T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ruşen COŞAR

UNİLATERAL VE BİLATERAL MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN VE SAĞKALIM ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Talar ÖZLER

EDİRNE-2023

TEŞEKKÜR

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı anabilim dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Hasan Murat Çaloğlu'na, Sn. Prof. Dr. Mustafa Cem Uzal'a, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ındaki hocam ve tez yöneticim Sn. Prof.Dr. Ruşen Coşar'a ve hocalarım Sn. Prof. Dr. Zafer Koçak, Sn. Prof. Dr. Vuslat Yürüt Çaloğlu, Sn. Prof. Dr. Mert Saynak ve Sn. Öğr. Gör. Dr. Dilek Nurlu'ya, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, klinikteki çalışma arkadaşlarıma ve beni bu zamanlara getiren sevgili aileme en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **EPİDEMİYOLOJİ** 3
- **ANATOMİ** 3
- **HİSTOLOJİ** 4
- **MEME KANSERİ İLİŞKİLİ BİLİNEN RİSK FAKTÖRLERİ** 5
- **EVRELEME** 10
- **PATOLOJİK SINIFLANDIRMA** 13
- **PROGNOSTİK FAKTÖRLER** 13
- **MEME KANSERİNDE TEDAVİ** 18

GEREÇ VE YÖNTEMLER 21

BULGULAR 23

TARTIŞMA 47

SONUÇLAR 52

ÖZET 54

SUMMARY 56

KAYNAKLAR 58

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

AC : Adriamisin-siklofosfamid

AJCC : American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)

AK : Aksiller küretaj

BRCA : Breast cancer gene (Meme kanseri geni)

CDH1 : Cadherin-1(Kadherin-1)

CMF : Siklofosfamid-metotreksat-siklofosfamid

CS : Cerrahi sınır

DKİS : Duktal karsinoma in situ

DNA : Deoksiribo nükleik asit

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EBCTCG : Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (Erken Meme Kanseri Araştırmacıları İş birliği Grubu)

EGFR : Epidermal growth factor receptor (Epidermal büyüme faktörü reseptörü)

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü)

FAC : Florourasil-adriamisin-siklofosfamid

FEC : Florourasil-epidoksorubisin-sklofosfamid

FGF : Fibroblast growth factor (Fibroblast büyüme faktörü)

Her-2 : Human epidermal growth factor receptor-2 (İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2)

İDK : İnvaziv duktal karsinom

İLK : İnvaziv lobuler karsinom

LKİS : Lobuler karsinoma in situ

LVİ : Lenfovasküler invazyon

MKC : Meme koruyucu cerrahi

MR : Manyetik rezonans görüntüleme

MRM : Modifiye radikal mastektomi

ÖR : Östrojen reseptörü

PAI : Plazminojen aktivitör inhibitörü

PMRT : Postmastektomi radyoterapi

PNİ : Perinöral invazyon

PR : Progesteron reseptörü

PTEN : Phosphatase and tensin homolog (Fosfataz ve tensin homolog)

RT : Radyoterapi

RT-PCR : Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results (Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar)

SLNB : Sentinel lenf nodu biopsisi

STK11 : Serin-treonin kinaz 11

TAC : Dosataksel-adriamisin-siklofosfamid

TDLU : Terminal duktal lobüler üniteler

TGF- α : Transforming growth factor- α (Transforme edici büyüme faktörü- α)

TMRT : Tüm meme radyoterapisi

TP53 : Tümör süpresör gen-53

uPA : Ürokinaz plazminojen aktivatörü

VKİ : Vücut kitle indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanserlerden biridir. 2021'de meme kanseri, akciğer kanserini geride bırakarak özellikle kadınlar arasında dünyanın en sık teşhis edilen kanseri olmuştur (1). Yıllar içerisinde meme kanseri insidansındaki artış, mamografinin meme kanseri taraması için kullanımının artışı ile paralellik göstermiştir. Mamografinin meme kanseri taraması için kullanımı, erken evre hastalığı tespit etmeye ve sağkalımı iyileştirmede etkili bir yöntem olmuştur. Bu sayede 1990'dan bu yana, meme kanseri ölümlerinde %20-50'lik düşüşler gözlemlenmiştir ve tarama yaşının altındaki kadınlarda ölüm oranlarındaki azalmalar sürekli olarak devam etmiştir. Ölüm oranlarındaki düşüşler tarama dışındaki faktörlerden kaynaklanıyorsa, o zaman mamografi taraması ile önlenen meme kanseri ölümlerinin sayısı zamanla azalmış olabilir.

Ancak ölüm oranını azaltma konusundaki bilgiler karmaşıklık içermektedir. Nelson ve ark. (2016), meme kanseri ölümlerinde ima edilen azalmanın tüm yaş grupları için mutlak anlamda küçük olduğuna dikkat çekmektedir. 50-59 yaş arası 10.000 kadının taranması meme kanseri ölümlerini 7,7 oranında önlerken 60-69 yaş arası kadınlarda 21,3 oranında önlediği bildirilmiştir (2). Nüfusa dayalı meme kanseri taraması programları birçok gelişmiş ülkede uygulanmaktadır. Kılavuzların çoğu yıllık veya iki yılda bir mamografik taraması önermektedir. Her 1-2 yılda bir tarama yapılmasını öneren üç yönerge (Amerikan Kanser Topluluğu'nun ve Dünya Sağlık Örgütü'nün, Avrupa Medikal Onkoloji Topluluğu) mevcuttur. Amerikan Kanser Topluluğu'nun ve Dünya Sağlık Örgütü'nün kadınlarda meme kanseri tarama yaş önerisi; 40-54 yaş arası kadınlarda her yıl, 55 yaş ve üzerinde ise iki yılda bir

mamografi çekimi şeklinde olmuştur. Avrupa kanser topluluğu ise 40-49 ve 70-74 yaş için her 2-3 yılda bir tarama önermektedir (3, 4).

Meme kanseri için risk altındaki kadınların tarama programları ise normal popülasyona göre farklılık göstermektedir. Yüksek risk kategorisinde kadınlar 5 alt gruba ayrılabilir; ailede meme kanseri öyküsü, memenin prekanseröz lezyonlarına sahip olmak, meme kanserinin bilinen genetik yatkınlığı, göğüs duvarı radyoterapisi (RT) öyküsü ve yoğun meme dokusunda sahip olmak. Bu kadınlar için, çoğu kılavuzda yıllık mamografi taraması veya yıllık meme manyetik rezonans (MR) taraması yapılması ve tarama başlangıç yaşının ortalama risk grubundan daha erken olması gerektiği konusunda fikir birliği vardır.

İster nüfusa dayalı meme kanseri tarama programı içerisinde olsun ister meme kanseri için yüksek risk grubunda olsun mamografi ve gereğinde meme MR çekimleri sayesinde sadece unilateral meme kanseri değil, aynı zamanda bilateral meme kanseri oranının da yıllar içerisinde artışı tespit edilmektedir. Bu oran literatürde %1,4-%11,8 arasında değişmektedir. Bilateral meme kanseri birinci ve ikinci tümörün teşhisi arasındaki süreye bağlı olarak, metakron ve senkron bilateral kanser olarak sınıflandırılabilir.

Bilateral meme kanserine yatkınlık oluşturan klinikopatolojik özellikler ve bilateral meme kanserinin hastalıksız sağkalıma ve genel sağkalıma olan etkisinin araştırıldığı çalışmalar literatürde mevcut olmakla birlikte oldukça sınırlı sayıdadır (5, 6). Bu yüzden unilateral meme kanseriyle kıyaslandığında bilateral kanserinin kötü prognostik bir faktör ya da risk yaratmayan bir faktör olduğu konusunda halen kafa karışıklığı devam etmektedir. Biz de bu amaçla kendi meme kanseri serimizi taramayı ve bilateral meme kanseri tanısı almış hastalarımızın klinikopatolojik özelliklerini tespit etmeyi ve unilateral meme kanseri ile kıyaslayarak hastalıksız sağkalıma ve genel sağkalıma olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Bu çalışmada Temmuz 1999-Aralık 2019 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi hastanesi Radyasyon Onkolojisi anabilim dalına başvuran meme kanserli hastaların klinik, patolojik özellikleri, tedavi modaliteleri incelenmiş olup unilateral ve bilateral olan meme kanserli hastalar gruplandırılıp prognostik özellikler hakkında karşılaştırma yapılmıştır. Sonuçlar güncel literatür eşliğinde tartışılmış ve bu sonuçların bilateral meme kanserli olguların yönetimi hakkında yararlı veriler sunması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen kanserlerden biridir.2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde invaziv hastalık tanısı alan 268,000 kadın mevcut. Bu sayı, tüm yeni kanser tanısı alan kadınların %15,2-%30 'una denk gelmektedir (7, 8). SEER veritabanı verilerine göre 2021 yılında yeni tanı alan 281,550 hasta, tüm kanserlerin %14,8 'ini oluşturmakta, yine 2021 yılında 43,600 ölüm, tüm kanser ölümleri içinde %7,2'yi oluşturmaktadır(9). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre Türkiye'de 2020 yılında her iki cinsiyet ve tüm yaş grupları için yeni meme kanseri tanısı alan hasta sayısı 24.175 (%10.3), ölen hasta sayısı ise 7.161'dir (%5,7) (10).

ANATOMİ

Meme dokusu, yatay olarak sternum ile orta-aksilla çizgisi arasında uzanmaktadır. Kraniyo-kaudal olarak 2. ve 6.kosta arasında yer almaktadır. Meme dokusu, birincil meme kanserinin yeri olabilen Spence kuyruğu adı verilen bir alanda, aksillaya doğru uzanabilir. Ana fonksiyonu süt üretmek ve laktasyondur.

Meme üç ana yapıdan oluşur: cilt, deri altı doku ve hem epitelyal hem de stromal elemanlardan oluşan meme dokusudur. Epitel bileşenleri, memenin yapısal ve fonksiyonel birimlerini (lobülleri) meme ucuna bağlayan dallanma kanallarıdır. Stromal yapı ise, yağ ve fibröz bağ dokusundan oluşur, laktasyon yapmayan dokudur.

Yüzeysel pektoral fasya memeyi sarar ve yüzeysel abdominal fasya (Camper'ın) ile devam eder. Memenin alt yüzeyi, pektoralis majör ve serratus anterior kaslarını örten derin

pektoral fasya üzerinde yer alır. Meme parankim dokusu, bu iki fasyal tabakayı birbirine bağlayan, fibröz septa (Cooper ligamenti) ve bağ doku tarafından desteklenmekte ve bu dokuda kan damarları, sinir yapı, lenfatikler ve yağ doku mevcuttur.

Memenin ana arteryel beslenmesi, internal mammaryan arterinden elde edilir. Yaklaşık üçte biri de (esas olarak üst dış kadrana) lateral torasik arterler tarafından sağlanır.

Memenin venöz drenajı, internal torasik venin perforan dalları, aksiller ven ile bağlantılı dallar ve üçüncü, dördüncü ve beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları ile sağlanır.

Memenin innervasyonu 4.,5. ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır.

Memenin lenfatik drenajı, hem yüzeysel (subepitelyal ve subdermal) hem de derin lenfatik damarlardan geçer. Lenf akışı, tek yönlü olarak yüzeyel pleksusdan derin pleksusa doğru olur. Derin subkutan ve meme içi damarlardan lenf akışı, aksiller, internal mammarial ve klaviküler lenf düğümlerine doğru hareket eder. Memenin çoğu bölgesi aksiller lenfatik düğümlere boşalırken, drenaj aynı anda veya yalnızca diğer düğüm bölgelerine de akabilir (11). 1972 tarihinde yapılan bir çalışmada internal mammarial düğümlerine drenajın toplamda yüzde 36 oranında gerçekleştiği bulunmuştur (12).

Aksiller lenf düğümleri, pektoralis minör kasına göre yerleşimlerine bakılarak üç gruba ayrılır. Level 1, pektoralis minör kasının inferolaterali, level 2, pektoralis minör kasının altı, level 3 (infraklavikular lenf nodu) pektoralis minör kasının superior ve mediali fakat klavikulanın altıdır.

HİSTOLOJİ

Erişkin bir kadında her meme dokusu deri ve derialtındaki "lob" adı verilen 15-20 grup geniş sekretuvar bezlerden oluşur. Her lobun içindeki lobüller ayrı ayrı kendisine ait laktifer duktusa dökülmekte ve bu intralobüler duktuslar da birleşerek meme başı orifisine açılan tek bir laktifer duktusta birleşmektedir. Her laktifer duktus meme başı orifisine yakın tabakalaşma gösteren yassı epitel hücrelerle çevrilidir. Laktasyonda olmayan bir memede laktifer duktusun ağzı çoğunlukla keratin bir tıkaçla kapalıdır.

Memenin lobülleri gevşek bir bağ dokusu yapısında ve hücreden zengin olan bir stroma içinde bulunmakta ve çeşitli hormonlarla uyarılmaktadır. Terminal duktal lobuler üniteler (TDLU) meme bezlerinin fonksiyonel üniteleridir. Her TDLU intralobüler duktustan ve buna bağlı meme bezi kesecikleri olan sakküllerden (veya "duktül") oluşmaktadırlar. Bu sakküller gebelik ve laktasyon esnasında salgılanan hormonların etkisiyle "asini" veya "alveoli" adı verilen sekretuvar ünitelere differensiye olmaktadırlar.

Meme gelişiminde hormonal etkiler

Normal meme büyümesi, farklılaşması ve regresyonu, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), transforme edici büyüme faktörü (TGF-α) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) dahil olmak üzere çeşitli büyüme faktörlerinin aracılık ettiği sistemik hormonlar ve lokal hücre-hücre etkileşimleri arasındaki etkileşimlerin sonucudur (13, 14).

Östrojenin meme epitelinin proliferasyonunu teşvik etmede ana rol aldığı düşünülmektedir. Meme bezi üzerinde lokal olarak etki ederek DNA sentezini uyarır ve tomurcuk oluşumunu destekler (13). Bu biyolojik aktivitelere, ağırlıklı olarak, östrojen yanıt elementlerini içeren, spesifik genlerin transkripsiyonunu aktive eden, nükleer östrojen reseptörünün (ÖR) aracılık ettiği düşünülmektedir (15).

Progesteron ise, meme gelişimini düzenlemek için meme epitel hücreleri üzerindeki spesifik progesteron reseptörü (PR) aracılığıyla östrojenle birlikte hareket eder.

MEME KANSERİ İLİŞKİLİ BİLİNEN RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanseri gelişiminde, ileri yaş ve kadın cinsiyet en güçlü risk faktörleri arasındadır. Erkek meme kanseri nadir görülürken, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir.

Meme kanserlerinin yaklaşık yarısı, üreme faktörleri ve proliferatif meme hastalığı gibi bilinen risk faktörleri ile açıklanabilir. Ek yüzde 10'luk bir kısım, aile öyküsü ve genetik ile ilişkilidir. Bu risk, demografik, yaşam tarzı ve çevresel faktörler tarafından değiştirilebilir.

İleri Yaş

Yaşın artmasıyla beraber meme kanseri riski de artmaktadır. 2019'da yeni tanı alan meme kanserlerinin %96'i 40 yaş ve üzeri olan kadınlarda görülmektedir (16).

SEER veritabanı verilerine göre, 2013-2015 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde bir kadının meme kanserine yakalanma olasılığı (17) Tablo 1'de gösterilmiştir;

Tablo 1. Yaş gruplarına göre meme kanseri gelişme riski

Yaş grubu (yıl)	Meme kanseri gelişme riski	Sıklık
0-49 yaş arası	%2,1	1/49 kadında
50-59 yaş arası	%2,4	1/42 kadında
60-69 yaş arası	%3,5	1/28 kadında
70 yaş ve üzeri	%7,0	1/14 kadında

Kadın Cinsiyet

Meme kanseri kadınlarda, erkeklere göre 100 kat daha fazla görülmektedir.

Irk

Amerika Birleşik Devletleri'nde, en yüksek meme kanseri riski beyaz kadınlar arasında görülür, ancak meme kanseri büyük etnik/ırksal gruptaki kadınlar arasında en yaygın kanser olmaya devam etmektedir (17). Meme kanseri oranlarındaki etnik farklılıkların çoğu, yaşam tarzıyla ilişkili olabilir.

Ulusal Kanser Kayıtları Programı ve SEER verilerine göre nüfusa dayalı kanser kayıtları kullanılarak yapılan ayrı bir analizde, yeni teşhis edilen meme kanseri oranı (her 100.000 kadın başına) beyaz ve siyah kadınlar için sırasıyla 124 ve 122 idi (18).

Postmenapozal Kadınlarda Kilo

Obezite (vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m^2) ile artmış mortalite ve morbidite riski mevcut (19). Fakat VKİ ilişkili meme kanseri riski, menopoz durumuna göre farklılık göstermektedir.

Daha yüksek bir VKİ ve/veya perimenopozal kilo alımı, postmenapozal kadınlarda daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (20-22). 1000'den fazla epidemiyolojik çalışmanın meta-analizinde, VKİ'si daha yüksek olan kadınların özellikle menopoz sonrası ÖR reseptörü pozitif meme kanseri geliştirme riski daha yüksekti (23). 50 ayrı çalışmanın bir meta-analizinde, her 5 kg'lık artış için, menopoza girmemiş veya düşük hormon tedavisi altındaki kadınların, menopoz sonrası meme kanseri için rölatif risk 1.11'dir (95% CI 1.08-1.13) (24).

Daha yüksek VKİ ile postmenopozal meme kanseri riski arasındaki ilişki, östrojen öncüllerinin (yağ dokusundan) periferik dönüşüm ile östrojene çevrilmesi nedeniyle olabilir (25).

Postmenapozal kadınların aksine, premenapozal kadınlarda artan VKİ, özellikle erken yetişkinlik döneminde daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilidir (26, 27).

Boy İle İlişkisi

Uzun boylu olmak hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası kadınlarda daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir (28, 29).

Yoğun Meme Dokusu

Yoğun meme dokusu, glanduler ve bağ dokunun yağ dokuya oranla daha fazla olduğunu ifade etmektir (30). Mamografik olarak yoğun meme dokusuna sahip olan ve genellikle memenin yüzde 75'ini oluşturan yoğun dokuya sahip kadınlar, aynı yaştaki yoğun dokusu olmayan veya daha az yoğun olan kadınlara kıyasla daha yüksek meme kanseri riskine sahiptir (30, 31). Meme yoğunluğunun, belirli bir meme kanseri alt tipiyle veya daha yüksek meme kanseri ölüm oranıyla ilişkili olduğu gösterilememiştir (32, 33).

Kemik Mineral Dansitesi

Kemiklerde östrojen reseptörü mevcut olup östrojen seviyesine oldukça hassastır. Artmış kemik mineral dansitesi, uzun süreli endojen ve ekzojen östrojen maruziyetini gösterir. Çalışmalar, artmış kemik mineral dansitesinin artmış meme kanseri riski ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (34, 35).

Hormonal Faktörler

Daha yüksek endojen östrojen seviyeleri hem postmenopozal hem de premenopozal kadınlarda daha yüksek meme kanseri riski (özellikle hormon reseptörü pozitif hastalık) ile ilişkilidir (36-38). Premenopozal kadınlarda östrojen seviyesi ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi ölçmek, adet döngüsü varyasyonları nedeniyle zor olabilir. 767 meme kanserli premenopozal kadın ve 1699 kontrol dahil olmak üzere yedi çalışmanın havuzlanmış analizinde, östradiol, hesaplanan serbest östradiol, östron, androstenedion, dehidroepiandrosteron ve testosteron konsantrasyonları meme kanseri riski ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (39).

Post menopozal ve intakt uterusu olan kadınlarda kombine östrojen/progesteron replasmanının, ÖR-pozitif meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Kombine oral kontraseptiflerin mevcut veya yakın zamanda kullanımı ile meme kanseri riski geçici olarak artar, ancak bu ilişki kesildikten iki ila beş yıl sonra ortadan kalkar.

Pre-klinik veriler, androjenlerin (özellikle testosteron), ÖR'nin aracılık ettiği proliferatif bir etki ve androjen reseptörünün aracılık ettiği bir antiproliferatif etki ile meme tümörü gelişimi üzerinde ikili etki sergilediğini göstermektedir (40). Yüksek androjen (yani testosteron) seviyeleri, menopoz sonrası ve menopoz öncesi meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.(36, 39) Bazı araştırmalar, yüksek testosteron düzeylerinin, özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanseri için meme kanseri riskini artırdığını düşündürmektedir (41, 42).

Kadın Sağlığı Girişimi'nin raporlarında, daha yüksek insülin direnci seviyeleri, daha yüksek meme kanseri insidansı (HR 1.34, %95 GA 1.12-1.61) ve ayrıca daha yüksek tüm nedenlere bağlı ölüm oranı ve daha yüksek tüm kansere özgü ölüm oranı ile ilişkilendirildi (43, 44). Diabetes mellitus meme kanseri için risk faktörü değilken (45), 17 prospektif çalışmanın havuz analizinde insülin benzeri büyüme faktörü-1, hem menapoz öncesi hem de menapoz sonrası kadınlarda meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (46).

Reproduktif Faktörler

Erken menarş ya da geç menapoz: Erken yaşta menarş öyküsünün olması, artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir (47). 15 yaş ve sonrasında menarş gören kadınların hormon reseptörü pozitif meme kanseri geliştirme olasılığı, 13 yaşından önce menarş gören kadınlara kıyasla daha azdı (HR 0.76, 95% CI 0.68-0.85) (47). Ayrıca 15 yaş üstü menarş gören kadınlarda hormon reseptörü negatif meme kanseri riski yüzde 16 daha düşüktü.

