

**SOLID MEME KANSERLİ OLGULARA UYGULANAN KEMOTERAPİ
PROTOKOLLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Hayri ŞENGÜL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Miriş DİKMEN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Haziran 2018

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Hayri Şengül'ün " Solid Meme Kanseri Olgulara Uygulanan Kemoterapi Protokollerinin Retrospektif Olarak Araştırılması" tezi, 07/06/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek, "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim Dalı'nda, yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç.Dr. Miriş DİKMEN
Üye	: Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK
Üye	: Doç Dr. Engin YILDIRIM
Üye	:



Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN
Müdür

ÖZET

SOLİD MEME KANSERLİ OLGULARA UYGULANAN KEMOTERAPİ PROTOKOLLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI

Hayri ŞENGÜL

Farmakoloji Anabilim Dalı
Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mayıs 2018

Danışman: Doç. Dr. Miriş DİKMEN

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, son yıllarda gelişen erken tanı yöntemleri ve tedavideki ilerlemelere rağmen halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Erken evre meme kanseri, cerrahi tedavi ile küratif tedavi sağlanabilen bir kanserdir. Ancak metastatik hastalıkta küratif tedavi pek mümkün olmamaktadır. Nüks riski yüksek olan hastalarda metastaz riskini yok etmek, hastalısız ve genel sağkalım süresini arttırmak amacıyla radyoterapi ve hormonoterapi yanında adjuvan kemoterapiler geliştirilmiştir. Solid tümörlü kadın hastalar üzerinde, en etkin rejimleri içeren kemoterapi protokollerinin seçimi, nüks ve metastaz riskini azaltarak, hastalısız ve genel sağ kalım süresini daha fazla arttırmaktadır. Bu durum hastaya ve tümöre bağlı prognostik faktörlerle doğrudan ilişkilidir. Bu amaçla klinisyen tarafından hastaların prognostik faktörlerine uygun ideal ve en etkin kemoterapi rejiminin seçilmesi hayati düzeydedir. Bu tez çalışmasında, solid meme kanserli 100 kadın hastada, prognostik faktörlere bağlı olarak hastalısız ve genel sağ kalım süresini uzatan ideal kemoterapi protokolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

Sonuç olarak ‘siklofosfamid-epirubisin-paklitaksel’ kemoterapi rejimlerini içeren kombine tedavinin meme kanserinde genel sağkalımı daha fazla artıracığı öngörülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Kemoterapi protokolleri, Meme kanseri, Metastaz, Genel sağkalım, Prognostik faktörler.

ABSTRACT

RETROSPECTIVE OF CHEMOTHERAPY PROTOCOLS APPLIED IN SOLID BREAST CANCER CASES INVESTIGATION AS

Hayri ŞENGÜL

Department of Pharmacology
Anadolu University, Health Sciences Institute, May 2018

Supervisor: Assoc. Dr. Miriş DİK MEN

Breast cancer is the most common cancer in the world and Turkey seen in women, despite progress in recent years in developing methods for early diagnosis and treatment is still an important cause of morbidity and mortality.

Early stage breast cancer is a cancer that can provide curative treatment with surgical treatment. However, curative treatment in metastatic disease is unlikely. Adjuvant chemotherapies have been developed in addition to the radiotherapy and hormonotherapy in order to eliminate the risk of metastasis and to increase disease-free and overall survival in patients with high risk of recurrence. The choice of chemotherapy protocols involving the most effective regimens on solid tumors of women increases the disease-free and overall survival time by reducing the risk of recurrence and metastasis. This is directly related to prognostic factors related to the patient and the locus. For this purpose, it is crucial for the clinician to choose the ideal and most effective chemotherapy regimen suitable for the prognostic factors of the patients. The aim of this thesis study is to determine the ideal chemotherapy protocol on 100 female patients with solid breast cancer that is disease-free and prolongs the overall survival time due to prognostic factors.

As a result is that combined treatment with 'cyclophosphamide-epirubicin-paclitaxel' chemotherapy regimens will further improve overall survival in breast cancer.

Keywords: Chemotherapy protocols, Breast cancer, Metastasis, General survival, Prognostic factors.

ÖNSÖZ

Meme kanseri, özellikle kadınlar arasında önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Erken tanı ve hastalığın patolojik evrelemesinin doğru yapılması hayati düzeyde önemli olmasına rağmen, cerrahi ve cerrahi dışı medikal tedavilerin doğru planlanması, özellikle hastaliksız ve genel sağkalım üzerinde en etkili kemoterapi rejimlerine sahip protokollerin seçilmesi, morbidite ve mortaliteyi azaltmada son derece önemlidir. Solid meme tümörlerine sahip kadın hastalar üzerinde uygulanan kemoterapi rejimlerinin farklı bir yönden değerlendirilerek bilim camiasına yeni bir bakış açısı getirmeyi amaçlayan bu yüksek lisans tezinin belirlenmesi ve hazırlanma sürecinin her aşamasında, eşsiz ve değerli katkılarını sunan; Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, danışman hocam Sayın Doç. Dr. Miriş Dikmen'e, çalışmamıza yardımcı araştırmacı olarak katılıp karşılıksız desteğini sunan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Yusuf Öztürk'e, tez ile ilgili verilerin elde edilmesi aşamasında değerli katkılarını sunan ve çalışmamıza yardımcı araştırmacı olarak katılan Bursa Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Uzmanı Sayın Dr. Mehmet Sağıroğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca, ideallerimi gerçekleştirmem noktasında tüm minnet duygularının ötesinde, karşılıksız desteğini esirgemeyen sevgili anne ve babama şükranlarımı sunarım. Yüksek lisans tezimi canımdan öte bu insanlara ithaf ediyorum.



ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ KURULU
KARAR BELGESİ

ÇALIŞMANIN TÜRÜ:	Yüksek Lisans Tez Çalışması
KONU:	Sağlık Bilimleri
BAŞLIK:	Solid Meme Kanseri Olgularına Uygulanan Kemoterapi Protokollerinin Retrospektif Olarak Araştırılması
PROJE/TEZ YÜRÜTÜCÜSÜ:	Doç. Dr. Miriş DİKMEN
TEZ YAZARI:	Hayri ŞENGÜL
ALT KOMİSYON GÖRÜŞÜ:	-
KARAR:	Olumlu
Prof.Dr. Dilek AK (Başkan-Eczacılık Fak.)	
Prof.Dr. Yusuf ÖZTÜRK (Başkan Yardımcısı-Eczacılık Fak.)	Prof.Dr. Şükrü TORUN (Sağlık Bilimleri Fak.)
Prof.Dr. Betül DEMİRCİ (Eczacılık Fak.)	Prof.Dr. Müzeyyen DEMİREL (Eczacılık Fak.)
Prof.Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN (Eczacılık Fak.)	Prof.Dr. İlker YILMAZ (Spor Bilimleri Fak.)

07/06/2018

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Hayri SENCİL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
ÖNSÖZ.....	v
BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ KURULU BELGESİ.....	vi
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Kanseri.....	3
2.2. Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	3
2.3. Meme Kanserinde Risk Faktörleri.....	5
2.3.1. Yaş.....	5
2.4. Meme Kanserinde Tanı ve Evreleme.....	7
2.5. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması.....	8
2.6. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler.....	10
2.6.1. Aksiller lenf nodu tutulumu.....	10
2.6.2. Uzak metastaz.....	11
2.6.3. Tümör boyutu.....	11
2.6.4. Lenfovasküler invazyon.....	11
2.6.5. Histolojik alt grup.....	12
2.6.6. Yaş.....	12
2.7. Meme Kanserine Eşlik Eden Ek Hastalık Varlığı.....	13
2.8. Meme Kanserinde Tedavi.....	14
2.8.1. Cerrahi(operabl) tedavi.....	14

	<u>Sayfa</u>
2.8.2. Radyoterapi.....	14
2.8.3. Medikal tedavi.....	14
2.8.3.1. Hormonoterapi.....	14
2.8.3.2. Kemoterapi.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
3.1. Araştırmanın Tipi.....	18
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	18
3.3. Hastaların Seçimi, Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Koşulları....	18
3.4. Veri Toplama Yöntemleri ve Tedavi Seyrinin Takibi.....	19
4. BULGULAR.....	21
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	27
5.1. Kemoterapi Protokollerinin Etkinlik Değerlendirilmesi.....	27
5.2. Kemoterapi Protokollerine Ait Veriler Işığında Nüks, Hastahksız ve Genel Sağlık İhtimali Yaklaşımlarının Analizi.....	33
KAYNAKÇA.....	35
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2. 1. Dünya ve Türkiye’de en sık görülen ilk beş kanser.....	4
Tablo 2. 2. Dünya ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen ilk beş kanser.....	4
Tablo 2. 3. Meme kanseri histopatolojik sınıflama.....	9
Tablo 2. 4. Meme kanserinin histolojik tiplerine göre dağılımı.....	9
Tablo 2. 5. Meme kanserinde prognostik faktörler.....	10
Tablo 2. 6. Güncel adjuvan kemoterapi uygulamaları.....	17
Tablo 4. 1. Çalışmaya katılan solid meme kanserli hastaların genel özelliklerine ait veriler.....	21
Tablo 4. 2. Tanı konulan hastalardaki solid meme tümörlerinin nispi patolojik özellikleri ve diğer tedavi özelliklerine ait veriler.....	22
Tablo 4. 3. Uygulanan kemoterapi rejimlerine ait veriler.....	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2. 1. Türkiye kanser istatistikleri grafiği.....	3
Şekil 2. 2. Meme kanserinin kadınlarda yaşı özel hızları.....	6

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AB	: Avrupa Birliği
CA	: Siklofosfamid-Doksohubisin
CAP	: Siklofosfamid-Doksohubisin-Paklitaksel
CE	: Siklofosfamid-Epirubisin
CEF	: Siklofosfamid-Epirubisin-5-Flourourasil
CMF	: Siklofosfamid-Metotreksat-5-Flourourasil
D	: Dosetaksel
DM	: Diabetes Mellitus
D-Glukoz	: Dekstro Glikoz
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
e-veri	: Elektronik Veri
FDG	: Fludeoksiglikoz
H	: Trastuzumab
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2)
HT	: Hipertansiyon
IARC	: International Agency For Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı)
KY	: Kalp Yetmezliği
LH	: Lüteinleştirici Hormon
LVI	: Lenfovasküler İnvazyon
MKA	: Monoklonal Antikor
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MUSG	: Meme ultrasonografisi

PET-CT	: Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi
PK	: Paklitaksel-Karboplatin
RNA	: Ribo Nükleik Asit
SERMs	: Seçici Estrojen Reseptör Modölatör İlaçlar
T	: Taksan
TDM1	: Trastuzumab Emtansin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünya genelinde giderek artan ve toplumlarda önemli bir sosyoekonomik yüke, bireylerde de maddi ve manevi kayıp ve zorluklara yol açan bir sağlık problemidir. Yeni yayınlanan dünya kanser istatistiklerine göre; ölüm nedenleri arasında kanser ilk sıralardaki yerini korumaktadır. Dünya’da toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm olmuştur. Önümüzdeki yıllarda gelişecek olan kanser olgularının önemli bir kısmının az gelişmiş ülkelerde ortaya çıkması beklenmektedir. Kanserde benzer gidişat devam ettiği takdirde 2030 yılına gelindiğinde yıllık 22 milyon yeni kanser vakasının ortaya çıkması, yani 2008 verilerine göre yeni vakalarda %75 artış olması beklenmektedir [1].

Kanser, Türkiye Cumhuriyeti’nde sebebi bilinen ölümler sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen ikinci ölüm sebebi olması açısından önemli bir toplum sağlığı problemidir [2].

Farklı kanser tipleri görülmekle birlikte, bilinen kanser türlerinden biri olan solid meme kanseri dünyada ve Türkiye Cumhuriyeti’nde kadınlarda en sık gözlenen malign tümör olup, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Meme kanseri, tüm dünyada kadınlar arasında kanser olgularının yaklaşık %29’undan ve kansere bağlı ölümlerin %14’ünden sorumludur [3]. Meme kanseri kadınlar arasında kansere bağlı mortalitede ikinci sırayı almaktadır [4].

Son yıllarda hastalığın klinik seyir ve biyolojik yapısının belirlenmesi yanında tedavideki büyük gelişmelere rağmen, meme kanseri özellikle kadınlarda önemli bir sosyal ve halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir [5]. Hayat boyu yaklaşık her 8 kadından birinin solid meme kanserine yakalanma riski vardır [6].

