksizyon sonrasında pozitif cerrahi sınırlar ve re-eksizyonun mümkün veya uygun olmadığı durumlar,
- j) Mamografide şüpheli kalıntı mikrokalsifikasyonlar,
- k) Önceki MKC sonrasında tekrarlayan tümör,
- l) Ulaşılabilir radyoterapi merkezinin olmaması,
- m) Önceden aynı bölgeye radyoterapi uygulanmış olması.

Evre I ve II meme kanserlerinde meme koruyucu cerrahi (MKC) ve sonrasında radyoterapi (RT) son zamanlarda kabul görmeye başlayan bir kombine tedavi yöntemidir. Mastektomiye zorunlu kılan özel sebepler yoksa mastektomi ile MKC arasındaki tercihi hastanın durumu ve kişisel tercihi belirler. Opere edilebilir meme kanserli hastalar üzerinde yapılan prospektif, randomize ve kontrollü 5 çalışmada; MKC ve ardından RT uygulanan grup ile mastektomi grubu karşılaştırılmış, uzak metastaz ve genel sağkalım süresi açısından benzer sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. ([Arriagada, Lê, Rochard, & Contesso, 1996](#); [B. Fisher et al., 1995: 320, 822-828](#); [Van Dongen et al., 1992: 28A:801-5](#)).

İstatistiksel olarak en anlamlı çalışma çok merkezli Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme Projesinin B-06 (NSABP B-06) protokolü ile yapılmıştır. Bu çalışmada; MKC'ın kozmetik olarak yapılabilirdiği Evre I ve II meme kanseri olan, sonrasında RT yapılan ya da yapılmadan MKC uygulanan 1843 hasta, mastektomi grubu ile karşılaştırılmıştır. Ortalama 12 yıllık bir takip süresinden sonra, RT alan ya da almayan MKC yapılmış grup ile mastektomi grubunda hastalısız sağkalım ve genel sağkalım oranları benzer bulunmuş ancak, MKC'tan sonra RT verilmeyen grupta

lokal nüks belirgin olarak daha yüksek tespit edilmiştir ([B. Fisher et al., 1995 : 320, 820-828](#)).

MKC ve RT'nin mastektomi ile aynı sağkalım oranlarını sağlayabilmesi, bu iki yöntem arasındaki tercihin başka konularda tartışılmasına neden olmuştur. MKC'nin avantajı memenin estetik görünümünü korumasıdır. Dezavantajı ise; zaman alan, özellikle de hasta tedavi merkezinden uzakta yaşıyorsa, pahalı ve zorlukları olan RT 'yi gerektirmesidir. Ayrıca RT'nin yan etkilerinden dolayı olan yaşanabilecek mağduriyetlerdir. Şişlik, ağrı, deride pigmentasyon ve meme dokusunda fibrozis gibi.([Jacobson et al., 1995: 907-911](#); [Veronesi, Banfi, et al., 1990: 668-670](#)).

Yapılan çeşitli klinik çalışmalar; cerrahi yönetime, hastanın yaşına ve tümörün özelliklerine göre RT sonrasında; 6 ile 15 yıl içinde hastaların % 3 ile 11'inde lokal nüks ya da aynı memede ikinci bir kanser geliştiğini göstermiştir. Bu oran, sadece mastektomi ile tedavi edilenlerin göğüs duvarında görülen nüks riski ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Oysa günümüzde kemoterapi kullanımının artmasıyla birlikte bu oran da düşmüştür. NSABP'nin B-13 protokolüyle yapılan çalışmada, nüks oranının methotrexate ve 5-fluorouracil'in (5-FU) kullanılmasıyla % 13'ten % 2.6'ya; B-19 protokolüyle yapılan çalışmada ise bu ikiliye siklofosfamid (CMF) eklendiğinde % 0.6'ya düştüğü tespit edilmiştir. ER pozitif olan hastalarda, tamoksifen lokal nüks oranlarında benzer düşüşler sağlamıştır([B. Fisher et al., 1996: 1982-1992](#)).

Mamografide malign tipte kalsifikasyon kümelerinin memeye yaygın olarak dağıldığının görülmesi, multipl primer tümörlerin varlığı ya da çıkarılan dokuda tümörsüz sınırların elde edilememesi mastektomi gerektirir. Cerrahi sınırların belirgin tutulumu lokal nüks riskini artırdığından daha geniş eksizyon ya da mastektomi gerektirir([Kurtz et al., 1990: 591-598](#)). Ancak sınırlarda sadece mikroskopik tutulum varsa nüks riskinin ne olduğu konusunda çalışmalar devam etmektedir. MKC' dan sonraki nüks riskinin tümör çapı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür([Arriagada et al., 1996: 1558-1564](#); [Eberlein et al., 1990: 771-777](#)).

Tümörün kötü nükleer grade ya da yaygın intraduktal komponenti (YİK) gibi bazı mikroskopik özelliklerinin lokal nüks olasılığını artırdığı ve bu özelliklere sahip tümörlerde mastektominin ilk seçenek olması gerektiği bildirilmiştir ([Kurtz et al., 1990: 591-598](#)) ([Zafrani et al., 1989: 1645-1650](#)). Öte yandan YİK'in lokal nüksle ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların çoğunda cerrahi sınırlar iyi kontrol edilmemiş veya değerlendirilmemiştir ([Jacquemier et al., 1990 :873-876](#); [Kurtz et al., 1991 : 240-244](#)). Cerrahi sınırların iyi kontrol edildiği serilerde YİK'in lokal nüksle ilişkili olmadığı tespit edilmiştir ([Van Limbergen, Van den Bogaert, van der Schueren, & Rijnders, 1987 : 1-9](#)). YİK'in, daha çok cerrahi sınırların pozitif olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği ileri sürülmüştür ([Holland et al., 1990 : 113-118](#)). Schnitt ve ark cerrahi sınırları temiz ya da sadece fokal olarak pozitif olan ve standart MKC ile radyoterapi uygulanan hastalarda YİK varlığında bile, görülen lokal nüks oranının YİK'i olmayan hastalarla aynı olduğunu bildirmişlerdir ([Schnitt et al., 1994 : 1746-51](#)). Total mastektomi ile lumpektomi arasında bir yöntem olan kadrantektominin, lumpektomiye göre lokal kontrolü daha iyi sağlaması, daha geniş lokal eksizyonun temiz cerrahi sınır elde edilme şansını artırdığını göstermektedir ([Veronesi, Volterrani, et al., 1990 : 671-673](#))(24). Bu nedenle eksizyon tam olarak yapılmış ve temiz cerrahi sınır elde edilmişse, söz konusu histopatolojik risk faktörleri ameliyat seçimini etkilememelidir.

Kesin bir kontrendikasyon yoksa MKC'ye radyoterapi(RT) mutlaka ilave edilmelidir. MKC ile mastektominin karşılaştırıldığı NSABP çalışmasında; toplam 12 yıllık takip sonunda MKC sonrası radyoterapi alanlarda nüks % 10, almayanlarda % 35 bulunmuştur ([B. Fisher et al., 1995 : 1456-61](#)). Ancak fiziksel rahatsızlıklar radyoterapi uygulanmasına olanak vermeyebilir. Örneğin hastanın düz yatmasına, kolunu 90 derece abduksiyona getirmesine ya da elini başının altına koymasına engel olan fiziksel rahatsızlıklar radyoterapiyi zorlaştırabilir. Ayrıca gebeliği olan ya da daha önce memeye radyasyon verilmiş hastalarda radyoterapi kontrendikedir. Sistemik lupus eritematosus ve skleroderma gibi hastalıklar kısmi kontrendikasyon oluştururlar. Bu tür sorunları olan hastalara, radyoterapi verilmediğinde lokal nüks olasılığının arttığı ve bunun ancak mastektomi ile önlenebileceği mutlaka anlatılmalıdır.

Sonuç olarak Milan ve NSABP’i de içeren çok merkezli, geniş, randomize çalışmalar gösteriyor ki modifiye radikal mastektomi(total mastektomi+aksiler diseksiyon) ile parsiyel mastektomi+aksiler diseksiyon’u izleyen radyoterapi sonrasında hastaların hastaliksız ve genel sağ kalım oranları benzerdir. NSABP’nin çalışmalarında evre 1 ve 2 meme kanseri olan hastaların tedavisinde lumpektomi ile aksiller diseksiyonu takiben uygulanan radyoterapinin modifiye radikal mastektomi kadar etkili olduğu gösterilmiştir ([Papadakis et al., 2015](#)).

**Tablo 4 : Mastektomi ve MKC Yapılmış Hasta Gruplarının Karşılaştırılması**

Çalışma Grubu	Ameliyat Türü	Hasta sayısı	Takip Süresi(yıl)	Sağkalım%	Hastaliksız Sağkalım%	Lokal Nüks%	Kaynak
Veronesi ve ark. (Milan 1990)	MKC+RT	352	15	68	-	3.3	<a href="#">(Veronesi, Banfi, et al., 1990)</a>
	TM	349	15	66	-	2.3	
Fisher ve ark. (NSABP 1989)	MKC	636	8	83	64	39	<a href="#">(B. Fisher et al., 1989)</a>
	MKA+RT	629	8	84	71	10	
	TM	590	8	82	67	8	
Vandongen ve ark. (EORTC 1992)	MKC+RT	426	8	60	-	11	<a href="#">(Van Dongen et al., 1992)</a>
	TM	456	8	60	-	8	
Jacobson ve ark. (NCI 1995)	MKC+RT	121	10	77	72	5	<a href="#">(Jacobson et al., 1995)</a>
	TM	116	10	75	69	10	
Arriagada ve ark.(Gustave-Roussy Enst. 1996)	MKC+RT	88	15	73	55	9	<a href="#">(Arriagada et al., 1996)</a>
	TM	91	15	65	44	14	

NSABP = National Surgical and Adjuvant Breast Project,

EORTC = European Organization for the Research and Treatment of Cancer,

NCI = National Cancer Institute,

MKC = meme koruyucu cerrahi,

RT = radyoterapi,

TM = total mastektomi

Kaynak: ([Kaplan, Salman, Atabek, Yusufzade, & Onuk, 2002](#)).

## 2.8.2. Sistemik Tedaviler

### 2.8.2.1. Kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler

a) **Erken evre meme kanserinde kemoterapi;** Adjuvan sitotoksik kemoterapi uygulanacağı zaman, bir takım kombine kemoterapi rejimlerini düşünmek uygundur. Bu rejimler arasında şunlar yer almaktadır: Fluorourasil, doksorubisin ve siklofosfamid (FAC/CAF) veya siklofosfamid, epirubisin ve fluorourasil (CEF/FEC), doksorubisin veya epirubisin ve siklofosfamid (AC/EC), siklofosfamid, doksorubisin ve dosetaksel (TAC). Ardışık olarak paklitaksel ile birlikte AC.

Erken evre meme kanserinin tedavisinde kemoterapiyle birlikte hormonoterapi uygulamasıyla rekürrens riski ve meme kanserine bağlı ölüm oranlarında anlamlı düzeyde düşme sağlanmaktadır. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) tarafından 2005 yılında yayınlanan meta analiz sonuçlarına göre 6 aylık antrasiklin temelli polikemoterapi [5- fluorourasil, doksorubisin, siklofosfamid (FAC) veya 5-fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid (FEC) gibi] uygulaması nod durumu, östrojen reseptör (ER) durumu, tamoksifen kullanımı ve diğer tümör özelliklerinden bağımsız olarak meme kanserine bağlı ölüm oranında 50 yaş altı grupta yıllık %38, 50-69 yaş grubunda da yıllık %20 oranında azalma sağlamaktadır. Tamoksifen kullanımıyla elde edilen %31'lik yıllık mortalite azalması da eklendiğinde her iki yaş grubundaki nihai mortalite azalma oranları sırasıyla %57 ve %45'e ulaşmaktadır([Group, 2005 ; 1687-1717](#)). Bu meta analize dahil edilmeyen ancak meme kanserinin adjuvan tedavisinde yüksek etkinliğe sahip taksanlar ve aromataz inhibitörleri de eklendiğinde elde edilen mutlak kazancın daha da yüksek olması muhtemeldir.

b) **Lokal ileri evre meme kanserinde kemoterapi;** Lokal ileri evre meme kanseri tedavisinde kullanılacak en uygun kemoterapi protokolü henüz netlik kazanmış değildir. Son yıllarda ameliyat edilebilen meme kanseri çalışmalarındaki artmış patolojik yanıt nedeni ile taksan ve antrasiklin içeren rejimler daha ağırlıklı olarak kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalar genellikle evre II ve III hastaları içermektedir ve amaç hastaların meme koruyucu cerrahi için uygun hale gelebilmesidir. Diğer yandan meme kanseri olan hastaların %20'sinin tümörü 'cerb-B2' pozitifdir ve bu hastalar genellikle ileri evrelerde tanı almaktadır ve hastalık daha kısa sağkalım süresi ile seyretmektedir. Son yıllarda yapılan adjuvan tedavi çalışmalarında; transtuzumabın antrasiklinler ve taksanlarla birlikte verilmesinin hastalık yineleme riskini %50 oranında düşürdüğü görülmüştür, yerel ileri hastalıkta neoadjuvan terapi kullanımını gündeme getirmektedir ([Aydiner & Topuz, 2007](#); [SERT, 2011](#)).