Nulliparite: Nullipar kadınlar, doğum yapmış kadınlara kıyasla meme kanseri için daha yüksek risk altındadır (48, 49). Doğum yapmış kadınlarda doğumun ilk birkaç yılında meme kanseri geliştirme riski nullipar kadınlara göre daha yüksek olmasına rağmen, doğumdan on yıllar sonra parite koruyucu bir etki sağlar.

İleri ilk gebelik yaşı: Paritenin etkisi ilk doğum yaşına bağlı olarak değişir. İleri yaşta hamile kalan kadınlarda meme kanseri riski artmaktadır (49, 50). Hemşireler üzerinde yapılan bir araştırmada, ilk doğumunu 20, 25 veya 35 yaşında yapmış kadınlarla menapoza yaklaşmış kadınların kümülatif meme kanseri riski karşılaştırıldığında, sırasıyla %20 daha az, % 10 daha az ve %5 fazla olarak bulunmuştur (48).

İlk gebeliği 35 yaşında olan kadınların meme kanseri riski hiç doğum yapmamış kadınlarla benzerdi.

Meme Kanseri Öyküsü

Kişinin kendisinde invaziv veya in-situ duktal karsinom öyküsünün olması karşı memede kanser oluşumu riskini arttırmaktadır. SEER 2010 yılı verilerine göre, primer meme kanseri olan yaklaşık 340,000 kadını içeren bir araştırmada, ortalama 7,5 yıllık takip sırasında invaziv kontralateral meme kanseri insidansının %4 olduğu bulundu (51). Kontralateral meme kanseri riski, primer meme kanserinin tanı yaşına göre değişmektedir. 30 yaş altında olanlar ve hormon reseptörü negatif olan hastaların daha yüksek risk altında olduğu saptanmıştır.

Bir başka çalışmada, hormon reseptörü pozitif meme kanseri olanlar arasında kontralateral meme kanseri riski, tanıdan sonraki ilk beş yıl için yılda yaklaşık %0,2 (adjuvan endokrin tedavi sırasında), sonraki beş yıl için yılda %0,5 idi (endokrin tedavi sonrasında)(52).

Meme kanseri öyküsü olan hastada, ailede meme kanseri öyküsü olması da kontralateral meme kanseri riskini daha da artırmaktadır.

Aile öyküsü ve genetik mutasyon: Aile hikayesine bağlı artmış meme kanseri riski, kadının birinci derece akrabalarındaki meme kanseri sayısı ile ilişkili olarak artmıştır. Ayrıca tanı yaşı da bunu etkilemektedir.

Meme kanserine yatkınlık oluşturan belirli genetik mutasyonlar nadirdir. Tüm meme kanserlerinin yalnızca yüzde 5 ila 6'sı, BRCA1, BRCA2, p53, STK11, CDH1, PALB2, PTEN ve yanlış eşleşme onarım genleri (mismatch genleri) dahil olmak üzere genetik mutasyonların kalıtımına doğrudan bağlanabilir.

Alkol ve sigara kullanımı: Alkol tüketimi ile meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir.

Çok çeşitli sonuçlar olması rağmen, sigara tüketimi ile meme kanseri riskinde orta derecede artış izlenmiştir (53, 54).

Terapötik iyonize radyasyon maruziyeti: Hodgkin lenfoma tedavisinde veya atom bombası veya nükleer santral kazalarından sağ kurtulanlarda olduğu gibi genç yaşta göğsün iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması, meme kanseri riskini arttırmaktadır (55, 56).

Azalmış Meme Kanseri Riski İlişkili Faktörler

Medikal ve cerrahi risk azaltma stratejileri: Menopoz sonrası kadınlarda aromataz inhibitörleri veya menopoz öncesi veya sonrası kadınlarda tamoksifen ile kemoprevensiyon meme kanseri risklerini azaltır. BRCA taşıyıcıları gibi yüksek risk altındaki seçilmiş hastalar için mastektomi, meme kanseri risklerini büyük ölçüde azaltır.

Emzirme: Birçok vaka kontrol çalışmasında, metaanalizde emzirmenin meme kanserine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Koruyucu etkinin büyüklüğü emzirme süresine ve doğum sayısı ile değişkenlik göstermektedir (57).

Fiziksel aktivite: Prospektif klinik kanıtı bulunmamakla birlikte, gözlemsel çalışmalar, fiziksel aktivitenin daha düşük meme kanseri riski ile ilişkili oluğunu göstermektedir (58).

Düşük yağlı diyet paterni: Düşük yağ tüketimi ile, metabolik sendrom bileşenlerinin ve östradiolün azaltılması ile ilişkili potansiyel mekanizmaların etkilenmesi ve buna bağlı olarak meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (59).

EVRELEME

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından meme kanseri için iki ana grupta evreleme sağlar: anatomik ve prognostik. Anatomik evrelemede, tümör boyutu (T), lenf nodu durumu (N) ve uzak metastaz (M) ile tanımlanır. Prognostik evrelemede ise TNM evrelemesine ek olarak tümör gradı ve östrojen reseptörü (ÖR), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (Her-2) durumunu da içerir.

Prognostik evreleme, klinik ve patolojik olarak ikiye ayrılır. Patolojik evreleme, meme kanseri için opere olmuş hastalar için geçerlidir. Neoadjuvan tedavi alan hastalar için patolojik prognostik evreleme geçerli değildir.

AJCC 8.baskı 2017' ye göre evreleme aşağıdaki gibidir;

Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis (DKİS): duktal karsinoma in situ

Tis (Paget): Meme başı paget hastalığı, meme parankimi altında uzanan invaziv karsinom ya da DCİS ile ilişkili değildir. Meme parankimi karsinomu ilişkili paget hastalığı, parankimdeki hastalığın karakteristiğine ve boyutuna göre kategorize edilmektedir.

T1: En büyük tümör çapı ≤ 20 mm

T1mi: En büyük tümör çapı ≤ 1 mm

T1a: Tümör>1mm, ancak ≤ 5mm

T1b: Tümör>5mm ancak≤10 mm

T1c: Tümör>10 mm ancak ≤ 20 mm

T2: Tümör çapı> 20 mm ancak ≤ 50 mm

T3: Tümör çapı>50 mm

T4: Herhangi bir boyutta olup göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya makroskopik nodül) invazyonu; tek başına dermiş invazyonu T4 olarak değerlendirilmez

T4a: Göğüs duvarına uzanım; pektoralis kasına invazyon veya adhezyon olmadan

T4b: Ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodül ve/veya ciltte ödem (peau d'orange)

T4c: T4a ve T4b

T4d: İnflamatuar karsinom

Bölgesel Lenf Nodu

Klinik:

cNx: Değerlendirilemeyen lenf nodu

cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok (klinik muayene yada görüntüleme)

cN1: Hareketli, ipsilateral level I,II aksiller lenf nodu metastazı

cN1mi: Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, fakat 2,0 mm'i aşmayan)

cN2: Klinik olarak fikse ipsilateral level I,II aksiller lenf nodu metastazı veya level I, II metastazı olmadan ipsilateral internal mammarial nodu metastazı

cN2a: Fikse ipsilateral level I,II lenf nodu metastazı

cN2b: Level I,II metastazı olmadan ipsilateral internal mamarial lenf nodu metastazı

cN3: Level I,II metastazı olsun olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nodu (level 3) metastazı veya level I,II metastazı ile ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı veya aksiller yada internal mammarila lenf nodu metastazı bakılmaksızın ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı olması

cN3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level 3) metastazı

cN3b: Level I,II metastazı ile ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı

cN3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı

Patolojik:

pNx: Bölgesel lenf nodu değerlendrilemedi

pN0: tanımlanan bölgesel lenf nodu yok yada mikrometastaz veya izole tümör hücresi

pN0(i+): Mikrometastaz yada izole tümör hücresi (malign hücreler 0,2 mm'den büyük değil)

pN0(mol+): Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile tespit edilen pozitif moleküler bulgular, mikrometastaz yada izole tümör hücresi yok

pN1: Mikrometastaz yada 1-3 aksiller lenf nodu metastazı ve/veya sentinel lenf nodu biopsisinde makrometastaz yada mikrometastaz ile saptanan klinik olarak negatif internal mammarial lenf nodu

pN1mi: Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, >0,2 mm, ancak 2.0 mm'den büyük olmayan

pN1a: 1-3 aksiller lenf nodu metastazı, en az biri >2,0 mm

pN1b: Sentinel **i**psilateral internal mammarial lenf nodu metastazı, mikrometastaz yada izole tümör hücresi olmadan

pN1c: pN1a ve pN1b

pN2: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmadan
pozitif ipsilateral internal mammarial lenf nodu

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı (en az biri >2.0 mm)

pN2b: Patolojik negatif aksiller nod ile mikroskobik konfirmasyona bakılmadan klinik olarak tespit edilmiş internal mammarial nod metastazı

pN3: 10 ve üzeri aksiller lenf nodu metastazı veya infraklavikular (level III) lenf nodu metastazı veya 1 veya daha fazla pozitif level I,II aksiller lenf nodu ile pozitif ipsilateral internal mammarial lenf nodu veya 3'den fazla aksiller lenf nodu metasazı ile klinik olarak negatif ipsilateral internal mammarial lenf nodunda sentinel lenf nodu biopsisi ile makrometastaz yada mikrometastaz olması veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı

pN3a: 10 ve üzeri aksiller lenf nodu metastazı (en az biri >2.0 mm) veya infraklavikular (level III) lenf nodu metastazı

pN3b: pN2c olmadan pN1a ve pN2a (görüntülemede pozitif internal mammarial nod) veya pN1b olmadan pN2a

pN3c: ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz

M0: Klinik ya da radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok

cM0(i+): Semptom ve metastaz bulgusu olmadan dolaşımdaki kan, kemik iliği veya diğer bölgesel olmayan nodal dokuda mikroskobik veya moleküler tekniklerle saptanan tümör hücreleri veya 0,2 mm'den büyük olmayan depozitlerin varlığı ile klinik veya radyolojik metastaz kanıtı olmaması

cM1: Klinik yada radyolojik olarak tespit edilmiş

pM1: Uzak organda histolojik olarak kanıtlanmış metastaz; eğer bölgesel olmayan nod ise metastaz >0.2 mm olmalı

PATOLOJİK SINIFLANDIRMA- DSÖ SINIFLANDIRMASI 5.BASIM (2019)

Tablo 2. Patolojik sınıflandırma

1.İn situ karsinom	
Duktal karsinoma in situ (DKİS)	
İn situ papiller neoplazm (papiller DKİS, enkapsule papiller karsinom, solid papiller karsinoma insitu)	
2. İnvaziv karsinom	
Özel tip olmayan invaziv meme karsinomu (duktal ya da diğer özel tipler)	İnvaziv papiller karsinom
Mikroinvaziv karsinom	İnvaziv solid papiller karsinom
İnvaziv lobuler karsinom	Apokrin diferansiye karsinom
Tubuler karsinom	Metaplastik karsinom
Kribriform karsinom	Nöroendokrin tümör
Müsinöz karsinom	Nöroendokrin karsinom
Müsinöz kistik adenokarsinom	Tükrük bezi tipi karsinom
İnvaziv mikropapiller karsinom	Uzun hücreli karsinom
3. Ilımlı Histolojik tipler	
Tübüler karsinom	Adenoid kistik
Kribriform karsinom	Müsinöz karsinom
Düşük gradlı adeoskuamoz karsinom metaplastik karsinom	Düşük gradlı fibromatoziz benzeri metaplastik karsinom

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Meme kanserinden lokal ve sistemik nüks riskinin tahmin edilmesinde bir dizi tümör özelliklerinin faydalı olduğu bulunmuştur. Bu prognostik faktörler, hangi tedavi şemaların hastaya fayda sağlayacağını ve hangi hastaların fayda görmeyeceğini belirleyerek adjuvan terapinin kişiselleştirilmesine yardımcı olacak ve potansiyel olarak toksik terapilere gereksiz yere maruz kalmaktan kurtaracaktır. Bu faktörler hasta özellikleri, patolojik faktörler ve doku belirteçleri olmak üzere üç bölümde incelenmektedir.

Hasta Özellikleri

Yaş: Hem genç yaş hem de ileri yaş kötü prognoz ile ilişkilidir (60). Bununla birlikte güncel çalışmalar, meme kanseri tanısı alan genç kadın hastalarda nükslerin zamanla daha az sıklıkta olduğunu göstermektedir (61). Yine de yapılan çalışmalar, <35 yaş hastalarda daha kötü bir genel sağkalım ve nükssüz sağkalım göstermiştir (62).

Luminal kanserli hastalarda yaş, diğer meme knseri türlerine göre daha iyi prognozla ilişkilidir.

Menapoz durumu: Adjuvan kemoterapi alan premenopozal hastalar arasında, kemoterapinin neden olduğu amenore ve kemoterapiden sonra menstrüel döngülerin devam etmemesi, özellikle hormon reseptörü pozitif hastalık için standart prognostik değişkenlernkontrol edildikten sonra, iyileştirilmiş sağkalım ile ilişkilidir (63).

Etnik köken: Meme kanseri sonuçlarındaki ırksal farklılıklar kısmen sosyoekonomik nedenlere bağlı olabilir (64), ancak Afrikalı Amerikalılar arasında daha agresif bir tümör biyolojisi izlenmiştir.

Sigara kullanımı: Sigara içimi, meme kanseri teşhisinden önce ve sonra, artan meme kanseri mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir. Meme kanseri teşhisi konmadan önceki yıl içinde aktif olarak sigara içen hastaların meme kanserinden ölme olasılığı, hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksekti. Ayrıca, teşhis konulduktan sonra sigara içmeye devam eden kadınların yüzde 10'unun meme kanserinden ölme olasılığı, hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksekti. Tanı konulduktan sonra sigara içmeye devam eden kadınlarla karşılaştırıldığında, sigarayı bırakanların meme kanseri mortalitesi daha düşüktü, bu da sigara içen kadınlar arasında sigarayı bırakmanın meme kanseri teşhisi konduktan sonra sonuçları iyileştirebileceğini düşündürdü.

Patolojik Faktörler

Tümör evresi: Genel olarak, evre prognostik bir faktördür. Meme kanseri, tümör boyutuna, lenf nodu sayısına ve metastatik hastalık olup olmadığına göre evrelendirilir (TNM evresi).

AJCC sekizinci baskı evreleme sisteminin kohortlarında, anatomik evreye göre beş yıllık hastalıksız sağkalım oranları aşağıdaki gibidir: evre I hastalık için yüzde 98 ila 100; evre II hastalık için yüzde 85 ila 98; ve evre III hastalık için yaklaşık yüzde 70 ila 95'tir (65).

Tümör boyutu: Primer meme tümörünün en büyük çapı olarak tanımlanan tümör boyutu (T), meme kanserinde önemli bir prognostik faktördür (66, 67). Tümör boyutu, nodal

tutulum ile ilişkilidir, ancak iki faktörün prognostik değeri bağımsızdır. Triple negatif tümörlerde, tümör boyutunun nodal durum ve prognoz ile korelasyonu çok daha zayıftır (68).

Çok odaklı (multifokal) veya çok merkezli (multisentrik) tümörlerin prognoz üzerindeki etkisi tartışmalıdır, kötü prognozla ilişkili olduklarına dair bazı kanıtlar ve prognozu etkilemediğini öne süren diğer veriler mevcuttur (69).

Nodal durum: Nodal tutulum (ipsilateral aksiller nodların sayısı) güçlü ve bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Metastatik hastalığı olmayan (M0) kadınlar arasında, lokalize hastalığa (sadece meme parankimi) karşı bölgesel hastalık (patolojik nod tutulumu) ile başvuranlar için beş yıllık sağkalım oranı sırasıyla yüzde 99 ve yüzde 85'tir (70).

Lenf nodu makrometastazı iyi bilinen bağımsız bir prognostik faktör olsa da aksiller nodlarda <2 mm metastatik hastalığın (mikrometastazlar, pN1mic) veya izole tümör hücrelerinin (ITC, pN0ITC) önemi daha az bilinmektedir.Bununla birlikte, kanıtlar, pN1mic meme kanserli hastaların, nod negatif meme kanserli hastalarla karşılaştırıldığında daha kötü bir sonuca sahip olduğunu ve izole tümör hücrelerinin varlığının prognozu etkilemediğini göstermektedir (71).

Metastatik hastalık: Metastatik hastalığın oluşu kötü bir prognostik faktördür.

Tümör morfolojisi: En yaygın tip, tüm vakaların yüzde 70'inden fazlasını oluşturan invaziv duktal karsinomdur (İDK), bunu yaklaşık yüzde 10 sıklıkta invaziv lobüler karsinom (İLK) takip eder (72). İDK ile karşılaştırıldığında İLK'nin kendine özgü bir biyolojisi ve klinik davranışı vardır. Bu, uzun süreli takipli 9000'den fazla hasta ile bir çalışmada, takip süresinin İLK altı yılında İDK'ya kıyasla İLK için yüzde 16 daha düşük nüks riski bildirirken, İLK hastalarında altı yıl sonra yüzde 54 daha yüksek nüks riski vardı (73). Diğer subtiplerde ise, tübüler, papiller, müsinöz, medullar ve adenoid kistik karsinom daha iyi prognozlu iken, mikropapiller ve metaplastik karsinom daha kötü prognozludur.

Histolojik grad: Tümör sitolojisinin normalden ne kadar saptığını ve tümörün ne kadar hızlı çoğaldığını yansıtır. Amerikan Patologlar birliği, modifiye Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sistemi olarak da adlandırılan Nottingham kombine histolojik gradlamanın kullanılmasını önermektedir. Bu sistemde tubul formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite bakılmaktadır ve bağımsız prognostik faktör olarak geçmektedir (74).

Peritümöral lenfovaskuler invazyon (LVİ): Lenfovasküler invazyon varlığı, özellikle yüksek dereceli tümörlerde kötü bir prognostik göstergedir. Peritümöral lenfovasküler invazyonun lokal nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu, herhangi bir sistemik

adjuvan tedavi almayan 1704 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında gösterilmiştir (75). Fakat bazı güncel çalışmalarda bu konu hala tartışmalıdır (76).

Ki-67: Erken evre meme kanserinde Ki-67 durumu ile prognoz arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (77). İki büyük meta-analizin sonuçları Ki-67'nin bağımsız prognostik olduğunu göstermiştir (78, 79).

Reseptör Durumu

Hormon reseptörleri: ÖR ve PR ekspresyonu genellikle meme kanseri sonuçlarında iyileşme ile ilişkilidir. Bir hastanın adjuvan endokrin tedavisi alması gerekip gerekmediğini belirlemek için ÖR kullanılmalıdır.

Veriler, genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve tedavi başarısızlığına kadar geçen sürenin hepsinin ÖR ve PR seviyeleri ile pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermektedir (80, 81).

ÖR durumu ayrıca metastatik yayılımın belirli bölge/bölgeleri ile de ilişkilidir. Nedeni bilinmemekle birlikte, ÖR-pozitif tümörlerin kemik, yumuşak doku veya genital bölgede klinik olarak belirgin metastaz yapması daha olası iken; aksine, ÖR-negatif tümörler daha yaygın olarak daha kısa sağkalım ile ilişkili bölgeler olan beyin ve karaciğere metastaz yapar (82).

ÖR-pozitif tümörlerin histolojik olarak iyi diferansiye olma (83), bölünen hücre fraksiyonunun daha düşük olması ve diploid olma olasılığı daha yüksektir (84).

PR prognostik ve ÖR'den bağımsız görünüyor (85). Bu veriler, ÖR-pozitif, PR-negatif olan hastaların daha agresif meme kanseri alt tipine sahip olduğu ve sıklıkla luminal B alt tipi tümörlere uyumlu olduğu bulgusu ile desteklenmektedir.

Genel olarak, tek başına hormon reseptörü pozitif olan tümörler (yani, ÖR pozitif-PR negatif veya PR pozitif-ÖR negatif), ÖR pozitif -PR pozitif olanlardan daha kötü bir prognoza sahip gibi görünmektedir.

Her-2 Aşırı Ekspresyonu: Her-2 aşırı ekspresyonu ve/veya amplifikasyonu incelemesi, tüm primer meme kanserlerinin patoloji raporunun vazgeçilmez bir parçasıdır ve önemi bir prognostik ve prediktif faktördür (86). Her-2 aşırı ekspresyonu, özellikle hastalar kemoterapi ve Her-2'ye yönelik ajanlarla tedavi edilmiyorsa, olumsuz bir prognoz ile ilişkilidir. Her-2 aşırı ekspresyonu, patolojik olarak nod pozitif (87, 88) ve nod negatif (89) meme kanseri olan ve sistemik tedavi yapılmayan hastalarda kötü prognozun bir belirtecidir.

Moleküler Sınıflama

Meme kanserinde moleküler ve gen ekspresyon analizlerinin kullanılması ile belirlenen ve meme kanserinde prognostik önemi olan dört moleküler alt tip vardır:

Luminal subtip: Luminal A- ve luminal B'de eksprese edilen genler, normal meme dokusunun luminal epitel hücreleri ile ilişkilidir ve ÖR-pozitif meme kanserleriyle örtüşür.

Luminal A, tüm meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 40'ını oluşturur, genellikle ÖR ile ilgili genlerin yüksek ekspresyonuna, Her-2'nin düşük ekspresyonuna ve proliferasyonla ilgili genlerin düşük ekspresyonuna sahiptir (90). Luminal A tümörleri en sık görülen alt tiptir ve genel olarak tüm meme kanseri alt tipleri arasında en iyi prognoza sahiptir (91).

Luminal B, daha az yaygın (yaklaşık yüzde 20) olup, ÖR ile ilgili genlerin nispeten daha düşük (hala mevcut olmasına rağmen) ekspresyonuna, Her-2'nin değişken ekspresyonuna ve proliferasyonla ilgili genlerin daha yüksek ekspresyonuna sahiptir. Luminal B tümörleri, luminal A tümörlerinden daha kötü prognoz taşır (92).

