

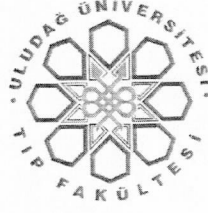
**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERLİ HASTALARIN PRİMER TÜMÖR VE
METASTATİK AKSİLLER LENF NODLARINDAKİ
KI67 PROLİFERATİF İNDEKSİ İLE YAŞAM SÜRESİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ela PAKSOY ŞENOL

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2008



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERLİ HASTALARIN PRİMER TÜMÖR VE
METASTATİK AKSİLLER LENF NODLARINDAKİ
Kİ67 PROLİFERATİF İNDEKSİ İLE YAŞAM SÜRESİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ela PAKSOY ŞENOL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. İsmet TAŞDELEN

Bursa – 2008

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
EK 1 (form örneği).....	49
KAYNAKLAR.....	51
TEŞEKKÜR.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	57

ÖZET

Bu çalışma ile Ki67 immunohistokimyasal boyasını kullanılarak meme ve metastatik lenf nodülünün histopatolojik özellikleri ile hastaların sürvey, ve prognozunun önceden tahmin edilebilirliği ve tedavi için prediktif faktör olabirliğinin araştırılması amaçlandı.

Mayıs 1997 – Aralık 2002 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına evre II – III meme kanseri tanısıyla başvuran 95 hasta meme kanseri ile ilişkili risk faktörleri (yaş, menopozal durum, hormon ilaç kullanım), prognostik faktörler (histolojik tipi, aşaması, grade, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği, lenfovasküler invazyon varlığı, tümör çapı, metastatik lenf nodu sayısı ve yerleşimi, uzak metastaz varlığı), tedavileri ve son kontrol tarihlerine ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Uygun örneklere Strepteavidin-Biotin tekniği kullanılarak Ki67 immunohistokimyasal boya uygulandı. Ki67 proliferasyon indeksi, boyanan nükleus sayısı / 1000 olarak belirtildi.

Emzirme süresi 5 aydan fazla olan, meme koruyucu cerrahi ± aksiler disseksiyon uygulanan, tümör evresi II, tümör çapının 2,8 cm altında, cerrahi sınır negatifliği, histolojik grade'in I, nükleer grade'in II olan, lenfatik ve venöz invazyon, ekstrakapüler yayılım olmayan, metastatik lenf nodu sayısının 4 den az olan, tümör Ki67 proliferatif indeksinin 141 altında yer alan ve uzak metastazı olmayan hastaların yaşam süresinin daha iyi olduğu saptandı.

Lenf nodundaki Ki67 proliferatif indeksinin histolojik ve nükleer grade yükseldikçe, östrojen ve progesteron reseptör negatifliğinde ve evre III de daha fazla arttığını tespit edildi.

Meme kanserine pek çok faktörün etkili olması nedeniyle her hasta ve tümör farklı davranmaktadır. Tedavi seçeneği belirlenirken birçok prognostik faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, prognostik faktör, Ki67

SUMMMARY

The Comparison Between Survey and The Ki67 Proliferating Index in The Primer Tumors and The Metastatic Axillary Lymph Nodes of The Breast Cancer Patients

The aim of this study was to estimate histopathologic characteristics of the breast and metastatic lymph node, patients' survey and prediction of prognosis and possibility of being a predicting factor by performing Ki67 immunohistochemical marker.

Stage II-III breast cancer diagnosed patients admitted to the Uludag University Faculty of Medicine General Surgery Department between May 1997 and December 2002, were considered for the study, 95 patients with breast cancer associated risk factors (age, menopausal stage, hormonal and medical treatment), prognostic factors (histological subtype, stage, grade, estrogen and progesterone receptor positivity, vascular and lymphatic invasion, tumor diameter, metastatic nodal involvement and distribution, development of distant metastases), treatments and data of last controls were retrospectively evaluated.

The specimens of the patients who had been evaluated at the department of pathology of the same institution were retrieved from the archives and reevaluated for the purposes of this study. Ki67 immunohistochemical marker was performed by using Streptavidin-Biotin method in suitable specimens. Ki67 proliferating index was determined as nuclear staining/total nuclear rate 1000.

Breast feeding period more 5 months, breast protecting surgery ± axillary dissection performed, tumoral stage II, tumoral diameter less than 2,8 cm, surgical margins negativity, histological grade I, nuclear grade II, vascular and lymphatic invasion, those without extracapsular invasion, metastatic lymph node number less than 4, tumoral proliferating index less than 141 and patients surveys without distant metastases was detected to be better.

Lymph nodes Ki67 proliferating index was detected to increase with increase of histological and nuclear grade, also in estrogen and progesterone negativity and in stage III was estimated to increase.

There are many factors which effect on breast cancer, whereas every patient and tumor interprets different behavior. When medical treatment approaches are planned many prognostic factors must be evaluated.