National Institute of Health ( NHI)'in 200'den fazla kontrollü çalışmaya dayanarak yayınladığı konsensus raporları ve Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG)'in yürüttüğü prospektif randomize çalışmaların meta analizleri sonucu erken evre meme kanserinde sistemik tedavilerin rolü konusunda birçok sonuca ulaşılmış ve bu konudaki çalışmalar sürmektedir;

- Adjuvan kemoterapi meme kanseri nüksünü ve meme kanserinden ölüm riskini etkin bir biçimde azaltmaktadır.
- Kombine kemoterapi rejimleri tek bir ilaca göre daha üstündür.
- Adjuvan kemoterapi 50 yaşın altındaki kadınlarda daha etkin olmakla birlikte çalışılan tüm yaş gruplarında anlamlı bir yarar gösterilmiştir
- Antrasiklin içeren kombinasyonlar diğer kombinasyonlardan daha etkindir.
- Adjuvan kemoterapinin 6 aydan uzun sürmesinin ek bir yararı gösterilememiştir.
- Adjuvan kemoterapiye taksanların eklenmesi hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarını arttırmıştır.
- Antrasiklin ve taksan içeren rejimleri 3 haftada bir yerine büyüme faktörü desteği ile 2 haftada bir uygulamanın hastaliksız ve genel sağkalım oranlarını arttırdığı görülmüştür.
- Hormon reseptörü pozitif olan hastalarda adjuvan tamoksifen uygulaması nüks ve ölüm riskini yaş, tümör çapı ve lenfnodu pozitifliği gibi prognostik faktörlerden bağımsız olarak azaltmaktadır.

- Premenapozal hastalarda adjuvan over ablasyonu da meme kanseri nüksünü ve meme kanserinden ölümleri anlamlı olarak azaltmaktadır.
- Hormon reseptörü pozitif olan hastalarda tamoksifen ve adjuvan kemoterapinin birlikte kullanılması tek başına kemoterapi veya tek başına hormonal tedaviye göre daha etkindir.
- Kemoterapi ve hormonal tedavinin eş zamanlı değil önce kemoterapi sonra hormonal tedavi şeklinde ardışık kullanılması daha uygundur
- Hormon reseptörü negatif olan hastaların adjuvan kemoterapiden gördükleri yarar reseptörü pozitif hastalardan daha fazladır ([Group, 2005 ; 1687-1717](#)).

**c) Hedefe yönelik tedavi;** Meme kanserlerinin yüzde yirmisinde HER-2/neu onkogeninin aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu bulunur. HER-2/neu onkogeninin aşırı ekspresyonu ile ilişkili kötü prognoz büyük ölçüde HER-2/neu hedef tedavisinin gelişimi ile düzelmiştir. Trastuzumab, Her2-neu artmış düzeyi olan erken evre meme kanserinde hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerini uzatmaktadır. Erken evre kanserli hastalarda rutin olarak Her2-neu durumunun bakılması önerilir. Ölçüm için immünohistokimyasal (IHK) yöntem veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) kullanılabilir. Trastuzumab uygulaması için IHK 3+ veya FISH + hastalar uygun adaylardır. IHK 2+ hastalar, FISH yöntemi ile değerlendirilmeli, FISH + hastalara trastuzumab uygulanmalıdır.

Trastuzumab HER-2'nin ekstraselüler domainine karşı geliştirilmiş olan humanize bir monoklonal antikor olup, HER-2 (+) metastatik meme kanserli hastalarda haftalık ya da 3 haftada bir uygulamalarının gerek tek başına ([Baselga et al., 2005 ; 2162-71](#); [Vogel et al., 2002 ; 719- 726](#)) gerekse kemoterapi ile kombine olarak uygulandığında etkin olduğu gösterilmiştir ([Marty et al., 2005 ; 4265-74](#); [Slamon et al., 2001 ; 783-792](#)). Kemoterapiden farklı olarak trastuzumabın kendine özgü toksisitesi mevcut olup, konjestif kalp yetmezliği şeklinde izlenen kardiyotoksisite en önemli toksisitedir. Tek ajan olarak kullanıldığında kardiyotoksisite insidansı %1.4 dolayında iken özellikle antrasiklinlerle birlikte

kullanıldığında bu oran daha da artmaktadır. ([SERT, 2011](#)) Bu nedenle trastuzumab sıklıkla kardiyotoksisite insidansının fazla artmadığı taksanlarla birlikte kombine olarak kullanılmaktadır. Trastuzumab ile ilişkili kardiyotoksisitenin uzun dönem sonuçları tam olarak bilinmemekle birlikte ilacın kesilmesinden sonra giderek düzeldiği belirtilmektedir([Piccart-Gebhart et al., 2005 ; 1659-72](#); [Romond et al., 2005 ; 1673-84](#)).

### 2.8.2.2. Radyoterapi

Meme kanserinde postoperatif radyoterapi, hem lokal-bölgesel hastalığı kontrol etmek, hem rekürrensi engellemek, hem de sağ kalımı arttırmak amacı ile uygulanır. Meme koruyucu cerrahi yapıldıysa; adjuvan radyoterapi standart kabul edilir. MKC sonrası radyoterapi uygulanması ile elde edilen sağ kalım sonuçları total mastektomi ile elde edilen sağ kalım sonuçlarına benzer görünmektedir([Arriagada et al., 1996](#); [B. Fisher et al., 1995: 320, 822-828](#); [Van Dongen et al., 1992: 28A:801-5](#)). Lokal ileri evre meme kanserinde de radyoterapi standart olarak önerilmektedir. Neoadjuvan tedaviye tam yanıt alınmış olsa dahi radyoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapinin lokal nüksü azaltması avantajı yanı sıra genel sağ kalıma da katkısı olduğu gösterilmiştir. Bu grup hastalarda genellikle mastektomi sonrası göğüs duvarı ve periferik lenfatikler birlikte ışınlanmalıdır. Mastektomi sonrası radyoterapi, asıl etkisini lokal kontrolü artırarak göstermektedir.

Lokal ileri evre meme kanseri tedavisinde göğüs duvarı ışınlaması standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Pek çok olguda göğüs duvarına ek olarak periferik lenfatik ışınlama da yapılmaktadır. Ancak tüm aksilla ışınlaması yapılan olgularda aksiller diseksiyon ve radyoterapi sonrası lenfödem, ciddi bir yan etki olarak karşımıza çıkmakta ve hastanın hayat kalitesini bozabilmektedir. Bu nedenle tüm aksilla radyoterapisi ancak yetersiz diseksiyon varlığında, bazı merkezlerde de kapsül dışı yayılım varlığında önerilmektedir.

Sonuç olarak; günümüz koşullarında etkin kemoterapi varlığında dahi radyoterapi doğru zamanlama ve doğru teknikle yapıldığında; lokal kontrol, hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım avantajı sağlamaktadır ([Aydiner & Topuz, 2007](#); [SERT, 2011](#)).

### 2.8.3. Hormonoterapi

**Tablo 5 : Meme Kanserinde Kullanılan Hormonal Tedaviler**

<b>MEME KANSERİNDE KULLANILAN HORMONAL TEDAVİLER</b>	
<b>Ajan</b>	<b>Doz</b>
<b>Antiöstrojenler</b>	
Tamoksifen	20 mg/gün po
Toremifen	60 mg/gün po
<b>Aromataz inhibitörleri</b>	
<b>Nonsteroidal</b>	
Anastrozole	1 mg/gün po
Letrozole	2,5 mg/gün po
<b>Steroidal</b>	
Exemestene	25 mg/gün po
<b>Progestin</b>	
Megestrol asetat	40 mg x4/gün po
<b>LHRH agonist analog</b>	
Leuprolide	7,5 mg im/ayda bir
<b>GnRH agonist analog</b>	
Goserelin	3,6 mg sc implant/28 günde bir
Goserelin	10,8 mg implant/12 haftada bir

Adjuvan hormonal tedavi hormon reseptörü pozitif tümörlerde menopoz durumu dikkate alınmaksızın nüksü %40-50 ve mortaliteyi %25 kadar azaltmada etkindir ([Papadakis et al., 2015](#)).

Tamoksifen, selektif östrojen reseptör ailesinin bir üyesi olup östrojen reseptörlerine bağlanır ve östrojenin bağlanmasını yarışma yoluyla engeller. Tamoksifen reseptör bileşiği nükleusa taşınarak nükleik asit fonksiyonlarını etkiler. Tümör DNA sentezi yavaşlar, tümör tarafından sekrete edilen çeşitli büyüme faktörleri azalır, hücre proliferasyonu inhibe olur ([Group, 2005](#)).

Tamoksifenin cis ve trans izomerleri mevcuttur. Trans izomeri antiöstrojenik ve cis izomeri östrojenik aktiviteye sahiptir. Bu nedenle tamoksifen zayıf östrojenik aktiviteye sahip bir bileşiktir. Bu östrojenik etki nedeni ile postmenopozal kadınlarda LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyini düşürerek kardiyovasküler

mortaliteyi azaltıcı ve postmenopozal kadınlarda osteoporozu önleyici etkileri mevcuttur ([Clemons, Danson, & Howell, 2002 ; 165-80](#)).

2012 yılında raporlanan adjuvan tamoksifen uzun ve kısa dönem karşılaştırılması(ATLAS) 5 ile 10 yıl karşılaştırdığı çalışmaya kadar geleneksel rejim tamoksifen 5 yıl kullanılması yönündeydi. Bu çalışmada, tamoksifen 10 yıl kullanılan kadınlarda hastaliksız ve genel sağkalım anlamlı olarak düzeldi([Christina Davies et al., 2013 ; 805-16](#)).

Bu sonuçlar etkileyici olsa da uzun süreli tamoksifen kullanımının klinik uygulamaları ele alınmalıdır. Sekonder uterin kanserler, venöz tromboembolik olaylar gibi tamoksifen kullanımının riskleri göz önünde bulundurularak hastaya göre değerlendirilmelidir. ER ve PR pozitif tümörlü premenopozal kadınlarda over ablasyonu adjuvan sistemik tedaviye benzer faydalar sağlayabilir([Papadakis et al., 2015](#)).

Over ablasyonu, premenopozal erken evre meme kanserli hastalarda hormon duyarlı tümörlerde bir alternatif tedavi olarak önerilmektedir ([Goldhirsch et al., 2003](#)). Over ablasyonu amacıyla bilateral ooferektomi, her iki overe radyasyon uygulaması ya da GNRHa ve LHRHa' ları kullanılabilir.

GN-LHRH analogları hipotalamik-hipofiz-over aksını indirek yolla etkileyerek östrojen üretimini azaltır. Normalde LHRH' nın hipotalamustan pulsatil salınımı sonucu hipofizden gonadotropin salınımı olur. Bunun sonucunda overlerden östradiol salgılanır. LHRH analogları LHRH' nın kendisinden daha hızlı şekilde pitüiter LHRH reseptörlerine bağlanır. LHRH analoglarının kronik uygulanması ile pitüiter LHRH reseptörlerinde down regülasyon olur. Gonadotropin sekresyonu indirek şekilde baskılanıp ve overde steroid üretimi durur. Medikal over supresyonunun avantajı ayaktan uygulanan basit bir tedavi olması ve tamamen geri dönüşümlü olabilmesidir. Böylece fertilitte korunabilmektedir. Ayrıca direkt antitümör etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Dezavantajı ise ilacın kesilmesi ile östrojenin hızla yükselerek tümör hücrelerini stimüle edebilmesidir. Ayrıca uzun dönemde osteoporoz,

hiperkolesterolemi gibi semptomlara yol açmasıdır ([Goldhirsch & Gelber, 1996 ; 494-505](#); [Jonat et al., 2002 ; 4628-35](#); [Limonta, Marelli, & Moretti, 2001 ; 709-720](#)).

40 yaşından daha genç tanı alan hormon pozitif meme kanserli kadınlarda tamoksifenin 5 yıl kullanımının 15 yıllık takiplerinde yararları irdelenmiş olup tamoksifen kullanan kadınların hastalıksız sağ kalımının %10.6 daha iyi olduğu görülmüştür. Hastalık nedeniyle mortalitenin tamoksifen kullanmayanlarda %35.9 iken tamoksifen kullanan kadınlarda bu oranın %25,3 olduğu tespit edilmiştir. Yani tamoksifen kullanımı ile genel sağ kalımda %10.3 artış sağlanmıştır([C Davies et al., 2011 : 771-84](#)).

Overyan ablasyonun Tamoksifen ile kullanımının (veya ovaryan ablasyon ile AI ler) her birinin tek başına kullanımından daha etkin olduğu kesin belli değildir. Premenopozal hastalardaki Zoladex çalışmasının(ZIPP) Stockholm alt grubunda, 927 premenopozal kadına 2 yıl süreyle rastgele goserelin, tamoksifen veya ikisinin kombinasyonu verildi veya hiçbir endokrin tedavisi verilmedi. 12.3 yıllık ortalama takipte, bu alt çalışma gösterdi ki goserelin ve tamoksifenin her biri, kontrol ve tamoksifenle karşılaştırıldığında hormon pozitif meme kanseri rekürrens riskini anlamlı derecede azaltmıştır, ama goserelin ve tamoksifen kombinasyonu, her iki ilacın tek başına kullanılmasından üstün değildir([Papadakis et al., 2015](#)).