Her-2 pozitif: Her-2 ile zenginleştirilmiş alt tip, meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 10 ila 15'ini oluşturur ve Her-2'nin yüksek ekspresyonu ile karakterize edilir.ÖR ve PR negatiftir.

Er negatif subtip: Östrojen reseptörü (ÖR) negatif genomik profili, diğerleri arasında bazal benzeri, klaudin düşük, interferon açısından zengin ve mezenkimal ve luminal androjen reseptörü alt tipleri gibi çoklu alt tipleri içerir. Bunların çoğu, aynı zamanda PR negatif ve HER2 negatif oldukları için triple negatif meme kanserleri kategorisine girer.

Tablo 3. Moleküler Subtipler

Moleküler subtip	**ÖR ve/veya PR durumu**	**Her-2 durumu**	**Ki-67**
Luminal A	Pozitif	Negatif	Düşük
Luminal B	Pozitif	Pozitif/negatif	Yüksek
Her-2 pozitif	Negatif	Pozitif	Düşük/yüksek
Triple negatif	Negatif	Negatif	Düşük/yüksek

ÖR: Östrojen reseptörü **PR:** Progesteron reseptörü **Her-2:** İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2

Proliferasyon Belirteçleri

Meme kanserinin proliferasyon oranı prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Mitotik sayımlar, akım sitometrisi ile belirlenen S-faz fraksiyonları ve çoğalan hücrelerde bulunan antijenlere karşı monoklonal antikorların kullanıldığı immünohistokimya dahil olmak üzere

bunu değerlendirmek için kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Bununla birlikte, nükleer antijen Ki-67'nin immünohistokimyası en yaygın olarak çalışılan yöntemdir.

Ürokinaz plazminojen aktivatörü: Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA), kanser invazyonu ve metastazlarında önemli rolü olan bir serin proteazdır. uPA, reseptörüne bağlandığında, plazminojeni plazmine dönüştürür ve tümör hücresi invazyonu sırasında hücre dışı matriksin bozulmasına aracılık eder. Yüksek seviyelerde uPA ve uPA reseptörü ve ayrıca plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), meme kanserli kadınlarda daha kısa sağkalım ile ilişkilendirilmişken(93) aksine, yüksek PAI-2 seviyeleri daha iyi sonuçlarla ilişkili görünmektedir(94, 95). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği kılavuzu, nod negatif, hormon reseptörü pozitif, Her-2 negatif hastalığı olan hastalarda adjuvan sistemik tedavi kararına rehberlik etmek üzere uPA ve PAI-1düzeyleri prognostik belirteç olarak kullanılmasını bir seçenek olarak sunarken, bu durum Her-2 pozitif veya triple negatif hastalar için geçerli değildir (96).

Diğer invazyon ve metastaz belirteçleri: Meme kanserinde p53 anormalliklerinin prognostik rolü değerlendirilmiştir. Somatik tümör süpresör gen p53'ün (TP53) prediktif değeri halen net olmamakla birlikte veriler, TP53'teki mutasyona sahip hastaların tümör boyutuna, nod durumuna ve hormon reseptör durumuna bağlı olmaksızın daha kötü bir prognoza sahip olduğunu göstermektedir(97, 98).

Dissemine ve Dolaşan Tümör Hücreleri: Dissemine ve/veya dolaşımdaki tümör hücrelerinin meme kanserinde uzak metastaz gelişiminde önemli bir rol oynaması muhtemeldir. Meme kanseri gibi solid tümörlerde nispeten geç bir olayı temsil eden klinik olarak aşikâr metastazların aksine, tümör hücrelerinin kan dolaşımında ve/veya kemik iliğinde tanımlanmaları çok daha erken saptanabilir (99). Fakat yapılan çalışmalarda, erken evre meme kanserinde dissemine/doşalan tümör hücrelerinin tespit edilmesinin henüz tedavi kararı vermede ve izlemde rutin kullanımını önermemektedir (86, 100, 101).

MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Cerrahi tedavi

Lokal tedavi seçenekleri arasında günümüzde modifiye radikal mastektomi (MRM) ya da meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanmaktadır. MKC, erken evre meme kanserinde sık uygulanan bir teknik olmakla beraber bazı durumlarda uygulanamamaktadır;

- Çok merkezli hastalık

- Memeye göre büyük tümör boyutu
- Görüntülemede yaygın malign görünümlü kalsifikasyonların varlığı (mamografide veya manyetik rezonans görüntülemede)
- Önceki göğüs RT öyküsü (örneğin, Hodgkin hastalığı için)
- Hamilelik
- Yeniden eksizyon girişimlerine rağmen sürekli pozitif marjlar

Aksiller değerlendirme: Aksiller nodlara metastaz riski, tümörün boyutu ve yeri, histolojik gradı ve primer tümör içindeki lenfatik invazyon varlığı ile ilişkilidir. Aksiller değerlendirme için iki cerrahi yöntem bulunmaktadır:

Aksiller küretaj (AK): Sınırlı aksiller diseksiyon (level 1 veya level 1 ve 2 düğümleri) ve tamamlanmış askiller diseksiyon (level 1, 2 ve 3'ün diseksiyonu) olmak üzere ikiye ayrılır. Sınırlı diseksiyon daha az morbiditeye neden olur (102).

Sentinel lenf nodu biopsisi (SLNB): Cerrahi olarak diseke edilmesi planlanan lenf nodları için radyonüklid işaretleyici veya isosulfan mavi boya enjekte edilir. SLNB için akut ve kronik komplikasyon riski aksiller diseksiyona göre daha düşüktür (103).Yanlış negatiflik oranı %0-12 arasında değişmekte, ancak negatif bir SLNB'den sonra aksiller tutulum riski çok düşüktür (104).

Sistemik Tedavi

Sistemik terapi, meme kanserinin hormonoterapi, kemoterapi ve/veya biyolojik terapi kullanılarak tıbbi tedavisini ifade eder. Tümör özellikleri, hangi hastaların belirli tedavi türlerinden fayda göreceğini tahmin eder. Örneğin, hormon reseptörü pozitif hastalar endokrin tedavisinin kullanımından yarar sağlar. Ek olarak, Her-2 pozitif kanserli hastalar, Her-2'ye yönelik tedavi kullanılarak tedaviden fayda görür.

Radyoterapi

Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda tüm meme radyoterapisi (TMRT) tavsiye edilmektedir. TMRT ile bölgesel nüks oranı ve meme kanseri ölüm riski azalmaktadır. TMRT'nin bu faydaları, 17 çalışmada 10.000'den fazla kadını (patolojik olarak nod negatif veya pozitif olduğu bilinen) içeren Erken Meme Kanseri Araştırmacıları İş birliği Grubu (EBCTCG) tarafından 2011'de gerçekleştirilen meta-analizde gösterilmiştir (105).

Rejyonel lenf nodu ışınlaması için endikasyon şöyledir;

Lenf nodu tutululumu: Üçten fazla lenf nodu tutulumu olan hastalara bölgesel RT yapılması gerekliliği mevcutken, bir ila üç lenf nodu tutulumu olan hastalara ilişkin bazı tartışmalar vardır. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) çalışmalarında gözlemlenen progresyonsuz sağkalıma katkısına dayalı olarak bir veya daha fazla makroskopik olarak tutulmuş lenf nodu olan hastalara bölgesel RT yapılması gerekmektedir (106).

T3 veya T4 Primer Lezyon

Yüksek riskli özellikleri olan T2 lezyon: 10'dan az aksiller nod çıkarılmış ve tümörde bunlardan en az birine sahip olan hastaları içerir: yüksek dereceli histoloji, ÖR negatifliği veya lenfovasküler invazyon pozitifliği olması.

Postmastektomi RT'nin (PMRT) iki potansiyel faydası vardır: bölgesel nüks oranında azalma ve belirli hasta popülasyonları için uzun dönemde meme kanserine spesifik ve genel sağkalımlarda artış sağlamasıdır (107, 108). T3-T4 tümör, cerrahi sınır pozitifliği ve aksiller lenf nodu pozitif olan hastalara adjuvan PMRT önerilmektedir. T1-T2N0 olan hastalara önerilmemektedir. Fakat yüksek riski olan (<50 yaş, premenopozal, ≥2 cm tümör, grad 3, lenfovaskuler pozitif, Her2 pozitif veya triple negatif) hastalarda katkısı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.2 ya da daha fazla risk faktörünün olması halinde PMRT önerilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1999-2019 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı polikliniğine meme kanseri tanısı ile başvuran, tedavi ve takip aşamaları yine radyasyon onkolojisi polikliniğinde yapılmış 2086 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. İn situ karsinoma sahip olan 127 hasta verisi çıkarıldı. İnvaziv karsinom tanısı olan 1959 hasta çalışmaya dahil edildi Bu olguların cinsiyeti, yaşı, aile hikayesi, menopoz durumu, histolojik tipleri, tanı anında tümörün hangi memede ve kadranda bulunduğu, unilateral ve bilateral olup olmadığı, klinik ve patolojik olarak TNM evreleri, patoloji raporlarında yer alan grad, lenfovaskuler invazyon, perinöral invazyon, cilt tutulumu, cerrahi sınır durumu, hormon reseptörleri, Ki-67 indeksi, ekstra kapsüler invazyon durumu, cerrahi şekli ve tarihi, aksiller yaklaşım, kemoterapi şekli, hormonterapi kullanımı, radyoterapi alıp almadıkları ve şekli, nüks ve metastaz durumlarına bakılmıştır. Evreleme AJCC 2017'e göre yapılmıştır.

Tanı anında veya takiplerinde bilateral olan hastalar ile unilateral olan hastaların özellikleri karşılaştırılmış, bu hastalar arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım farkına bakılmıştır. Bu farklılığa neden olan prognostik faktörler incelenmiştir.

Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan TÜTF-BAEK 2020/334 nolu etik kurul onayı alındı (EK-1).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 programı kullanıldı.

Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için normal dağılım gösteren verilerde ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde verildi.

Veriler unilateral veya bilateral olma durumuna göre iki gruba ayrıldı. İki grup arasındaki karşılaştırmalar, sürekli değişkenler için Student T-testi, kategorik değişkenler için Ki-Kare testi veya Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanılarak yapıldı.

Klinik biası dengelemek için propensity skor analizi kullanıldı. Sağkalım eğrilerini çizmek, genel sağkalım ve hastalıksız genel sağkalım sürelerini analiz etmek için Kaplan-Meier yöntemi ve iki grup arasındaki karşılaştırma Log-rank testi ile yapıldı. Bilateral meme kanseri ile ilişkili risk faktörlerini analiz etmek için lojistik regresyon modeli kullanıldı. Bilateral meme kanseri ile hasta prognozu arasındaki ilişkiyi analiz etmek için Cox regresyon modeli kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Temmuz 1999- Aralık 2019 arasında takip edilen 2086 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. İn-situ karsinoma sahip olan 127 hasta verisi çıkarıldı. İnvaziv karsinom tanısı olan 1959 hasta çalışmaya dahil edildi. Medyan takip süresi 77,3 ay olarak hesaplandı.

Hastaların 1947'si kadın, 12'si erkek idi. Kadın hastalarımızın %39,4'ü (n=767) premenopoze, %60,4'ü (n=1176) postmenopozaldi. Aile öyküsü pozitif olan hasta oranımız %31,5 (n=618) iken ailede meme kanseri olan hastalarımızın BRCA-1 ve BRCA-2 pozitiflik oranı %4 (n=25) saptandı. Serimizdeki en sık görülen histolojik alt tip %81,7 ile invaziv duktal karsinom idi (n=1601 hasta). Serimizdeki meme kanserli hastaların tümör yerleşimi %60,3'ü (n=1181) dış kadran, %20'si (n=393) iç kadran, %12,6'sı (n=248) areola, %6,9'u (n=136) çok odaklı idi. Meme kanserli hastalarımızdaki cerrahi seçim, MRM %47,6 (n=932) ve MKC %51,8 (n=1014) iken cerrahi uygulanmayan hastamız %0,7 (n=13) idi. Aksiller cerrahi seçimi ise AK % 76,2 (n=1492), SLNB %23,3 (n=456) iken aksiller cerrahi yapılmayan hasta oranımız %0,6 (n=11) idi. Evre dağılımı %21,6 evre-I (n=423), %45 evre-II (n=883), %29,2 evre-III (n=573), %4,1 ile evre-IV(n=80) idi. Hastalarımızın %84'ü kemoterapi almıştı. Kemoterapi alan hastaların %13,7'si neoadjuvan (n=225), %86,3'ü (n=1422) adjuvan kemoterapi almıştı. Hastalarımızın %16'sı (n=312) kemoterapi almadı. Hastalarımızın %89,5'ine (n=1753) RT uygulanmıştı. RT uygulanan hastaların %66,3'ü (n=1163) lokorejyonel meme radyoterapisi alırken, %33,7'i(n=590) sadece meme radyoterapisi almıştı. Serimizdeki hastaların %81,5 (n=1597) hasta anti-hormonal tedavi almıştı. Anti-hormonal tedavi alan hastaların %25,2'si (n=402) sadece tamoksifen, %51,9'u (n=829) sadece aromataz inhibitörü, %22,9'u (n=366)

hem tamoksifen hem de aromataz inhibitörünü uzatılmış adjuvan tedavi kapsamında kullanmıştı. (Tablo-4).

Serimizde incelemeye aldığımız 1959 hastanın, 1888'i unilateral (%96,4), 71'i (%3,6) bilateral meme kanseri tanısı almıştı (Tablo-4). Bilateral meme kanserli hastaların %66,2'si (n=47) metakron, %33,8'i (n=24) senkron idi (Tablo-6). Bilateral meme kanserli hastaların içerisinde erkek hasta yoktu. Unilateral grupta ortalama yaş 52 yıl iken, bilateral grupta 52,8 yıl idi. Ailede meme kanseri öyküsü hastalarımızın %31,5'i (n=595) unilateral grupta, %32,3'ü (n=23) bilateral grupta idi (Tablo-4).

Tümör yerleşimleri, unilateral meme kanserli hastalarda sağ meme [n=948 (%50,2)], bilateral meme kanserinde ise sol meme [n=44 (%62)] başlangıcı hakimdi. Her iki grupta da tümör yerleşim kadranı dış kadran idi (unilateral grupta %60,2, bilateral grupta %63,4) (Tablo-4).

Serimizdeki cerrahi uygulama seçenekleri unilateral meme kanserli hastalarımızda %52,2 oranı(n=986) ile en sık MKC, bilateral meme kanserli hastalarımızda ise %59,2 (n=42) en sık MRM uygulanmıştı. Unilateral, bilateral meme kanserli hastalarımızda sırasıyla %0,6 (n=12), %1,4 (n=1) cerrahi uygulanmamış hasta var idi (Tablo-4).

Her iki grupta da aksiller küretaj en sık tercih edilen aksiller cerrahi seçeneği olmuştu. Unilateral grupta %75,8 (n=1431) ve bilateral grupta %85,9 (n=61) oranı ile aksiller küretaj uygulanmıştı. Serimizdeki ikinci aksiller cerrahi seçimi olarak SLNB ise unilateral grupta %23,7(n=447), bilateral grupta %12,7 (n=9) idi. Aksiller cerrahi uygulanmayan hasta oranımız ise unilateral grupta %0,5 (n=10), bilateral grupta %1,4 (n=1) olarak saptandı (Tablo-4).

Serimizdeki TNM evreleme sistemine göre, unilateral ve bilateral meme kanserli hastalarımızın dağılımı ise şöyleydi; T evresine göre T1, %34,3 (n=647), T2, %52,9 (n= 999), T3, %7,7 (n=145), T4, %5,1 (n= 97), bilateral grupta ise T1, %32,4(n= 23), T2, %52,1 (n=37), T3, %8,5 (n=6), T4, %7 (n=5) idi. Nodal evreleme ise, unilateral grupta N0, %44,1 (n=832), N1, %27,6 (n=521), N2, %19,1 (n=361), N3, %9,2 (n=174), bilateral grupta, N0,%52,1 (n= 37), N1, %15,5 (n=11), N2, %15,5 (n=11), N3, %16,9 (n=12) idi. Evrelendirme yapıldığında unilateral grupta evre-I, %21,6 (n=406), evre-II, %45,2 (n=854), evre-III, %29,1 (n= 550), evre-IV, %4,1 (n=78), bilateral grupta ise evre-I, %23,9 (n=17), evre-II, %40,8 (n=29), evre-III,%32,4 (n=23), evre-IV %2,8 (n=2) idi (Tablo-4).

Her iki grupta da adjuvan kemoterapi alan hastalar çoğunluktaydı. Unilateral grupta %72,5 (n=1369), bilateral grupta %74,6 (n=53) adjuvan kemoterapi almıştı. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan %11,5 (n=217) unilateral grupta, %11,3 (n=8) bilateral grupta mevcuttu.

Hasta grupları arasında kemoterapi almayan hasta oranı unilateral grupta, %15,9 (n=301), bilateral grupta, %14 (n=10) idi (Tablo-4).

Serimizdeki kemoterapi seçimi, unilateral grupta %44,3 (n=836) ile en sık AC (adriamisin, siklofosfamid) ve taksan kombinasyonu olmuştur. Bilateral grupta ise en sık kemoterapi seçimi %35,2 (n=25) AC ve taksan kombinasyonu ile %35,2 (n=26) oranı ile FAC/FEC/TAC (FAC: Florourasil, adriamisin, siklofosfamid, FEC:Florourasil, epidoksorubisin, siklofosfamid, TAC:Dosataksel, adriamisin, siklofosfamid) olmuştur (Tablo-4).

Serimizdeki radyoterapi uygulama oranı, unilateral grupta %89,7 (n=1694), bilateral grupta ise %83,1 (n=59) idi. Her iki grupta da en sık lokorejyonel radyoterapi unilateral grupta %59,5 (n=1124), bilateral grupta %54,9 (n=39) oranında tercih edilmiştir (Tablo-4).

Serimizdeki antihormonal tedavi seçeneği olarak tamoksifen kullanımı unilateral grupta %39 (n=737), , bilateral grupta %40,8 (n=29) iken, aromataz inhibitörü unilateral hasta grubunda %61,1(n=1154), bilateral grupta %54,9 (n=39) oranında tercih edilmiştir (Tablo-4).

Hastaların patolojik özelliklerinde, unilateral grupta grad I %14,7 (n=278), grad II %48,5 (n=915), grad III %36,7 (n=692) oranında iken, bilateral grupta grad I %9,9 (n=7), grad II %43,7 (n=31), grad III %46,5 (n=33) oranında idi. Lenfovaskuler invazyonu olan hasta oranı, unilateral grupta %48,5 (n=918) iken bilateral grupta %50,7 (n=36) idi. Perinöral invazyonu olan hasta oranı, unilateral grupta %19,2 (n=362) oranında iken, bilateral grupta %16,9 (n=12) oranında idi. Cilt tutulumu olan hasta oranı, unilateral grupta %6,2 (n=117) iken, bilateral grupta %7 (n=5) idi. Cerrahi prosedür uygulanan hastalardaki re-eksizyona rağmen cerrahi sınır pozitifliği (Cs +) olan hasta oranı unilateral grupta %18,5 (n=350) iken bilateral grupta %19,7 (n=14) idi. Tutulu lenf nodlarındaki ekstra kapsüler invazyon oranı unilateral grupta %17 (n=321), bilateral grupta %15,5 (n=11) idi. Ki-67 oranı ≥%15 olan hasta oranı unilateral grupta %74,9 (n=1414) iken, bilateral grupta %81,7 (n=58) idi (Tablo-4).

Serimizdeki meme kanserli hastalarımızın tümörlerindeki hormon bağımlılığı hem unilateral hem bilateral grupta sıklıkla pozitif olarak tespit edildi. Unilateral grupta ÖR (+) hasta oranı %79,7 (n=1505), bilateral grupta %67,6 (n=48), PR (+) olan hasta oranı unilateral grupta %66,2 (n=1250) iken bilateral grupta %67,6 (n=48) idi. Histopatolojik piyeslerdeki Her-2 (+)'lik oranı unilateral grupta %23,8 (n=450), bilateral grupta %14,1 (n=10) idi. Unilateral grupta %18,8 (n=354) hasta transtuzumab almışken, bilateral grupta sadece %12,7 (n=9) hasta almıştır (Tablo-4).

Serimizdeki moleküler subtip gruplaması ise, unilateral grupta; luminal A %20,4 (n=386), luminal B %61,5 (n=1162), Her-2 pozitif %6,9 (n=130), triple negatif %11,1 (n=210) iken, bilateral grupta; luminal A %11,3 (n=8), luminal B %60,6 (n=43), Her-2 pozitif %4,2 (n=3), triple negatif %23,9 (n=17) oranında saptandı (Tablo-4).

Serimizdeki meme kanserli hastalarımızın tedavi sonrası takip sürecinde lokorejyonel nüks saptanan unilateral gruptaki hasta oranı %17,6 (n=333) iken, bilateral grupta %31 (n=22) oranında saptandı. Hastalarımızın takip sürecindeki metastaz gelişme oranları ise unilateral grupta %16,3 (n=309) iken, bilateral grupta %29,5 (n=21) olarak saptandı. Tespit edilen metastaz yerlerine göre değerlendirildiğinde unilateral grupta birden fazla organda metastaz gelişme oranı %7,3 (n=138), sadece kemik metastazı gelişme oranı %6,1 (n=115), sadece akciğer metastazı gelişme oranı %1,3 (n=24), sadece karaciğer metastazı gelişme oranı %0,7 (n=13) ve sadece beyin metastazı gelişme oranı %1 (n=19) iken bilateral grupta birden fazla organda metastaz gelişme oranı %12,7 (n=9), sadece kemik metastaz gelişme oranı %14,1 (n=10), sadece karaciğer metastazı gelişme oranı %1,4 (n=1) ve sadece beyin metastazı gelişme oranı %1,4 (n=1) olarak saptandı (Tablo-4).