Key words: breast cancer, prognostic factor, Ki67

GİRİŞ

Tarihçe

Meme kanseri insanlık tarihi kadar eskidir. Bilinen en eski hekim Imhotep'in öğretilerini yansıttığına inanılan ve 1862 yılında Mısır'ın tarihi Teb kentinde bulunan Edwin Smith papirüsü (M.Ö.1600) sekiz meme tümörü olgusunu ayrıntılı bir şekilde tanımlamakta ve özellikle bunların sert ve soğuk olduklarını vurgulayarak, inflamatuvar hastalıklardan ayırt etmeye çalışmaktadır. Meme apseleri ateş matkapları ile tedavi edilirken, sert ve soğuk olanlara hiçbir tedavi önerilmektedir. M.S. birinci asırda yaşamış olan İskenderiye'li Leonidas tarihte ilk olarak meme kanserini cerrahi yöntemle çıkaran kişidir. William Halsted (1852-1923) meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu ve lenfatikler yoluyla aksillaya yayıldığı varsayımına dayanan 'Halstedian Hipotezi'ni ortaya atmış ve bundan hareketle 1882 yılında ilk radikal mastektomi ameliyatını yapmıştır. Yetmişli yıllara yaklaşırken meme kanserinde 'Sistemik hastalık hipotezi'ni artık genel kabul görmeye başlamış, kozmetik görünümleri daha iyi olan kısıtlı cerrahi rezeksiyonlar benimsenmeye, radyoterapi, meme kanserine etkili hormonlar ve sitotoksik ilaçların kullanımı düşünölmeye ve denenmeye başlanmıştır. 1994'de aksiller sentinel nod biyopsisi uygulaması ile gereksiz aksiller diseksiyon ve sonrasında görölen komplikasyonlardan korunmuştur. Günümüzde kemoterapi, hormonoterapi ve radyoterapide ki gelişmeler ve yeni tedavi modaliteleri ile meme kanserli hastaların sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir (1).

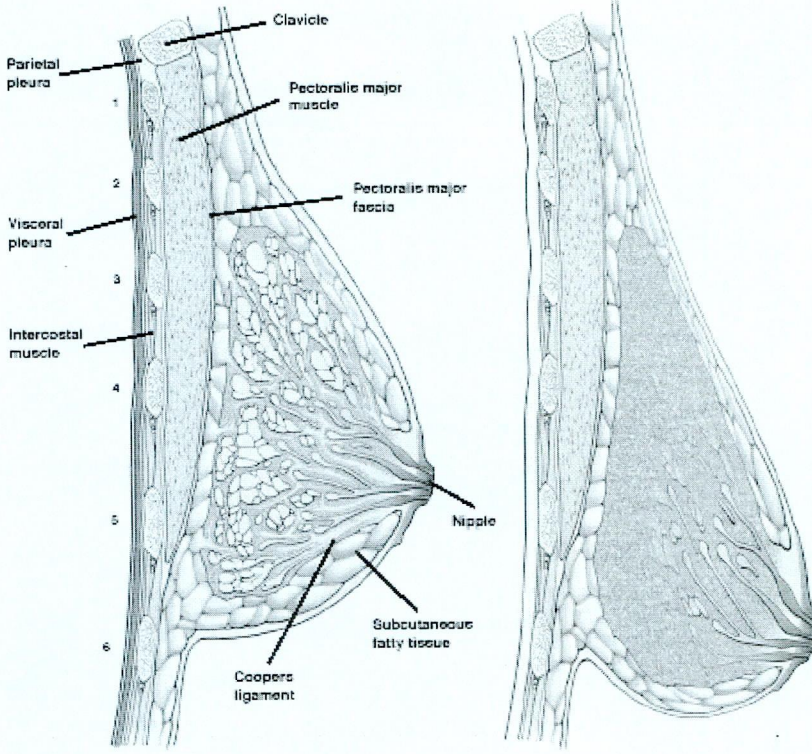
Meme Anatomisi ve Meme Bezinin Gelişimi ve Histolojisi

Meme, kadınlarda infantil dönem, puberte, laktasyon ve postmenapozal regresyon ile ilişkili büyüklük, şekil ve fonksiyonel olarak dramatik değişim geçirir. Meme kanseri gelişiminin risklerini belirlemek için reproduktif sonuçların ve endokrinolojik etkilerin meme gelişiminin değişik fazlarını nasıl etkilediği anlaşılmalıdır (2).

Modifiye ter bezi olan meme bezleri embriyolojik hayatta, aksiller bölgeden inguinal bölgeye uzanan süt çizgileri üzerinde gelişir. Bu gelişim döneminden sonra postnatal dönemde erkekte çok az gelişim görülür ve meme bezleri rudimenter kalır. Kadınlarda ise hormonlar tarafından regüle edilen meme gelişimi devam eder. Puberte öncesinde hemen hemen sadece duktal yapılardan meydana gelirken, pubertede fibroadipöz elemanlar artar, duktuslar uzar ve küçük areolar tomurcuklar oluşur. Meme dokusu 20 yaş civarında gelişiminin doruğundadır. Ancak tam matürasyona gebelikte ulaşır. Kırk yaş civarında ise meme dokusunda atrofik değişiklikler başlar. Her menstrual siklus sırasında, over hormonlarının düzeyine bağlı olarak meme dokusunda yapısal değişiklikler meydana gelir. Gebelik ve laktasyon sırasında ise sadece fonksiyonel aktivite artmaz, aynı zamanda glandüler yapıların miktarında da artış olur. Menopoz sırasında ise hormon düzeylerindeki değişimler ile meme dokusunun gland içeriği azalır ve involüsyona uğrar ve yerini yağ ve bağ dokusuna bırakır.

Matür kadın memesi, superiorda ikinci ya da üçüncü kaburgalar seviyesinden, inferiorda altıncı ya da yedinci kaburgalar seviyesindeki meme altı kıvrımına kadar uzanır. Lateralinde, anterior ya da mid-aksiller çizgi, medialinde sternumun lateral sınırı yer alır. Memenin aksiller kuyruğuna "Spence" adı verilir. "Spence " aksiller kıvrımına kadar uzanır. Memenin üst yarısı, özellikle de üst dış kadranı memenin geri kalan bölgelerinden daha fazla glandüler doku içerir.