**SOFT** çalışmasında; medyan takip süresi 5.6 yıl olup nod pozitif olan 1018 hastaya yalnızca tamoksifen tedavisi, nod pozitif olan 1015 hastaya ise tamoksifen+ovarial supresyon tedavisi uygulanmış. 5 yıllık PSK yalnızca tamoksifen alan grupta %84.7 iken tamoksifen+ovarial supresyon yapılan grupta 5 yıllık PSK %86.6 olarak tespit edilmiş.(HR,0.83; %95 CI, 0.66-1.04; p=0.10)

Gene bu çalışmada 5 yıllık GSK yalnızca tamoksifen alan grupta %95.1, tamoksifen+ovarial supresyon yapılan grupta %96.7 olarak tespit edilmiştir.(HR, 0.74; %95 CI, 0.51-1.09; p=0.13).Sonuçta tamoksifen ve GNRH kullanımının yalnız tamoksifen kullanımına anlamlı bir fayda sağlamadığı tespit edilmiştir( [Francis et al., 2015: 436-46](#)).

**EBCTCG** çalışmasında pT1-2 ve pN0-2a (<10 pozitif lenf nodu) olan ve 5 yıl adjuvan endokrin tedavi alan ve adjuvan endokrin tedavi almayan hastalarda 5 yıllık rekürrens durumu araştırılmış. pT1N0(düşük patolojik evre) olan hastaların 5-20 yıllık takip sürelerinde %14 ünde rekürrens saptanırken pT2N2a olan hastaların yaklaşık yarısında rekürrens saptanmış. Bu çalışmayla yüksek riskli patolojik faktörü olan hormon pozitif meme kanserli hastalarda adjuvan endokrin tedavi verilmesinin verilmemesine göre yararı olduğu saptanmış.([Pan et al., 2016 : 34](#)).

Biz bu çalışmada; GNRH analogu ve tamoksifen kombinasyonunun gerçek hayatta hastalara bir sağkalım farkı sağlayıp sağlamadığını değerlendirmek istedik.

### **3. MATERYAL ve METOD**

#### **3.1. HASTALARIN SEÇİMİ**

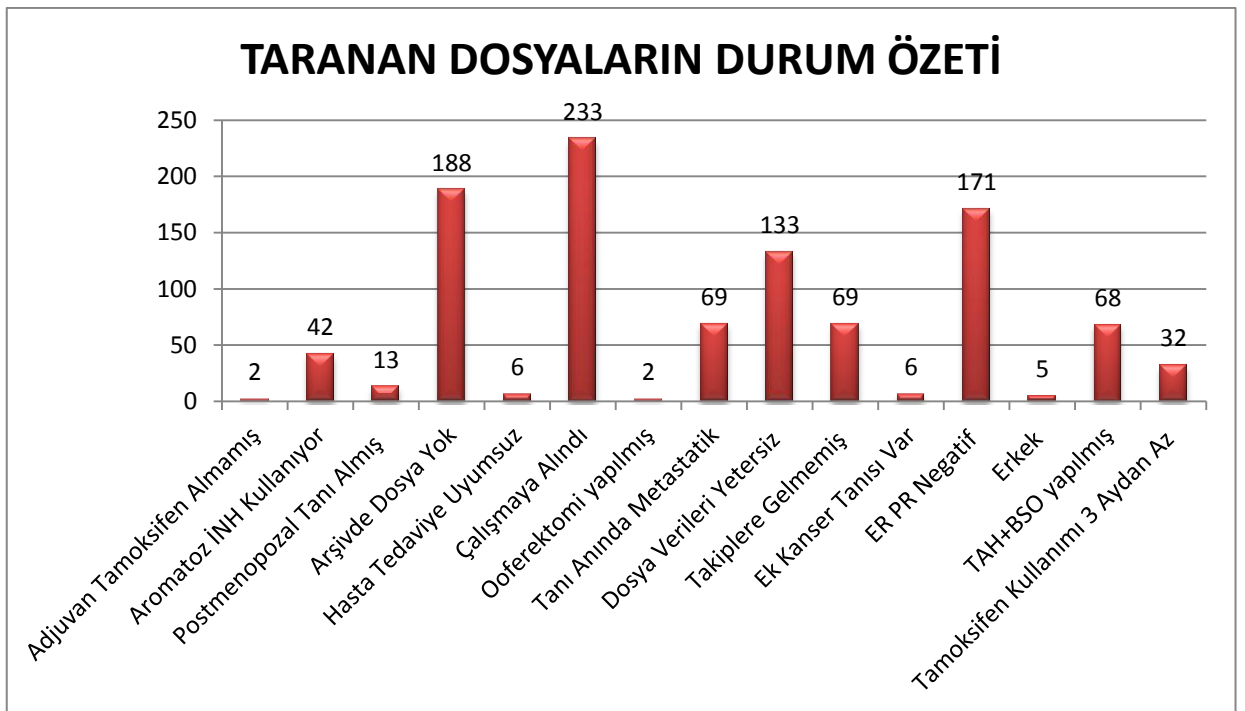
Çalışma için, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.12.2014 tarihli 2014-61 karar sayılı etik kurul izni alınmıştır.

Ocak 2004'ten Aralık 2016 tarihine kadar Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Onkoloji polikliniğine başvurmuş 50 yaş altındaki premenopozal hormon pozitif metastatik olmayan meme kanserli 1039 hasta dosyası retrospektif olarak taranmıştır.

Taranan dosyalardan 2 tanesinin adjuvan tamoksifen tedavisi almadığı, 42 tanesine hormonal tedavi olarak direk aromataz inhibitörü başlandığı, 13 tanesinin postmenopozal tanı aldığı, 6 tanesinin tedaviye uyumsuz olduğu, 2 tanesine ooferektomi yapıldığı, 69 tanesinin tanı anında metastatik olduğu, 133 tanesinde dosya verilerinin yetersiz olduğu, 69 tanesinin takiplere gelmediği, 6 tanesinde meme ca' ya ek olarak bir ca tanısı olduğu, 171 tanesinde ER-PR negatif olduğu, 5 tanesinin erkek olduğu, 68 tanesine tah+bso yapılmış olduğu ve 32 tanesinde tamoksifen kullanımının 3 aydan az olduğu tespit edilmiş olup, bu hastalar çalışma kapsamının dışında tutulmuştur. Özet hali Tablo-6' da sunulmuştur. Ek olarak tanı alan 188 hastanın arşivde dosyası bulunamadığı için çalışmaya dahil edilememiştir.

Çalışma kriterlerine uygun oldukları tespit edilen 239 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenip değerlendirildiğinde verileri istatistik sonuçlarını etkileyecek oranda eksik olan 6 hasta değerlendirme dışında bırakılarak, toplam 233 hastanın dosya bilgileri ve verileri bu çalışma için kullanılmıştır.

**Tablo 6 : Taranan Dosyaların Durum Özeti**



### 3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma kapsamına giren hastaların onkoloji poliklinik dosyaları retrospektif olarak tarandı. Taranan her bir dosyada hastanın;

- Tanı yaşı,
- Vücut kitle indeksi,
- Kanser histolojisi(atipik medüller karsinom, inflamatuvar karsinom, invaziv ductal, invaziv lobüler, komedokarsinom, nöroendokrin tümör, tubuler karsinom, müsinöz karsinom, apokrin karsinom, miks karsinom: ductal+lobüler),
- Operasyon tipi(mkc yada mrm ),
- Tümör çapı (milimetrik),
- Tutulan pozitif lenf nodu sayısı,
- Bilateralite,
- T ve N evreleri,
- Operasyon tarihi,
- Neoadjuvan kemoterapi alıp almadığı,
- Adjuvan kemoterapi(antrasiklin, taksan) ve radyoterapi alıp almadığı,
- ER-PR cerb2 pozitif negatiflik durumu,
- Transtuzumab alıp almadığı,
- Hormonal tedavi başlama tarihi,
- Tamoksifen ve tamoksifen+ gnrh analogu alma durumu,
- Hormonal tedavileri toplamda aldığı süre,
- Tedavi süresince nüks yada metastaz gelişme durumu,
- Nüks ve metastaz gelişme tarihleri,
- Hormonal tedavi kesme nedeni(metastaz, komplikasyon, tedavi süresi tamamlanması, aromataz inh ne geçilmesi, gebelik, hastanın tedaviyi yarım bırakması),
- Hayatta ve ölüm durumu,

- Hastaların hastalık açısından son durumları,(hastalıklı hayatta, hastaliksız hayatta, exitus),
- KT sonrası mens görüp görmedikleri,
- Uzak organ metastazı gelişim yerleri kaydedildi.

### 3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, yüzde, medyan ve yüzdelerin gruplar arasında karşılaştırılmasında “kikare testleri” kullanıldı. Sağkalım analizleri için “kaplan-meier, cox regresyon testleri” kullanıldı. Sağkalım değerlendirmesi yapılırken ilk tarihin hesaplanmasında hormonal tedaviye başlama tarihi baz alındı. Progresyonsuz sağkalım (PSK) hesaplanmasında nüks ya da ilk metastaz gelişme tarihinden hormonal tedaviye başlama tarihi çıkarıldı. Genel sağkalım (GSK) hesaplanmasında ise exitus ya da son görülme tarihinden hormonal tedaviye başlama tarihi çıkarıldı. Sağkalım karşılaştırmalarında “logrank anlamlılık testi” uygulandı. Anlamlı p değeri olarak  $<0.05$  kabul edildi. İstatistiki verilerin hesaplanabilmesi için SPSS 20 programı kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesinde 2004-2016 yılları arasında meme kanseri nedeniyle opere edilip adjuvan hormonal tedavi alan taranan 1039 hastanın 233’ü çalışmaya dahil edildi.

### 4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER

Analizleri yapılan 233 kadın meme kanseri olgusundan 95 olguya adjuvan hormonal tedavi olarak yalnızca tamoksifen (TAM) verilirken, 138 olguya ise tamoksifen ile birlikte GNRH analogu (TAM+GNRH) tedavisi uygulandı. TAM grubunun medyan takip süresi 52 ay iken (min:5 ay - max:199 ay) TAM+GNRH grubunun 57 ay (min:3 ay – max:177 ay) olarak tespit edildi. TAM grubuna medyan

33 ay tamoksifen tedavisi uygulanırken, TAM+GNRH grubuna 24 ay adjuvan hormonal tedavi kombinasyonu uygulandı. Modifiye radikal mastektomi yapılan hasta grubuna GNRH analogunun daha fazla eklendiği tespit edildi (%63 & %39, p=0,006). Lenf nodu metastazı var olan gruba istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla GNRH analogu uygulandığı tespit edildi. (%64 & %51, p=0,035) Taxan bazlı adjuvan kemoterapi alan gruba istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla GNRH analogu uygulandığı tespit edildi. (%70 & %44, p<0,001) HER-2 pozitif olan gruba istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla GNRH analogu uygulandığı tespit edildi. (%75 & %54, p=0,004) Adjuvan tedavide trastuzumab uygulanan gruba istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla GNRH analogu uygulandığı tespit edildi. (%80 & %54, p<0,001) Adjuvan kemoterapi sonrası menstrüasyon gören gruba istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla GNRH analogu uygulandığı tespit edildi. (%80 & %47, p<0,001) Takiplerinde kemik metastazı olmayan gruba istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla GNRH analogu uygulandığı tespit edildi. (%63 & %47, p=0,034) (Tablo 7). Yan etki profili olarak taranan dosyalarda hastaların 2 tanesinde tamoksifene bağlı keft yüksekliği, 2 tanesinde tamoksifene bağlı mikrotrombüs sonucunda serebrovaskuler olay gelişimi, 1 tanesinde tamoksifene bağlı derin ven trombüsü gelişimi, 2 tanesinde tamoksifene bağlı aşırı vaginal kanama, 3 tanesinde tamoksifene bağlı endometrial hiperplazi, 2 tanesinde terleme, sıcak basması gibi menopozal semptomlar olduğu belirtilmiş. Yan etki profili olarak GNRH analoglarına ait veri olmadığı için dosyalarda tespit edilemedi.