Meme kanseri, erken tanı ve tarama yöntemlerinin gelişmesi ve tedavideki ilerlemelere rağmen halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Erken evre hastalarda tedavi hayat kurtarıcı iken yakın ya da uzak metastatik hastalarda radikaller tedavi sağlamak ne yazık ki bugünkü olanaklarla bile pek mümkün değildir [7].

Erken evre meme kanseri, cerrahi tedavi ile kür sağlanabilen bir kanserdir. Metastatik hastalıkta kür pek mümkün olmamaktadır. Cerrahi sonrası, lenf nodu negatif hastalarda %10-30 oranında, lenf nodu pozitif hastalarda ise %35-90 oranında nüks riski olabileceği saptanmıştır [8]. Nüks riski yüksek olan hastalarda mikrometastatik hastalığı yok etmek için adjuvan kemoterapiler geliştirilmiştir. Hormon duyarlı meme kanseri

hastalarında hormonal tedavi diğer etkili bir sistemik tedavi seçeneğidir. Radyoterapi de özellikle lokal kontrolün artırılması için uygulanan etkili bir diğer tedavi yöntemidir [5].

Adjuvan tedavide son yıllarda önemi gittikçe artan prediktif ve prognostik faktörler yol gösterici olmaktadır. Prediktif faktörler tedaviye yanıt ile ilişkili faktörler olup, en yaygın olarak kabul görenler; endokrin tedaviye yanıtı belirleyen hormon reseptörleri ve HER2 ekspresyonudur. Hormon reseptörü ve HER2 ekspresyonu aynı zamanda prognostik öneme de sahiptir. Tedaviden bağımsız olarak hastalık relapsı hakkında fikir veren faktörler ise prognostik faktörler olup, bunlar arasında lenf nodu tutulumu, tümör çapı, histolojik derece ve yaş en temel faktörleri oluşturmaktadır [9].

Yüksek risk grubunda yer alan, özellikle lenf nodu pozitif hastalarda 1960'lı yılların sonlarından itibaren yapılan adjuvan kemoterapi çalışmaları yanında son yıllarda ise biyolojik hedefe dönük ajanların kullanıldığı tedaviler de adjuvan tedavide yer almaya başlamış bunun sonucunda, sağkalım süreleri uzamış ve meme kanserine bağlı ölüm oranları azalmaya başlamıştır. Meme kanserinde çok sayıda kemoterapi ilacı ve bunların kombinasyonu yaygın olarak kabul görmektedir [9].

Bu alışma ile solid tümörlü meme kanseri hastaları üzerinde kemoterapi uygulamasını içeren belirli tedavi protokollerinin, metastaz, nüks riskini azaltarak, sağ kalım süresini uzatma ihtimalini daha fazla arttırabileceği iddiasının olup-olmadığı sınıanmış ve bu durumun ikincil parametreler olan, bazı prognostik faktörlerle ilişkisinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

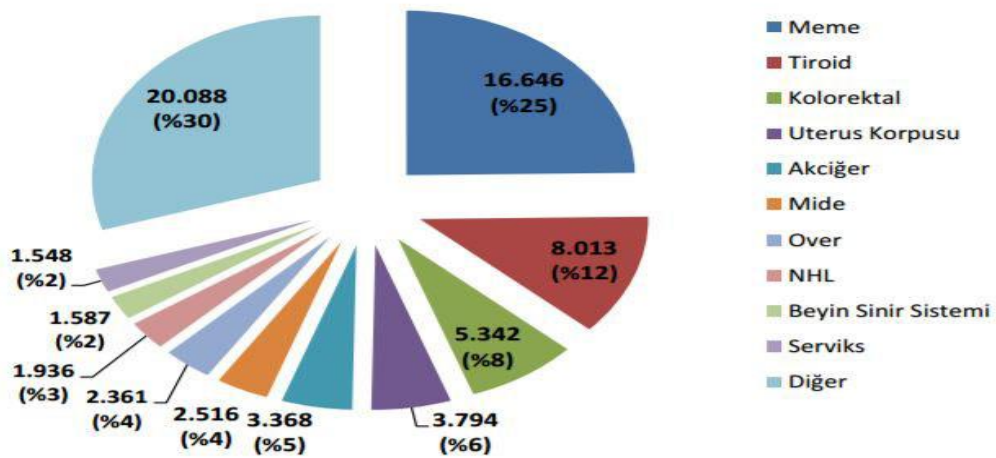
2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri, meme duktus ve lobüllerinden köken alan epitel hücrelerin kontrolsüz büyümesidir. Meme kanseri erken duktal karsinoma in situ ve lobüler karsinoma insitu gibi noninvaziv, meme stromasına yayılan primer invaziv meme kanseri, lenf nodlarına ve uzak organlara yayılan ileri metastatik meme kanserini içerir. Meme kanserleri fibroadenoma, fibrokistik değişiklikler ve benign hiperplazi gibi benign meme patolojilerinden de farklılaşırlar [10].

2.2. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri tüm dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Dünya sağlık örgütü verilerine göre, 2008 yılında tüm dünyada 1 milyon 380 bin yeni meme kanseri tanısı konulmuş kadın hasta ve meme kanserine bağlı 450 bin ölüm gerçekleşmiştir. Kadın popülasyonunda meme kanseri insidansı %23 ile en sık, %12,7 ile de en sık kansere bağlı görülen ölüm nedenidir [11].

2018 yılı itibariyle tahmini yeni tanı alacak 2 milyon meme kanseri hastası öngörülmektedir. Kadınlarda meme kanserine bağlı ölümlerin, dünyanın az gelişmiş bölgelerinde en sık, gelişmiş bölgelerinde ise akciğer kanserinden sonra ikinci en sık sebebidir [4, 12].



Şekil 2.1. Türkiye kanser istatistikleri grafiği [13]

Tablo 2.1. *Dünya ve Türkiye’de en sık görülen ilk beş kanser [3]*

Türkiye*	Dünya	IARC’a üye 24 ülke	AB (28 ülke)	ABD
1- Akciğer	Akciğer	Prostat	Prostat	Prostat
2- Prostat	Prostat	Akciğer	Akciğer	Akciğer
3- Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4- Mesane	Mide	Mide	Mesane	Mesane
5- Mide	Karaciğer	Mesane	Böbrek	Böbrek

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014 [14]

(Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre)

Tablo 2.2. *Dünya ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen ilk beş kanser [3]*

Türkiye*	Dünya	IARC’a üye 24 ülke	AB (28 ülke)	ABD
1- Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2- Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3- Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4- Uterus korpusu	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korpusu	Tiroid
5- Akciğer	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Uterus

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014 [14]

(Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre)

Türkiye’de, erkeklerde kanser görülme sıklığı dünya insidansının üzerinde seyrederken, kadınlarda bu oran bir miktar daha düşüktür. Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere oranla kanser insidansı açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir [15].

Amerika Birleşik Devletleri’nde ve Kuzey Avrupa ülkelerinde meme kanseri görülme sıklığı daha yüksektir. Bu durumun, beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler ile endüstrileşmiş modern yaşamda mensturasyonun daha erken yaşta başlamasına, daha

ileri yaşta doğum yapılmasına, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisine, menopoz yaşının gecikmesine ve uzamış yaşam beklentisine bağlı olduğu ileri sürülmektedir [16].

Ülkemizde görülen ilk beş kanser türünün diğer ülkelerdeki dağılım ile benzerlikler gösterdiği görülmektedir. Erkeklerde, akciğer, trakea ve bronş kanseri, kadınlarda ise meme kanseri insidansı en yüksek kanser türünü oluşturmaktadır [15].

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün hesaplarına göre Amerika Birleşik Devletleri'nde halen 2 milyondan fazla meme kanserli hasta yaşamaktadır. Kadınlar için yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski yaklaşık 1/8'dir. Bu risk güçlü aile hikâyesi olanlarda daha yüksektir [17]. Türkiye'de tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir [15].

Meme kanseri görülme sıklığı ülkemizde ve dünyada hızla artmaktadır. Erken teşhis sağlamak amacıyla risk altındaki tüm bireyleri kapsayan tarama ve tanı programları uygulanmaktadır. Gelişmiş dünya ülkelerinde meme kanseri görülme sıklığı az gelişmiş ülkelere kıyasla, 3-4 kat daha fazla oranda olmasına karşın, meme kanserine bağlı mortalite oranları eşit düzeydedir [6]. Bu oran, tarama, tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerin meme kanserine bağlı mortaliteyi azalttığına bir göstergesidir [18].

2.3. Meme Kanserinde Risk Faktörleri

Meme kanserinde etiyoloji tam olarak ortaya konamamasına rağmen, meme kanseri gelişimi birden çok faktöre bağlı olup, en belirgin risk faktörleri; yaş, cinsiyet, aile öyküsü, benign meme hastalığı öyküsü, kanser öyküsü, radyasyon maruziyeti, alkol kullanımı, beslenme ve obezite, hormonal faktörler ve genetik etkenler şeklindedir.

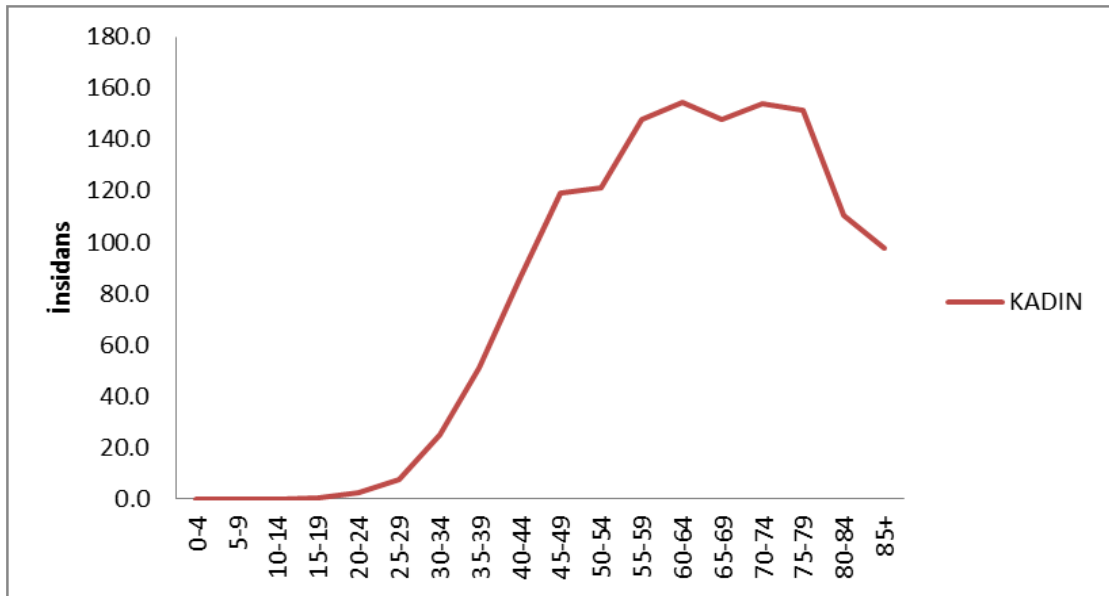
2.3.1. Yaş

Meme kanseri riski yaş ile birlikte artmaktadır. 30 yaş altı kadınlarda insidansı yüz binde 10 iken, bu oran 60 yaş üzerinde yüz binde 300'e çıkmaktadır [19].

Yaş, altmış beş yaş ve üstü kadınlarda meme kanserine bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Altmış beş yaş üzeri kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı 100.000'de

322, 85 yaş üzerinde bu oran 100.000'de 375'dir [20, 21]. Ülkemizde meme kanserli hastaların %40.7'si 51-70 yaş arası, %8.2'si de 70 yaş ve üzerinde, %31'inin 40-50 yaş arasında, %20,2'sinin 40 yaşın altındaki kadınlarda tanı aldığı tespit edilmiştir [22].

Geriatrik meme kanserli erkek ve kadın hastalarda, tanı ve tedavi ile ilgili prospektif ve retrospektif prognostik ve klinik çalışmalar sınırlıdır. 70 yaş ve üzeri hastaların randomize klinik çalışmalara genellikle dâhil edilmemesinden dolayı, belli bir tedavi seyri ve protokolü oluşturulamamıştır. Ülkemizde de geriatrik yaş grubunda meme kanseri kadın ve erkek hastalar için yeterli veri bulunmamaktadır [20, 23]. Ancak yapılan çalışmalarda meme kanserinin yaşlılarda daha sık görüldüğü, fizyopatolojik ve biyolojik davranışlarının meme kanserli genç hastalar ile benzer özellikler gösterdiği saptanmıştır [24, 25].