Anterior toraks duvarının superfisyel fasyası üzerinde yerleşim gösteren meme, tubuloalveolar tipte glandüler doku içeren 15-20 adet lobdan oluşur. Loblar arasında bulunan fibröz bağ dokusu destek görevi görürken, yağ dokusu boşlukları doldurur (Şekil-1).



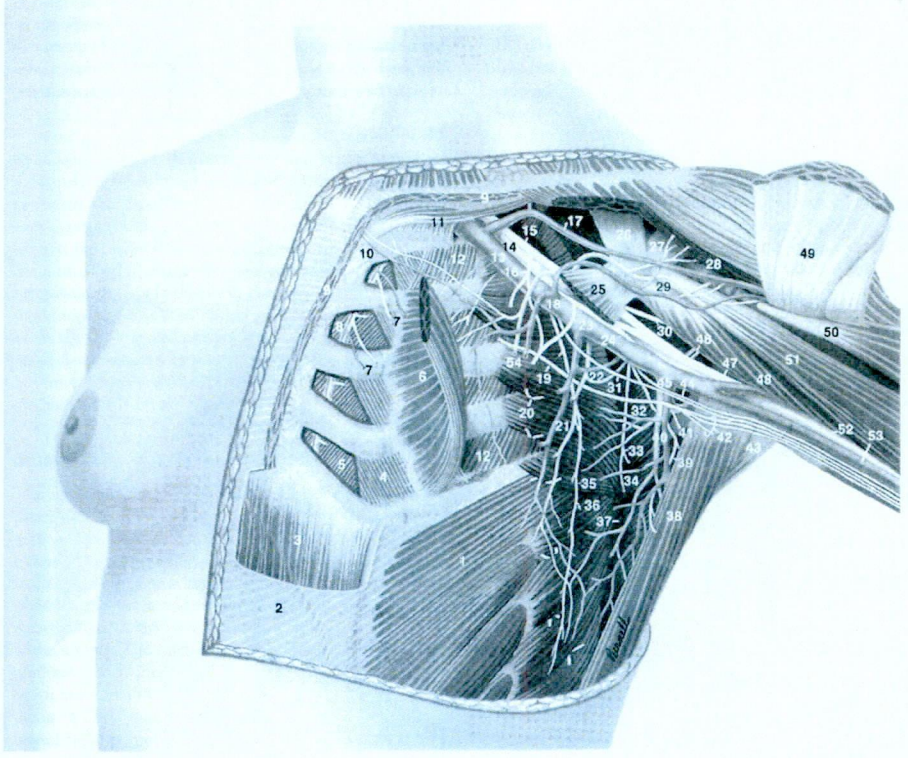
Şekil-1: Premenopozal ve postmenopozal meme yapısı. Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Atlas of Breast Surgery. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2006.

Arteryal Dolaşım

Memenin arteryal beslenmesini sağlayan üç ana arter dalı vardır (Şekil-2).

1. Mammaria internanın perforan dalları: Memenin %60'ının kanlanmasını sağlar.
2. Posterior interkostal arterlerin lateral dalları: Memenin %30'unun beslenmesini sağlar. Bu damarlar laktasyon sırasında genişler.
3. Aksiller arterin dalları: a. torasikus superior, torakoakromial ve lateral torasik arterler.

Subskapular arterin torakodorsal dalının memenin beslenmesinde yeri yoktur. Fakat aksiller diseksiyonda lenf bezlerine yakın seyretmesi nedeniyle önem kazanır.



Şekil-2: Göğsün kas ve vasküler anatomisi. 8: internal mammary arter-ven 13: Aksiller ven 14: Aksiller arter 18: Thoracoacromial arter 21: lateral thoracic arter-ven 40: Thoracodorsal arter-ven. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the Breast. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia, 2004.

Venöz Dolaşım

Memenin venöz drenajı, meme kanserinin metastazı açısından önemlidir. Venöz damarlar, arterlere ve lenfatik damarlara eşlik ederler. Bu venöz yollar ile akciğer ve vertebraya oldukça sık metastaz yapar (3).

İnnervasyonu

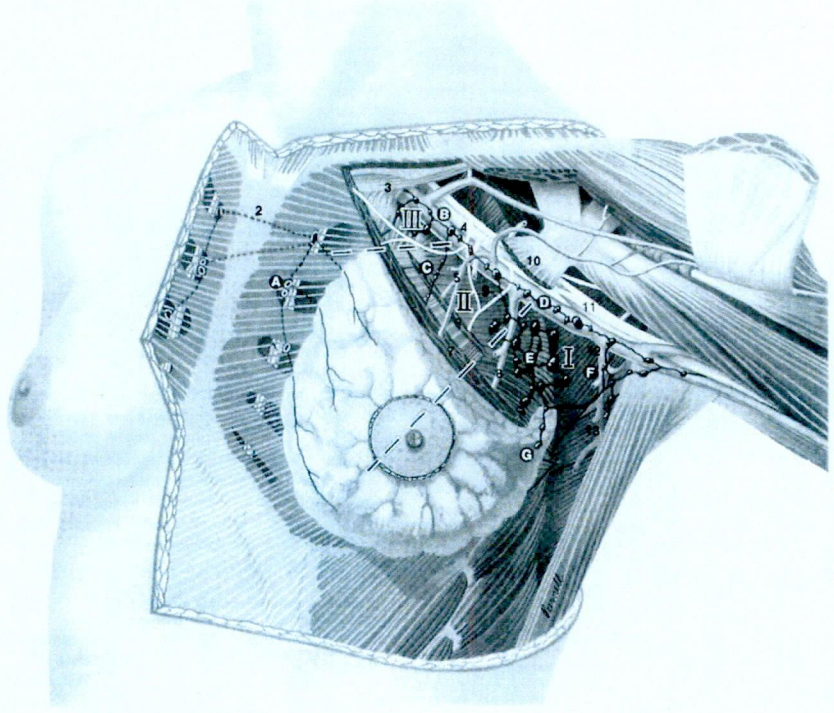
Memenin duyu sinirleri ikinci-altıncı interkostal sinirlerin anterior kutanöz dalıdır. Servikal pleksusdan gelen sempatik sinir lifleri ter bezlerinin sekretuar fonksiyonlarına etki eder. Memenin sekretuar fonksiyonları ise over ve hipofiz hormonlarının kontrolü altındadır.