**Tablo 7 : Tanımlayıcı İstatistikler**

	<b>TAM (n=95)</b>	<b>TAM+GNRH (n=138)</b>	<b>TOTAL (n=233)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (medyan)</b>	45	38	40 (23-53)	
<b>Histopatoloji</b>				
Atipik meduller karsinom	2(%67)	1(%33)	3(%100)	0,375
inflatuar karsinom	1(%50)	1(%50)	2(%100)	
invaziv duktal karsinom	76(%38)	124(%62)	200(%100)	
invaziv lobuler karsinom	9(%56)	7(%44)	16(%100)	
komedokarsinom	2(%100)	0	2(%100)	
nöroendokrin tm	1(%100)	0	1(%100)	
tubuler karsinom	0	1(%100)	1(%100)	
mikst karsinom (ductal+lobüler)	3(%60)	2(%40)	5(%100)	
müsinöz karsinom	1(%50)	1(%50)	2(%100)	
apokrin karsinom	0	1(%100)	1(%100)	
<b>Operasyon Tipi</b>				
Meme koruyucu cerrahi	22 (%61)	14 (%39)	36 (%100)	<b>0,006</b>
Modifiye radikal mastektomi	73 (%37)	124 (%63)	197 (%100)	
<b>Bilateralite</b>				
Bilateral	1 (%14)	6 (%86)	7 (%100)	0,145
Unilateral	94 (%42)	132 (%58)	226 (%100)	
<b>Metastatik lenf nodu sayısı (ortalama)</b>	4,1	3,3	3,6	0,32
<b>Evre T</b>				
T1	35 (%43)	47(%57)	82(%100)	0,128
T2	54(%44)	69(%56)	123(%100)	
T3	5(%19)	21(%81)	26(%100)	
T4	1%50)	1(%50)	2(%100)	
<b>Evre N</b>				
N0	40(%49)	41(%51)	81(%100)	0,076
N1	25(%32)	54(%68)	79(%100)	
N2	15(%35)	28(%65)	43(%100)	
N3	15(%50)	15(%50)	30(%100)	
<b>Evre T</b>				
T1	35 (%43)	47(%57)	82(%100)	0,382
T1 ve üzeri	60(%40)	91(%60)	151(%100)	
<b>Metastatik lenf nodu</b>				
Yok	40(%49)	41(%51)	81(%100)	<b>0,035</b>
Var	55(%36)	97(%64)	152(%100)	
<b>Neoadjuvan tedavi</b>				
Aldı	8 (%42)	11(%58)	19(%100)	0,504
Almadı	83(%40)	127(%61)	210(%100)	
<b>Antrasiklin bazlı adjuvan tedavi</b>				
Aldı	83(%39)	129(%61)	212(%100)	0,346
Almadı	8(%47)	9(%53)	17(%100)	
<b>Taxan bazlı adjuvan tedavi</b>				
Aldı	43(%30)	101(%70)	144(%100)	<b>&lt;0,001</b>
Almadı	48(%57)	37(%44)	85(%100)	

**Tablo 7(devamı) : Tanımlayıcı İstatistikler**

	<b>TAM (n=95)</b>	<b>TAM+GNRH (n=138)</b>	<b>TOTAL (n=233)</b>	<b>P</b>
Adjuvan tedavi				
Aldı	87(%39)	135(%61)	222(%100)	0,170
Almadı	5(%63)	3(%37)	8(%100)	
Adjuvan radyoterapi				
Aldı	73(%38)	118(%62)	191(%100)	0,149
Almadı	19(%49)	20(%51)	39(%100)	
HER-2 pozitifliği				
Pozitif	14(%25)	42(%75)	56(%100)	<b>0,004</b>
Negatif	81(%46)	96(%54)	177(%100)	
Trastuzumab				
Aldı	10(%20)	40(%80)	50(%100)	<b>&lt;0,001</b>
Almadı	85(%46)	98(%54)	183(%100)	
Son durum				
Exitus	25(%54)	21(%46)	46(%100)	<b>0,028</b>
Hayatta	70(%37)	117(%63)	187(%100)	
Nüks ya da metastaz gelişme durumu				
Henüz gelişmedi	58(%38)	95(%62)	153(%100)	0,138
Gelişti	37(%46)	43(%54)	80(%100)	
Kemoterapi sonrası menstrüasyon				
Görüyor	16(%20)	63(%80)	79(%100)	<b>&lt;0,001</b>
Görmüyor	57(%53)	50(%47)	107(%100)	
Akciğer metastazı				
Var	14(%54)	12(%46)	26(%100)	0,110
Yok	81(%39)	126(%61)	207(%100)	
Kemik metastazı				
Var	27(%53)	24(%47)	51(%100)	<b>0,034</b>
Yok	68(%37)	114(%63)	182(%100)	
Karaciğer metastazı				
Var	10(%37)	17(%63)	27(%100)	0,420
Yok	85(%41)	121(%59)	206(%100)	
Beyin metastazı				
Var	3(%60)	2(%40)	5(%100)	0,329
Yok	92(%40)	136(%60)	228(%100)	

## 4.2. SAĞKALIM ANALİZLERİ

### 4.2.1. Hastalısız Sağkalım (HSK) Analizleri

TAM grubunun medyan HSK'sı 67.8 ay iken TAM+GNRH grubunun 110.6 olarak daha fazla tespit edildi. Fakat istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,107$ ) (Şekil 2). Cerrahi sonrası evrelemede metastatik lenf nodu tespit edilen hastaların HSK değeri medyana henüz ulaşmadığından belirlenemedi. Fakat metastatik lenf nodu olan hastaların ortalama HSK değeri 128 ay iken olmayan hastaların 95 olarak bulundu ( $p<0,001$ ) (Şekil 4). Cerrahi sonrası T evrelemede evresi T1 olan hastaların HSK değeri medyana henüz ulaşmadığından belirlenemedi. Fakat evresi T1 olan hastaların ortalama HSK değeri 88 ay iken evresi T1'den ileri olan hastaların 105 ay olarak bulundu ( $p<0,031$ ) (Şekil 3). Evresi daha ileride olan bu hastalarda HSK'nın daha fazla olmasının nedenleri diğer parametreler değerlendirilerek incelendi. T1'den daha ileri evrede olan hastalarda lenf nodu metastazının daha fazla olduğu (%72 & % 52,  $p=0,002$ ) ve bu hastalara da daha fazla GNRH analogu tedaviye eklendiği tespit edildi (%64 & % 51,  $p=0,035$ ) (Tablo 7). Kemoterapi sonrası menstrüasyon gören hastalarda medyan HSK değerine ulaşamadı. Fakat menstrüasyon gören hastaların ortalama HSK değeri 147 ay iken görmeyen hastaların 72 ay idi ( $p<0,001$ ) (Tablo 8). Kemoterapi sonrası menstrüasyon gören hastaların hem GSK hem de HSK değerlerinin daha fazla olması durumu diğer parametreler değerlendirilerek incelendi. Kemoterapi sonrası menstrüasyon gören hastalara daha fazla GNRH verildiği tespit edildi ( $p=0,80$  & % 47,  $p<0,001$ ) (Tablo 7) (Şekil 5).

HSK analizlerinde anlamlı faktörler univariate cox regresyon analizleriyle değerlendirildi. Metastatik lenf nodu varlığı, kemoterapi sonrası menstrüasyon görme durumu ve T evresi HSK ile ilişkili olarak tespit edildi. İlişkili faktörler multivariate cox regresyon analizleriyle değerlendirildiğinde kemoterapi sonrası menstrüasyon görmek ve metastatik lenf nodu yokluğunun HSK'ı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumlu etkilediği tespit edildi (Tablo 9).

#### 4.2.2. Genel Sağkalım (GSK) Analizleri

TAM grubunun medyan GSK'sı 95 ay iken TAM+GNRH grubunun medyan GSK değerine ulaşamadı ( $p=0,041$ ) (Şekil 8). Fakat ortalama GSK değerleri TAM grubunun 127 ay iken, TAM+GNRH grubunun 134 ay olarak daha fazla olduğu görüldü. Cerrahi sonrası evrelemede metastatik lenf nodu tespit edilmeyen hastaların GSK değeri medyana henüz ulaşmadığından belirlenemedi. Fakat metastatik lenf nodu olmayan hastaların ortalama GSK değeri 135 ay iken olan hastaların 130 olarak bulundu ( $p=0,031$ ) (Şekil 9). Neoadjuvan tedavi almayan hastaların GSK değeri medyana henüz ulaşmadığından belirlenemedi. Neoadjuvan tedavi alan hastaların ortalama GSK değeri 90 ay iken almayan hastaların 150 ay olarak daha fazla olduğu görüldü. ( $p=0,017$ ). Neoadjuvan tedavi almanın olumsuz bir durum olduğu tespit edilmesi üzerine diğer parametreler değerlendirilerek incelendi. Neoadjuvan tedavi alan ve almayan hastalarda TAM+GNRH kullanım dağılımının benzer olduğu tespit edildi (%58 & % 60,  $p=0,504$ ). Neoadjuvan tedavi almayanlarda antrasiklin adjuvan tedavide kullanımının anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi (%93 & %76,  $p=0,04$ ). Neoadjuvan tedavi almayanlarda taksanın adjuvan tedavide kullanımının anlamlı olarak daha az tespit edildi (%88 & %98,  $p=0,008$ ). Neoadjuvan tedavi alan ya da almayan hastalar arasında HER-2 pozitifliği açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,129$ ). Kemoterapi sonrası menstrüasyon gören hastalarda medyan GSK değerine ulaşamadı. Fakat menstrüasyon gören hastaların ortalama GSK değeri 171 ay iken görmeyen hastaların 100 ay idi ( $p<0,001$ ) Akciğer metastazı gelişmeyen hastaların GSK değeri medyana henüz ulaşmadığından belirlenemedi. Fakat akciğer metastazı gelişen hastaların ortalama GSK değeri 85 ay iken gelişmeyen hastaların 150 olarak bulundu ( $p<0,001$ ) (Şekil 6). Kemik metastazı gelişmeyen hastaların GSK değeri medyana henüz ulaşmadığından belirlenemedi. Fakat kemik metastazı gelişen hastaların ortalama GSK değeri 79 ay iken gelişmeyen hastaların 177 olarak bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 8)(Şekil 7).

GSK analizlerinde anlamlı faktörler univariate cox regresyon analizleriyle değerlendirildi. Kemik metastazı varlığı, akciğer metastazı varlığı, neoadjuvan tedavi kullanımı, metastatik lenf nodu varlığı ve adjuvan hormonal tedavi parametreleri GSK ile ilişkili olarak tespit edildi. İlişkili faktörler multivariate cox regresyon

analizleriyle değerlendirildiğinde kemik metastazı yokluğu ve akciğer metastazı yokluğunun GSK'ı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumlu etkilediği tespit edildi(Tablo 10).

**Tablo 8 : Genel Sağkalım (GSK) Ve Hastalısız Sağkalım (HSK) Analizleri**

Gruplar	HSK (GA) Medyan Ay	GSK (GA) Medyan Ay
<b>Hormonal tedavi grubu</b>		
TAM	67,8 (49,9-85,8)	95 (...)
TAM+GNRH	110,6 (89,7-131,5)	...
p	0,107	<b>0,041</b>
<b>Metastatik Lenf Nodu</b>		
Var	...	126 (...)
Yok	67,9 (49,7-86,2)	...
p	< <b>0,001</b>	<b>0,031</b>
<b>Operasyon Tipi</b>		
Meme koruyucu cerrahi	...	...
Modifiye radikal mastektomi	102,2 (75,4-128,9)	...
p	0,361	0,401
<b>Evre T</b>		
T1	...	126
T1 ve üzeri	77 (45,5-108,5)	...
p	<b>0,031</b>	0,060
<b>Neoadjuvan tedavi</b>		
Aldı	67,8 (31,8-103,9)	84,6 (60,3-108,9)
Almadı	107 (...)	...
p	0,079	<b>0,017</b>
<b>Antrasiklin bazı adjuvan tedavi</b>		
Aldı	102,2 (74,5-129,9)	...
Almadı	...	101,9 (18,4-185,5)
p	0,642	0,819
<b>Taksan bazı adjuvan tedavi</b>		
Aldı	77 (45,2-108,8)	126 (...)
Almadı	107,4 (...)	...
p	0,245	0,560
<b>HER-2 pozitifliği</b>		
Pozitif	102,2 (26-178,4)	...
Negatif	95,8 (68,8-122,9)	...
p	0,801	0,821
<b>Kemoterapi sonrası menstrüasyon</b>		
Görüyor	...	...
Görmüyor	55,4 (37,6-73,1)	94,1 (72,1-116,1)
p	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>
<b>Akciğer metastazı</b>		
Var		65,9 (52,1-79,8)
Yok		...
p		< <b>0,001</b>
<b>Kemik metastazı</b>		
Var		74,9 (64,7-85,1)
Yok		...
p		< <b>0,001</b>

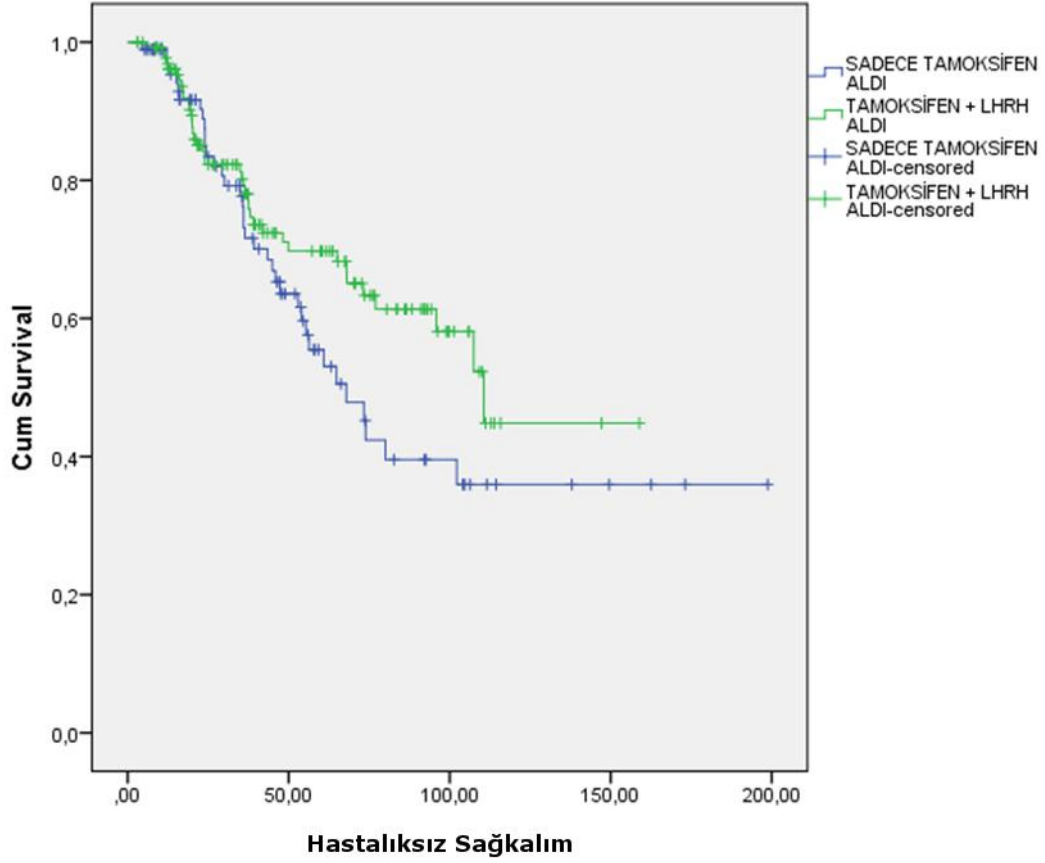
**Tablo 9 : Hastaliksız Sağkalımı (HSK) Etkileyebilecek Parametrelerin Cox-Regresyon Analiziyle Univariate Ve Multivariate Analizleri**