Tablo 4. Hasta Özellikleri

	UNİLATERAL	**BİLATERAL**	**p değeri**
CİNSİYET			
Kadın	1876 (%99,4)	71 (%100)	1,0
Erkek	12 (%0,6)	0 (%0)	
AİLE HİKAYESİ	595 (%31,5)	23 (%32,4)	0,876
MENOPOZ DURUMU			
Premenopoze	742 (%39,6)	25 (%35,2)	0,537
Postmenopoze	1130 (%60,4)	46 (%64,8)	
TÜMÖR PATOLOJİLERİ			
İDK	1548 (%82)	53 (%74,6)	0,119
Özel tip	340 (%18)	18 (25,4)	
SAĞ-SOL MEME YERLEŞİMİ			
Sağ meme	948 (% 50,2)	27 (% 38)	0,053
Sol meme	939 (%49,8)	44 (%62)	
KADRAN YERLEŞİMİ			
İç kadran	383 (%20,3)	10 (%14,1)	
Dış kadran	1136 (%60,2)	45 (%63,4)	0,507
Areola	239 (%12,7)	9 (%12,7)	
Çok Odaklı	129 (%6,8)	7 (%9,9)	

Tablo 4 (devamı). Hasta Özellikleri

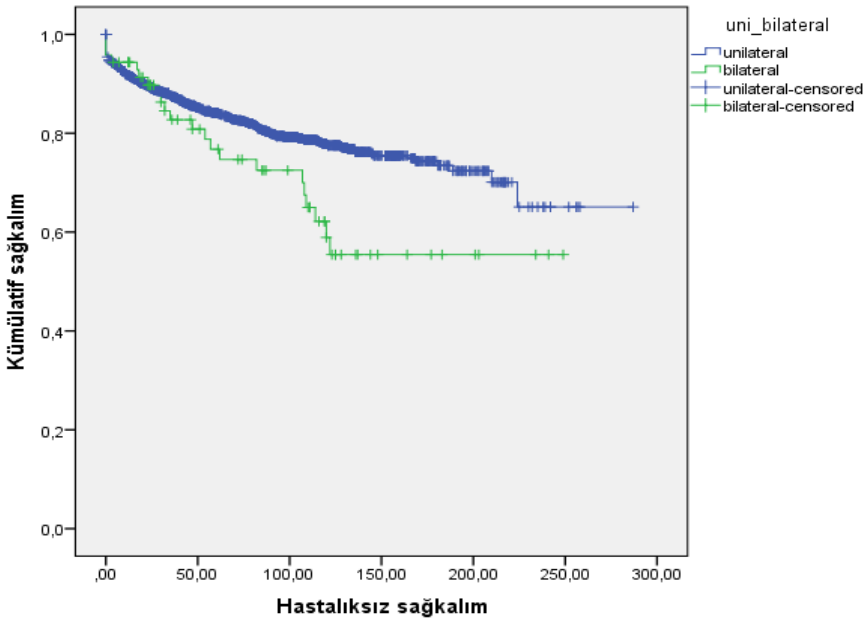
	UNİLATERAL	BİLATERAL	p değeri
T EVRE			
T1	647 (%34,3)	23 (%32,4)	
T2	999 (%52,9)	37 (%52,1)	0,958
T3	145 (%7,7)	6 (%8,5)	
T4	97 (%5,1)	5 (%7)	
N EVRE			
N0	832 (%44,1)	37 (%52,1)	
N1	521 (%27,6)	11 (%15,5)	0,024
N2	361 (%19,1)	11 (%15,5)	
N3	174 (%9,2)	12 (%16,9)	
EVRE			
I	406 (% 21,6)	17 (%23,9)	
II	854 (%45,2)	29 (%40,8)	0,90
III	550 (%29,1)	23 (%32,4)	
IV	78 (%4,1)	2 (%2,8)	
GRAD			
I	278 (%14,7)	7 (%9,9)	
II	915 (%48,5)	31 (%43,7)	0,20
III	692 (%36,7)	33 (%46,5)	
LVİ	918 (%48,6)	36 (%50,7)	0,809
PNİ	362 (%19,2)	12 (%16,9)	0,759
Cilt Tutulumu	117 (%6,2)	5 (%7)	0,800
CS (+)	350 (%18,5)	14 (%19,7)	0,757
ÖR (+)	1505 (%79,7)	48 (%67,6)	0,017
ÖR (-)	383 (%20,3)	23 (%32,4)	
PR (+)	1250 (%66,2)	48 (%67,6)	0,898
PR (-)	638 (%33,8)	23 (%32,4)	
Her-2(+)	450 (%23,8)	10 (%14,1)	0,063
Her-2(-)	1438 (%76,2)	61 (%85,9)	
Kİ67 <%15	474 (%25,1)	13 (%18,3)	0,211
Kİ67 ≥ %15	1414 (%74,9)	58 (%81,7)	
Ekstrakapsuler İnvazyon	321 (%17)	11 (%15,5)	0,872
MOLEKÜLER SUBTİPLER			
Luminal A	386 (%20,4)	8 (%11,3)	
Luminal B	1162 (%61,5)	43 (%60,6)	0,004
Her-2 pozitif	130 (%6,9)	3 (%4,2)	
Triple negatif	210 (%11,1)	17 (%23,9)	
CERRAHİ TİPİ			
MKC	986 (%52,2)	28 (%39,4)	0,088
MRM	890 (%47,1)	42 (%59,2)	
Cerrahi Uygulanmayan	12 (%0,6)	1 (%1,4)	
AKSİLLER YAKLAŞIM			
SLNB	447 (%23,7)	9 (%12,7)	
AK	1431 (%75,8)	61 (%85,9)	0,067
Örnekleme yok	10 (%0,5)	1 (%1,4)	

Tablo 4 (devamı). Hasta Özellikleri

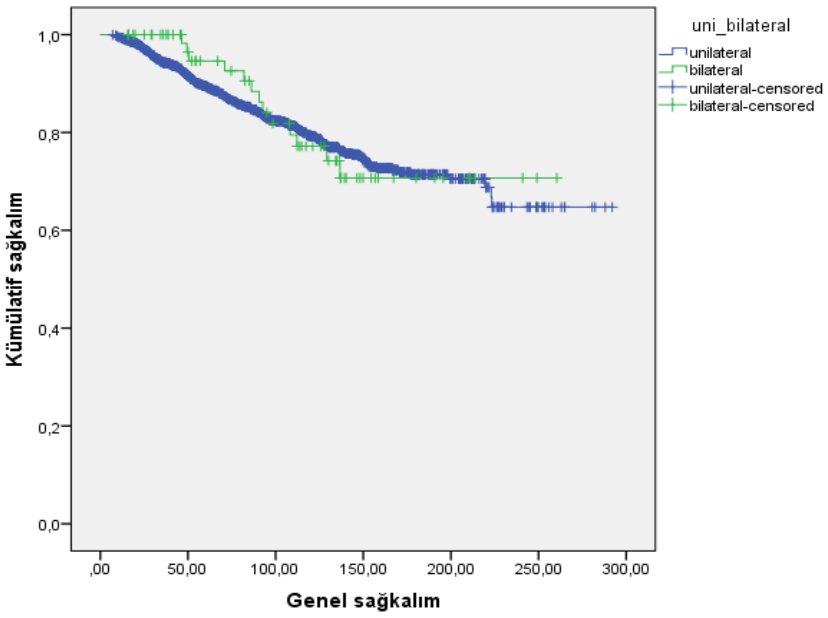
	UNİLATERAL	BİLATERAL	p değeri
KEMOTERAPİ ÖZELLİKLERİ			
Neoadjuvan	217 (%11,5)	8 (%11,3)	
Adjuvan	1369 (%72,5)	53 (%74,6)	0,903
Yok	302 (%16)	10 (%14,1)	
KEMOTERAPÖTİKLER			
AC+Taksan	836 (%44,3)	25 (%35,2)	
FAC/FEC/TAC	635 (%33,6)	26 (%36,6)	
CMF	35 (%1,9)	5 (%7)	
Pertuzumab+Taksan	11 (%0,6)	1 (%1,4)	0,068
PAKLİTAKSEL	50 (%2,6)	1 (%1,4)	
Diğer/adı bilinmeyen	19 (%1)	3 (%4,2)	
Kemoterapi yok	302 (%16)	10 (%14)	
Tamoksifen alan	737 (%39)	29 (%40,8)	
Tamoksifen almayan	1151 (%61)	42 (%59,2)	0,432
Aromataz inhibitörü alan	1154 (%61,1)	39 (%54,9)	
Aromataz inhibitörü almayan	734 (%38,9)	32 (%45,1)	0,533
TRANSTUZUMAB alan	354 (%18,8)	9 (%12,7)	0,196
RADYOTERAPİ ALAN	1694 (%89,7)	59 (%83,1)	0,078
RADYOTERAPİ ŞEKLİ			
Sadece meme	570 (%30,2)	20 (%28,2)	0,202
Lokorejyonel	1124 (%59,5)	39 (%54,9)	
NÜKS	333 (%17,6)	22 (%31)	0,007
METASTAZ YOK	1579 (%83,6)	50 (%70,4)	
METASTAZ YERİ			
Kemik	115 (%6,1)	10 (%14,1)	0,029
Akciğer	24 (%1,3)	0 (%0)	
Karaciğer	13 (%0,7)	1 (% 1,4)	
Beyin	19 (%1)	1 (%1,4)	
Birden çok organ	138 (%7,3)	9 (%12,7)	

İDK: İnvaziv duktal karsinom, **T:**Tümör, N:Nodal, **MKC:** Meme koruyucu cerrahi, **MRM:** Modifiye radikal mastektomi, **SLNB:** Sentinel lenf nodu biopsisi, **AK:** Aksiller küretaj, **AC:** Adriamisin ve siklofosfamid, **FAC:** Florourasil, adriamisin, siklofosfamid **FEC:** Florourasil, Epidoksorubisin, siklofosfamid **TAC:**Dosataksel, adriamisin, siklofosfamid, **CMF:** Siklofosfamid, metotreksat, fluorourasil, **LVİ:** Lenfovasküler invazyon, **PNİ:** Perinöral invazyon, **CS:** Cerrahi sınır, **ÖR:** Östrojen reseptörü **PR:** Progesteron reseptörü **Her-2:** İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2

Serimizdeki meme kanserli hastaların unilateral ve bilateral grupta olma durumlarına göre hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri hesaplandığında hastalıksız sağkalım unilateral grupta 219,79±4,77 ay, bilateral grupta 166,86±13,70 ay (p=0,025), genel sağkalım unilateral grupta 227,88±,3,89 ay, bilateral grupta 211,57±11,62 ay (p=0,840) olarak saptandı (Şekil-1ve 2).



Şekil 1. Unilateral ve bilateral grupta hastalıksız sağkalım grafiği



Şekil 2. Unilateral ve bilateral grupta genel sağkalım grafiği

Serimizdeki hastalıksız sağkalımda anlamlı istatistiki fark saptanırken, genel sağkalım süreleri açısından istatistiki bir fark saptanamamıştır. Bu sonucu elde ettikten sonra bilateral meme kanserli hastalarımızın klinik ve tedavi özelliklerini de inceledik.

Amacımız bilateral meme kanseri olmanın sağkalıma etkisini araştırmak olduğu için, serimizdeki unilateral ve bilateral meme kanserli hastaların klinik, histopatolojik ve tedavi

özelliklerine kıyaslamalı olarak inceledik (Tablo-4). Bu özellikler çerçevesinde her iki grup arasındaki istatistiki farklılık saptanan ($p<0,05$) kriterleri elimine etmek amacıyla *propensity* skorlamayı kullanarak hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı yeniden hesapladık. Serimizdeki meme kanserli hastaların unilateral ve bilateral klinik, histopatolojik ve tedavi özellikleri arasında istatistiki farklılık saptanan özellikler; aksiller nodal durum, subgrup, nüks/metastaz durumu, ÖR durumu, Her-2 durumu ve tümörün sağ-sol yerleşimi idi. İstatistiki analizde 6 farklı özelliği elimine ederek 71 bilateral meme kanseri karşısına 71 unilateral meme kanseri hasta datası analize alındı. Hasta özellikleri aşağıdaki gibidir;

Her iki grupta 71 kadın hasta mevcuttu. Erkek hastalar dahil edilmedi. Unilateral grupta aile hikayesi olan %35,2 (n=25) oranında hasta varken, bilateral grupta %32,4 (n=23) oranında hasta vardı (Tablo-5).

Menopoz durumuna bakıldığında her iki grupta premenopoze %35,2 (n=25) hasta, postmenopoze %64,8 (n=46) hasta vardı (Tablo-5).

Unilateral grupta İDK %77,5 (n=55) oranında, özel tipler %22,5 (n=16) oranında iken, bilateral grupta İDK %74,6 (n=53) oranında, özel tipler %25,4 (n=18) oranında idi (Tablo-5).

Tümör yerleşimleri, unilateral meme kanserli hastalarda sağ meme %45,1 (n=32), bilateral meme kanserinde ise sol meme %62 (n=44) başlangıcı hakimdi. Her iki grupta da tümör yerleşim kadranı dış kadran idi (unilateral grupta %62, bilateral grupta %63,4) (Tablo-5).

Cerrahi uygulama seçenekleri unilateral meme kanserli hastalarımızda %52,1 (n=37) oranı ile en sık MKC, bilateral meme kanserli hastalarımızda ise %59,2 (n=42) en sık MRM uygulanmıştı. Unilateral meme kanserli grupta cerrahi uygulanmayan hasta yok idi. Bilateral meme kanserli hastalarımızda %1,4 (n=1) cerrahi uygulanmamış hasta var idi (Tablo-5).

Unilateral grupta %45,1 (n=32) ve bilateral grupta %85,9 (n=61) oranı ile aksiller küretaj uygulanmıştı. Serimizdeki ikinci aksiller cerrahi seçimi olarak SLNB ise unilateral grupta %54,9 (n=39), bilateral grupta %12,7 (n=9) idi. Aksiller cerrahi uygulanmayan hasta oranımız ise unilateral grupta %0 (n=0), bilateral grupta %1,4 (n=1) olarak saptandı (Tablo-5).

Serimizdeki TNM evreleme sistemine göre, unilateral ve bilateral meme kanserli hastalarımızın dağılımı ise şöyleydi; T evresine göre T1, %7 (n=5), T2, %59,2 (n=42), T3, %11,3 (n=8), T4, %22,5 (n=16), bilateral grupta ise T1, %32,4(n= 23), T2, %52,1 (n=37), T3, %8,5 (n=6), T4, %7 (n=5) idi. Nodal evreleme ise, unilateral grupta N0, %45,1 (n=32), N1, %16,9 (n=12), N2, %15,5 (n=11), N3, %22,5 (n=16), bilateral grupta, N0, %52,1 (n= 37), N1, %15,5 (n=11), N2, %15,5 (n=11), N3, %16,9 (n=12) idi. Evrelendirme yapıldığında unilateral

grupta evre-I, %1,4 (n=1), evre-II, %52,1 (n=37), evre-III, %39,4 (n=28), evre-IV, %5 (n=5), bilateral grupta ise evre-I, %23,9 (n=17), evre-II, %40,8 (n=29), evre-III, %32,4 (n=23), evre-IV %2,8 (n=2) idi (Tablo-5).

Her iki grupta da adjuvan kemoterapi alan hastalar çoğunluktaydı. Unilateral grupta %74,6 (n=53), bilateral grupta %74,6 (n=53) adjuvan kemoterapi almıştı. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan %23,9 (n=17) unilateral grupta, %11,3 (n=8) bilateral grupta mevcuttu. Hasta grupları arasında kemoterapi almayan hasta oranı unilateral grupta, %1,4 (n=1), bilateral grupta, %14,1 (n=10) idi (Tablo-5).

Serimizdeki kemoterapi seçimi, unilateral grupta %53,3 (n=38) ile en sık FAC/FEC/TAC olmuştur. Bilateral grupta ise en sık kemoterapi seçimi %35,2 (n=25) AC ve taksan kombinasyonu ile %35,2 (n=26) oranı ile FAC/FEC/TAC olmuştur (Tablo-5).

Radyoterapi uygulama oranı, unilateral grupta %94,4 (n=67), bilateral grupta ise %83,1 (n=59) idi. Her iki grupta da en sık lokorejyonel radyoterapi unilateral grupta %60,6 (n=43), bilateral grupta %54,9 (n=39) oranında tercih edilmiştir (Tablo-5).

Serimizdeki antihormonal tedavi seçeneği olarak tamoksifen kullanımı, unilateral grupta %26,7 (n=19), , bilateral grupta %40,8 (n=29) iken, aromataz inhibitörü unilateral hasta grubunda %46,5 (n=33), bilateral grupta %54,9 (n=39) oranında tercih edilmiştir (Tablo-5).

Hastaların patolojik özelliklerinde, unilateral grupta grad I %8,5 (n=6), grad II %43,7 (n=31), grad III %47,9 (n=34) oranında iken, bilateral grupta grad I %9,9 (n=7), grad II %43,7 (n=31), grad III %46,5 (n=33) oranında idi. Lenfovaskuler invazyonu olan hasta oranı, unilateral grupta %45,1(n=32) iken bilateral grupta %50,7 (n=36) idi. Perinöral invazyonu olan hasta oranı, unilateral grupta %18,3 (n=13), bilateral grupta %16,9 (n=12) idi. Cilt tutulumu olan hasta oranı, unilateral grupta %18,3 (n=13) iken, bilateral grupta %7 (n=5) idi. Opere olan hastalara bakıldığında cerrahi sınır pozitifliği (Cs +) olan hasta oranı unilateral grupta %23,9 (n=17) iken bilateral grupta %19,7 (n=14) idi. Ekstra kapsüler invazyonu olan hasta oranı unilateral grupta %14,1 (n=10), bilateral grupta %15,5 (n=11) idi. Ki-67 oranı ≥%15 olan hasta oranı unilateral grupta %85,9 (n=61) iken, bilateral grupta %81,7 (n=58) idi (Tablo-5).

Hormon reseptör durumlarına göre, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü pozitif olan hasta sayısı genel olarak daha yüksekti. Unilateral grupta ÖR (+) hasta oranı %64,8 (n=46), bilateral grupta %67,6 (n=48), PR (+) olan hasta oranı unilateral grupta %46,5 (n=33) iken bilateral grupta %67,6 (n=48) idi. Her-2 (+) olan hasta oranı unilateral grupta %14,1 (n=10), bilateral grupta %14,1 (n=10) idi. Unilateral grupta %11,3 (n=8) hasta transtuzumab almışken, bilateral grupta sadece %12,7 (n=9) hasta almıştır (Tablo-5).

Moleküler subtiplere bakıldığında, unilateral grupta luminal A %11,3 (n=8), luminal B %54,9 (n=39), Her-2 pozitif %4,2 (n=3), triple negatif %29,6 (n=21), bilateral grupta luminal A %11,3 (n=8), luminal B %60,6 (n=43), Her-2 pozitif %4,2 (n=3), triple negatif %23,9 (n=17) oranında hasta vardı (Tablo-5).

Unilateral grupta nüks eden %29,6 (n=21) hasta varken bilateral grupta %31 (n=22) hasta vardı. Takiplerinde metastaz gelişen hasta oranı unilateral grupta %26,7 (n=19) iken, bilateral grupta %29,5 (n=21) oranında idi. Metastaz yerlerine göre değerlendirildiğinde unilateral grupta birden fazla organda metastazı olan hasta oranı %15,5 (n=11), kemik metastazı olan %8,5 (n=6), akciğer metastazı olan %1,4 (n=1), karaciğer metastazı olan %0 (n=0) ve beyin metastazı olan %1,4 (n=1) iken bilateral grupta birden fazla organda metastazı olan hasta oranı %12,7 (n=9), kemik metastazı olan %14,1 (n=10), karaciğer metastazı olan %1,4 (n=1) ve beyin metastazı olan %1,4 (n=1) idi (Tablo-5).