Lenfatik Dolaşım

Aksiller lenf gangliyonları altı grupta incelenir.

1. Aksiller ven grubu(lateral grup)
2. Eksternal mammaia grup (anterior ya da pektoral grup)
3. Skapular grup (posterior ya da subskapular grup)
4. Santral grup
5. Subklavikuler grup (apikal grup)
6. İnterpektoral grup (Rotter grubu)

Aksiller lenf ganglionları, anatomik olarak, pektoralis minör kasının alt sınırının lateralinde ya da inferiorunda yer alan lenf ganglionları Level I olarak adlandırılır. Bu gruba eksternal mammaia, aksiller ven ve skapular lenf ganglionu grupları girer. Pektoralis minör kasının posteriorunda yerleşen ganglionlar Level II grubu olup, bu grup santral ve bir kısım subklavikuler lenf gangliyonu grubunu içerir. Level III lenf gangliyonları pektoralis minör kasının üst sınırının superiorunda ve medialinde yer alırlar ve subklavikuler lenf gangliyonu grubunu kapsarlar (Şekil-3).



Şekil-3: Memenin lenfatik drenajı ve lenf nodları. Level I: M. Pectoralis minor kasının lateral sınırı Level II: M. Pectoralis minor kasının arkasında Level III: M. Pectoralis minor kasının medial sınırı. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the Breast. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia, 2004

Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2006 yılında 212 920 yeni vakanın tanı alacağı ve bu hastalığa bağlı 40970 ölüm olacağı belirtilmektedir (4). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1999 tarihinde Türkiye’de toplam 9 919 hastaya kanser tanısı konulmuş olup, aynı yılda kanser insidansı yüzde 30,38 olarak tespit edilmiştir. Bunlardan 2 390’ı meme kanseridir. Kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseri olarak tespit edilmiştir. Bu oran kanserler arasında %24,1’i teşkil etmektedir. 1999 yılında meme kanseri gelişim insidansı yüzde 7,32 olarak bulunmuştur (5). 2000 yılında Türkiye’de kadınlarda görülen 13 437 toplam kanser vakasının arasında meme kanseri vakası 3 354 hastada tespit edilmiş olup tüm kanserlerin %24,96’sını oluşturarak yine ilk sırayı almıştır (6).

2006 yılında deri kanserlerinden melanom olmayanlar çıkarıldığında 3 191 600 (%53 erkek %47 kadın) kanser tanısı ve 1 703 000 (%56 erkek, %44 kadın) kanserden ölüm tahmin edilmektedir. Kanseler içinde en çok meme kanseri %13,5 (429 000) yer almaktadır. Meme kanserini %12,9 ve %12,1 ile kolorektal kanser ve akciğer kanseri takip etmektedir. Kansere bağılı ölümler arasında en sık akciğer kanseri 334 800 (%19,7) yer almaktadır. Kansere bağılı ölümler akciğer kanserinden sonra sıra ile kolorektal kanser (207 400) meme (131 900) ve midedir (118 200). Avrupada yeni tanı alan kanser sayısı 2004 den bu yana 300 000 vaka artmıştır. Yaşlı nüfusun artması ile ilintilidir (7).

Meme kanserinde doğal seyir çok değişkendir. Nüks riskini hesaplayabilmek ve kötü seyirli hasta gruplarını belirlemek için biyolojik işaretleyicilere ihtiyaç vardır. Tanı veya cerrahi sırasında mevcut olup adjuvan tedavi yapılmadığı durumda hastalısız ve genel sağkalım ile ilişkili bulunan hertürlü ölçüm prognostik faktör olarak adlandırılır. Yaş, menopoz durumu ve etnik yapı gibi demografik özellikler, tümör süpressör genler, büyüme faktörleri ve proliferasyon ölçümleri gibi biyolojik işaretleyiciler muhtemel prognostik faktörlerdir. Prognostik faktörler bir tümörün doğal seyrini önceden belirlemek amacıyla da kullanılabilir. Belirli bir tedaviye yanıtı veya yanıtızsızlığı önceden gösteren ölçümlere ise prediktif faktör denir. Tümörün östrojen reseptör statüsü hormonal tedaviye yanıtı belirleyen bir prediktif faktör örneğidir (8).