Parametreler	PSK					
	Univariate			Multivariate		
	HR	95 % CI	P	HR	96 % CI	P
<b>Metastatik Lenf Nodu (var/yok)</b>	0,29	0,16-0,54	<b>&lt;0,001</b>	0,36	0,17-0,74	<b>0,005</b>
<b>Kemoterapi sonrası menstrüasyon (görüyor/görmüyor)</b>	0,27	0,14-0,49	<b>&lt;0,001</b>	0,31	0,17-0,57	<b>&lt;0,001</b>
<b>T evresi (T1/T1 üzeri)</b>	0,57	0,34-0,95	<b>0,033</b>			
<b>Adjuvan hormonal tedavi (TAM/TAM+GNRH)</b>	0,69	0,44-1,08	0,109			

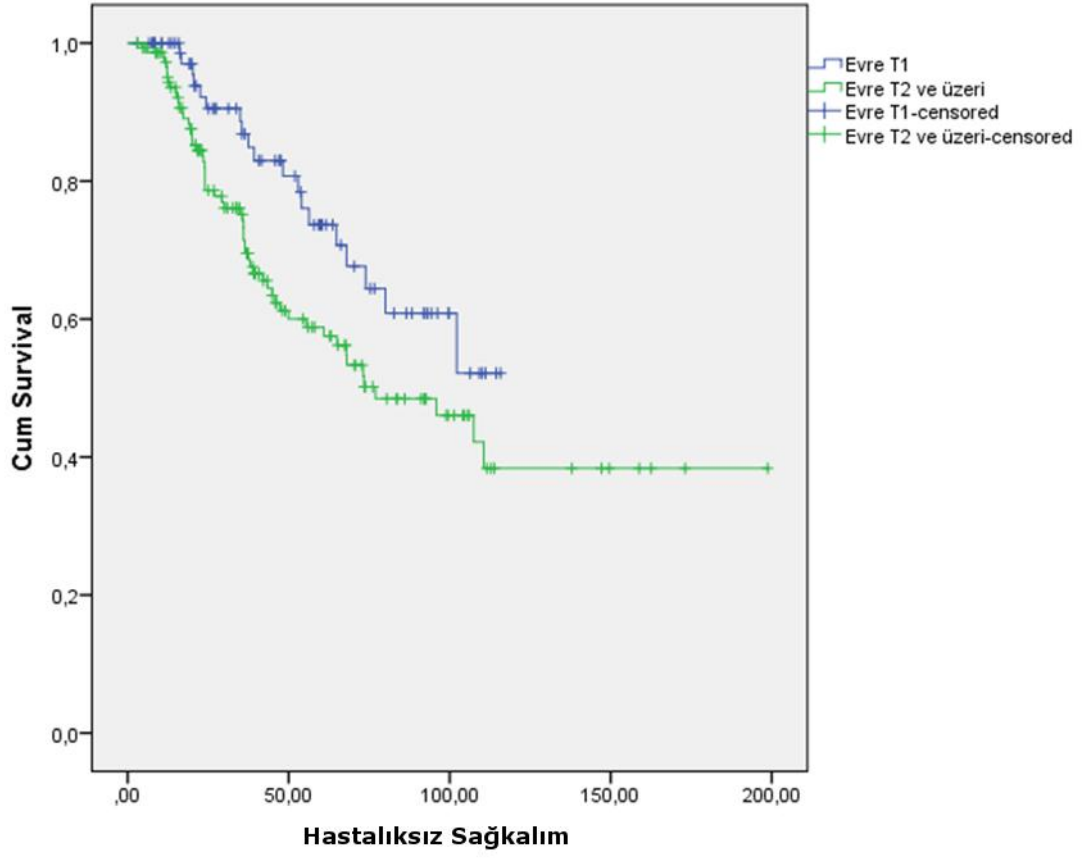
**Tablo 10 : Genel Sağkalımı (GSK) Etkileyebilecek Parametrelerin Cox-Regresyon Analiziyle Univariate Ve Multivariate Analizleri**

Parametreler	GSK					
	Univariate			Multivariate		
	HR	96 % CI	P	HR	97 % CI	P
<b>Kemik metastazı (var/yok)</b>	0,15	0,07-0,28	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,18</b>	<b>0,08-0,38</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Akciğer metastazı (var/yok)</b>	0,25	0,13-0,45	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,4</b>	<b>0,21-0,78</b>	<b>0,007</b>
<b>Neoadjuvan tedavi (aldı/almadı)</b>	0,41	0,19-0,87	<b>0,021</b>			
<b>Metastatik Lenf Nodu (var/yok)</b>	0,44	0,2-0,94	<b>0,036</b>			
<b>Adjuvan hormonal tedavi (TAM/TAM+GNRH)</b>	0,55	0,3-0,98	<b>0,044</b>			
<b>Kemoterapi sonrası menstrüasyon (görüyor/görmüyor)</b>	0,22	0,07-0,71	<b>0,011</b>			

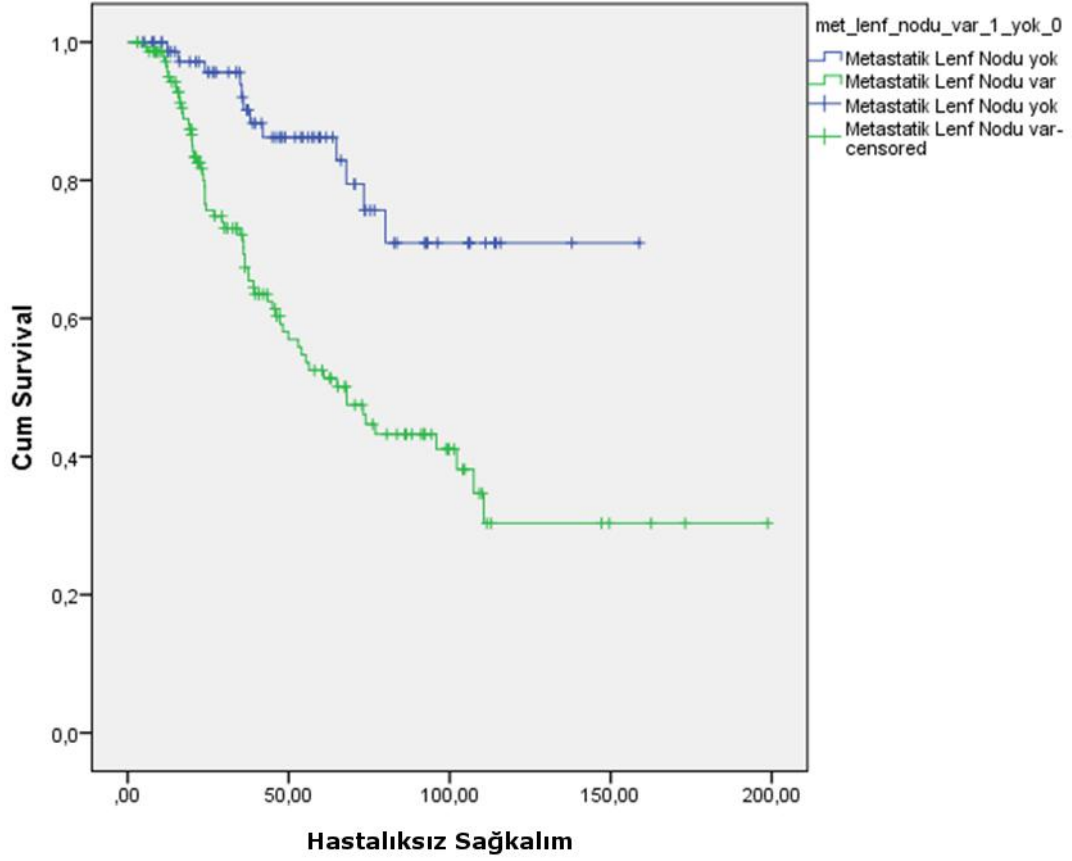
**Şekil 2 : Adjuvan Hormonal Tedavi Olarak Sadece Tamoksifen Alan Hastalar İle Tamoksifene Ek Olarak GNRH Analöğü Alan Hastaların Hastaliksız Sağkalımlarının Karşılaştırılması**



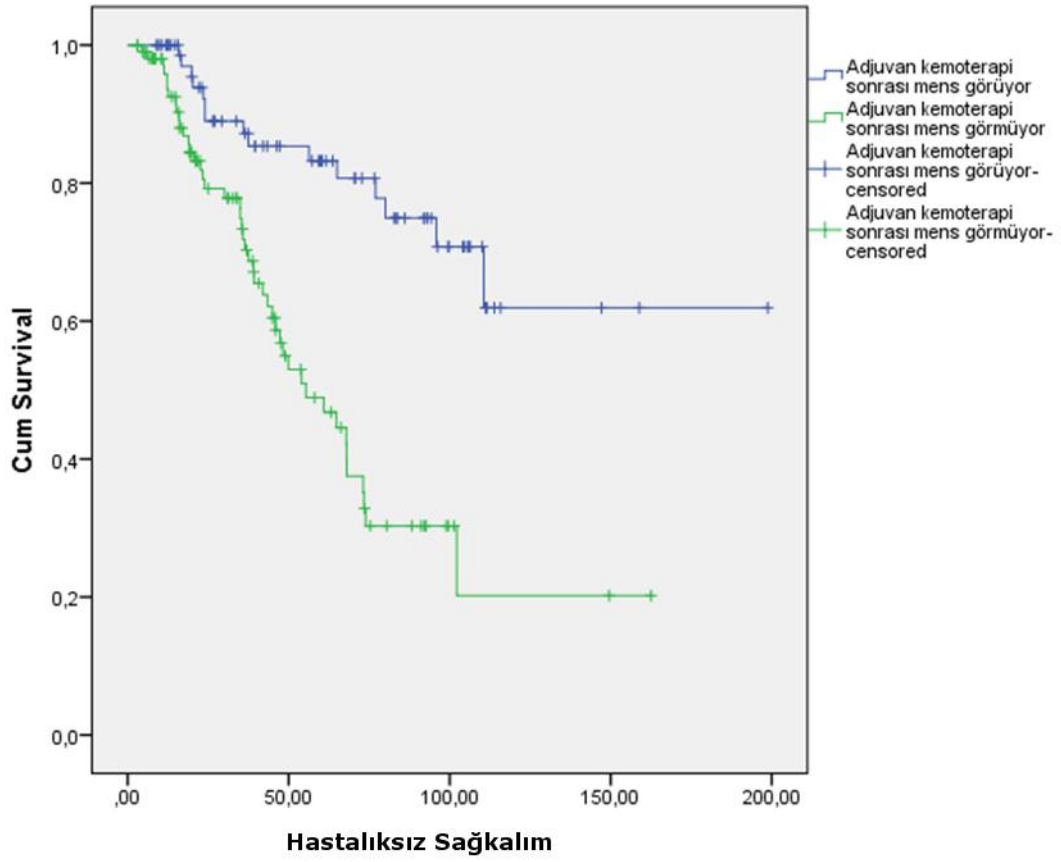
**Şekil 3 : Evre T1 ve T1'den Daha İleri Evrede Tümörü Olan Hastaların Hastaliksız Sağkalımlarının Karşılaştırılması**