Şekil 2.2. Meme kanserinin kadınlarda yaşa özel hızları [26]

Chung ve arkadaşları, meme kanserli kadınlarda kansere bağlı 5 yıllık genel sağkalımı araştırmış ve 40 yaş ve altındaki kadınlarda 5 yıllık genel sağkalım oranını %69,7 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranını ise %60,8 civarında bulmuşlardır [27].

Kroman ve arkadaşları, yaş kriterinin, meme kanserinde genel sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüşünü benimsemektedirler [28].

Erkeklerde meme kanseri, tüm meme kanserlerinin %0.8-1'ini oluşturur. Erkeklerde meme kanseri nadir ama ciddi boyutları olan bir hastalıktır. Erkeklerde görülme sıklığı 35 yaşında 100.000'de 0.1, 85 yaşından sonra 100.000'de 11'e ulaşır.

Erkeklerde yıllık kansere bağılı ölümlerin %0.2'sini oluşturur. Erkek meme kanseri kadın meme kanserine göre 5-10 yıl daha ileri yaşta görülmekte olup, ortalama 65-68 yaş arasında rastlanır [29, 30].

Son 25 yılda erkeklerde meme kanseri görülme sıklığı %26 dolayında artış göstermiştir. Kadınlarda bu oranın %52 civarında olduğu görülmüştür [20, 21].

2.4. Meme Kanserinde Tanı ve Evreleme

Meme kanseri, hastanın meme dokusunda kitle, meme cildinde portakal kabuğu manzarası, meme başında çekilme, kızarıklık, ödem, yara tespit etmesi sonucunda yapılan tetkikler ya da tarama programları sonucu anormal ve belirgin mamografi bulgularının varlığıyla teşhis edilir. Meme kanserinde esas tanı, şüpheli lezyon ya da karsinomdan yapılan biyopsinin patolojik incelemesi sonucu ortaya konulur [31].

Kadınlarda meme kanserinin erken dönemde belirlenmesi amacıyla elle kendi kendine meme muayenesi alışkanlığının kazandırılması önemlidir [32, 33]. Tek başına elle kendi kendine muayenenin öğretilmesi ve tarama yöntemi olarak bunun uygulanmasının meme kanserine bağılı mortalite oranını tek başına azaltmadığı, ancak meme dokusunda tümörün erken tespiti ile tümör çapında küçülmeyi kolaylaştırıcı tedavilere olanak sağladığı belirtilmektedir [34, 35].

Meme kanseri olgularında mortaliteyi düşüren esas tarama yöntemi mamografidir [36]. Meme kanserinin erken tanısında mamografinin etkinliği kanıtlanmış olup, yüksek çözünürlüklü meme ultrasonografisi(MUSG)'nin de klinik seyrinde kullanılmaya başlanması ile birlikte, özellikle yoğun meme dokularında MUSG'nin de bir tarama ve tanı yöntemi olarak kullanımı ortaya çıkmıştır [37, 38].

Bu yöntemlerin yanında, meme kanserinde tanı ve tedavi süreci boyunca MRG, meme dokusunun ve meme yan dokularının incelenmesinde önemi ve kullanımı giderek artan oranda bir radyolojik görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. MRG, meme kanserinde, preoperatif evreleme, cerrahi sınırların belirlenmesi, meme koruyucu cerrahi veya radikal mastektomi sonrası yineleme, adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi seyrinin takibi, meme dokusunda yeniden yapılandırma, yüksek riskli meme kanseri olgularında tarama, teşhis ve benzer diğer amaçlarla kullanılmaktadır [38, 39].

Ayrıca, meme kanseri hastalarında tanı ve tedavinin seyrini ortaya koyan bir diğer yöntem olan PET-CT'dir. PET/CT, pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografinin birleşimi ile oluşan bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem uygulaması öncesi meme kanserli hastaya damar içi enjeksiyon ile FDG adı verilen radyoaktif izotop ile işaretli D-glukoz çözeltisi uygulanır. Meme kanserinde bu uygulama, erken tanı ve erken evreleme amacıyla ziyade, solid meme metastazlarının teşhis, geç evrelendirme, yeniden evrelendirme ve uygulanan tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Meme kanserinin erken evrede tarama programları ile saptanması, daha küçük düzeyde gerçekleştirilen operabl ve diğer medikal girişimler sonucu hastaliksız ve genel sağ kalımın artırılması ve nüks ve mortalitenin azaltılması gibi avantajlara neden olacaktır [40].

Kanserli dokunun doğru evrelendirilmesi, doktorun tedaviyi yönlendirmesi ve tedavi seçeneklerinin etkinliklerinin değerlendirmesi açısından son derece önemlidir. Ayrıca güvenilir bir evrelendirme sisteminin kullanılması hastaların prognozunun ve tedavilerin etkinliklerinin farklı kurum ve ülkeler arasında karşılaştırılabilmesine de yardımcı olmaktadır [5].

Günümüzde meme kanserinde evreleme sisteminde yaygın olarak değerlendirilen parametreler tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı varlığı ve uzak metastaz varlığına dayalı olarak yapılan evreleme sistemidir [5]. Bu evreleme sistemi, aynı zamanda solid meme kanseri hastalarında tedavinin gidişatı hakkında ana fikri veren temel parametreleri de içermektedir. Klinik ve patolojik evreleme şeklinde süreç yürümektedir.

2.5. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması

Meme kanserleri, bazal sınırlayıcı membranı aşmayan (non-invazif) ve aşanlar (invazif) olmak üzere sınıflandırılırlar. Noninvazif meme karsinomu iki tiptir: Duktal karsinoma in situ ve lobüler karsinoma in situ. Bu karsinomlar sınırlayıcı bazal membran ile sınırlıdır. Stromaya ve lenfovasküler kanallara yayılım göstermezler. İnvazif karsinom, malign hücrelerin meme stromasına yayılım gösteren tümör hücreleridir. Bu tümörlerde tümör içi lezyon da bulunabilir [41].

Tablo 2.3. Meme kanseri histopatolojik sınıflama [42]

Histopatolojik sınıflama	
İn situ karsinom(Noninvazif Karsinoma)	İnvazif karsinom
İn situ duktal karsinom	İnvazif duktal karsinom
İn situ lobüler karsinom	İnvazif lobüler karsinom
	Tübüler karsinom
	İnvazif kribriiform karsinom
	Medüller karsinom
	İnvazif papiller karsinom
	İnvazif mikropapiller karsinom
	Müsinöz karsinom
	Apokrin karsinom
	Sekretuar (juvenil) karsinom
	Adenoid kistik karsinom
	Metaplastik karsinom
	Nöroendokrin karsinom
	Enflamatuar karsinom

Tablo 2.4. Meme kanserinin histolojik tiplerine göre dağılımı [41]

Total Kanserler	Yüzde Dağılım
Noninvazif Karsinoma (Karsinoma İn Situ)	15-30
Duktal Karsinoma İn Situ	80
Lobüler Karsinoma İn Situ	20
İnvazif Karsinoma	70-85
İnvazif duktal karsinom	79
Lobüler karsinom	10
Tübüler/Kribriiform karsinom	6
Müsinöz karsinom	2
Medüller karsinom	2
Papiller karsinom	1
Metastatik karsinom	<1

2.6. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler, hastalığın doğal ve klinik seyrini önceden belirlemek amacıyla tanımlanmış parametrelerdir. Meme kanseri hastalarında prognostik faktörlerin önceden tespiti nüks, hastalısız ve genel sağkalımın tahmini olarak belirlenmesi ve tedavi seçimi konusunda hekimlere yol gösterir [31].

Tablo 2.5. *Meme kanserinde prognostik faktörler* [5, 43, 44]

Meme kanserinde prognostik faktörler
Tümöre bağlı özellikler
Aksiller lenf nodu tutulumu
Uzak metastaz
Tümör boyutu (Karsinom boyutu)
Tümör gradı (derecesi)
Lenfovasküler invazyon
Östrojen ve progesteron reseptörleri (Hormonal reseptörler)
HER-2
Proliferasyon indeksi
Histolojik alt grup
DNA içeriği
Hastaya ait özellikler
Yaş
Etnik(Irksal) özellikler

2.6.1. Aksiller lenf nodu tutulumu

Prognostik faktörlerin en önemlisi aksillar metastaz varlığıdır. Aksilla metastazı saptanan olgular, kendi aralarında tutulan lenf nodu sayısı bakımından prognostik farklılık gösterir ve bu sayı gerek hastalısız sağkalım gerekse toplam sağkalım süreleri ile oldukça yakın korelasyon göstermektedir. Klinik düzeyde tespit edilebilen meme kanserli kadın hastaların %50'sinde aksiller nod tutulumu saptanmaktadır. Aksilla negatif olgularda 10 yıllık sağkalım ihtimali %65-83 arasında değişirken, bu oran 1-3

pozitif lenf nodu varlığında %38-54'e, 4 ve üzeri pozitif lenf nodu varlığında ise %13-26'lara gerilemektedir [45].

Aksiller lenf nodu metastazı olmayan vakalarda beş yıllık genel sağkalım %90'lara yaklaşmaktadır [43].

2.6.2. Uzak metastaz

Uzak metastaz tutulumu olmayan, özellikle hormona cevap veren meme kanseri tümörlerinde uzun dönem hastalık belirtilerinin görülmediği ve palyatif dönem sağlanmasına rağmen, hastalarda uzak metastaz varlığında iyileşme mümkün görülmemektedir [43].

2.6.3. Tümör boyutu

Lenf nodu tutulumu negatif olan meme kanseri hastalarında tümör boyutu prognoz faktörleri arasında temel belirleyicidir. Tümör çapı ve genel sağkalım arasında ters bir ilişki vardır [46]. Karsinom çapı, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ile korelasyon göstermekle birlikte tek başına da en önemli prognostik faktörlerden biridir [47].

Tümör boyutu, lenf nodu tutulumundan bağımsızdır. Ancak aksiller lenf nodu tutulumu risk boyutu tümör boyutu ile artmaktadır. Lenf nodu tutulumu negatif meme kanserli kadınlarda, karsinom boyutu 1 cm'nin altında olduğunda hastalık seyri meme kanseri olmayan kadınlara yaklaşmaktadır. Bu durumdaki meme kanserli kadınların 10 yıllık tedavisiz genel sağkalım oranları yaklaşık %90 civarındadır. Lenf nodu metastazı olup, karsinom boyutu 2 cm üzerinde olan meme kanserli kadınların yarısından fazlası yaşam mücadelesini kaybetmektedirler [41].

2.6.4. Lenfovasküler invazyon

Meme dokusunda yer alan primer tümörün etrafındaki lenfo ve nöro-vasküler sisteme invazyon varlığı prognostik açıdan çok önemlidir. Meme tümörlerinin üçte birinden fazlasında lenfatik yayılım söz konusudur. Lenfatik yayılım ciddi ve kötü bir

prognostik faktördür. Birçok çalışma göstermiştir ki; lenfatik yayılım, lenf nodu tutulumunu arttırıcı bir risk faktörü olarak bildirilmiştir [48].

Kan damarı yayılımı, 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu olan meme kanseri hastalarında ve lenfatik sistem üzerinde invazyon olanlarda daha sık görülür [49]. Lenfovasküler invazyon varlığı, gerek hastaliksız sağkalımı gerekse toplam sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca vasküler invazyon varlığı, aksilla metastaz durumu, tümör boyutu, histolojik grad ve tümör tipi ile yakın ilişki göstermektedir [50, 51]. Perinöral yayılım da çoğunlukla lenfatik yayılımla birlikte bulunur [49].

2.6.5. Histolojik alt grup

Tümörün biyolojik davranışını tahmin etmede yol göstericilerimiz arasında yer alır. Meme kanserinde histopatolojik alt gruplar prognostik öneme göre üç grupta toplanabilir:

İyi prognostik grup: müsinöz, tübüler, papiller, sekretuar.

Orta derecede iyi prognostik grup: medüller, invaziv, lobüler

Kötü prognostik grup: infiltratif duktal, atipik medüller, metaplastik, taşlı yüzük hücreli, inflamatuvar [5].

Özellikle nod negatif hastalarda daha az rastlanılan müsinöz, medüller ve tübüler karsinoma gibi tümörlerde daha iyi klinik seyir gözlenmektedir. Yaklaşık 45.000 meme kanserli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, tubuler ve müsinöz karsinomaların sıklıkla daha yaşlı bireylerde gözlendiği, daha az sıklıkla aksilla metastazı ve toplumdaki yaş denk bireylerle karşılaştırıldıklarında 5 yıllık toplam sağkalım sürelerinin benzer oldukları saptanmıştır [52].