Meme Kanserinin Hastaya Bağılı Risk Faktörleri

Riskin Deęerlendirilmesi

Meme kanseri gelişme riskini belirlemede bazı matematiksel modeller geliştirilmiştir. Bunlar arasından en fazla 2 tanesi kullanılmaktadır.

Gail Modeli

1989 yılında Gail meme kanseri gelişme riskini belirlemede matematiksel yöntem uyguladı. Burada dikkate alınan risk faktörleri yaş, meme kanseri öyküsü olan 1. derece akraba sayısı, canlı ilk doğum yaşı (veya hiç doğum yapmamış olmak), meme biyopsisi öyküsü, meme biyopsisinde "atipik hiperplazi" saptanması ve ilk adet yaşıdır (9).

Meme kanseri riski ırka göre değiştiği için bu modelin güncel modifikasyonunda ırk özelliği de dikkate alınmaktadır. Modifiye Gail modeline göre risk hesaplaması için <http://bcra.nci.nih.gov/brc> adresine bakılabilir (10).

Gail modelinin bazı sınırlamalar vardır. Kişisel meme kanseri öyküsü ve genetik mutasyonlar gibi noktaları dikkate almadan risk değerlendirmesi yapıldığı için bu tip hastalarda çok uygun değildir.

Claus Modeli

Daha çok ailesel meme kanseri riskini belirlemeye yönelik bir sistemdir. Meme kanserine yakalanan akrabaların tanı konulduğu andaki yaşları dikkate alınarak hesaplama yapılır. Genel olarak meme kanseri gelişimi bakımından orta derecede riske sahip olan ailelerde riski tahmin etmek amacıyla kullanılır (11).

Gerek Gail gerekse de Claus modeli risk hesaplamasında yararlıdır ancak bazı sınırlamaları oldukları unutulmamalıdır. Her iki model de kalıtsal kanser sendromları ile ilişkili genlerin keşfinden önce geliştirildikleri için, kalıtsal meme kanseri ailelerinden olan bireylerin riskini hesaplamada düşük sonuçlar verebilir.

Etnik Özellikler

Meme kanserinin riskleri ile ilgili genetik çalışmalar giderek artmaktadır. Avrupalı kadınlarla Afrikalı kadınlar arasında meme kanseri görülme insidansı farklıdır. Bu farklılık her iki grupta ki meme kanserli olguların fenotip

ve genotipleri incelenerek ipuçları aranmaya çalışılmıştır. Aynı yaştaki beyaz Amerikalı ve Afrikalı Amerikan kadınları arasında SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)'in yaptığı çalışmada 100 000 Afrikalı amerikan kadında 119 ve 100 000 beyaz Amerikalı kadında 141 insidansda meme kanseri görülmektedir. Afrika kökenli Amerikan kadınlarında meme kanseri daha yüksek mortalitede, daha genç yaşlarda, daha ileri evrede tanı ve daha sık endokrin rezistans ve daha yüksek grade de tümörlere sahiptirler (12).

Meme kanserli hastaların ortalama %20'si ailesel öyküye sahiptir. Bu olguların ortalama %5-10'unda otozomal dominant bir genin geçisi sorumlu tutulur (13). Meme kanserine yatkınlığı arttıran 6 gen ve gen bölgesi tanımlanmıştır. Bunlar meme kanseri geni (BRCA1, BRCA2), p53, Cowden, AR (Androjen reseptör geni), AT (Ataksi-Telenjiyektazi geni)'dir. BRCA1 ve BRCA2 herediter meme ve over kanserlerinin büyük bir kısmından sorumludur (5). p53 gen çizgi mutasyonu kompleks familyal sendromların bir nedeni olarak ilk kez 1990'da keşfedilmiştir. Bu mutasyonlar hedef hücre ve organlarının geniş bir çeşidiyle malignitelere yol açar. Organlar arasında en çok tutulan memedir. Bu gen kromozom 17q 13-1'de lokalizedir. Otozomal dominant geçişe sahip Cowden hastalığı (Multiple hamartom sendromu) birçok muko-kütanöz lezyonlar, dudakta ve orofarinkste papillomatozis, çene hipoplazisi, tiroid adenomu, santral sinir sistemi (SSS) anomalileri, memede fibrokistik değişiklikler ve meme kanseri ile karakterlidir. Androjen reseptör gen, erkek meme kanseri risk faktörleri arasında yer alır. Ataksi-Telenjiyektazi otozomal resesif geçişli bir multisistem bozukluğudur. İlerleyici nörolojik bozukluklar ve özellikle malign lenfoproliferatif hastalıklar ve meme kanser riskinde artmaya yol açan immünolojik problemler ile birliktelik gösterir (14).

BRCA genlerinde mutasyon bulunan kişilerde kanser görülmesinin onarım bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. BRCA2 geninde kusur bulunan hücre soylarının çift sarmal kırıkları oluşturan kemoterapötik ajanlara karşı özellikle duyarlı oldukları, bu bulgularla BRCA2 nin sadece tümör oluşturması açısından değil tedavi seçiminde genotipe yönelik yeni yaklaşımlara olanak sağlaması açısından önem taşır. BRCA geninde

mutasyon bulunan kadınlarda 50 yaşına kadar kanser gelişme riski %50, hayat boyunca kansere yakalanma riski de %80-85'dir. Mutasyon taşıyanlarda aynı zamanda over kanseri riskide %40 dolayındadır (15).

Yaş

Yaş en önemli bağımsız risk faktörüdür. Meme kanseri menapoz öncesi dönemde nispeten azdır. Yaşla insidans artmaktadır. İnsidans eğrisi menapoza kadar her on yılda iki kat artarak dik bir şekilde yükselir. 50 yaşında plato yapar ve sonradan yine dik bir şekilde yükselir (16,17).