Tablo 5. Propensity skor analizi

	UNİLATERAL	**BİLATERAL**	**p değeri**
CİNSİYET Kadın	 71 (%50)	 71 (%50)	
AİLE HİKAYESİ	25 (%35,2)	23 (%32,4)	0,723
MENOPOZ DURUMU Premenopoze Postmenopoze	 25 (%35,2) 46 (%64,8)	 25 (%35,2) 46 (%64,8)	 1,0
TÜMÖR PATOLOJİLERİ İDK Özel tip	 55 (%77,5) 16 (%22,5)	 53 (%74,6) 18 (%25,4)	 0,694
SAĞ-SOL MEME YERLEŞİMİ Sağ meme Sol meme	 32 (%45,1) 39 (%54,9)	 27 (%38) 44(%62)	 0,395
KADRAN YERLEŞİMİ İç kadran Dış kadran Areola Çok Odaklı	 10 (%14,1) 44 (%62) 9 (%12,7) 8 (%11,3)	 10 (%14,1) 45 (%63,4) 9 (%12,7) 7 (%9,9)	 0,944
T EVRE T1 T2 T3 T4	 5 (%7) 42 (%59,2) 8 (%11,3) 16 (%22,5)	 23 (%32,4) 37 (%52,1) 6 (%8,5) 5 (%7)	 *<.001*

Tablo 5 (devamı). Propensity skor analizi

	UNİLATERAL	BİLATERAL	p değeri
N EVRE			
N0	32 (%45,1)	37 (%52,1)	
N1	12 (%16,9)	11 (%15,5)	0,807
N2	11 (%15,5)	11 (%15,5)	
N3	16 (%22,5)	12 (%16,9)	
EVRE			
I	1 (%1,4)	17 (%23,9)	*0,001*
II	37 (%52,1)	29 (%40,8)	
III	28 (%39,4)	23 (%32,4)	
IV	5 (%7)	2 (%2,8)	
GRAD			
I	6 (%8,5)	7 (%9,9)	0,955
II	31 (%43,7)	31 (%43,7)	
III	34 (%47,9)	33 (%46,5)	
LVİ	32 (%45,1)	36 (%50,7)	0,502
PNİ	13 (%18,3)	12 (%16,9)	0,826
Cilt Tutulumu	13 (%18,3)	5 (%7)	*0,044*
CS (+)	17 (%23,9)	14 (%19,7)	0,542
ÖR (+)	46 (%64,8)	48 (%67,6)	0,723
ÖR (-)	25 (%35,2)	23 (%32,4)	
PR (+)	33 (%46,5)	48 (%67,6)	*0,011*
PR (-)	38 (%53,5)	23 (%32,4)	
Her-2(+)	10 (%14,1)	10 (%14,1)	
Her-2(-)	61 (%85,9)	61 (%85,9)	1,0
Kİ67 <%15	10 (%14,1)	13 (%18,3)	
Kİ67 ≥ %15	61 (%85,9)	58 (%81,7)	0,494
Ekstrakapsuler İnvazyon	10 (%14,1)	11 (%15,5)	0,813
MOLEKÜLER SUBTİPLER			
Luminal A	8 (%11,3)	8 (%11,3)	
Luminal B	39 (%54,9)	43 (%60,6)	0,893
Her-2 pozitif	3 (%4,2)	3 (%4,2)	
Triple negatif	21 (%29,6)	17 (%23,9)	
CERRAHİ TİPİ			
MKC	37 (%52,1)	28 (%39,4)	0,213
MRM	34 (%47,9)	42 (%59,2)	
Cerrahi Uygulanmayan	0 (%0)	1 (%1,4)	
AKSİLLER YAKLAŞIM			
SLNB	39 (%54,9)	9 (%12,7)	*<.001*
AK	32 (%45,1)	61 (%85,9)	
Örnekleme yok	0 (%0)	1 (%1,4)	
KEMOTERAPİ ÖZELLİKLERİ	17 (%23,9)	8 (%11,3)	*0,005*
Neoadjuvan	53 (%74,6)	53 (%74,6)	
Adjuvan	1 (%1,4)	10 (%14,1)	
Yok			

Tablo 5 (devamı). Propensity skor analizi

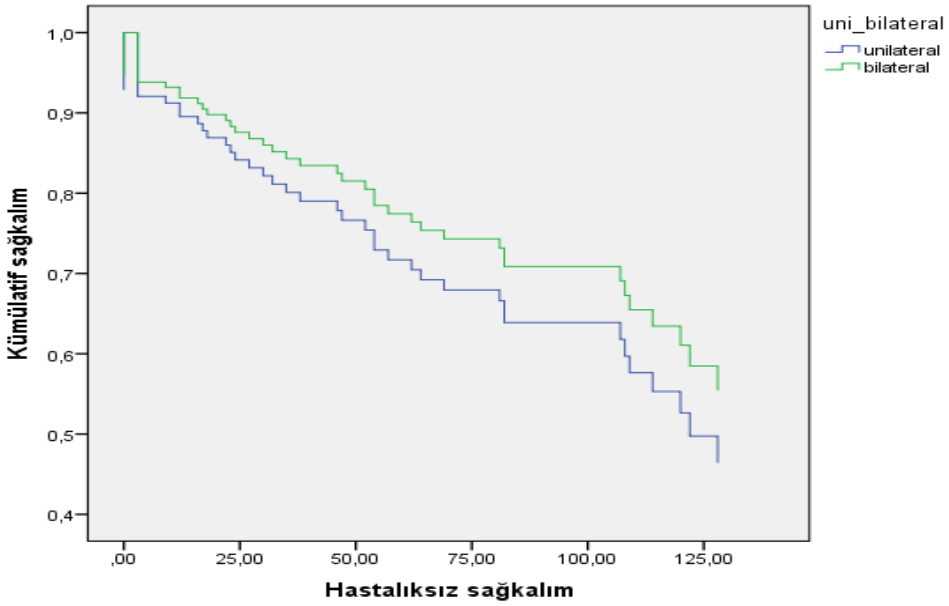
	UNİLATERAL	BİLATERAL	p değeri
KEMOTERAPÖTİKLER			
AC+Taksan	26 (%36,6)	25 (%35,2)	
FAC/FEC/TAC	38 (%53,5)	26 (%36,6)	
CMF	2 (%2,8)	5 (%7)	*0,018*
Pertuzumab+Taksan	0 (%0)	1 (%1,4)	
PAKLİTAKSEL	3 (%4,2)	1 (%1,4)	
Kemoterapi yok	1 (%1,4)	10 (%14,1)	
Diğer	1 (%1,4)	0 (%0)	
Tamoksifen alan	19 (%26,7)	29 (%40,8)	
Tamoksifen almayan	52 (%73,2)	42 (%59,2)	*0,039*
Aromataz inhibitörü alan	33 (%46,5)	39 (%54,9)	
Aromataz inhibitörü almayan	38 (%53,5)	32 (%45,1)	0,595
TRANSTUZUMAB alan	8 (%11,3)	9 (%12,7)	0,796
RADYOTERAPİ ALAN	67 (%94,4)	59 (%83,1)	*0,034*
RADYOTERAPİ ŞEKLİ			
Sadece meme	24 (%33,8)	20 (%28,2)	0,102
Lokorejyonel	43 (%60,6)	39 (%54,9)	
NÜKS	21 (%29,6)	22 (%31)	1,0
METASTAZ YOK	52 (%73,2)	50 (%70,4)	
METASTAZ YERİ			
Kemik	6 (%8,5)	10 (%14,1)	0,663
Akciğer	1 (%1,4)	0 (%0)	
Karaciğer	0 (%0)	1 (%1,4)	
Beyin	1 (%1,4)	1 (%1,4)	
Birden çok organ	11 (%15,5)	9 (%12,7)	
SON DURUM			
SAĞ	52 (%73,2)	58 (%81,7)	
EX	19 (%26,8)	13 (%18,3)	0,315

İDK: İnvaziv duktal karsinom, **T:**Tümör, **N:**Nodal, **MKC:** Meme koruyucu cerrahi, **MRM:** Modifiye radikal mastektomi, **SLNB:** Sentinel lenf nodu biopsisi, A**K:** Aksiller küretaj, **AC:** Adriamisin ve siklofosfamid, **FAC:** Florourasil, adriamisin, siklofosfamid **FEC:** Florourasil, Epidoksorubisin, siklofosfamid **TAC:**Dosataksel, adriamisin, siklofosfamid, **CMF:** Siklofosfamid, metotreksat, fluorourasil, **LVİ:** Lenfovasküler invazyon, **PNİ:** Perinöral invazyon, **CS:** Cerrahi sınır, **ÖR:** Östrojen reseptörü **PR:** Progesteron reseptörü **Her-2:** İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2

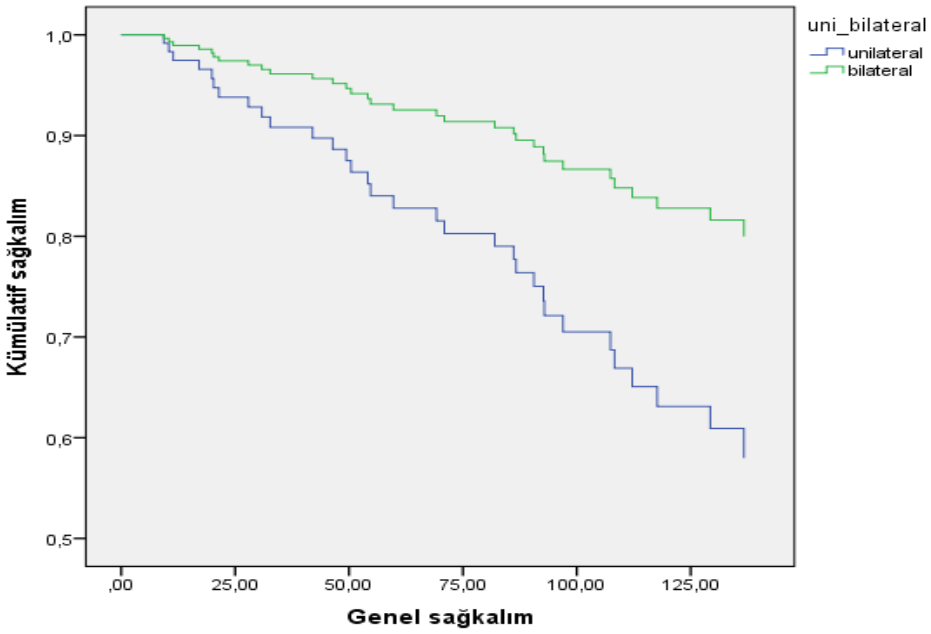
Unilateral ve bilateral meme kanserleri hasta özellikleri açısından propensity skor ile yapılan kıyaslamada tümör çapı, aksiller cerrahi prosedürü şekli, evre, kemoterapi verilme şekli ve hangi kemoterapötiğin uygulandığı, tamoksifen almamış olmak, radyoterapi uygulaması, cerrahi piyeste cilt tutulumunun varlığı ve PR (+)'liği istatistiki anlamlılık düzeyinde farklı bulunmuştur. Sağkalım süreleri hesaplandığında ise propensity skor analizine göre hastalıksız sağkalım unilateral grupta 132,24±13,86 ay (105,07-159,42 ay), bilateral grupta 166,86±13,70 ay (140,0-193,72 ay) iken (HR:0,769, %95 CI 0,418-1,413, p=0,397), genel sağkalım unilateral

grupta 170,48±14,22 ay (142,61-198,36 ay), bilateral grupta 211,57±11,62 ay (188,78-234,35 ay) (HR 0,472, %95 CI 0,232-0,963, *p=0,039*) saptandı (Şekil-3ve 4).

Genel sağkalıma bakıldığında unilateral meme kanserine sahip olmak ölüm riskini 2,118 kat arttırıyor olarak bulundu (Şekil-4).



Şekil 3. Propensity skor analizine göre unilateral ve bilateral grupta hastalıksız sağkalım grafiği



Şekil 4. Propensity skor analizine göre unilateral ve bilateral grupta genel sağkalım grafiği

Bilateral Meme Kanserinde Metakron-Senkron Hasta Özellikleri ve Sağkalım Sonuçları

Bilateral meme kanseri olan hastalar arasında, metakron olan bilateral meme kanseri hasta sayısı %66,2 (n=47), senkron olan hasta oranı ise %33,8 (n=24) idi. Bilateral meme kanserli grupta en yaygın patoloji %61,4 (n=43) oranı ile İDK idi. Karşı memedeki tümörlerin yerleşim oranı, dış kadranda %55,9 (n=38), iç kadranda %25 (n=17), areolada %8,8 (n=6), çok odaklı %10,3 (n=7) idi. Karşı memede yerleşimi olan tümörlerin T evresi, T0 %12,7 (n=9), T1 %53,5 (n=38), T2 %25,4 (n=18), T3 %2,8 (n=2), T4 %5,6 (n=4) idi. Karşı memede yerleşimi olan tümörlerin nodal evrelemesi, N0 %68,6 (n=48), N1 %21,5 (n=15), N2 %5,7 (n=4), N3%4,3 (n=3) idi. Karşı memedeki tümör için evrelendirme yapıldığında, evre-0 %12,7 (n=9), evre-1 %35,2 (n=25), evre-2 %38 (n=27), evre-3 %11,3 (n=8), evre-4 %2,8 (n=2) idi. Karşı memede tümörü olan hastaların patolojik özelliklerinde, ÖR pozitif olan %70,4 (n=50) oranındaydı. PR pozitif olan %45 (n=32) oranında idi. Her-2 reseptör pozitifliği oranı %38 (n=27) idi. Cilt tutulumu olan %10,6 (n=5) hasta vardı. Lenf nodu tutulumu olan hastalardaki lenf nodundaki ekstrakapsuler yayılım oranı %11,3 (n=7) idi. Lenfovaskuler invazyonu olan hasta oranı, %29,6 (n=21) idi. Perinöral invazyonu olan hasta oranı, %9,9 (n=7) idi. Opere olan hastalara bakıldığında Cs (+) olan hasta oranı %15,5 (n=11) idi. (Tablo-6).

Tablo 6. Bilateral meme kanserli hastaların ikinci meme kanseri histopatolojik ve klinik özellikleri

Metakron	47 (%66,2)
Senkron	24 (%33,8)
TÜMÖR PATOLOJİLERİ	
İDK	43 (%61,4)
İnsitu duktal karsinom	9 (%12,9)
İLK	11 (%15,8)
Medullar	1 (%1,4)
Apokrin	1 (%1,4)
Musinöz	3 (%4,3)
Papiller	1 (%1,4)
Metaplastik	1 (%1,4)
KADRAN YERLEŞİMİ	
Dış	38 (%55,9)
İç	17 (%25)
Areola	6 (%8,8)
Çok odaklı	7 (%10,3)

T EVRE	
Tis	9 (%12,7)
T1	38 (%53,5)
T2	18 (%25,4)
T3	2 (%2,8)
T4	4 (%5,6)
N EVRE	
N0	48 (%68,6)
N1	15 (%21,5)
N2	4 (%5,7)
N3	3 (%4,3)
EVRE	
0	9 (%12,7)
I	25 (%35,2)
II	27 (%38)
III	8 (%11,3)
IV	2 (%2,8)
Cilt Tutulumu	5 (%10,6)
ÖR (+)	50 (%70,4)
ÖR (-)	21 (%29,6)
PR (+)	32 (%45)
PR (-)	39 (%55)
Her-2(+)	27 (%38)
Her-2(-)	44 (%62)
Kİ67 <%15	22 (%30,9)
Kİ67 ≥%15	49 (%69,1)
Ekstra kapsüler invazyon	7 (%11,3)
LVİ	21 (%29,6)
PNİ	7 (%9,9)
CS (+)	11 (%15,5)
Grad	
I	13 (%18,3)
II	34 (%47,9)
III	24 (%33,8)

İDK: İnvaziv duktal karsinom**, İLK:** İnvaziv lobuler karsinom**, T:** Tümör, **Tis:**insitu tümör **N:**Nodal, **ÖR:** Östrojen reseptörü, **PR:** Progesteron reseptörü, **Her-2:** İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2, **LVİ:** Lenfovasküler invazyon, **PNİ:** Perinöral invazyon, **CS:** Cerrahi sınır

Serimizdeki bilateral meme kanserli hastaların senkron ve metakron grup olarak sınıflandırılması sonrasında klinik ve tedavi özellikleri Tablo-7'da özetlenmiştir.

Metakron tümörlerin özellikleri şu şekilde idi; birinci ve ikinci ortaya çıkan tümörün patolojisi sırasıyla %76,6 (n=36) ve %59,6 (n=28) oranı ile İDK idi. Birinci ortaya çıkan tümörün kadran yerleşimi sırasıyla; dış kadran %63,8 (n=30), iç kadran %17 (n=8), areola %12,8 (n=6), çok odaklı %6,4 (n=3) oranında idi. İkinci ortaya çıkan tümörün kadran yerleşimi

sırasıyla; dış kadran %57,4 (n=27), iç kadran %23,4 (n=11), areola %10,6 (n=5), çok odaklı %12,5 (n=3) oranında idi (Tablo-7).

Birinci tümörün T evresi; Tis %0 (%0), T1 %29,8 (n=14), T2 %51,1 (n=24), T3 %10,6 (n=5), T4 %8,5 (n=4) iken ikinci tümörün T evresi; Tis %12,8 (n=6), T1 %48,9 (n=23), T2 %27,7 (n=13), T3 %4,3 (n=2), T4 %6,4 (n=3) oranında idi. Birinci tümörün N evresi; N0 %51,1 (n=24), N1 %12,8 (n=6), N2 %10,6 (n=5), N3 %25,5 (n=12), ikinci tümörün N evresi; N0 %66 (n=31), N1 %17 (n=8), N2 %10,6 (n=5), N3 %6,4 (n=3) oranında idi. Birinci tümörün evresi sırasıyla; evre-1 %25,5 (n=12), evre-2 % 38,3 (n=18), evre-3 %31,9 (n=15), evre-4 %4,3 (n=2), ikinci tümörün evresi sırasıyla, evre-0 %12,8 (n=6), evre-1 %29,8 (n=14), evre-2 %38,3 (n=18), evre-3 %14,9 (n=7), evre-4 %4,3 (n=2) idi (Tablo-7).

Birinci tümöre yapılan cerrahi %40,4 (n=19) oranında MKC, %57,4(n=27) oranında MRM idi. Cerrahi yapılmayan %2,1 (n=1) oranında hasta vardı. İkinci tümöre yapılan cerrahi % 48,9 (n=23) oranında MKC, %40,4 (n=19) oranında MRM idi. Cerrahi yapılmayan %10,6 (n=5) hasta vardı. Birinci tümöre uygulanan aksiller yaklaşım ise, %8,5 (n=4) oranında SLNB iken % 89,4 (n=42) oranında AK idi. Örnekleme yapılmayan %2,1 (n=1) hasta vardı. İkinci tümöre uygulanan aksiller yaklaşım ise, %42,6 (n=20) oranında SLNB iken % 42,6 (n=20) oranında AK idi. Örnekleme yapılmayan %14,9 (n=7) hasta vardı (Tablo-7).

Birinci tümöre neoadjuvan uygulanan kemoterapi oranı %10,6 (n=5), adjuvan uygulanan kemoterapi oranı %74,5 (n=35), kemoterapi uygulanmayan hasta oranı %14,9 (n=7) iken, ikinci tümöre uygulanan neoadjuvan kemoterapi oranı %4,3 (n=2), adjuvan uygulanan kemoterapi oranı %51,1 (n=24), kemoterapi uygulanmayan hasta oranı %44,7 (n=21) idi. Kemoterapötikler arasında birinci tümörde en sık kullanılan şema %42,6 (n=20) oranı ile FAC/FEC/TAC iken ikinci tümörde en sık %17 (n=8) oranında AC ve taksan kombinasyonu idi. Birinci tümör için adjuvan hormonoterapi uygulanan hastalar arasında, tamoksifen alan hasta oranı %46,8 (n=22) iken aromataz inhibitörü alan hasta oranı %53,2 (n=25), ikinci tümör tanısından sonra adjuvan hormonoterapi uygulanan hastalar arasında, tamoksifen uygulanan %17 (n=8) hasta, aromataz inhibitörü uygulanan %53,2 (n=25) hasta vardı. Birinci tümör tedavisinde transtuzumab uygulanan %8,5 (n=4) hasta, ikinci tümör tedavisinde %12,8 (n=6) alan hasta vardı (Tablo-8). Birinci tümör için radyoterapi uygulanan hasta oranı %83 (n=39), ikinci tümör için RT uygulanan hasta oranı %78,7 (n=37) idi. Birinci tümör ve ikinci tümör için sadece memeye RT alan hasta oranı sırasıyla %27,7 (n=13) ve %34 (n=16), lokorejyonel RT alan hasta oranı sırasıyla %55,3 (n=26) ve %44,7 (n=21) idi (Tablo-7).

Birinci tümörün patolojik özelliklerinde, grad I %8,5 (n=4), grad II %44,7 (n=21), grad III %46,8 (n=22) oranında iken, ikinci tümörde grad I %21,3 (n=10), grad II %46,8 (n=22), grad III %31,9 (n=15) oranında hasta vardı. Lenfovaskuler invazyonu olan hasta oranı, birinci tümörde %48,9 (n=23) iken ikinci tümörde %23,4 (n=11) idi. Perinöral invazyonu olan hasta oranı, birinci tümörde %17 (n=8), ikinci tümörde %10,6 (n=5) idi. Cilt tutulumu olan hasta oranı, birinci tümörde %6,4 (n=3) iken, ikinci tümörde %8,5 (n=4) idi. Opere olan hastalara bakıldığında cerrahi sınır pozitifliği (Cs +) olan hasta oranı birinci tümörde %10,6 (n=5) iken ikinci tümörde %14,9 (n=7) idi. Ekstra kapsüler invazyonu olan hasta oranı, birinci tümörde %14,9 (n=7), ikinci tümörde %14,9 (n=7) idi. Ki-67 oranı ≥%15 olan hasta oranı birinci tümörde %76,6 (n=36) iken, ikinci tümörde %14,9 (n=7) idi (Tablo-7).

Hormon reseptör durumlarına göre, birinci tümörde ÖR (+) hasta oranı %63,8 (n=30), ikinci tümörde %68,1 (n=32), PR (+) olan hasta oranı, birinci tümörde %66 (n=31) iken ikinci tümörde %34 (n=16) idi. Her-2 (+) olan hasta oranı, birinci tümörde %12,8 (n=6), ikinci tümörde %19,1 (n=9) idi (Tablo-7).

Moleküler subtiplere bakıldığında, birinci tümörde luminal A %14,9 (n=7), luminal B %53,2 (n=25), Her-2 pozitif %6,4 (n=3), triple negatif %25,5 (n=12), ikinci tümörde luminal A %27,7 (n=13), luminal B %42,6 (n=20), Her-2 pozitif %4,3 (n=2), triple negatif %25,5 (n=12) oranında hasta vardı (Tablo-7).

Senkron tümörlerin özellikleri şu şekilde idi; birinci ve ikinci ortaya çıkan tümörün patolojisi sırasıyla %70,8 (n=17) ve %62,5 (n=15) oranı ile İDK idi. Birinci ortaya çıkan tümörün kadran yerleşimi sırasıyla; dış kadran %62,5 (n=15), iç kadran %8,3 (n=2), areola %12,5 (n=3), çok odaklı %16,7 (n=4) oranında idi. İkinci ortaya çıkan tümörün kadran yerleşimi sırasıyla; dış kadran %50 (n=12), iç kadran %29,2 (n=7), areola %8,3 (n=2), çok odaklı %12,5 (n=3) oranında idi (Tablo-7).