2.6.6. Yaş

Chung ve ark., meme kanserli kadın hastalar üzerinde 5 yıllık genel sağkalım oranını araştırmıştır. Araştırma sonucunda, 40 yaş ve altındaki meme kanserli kadınlarda kansere bağlı 5 yıllık genel sağkalım oranını %69,7 ve hastaliksız 5 yıllık sağkalım oranını ise %60,8 bulmuşlardır [53].

İleri yaşta tanı konulan meme kanserli hastalarda öngörülen yaşam süresi, yaş, eşlik eden hastalıkların sıklığı tedavi belirlemede etkili olan faktörlerdir. Bunlara ek

olarak, uygulanacak tedavilere bağı gelişebilecek komplikasyon oranının fazlalığı tedaviyi yönlendirecek hekimleri tedavi seçimi konusunda da etkilemektedir. Genel olarak meme kanserinde tedavi, gençlerde yaşam süresini uzatmak, yaşlılarda semptomları kontrol altına almak amacı ile uygulanmaktadır. Bununla birlikte tek başına yaş, tedavi için bir komplikasyon oluşturmamaktadır. Tedaviye başlamak için üst sınırı kestirmek zor olsa da meme kanseri hastalarında 70 yaş bir sınır olarak önerilmektedir. Klinik tedavi pratiğinde ise ontolojik yaştan ziyade biyolojik yaş dilimi esas alınarak kullanılmaktadır [20, 21, 23, 54]. Yapılan çalışmalarda meme kanserinin yaşlılarda daha sık görüldüğü ve biyolojik, fizyopatolojik davranışlarının genç hastalar ile benzer özellikte olduğu gösterilmiştir [55, 56].

Meme kanseri, farklı histolojik ve fizyopatolojik özelliklere sahip olup, bu özellikler kişiye özgü değişmektedir [57]. Tümör dokusunun elle muayenesinin yapılabilir olması, tümör boyutunun 20 mm'den büyük olması, lenf düğümü tutulumu varlığı, LVİ (Lenfovasküler invazyon) olması, uzak metastaz varlığı, kötü prognostik histolojik alt grup varlığı, ileri yaş hastalığın tekrarlamasında bağımsız kötü prognostik faktörlerdir [58].

2.7. Meme Kanserine Eşlik Eden Ek Hastalık Varlığı

Meme kanserine eşlik eden ek ve yandaş hastalıkların varlığı genel ve hastaliksız sağkalımı doğrudan etkileyen bir problemdir ve tedavi protokollerinin kişiye özgü değişiklik göstermesinde önemli bir belirleyici faktördür. Başta böbrek, karaciğer ve kemik olmak üzere hayati pek çok organ ve doku fonksiyonlarındaki azalma meme kanserinde prognoz ve tedavi sürecini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca nörolojik problemler, depresyon, algılama yeteneğinde azalmalar, alerjik süreçler ve beslenme durumundaki bozulmalar da bu süreci sekteye uğratan sık görülen problemlerin başlıcalarıdır [20, 23, 54, 59, 60].

Ek ve yandaş hastalıkların meme kanseri sürecinde sıklıkla var olması ideal tedavi olanaklarının kullanılmasını mümkün kılamayabilmektedir.

2.8. Meme Kanserinde Tedavi

2.8.1. Cerrahi(operabl) tedavi

Erken evre ve ileri evre lokal solid meme kanserli hastalarda ihtiyaç duyulması halinde sıklıkla ve ilk sırada uygulanan tedavi şeklidir. Özellikle günümüzde erken evre solid meme kanserlerinde küratif tedavi cerrahi rezeksiyondur. Erken evre solid meme kanserli vakalarda tercih edilen yaklaşımlar, daha az olmakla birlikte radikal mastektomi ve daha sıklıkla modifiye radikal mastektomi ve meme koruyucu ameliyatlardır [61, 62]. Neoadjuvan kemoterapi ve neoadjuvan radyoterapi sonrası uygulama alanı bulabilmektedir.

2.8.2. Radyoterapi

Radyoterapinin, solid meme kanserlerinde lokal düzeyde kontrolü arttırdığı ve böylece genel sağkalımı uzattığı bildirilmektedir. Meme koruyucu cerrahi sonrası veya lokal ileri tümörlere çok boyutlu yaklaşımda önemli bir yeri vardır. Meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm vakalarda operabl durum sonrası meme radyoterapi uygulaması standart bir prosedürdür [63].

Meme kanserine ait farklı olgu değerlendirmelerine bağlı olarak, preoperatif, postoperatif ve kemoterapi uygulaması öncesi veya sonrası adjuvan radyoterapi uygulaması farklılaşabilmektedir.

2.8.3. Medikal tedavi

2.8.3.1. Hormonoterapi

Hormonoterapi, adjuvan, neoadjuvan ve palyatif tedavide kullanılmaktadır. Seçici Estrojen Reseptör Modülatör ilaçlar; (SERMs) tamoksifen, raloksifen, antiöstrojen ve antiprogesteron analogu ilaçlar; fulvestrant, aromataz inhibitörleri; anastrozol, letrozol, eksemestan, LH-LR agonisti, goserelin en sık kullanılan hormonoterapi ajanlarıdır. Hormonoterapi ile HER(+) saptanan meme kanseri

hastalarında %60 ile %70 arasında cevap elde edilebilmektedir [64]. Neoadjuvan ve adjuvan hormonoterapi uygulamaları olabilmektedir.

2.8.3.2. Kemoterapi

Fisher'in, meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunu ileri sürmesi ve yaptığı hayvan deneyleri sonucu primer tümörün çıkartılması ile tümör lezyonlarında metastatik ilerleme olduğunu ve bu durumun kemoterapi verilerek kontrol altına alınabileceğini göstermesiyle lokal veya ileri evredeki hasta grubunda birincil olarak sistemik uygulanan kemoterapiler ön plana çıkmıştır. Sistemik kemoterapiler ile lokal ve ileri düzey kontrol oranları %80'den ve 5 yıllık genel ve hastaliksız sağkalım oranları %50'den daha fazla bulunmuştur [65, 66, 67].

Meme kanseri tedavisinde kemoterapi uygulaması, neoadjuvan ve adjuvan olmak üzere iki farklı aşamada yürütülmektedir. Kemoterapi farklı meme kanseri evrelerinde farklı protokoller ile uygulanmaktadır. Adjuvan olarak uygulanan kemoterapinin sağkalımı oranını artırdığı, nüks riskini %25 oranında, ölüm riskini %15 oranında azalttığı bildirilmektedir. Lokal ileri evre meme kanserlerinde anlamlı iyi sonuçlar elde edilebilmektedir [64, 68]. Metastatik evrede palyatif amaçla ve neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi uygulaması çeşitli kombinasyonlarla gerçekleştirilmektedir.

Solid meme kanserinin küratif tedavisi için, neoadjuvan kemoterapi veya adjuvan kemoterapi uygulaması cerrah, medikal onkolog ve radyasyon onkologlarının işbirliği içerisinde belirlenmektedir. Her meme kanseri vakası için farklılaşabilen, hastaya ve tümöre ait prognostik özellikler ve farklı biyolojik ve immünohistolojik prosesler, uygulanacak kemoterapi protokollerinin de farklılaşmasına yol açmaktadır. Bu durum, kemoterapi uygulamasının bireyselleşmesini gerektirmektedir.

Neoadjuvan kemoterapi uygulaması ile erken evre ya da ileri evre solid meme tümörleri, cerrahi tedavi ya da radyoterapi uygulamasına hazırlanmaktadır. Farklı kombinasyon, doz ve sürelerde uygulanan kemoterapi protokolleri seçilmektedir. Neoadjuvan kemoterapi ile hastalarda %60 ile %80 arasında klinik yanıt elde edilebilir, ancak ilaca fizyopatolojik tam yanıt oranı %10 ile %20 arasında değişmektedir [67].

Adjuvan kemoterapi ile mikro düzeydeki kanser hücrelerini bertaraf etmek ve radikaller tedaviyi esas kılmak hedeflenmektedir. Solid meme kanserine bağlı mortalitenin azaltılmasında adjuvan kemoterapi uygulamasının rolü büyüktür ve farklı

adjuvan tedavi kombinasyonlarının uygulamasına bağlı olarak sağkalım yüzdesinin artması ve nüks yüzdesinin azalması üzerinde pozitif etkileri giderek artmaktadır. Erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapi ile %50-95 arasında 5 yıllık sağ kalım süresi sağlanabilmektedir. Bu oran ileri evre metastaz solid meme kanserli vakalarda %50'nin altına düşse de, farklı adjuvan tedavisi uygulamaları ile artmaktadır. Lenf nodu tutulumu olan meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla yarar görmektedir [64]. Hormon reseptörü negatif olan meme kanseri hastaları adjuvan kemoterapiden daha fazla yarar sağlar. 50 yaş altında, HER(-) meme kanserli hastalarda sağkalım, HER(+) hastalara oranla daha fazladır. Sağkalım süresini arttırmakta, nüks ihtimalini azaltmaktadır [69].

Günümüzde meme kanserinin medikal kemoterapi uygulamasında eski nesil, siklofosamid, metotreksat ve fluorourasil kemoterapi rejimleri uygulaması tedavi etkinliği daha fazla olan antrasiklin, taksan sınıfı kemoterapi ilaçlarını içeren yeni rejimlere, meme kanseri gelişimi ve ileri evre metastazında büyük rol oynayan, biyolojik alt temelli duyarlı HER reseptörlerini hedefleyerek solid meme tümörlerinin büyümesini ve metastaz gelişimini engellemeyi hedefleyen monoklonal antikor oluşturan biyoteknolojik temelli hedefe dönük yeni nesil ilaçlara bırakmaya başlamıştır. MKA'ların tedaviye girmeye başlaması sağkalım ve radikaller tedavi etkinliğini arttırmaktadır. MKA' lar asıl etkisini HER(+) solid meme tümörü taşıyan olgularda göstermektedir. Meme kanserinde en çok kullanılan MKA'lar, trastuzumab, pertuzumab, TDM1'dir. Adjuvan tedavide ise, DNA-RNA sentezi inhibisyonu yapan antrasiklin ilaçlar, doksorubisin, epirubisin, mitoz bölünmeyi durduran antimikrotübüler taksan sınıfı ilaçlar; paklitaksel, dosetaksel, albumin kaplı paklitaksel, DNA zincirini kıran alkileyici ajan olarak siklofosamid yaygın olarak kullanılmaktadır. Antrasiklin, taksan sınıfı temelli kemoterapi rejimleri gerek tek başına gerekse MKA'lar ile farklı rejimlerde uygulama alanı bulmaktadır [5, 70].

Tablo 2.6. Güncel adjuvan kemoterapi uygulamaları [5].

Kemoterapi Rejimi	Uygulama Dozları	Uygulama Süresi
CMF	Siklofosfamid 500mg/m ² Metotreksat 50 mg/m ² 5-Flourourasil 500mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
AC	Doksorubisin 60 mg/m ² Siklofosfamid 600 mg/m ²	21 günlük aralarla 4 kür
FAC	5-Flourourasil 500 mg/m ² Doksorubisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
FEC	5-Flourourasil 500 mg/m ² Epirubisin 100 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
TAC	Dosetaksel 75 mg/m ² Doksorubisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
AC+ T	4 kür AC takiben 4 kür Paklitaksel 80 mg/m ² /hafta x 3 4 kür Dosetaksel 100 mg/m ²	21 günlük aralarla 4 kür AC 4 kür taksan
AC+ T+ H	4 kür AC + 4 kür T takiben Trastuzumab 2 mg/kg/hafta ya da 6mg/kg/3 hafta	4 kür AC 4 kür taksan ve 52 hafta trastuzumab
FEC+ T	5-Flourourasil 500 mg/m ² Epirubisin 100 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ² 3 kür Dosetaksel 100 mg/m ²	21 günlük aralarla 3 kür FEC sonrasında 3 kür taksan

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma, erken ve ileri evre meme kanseri tanısı konulan hastalara ait dosyalar üzerinden retrospektif olarak veri taraması şeklinde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu tez çalışması, 1 Ocak 2017 - 1 Mayıs 2018 yılları arasında Bursa Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi'nde meme kanseri tanısıyla takip edilen hastalar üzerinde yapılmıştır. Erken ve ileri evre meme kanseri tanısı konulan hastalara ait veriler, Nisan 2018- Mayıs 2018 tarihleri arasında elde edilmiştir.