35 batı ülkesinde 1990'dan bu yana meme kanseri insidansı ve mortalitesinde ki değişimle ilgili yapılan çalışmada 35-49 yaş arası kadınlarda meme kanseri insidansının azaldığı, 50-69 yaş arasında arttığı, mortalitenin ise tam tersi 35-49 yaş arasında arttığı ve 70 yaş ve daha yaşlılarda azaldığı saptanmıştır. İnsidansdaki bu artış hormon replasman tedavisi ile birlikte mamagrafi taramasının arttığı belirtilmiştir (17).

Menarş ile ilk doğum yapma yaşının uzun olması ve böylelikle inmatür olan meme dokusunun daha fazla östrojene maruz kalması, az çocuk sayısı, alkolizm, radyasyon ve karsinojenik ajanlara maruz kalma ve son on yılda artan hormon replasman tedavisi nedeniyle insidansın 50-69 yaş arasında arttığı belirtilmektedir (18). Ayrıca meme kanserli hastaların doğurganlık anamnezleri göstermiştir ki, over hormonlarına ne kadar uzun süre maruz kalınırsa örneğin erken menarş, geç menapoz, nulliparite ve geç ilk doğum meme kanseri riski o kadar artmaktadır (19).

Oral Kontraseptif / Hormon Replasman Tedavi Kullanımı

Postmenopozal kadınlarda kullanılan hormon replasman tedavisinin meme kanseri riskini artırıcı etkisi yanında; yine osteoporozu ve kardiovasküler hastalıkları anlamlı şekilde önlediği de unutulmamalıdır (20,21). Genel popülasyonda oral kontraseptif (OKS) kullanımı ile meme kanseri arasındaki risk ilişkisi yetersizdir fakat aile öyküsü predispozan

olabilir. Örneğin BRCA 1 taşıyıcısı ile ilişkilidir fakat BRCA 2 taşıyıcıları için veriler sınırlıdır (22). Bu risk faktörlerinin yanında meme kanserinde çok sayıda klinik, patolojik özellikleri temel alan, hastanın tedavi ve biyolojik davranışlarını etkileyen prognostik faktörlerden en önemlileri; tümör çapı, tümör tipi, aksiller lenf nodu metastazı, grade, östrojen ve progesteron reseptör varlığı ve c-erbB-2 onkoproteininin aşırı ekspresyonudur (23).

Meme kanserinde prognostik faktörler

Meme kanseri tedavisinde kullanılan standart prognostik faktörler ise;

1. Aksiller lenf nodu durumu
2. Histolojik alt tip
3. Tümör büyüklüğü
4. Nükleer veya histolojik grade
5. Östrojen ve progesteron reseptör durumu
6. Proliferasyon ölçümleri

Tümör tiplerinin histolojik tiplerinin, histopatolojik klasifikasyonu hemotoksilen eosin boyama kullanılarak patolojik spesimenin ışık mikroskobu altında incelenmesi ile yapılır. Prognoz ve tedaviyi belirlemede en önemli verilerden biri histopatolojik tiplendirilmedir. Tümörün tiplendirilmesi en çok kullanılan Dünya Sağlık Örgütü meme kanseri türleri sınıflaması kullanılır. Daha sonra bu sınıflama Azzopardi tarafından yeniden düzenlenmiştir. Meme kanseri geleneksel olarak ikiye ayrılır. %80'i duktal, %10'u lobuler tiptedir. Bu iki patern subtiplere ayrılır. Noninvaze (insitu) veya invaziv (infiltratif) tiptedir.

Karsinoma in-situ

Karsinoma in situ bazal membrana invazyonun olmadığı malign değişim gösteren epitelyal hücrelerdir. İkiye ayrılır duktal epitelden gelişen intraduktal in situ (DCIS) ya da lobül epitelden gelişen lobüler in situ karsinom (LCIS) TNM evrelemesine göre Tis ve Evre 0 olarak ifade edilirler. Bu iki tip klinik tablo, biyolojik davranış ve tedavi yaklaşımları açısından

büyük farklılıklar gösterir (24-26). Chun ve ark. (27) yaptığı 1 553 yüksek riskli kadının 5 yıllık izlem periyodunda %5 oranında meme kanseri geliştiği, bu hastalar arasında LCIS'nun istatistiksel olarak anlamlı prediktör faktör olduğu saptanmıştır.

İnvazif Karsinomlar

İnvazif Duktal Karsinom

Memenin en sık görülen ancak invazif karsinomların diğer hiçbir kategorisine, yani özel tipler denen diğer histolojik tiplere uymayan malign tümördür. Bu nedenle özellik göstermeyen (NST 'no special type' veya NOS 'not otherwise specified') invazif duktal karsinom denir. İnvazif karsinomların %65-80 oluşturur. Makroskopik olarak tümör sert düzensiz sınırlı çevre stromaya doğru ince uzantılar oluşturur.

İnvaziv Lobüler Karsinom

İnfiltratif lobüler kanser klinik olarak fark edilmeyen mikroskopik tümörlerden tüm memeyi kaplayan iyi sınırlı olmayan tümörlere kadar değişik biçimlerde görülebilir. Bilateral, multisentrik ve multifokal olma olasılığı yüksektir. Tümör tüm invazif karsinomlar arasında %5-10 sıklıkla görülür. Ayrıca metastatik paterni meninks, periton gibi daha nadir bölgeleri tutar (25,26,28).