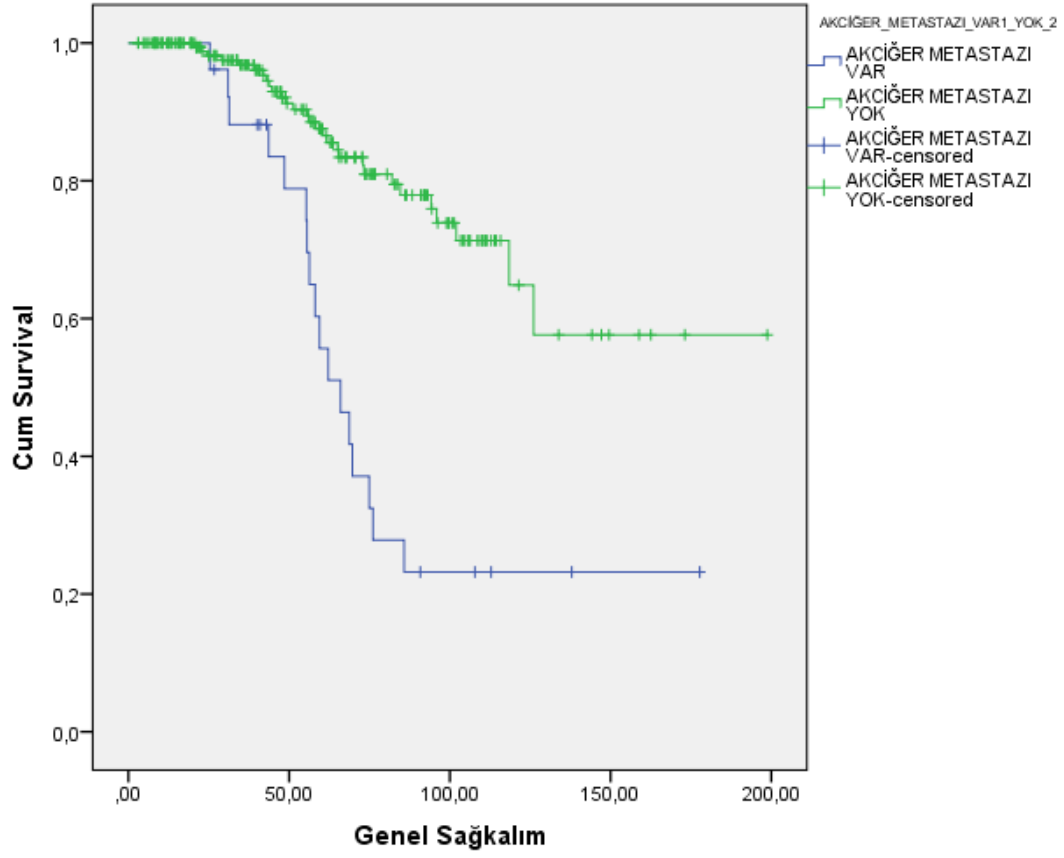
**Şekil 4 : Operasyon Sonrası Evrelerin Değerlendirilmesinde Metastatik Lenf Nodu Olan ve Olmayan Hastaların Olan Hastaların Hastaliksız Sağkalımlarının Karşılaştırılması**



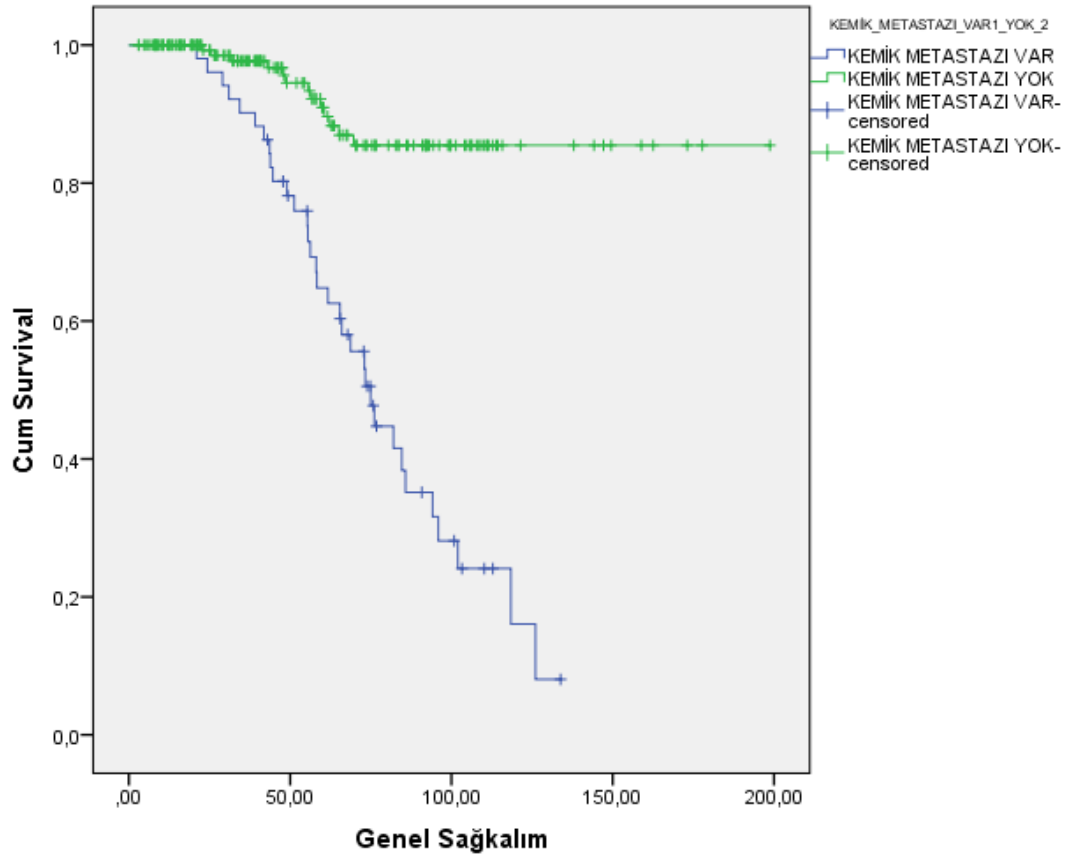
**Şekil 5 : Adjuvan Kemoterapi Sonrasında Menstrüasyon Gören Hastalar İle Görmeyen Hastaların Hastaliksız Sağkalımlarının Karşılaştırılması**



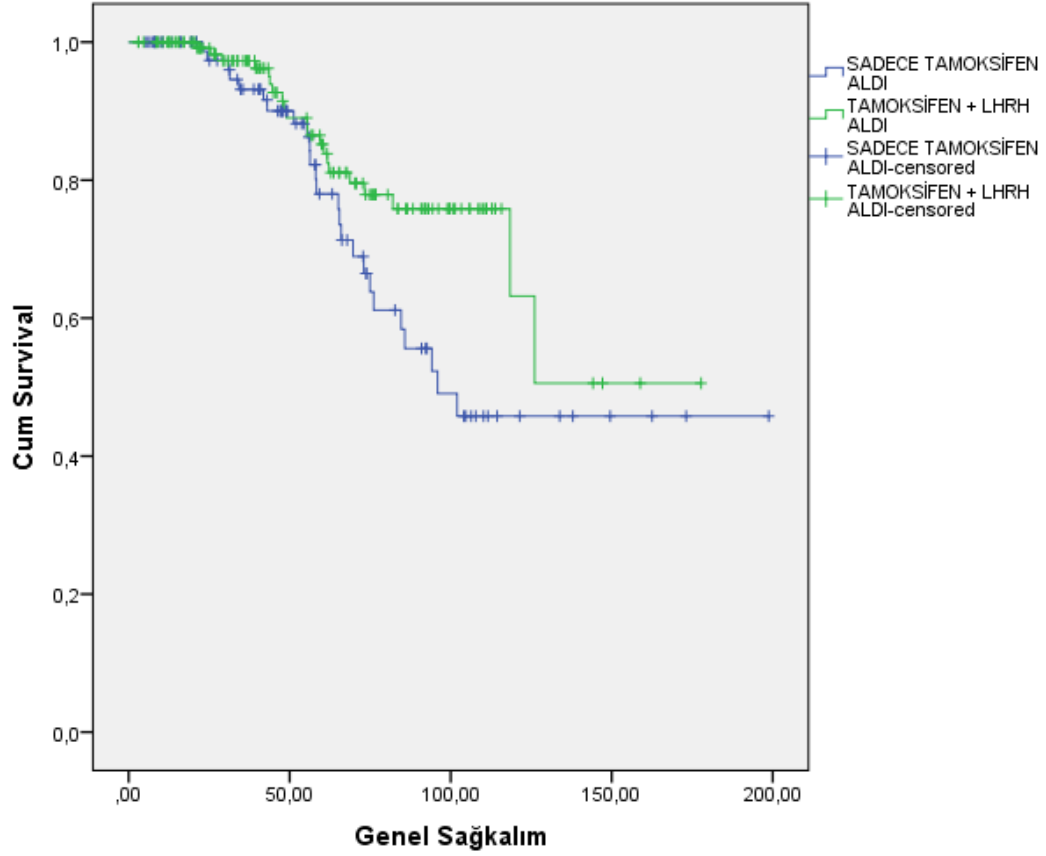
**Şekil 6 : Takiplerinde Akciğer Metastazı Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Genel Sağkalımlarının Karşılaştırılması**



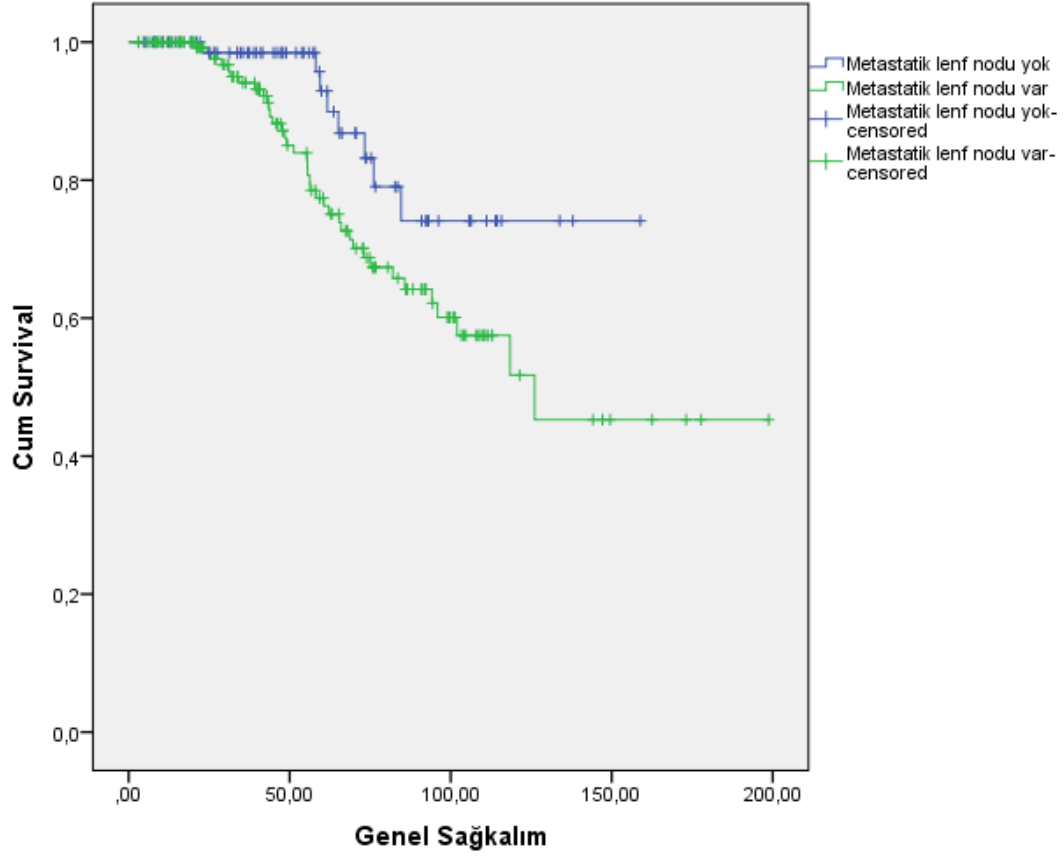
**Şekil 7 : Takiplerinde Kemik Metastazı Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Genel Sağkalımlarının Karşılaştırılması**



**Şekil 8 : Adjuvan Hormonal Tedavi Olarak Sadece Tamoksifen Alan Hastalar İle Tamoksifene Ek Olarak GNRH Analogu Alan Hastaların Genel Sağkalımlarının Karşılaştırılması**



**Şekil 9 : Operasyon Sonrası Evrelerin Değerlendirilmesinde Metastatik Lenf Nodu Olan ve Olmayan Hastaların Olan Hastaların Genel Sağkalımlarının Karşılaştırılması**



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızın bir kolunda yalnızca tamoksifen alan (TAM) 95 hasta diğer kolunda tamoksifen+GNRH alan (TAM+GNRH) 138 hasta bulunuyordu. Medyan takip süreleri TAM grubunda 33 ay, TAM+GNRH grubunda ise 24 ay idi.

TAM grubunun medyan HSK'sı 67,8 ay iken TAM+GNRH grubunun 110,6 ay olarak daha fazla tespit edildi. Fakat istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. (p=0,107)

TAM grubunun medyan GSK'sı 95 ay iken TAM+GNRH grubunun medyan GSK değerine ulaşamadı (p=0,041). Fakat ortalama HSK değerleri TAM grubunun 127 ay iken, TAM+GNRH grubunun 134 ay olarak daha fazla olduğu görüldü. Sonuçta adjuvan tamoksifen tedavisine eklenen GNRHa tedavisinin GSK 'da iyileşmeye neden olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda tamoksifene bağlı olarak hastalarda görülen yan etkiler: endometrial hiperplazi, sıcak basması, terleme gibi menopozal semptomlar, tamoksifenin trombojenik etkisine bağlı svo, derin ven trombüsü, kcft yüksekliği olarak tespit edildi. Ancak GNRH alan hastalarda oluşan yan etkiler dosya verilerinde bulunamadığı için tespit edilemedi.