3.3. Hastaların Seçimi, Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Koşulları

01/01/2017 - 01/05/2018 tarihleri arasında solid meme kanseri için neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi uygulaması alan, erken evre ve ileri evre kadın hastalar değerlendirilmeye alınmıştır. Erkek vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırma hedefi doğrultusunda bu çalışma, sadece meme kanserli kadın hastalar üzerinde yapılmış olup, kadın vakalar üzerine odaklanması çalışmayı daha spesifik hale getirmiştir. Hastalara uygulanan kemoterapi protokollerinin kayıtlı tutulduğu arşivden, araştırma grubunu oluşturacak örneklem seçiminde; 01/01/2017 tarihinden önce kemoterapi almaya başlayan kadın vakalar araştırmaya dahil edilmemiştir. Solid meme kanseri teşhisi, belli bir dönem kemoterapi ve diğer tedavi uygulamaları Bursa Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi dışında gerçekleştirilen hastalar, araştırmanın çok merkezli yürütülme ve odaklanma problemlerinden dolayı bu tez çalışmasına dahil edilmemiştir.

Çalışmaya, çeşitli tanı yöntemleri ile teşhis konulan, erken ya da ileri evre solid meme kanserli hastalardan, 3 kür ve 3 kür üzeri neoadjuvan ve/veya adjuvan kemoterapi uygulaması alan ve farklı kemoterapi protokolü uygulamalarına eşlik eden cerrahi tedavi, neoadjuvan veya adjuvan radyoterapi, neoadjuvan veya adjuvan hormonoterapi ve biyolojik hedefe dönük tedaviler ile belirli prognostik faktörler olan; hastaların yaşı,

hastalara eşlik eden ek hastalık varlığı, tümörün histolojik boyutu, aksiller nod tutulumu, lenfovasküler invazyon ve ileri metastaz varlığı ilişkisinin ortaya konulduğu verileri taşıyan kadın hastalar seçilmiştir.

Çalışmada, çalışmanın randomizasyon katsayısını arttırmak ve örneklem seçiminde rastgeleliği esas kılarak anlamlı sonuçları daha net ortaya koyabilmek amacıyla, arşivde A'dan Z'ye kadar alfabetik dizilen hasta adlarının yer aldığı çalışma evrenini oluşturan dosyalardan, rastgele seçimler yapılmış olup, araştırma evrenini oluşturan, solid meme kanserli kadın hastalar için istenilen kriterlere uyan 100 adet örneklem seçimine ulaşıldığında, örneklem seçimi tamamlanmıştır.

3.4. Veri Toplama Yöntemleri ve Tedavi Seyrinin Takibi

Çalışmaya ait veriler, araştırma grubunu oluşturan, Bursa Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi Kemoterapi Merkezi'nde hastaların adlarına göre alfabetik olarak arşivlenen ve kemoterapi uygulaması herhangi bir nedenden dolayı tamamen sonlandırılıncaya kadar bu birimde muhafaza edilen ve her hastaya ait genel özellikleri, uygulanan farklı kemoterapi protokollerini, demografik ve ek hastalık verilerini ihtiva eden kemoterapi gözlem ve uygulama protokollerinin yer aldığı yazılı dokümanlardan elde edilmiştir.

Kemoterapi protokollerine bağlı kalınarak uygulanan rejimlerin etkinliği ve değerlendirilmesi için ise; yardımcı araştırmacı olarak çalışmaya katılan Bursa Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Uzmanı Doktor Mehmet Sağıroğlu'nun bilgisi ve gözetimi dahilinde hastane bünyesindeki Tip Plus adlı e-veri tabanlı bilgi işlem programı üzerinden erişilen meme kanseri hastalarına ait tümörün histolojik çapı, aksiller lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon ve ileri metastaz durumu gibi patoloji verilerinin yer aldığı elektronik dosyalardan yararlanılarak elde edilmiştir.

Ayrıca Tip Plus üzerinden, son kontrol ve son durum bilgilerini içeren biyopsi, mamografi, meme USG, tomografi, akciğer grafisi, MR görüntüleme, PET/CT gibi elektronik veri bilgileri elde edilmiştir.

Hastalara uygulanan tedavi grubu kemoterapi rejimleri, CA, CE, CAP, CEP, P, D, PK, CEF ve diğer rejimler olarak sınıflandırılarak değerlendirilmiştir. Uygulanan kemoterapi rejimleri 3 küre kadar ve 3 kürden fazla olmak üzere ayrı ayrı tespit edilip,

belirli parametreler doğrultusunda yorum ortamı için ilgili veriler toplanmış ve değerlendirilmiştir. Kemoterapi rejimlerine eşlik eden cerrahi, radyoterapi, hormonoterapi ve MKA'ların yer aldığı tedavi kombinasyonlarına ait veriler ayrı parametreler altında elde edilip, değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan solid meme kanserli hastaların genel özelliklerine ait veriler

a) Yaş		
Cinsiyet: Kadın Sayı (n) : 100		
Yaş.....n: 25 - 86 Yaş Ortalaması: 49.94		
<u>Yaş</u>	<u>n</u>	<u>(%)</u>
20-39.....	19	19
40-59.....	65	65
60 veya üstü....	16	16
Toplam: 100		%100
b) Kemoterapi uygulaması başlamadan önce ek hastalık varlığı		
	<u>n</u>	<u>(%)</u>
Var.....	47	(%47)
Yok.....	53	(%53)
c) Kemoterapi uygulaması başlamadan önce var olan kronik hastalık		
DM.....	11	
HT.....	22	
KY.....	1	
Diğer.....	27	
DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KY: Kalp Yetmezliği		
d) Kemoterapi uygulaması başladıktan sonra gelişen ek hastalık varlığı		
Var.....	30	(%30)
Yok.....	70	(%70)
e) Kemoterapi uygulaması başladıktan sonra gelişen yeni ek hastalık		
DM.....	1	
HT.....	3	
KY.....	0	
Diğer.....	27	

Tablo 4.2. *Tanı konulan hastalardaki solid meme tümörlerinin nispi patolojik özellikleri ve diğer tedavi özelliklerine ait veriler*

a) Tümörün yeri	
Sol Meme.....42	(%42)
Sağ Meme.....41	(%41)
Sol+Sağ Meme.....17	(%17)
b) Kemoterapi öncesi solid tümör boyutu ve sayısı	
20 mm'den küçük.....73 Hasta	Tümör Sayısı: 75 Adet
20 mm'den büyük.....62 Hasta	Tümör Sayısı: 68 Adet
c) Kemoterapi Rejimleri Uygulaması Sonrası Solid Tümör Boyutu	
20 mm'den küçük.....17 Hasta	Tümör Sayısı: 17 Adet
20 mm'den büyük.....15 Hasta	Tümör Sayısı: 15 Adet
d) Kemoterapi öncesi nod tutulumu	
Pozitif.....46	(%46)
Negatif54	(%54)
e) Kemoterapi sonrası nod tutulumu	
Pozitif.....68	(%68)
Negatif 32	(%32)
f) Kemoterapi öncesi metastaz varlığı	
Var.....10	(%10)
Yok.....90	(%90)
g) Kemoterapi sırasında ortaya çıkan metastaz varlığı	
Var.....37	(%37)
Yok.....63	(%63)
h) Kemoterapi öncesi varsa metastaz yerleri	
Kemik.....5	(%5)
Karaciğer.....2	(%2)
Akciğer.....0	(%0)
Diğerleri.....9	(%9)

i) Kemoterapi sırasında ortaya çıkan metastaz yerleri

Kemik11	(%11)
Karaciğer 3	(%3)
Akciğer8	(%8)
Diğerleri29	(%29)

i) Kemoterapi öncesi operabl durum varlığı

Var68	(%68)
Yok32	(%32)

j) Kemoterapi tedavisine başlamadan önce veya uygulama sırasında radyoterapi

Var75	(%75)
Yok25	(%25)

k) Kemoterapi öncesi veya uygulama sırasında hormonoterapi

Var34	(%34)
Yok66	(%66)

Tablo 4.3. *Uygulanan kemoterapi rejimlerine ait veriler*

a)Uygulanan kemoterapi rejimleri

Kemoterapi Rejimi Sayı -Yüzde

CEF4	(%4)	CEF : Siklofosfamid, Epirubisin, 5-Fluorourasil
CE16	(%16)	CE : Siklofosfamid, Epirubisin
CA13	(%13)	CA : Siklofosfamid, Doksorubisin
P22	(%22)	P : Paklitaksel
D27	(%27)	D : Dosetaksel
PK6	(%6)	PK : Paklitaksel, Karboplatin
CEP6	(%6)	CEP : Siklofosfamid, Epirubisin, Paklitaksel
CAP6	(%6)	CAP : Siklofosfamid, Doksorubisin, Paklitaksel
Diğerleri18	(%18)	

b) Kemoterapi rejimlerinin yanında radyoterapi ve hormonoterapi uygulamasının varlığı

	Radyoterapi		Hormonoterapi	
	Var	Yok	Var	Yok
CEF	3	1	2	2
CE	13	3	7	9
CA	11	2	2	11
P	16	6	6	16
D	15	10	7	18
PK	4	2	3	3
CEP	5	1	1	5
CAP	2	4	0	6
Diğerleri	10	8	7	11

c) 3 kürlük kemoterapi rejimi uygulaması sonrası solid meme tümörlü hastalarda, kemoterapi uygulaması öncesi ilk duruma göre tümör boyutundaki değişiklik ve metastaz durumunun varlığı

	Tümör Boyutunda			Metastaz	
	Artış	Azalış	Değişme	Var	Yok
	Var	Var	Yok		
CEF	0	3	0	2	1
CE	1	14	1	4	12
CA	1	9	2	4	8
P	2	19	1	6	16
D	4	22	1	11	16
PK	0	5	1	1	5
CEP	0	7	0	1	6
CAP	1	5	0	1	5
Diğerleri	2	14	4	4	12

d) 3'den fazla kür kemoterapi rejimi uygulaması sonrası solid meme tümörlü hastalarda, kemoterapi uygulaması öncesi ilk duruma göre tümör boyutundaki değişiklik ve metastaz durumunun varlığı

	Tümör Boyutunda			Metastaz	
	Artış	Azalış	Değişme	Var	Yok
	Var	Var	Yok		
CEF	1	3	0	3	1
CE	1	14	0	5	10
CA	6	5	2	5	8

P.....	3	18	1	9	13
D.....	5	20	2	11	16
PK.....	0	5	1	3	3
CEP.....	2	6	0	1	7
CAP.....	2	6	0	4	4
Diğerleri.....	0	16	3	8	11

e) Uygulanan kemoterapi rejimleri - Uygulanan hastanın ortalama yaşı - 3 kür kemoterapi sonrası metastaz ilişkisine ait veriler

<u>Kemoterapi Rejimi</u>	<u>Sayı</u>	<u>Ortalama Yaş - Yüzde</u>		<u>3 Kür'e Kadar Metastaz</u>	
CEF.....	4	48	(%4)	Var: 4	Yok: 0
CE.....	15	44.33	(%15)	Var: 4	Yok: 11
CA.....	13	51	(%13)	Var: 5	Yok: 8
P.....	22	53.32	(%22)	Var: 6	Yok: 16
D.....	26	46.46	(%26)	Var: 11	Yok: 15
PK.....	6	44.5	(%6)	Var: 1	Yok: 5
CEP.....	6	48.5	(%6)	Var: 0	Yok: 6
CAP.....	6	55.17	(%6)	Var: 1	Yok: 5
Diğerleri.....	18	54.42	(%18)	Var: 5	Yok: 13

f) Uygulanan kemoterapi rejimleri -Uygulanan hastanın ortalama yaşı - 3'den fazla kür kemoterapi sonrası metastaz ilişkisine ait veriler

<u>Kemoterapi Rejimi</u>	<u>Sayı</u>	<u>Ortalama Yaş - Yüzde</u>		<u>3 Kür Sonrası Metastaz</u>	
CEF.....	4	48	(%4)	Var: 3	Yok: 1
CE.....	15	44.33	(%15)	Var: 6	Yok: 9
CA.....	13	51	(%13)	Var: 6	Yok: 7
P.....	22	53.32	(%22)	Var:10	Yok: 12
D.....	26	46.46	(%26)	Var: 12	Yok: 14
PK.....	6	44.5	(%6)	Var: 3	Yok: 3
CEP.....	6	48.5	(%6)	Var: 1	Yok: 5
CAP.....	6	55.17	(%6)	Var: 3	Yok: 3
Diğerleri.....	18	54.42	(%18)	Var: 8	Yok: 10

g) Uygulanan kemoterapi rejimlerinin yanında hedefe dönük ajanların varlığı

Var..... 34 Hasta

Yok..... 64 Hasta

h) Uygulanan kemoterapi rejimlerinin yanında hedefe dönük ajanların varlığında metastaz gelişimi

Var..... 4 Hasta

Yok.....30 Hasta

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlar arasında önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Erken tanı konulması, cerrahi ve cerrahi dışı tedavilerin doğru planlanması, morbidite ve mortaliteyi azaltmada son derece önemlidir. Hastalığa bağlı morbidite yanında, tedaviye bağlı kaçınılmaz yan etkilerin önlenmesi ve hastalığın patolojik evrelemesinin doğru yapılması hayati düzeyde önemlidir [71].