Birinci tümörün T evresi; Tis %0 (%0), T1 %37,5 (n=9), T2 %54,2 (n=13), T3 %4,2 (n=1), T4 %4,2 (n=1) iken ikinci tümörün T evresi; Tis %12,5 (n=3), T1 %62,5 (n=15), T2 %20,8 (n=5), T3 %0 (n=0), T4 %4,2 (n=1) oranında idi. Birinci tümörün N evresi; N0 %54,2 (n=13), N1 %20,8 (n=5), N2 %25 (n=6), N3 %0 (n=0), ikinci tümörün N evresi; N0 %79,2 (n=19), N1 %20,8 (n=5), N2 %0 (n=0), N3 %0 (n=0) oranında idi. Birinci tümörün evresi sırasıyla; evre-1 %20,8 (n=5), evre-2 %41,7 (n=10), evre-3 %37,5 (n=9), evre-4 %0 (n=0), ikinci tümörün evresi sırasıyla, evre-0 %12,5 (n=0), evre-1 %45,8 (n=11), evre-2 %37,5 (n=9), evre-3 %4,2 (n=1), evre-4 %0 (n=0) idi (Tablo-7).

Birinci tümöre yapılan cerrahi %37,5 (n=9) oranında MKC, %62,5 (n=15) oranında MRM idi. Cerrahi yapılmayan hasta yoktu. İkinci tümöre yapılan cerrahi %37,5 (n=9) oranında MKC, %58,3 (n=14) oranında MRM idi. Cerrahi yapılmayan %4,2 (n=1) hasta vardı. Birinci tümöre uygulanan aksiller yaklaşım ise, %20,8 (n=5) oranında SLNB iken %79,2 (n=19) oranında AK idi. Örnekleme yapılmayan hasta yoktu. İkinci tümöre uygulanan aksiller yaklaşım ise, %41,7 (n=10) oranında SLNB iken % 41,7 (n=20) oranında AK idi. Örnekleme yapılmayan %16,7 (n=4) hasta vardı (Tablo-7).

Senkron tümörlere uygulanan kemoterapi %12,5 (n=5) oranında neoadjuvan, %75 (n=18) oranında adjuvan idi. Kemoterapi almayan %12,5 (n=3) hasta vardır. En sık uygulanan kemoterapi şeması %50 (n=12) oranı ile AC ve taksan kombinasyonu idi. %29,2 (n=7) hasta tamoksifen almıştı. %58,3 (n=14) hasta aromataz inhibitörü kullanmıştı. Transtuzumab alan %20,8 (n=5) hasta vardı. Radyoterapi alan %83,3 (n=20) hasta vardı. Birinci tümöre ve ikinci tümöre uygulanan radyoterapi şekli ise sadece meme için sırasıyla %29,2 (n=7) ve %37,5 (n=9), lokorejyonel uygulanan %54,2 (n=13) ve %29,2 (n=7) hasta vardı (Tablo-8)

Birinci tümörün patolojik özelliklerinde, grad I %12,5 (n=3), grad II %41,7 (n=10), grad III %45,8 (n=11) oranında iken, ikinci tümörde grad I %12,5 (n=3), grad II %50 (n=12), grad III %37,5 (n=9) oranında hasta vardı. Lenfovaskuler invazyonu olan hasta oranı, birinci tümörde %54,2 (n=13) iken ikinci tümörde %41,7 (n=10) idi. Perinöral invazyonu olan hasta oranı, birinci tümörde %16,7 (n=4), ikinci tümörde %8,3 (n=2) idi. Cilt tutulumu olan hasta oranı, birinci tümörde %8,3 (n=2) iken, ikinci tümörde %4,2 (n=1) idi. Opere olan hastalara bakıldığında cerrahi sınır pozitifliği (Cs +) olan hasta oranı birinci tümörde %37,5 (n=9) iken ikinci tümörde %16,7 (n=4) idi. Ekstra kapsüler invazyonu olan hasta oranı, birinci tümörde %16,7 (n=4), ikinci tümörde %16,7 (n=4) idi. Ki-67 oranı ≥%15 olan hasta oranı birinci tümörde %91,7 (n=22) iken, ikinci tümörde %16,7 (n=4) idi (Tablo-7).

Hormon reseptör durumlarına göre, birinci tümörde ÖR (+) hasta oranı %75 (n=18), ikinci tümörde %75 (n=18), PR (+) olan hasta oranı, birinci tümörde %70,8 (n=17) iken ikinci tümörde %66,7 (n=16) idi. Her-2 (+) olan hasta oranı, birinci tümörde %16,7 (n=4), ikinci tümörde %20,8 (n=5) idi (Tablo-7).

Moleküler subtiplere bakıldığında, birinci tümörde luminal A %20,8 (n=5), luminal B %4,2 (n=1), Her-2 pozitif %75 (n=18), triple negatif %0 (n=0), ikinci tümörde luminal A %25 (n=6), luminal B %54,2 (n=13), Her-2 pozitif %4,2 (n=1), triple negatif %16,7 (n=4) oranında hasta vardı (Tablo-7).

Tablo 7. Bilateral meme kanserli hastaların metakron-senkron durumuna göre klinik-patolojik ve tedavi özellikleri

	Metakron birinci tümör	**Senkron Birinci tümör**	**p değeri**	**Metakron ikinci tümör**	**Senkron ikinci tümör**	**p değeri**
TÜMÖR PATOLOJİLERİ						
İDK	36 (%76,6)	17 (%70,8)	0,598	28 (%59,6)	15 (%62,5)	0,245
Özel tip	11 (%23,4)	7 (%29,2)		19 (%40,4)	9 (%37,5)	
KADRAN YERLEŞİMİ						
İç kadran	8 (%17)	2 (%8,3)		11 (%23,4)	7 (%29,2)	
Dış kadran	30 (%63,8)	15 (%62,5)		27 (%57,4)	12 (%50)	
Areola	6 (%12,8)	3 (%12,5)	0,464	5 (%10,6)	2 (%8,3)	0,871
Çok Odaklı	3 (%6,4)	4 (%16,7)		4 (%8,5)	3 (%12,5)	
T EVRE						
Tis	0 (%0)	0 (%0)		6 (%12,8)	3 (%12,5)	
T1	14 (%29,8)	9 (%37,5)	0,674	23 (%48,9)	15 (%62,5)	
T2	24 (%51,1)	13 (%54,2)		13 (%27,7)	5 (%20,8)	
T3	5 (%10,6)	1 (%4,2)		2 (%4,3)	0 (%0)	0,736
T4	4 (%8,5)	1 (%4,2)		3 (%6,4)	1 (%4,2)	
N EVRE						
N0	24 (%51,1)	13 (%54,2)		31 (%66)	19 (%79,2)	
N1	6 (%12,8)	5 (%20,8)		8 (%17)	5 (%20,8)	0,203
N2	5 (%10,6)	6 (%25)	***0,030***	5 (%10,6)	0 (%0)	
N3	12 (%25,5)	0 (%0)		3 (%6,4)	0 (%0)	
EVRE						
0	0 (%0)	0 (%0)		6 (%12,8)	3 (%12,5)	
I	12 (%25,5)	5 (%20,8)		14 (%29,8)	11 (%45,8)	
II	18 (%38,3)	10 (%41,7)	0,715	18 (%38,3)	9 (%37,5)	0,432
III	15 (%31,9)	9 (%37,5)		7 (%14,9)	1 (%4,2)	
IV	2 (%4,3)	0 (%0)		2 (%4,3)	0 (%0)	
GRAD						
I	4 (%8,5)	3 (%12,5)	0,864	10 (%21,3)	3 (%12,5)	
II	21 (%44,7)	10 (%41,7)		22 (%46,8)	12 (%50)	0,654
III	22 (%46,8)	11 (%45,8)		15 (%31,9)	9 (%37,5)	
LVİ	23 (%48,9)	13 (%54,2)	0,677	11 (%23,4)	10 (%41,7)	0,230
PNİ	8 (%17)	4 (%16,7)	0,970	5 (%10,6)	2 (%8,3)	0,600
Cilt Tutulumu	3 (%6,4)	2 (%8,3)	0,761	4 (%8,5)	1 (%4,2)	0,499
CS (+)	5 (%10,6)	9 (%37,5)	***0,007***	7 (%14,9)	4 (%16,7)	0,649
ÖR (+)	30 (%63,8)	18 (%75)	0,341	32 (%68,1)	18 (%75)	0,546
ÖR (-)	17 (%36,2)	6 (%25)		15 (%31,9)	6 (%25)	
PR (+)	31 (%66)	17 (%70,8)	0,678	16 (%34)	16 (%66,7)	***0,009***
PR (-)	16 (%34)	7 (%29,2)		31 (%66)	8 (%33,3)	
Her-2(+)	6 (%12,8)	4 (%16,7)	0,655	9 (%19,1)	5 (%20,8)	0,866
Her-2(-)	41 (%87,2)	20 (%83,3)		38 (%80,9)	19 (%79,2)	
Kİ67 <%15	11 (%23,4)	2 (%8,3)	0,120	23 (%48,9)	9 (%37,5)	0,360
Kİ67 ≥ %15	36 (%76,6)	22 (%91,7)		24 (%51,1)	15 (%62,5)	
Ekstrakapsuler İnvazyon	7 (%14,9)	4 (%16,7)	0,845	7 (%14,9)	4 (%16,7)	0,845
MOLEKÜLER SUBTİPLER						
Luminal A	7 (%14,9)	5 (%20,8)		13 (%27,7)	6 (%25)	
Luminal B	25 (%53,2)	1 (%4,2)	0,208	20 (%42,6)	13 (%54,2)	0,787
Her-2 pozitif	3 (%6,4)	18 (%75)		2 (%4,3)	1 (%4,2)	
Triple negatif	12 (%25,5)	0 (%0)		12 (%25,5)	4 (%16,7)	

Tablo 7 (devamı). Bilateral meme kanserli hastaların metakron-senkron durumuna göre klinik-patolojik ve tedavi özellikleri

	Metakron birinci tümör	Senkron Birinci tümör	p değeri	Metakron ikinci tümör	Senkron ikinci tümör	p değeri
Ekstrakapsuler İnvazyon	7 (%14,9)	4 (%16,7)	0,845	7 (%14,9)	4 (%16,7)	0,845
MOLEKÜLER SUBTİPLER						
Luminal A	7 (%14,9)	5 (%20,8)		13 (%27,7)	6 (%25)	
Luminal B	25 (%53,2)	1 (%4,2)	0,208	20 (%42,6)	13 (%54,2)	0,787
Her-2 pozitif	3 (%6,4)	18 (%75)		2 (%4,3)	1 (%4,2)	
Triple negatif	12 (%25,5)	0 (%0)		12 (%25,5)	4 (%16,7)	
CERRAHİ TİPİ						
MKC	19 (%40,4)	9 (%37,5)		23 (%48,9)	9 (%37,5)	
MRM	27 (%57,4)	15 (%62,5)	0,736	19 (%40,4)	14 (%58,3)	0,310
Cerrahi Uygulanmayan	1 (%2,1)	0 (%0)		5 (%10,6)	1 (%4,2)	
AKSİLLER YAKLAŞIM						
SLNB	4 (%8,5)	5 (%20,8)		20 (%42,6)	10 (%41,7)	0,981
AK	42 (%89,4)	19 (%79,2)	0,272	20 (%42,6)	20 (%41,7)	
Örnekleme yok	1 (%2,1)	0 (%0)		7 (%14,9)	4 (%16,7)	
RADYOTERAPİ ALAN	39 (%83)	20 (%83,3)	0,970	37 (%78,7)	16 (%66,7)	0,371
RADYOTERAPİ ŞEKLİ						
Sadece meme	13 (%27,7)	7 (%29,2)	0,991	16 (%34)	9 (%37,5)	0,380
Lokorejyonel	26 (%55,3)	13 (%54,2)		21 (%44,7)	7 (%29,2)	

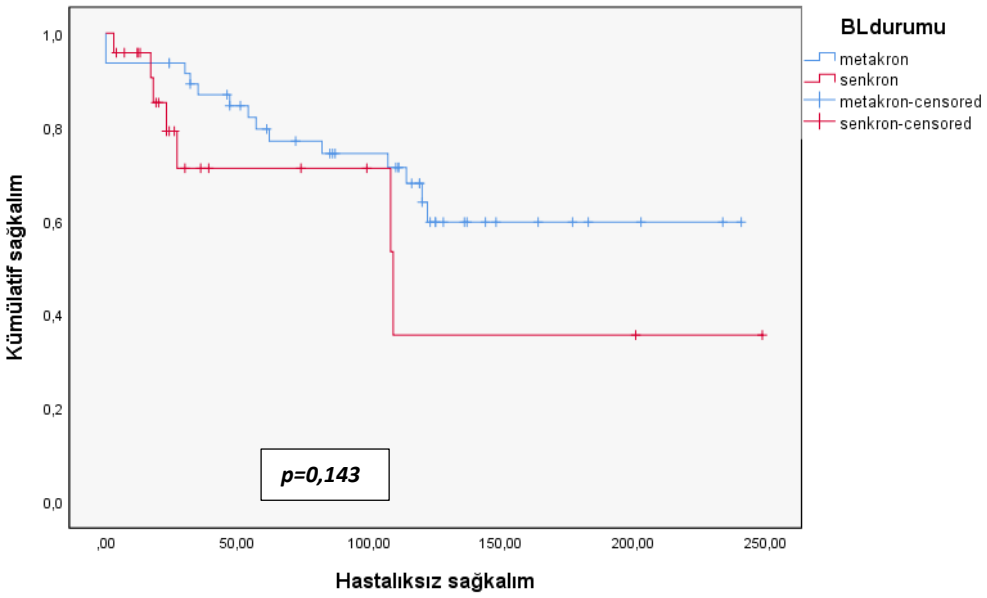
İDK: İnvaziv duktal karsinom, **T:**Tümör, **N:**Nodal, **MKC:** Meme koruyucu cerrahi, **MRM:** Modifiye radikal mastektomi, **SLNB:** Sentinel lenf nodu biopsisi, **AK:** Aksiller küretaj, **LVİ:** Lenfovasküler invazyon, **PNİ:** Perinöral invazyon, **CS:** Cerrahi sınır, **ÖR:** Östrojen reseptörü **PR:** Progesteron reseptörü **Her-2:** İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2

Tablo 8. Metakron ve senkron tümörlere uygulanan kemoterapötikler, hormonoterapi ve transtuzumab

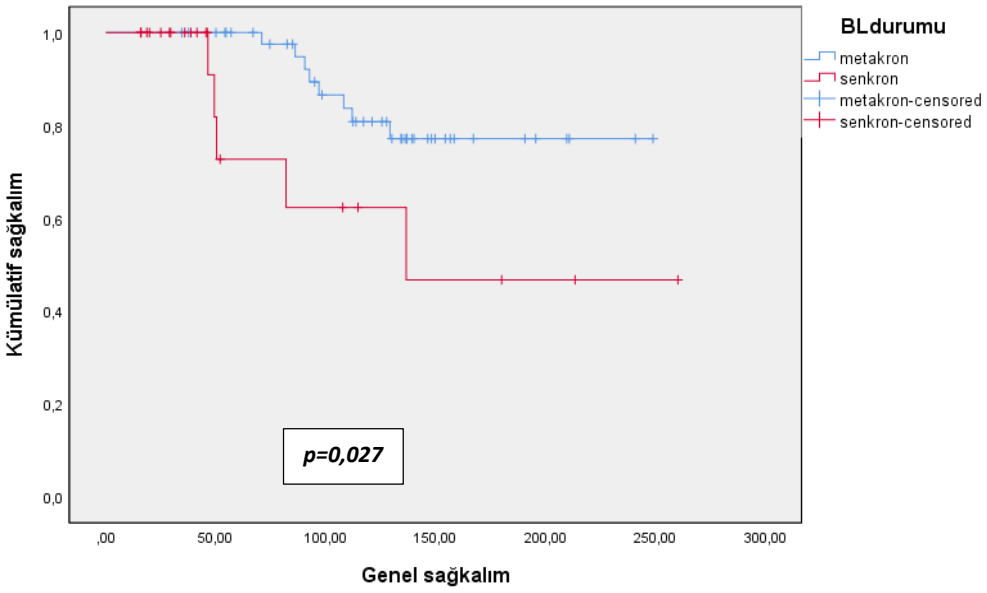
	Metakron birinci tümör	Metakron ikinci tümör	Senkron tümörler
KEMOTERAPİ ÖZELLİKLERİ			
Neoadjuvan	5 (%10,6)	2 (%4,3)	3 (%12,5)
Adjuvan	35 (%74,5)	24 (%51,1)	18 (%75)
Yok	7 (%14,9)	21 (%44,7)	3 (%12,5)
KEMOTERAPÖTİKLER			
AC+Taksan	13 (%27,7)	8 (%17)	12 (%50)
FAC/FEC/TAC	20 (%42,6)	4 (%8,5)	6 (%25)
CMF	3 (%6,4)	0 (%0)	2 (%8,3)
Pertuzumab+Taksan	1 (%2,1)	0 (%0)	0 (%0)
PAKLİTAKSEL	0 (%0)	2 (%4,3)	1 (%0)
Kemoterapi yok	7 (%14,9)	21 (%44,7)	3 (%12,5)
Diğer	3 (%6,4)	12 (%25,5)	0 (%0)
Tamosifen alan	22 (%46,8)	8 (%17)	7 (%29,2)
Tamoksifen almayan	25 (%53,2)	39 (%83)	17 (%70,8)
Aromataz inhibitörü alan	25 (%53,2)	25 (%53,2)	14 (%58,3)
Aromataz inhibitörü almayan	22 (%46,8)	22 (%46,8)	10 (%41,7)
TRANSTUZUMAB alan	4 (%8,5)	6 (%12,8)	5 (%20,8)

AC: Adriamisin ve siklofosfamid, **FAC:** Florourasil, adriamisin, siklofosfamid **FEC:** Florourasil, Epidoksorubisin, siklofosfamid **TAC:**Dosataksel, adriamisin, siklofosfamid, **CMF:** Siklofosfamid, metotreksat, fluorourasil,

Metakron ve senkron bilateral meme kanseri hastalarımızın sağkalım süreleri de ayrı ayrı hesaplanmıştır. Hastalıksız sağkalım süreleri; senkron 132,77±30,76 ay (72,4-193,0 ay), metakron 170,74±14,59 ay (142,14-199,33 ay) (p=0,143), genel sağkalım süreleri; senkron 164,86±30,65 ay (104,78-224,94 ay), metakron 215,04±10,66 ay (194,13-235,94 ay) *(p=0,027)* saptanmıştır (Şekil 5 ve 6).



Şekil 5. Bilateral grupta metakron ve senkron ayrımı sonrası hastalıksız sağkalım grafiği



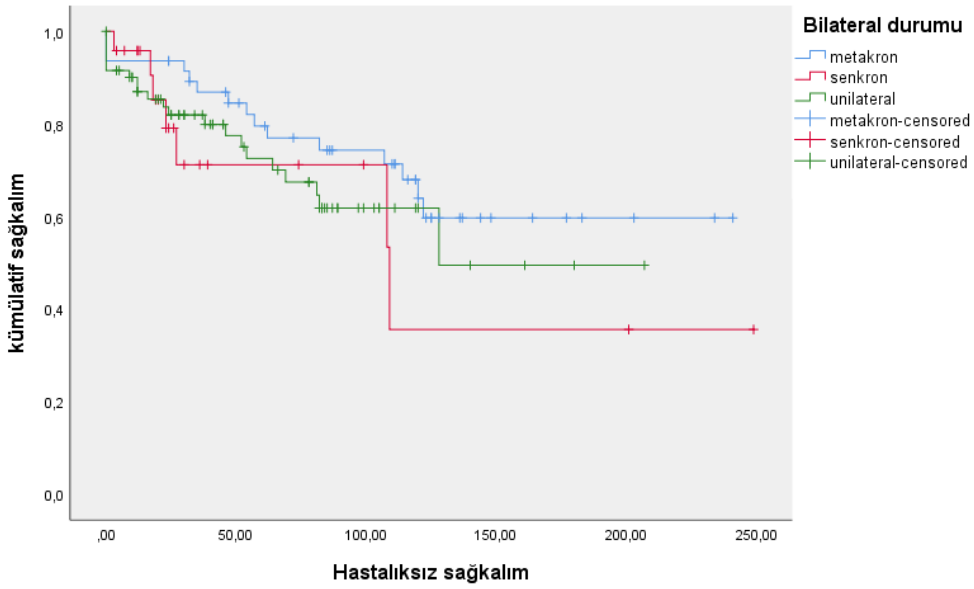
Şekil 6. Bilateral grupta metakron ve senkron ayrımı sonrası genel sağkalım grafiği

Son adımda, bilateral meme kanserini senkron ve metakron olarak unilateral meme kanseri ile kıyaslamasını yaptık. Hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerini ayrı ayrı hesapladık ve kıyasladık (Tablo 9-10, Şekil 7-8)

Tablo 9. Unilateral, senkron ve metakron meme kanseri hastalıksız sağkalım süreleri ve karşılaştırılması

Unilateral meme kanseri	132 ay±13 ay (105-159 ay)
Senkron meme kanseri	132 ay±30 ay (72-193 ay)
Metakron meme kanseri	170 ay±14 ay (142-199 ay)

p değerleri	Unilateral meme kanseri	Senkron meme kanseri	Metakron meme kanseri
Unilateral meme kanseri		0,770	0,257
Senkron meme kanseri	0,770		0,143
Metakron meme kanseri	0,257	0,143	

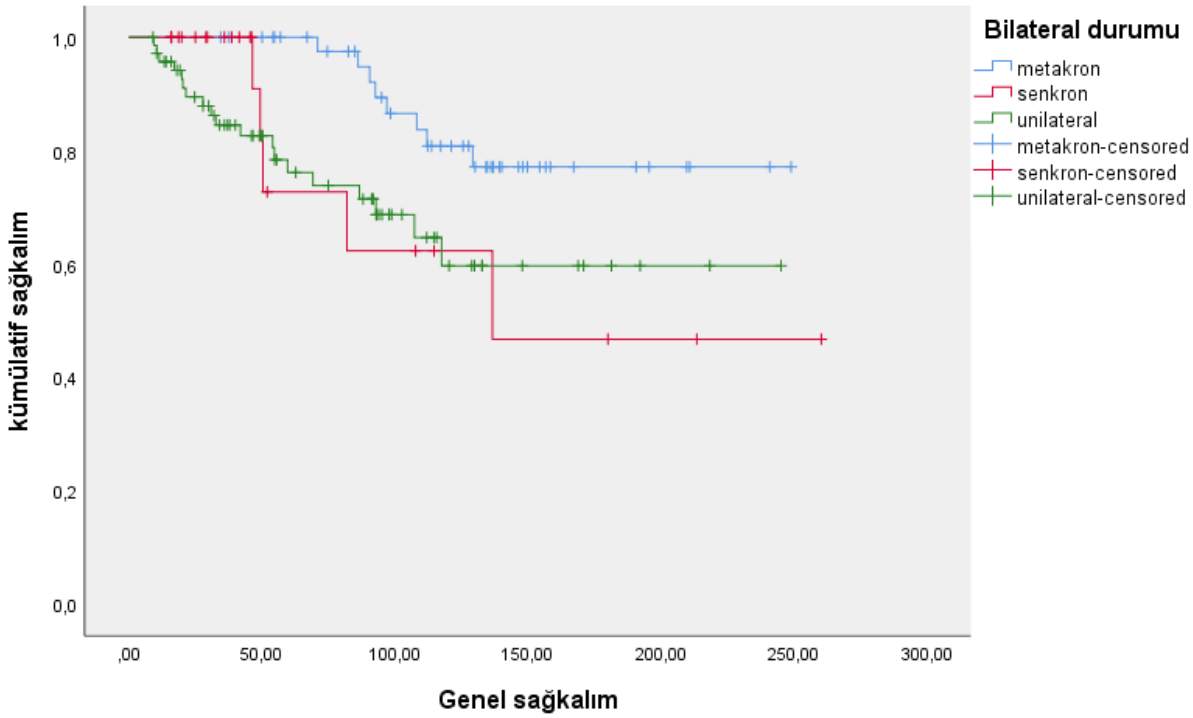


Şekil 7. Unilateral meme kanseri, senkron bilateral meme kanseri, metakron bilateral meme kanseri hastalıksız sağkalım eğrisi.