**E-3193,INT-0142** çalışmasında; medyan takip süresi 9,9 yıl olup 171 nod pozitif olan hastaya yalnızca tamoksifen tedavisi, 174 nod pozitif olan hastaya ise tamoksifen+ovaryal supresyon tedavisi verilmiş.5 yıllık HSK yalnızca tamoksifen alan grupta %87.9 iken tamoksifen+ovaryal supresyon yapılan grupta 5 yıllık HSK %89.7 olarak tespit edilmiştir.(HR,1,17;%95 CI, 0.64-2.12; p=0.62)

Gene bu çalışmada 5 yıllık GSK yalnızca tamoksifen alan grupta %95,2, tamoksifen+ovaryal supresyon yapılan grupta %97,6 olarak tespit edilmiştir.(HR,1.19; %95 CI, 0.53-2.65; P=0.67)([Tevaarwerk et al., 2014 : 3948-58](#)).

Çalışmada ovarial supresyon yöntemi olarak %36 hastada LHRH analogu, %42 hastada bilateral ooferektomi, % 13 hastada her iki overe radyasyon uygulanması tercih edilmiş.

Bu çalışmada OFS yapılan hastalarda yan etki olarak daha fazla menopozal semptomlar ve düşük seksüel aktivite tespit edilmiş.

**SOFT** çalışmasında; medyan takip süresi 5.6 yıl olup nod pozitif olan 1018 hastaya yalnızca tamoksifen tedavisi, nod pozitif olan 1015 hastaya ise tamoksifen+ovarial supresyon tedavisi uygulanmış. 5 yıllık HSK yalnızca tamoksifen alan grupta %84.7 iken tamoksifen+ovarial supresyon yapılan grupta 5 yıllık HSK %86.6 olarak tespit edilmiş.(HR,0.83; %95 CI, 0.66-1.04; p=0.10)

Gene bu çalışmada 5 yıllık GSK yalnızca tamoksifen alan grupta %95.1, tamoksifen+ovarial supresyon yapılan grupta %96.7 olarak tespit edilmiştir.(HR, 0.74; %95 CI, 0.51-1.09; p=0.13).Sonuçta tamoksifen ve GNRH kullanımının yalnız tamoksifen kullanımına anlamlı bir fayda sağlamadığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmada OFS yapılan hastalarda yan etki olarak sıcak basması, libido kaybı, vaginal kuruluk, uyku bozukluğu daha fazla tespit edilmiş.([Francis et al., 2015: 436-46](#)).

E-3193, INT-0142 ve SOFT çalışmalarının sonucunda tamoksifen tedavisine ovarial ablasyon eklenmesinin erken evre meme kanserli hastalarda ek bir yararının olmadığı gösterilmiş. Ancak relaps riski yüksek olan ve adjuvan kemoterapi sonrasında amenore gelişmemiş hastalarda tedaviye eklenmesi önerilmiş. Sağ kalım faydası olabileceği gösterilmiş.

Genç Meme Kanserli Kadınlarda Uluslararası Konsensus Konferansının ikinci panelinde(**BCY2**) kemoterapi sonrası premenopozal olarak kalan relaps riski yüksek olan kadınlarda tamoksifen tedavisinin yanına OFS eklenmesini önermektedir. **ASCO** guidelineleri adjuvan kemoterapisini alan evre 2-3 meme kanserli kadınlarda tamoksifen tedavisinin yanına OFS eklenmesini önermektedir([Burstein et al., 2014 : 1689-701](#)).

BCY2 ve ASCO'ya göre düşük riskli hastalarda (evre 1 meme kanseri) yalnızca tamoksifen tedavisi verilmesi önerilmektedir ([Burstein et al., 2014 : 1689-701](#); [Paluch-Shimon et al., 2016 : 1643-55](#)).

**TEXT ve SOFT** çalışmasında 3 grup olup bir gruba yalnız tamoksifen tedavisi bir gruba tamoksifen +OFS (Ovaryal Foliküler Supresyon), üçüncü gruba ise aromataz inhibitörü+OFS verilmiştir. Hastalar randomize seçilmiştir. Aromataz inhibitörü+OFS alan grupta 5 yıllık HSK 'ın %3.8 daha iyi olduğu (HR, 0.72; p <0.001), ancak GSK 'da fark olmadığı tespit edilmiştir. (HR, 1.14; p=0.37) ([Pagani et al., 2014 : 107-18](#)). Tamoksifen alan grupta sıcak basması, terleme gibi semptomların aromataz inhibitörü olan hastalarda ise vaginal kuruluk, libido kaybı, osteoporoz gibi yan etkilerin daha fazla olduğu tespit edilmiştir ([Bernhard et al., 2015 : 848-58](#)).

Bizim çalışmamıza aromataz inhibitörü+OFS alan hastalar dahil edilmediği için bu konuda veri elde edilememiş olup var olan yapılmış çalışmalarla kıyaslama yapılamadı.

Bizim çalışmamızda TAM grubunda bulunan hastaların %21'i adjuvan kt sonrası menstrüasyon görmüş olup %79' unde kt ye bağlı amenore gelişmiş. TAM+GNRH grubunda ise hastaların %55 i kt sonrası menstrüasyon görmüş olup %45'inde kt ye bağlı amenore gelişmiş. Çalışmamızda konu ile ilgili olarak yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak kt sonrası menstrüasyon gören grupta hem HSK hem de GSK değerlerinin daha fazla bulunduğu saptanınca diğer parametrelerde incelendiğinde kt sonrası menstrüasyon gören hastalara daha fazla GNRHa verildiği görüldü.

Yapılan meta analizlerde kemoterapiye bağlı amenore gelişmiş hormon pozitif hastalarda HSK 'ın daha iyi olduğu bulunmuş (HR, 0.61 %95 CI, 0.52-0.72; p=<0,00001). Ancak hormon negatif hastalarda ek bir yarar tespit edilememiş. (HR, 1.14 %95 CI, 0.83-1.57; p=0.40) ([Zhao et al., 2014: 113-28](#)).

**NSABP B-30** çalışmasında kemoterapiye bağlı amenore gelişenlerde HSK 'ın (HR, 0.70 ;P<0.001) ve GSK 'ın (HR, 0.76; p= 0.04) daha iyi olduğu tespit

edilmiş([Swain et al., 2010 : 2053-65](#)). Yapılan analizler ile hormon pozitif meme kanserli hastalarda kemoterapi sonrası amenore gelişimi pozitif prognostik faktör olarak kabul edilmiş([Giobbie-Hurder, Gelber, & Regan, 2013 : 2963-9](#)).

**MIG1** çalışmasında da kemoterapiye bağlı amenorenin GSK 'a pozitif etkisi olduğu tespit edilmiş.(HR, 0.76; P=0.083).**GIM2** çalışmasında da kemoterapiye bağlı amenore gelişmesi pozitif prognostik faktör kabul edilmiş([Lambertini et al., 2017 : 34-42](#)).

Çalışmamızda evresi T1 olan hastaların HSK değeri 88 ay iken T1 den ileri evre olanların HSK değeri 105 ay olarak bulundu.(p<0.031). Evresi daha ileride olan bu hastalarda HSK'nın daha fazla olmasının nedenleri diğer parametreler incelendiğinde evresi T1 'den ileri olan hastalarda daha fazla lenf nodu pozitifliği olduğu (%72 & % 52, p=0,002) ve bu hastalara da daha fazla GNRH analogu tedaviye eklendiği tespit edildi (%64 & % 51, p=0,035) (Tablo 7).

**EBCTCG** çalışmasında pT1-2 ve pN0-2a (<10 pozitif lenf nodu) olan ve 5 yıl adjuvan endokrin tedavi alan ve adjuvan endokrin tedavi almayan hastalarda 5 yıllık rekürrens durumu araştırıldı. pT1N0(düşük patolojik evre) olan hastaların 5-20 yıllık takip sürelerinde %14 ünde rekürrens saptanırken pT2N2a olan hastaların yaklaşık yarısında rekürrens saptandı. Bu çalışmayla yüksek riskli patolojik faktörü olan hormon pozitif meme kanserli hastalarda adjuvan endokrin tedavi verilmesinin verilmemesine göre yararı olduğu saptandı([Pan et al., 2016 : 34](#)).

Meme kanserinde adjuvan endokrin tedavi seçeneklerinin artması ve uygun hasta seçimiyle GSK ve HSK 'da iyileşme sağlanmıştır. Ancak adjuvan endokrin tedavilerin birbirine üstünlüğü, yalnız mı yoksa kombine mi verilmeli sorusunun cevabı için hem çalışmamız hem de var olan çalışmalar için daha uzun takip sürelerine ulaşılması konuyla ilgili daha sağlıklı verilere ulaşmamıza olanak sağlayacaktır. Çalışmamızda özellikle riskli hasta gruplarında; lenf nodu pozitif, tümör çapı büyük ve kt sonrası menstrüasyon gören hastalarda tamoksifen yanına GNRH analogu eklenmesinin faydalı olabileceği gösterilmiştir.

## 6. SONUÇ

1. Modifiye radikal mastektomi yapılan hasta grubuna GNRH analogunun daha fazla eklendiği tespit edildi (%63 & %39, p=0,006).
2. Lenf nodu metastazı var olan gruba istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla GNRH analogu uygulandığı tespit edildi. (%64 & %51, p=0,035).
3. Taxan bazlı adjuvan kemoterapi alan gruba istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla GNRH analogu uygulandığı tespit edildi. (%70 & %44, p<0,001).
4. HER-2 pozitif olan gruba istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla GNRH analogu uygulandığı tespit edildi. (%75 & %54, p=0,004).
5. Adjuvan tedavide trastuzumab uygulanan gruba istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla GNRH analogu uygulandığı tespit edildi. (%80 & %54, p<0,001).
6. Adjuvan kemoterapi sonrası menstrüasyon gören gruba istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla GNRH analogu uygulandığı tespit edildi. (%80 & %47, p<0,001).
7. Takiplerinde kemik metastazı olmayan gruba istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla GNRH analogu uygulandığı tespit edildi. (%63 & %47, p=0,034) .
8. TAM grubunun medyan HSK'sı 67.8 ay iken TAM+GNRH grubunun 110.6 olarak daha fazla tespit edildi. Fakat istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. (p=0,107).
9. Cerrahi sonrası evrelemede metastatik lenf nodu tespit edilen hastaların HSK değeri medyana henüz ulaşmadığından belirlenemedi. Fakat metastatik lenf nodu olan hastaların ortalama HSK değeri 128 ay iken olmayan hastaların 95 olarak bulundu (p<0,001).
10. Cerrahi sonrası T evrelemede evresi T1 olan hastaların HSK değeri medyana henüz ulaşmadığından belirlenemedi. Fakat evresi T1 olan hastaların ortalama HSK değeri 88 ay iken evresi T1'den ileri olan hastaların 105 ay olarak bulundu (p<0,031).
11. Evresi daha ileride olan bu hastalarda HSK'nın daha fazla olmasının nedenleri diğer parametreler değerlendirilerek incelendi. T1'den daha ileri evrede olan

hastalarda lenf nodu metastazının daha fazla olduğu (%72 & % 52,  $p=0,002$ ) ve bu hastalara da daha fazla GNRH analogu tedaviye eklendiği tespit edildi (%64 & % 51,  $p=0,035$ ).

12. Kemoterapi sonrası menstrüasyon gören hastalarda medyan HSK değerine ulaşamadı. Fakat menstrüasyon gören hastaların ortalama HSK değeri 147 ay iken görmeyen hastaların 72 ay idi ( $p<0,001$ ).
13. Kemoterapi sonrası menstrüasyon gören hastaların hem GSK hem de HSK değerlerinin daha fazla olması durumu diğer parametreler değerlendirilerek incelendi. Kemoterapi sonrası menstrüasyon gören hastalara daha fazla GNRH verildiği tespit edildi ( $p=0,80$  & % 47,  $p<0,001$ ).
14. TAM grubunun medyan GSK'sı 95 ay iken TAM+GNRH grubunun medyan GSK değerine ulaşamadı ( $p=0,041$ ). Fakat ortalama HSK değerleri TAM grubunun 127 ay iken, TAM+GNRH grubunun 134 ay olarak daha fazla olduğu görüldü.
15. Cerrahi sonrası evrelemede metastatik lenf nodu tespit edilmeyen hastaların GSK değeri medyana henüz ulaşmadığından belirlenemedi. Fakat metastatik lenf nodu olmayan hastaların ortalama GSK değeri 135 ay iken olan hastaların 130 olarak bulundu ( $p=0,031$ ).
16. Neoadjuvan tedavi almayan hastaların GSK değeri medyana henüz ulaşmadığından belirlenemedi. Neoadjuvan tedavi alan hastaların ortalama GSK değeri 90 ay iken evresi almayan hastaların 150 ay olarak daha fazla olduğu görüldü. ( $p=0,017$ ).
17. Neoadjuvan tedavi almanın olumsuz bir durum olduğu tespit edilmesi üzerine diğer parametreler değerlendirilerek incelendi. Neoadjuvan tedavi alan ve almayan hastalarda TAM+GNRH kullanım dağılımının benzer olduğu tespit edildi (%58 & % 60,  $p=0,504$ ).
18. Neoadjuvan tedavi almayanlarda antrasiklin adjuvan tedavide kullanımının anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi (%93 & %76,  $p=0,04$ ). Neoadjuvan tedavi almayanlarda taksanın adjuvan tedavide kullanımının anlamlı olarak daha az tespit edildi (%88 & %98,  $p=0,008$ ).
19. Neoadjuvan tedavi alan ya da almayan hastalar arasında HER-2 pozitifliği açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,129$ ).