5.1. Kemoterapi Protokollerinin Etkinlik Değerlendirilmesi

Son zamanlarda meme kanseri insidansında bir artış gözlenirken, meme kanserine bağlı ölüm oranlarında ise bir azalma dikkati çekmektedir. Dünyada ve ülkemizde hem diyet hem de çevresel faktörlerin etkisi meme kanseri görülme sıklığını arttırırken; sağkalımdaki bu artışta cerrahi tedavi sonrası uygulanan adjuvan tedavilerin katkısı büyüktür [71, 72]. Adjuvan kemoterapi ile 5 yılda hastalıksız sağ kalımda %18-28, genel sağ kalımda ise %27-30 risk azalması sağlanmıştır [73]. Bu durum, kemoterapi uygulanan yüz hastanın yaklaşık %27 ile %30' unun fayda gördüğü anlamına gelmektedir [74]. Bu oran adjuvan kemoterapiye eşlik eden radyoterapi, hormonoterapi ve biyolojik hedefe dönük MKA tedavisi ile değişmektedir. Özellikle adjuvan kemoterapiye eşlik eden MKA tedavisinin devrim niteliğinde başarılı sonuçlar verdiği ve meme kanserinde metastaz ve nüks riskini azaltıp, sağkalım süresini uzattığı tespit edilmiştir [75].

Meme kanserinde tedavinin seyrini takip ve kemoterapiye yanıtı önceden kestirme gayreti bilim dünyasında hep süregelmiştir. Meme kanserleri her hasta açısından farklı prognoz ve tedavi seyri gösterse de, benzer biyolojik ve histolojik alt yapıları sahiptirler. Bu anlamda, biyolojik alt hedeflerin ve prognoz üzerinde etkili proseslerin aydınlatılması üzerindeki çabalar hala devam etmektedir.

Meme kanserinde yaş, risk faktörü olarak tedavinin seyri ve uygulanan kemoterapi rejimlerinin etkinlik değerlendirmesinde ana belirleyici parametrelerin başında yer almaktadır. Ülkemizde meme kanserli vakaların %31'i 41-50 yaş arasında, %20.2'si ise 40 yaşın altındadır [7]. Ülkemizde, meme kanserli hastaların %40.7'si 51-70 yaş arası, %8.2'si de 70 yaş ve üzerinde tanı aldığı tespit edilmiştir [22, 76].

Yapılan bu araştırma ile meme kanserli kadın hastaların %19'u 20-39 yaş aralığında, %65'i 40-59 yaş aralığında, %16'sı ise, 60 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür. Bu durum göstermektedir ki; 40 yaş altı kadın hastalarda meme kanseri insidansı Türkiye geneli oranlara yakın olmakla birlikte %1'lik düşüş göstermektedir. Bu düşüşün nedeni olarak; yürütülen meme kanseri erken tanı kampanyaları ve buna bağlı olarak ileri tanı yöntemlerinin ön planda olması ve uygulanan radikaller veya modifiye mastektomi cerrahi tedavi seçenekleri ile tümörün erken evrede bertaraf edilmesi olduğu düşünülmektedir. 40 yaş üzeri kadın hastalarda ise, toplam oran %81'i bulmaktadır. Çalışmamızda bu oran, Türkiye geneli 40 yaş ve üstü referans meme kanserli kadın hasta yaş oranı olan %80 değerinden %1 fazla bulunmuştur. Bu durum meme kanseri yaş aralığının genç yaş aralığından orta yaş ve geriatric yaş aralığına kaydığını düşündürmektedir. Ancak yurdumuzda yapılacak çok merkezli ve spesifik yaş aralıklarını temel alan yeni çalışmaların varlığı daha kapsamlı ve net açıklamaları ortaya koyacaktır.

Meme kanserine eşlik eden ek ve yandaş hastalıkların varlığı sağkalımı doğrudan etkileyen bir sorundur ve tedavi protokolünün oluşturulmasında önemli bir belirleyicidir [20, 23, 54, 59, 60]. Ek ve yandaş hastalıkların meme kanseri sürecinde sıklıkla var olması ideal tedavi olanaklarının kullanılmasını mümkün kılamayabilmektedir. Bu araştırma öncesi, ek hastalık varlığına bağlı olarak özellikle, diabetes mellitus ile meme kanseri insidansı arasında bir ilişki kurulabileceği varsayım olarak düşünülmesine rağmen, araştırma sonucu; kemoterapi öncesi ek hastalık varlığı olan 47 hastanın 11'i diabetes mellitus, 22'si hipertansiyon ve 28'i diğer hastalıklar şeklinde sıralanmış ve kemoterapi sırasında gelişen ek hastalık varlığına sahip 30 yeni hastanın 1'nin diabetes mellitus, geri kalan yüksek orandaki miktarının ise tedavi sürecine bağlı olarak gelişen psikojenik-depresif bozukluklar ve kemoterapi ve radyoterapiye bağlı gelişen alerjik sorunlar olduğunun ortaya konulması, bu öngörüğü azaltmıştır. Bu noktada nihai sonucun ortaya konulması ve sağkalım üzerindeki etkiler, çalışmaların kişiye özgü ve çok boyutlu olarak yeniden yürütülmesi ile açıklık kazanacak olsa da, gelişen ek hastalık varlığı tedavi seyri boyunca meme kanserinin kemoterapi ile oluşacak kür direncinin azalmasına ve hastaliksız ve genel sağkalımı olumsuz etkileyecektir.

Yapılan bu çalışmada, 100 kadın hastanın 42'sinin sadece sol, 41'inin sadece sağ ve 17'sinin sağ ve sol meme olmak üzere her ikisinde, radikaller veya kısmi

mastektomi öncesi tümör tespit edilmiştir. Bu hastaların %68'si için kemoterapi veya radyoterapi öncesi operabl durum söz konusudur. Görüldüğü gibi, meme kanserinde sağ veya sol memedeki tümör lokasyonu ile meme kanseri insidansı arasında doğrusal bir ilişki kurmak imkansızdır. Ancak, sol ve sağ memede aynı anda tümöral oluşumların varlığı metastaz ilişkisinin kurulması açısından anlamlı olacaktır. Hangi meme dokusundan diğerine metastaz veya vasküler yayılım ile geçiş olduğu ya da aynı zaman dilimleri kuşağında her iki meme dokusunda da bu oluşumların oluşup-oluşmadığı, açıklanması gereken önemli bir durum olarak karşımızda durmaktadır.

Çalışmada, meme kanserli hastaların hormona duyarlı HER (+) olup-olmadığı noktasında veriler elde edilmemişse de, her iki meme lokasyonunda tümöral oluşum taşıyan hastaların hormona duyarlı oldukları düşünülmektedir. Bu bakış açısı ile ilgili verilerin yeniden değerlendirilmesinde fayda olacağı öngörülmektedir.

Meme kanseri vakalarında tümör boyutu ve nod tutulumu; metastaz gelişimi, aksiler yayılım, ileri metastaz durumu açısından hayati önemdedir. Bu iki kriter, metastaz, nüks ve genel sağkalım üzerinde temel belirleyicilerdendir. Tümör çapı ve sağkalım arasında ters bir ilişki vardır [46]. Tümör çapı, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ile korelasyon göstermekle birlikte bağımsız olarak da önemli prognostik faktördür [47]. Tümör boyutu, lenf nodu durumundan bağımsızdır. Bununla birlikte, aksiller lenf nodu metastazı riski karsinomun boyutu ile artmaktadır. Lenf nodu negatif kadınlarda, tümör boyutu 1 cm'nin altında olduğunda prognoz meme kanseri olmayan kadınlara yaklaşmaktadır. Bu kadınların tedavisiz 10 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %90'dır. Diğer yandan meme kanserli kadınların yarısından fazlası meme kanserine yenik düşerler; bunlar lenf nodu metastazı olup 2 cm üzerinde tümörü olan kadınlardır [41]. Nod negatif hastalık alt grubunda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici faktör tümör büyüklüğüdür [46]. Yapılan bu çalışmada, kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi ve operabl tedavi öncesi, meme kanserli 100 hastanın 73'ünde 75 adet 20 mm'den küçük tümör, 62'sinde 68 adet 20 mm'den büyük tümör tespit edilmiş olup, bazı hastaların her iki meme lokasyonundaki tümör varlığı sayıyı arttırmıştır.

Tüm tedavi seçenekleri öncesi, nod tutulumu ve ileri metastaz durumuna bakıldığında; 100 kadın hastanın 46'sında nod tutulumu ve 10'unda ileri metastaz varlığı tespit edilmiştir. İleri metastaz varlığının %16'sı hayati doku ve organlarda saptanmıştır. Kemoterapi rejimi uygulaması sırasında, 100 hastanın 68'inde nod tutulumu ve 37'sinde ileri metastaz varlığının tespit edilmiş olması tedavi seyri

açısından değerlendirme ortamının oluşmasını sağlamıştır. Kemoterapi uygulaması sırasında ileri metastaz varlığının %51'inin hayati doku ve organlarda saptanmış olması, nüks ihtimalini arttırmış ve genel sağkalım oranını ise olumsuz etkilemiştir.

Kemoterapi uygulaması başlamadan önce veya uygulama sırasında, 75 hastaya radyoterapi, 34 hastaya ise hormonoterapi uygulaması yapılmıştır. Hormonoterapi uygulaması yapılan 34 hastanın HER (+) olduğu, bu amaçla radyasyon onkologları ve medikal onkologlar tarafından bu tedavi uygulamasının gerçekleştirildiği düşünülmektedir. Hormonoterapide, sıklıkla tamoksifen ve anastrozolun kullanıldığı tespit edilmiştir. 34 hastaya hormonoterapi uygulanmasına rağmen, kemoterapi sırasında 37 hastada ileri metastaz varlığı ile karşılaşılması başlı başına nüks oranını arttırıp, genel sağkalım süresini olumsuz etkileyecektir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; meme kanserleri arasında prognozu en kötü olan gruplardan birisi HER2 proteinin fazla olduğu gruptur [77, 78].

1990'larda taksanların, antrasiklinlerin yanında adjuvan tedaviye girmesi, meme kanserinin sistemik tedavisinin değişmesine ve nüks ihtimalinin azalmasına ve hastalıksız ve genel sağkalım süresinin uzamasına neden olmuştur [79, 80]. Bu tez çalışmasında da taksan grubu adjuvan kemoterapi ajanları dosetaksel ve paklitaksel başlı başına en çok, siklofosfamid-epirubisin ve siklofosfamid-doksorubisin kombine uygulamaları sırasıyla, ikinci ve üçüncü sıraları, bunlara ilave edilen taksan grubu paklitaksel ile yapılan kombine uygulamalar olan, siklofosfamid-epirubisin-paklitaksel ve siklofosfamid-doksorubisin-paklitaksel, karboplatin-paklitaksel sırasıyla diğer en çok adjuvan kemoterapi uygulamalarını oluşturduğu görülmüştür.

Tablo 4.3'de görüldüğü gibi; adjuvan kemoterapi rejimlerini içeren protokoller, 3 kür ve 3'den fazla kür kemoterapi uygulamasını içerecek şekilde değerlendirilmeye alınmıştır. 3 kür ve 3'den fazla kür kemoterapi uygulaması sonucu; sırasıyla, tek başlarına uygulanan dosetaksel ve paklitakselin yüksek düzeyde tümör oranında küçülme gösterdiği görülmüştür. Ancak her iki ajanın yanında, diğer kombine ajanlara kıyasla, uygulanan radyoterapinin de en yüksek uygulama oranlarına sahip olması, bu küçülmenin radyoterapi sonucu mu, kemoterapötik ajanlara bağlı mı, yoksa hem adjuvan kemoterapi hem de radyoterapi sonucu mu gerçekleştiği noktasında kesin bir kanaat oluşturmamaktadır.