Müsinöz Karsinom (Kolloid karsinom)

Genellikle postmenapozal kadınlarda görülen ve meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturur. Çok yumuşak kıvamlı ve parlak jelatinöz özelliktedir. Saf müsinöz karsinomlarda lenf ganglionu metastaz insidansı çok düşüktür. Saf müsinöz meme kanseri nadir görülür literatürdeki küçük

serilerde de biyolojik davranışı ve uzun dönem prognozu invazif duktal karsinomdan iyidir (29).

Medüller Karsinom

Tüm meme kanserlerinin %5 oluşturur. 50 yaşından küçük kadınlarda daha sık görülür. Prognoz olarak invaziv duktal ve lobuler kanserden daha iyidir. Histolojik grade'leme medüller karsinomada uygulanmamaktadır.

Papiller Karsinoma

Meme kanserlerinin %1'ini oluşturur. Genellikle yaşlı populasyonda görülür. Bu tümör en düşük aksiller metastaz oranına ve en yüksek 5 ve 10 yıllık sağkalım süresine sahiptir.

Tübüler Karsinoma

Meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturan iyi diferansiye tümördür. Mamografi taramaları sırasında tanı konur. Prognozları çok iyidir.

İnflamatuvar Karsinom

İnflamatuvar karsinomada karakteristik klinik özellikler eritem, portakal kabuğu görünümü, deri sertliğidir; kitle olabilir veya olmayabilir. Sıklıkla klinisyenler meme absesi yanlış tanısı ile antibiyotik tedavisi uygular. Hastalık hızlı ilerler ve tanı anında geç evrededir.

Diğer subtipler nadir görülür. Adenoid kistik karsinom, sekretuar (juvenil) karsinom, apokrin karsinom, kribriiform karsinom ve metaplastik karsinomun hepsi tüm meme kanserlerinin %1'ini oluşturur.

Li ve ark. (30) yaptığı multisentrik çalışmada meme kanserinin histolojik tipinin meme kanserine neden olan diğer risk faktörleri ile ilişkisi 4575 meme kanserli ve 4682 kontrol grubundan oluşan hasta üzerinde

yapılmıştır. Örneğin musinöz karsinom tipi hariç birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olan hastalarda tüm histolojik tiplerde anlamlı olarak artış gözlenmiştir. Meme kanserinin çeşitli tiplerinin etyolojilerinde farklılıklar mevcuttur. Belki de değişik histolojik meme kanserlerinin oluşum yollarını anlayarak bu heterojen yapıda ki hastalığın bizim için anlamlı olan bilgilerine ulaşılabilir (30).

Primer Tümör Çapı

Meme kanserinde tümör boyutu ve aksiller lenf nodu tutulumu önemli prognostik faktörlerdir. Tümör boyutunun 2 cm.den yüksek olması tek başına yüksek risk faktörüdür. Lenf nodu tutulumu ile arasında korelasyon mevcuttur. Lenf nodu tutulumu olmayan olgularda tümörün büyüklüğünün prognostik önemi ispatlanmamıştır. Taghian ve arkadaşlarının yaptığı 8878 meme kanserli hastadan sadece 313' ünde tümör boyutu 5 cm üzerinde ve lenf nodu tutulumunun olmadığı saptandı. 15 yıllık takipte lokorejyonel nüks üzerine etkisi araştırıldığında sadece tek başına tümör çapının 5 cm ve üzerinde olması prognostik değerinin olmadığı, lenfovasküler invazyon, grade ve cerrahi marjinde ilave edilmeli ve buna göre postoperatif ilave tedavi tercih edilmelidir (31,32). Bir başka çalışmada nod pozitif T1-T2 tümöre sahip 149 hastada nodal durum dikkate alınmadan T2 tümörlerde lokal rekürrens artışı ve postoperatif radyoterapi ile bu nüksün azaldığı saptanmıştır (33).

Aksiller Nod Tutulumu

Aksiller lenf nodlarında metastatik tutulum primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı ile ilgili pek çok çalışma vardır. Günümüzde T1 - T2 tümör ve bir veya üç nod pozitifliği olan meme kanserlerinde mastektomi sonrasında radyoterapi uygulanmaktadır. Truong ve ark. (34) 821 meme kanserli, patolojisi T1-T2, nod pozitifliği ve mastektomi sonrasında radyoterapi almayan hastalarda yaptığı risk faktörlerinin araştırıldığı

çalışmada; multivariant analiz sonuçlarına göre 45 yaş altında olmak, %25'in üzerinde lenf nodu pozitifliği, tümörün medial kadranda yer alması ve östrojen reseptör (ER) negatifliği lokal rekürrensi %20'nin üzerinde artırır (34).

Tümör Grade

Tümörün çekirdek atipisi ile ilgili özelliklerine dayanan ve tübül formasyonu ve bunun miktarını yansıtan derecelendirmede Scarff-Bloom-Richardson, Fisher'in nükleer gradeleme ve Nottingham Combined Histolojik gradeleme (NCHG) sistemleri kullanılır. Bizim fakültemizde Modifiye Bloom-Richardson yöntemi uygulanmaktadır. Yüksek grade azalmış yaşam süresi ile ilişkilidir. Pinder'in (35) 1998 yılında yaptığı 465 hasta sayısından oluşan Nottingham gradeleme sistemini kullandığı ve hastaların yaşam süresini ölçtüğü çalışmada; nükleer grade 3 olan hastalarda kemoterapinin uzatılmasının yararları gösterilmiştir.