Tablo 10. Unilateral, senkron ve metakron meme kanseri genel sağkalım süreleri ve karşılaştırılması

Unilateral meme kanseri	170 ay±14 ay (142-198 ay)
Senkron meme kanseri	164 ay±30 ay (104-224 ay)
Metakron meme kanseri	215 ay±10 ay (194-235 ay)

p değerleri	Unilateral meme kanseri	Chi-square	Senkron meme kanseri	Chi-square	Metakron meme kanseri	Chi-square
Unilateral meme kanseri			0,872		***0,015***	
Senkron meme kanseri	0,872				***0,027***	**4,87**
Metakron meme kanseri	***0,015***	**5,91**	***0,027***	**4,87**		



Şekil 8. Unilateral meme kanseri, senkron bilateral meme kanseri, metakron bilateral meme kanseri genel sağkalım eğrisi.

Bilateral meme kanserleri içerisinde senkron meme kanserine sahip olmak, hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım süreleri açısından unilateral meme kanserine göre daha kısaydı. Hastalıksız sağkalım gruplar arası kıyaslamada istatistiki olarak fark göstermez iken genel sağkalım süreleri istatiksel olarak anlamlı idi (Tablo 9-10).

TARTIŞMA

Meme kanseri, kadınlar arasındaki kanserler içinde birinci sırada yer alırken kanserden ölüm sıralamasında ise akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır(109). Meme kanserli hastalarda en sık görülen ikinci malignite karşı meme karsinomudur. Tek taraflı meme kanseri olan kadınların, meme kanseri tanısı almamış kadınlara göre 2-6 kat daha fazla karşı taraf meme kanseri geliştirme riskine sahip olduğu bildirilmiştir. Meme kanserinde bilateralite oranı literatürde %1.4-11.8 oranında bildirilmektedir (110).

Bilateral meme kanseri, genellikle ilk tümörün teşhisinden sonraki 3 ay içinde senkron veya daha fazla bir süre içinde metakron olarak iki şekilde ortaya çıkabilmektedir (111). Bilateral meme kanseri için risk faktörlerini belirlemek, az sayıdaki epidemiyolojik çalışma nedeniyle bugüne kadar mümkün olamamıştır. Literatürdeki az sayıdaki çalışmada; ailede meme kanseri öyküsü, ilk tanıda genç yaş veya BRCA1 veya BRCA2 genlerinde bir germ-line mutasyonu risk faktörleri olarak belirtilmektedir (109-112) . Bilateral meme kanserinin klinik ve patolojik özelliklerini analiz eden sınırlı sayıda çalışma vardır. İnsidans oranları ve bilateralitenin hastalıksız ya da genel sağkalıma etkisi tartışmalıdır. Ayrıca ister senkron ister metakron olsun, bilateral meme kanserinin prognostik önemi hakkında çelişkili veriler mevcuttur. Bilateral meme kanseri insidansını ve risk faktörlerini ele alan bir dizi Batılı çalışma ile Asyalı çalışma arasında birçok fark olduğunu görüyoruz(113-122) . Senkron veya metakron bilateral meme kanseri oluşumunun sağkalımı etkileyip etkilemediği açık değildir. Bazı çalışmalar bilateral meme kanserli hastalarda daha kötü sağkalım bulmuş iken (123-125), diğerleri tek taraflı ve iki taraflı meme kanserli hastalarda benzer sağkalım oranları göstermiştir (126-133).

Toplumsal farklılıklar da göstermiş olması ve literatür bilgisinin çelişkili olması nedeniyle özellikle ülkemize ait bilateral meme kanseri bilgisinin de çok sınırlı olması bizi bu çalışmayı yapmaya sevk etmiştir. Bu amaçla öncelikle, meme kanseri hastalarından oluşan geniş serimizin uzun ve sıkı takip süresine sahip olması, elde edeceğimiz bilginin sorularımıza yanıt olacağını düşündüğümüzden çalışmamızın datasını büyük bir itina ve titizlikle SPSS datası olarak dökümünü yaptık. Unilateral ve bilateral meme kanseri hastalarımızın klinikopatolojik özelliklerini, sağkalım sürelerini inceledik ve karşılaştırmasını yaptık. Ayrıca senkron ve metakron bilateral meme kanserli hastalardaki sağkalım sürelerini kıyasladık ve sağkalım üzerine etki edebilecek klinikopatolojik özellikleri araştırdık.

Serimizdeki 1959 meme kanserli hastanın, 71'i (%3,6) bilateral meme kanseri tanısı almıştı. Metakron bilateral meme kanseri %2,4 iken, %1,2'si senkron bilateral meme kanserinden oluşmaktaydı. Bilateral meme kanserli hastaların içindeki oranı ise %66,2'si (n=47) metakron, %33,8'i (n=24) senkron idi. Bilateral meme kanseri insidansımız, özellikle senkron bilateral meme kanseri oranı, daha çok batı serilerine ait oranlara benzerdi (111, 120-122).

Serimizdeki unilateral ile bilateral meme kanseri kıyaslamasındaki klinikopatolojik ve tedavi özellikleri arasındaki kıyaslamada saptadığımız farklılıklar; tümörün sağ-sol yerleşimi, nodal evre, uygulanan lokal cerrahi şekli, ÖR (+)'liği, moleküler subtip, nüks oranı ve metastaz yeri istatistiki olarak anlamlıydı (Tablo 4) . Bilateral meme kanserinde sol meme başlangıcı (%62), N0 nodal evre (%52,1), operasyon şekli olarak mastektominin (%59,2) daha sık tercih edildiğini, ÖR (+)'lik oranının (%67,6), subgrup sıklığında Luminal B (%60,6) olma oranının daha yüksek olduğunu saptadık. Evre en sık %40,8 oranı ile evre-2 idi. Histopatolojik grad, %46,5 oranı ile grad 3 idi. Lokal cerrahi tipi, aksiller cerrahi yaklaşım, kemoterapi şeması, RT alması, Her-2 pozitifliği ise anlamlılığa yakın istatistiki farklılık içermekteydi. Nüks (%31) ve metastaz (%29,6) oranları ile istatistiki anlamlılık düzeyinde farklı olmasına rağmen genel sağkalım sürelerinde unilateral ve bilateral meme kanseri arasında farklılık tespit edilmedi.

İkinci adımda; meme kanseri için prognostik önemi olan faktörlerin farklılığı ve bilateral meme kanseri hasta sayısının unilateral meme kanseri sayısından daha az olması nedeniyle iki grup arasındaki ölçümün hata oranını azaltmak için bakılan propensity skor analizini kullandık. İstatistikte propensity skor iki grup arasındaki değişkenleri dengeleyerek yapıldığı için kıyaslamanın daha az hata ile yapılmasını sağlayacaktır.

Literatür çalışmaları, propensity skor ve bu skorlar yardımıyla yapılan eşleştirme, tabakalara ayırma ve regresyon düzeltmesi yöntemlerinin son yıllarda özellikle tıp biliminde

kullanımında ciddi artışlar gösterdiğini ortaya koymuştur. Propensity skor lojistik regresyon ya da diskriminant analizi yardımıyla, gruplara ait belirlenen ortak değişkenlerin tamamının hesaplamaya dahil edildiği bir olasılık değeridir. Bu değer her bir birim için hesaplanır ve birimin ilgili grupta olma olasılığını verir. Skorların en önemli özelliği hesaplanma sırasında değişken sayısında herhangi bir kısıtlamanın olmaması ve homojen grupların elde edilmesidir. Dolayısı ile sapması azalmış sonuçların elde edilmesi sağlanmış olur (134-139).

Heriki grup arasındaki istatistiki anlamlılık düzeyinde 6 özellik üzerinden eşleştirme yapıldı. Tümörün hangi memede yerleştiği, aksiller nodal tutulum, HER2 ve ÖR pozitiflik durumu, subgrup ve nüks ya da metastaz gelişim sıklığı kriterleri kullanılarak gruplar arası denge oluşturuldu (Tablo-4).

Propensity skora göre; 71 bilateral meme kanserli hastanın karşısına 71 unilateral meme kanseri alınmış ve analiz edilmiş, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri yeniden hesaplanmıştır.

Propensity skora göre yapılan eşleştirmede gruplar arası karşılaştırma Tablo 5'de gösterildiği gibi olmuştur. Hasta özelliklerine bakıldığında, T evre, evre, aksiller cerrahi yaklaşımı, kemoterapi verilme zamanı, kemoterapi şeması, tamoksifen kullanım süresi, RT uygulanması, cilt tutulumu varlığı ve PR (+)'liği anlamlı bulundu.

Cs (+)'liğinin senkron meme kanserli hastalarda daha yüksek oranda olması da dikkat çekiciydi. Bu hastaların büyük bir kısmında mastektomi tercih edildiği ve her iki meme aynı anda opere edildiği için hem cerrahın hem de hastanın ikinci bir cerrahi morbidite yaratmamak ve adjuvan tedavinin başlanmasında gecikme olmaması amacıyla tercih edilmemiş olabilir.

Aksiller cerrahi yaklaşımda ise AK oranı unilateral ve bilateral meme kanserinde sırasıyla %45,1 ve %85,9 idi. Hem lokal cerrahi hem de aksiller cerrahi açısından bilateral meme kanseri grubunda daha agresif olan cerrahi yaklaşımlar tercih edilmişti. Ancak tümörün özelliklerine bakıldığında, unilateral meme kanserli hastaların hem T evresi hem de TNM total evrelemesi bilateral meme kanseri hastalarla kıyaslandığında propensity skor analizine sokulmuş olsa bile daha ileri evre olduğu saptanmıştır (Tablo-5). Bu yüzden neoadjuvan kemoterapi seçeneği unilateral meme kanserli hastalarda daha sık tercih edilmiştir (sırasıyla unilateral meme kanserinde %23,9, bilateral meme kanserinde %11,3, p=0,005).

Unilateral meme kanserinde lokal ileri evre olma durumu nedeniyle RT uygulama sıklığı bilateral meme kanserine oranla daha yüksek oranda olmuştur. RT, unilateral meme kanserinde %94,4, bilateral meme kanserinde %83,1 oranında uygulanmıştır (p=0,034). RT şekli ise unilateral meme kanserinde sıklıkla lokorejyonel RT şeklinde olmuştur (sırasıyla

unilateral meme kanserinde %60,6 ve bilateral meme kanserinde %54,9 oranında, p=0,102). Bilateral meme kanserinde en sık metastaz yeri literatürle uyumlu olarak %14,1 ile kemik bölgesi oluştur.

Her iki grup arasındaki propensity skor analizinin sonucunda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri unilateral meme kanserinde daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda genel sağkalım süresinde istatistiki anlamlılık düzeyinde farklı idi. Propensity skor analizine göre bilateral meme kanseri sağkalıma prognostik olarak olumsuzluk katmamıştır.

Bu analizin ardından bilateral meme kanseri grubunu mercek altına aldık. Senkron bilateral meme kanserinde hastalıksız sağkalım, metakron meme kanseri ile kıyaslandığında daha düşük ancak anlamlı değildi. Genel sağkalım ise senkron meme kanserinde daha düşük ve anlamlıydı. Bunun nedeni irdelendiğinde Tablo-7'da gösterildiği gibi senkron bilateral meme kanserinde Cs (+)'liği, lenf nodu tutulum sayısı, PR (+)'liği istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklı bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı, tümöre ait özelliklerine bakıldığında senkron meme kanserli hastalarda, metakron meme kanserli hastalara göre daha düşük sağkalıma sahip olmasının nedeni, metakron meme kanserli hastaların onkoloji kliniğinde takiplerinin (fizik muayene, yıllık mamografi) düzenli aralıklarla yapılıyor olması gösterilebilir. Teorik olarak, senkron bilateral hastalığı olan kadınlar, aynı zamanda metakron hastalığı olan kadınlara göre daha yüksek bir tümör yüküne sahiptir, bu da hayatta kalma olasılıklarını tehlikeye atabilir. Bu durum, Carmichael ve diğerleri (126) tarafından desteklenmiştir.

Senkron bilateral meme kanserinin, bilateral meme kanseri grubu içinde farklı sağkalım göstermesi, bilateral meme kanseri grubunun prognostik önemini gizleyebilir. Bu yüzden serimizin analizinde 3. bir adım olarak unilateral meme kanseri, metakron bilateral meme kanseri, senkron bilateral meme kanseri olarak serimizi üç gruba bölerek gerçekleştirdik (Tablo 9-10).

Senkron bilateral meme kanseri hem metakron bilateral meme kanserinden hem de unilateral meme kanserinden daha düşük sağkalım süresi göstermiştir. Senkron bilateral meme kanseri hastalıksız sağkalım süresi en düşük (Şekil 7) olarak saptanmıştır. Ancak diğer gruplar ile kıyaslandığında bu fark istatistiki anlamlılık düzeyinde olmamıştır. Genel sağkalım süresinde ise en düşük yine senkron bilateral meme kanserinde saptandığı gibi, bu farklılık istatistiki anlamlılık düzeyinde olmuştur. Analizin üç gruba ayrılarak yapılması sonrası özellikle genel sağkalım sürelerinde metakron bilateral meme kanseri hem unilateral meme kanserinden hem de senkron bilateral meme kanserinden istatistiki anlamlılık düzeyinde daha uzun saptanmıştır. Bir önceki adımda unilateral meme kanseri sağkalım eğrisinde en aşağıda

seyrederken, grubu üçe ayırarak analiz ettiğimizde, en aşağıda seyir gösteren grup senkron bilateral meme kanseri olmuştur (Şekil 8).

Serimizdeki bilateral meme kanserinin prognoza olan katkısını araştırırken, unilateral meme kanserine göre olumsuz bir katkısı olmamıştır. Ancak bilateralitenin aynı anda ya da farklı bir zamanda gelişme durumu prognostik olarak önemli bulunmuştur. Aynı anda gelişen senkron bilateral meme kanseri kötü prognostik bir faktör olarak belirlenmiştir. Klinik ve tedavi özelliklerine göre kıyaslandığında; Senkron bilateral meme kanserli hastalarda istatistiki anlamlılık düzeyinde, N2 hastalığın daha yüksek oranda, cerrahi sınır poziflik oranının daha yüksek olması neden olmuş olabilir. HER2 oranının istatistiki anlamlılık düzeyinde olmasa da daha yüksek olması ve bu yüzden transtuzumab alma oranının da yüksek olmasına neden olmuştur.

Literatür incelemesinde, serimizdeki sonuçları destekleyen çalışmalarda da (5, 140); senkron bilateral meme kanserli hastalardaki genel sağkalım süresi daha kısa olarak bildirilmiştir. İlave olarak Jobsen JJ ve ark senkron bilateral meme kanseri insidansının modern görüntüleme tekniklerine rağmen insidansları artsa da senkron tümörlerin daha az sıklıkta görüldüğünü de belirtmişlerdir.

Senkron bilateral meme kanserinin prognostik önemine dair uluslararası kanıtlar tutarlı olmamasına rağmen, unilateral meme kanserine kıyasla eşdeğer veya daha kötü bir sağkalım görülmektedir (126, 131-133, 141, 142). Kötü prognozun nedeni anlamak için, yaklaşık %1'lik küçük insidans oranı nedeniyle hiçbir zaman randomize denemelere veya büyük araştırmalarına sahip olamayacağımızdan, henüz keşfedilmemiş genetik faktörlerin etkili olabileceği ve araştırmaların bu yöne evrilmesi konusunda yorum yapmaktadırlar (5).

Bilateral meme kanseri, unilateral meme kanseri ile kıyaslandığında nadir görülen ve standart bir tedavi modalitesi olmaması nedeniyle hasta bazlı, multimodal tedavi edilmesi gereken bir hasta grubudur. Serimizde bilateral meme kanseri oranı %3,6 idi. Hastaların %2,4'ü metakron, %1,2'si senkron bilateral meme kanseri hastasından oluşmaktaydı. Hasta sayısının az olmasına rağmen propensity skor analizi ile eşleştirildiğinde, genel sağkalımın en düşük olduğu hasta grubu senkron bilateral meme kanseri hasta grubu olmuştur. Klinik ve histopatolojik özellikler literatürde çok çeşitli olduğundan senkron bilateral meme kanseri için risk analizi yapabilmek mümkün olamamaktadır. Bu nedenle senkron bilateral meme kanserli hastalar için cerrahi ve adjuvan tedavinin titiz bir şekilde planlanması ve modifikasyonu çok önemlidir. Gelecek yıllarda tespit edilebilecek genetik faktörün keşfedilmesi de bu hasta grubu için ayrıca önemli olacaktır.

SONUÇLAR

Unilateral ve bilateral meme kanserli hastalarda prognostik faktörlerin araştırılması ve bu gruplar arasında sağkalım oranlarını değerlendirmek amaçlı yapılan çalışmamızda;

1. Serimizdeki 1959 meme kanserli hastanın, 71'i (%3,6) bilateral meme kanseri tanısı almıştı.
2. Unilateral ile bilateral meme kanseri kıyaslamasındaki klinikopatolojik ve tedavi özellikleri arasındaki kıyaslamada saptadığımız farklılıklar; tümörün sağ-sol yerleşimi, nodal evre, uygulanan lokal cerrahi şekli, ÖR (+)'liği, moleküler subtip, nüks oranı ve metastaz yeri istatistiki olarak anlamlı saptandı.
3. Nüks (%31) ve metastaz (%29,6) oranları ile istatistiki anlamlılık düzeyinde farklı olmasına rağmen genel sağkalım sürelerinde unilateral ve bilateral meme kanseri arasında farklılık tespit edilmedi.
4. Propensity skora göre yapılan eşleştirmede hasta özelliklerine bakıldığında, T evre, evre, aksiller cerrahi yaklaşımı, kemoterapi verilme zamanı, kemoterapi şeması, tamoksifen kullanım süresi, RT uygulanması, cilt tutulumu varlığı ve PR (+)'liği anlamlı bulundu.
5. Cs (+)'liğinin senkron meme kanserli hastalarda daha yüksek oranda bulundu.
6. Her iki grup arasındaki propensity skor analizinin sonucunda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri unilateral meme kanserinde daha düşük bulunmuştur.
7. Propensity skor analizine göre bilateral meme kanseri sağkalıma prognostik olarak olumsuzluk katmamıştır.

8. Senkron bilateral meme kanserinde hastalıksız sağkalım, metakron meme kanseri ile kıyaslandığında daha düşük ancak anlamlı değildi. Genel sağkalım ise senkron meme kanserinde daha düşük ve anlamlıydı.
9. Senkron bilateral meme kanseri hem metakron bilateral meme kanserinden hem de unilateral meme kanserinden daha düşük sağkalım süresi göstermiştir. Senkron bilateral meme kanseri hastalıksız sağkalım süresi en düşük (Şekil 7 ve Tablo 9) olarak saptanmıştır, fakat istatistiki anlamlılık saptanmamıştır. Genel sağkalım süresinde ise en düşük yine senkron bilateral meme kanserinde saptandığı gibi, bu farklılık istatistiki anlamlılık düzeyinde olmuştur (Tablo 10 ve Şekil 8).

ÖZET

Çalışmamızın amacı unilateral ve bilateral meme kanserli hastalarda prognostik faktörlerin araştırılması ve bu gruplar arasında sağkalım oranlarını değerlendirmektir.