Tek başlarına uygulanan dosetaksel ve paklitaksel için ise, 3 kür ve 3'den fazla kür uygulaması sırasında en fazla metastaz gelişimi gösteren ajanların da bunlar olduğu

tespit edilmiştir. Ancak bu durum üzerinde, uygulanan hasta sayıları esas alındığında, meme kanserlerinde tek başına taksan sınıfı bir ajanın ve bunun yanında yüksek düzeyde radyoterapi ve hormonoterapi uygulamasına rağmen metastaz gelişiminin fazla olması, genel sağkalım üzerinde olumsuz bir izlenim oluşturmuş, diğer kombine tedavilerin bu süreçte daha etkin olabileceğini düşündürmüştür. Bu noktada, metastaz gelişimini engelleme yönünden hasta sayıları üzerinden kıyaslama yapıldığında; paklitakselin, dosetaksele göre 3 kür kemoterapi uygulamasına kadar daha pozitif, 3' den fazla kür uygulaması sonrası benzer seyir gösterdiği anlaşılmıştır. Tümör boyutlarını küçültme performanslarına göre ise, hasta sayılarına göre kıyas yapıldığında, paklitakselin, dosetaksele oranla daha etkin olduğu saptanmıştır.

Çalışmada, siklofosfamid-epirubisin ve siklofosfamid-doksorubisin kombine tedavilerini içeren ajanların, tümör boyutunda oldukça fazla küçülme oranı ve metastaz gelişimini engelleme performansı sergiledikleri tespit edilmiştir. Bu kombine tedavilerin yanında yüksek düzeyde radyoterapi uygulaması ve siklofosfamid-epirubisin tedavisinin yanında yüksek düzeyde hormonoterapi de olmasına rağmen, tümör boyutundaki küçülme performansı yüksek düzeydedir. Bu kombine ajanların en önemli etkilerinin metastaz gelişimini engelleme üzerinde olduğu görülmüştür. Siklofosfamid-epirubisin kombine tedavisinin, siklofosfamid-doksorubisin kombine tedavisine kıyasla, hasta sayıları baz alındığında bu iki prognostik faktör üzerinde daha olumlu sonuçları olduğu tespit edilmiştir.

Paklitaksel ile oluşturulan karboplatin-paklitaksel, siklofosfamid-epirubisin-paklitaksel, siklofosfamid-doksorubisin-paklitaksel kombine tedavileri, hasta sayıları esas alınarak kıyaslandığında, siklofosfamid-epirubisin-paklitaksel kombinasyonun, 3 kür ve 3'den fazla kür adjuvan kemoterapi uygulamasına bağlı olarak tümör çapını ilk duruma göre azaltma kapasitesinin ve metastaz gelişimini engelleme yeteneğinin daha fazla olduğu, karboplatin-paklitaksel kombinasyonunun da, siklofosfamid-doksorubisin-paklitaksel kombinasyonuna kıyasla bu iki prognostik faktörü azaltma yönünden daha etkin olabileceği değerlendirilmiştir.

Hasta sayılarına oranla, tüm kemoterapi rejimleri arasında, 3 kür ve 3'den fazla kür uygulandığında, tümör boyutunu en fazla küçültme ve metastaz gelişimini en fazla oranda engelleme yeteneğine siklofosfamid-epirubisin-paklitaksel rejim bileşenlerine sahip kemoterapi protokollerinin sahip olduğu değerlendirilmiştir. Daha sonra ise siklofosfamid-epirubisin kombinasyonu ve tek başına paklitaksel kemoterapötik

ajanının olduğu anlaşılmıştır. Uygulanan hasta sayısı ve ortalama yaş kriterleri dikkate alındığında da siklofosfamid-epirubisin-paklitaksel etkinlik oranının ilgili prognostik kriterler yönünden siklofosfamid-doksorubisin-paklitaksel ve karboplatin-paklitaksel ile kıyaslandığında yine ilk sırada yer aldığı, ancak ortalama yaş kriteri ve hasta sayıları kendi aralarında kıyaslandığında, yaş kriterinin az veya fazla oluşuna bağılı olarak nüks ihtimali ve metastaz gelişimi ile hastalısız/genel sağkalım süreleri üzerinde ve yaşa bağılı olarak kemoterapi rejimi uygulamaları üzerinde etkinliğinin nasıl değıştiği noktasında anlamlı bir sonuca varılamamıştır. Hasta sayılarının, ortalama yaş aralıklarına göre eşit düzeyde olmaması ve bu hastaların uygulanan farklı kemoterapi rejimlerinin eşit yaş aralıklarında yaşanan kıyaslama problemlerinden dolayı istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca varılamamıştır.

Çalışmanın ana kapsamını biyolojik alt düzeydeki hedefleri alan MKA ilaçların metastaz ve genel sağkalım üzerindeki etkinliğinin değerlendirmesi oluşturmasa da, adjuvan kemoterapi uygulanan 100 meme kanserli hasta üzerinde yapılan tespitlere göre; adjuvan tedaviye ilave uygulanan trastuzumab adlı MKA'ların metastaz gelişimi üzerinde yüksek düzeyde metastaz gelişimini engelleyici etkisi kanaatine varılmıştır. 100 adjuvan kemoterapi uygulaması gören hastanın 34'ü MKA tedavisi almış olup, belirli süre adjuvan kemoterapi seyri ile takip edilen bu hastaların sadece 4'ünde metastaz gelişimi olmuş, 30'unda ise olmamıştır. Ancak, bu durumun nedeni olarak tek başına adjuvan kemoterapi mi, hormonoterapi mi, yoksa MKA tedaviye ilave edilmesinin etkisinin ne olduğu daha detaylı ve spesifik yaklaşımları gerektiren yeni çalışmalar ile izaha muhtaçtır. Ancak, MKA'ların, HER (+) hastalarda adjuvan kemoterapi uygulaması yanında ve hormonoterapiye ek olarak küratif tedaviye başlangıç aşamasından itibaren düşünülmesi gereken öncelikli bir yaklaşım olması kanaatine varılmıştır. Genel sağkalım süresini arttırma, nüks ve metastaz oranını düşürme seviyesinin yüksek olabileceği düşünülmektedir. Trastuzumab yanında, 2 hasta için pertuzumab, 1 hasta için TDM1 kullanıldığı tespit edilmiştir.

5.2. Kemoterapi Protokollerine Ait Veriler Işığında Nüks, Hastalısız ve Genel Sağkalım İhtimali Yaklaşımlarının Analizi

Yapılan bu çalışma sonucunda:

- Meme kanseri üzerinde en önemli risk ve prognostik faktörlerden biri olan yaş kriterinin, ortalama yaşa bağlı olarak uygulanan kemoterapi rejimlerinin terapötik etkinliğini ne düzeyde etkilediği tespit edilememiştir. Kemoterapi rejimlerinin genç yaş aralığında, orta-geriatrik yaş aralığında yer alan hastalara göre daha etkin olduğu, yapılan çalışmada elde edilen veriler ışığında söylenemez. Bazı kombine kemoterapi rejimlerini içeren protokollerin, orta yaş düzeyi kadın hastalarda daha etkili ve anlamlı sonuçlar ortaya çıkarması, yaşa bağlı uygulanan protokollerin, hastalısız ve genel sağkalım süreleri hakkında kemoterapiye bağlı anlamlı sonucun oluşmasını engellemektedir.
- Kemoterapi rejimlerini içeren protokollerin uygulanması öncesi veya sırasında, yüksek oranlarda radyoterapi uygulamasına ait veriler, operabl tedavi ile mastektomi uygulanmayan hastaların, malign meme tümör boyutlarında, nodüler tutulumunda ve metastaz seyrinde gerileme izlenimi göstermesi, bu durumun uygulanan kemoterapi rejimlerine bağlı ya da radyoterapi etkisi altında oluşan pozitif durumundan dolayı gelişip-gelişmediği kanaatini engellemektedir. Ancak, radyoterapi ve hormonoterapi uygulamasını göz ardı etmeksizin yapılan değerlendirme sonucu; tümör boyutunda küçülme, metastaz gelişimini engelleme yeteneğine en fazla sahip protokolün, siklofosamid-epirubisin-paklitaksel ile oluşturulacak kemoterapi rejimi olarak değerlendirilmiştir. Hastaların bireysel ve klinik özelliklerine bağlı olarak tedavi seyri sırasında kemoterapi rejimlerine karşı direnç gelişimi sözkonusu olduğunda, aktiflik yetenekleri değerlendirilen alternatif rejimleri içeren kemoterapi protokollerinin ön plana alınması, metastazı azaltıp, hastalısız ve genel sağkalım sürelerini arttıracaktır.
- Meme kanserinde solid tümör boyutunun 20 mm'nin altına düşürülmesi, genellikle aktif kanser faaliyetinin yavaşlatılması ve aksiler nod tutulumu, lenfatik metastaz ve vasküler yayılım ile ileri metastaz riskini düşürmektedir. Böylece operabl veya non-operabl tedavi sonrası nüks ihtimali azalmaktadır. Yaşam süreleri pozitif seyir göstermektedir. Adjuvan kemoterapi ile bu noktada en etkin rejimin CEP olduğu değerlendirilmiştir. Tedavi seyrinin izlenmesi sırasında, adjuvan tedavilerin yanında uygulanan MKA'ların, kemoterapi rejimlerine ilave olarak küratif tedavide yer alması

metastaz riskini etkileyici düzeylerde engellediği ve adjuvan kemoterapilerin ilk aşamalarından itibaren ilave tedavi olarak MKA'ların tedaviye eklenmesi genel sağkalım sürelerini daha da arttıracaktır.

Takip süresinin azlığı, çalışmanın tek merkezli yapılması, çeşitli parametreler yönünden hasta sayılarının istenilen düzeyde klinik, medikal ve prognostik düzeyde standardize edilememesi problemleri, çalışmanın bazı kriterler yönünden çok boyutlu ve karşılaştırmalı olarak yeniden değerlendirilmesini faydalı kılacaktır.

KAYNAKÇA

- [1] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D. and Bray, F. (2012). *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet Page]. Lyon, France: *International Agency for Research on Cancer, 2013*.
Erişim Adresi: <http://globocan.iarc.fr>, Erişim Tarihi:16.12.2017.
- [2] TÜİK. “Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014”.
Erişim Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18855>
Erişim Tarihi: 16.12.2017.
- [3] Siegel, R., Naishadham, D. and Jemal, A. (2012). *Cancer Statistics 2012 CA. Cancer J Clin 2012*, 62(1): 10-29.
- [4] Erişim adresi: <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>
Erişim Tarihi: 10.04.2018.
- [5] Tatlı, A. M. (2012). Opere Erken Evre Meme Kanseriinde Adjuvan CAF-Dosetaksel ve CEF- Dosetaksel Tedavilerinin Karşılaştırılması (Yandal Uzmanlık Tezi). T.C.Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Antalya.
- [6] Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı, Meme Kanseri Dökümanı, Ankara, 2013.
- [7] Çabuk, D., Demir, M. V., Yaylacı S. ve Tamer, A. (2014). Meme Kanseri Hastalarımızın Retrospektif Analizi (Makale). Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Medikal Onkoloji ve Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları, 4(1): 22-26.
- [8] Valagussa, P., Bonadonna, G. and Veronesi, U. (1978). Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. *Cancer*, 41: 1170-8.
- [9] Smith, I.(2005). Adjuvant treatment for early breast cancer. *Ann Oncol*, 16: 82-7.
- [10] Carbone, P.P., Jordan, V.C. and Bonodonna G. (1993). *Neoplasms of the Breast*. 2 ed: McGraw Hill,Inc., New York,: 819-49 pp.
- [11] *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10*, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer: <http://globocan.iarc.fr>.