20. Kemoterapi sonrası menstrüasyon gören hastalarda medyan GSK değerine ulaşamadı. Fakat menstrüasyon gören hastaların ortalama GSK değeri 171 ay iken görmeyen hastaların 100 ay idi ( $p<0,001$ )
21. Sonuç olarak TAM+GNRHa almanın GSK 'a iyileşme sağladığı tespit edildi. Ancak daha sağlıklı verilerin elde edilebilmesi için hastaların daha uzun süreli takip edilmesine karar verildi.

## 7. KAYNAKÇA

- Arriagada, R., Lê, M. G., Rochard, F., & Contesso, G. (1996). Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology*, *14*(5), 1558-1564.
- Aydiner, A., & Topuz, E. (2007). Meme kanseri tanı tedavi takip. *İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*.
- Azzopardi, J., Chepick, O., Hartmann, W., Jafarey, N., Llombart-Bosch, A., Ozzello, L., . . . Sommers, S. (1982). The World Health Organization histological typing of breast tumors—second edition. *American Journal of Clinical Pathology*, *78*(6), 806-816.
- Babcock, D. S. (2006). Thyroid disease in the pediatric patient: emphasizing imaging with sonography. *Pediatric radiology*, *36*(4), 299-308.
- Baselga, J., Carbonell, X., Castañeda-Soto, N.-J., Clemens, M., Green, M., Harvey, V., . . . Ghahramani, P. (2005). Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *Journal of clinical oncology*, *23*(10), 2162-2171.
- Bernhard, J., Luo, W., Ribi, K., Colleoni, M., Burstein, H. J., Tondini, C., . . . Puglisi, F. (2015). Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *The Lancet Oncology*, *16*(7), 848-858.
- Bomford, C. K., Miller, J., Kunkler, H., Sherriff, I., Bomford, S., & IH Kunkler, S. (1993). *Walter and Miller's textbook of radiotherapy: radiation physics, therapy, and oncology*.
- Burstein, H. J., Temin, S., Anderson, H., Buchholz, T. A., Davidson, N. E., Gelmon, K. E., . . . Solky, A. J. (2014). Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *Journal of clinical oncology*, *32*(21), 2255-2269.
- Cabioğlu, N. (2012). *Memenin anatomisi ve fizyolojisi*. (Ö. V Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Casciato, D. A., & Territo, M. C. (2009). *Manual of clinical oncology*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Clemons, M., Danson, S., & Howell, A. (2002). Tamoxifen ('Nolvadex'): a review: Antitumour treatment. *Cancer treatment reviews*, *28*(4), 165-180.

- Cody, H. S. (2010). Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant? *Surgical oncology clinics of North America*, 19(3), 507-517.
- Dalley, A. F., & Moore, K. L. (1999). Clinically oriented anatomy: Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, MD.
- Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., Darby, S., . . . Wang, Y. (2011). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378(9793), 771-784.
- Davies, C., Pan, H., Godwin, J., Gray, R., Arriagada, R., Raina, V., . . . Bonfill, X. (2013). Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*, 381(9869), 805-816.
- De Laurentiis, M., Cianniello, D., Caputo, R., Stanzione, B., Arpino, G., Cinieri, S., . . . De Placido, S. (2010). Treatment of triple negative breast cancer (TNBC): current options and future perspectives. *Cancer treatment reviews*, 36, S80-S86.
- Donegan, W. L. (1992). Evaluation of a palpable breast mass. *New England Journal of Medicine*, 327(13), 937-942.
- Eberlein, T. J., Connolly, J. L., Schnitt, S. J., Recht, A., Osteen, R. T., & Harris, J. R. (1990). Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy: the influence of tumor size. *Archives of Surgery*, 125(6), 771-777.
- EE, Ü. (2000). *Mamografi Atlası*.
- Fisher. (1994). Malignancies of the Breast. *Cameron RB*, 417-434.
- Fisher, B., Anderson, S., Redmond, C. K., Wolmark, N., Wickerham, D. L., & Cronin, W. M. (1995). 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. *New England Journal of Medicine*, 333(22), 1456-1461.
- Fisher, B., Dignam, J., Mamounas, E. P., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., Redmond, C., . . . Glass, A. G. (1996). Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with

- conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *Journal of clinical oncology*, 14(7), 1982-1992.
- Fisher, B., Redmond, C., Poisson, R., Margolese, R., Wolmark, N., Wickerham, L., . . . Pilch, Y. (1989). Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 320(13), 822-828.
- Francis, P. A., Regan, M. M., Fleming, G. F., Láng, I., Ciruelos, E., Bellet, M., . . . Burstein, H. J. (2015). Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(5), 436-446.
- Giobbie-Hurder, A., Gelber, R. D., & Regan, M. M. (2013). Challenges of guarantee-time bias. *Journal of clinical oncology*, 31(23), 2963-2969.
- Goldhirsch, A., & Gelber, R. D. (1996). *Endocrine therapies of breast cancer*. Paper presented at the Seminars in oncology.
- Goldhirsch, A., Wood, W. C., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., & Senn, H.-J. (2003). Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 21(17), 3357-3365.
- Gray, H. (1918). *Anatomy of the human body*: Lea & Febiger.
- Greene, F. L., Page, D., Fleming, I., Fritz, A., Balch, C., Haller, D., & Morrow, M. (2002). Breast. *AJCC cancer staging manual*, 6, 223-240.
- Greenlee, R. T., Murray, T., Bolden, S., & Wingo, P. A. (2000). Cancer statistics, 2000. *CA: a cancer journal for clinicians*, 50(1), 7-33.
- Group, E. B. C. T. C. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 365(9472), 1687-1717.
- Higgins, M. J., & Stearns, V. (2011). Pharmacogenetics of endocrine therapy for breast cancer. *Annual review of medicine*, 62, 281-293.
- Holland, R., Connolly, J. L., Gelman, R., Mravunac, M., Hendriks, J., Verbeek, A., . . . Harris, J. R. (1990). The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *Journal of clinical oncology*, 8(1), 113-118.
- Hossfeld, D. K., Sherman, C. D., Love, R. R., & Bosch, F. (2012). *Manual of clinical oncology*: Springer Science & Business Media.
- Jacobson, J. A., Danforth, D. N., Cowan, K. H., d'Angelo, T., Steinberg, S. M., Pierce, L., . . . Okunieff, P. (1995). Ten-year results of a comparison of

conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 332(14), 907-911.

Jacquemier, J., Kurtz, J., Amalric, R., Brandone, H., Ayme, Y., & Spitalier, J. (1990). An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. *British journal of cancer*, 61(6), 873.

Jatoi, I., & Kaufmann, M. (2010). *Management of breast diseases*: Springer.

Jonat, W., Kaufmann, M., Sauerbrei, W., Blamey, R., Cuzick, J., Namer, M., . . . Stewart, A. (2002). Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *Journal of clinical oncology*, 20(24), 4628-4635.

Kalaycı, G., Acarlı, K., Demirkol, K., & Ertekin, C. Meme anatomisi ve gelişmesi. *Genel cerrahi*, 1, 537-542.

Kaplan, M., Salman, B., Atabek, N. M., Yusifzade, K., & Onuk, E. (2002). Evre I ve II meme kanserli hastalarda mastektomi mi, meme koruyucu cerrahi mi?

Koçak, S., Çelik, L., Özbaş, S., Sak, S. D., Tükün, A., & Yalçın, B. (2011). Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*, 7(2), 47-67.

Kurtz, J. M., Jacquemier, J., Amalric, R., Brandone, H., Ayme, Y., Hans, D., . . . Spitalier, J.-M. (1990). Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? *Journal of clinical oncology*, 8(4), 591-598.

Kurtz, J. M., Jacquemier, J., Amalric, R., Brandone, H., Ayme, Y., Hans, D., . . . Spitalier, J.-M. (1991). Is breast conservation after local recurrence feasible? *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 27(3), 240-244.

Lambertini, M., Ceppi, M., Cognetti, F., Cavazzini, G., De Laurentiis, M., De Placido, S., . . . Valle, E. (2017). Dose-dense adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients: A pooled analysis of the MIG1 and GIM2 phase III studies. *European journal of cancer*, 71, 34-42.

Lawrence, S. C., & Bendixen, K. (1992). His and hers: male and female anatomy in anatomy texts for US medical students, 1890–1989. *Social Science & Medicine*, 35(7), 925-934.

Limonta, P., Marelli, M. M., & Moretti, R. M. (2001). LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert opinion on investigational drugs*, 10(4), 709-720.

- Marty, M., Coggiotti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L., Tubiana-Hulin, M., . . . Lluch, A. (2005). Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of clinical oncology*, 23(19), 4265-4274.
- Pagani, O., Regan, M. M., Walley, B. A., Fleming, G. F., Colleoni, M., Láng, I., . . . Perez, E. A. (2014). Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 371(2), 107-118.
- Page, D. L. (1987). *Diagnostic histopathology of the breast*.
- Paluch-Shimon, S., Pagani, O., Partridge, A. H., Bar-Meir, E., Fallowfield, L., Fenlon, D., . . . Geraghty, J. (2016). Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). *The Breast*, 26, 87-99.
- Pan, H., Gray, R. G., Davies, C., Peto, R., Bergh, J. C., Pritchard, K. I., . . . Group, E. B. C. T. C. (2016). Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET): American Society of Clinical Oncology.
- Papadakis, M., McPhee, S. J., & Rabow, M. W. (2015). *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment 2016*: McGraw-Hill Medical Publishing Division.
- Perez, C., & Brady, L. (1999). Principles and Practice of Radiation Oncology. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 21(6), 560.
- Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., . . . Jackisch, C. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1659-1672.
- Robbins, S. L., Kumar, V., & Cotran, R. S. (2003). *Robbins basic pathology*: WB Saunders.
- Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer Jr, C. E., Davidson, N. E., . . . Kaufman, P. A. (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1673-1684.
- Schnitt, S. J., Abner, A., Gelman, R., Connolly, J. L., Recht, A., Duda, R. B., . . . Harris, J. R. (1994). The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer*, 74(6), 1746-1751.

- Schurch, W., Seemayer, T., Gabbiani, G., & Sternberg, S. (1992). Histology for pathologists. *Raven, New York, NY*, 109.
- SERT, F. (2011). *Meme kanseri tanılı hastalarda adjuvan hormonal tedavinin yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi*. Ege Üniversitesi, İzmir.
- Singletary, S. E., Allred, C., Ashley, P., Bassett, L. W., Berry, D., Bland, K. I., . . . Hayes, D. F. (2002). Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 20(17), 3628-3636.
- Skandalakis, J. E. (2009). Embryology and anatomy of the breast *Breast Augmentation* (pp. 3-24): Springer.
- Slamon, D., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., . . . Pegram, M. (2001). Concurrent administration of anti-HER2 monoclonal antibody and first-line chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. A phase III, multinational, randomized controlled trial. *N Engl J Med*, 344(783), 2001-2792.
- Snell, R. S., & Travill, A. A. (1979). Clinical Anatomy for Medical Students. *Annals of Plastic Surgery*, 2(6), 542.
- Swain, S. M., Jeong, J.-H., Geyer Jr, C. E., Costantino, J. P., Pajon, E. R., Fehrenbacher, L., . . . Erban, J. K. (2010). Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 362(22), 2053-2065.
- Tevaarwerk, A. J., Wang, M., Zhao, F., Fetting, J. H., Cella, D., Wagner, L. I., . . . Solin, L. J. (2014). Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology*, 32(35), 3948-3958.
- Van Dongen, J., Bartelink, H., Fentiman, I., Lerut, T., Mignolet, F., Olthuis, G., . . . Winter, J. (1992). 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. *European journal of cancer*, 28(4-5), 801-805.
- Van Limbergen, E., Van den Bogaert, W., van der Schueren, E., & Rijnders, A. (1987). Tumor excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer. Analysis of patient and treatment parameters and local control. *Radiotherapy and Oncology*, 8(1), 1-9.
- Veronesi, U., Banfi, A., Salvadori, B., Luini, A., Saccozzi, R., Zucali, R., . . . Marchini, S. (1990). Breast conservation is the treatment of choice in small

breast cancer: long-term results of a randomized trial. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 26(6), 668-670.

Veronesi, U., Volterrani, F., Luini, A., Saccozzi, R., Del Vecchio, M., Zucali, R., . . . Squicciarini, P. (1990). Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 26(6), 671-673.

Vogel, C. L., Cobleigh, M. A., Tripathy, D., Gutheil, J. C., Harris, L. N., Fehrenbacher, L., . . . Burchmore, M. (2002). Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 20(3), 719-726.

Wilkins, W. a. (1990). *The female breast and its disorders*.

Zafrani, B., Vielh, P., Fourquet, A., Mosseri, V., Durand, J., Salmon, R., & Vilcoq, J. (1989). Conservative treatment of early breast cancer: Prognostic value of the ductal in situ component and other pathological variables on local control and survival: Long-term results. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 25(11), 1645-1650.

Zhao, J., Liu, J., Chen, K., Li, S., Wang, Y., Yang, Y., . . . Liu, Q. (2014). What lies behind chemotherapy-induced amenorrhea for breast cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 145(1), 113-128.