Bu amaçla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Temmuz 1999- Aralık 2019 arasında takip edilen invaziv karsinom tanısı olan 1959 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar unilateral ve bilateral meme kanseri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu hastaların klinik, histopatolojik ve tedavi özelliklerine kıyaslamalı olarak bakıldı. Hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri hesaplandı. Öncelikle unilateral grupta 1959 hasta ve bilateral grupta 71 hasta olmak üzere özellikleri incelendi. Bu grup arasında hastalıksız sağkalımda anlamlı fark bulunurken, genel sağkalımda anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 1-2)

Daha sonrasında hastalar ilk analizde istatistiki anlamlılık izlenen kriterler (aksiller nodal durum, subgrup, nüks/metastaz durumu, ÖR durumu, Her-2 durumu ve tümör kadran yerleşimi) ele alınarak randomize dağıtıldı ve propensity skor analizinde incelendi. Hastalıksız sağkalımda anlamlı fark bulunmazken, genel sağkalımda bilateral meme kanserli hastalar lehine anlamlılık bulundu (şekil 3-4).

Metakron ve senkron bilateral meme kanserli hastalar kendi içlerinde tekrardan analize dahil edildi. Bu grup içerisinde hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri hesaplandı. Hastalıksız sağkalımda anlamlı fark bulunmazken, genel sağkalımda metakron meme kanserli hastaların lehine anlamlılık bulundu (Şekil 5-6)

Bilateral meme kanserini senkron ve metakron olarak unilateral meme kanseri ile kıyaslamasını yaptık. Hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerini ayrı ayrı hesapladık ve kıyasladık. Unilateral, senkron ve metakron meme kanseri için sırasıyla hastalıksız sağkalım

süreleri 132 ay±13 ay, 132 ay±30 ay ve 170 ay±14 ay, genel sağkalım süreleri sırasıyla 170 ay±14 ay, 164 ay±30 ay, 215 ay±10 ay idi. Bilateral meme kanserleri içerisinde senkron meme kanserine sahip olmak hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım süreleri açısından unilateral meme kanserine göre kısa bulundu.

Bilateral meme kanseri, unilateral meme kanseri ile kıyaslandığında nadir görülen ve standart bir tedavi modalitesi olmaması nedeniyle hasta bazlı, multimodal tedavi edilmesi gereken bir hasta grubudur. Yaptığımız çalışmada özellikle senkron meme kanserli hastalarda sağkalım sürelerinin daha kısa bulunması nedeniyle bu hastaların tedavisinin titiz bir şekilde planlanması önemlilik arz etmektedir.

Literatürde bilateral meme kanseri ve tedavisi ile ilgili randomize çalışma sayısı yeterli miktarda bulunmamaktadır. Bu nedenle randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: bilateral meme kanseri, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım, prognostik faktörler

COMPARISON OF PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL RATES IN UNILATERAL AND BILATERAL BREAST CANCER

SUMMARY

The aim of our study is to investigate the prognostic factors in patients with unilateral and bilateral breast cancer and to evaluate the survival rates between these groups.

For this purpose, 1959 patients diagnosed with invasive carcinoma who were followed up between July 1999 and December 2019 at the Department of Radiation Oncology, Trakya University Faculty of Medicine, were included in the study.

Patients were divided into two groups as unilateral and bilateral breast cancer. The clinical, histopathological, and treatment characteristics of these patients were comparatively examined. Disease-free survival and overall survival were calculated. Firstly, the characteristics of 1959 patients in the unilateral group and 71 patients in the bilateral group were examined. While a significant difference was found in disease-free survival between these groups, no significant difference was found in overall survival (Figure 1-2).

Subsequently, patients were randomized based on criteria (axillary nodal status, subgroup, recurrence/metastasis status, ER status, Her-2 status, and tumor quadrant location) that showed statistical significance in the first analysis and were examined in propensity score analysis. While no significant difference was found in disease-free survival, a significant difference was found in overall survival in favor of patients with bilateral breast cancer (Figure 3-4).

Patients with metachronous and synchronous bilateral breast cancer were included in the analysis again within their own group. Disease-free survival and overall survival were calculated for this group. While no significant difference was found in disease-free survival, a significant difference was found in overall survival in favor of patients with metachronous breast cancer (Figure 5-6).

We compared bilateral breast cancer as synchronous and metachronous with unilateral breast cancer. We calculated and compared disease-free survival and overall survival separately. Disease-free survival times for unilateral, synchronous and metachronous breast cancer were 132 months±13 months, 132 months±30 months, and 170 months±14 months, overall survival times overall survival times were 170 months±14 months, 164 months±30 months, and 215 months±10 months, respectively. Having synchronous breast cancer among bilateral breast cancers was found to be shorter in terms of both disease-free survival and overall survival compared to unilateral breast cancer (Table 9-10, Figure 7-8).

Bilateral breast cancer is a rare patient group compared to unilateral breast cancer and requires patient-based, multimodal treatment due to the lack of a standard treatment modality. In our study, especially the finding of shorter survival times in patients with synchronous breast cancer emphasizes the importance of carefully planning the treatment of these patients.

There is an insufficient number of randomized studies in the literature on bilateral breast cancer and its treatment. Therefore, there is a need for randomized studies.

Keywords: bilateral breast cancer, disease free survival, overall survival, progsnostic factors

KAYNAKLAR

1. https://gco.iarc.fr/today/home. 2023.

2. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med 2016;164(4):244-55.

3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. Ann Oncol 2019;30(8):1194-220.

4. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. JAMA 2015;314(15):1599-614.

5. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Riemersma S, Struikmans H. Bilateral breast cancer, synchronous and metachronous; differences and outcome. Breast Cancer Res Treat 2015;153(2):277-83.

6. Beinart G, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Mejia J, Ruggeri A, Mininberg E, et al. Clinical course of 771 patients with bilateral breast cancer: characteristics associated with overall and recurrence-free survival. Clin Breast Cancer 2007;7(11):867-74.

7. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69(6):438-51.

8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69(1):7-34.

9. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html.

10. Turkey Breast Cancer Statistics 2022 [Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf.

11. Hultborn KA, Larsson LG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal Au198. Acta Radiol 1955;43(1):52-64.

12. Vendrell-Torne E, Setoain-Quinquer J, Domenech-Torne FM. Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. J Nucl Med 1972;13(11):801-5.

13. Russo IH, Russo J. Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1998;3(1):49-61.

14. Russo J, Hu YF, Silva ID, Russo IH. Cancer risk related to mammary gland structure and development. Microsc Res Tech 2001;52(2):204-23.

15. King RJ. Effects of steroid hormones and related compounds on gene transcription. Clin Endocrinol (Oxf) 1992;36(1):1-14.

16. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020 [Available from: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf.

17. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021;71(1):7-33.

18. Richardson LC, Henley SJ, Miller JW, Massetti G, Thomas CC. Patterns and Trends in Age-Specific Black-White Differences in Breast Cancer Incidence and Mortality - United States, 1999-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65(40):1093-8.

19. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. Am J Manag Care 2016;22(7):176-85.

20. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2004;111(5):762-71.

21. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA 2006;296(2):193-201.

22. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). Cancer Causes Control 2002;13(8):741-51.

23. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2016;375(8):794-8.

24. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. J Natl Cancer Inst 2015;107(2).

25. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2003;95(16):1218-26.

26. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;156(9):635-48.

27. Premenopausal Breast Cancer Collaborative G, Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. JAMA Oncol 2018;4(11):e181771.

28. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. N Engl J Med 2004;351(16):1619-26.

29. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V, et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. Lancet Oncol 2011;12(8):785-94.

30. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(6):1159-69.

31. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 2007;356(3):227-36.

32. Ziv E, Tice J, Smith-Bindman R, Shepherd J, Cummings S, Kerlikowske K. Mammographic density and estrogen receptor status of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(12):2090-5.

33. Yaghjyan L, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, Rosner B, Vachon C, et al. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. J Natl Cancer Inst 2011;103(15):1179-89.

34. Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, Cupples LA, Ellison RC, Dorgan JF, et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. N Engl J Med 1997;336(9):611-7.

35. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt MT, Browner WS, Cummings SR. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the study of osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. JAMA 1996;276(17):1404-8.

36. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Brinton LA, Helzlsouer KJ, et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies. Steroids 2015;99(Pt A):49-55.

37. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2004;96(24):1856-65.

38. Beattie MS, Costantino JP, Cummings SR, Wickerham DL, Vogel VG, Dowsett M, et al. Endogenous sex hormones, breast cancer risk, and tamoxifen response: an ancillary study in the NSABP Breast Cancer Prevention Trial (P-1). J Natl Cancer Inst 2006;98(2):110-5.

39. Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. Lancet Oncol 2013;14(10):1009-19.

40. Brettes JP, Mathelin C. [Dual effects of androgens on mammary gland]. Bull Cancer 2008;95(5):495-502.

41. Dorgan JF, Stanczyk FZ, Kahle LL, Brinton LA. Prospective case-control study of premenopausal serum estradiol and testosterone levels and breast cancer risk. Breast Cancer Res 2010;12(6):98.

42. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, Spiegelman D, Barbieri RL, Dowsett M, et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. J Natl Cancer Inst 2006;98(19):1406-15.

43. Pan K, Nelson RA, Wactawski-Wende J, Lee DJ, Manson JE, Aragaki AK, et al. Insulin Resistance and Cancer-Specific and All-Cause Mortality in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative. J Natl Cancer Inst 2020;112(2):170-8.

44. Pan K, Chlebowski RT, Mortimer JE, Gunter MJ, Rohan T, Vitolins MZ, et al. Insulin resistance and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. Cancer 2020;126(16):3638-47.

45. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. Lancet Oncol 2005;6(2):103-11.

46. Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. Lancet Oncol 2010;11(6):530-42.

47. Ritte R, Lukanova A, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. Int J Cancer 2013;132(11):2619-29.

48. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 2000;152(10):950-64.

49. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 1994;139(8):819-35.

50. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. Epidemiol Rev 1993;15(1):36-47.

51. Nichols HB, Berrington de Gonzalez A, Lacey JV, Jr., Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. J Clin Oncol. 2011;29(12):1564-9.

52. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med 2017;377(19):1836-46.

53. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. Am J Epidemiol 2015;182(11):917-25.

54. Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, Falk RT, Gram IT, Luo J, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. Int J Epidemiol 2017;46(3):881-93.

55. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Ann Intern Med 2010;152(7):444-55; W144-54.

56. Pukkala E, Kesminiene A, Poliakov S, Ryzhov A, Drozdovitch V, Kovgan L, et al. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. Int J Cancer 2006;119(3):651-8.

57. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 2002;360(9328):187-95.

58. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer 2016;52:138-54.

59. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, Simon MS, Manson JE, Neuhouser ML, et al. Association of Low-Fat Dietary Pattern With Breast Cancer Overall Survival: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018;4(10):e181212.

60. Adami HO, Malker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. N Engl J Med 1986;315(9):559-63.

61. Aalders KC, Postma EL, Strobbe LJ, van der Heiden-van der Loo M, Sonke GS, Boersma LJ, et al. Contemporary Locoregional Recurrence Rates in Young Patients With Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol 2016;34(18):2107-14.

62. Billena C, Wilgucki M, Flynn J, Modlin L, Tadros A, Razavi P, et al. 10-Year Breast Cancer Outcomes in Women </=35 Years of Age. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2021;109(4):1007-18.

63. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. N Engl J Med 2010;362(22):2053-65.

64. Silber JH, Rosenbaum PR, Clark AS, Giantonio BJ, Ross RN, Teng Y, et al. Characteristics associated with differences in survival among black and white women with breast cancer JAMA 2013;310(4):389-97.

65. Amin MB, Edge, S.B, Greene, F.L (Eds), . Breast Cancer. In: American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual; 8th ed, 3rd printing, Chicago 2018.

66. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. Cancer 1969;24(5):1071-80.

67. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989;63(1):181-7.

68. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. Breast Cancer Res Treat 2009;117(1):199-204.

69. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. Ann Oncol.2012;23(12):3063-9.

70. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67(1):7-30.

71. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. J Clin Oncol 2010;28(17):2868-73.

72. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. Br J Cancer 2005;93(9):1046-52.

73. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. J Clin Oncol 2008;26(18):3006-14.

74. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991;19(5):403-10.

75. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rouke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology 1994;24(1):41-7.

76. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101(10):729-35.

77. Luporsi E, Andre F, Spyratos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. Breast Cancer Res Treat 2012;132(3):895-915.

78. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr., Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. Br J Cancer 2007;96(10):1504-13.

79. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. Breast 2008;17(4):323-34.

80. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol 1999;17(5):1474-81.

81. Bartlett JM, Brookes CL, Robson T, van de Velde CJ, Billingham LJ, Campbell FM, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. J Clin Oncol 2011;29(12):1531-8.

82. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. Breast Cancer Res Treat 1999;56(1):67-78.

83. Ferrero-Pous M, Trassard M, Le Doussal V, Hacene K, Tubiana-Hulin M, Spyratos F. Comparison of enzyme immunoassay and immunohistochemical measurements of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2001;9(3):267-75.

84. Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Vendely P, et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 1993;28(1):9-20.

85. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. Br J Cancer 2014;110(3):565-72.

86. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25(33):5287-312.

87. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. J Clin Oncol 1989;7(8):1120-8.

88. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1992;10(7):1049-56.

89. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. J Clin Oncol 2008;26(35):5697-704.

90. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. N Engl J Med 2006;355(6):560-9.

91. Prat A, Chaudhury A, Solovieff N, Pare L, Martinez D, Chic N, et al. Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. J Clin Oncol 2021;39(13):1458-67.

92. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. J Clin Oncol 2010;28(10):1684-91.

93. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M. Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. J Clin Oncol 2002;20(4):1000-7.

94. Stephens RW, Brunner N, Janicke F, Schmitt M. The urokinase plasminogen activator system as a target for prognostic studies in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998;52(1-3):99-111.

95. Malmstrom P, Bendahl PO, Boiesen P, Brunner N, Idvall I, Ferno M, et al. S-phase fraction and urokinase plasminogen activator are better markers for distant recurrences than Nottingham Prognostic Index and histologic grade in a prospective study of premenopausal lymph node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2001;19(7):2010-9.

96. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2016;34(10):1134-50.

97. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. Oncogene 2007;26(15):2157-65.

98. Bonnefoi H, Piccart M, Bogaerts J, Mauriac L, Fumoleau P, Brain E, et al. TP53 status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1-00): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2011;12(6):527-39.

99. Gerber B, Krause A, Muller H, Richter D, Reimer T, Makovitzky J, et al. Simultaneous immunohistochemical detection of tumor cells in lymph nodes and bone marrow aspirates in breast cancer and its correlation with other prognostic factors. J Clin Oncol 2001;19(4):960-71.

100. Xenidis N, Perraki M, Kafousi M, Apostolaki S, Bolonaki I, Stathopoulou A, et al. Predictive and prognostic value of peripheral blood cytokeratin-19 mRNA-positive cells detected by real-time polymerase chain reaction in node-negative breast cancer patients. J Clin Oncol 2006;24(23):3756-62.

101. Pierga JY, Bidard FC, Mathiot C, Brain E, Delaloge S, Giachetti S, et al. Circulating tumor cell detection predicts early metastatic relapse after neoadjuvant chemotherapy in large operable and locally advanced breast cancer in a phase II randomized trial. Clin Cancer Res 2008;14(21):7004-10.

102. Kodama H, Nio Y, Iguchi C, Kan N. Ten-year follow-up results of a randomised controlled study comparing level-I vs level-III axillary lymph node dissection for primary breast cancer. Br J Cancer 2006;95(7):811-6.

103. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. JAMA 2013;310(13):1385-94.

104. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, Maisonneuve P, Viale G, Orecchia R, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. Eur J Cancer 2009;45(8):1381-8.

105. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011;378(9804):1707-16.

106. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. N Engl J Med 2015;373(4):317-27.

107. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366(9503):2087-106.

108. Danish Breast Cancer Cooperative G, Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. J Clin Oncol. 2006;24(15):2268-75.

109. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin 2022;72(1):7-33.

110. Mruthyunjayappa S, Zhang K, Zhang L, Eltoum IA, Siegal GP, Wei S. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: clinicopathologic characteristics and prognostic outcomes. Hum Pathol 2019;92:1-9.

111. Hartman M, Czene K, Reilly M, Adolfsson J, Bergh J, Adami HO, et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. J Clin Oncol 2007;25(27):4210-6.

112. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8(10):855-61.

113. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW, Stewart HJ. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: an evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease. Br J Surg 1983;70(9):513-6.

114. Shi YX, Xia Q, Peng RJ, Yuan ZY, Wang SS, An X, et al. Comparison of clinicopathological characteristics and prognoses between bilateral and unilateral breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2012;138(4):705-14.

115. Fisher ER, Fisher B, Sass R, Wickerham L. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). XI. Bilateral breast cancer. Cancer 1984;54(12):3002-11.

116. Hislop TG, Elwood JM, Coldman AJ, Spinelli JJ, Worth AJ, Ellison LG. Second primary cancers of the breast: incidence and risk factors. Br J Cancer 1984;49(1):79-85.

117. Horn PL, Thompson WD. Risk of contralateral breast cancer. Associations with histologic, clinical, and therapeutic factors. Cancer 1988;62(2):412-24.

118. Kuo WH, Yen AM, Lee PH, Hou MF, Chen SC, Chen KM, et al. Incidence and risk factors associated with bilateral breast cancer in area with early age diagnosis but low incidence of primary breast cancer: analysis of 10-year longitudinal cohort in Taiwan. Breast Cancer Res Treat 2006;99(2):221-8.

119. Kuo WH, Yen AM, Lee PH, Chen KM, Wang J, Chang KJ, et al. Cumulative survival in early-onset unilateral and bilateral breast cancer: an analysis of 1907 Taiwanese women. Br J Cancer 2009;100(4):563-70.

120. Leong SP, Shen ZZ, Liu TJ, Agarwal G, Tajima T, Paik NS, et al. Is breast cancer the same disease in Asian and Western countries? World J Surg 2010;34(10):2308-24.

121. Wang T, Liu H, Chen KX, Xun P, Li HX, Tang SC. The risk factors and prognosis of bilateral primary breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer. Oncol Res 2011;19(3-4):171-8.

122. Xing P, Li J, Jin F. A case-control study of reproductive factors associated with subtypes of breast cancer in Northeast China. Med Oncol 2010;27(3):926-31.

123. Holmberg L, Adami HO, Ekbom A, Bergstrom R, Sandstrom A, Lindgren A. Prognosis in bilateral breast cancer. Effects of time interval between first and second primary tumours. Br J Cancer 1988;58(2):191-4.

124. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Prognosis of bilateral synchronous breast cancer in Vaud, Switzerland. Breast 2003;12(2):89-91.

125. Wanebo HJ, Senofsky GM, Fechner RE, Kaiser D, Lynn S, Paradies J. Bilateral breast cancer. Risk reduction by contralateral biopsy. Ann Surg 1985;201(6):667-77.

126. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, Prescott R, Bates T. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours. Eur J Surg Oncol 2002;28(4):388-91.

127. Abdalla I, Thisted RA, Heimann R. The impact of contralateral breast cancer on the outcome of breast cancer patients treated by mastectomy. Cancer J 2000;6(4):266-72.

128. Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, Bondy ML, Mirza NQ, Vlastos GS, et al. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. Cancer 2001;91(10):1845-53.

129. Gajalakshmi CK, Shanta V, Hakama M. Survival from contralateral breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1999;58(2):115-22.

130. Kollias J, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer. Eur J Surg Oncol 1999;25(6):584-9.

131. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Synchronous, bilateral breast cancer: prognostic value and incidence. Breast 2003;12(2):83-8.

132. Polednak AP. Bilateral synchronous breast cancer: a population-based study of characteristics, method of detection, and survival. Surgery 2003;133(4):383-9.

133. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. Cancer 2000;88(12):2739-50.

134. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. Multivariate Behav Res 2011;46(3):399-424.

135. Li Y, Li L. Propensity score analysis methods with balancing constraints: A Monte Carlo study. Stat Methods Med Res 2021;30(4):1119-42.

136. Mao H, Li L, Greene T. Propensity score weighting analysis and treatment effect discovery. Stat Methods Med Res 2019;28(8):2439-54.

137. Chattopadhyay A, Hase CH, Zubizarreta JR. Balancing vs modeling approaches to weighting in practice. Stat Med 2020;39(24):3227-54.

138. Fuentes A, Ludtke O, Robitzsch A. Causal Inference with Multilevel Data: A Comparison of Different Propensity Score Weighting Approaches. Multivariate Behav Res 2022;57(6):916-39.

139. Cheng C, Li F, Thomas LE, Li FF. Addressing Extreme Propensity Scores in Estimating Counterfactual Survival Functions via the Overlap Weights. Am J Epidemiol 2022;191(6):1140-51.

140. Holm M, Tjonneland A, Balslev E, Kroman N. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer: a review and meta-analysis of observational studies. Breast Cancer Res Treat 2014;146(3):461-75.

141. Roder D, de Silva P, Zorbas HM, Kollias J, Malycha PL, Pyke CM, et al. Survival from breast cancer: an analysis of Australian data by surgeon case load, treatment centre location, and health insurance status. Aust Health Rev 2012;36(3):342-8.

142. Kollias J, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Prognostic significance of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. World J Surg 2001;25(9):1117-24.

EKLER

EK-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-BAEK 2020/334	
	PROTOKOL ADI	Unilateral ve Bilateral Meme Kanserinde Prognostik Faktörlerin ve Sağ Kalım Oranlarının Karşılaştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Ruşen COŞAR	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 14/04**		**Tarih:14.09.2020**
	Fakültemiz Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ruşen COŞAR'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Talar ÖZLER'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.U.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Işık GÖRKER Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	(E) H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E (H)	(E) H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sınan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a
Dé