- [12] Erişim Adresi: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
Erişim Tarihi: 16.12.2017.
- [13] Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu: *Türkiye Kanser İstatistikleri Kılavuzu, Ankara 2017*.
- [14] TÜİK: “Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014”.
Erişim Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18855>
Erişim Tarihi: 16.01.2017.
- [15] Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu: *Türkiye Kanser İstatistikleri Kılavuzu, Ankara 2017*: 44-45.
- [16] Staaf, J., Ringnér, M., Vallon-Christersson, J., Jönsson, G., Bendahl, P.O., Holm K, et al. (2010). Identification of subtypes in human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer reveals a gene signature prognostic of outcome. *Clin Oncol 2010*, 28(11): 1813–20.
- [17] Hortobagyi, G.N., Esserman, L. and Buchholz, T.A. (2006). Neoplasm of the breast. In: JF, Frei E (Eds). *Cancer Medicine. 7th ed London*: BC Decker Inc2006: 1584-643.
- [18] Burstein, H.J., Harris, J.R. and Morrow, M. (2011). Malignant tumors of the breast. In: DeVita, T, Lawrence, T., Rosenberg S. (Eds.). *Cancer Principles and Practice of Oncology 9th Ed. USA*: Lippincot Williams and Wilkins: 1401–39.
- [19] SEER Cancer Statistics Review 1975-2005, National Cancer Institute.
Erişim Adresi: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005
- [20] Yorgancı, K. ve Kaynaroğlu, V. (1999). Yaşlılarda meme kanseri tanı ve tedavisi. *Turkish Journal of Geriatrics 1999*, 2(2): 61- 6.
- [21] Elverici, E., Barça, A.N., Polat-Düzgün, A., et al.(2007). Geriatrik yaş grubundaki kadın hastalarda meme görüntüleme bulguları. *Turkish Journal of Geriatric 2007*, 10(1): 1-4.
- [22] Özmen, V.(2008). Breast cancer in the world and Turkey. *J Breast Health*,4:7-12.
- [23] Büyükkayacı-Duman, N. ve Özhan-Elbaş, N. (2009). 65 yaş ve üstünde kadınların kadın sağlığına yönelik sorunlarının ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics*, 12(2): 62-71.
- [24] Edward, N.I. and Jones, D.A. (2000). Uptake of breast cancer screening in older women. *Age and Aging*; 29: 131-5. (PMID: 10791447).
- [25] Bergman, L., Dekker, G., van Leeuwen, F.E., Huisman, S.J., et al. (19919). The

- effect of age on treatment choice and survival in erderly breast cancer patients. *Cancer*, 67: 2227-34. (PMID: 2313029).
- [26] Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, *Türkiye Kanser İstatistikleri Kılavuzu*, Ankara, 2017: 27.
- [27] Albrand, G.and Terret, C. (2008). Early breast cancer in the erderly: Assesment and management consideration. *Drugs Aging*, 25(1): 35-45. (PMID: 18154027).
- [28] Bernardi, D., Errante, D., Galligioni, E., et al. (2008). Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncologica*, 47: 187-98. (PMID: 17899452).
- [29] Yıldırım, E. and Berberoğlu, U. (19989). Male breast cancer: a 22 year experience. *Eur J Surg Onco*, 24: 548-52. (PMID: 9870732).
- [30] Hodgson, N.C., Button J.H., Franceschi D, et al. (2004). Male breast cancer: Is the incidence increasing? *Ann Surg Oncol* 2004, 11: 751–5. (PMID: 15289238).
- [31] Erdoğan, B. (2012). HER2 Pozitif Meme Kanserli Hastaların Demografik, Patolojik ve Klinik Özelliklerinin KI-67 İle İlişkisi (Yan Dal Uzmanlık Tezi). Edirne – 2012. T.C. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı.:5.
- [32] Özgün, H., Soyder A. ve Tunçyürek, P. (2009). Meme kanserinde geç başvuruyu etkileyen faktörler. *Meme Sağlığı Dergisi*, Sayı 2: 087-091.
- [33] Dolgun, E., Kabataş, M.S. ve Ertem, G. (2009). 20 yaş ve üzeri kadınlara kendi Kendine meme muayenesi hakkında verilen planlı eğitimin etkinliğinin incelenmesi. *Meme Sağlığı Dergisi* 2009, 5: 141-147.
- [34] Özmen, V. (2006). Dünya’da ve Türkiye’de meme kanseri tarama (Screening) ve kayıt programları. *Meme Sağlığı Dergisi* 2006, 2: 055- 058.
- [35] Carbone, P.P., Jordan, V.C. and Bonodonna, G. (1993). Neoplasms of the Breast. 2 ed: McGraw Hill,Inc., New York, 819-49 pp.
- [36] Tuncer, M. (2004) TC Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, *Kadınlarda meme kanseri Taramaları için ulusal standartları 2004*. Erişim Adresi: http://www.ukdk.org/pdf/meme_standart.pdf Erişim Tarihi:11.01.2013.
- [37] Duijm, L.E., Guit, G.L., Hendriks, J.H., Zaat, J.O. and Mali, W.P. (1998). Value of breast imaging in women with painful breasts: observational follow up study. *BMJ*,317: 1492–5.
- [38] Balcı, P.(2014). Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Endikasyonları ve

Yorumu Zor Olan Bulgular. Türk Radyoloji Seminerleri, *Türk Radyoloji Derneği Dergisi*, Trd Sem, 2: 252-267.

- [39] Özcan, Ü.A. (2014). Meme Manyetik Rezonans Görüntülemesi: Güncel Uygulamalar (Derleme). Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, *Türkiye Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, Cilt: 5, Sayı: 1.
- [40] Çabuk ve Ark. (2013). Meme Kanseri Olgularının Retrospektif Analizi, (doi:10.5505/sakaryamj.2013.31644): 25).
- [41] Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. and Mitchell, R.N. (2005). *Robbins Basic Pathology*. 7th ed, 2005: 1119-51 pp.
- [42] Devilee, P. and Tavassoli, F.A. (2003). *World Health Organization: Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press. ISBN, 92- 832-2412- 4.
- [43] Kumar, V., K.Abbas A., Fausto, N., Mitchell, R.N. (2008) *Robbins Temel Patoloji*. 8 th ed: Nobel Tıp Kitabevleri,: 739-50 pp.
- [44] Swanson, G.M., Ragheb, N.E., Lin, C.S., Hankey, B.F., Miller, B., Horn-Ross, P., et al. (1993). Breast cancer among black and white women in the 1980's. *Cancer*, 72: 788–98.
- [45] Fisher, B., Bauer, M.and Wickherman, D.L. (1983). Relation of number positive axillary lymph nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update. *Cancer*, 52: 1551-8.
- [46] Henson, D.E., Ries, L., Freedman, L.S. and Carriaga M. (1991). Relationship among outcome, stage of disease and histologic grad for 22616 cases of breast cancer. *Cancer*, 68: 2142-9.
- [47] Seidman, J.D., Schnaper, L.A. and Aisner, S.C. (1995). Relationship of the size of The invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer*, 75: 65-71.
- [48] Fischer, E.R., Sass. R, and Fisher, B. (1986). Pathologic findings from National Surgical Adjuvant Breast Project (protochol 6): Relation of local breast recurrence To multicentricity. *Cancer*, 57: 1717-24.
- [49] Mansour, E.G. and Rravdin, P.M. (1994). Dressler. L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer*, 74: 381-400.
- [50] Pinder, S.E., Ellis, I.O., Galea, M., O'Rourke, S., Blamey, R.W. and Elston, C.W.

- (1994). Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 24: 41–7.
- [51] Lee, A.H., Pinder, S.E., Macmillan, R.D., Mitchell, M., Ellis, I.O., Elston, C.W., et al. (2006). Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer*, 42: 357-62.
- [52] Diab, S.G., Clark, G.M., Osborne, C.K., Libby, A., Allred, D.C. and Elledge, R.M. (1999). Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1999,17: 1442-8.
- [53] Chung, M., Chang, H.R., Bland, K.I. and Wanebo, H.J. (1996). Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996, 77(1): 97-103.
- [54] Bernardi, D., Errante, D., Galligioni, E., et al. (2008). Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncologica*, 47: 187-98.(PMID: 17899452).
- [55] Edward, N.I. and Jones, D.A. (2000). Uptake of breast cancer screening in older women. *Age and Aging* 2000,29: 131-5. (PMID: 10791447).
- [56] Bergman, L., Dekker, G., van Leeuwen, F.E., Huisman, S.J., et al.(1991). The effect of age on treatment choice and survival in elderly breast cancer patients. *Cancer*, 67: 2227- 34. (PMID: 2313029).
- [57] Esteva, F.J., Sahin, A.A., Cristofanilli, M., Arun, B. And Hortobagyi, G.N. (2002) Molecular prognostic factors for breast cancer metastasis and survival. *Semin Radiat Oncol* 2002, 12(4): 319-28.
- [58] Gray, R.J. (1992). Flexible methods for analyzing survival data using splines, with application to breast cancer prognosis. *J Am Stat Assoc*, 87(420): 942-51.
- [59] Albrand, G. and Terret, C. (2008). Early breast cancer in the elderly: assesment and management consideration. *Drugs Aging*, 25(1): 35-45. (PMID: 18154027).
- [60] Walter, L.C. and Covinsky, K.E. (2001). Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA*2001, 285: 2750-6. (PMID: 11386931).
- [61] Handley, R.S. (1975). Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl*, 57: 59-66.
- [62] Fisher, B., Anderson, S., Redmond, C.K., Wolmark, N., Wickerham, D.L. and Cronin, W.M. (1995). Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or

- without irradiation in the treatment of Breast cancer. *N Engl J Med*,333: 1456-61.
- [63] Violet, J.A. and Harmer, C. (2004). Breast cancer: improving outcome following Adjuvant radiotherapy. *The British Journal of Radiology*,77, 811–820.
E 2004 The British Institute of Radiology (DOI: 10.1259/bjr/44576710).
- [64] *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.* *Lancet* 2005, 365: 1687-717.
- [65] Gunduz, N., Fisher, B. and Saff er E.A. (1979). Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979, 39: 3861-3865.
- [66] Fisher, B., Gunduz, N. and Saff er, E.A. (1983). Infl uence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983, 43:1488-1492.
- [67] *Apff elstaedt JP. Locally advanced breast cancer in developing countries: the place of surgery.* *World J Surg* 2003, 27: 917-920.
- [68] Smith, I.E., Walsh, G. and Jones, A. (1995). High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *J Clin Oncol* 1995, 13(2): 424-9.
- [69] Pritchard, Ki., Shepherd, L.E., O'Malley, F.P., Andrulis, I.L., Tu, D., Bramvvell, V.H., et al. (2006). National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. HER2 and responsiveness of Breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006, 354(20): 2103-11.
- [70] Cinieri, S., Orlando, L., Fedele, P., Cusmai, A., D'Amico, M., Rizzo, P., et al. (2007).Adjuvant strategies in breast cancer: new prospectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gaile.
- [71] Tatlı, A. M. (2012). Opere Erken Evre Meme Kanserinde Adjuvan CAF- Dosetaksi ve CEF- Dosetaksi Tedavilerinin Karşılaştırılması (Yandal Uzmanlık Tezi). T.C.Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı. - Antalya,: 30-34.
- [72] Peto, R., Boreham, J. and Clarke, M. (2000). UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20–69 years. *Lancet* 2000, 355:1822.
- [73] Roché, H., Fumoleau, P., Spielmann, M., Canon, J.L., Delozier, T., Serin, D., et al.(2006). Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*

- 2006, 24(36): 5664–71.
- [74] Erdoğan, B. (2012). HER2 Pozitif Meme Kanserli Hastaların Demografik, Patolojik ve Klinik Özelliklerinin KI-67 İle İlişkisi-Yan Dal Uzmanlık Tezi. Edirne. T.C. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,:34-39.
- [75] Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C. and Parkin, D.M. (2008). *GLOBOCAN 2008*, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. From: <http://globocan.iarc.fr>
- [76] Sözen, S. ve Cihan, Y.B. (2012). Yaşlı Meme Kanserli Hastalarda Tümör Özellikleri, Tedavi Yaklaşımları ve Yaşam Süreleri. *Turkish Journal of Geriatrics.2012*, 15(2): 164-170.
- [77] Paik, S., Hazan, R., Fisher, E.R., Sass, R.E., Fisher, B., Redmond, C., et al. (1990). Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990, 8: 103-12.
- [78] Cianfrocca, M. and Goldstein, L.J. (2004). Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004, 9(6): 606-16.
- [79] Arbuck, S.G., Blaylock, B.A. (1995). "Taxol: Clinical results and current issues" in Suffness M (ed.), *Taxol: Science and Applications*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 379-415.
- [80] USPDI, 19th Ed., Micromedex Inc., Syracuse Way (1999).

EK-1: Bursa Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi' nden Alınan İzin Yazısı



T.C.
BURSA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Bursa Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi



Sayı : 76279644-929
Konu : Dilekçeniz Hk - Hayri ŞENGÜL

Sayın Hayri ŞENGÜL
Eczacı

İlgi : Ecz. Hayri ŞENGÜL'in 04/10/2017 tarihli Tez Çalışması Hk. İzin Talebi - Ecz. Hayri ŞENGÜL

İlgi tarihli dilekçenizde talep etmiş olduğunuz tez çalışması Hastane Yöneticiliğimizce uygun görülmüştür.

Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalıdır.
Uz.Dr.Tuba GÜLLÜ KOCA
Hastane Yöneticisi V.

Alaaddin Mah. Prof. Dr. Orhan KARMIŞ Caddesi No: 3 Osmangazi / Bursa

Bilgi için: Yasemin TURAN

Faks No: 0224 225 10 53

Unvan: SAĞLIK TEKNİKERİ

e-Posta: yasemin.turan1@saglik.gov.tr İnt.Adresi: <http://bursaonkoloji.saglik.gov.tr>

Telefon No: 0224 223 82 00 / 1518

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden dce27832-d38d-47b0-af76-0f79e8a0ae0b kodu ile erişebilirsiniz.

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