Östrojen ve Progesteron Reseptörleri

Meme karsinomlarının %60-70'i östrojen ve progesteron reseptörleri (ER-PR) eksprese eder ve bu diferansiyasyon belirtisidir. Sadece tümörün diferansiyasyonunu belirlemek için değil aynı zamanda özellikle premenopozal kadınlarda anti hormon reseptörü verilip verilmeyeceğini belirlemek için gereklidir. Uzun takipli büyük çalışmalarda ER (+) hastalarda hastalıksız sağkalım ER (-) hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir. Genellikle, ER hastalıksız sağkalım için kuvvetli prediktif değer taşımakta, PR ise muhtemelen hastalık nüksü durumunda endokrin tedaviye daha iyi yanıt göstergesi olduğundan, genel sağkalımla ilişkili bulunmaktadır (8). 1258 meme kanserli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (36) 12 yıllık takipte risk faktörlerinin yaşam süresi üzerine etkisinin univariant analizinde ER ve PR pozitifliğinin yaşam süresini uzattığı saptanmıştır (37).

Evre

Bu risk faktörlerinin yanında meme kanserine bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için hastalıkta erken tanı konulması, tedavisinin yapılması, cerrahi ve cerrahi dışı tedavi ve izleminin iyi planlanması önemlidir. Bu planlama da en önemli faktörlerden birisi hastalığı doğru evrelendirmektedir. Evreleme konusunda dünyaca kabul görmüş sistemler bulunmakla birlikte, meme kanseri konusunda yapılan araştırmaların sonuçları evrelemeye dayalı tedavi ve takip protokollerini değiştirebildiğinden, evreleme sistemleri sürekli olarak güncellenmektedir. "American Joint Committee on Cancer"ın önerdiği evreleme sisteminde 2002 yılında yapılan değişiklikler (Tablo-1) ile belirli hastaların hastalık evresinde değişiklik olması ve tedavi planlarının değişmesi olasılığı gündeme gelmiştir.

Cerrahi

Meme kanserinin cerrahi tedavisi son yüzyılda dramatik olarak değişikliğe uğramıştır. Hastanın tercihi, tıbbi nedenler, kozmetik sonuçlar, hastanın yaşı, tümörün boyutu ve sayısı, aksiller lenf düğümlerinin durumu, histopatolojik bulgular, postoperatif radyoterapi, adjuvan kemoterapi ve hormonoterapi durumuna göre meme koruyucu cerrahi veya modifiye radikal mastektomiye karar verilmektedir.

Proliferasyon Ölçümleri

Meme kanserinin gelişiminde büyüme fraksiyonu yada proliferatif yeteneği önemlidir. Bu araştırmacıların hücre siklusunun çeşitli fazlarında yer alan ve tümör hücresinin proliferasyon yeteneğini yansıtabilecek bazı ölçümleri değerlendirmek yeni teknikler geliştirmesine yol açmıştır. Mitotik indeks, timidin işaretleme indeksi, akım sitometrisi ile S faz fraksiyonu, proliferasyon hücre nükleer antijeni ve Ki67 proliferasyon ölçümleri arasındadır.

Tablo-1: AJCC göre 2002 Evrelendirme sistemi

Primer Tümör (T)			
Tx		Primer tümör değerlendirilemez	
T0		Primer tümör bulgusu yok	
Tis		Karsinoma in situ	
T1		En büyük tümör çapı < 2 cm	
	T1a	Tümör çapı 0,1-0,5	
	T1b	Tümör çapı 0,5-1	
	T1c	Tümör çapı 1-2	
T2		Tümör çapı 2-5	
T3		Tümör çapı > 5 cm	
T4		Herhangi bir boyutta tümör çapı, göğüs duvarı veya deriye direkt invazyon veya inflamatuvar karsinoma	
Lenf Nodları (N)			
Nx		Lenf nodları değerlendirilememektedir	
N0		Lenf nodu metastaz yok	
N1		1-3 metastatik aksiller lenf nodu ve/veya biyopsi ile tanımlanmış internal mamarian lenf nodu pozitifliği	
N2		4-9 metastatik aksiller lenf nodu veya aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak internal mamarian lenf nodu pozitifliği	
N3		≥ 10 metastatik aksiller lenf nodu veya aksiller ve internal mamarian lenf nodu metastazının birlikte olması, ipsilateral supraklaviküler lenf nodu tutulumu	
Metastaz (M)			
Mx		Uzak metastaz değerlendirilemez	
M0		Uzak metastaz yok	
M1		Uzak metastaz var	
Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Herhangi T	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Ki67

Ki67 sadece proliferen olan hücrelerde (geç G_1 , S, M, G_2) bulunan bir nükleer antijene karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Prognostik faktörler yaşam süresi ile ilişkilidir, prognostik faktörlerin kullanımı ise tümörün proliferasyonu üzerine etkisi ölçülerek hesaplanır. Ki67 gibi monoklonal antikorda proliferasyonu göstermemizi sağlayan ajanlardan biridir (38). Taze ve donmuş meme dokusunda çalışılabilir. Tümör hücresinin nükleer pleomorfizm, mitoz ve diferansiyasyon ölçümü gradeleme yaparak belirlenir, Ki67 boyanma paterni tümör hücresinin proliferasyonunu gradeleme sisteminden daha doğru belirlemektedir. Tümör hücrelerinin meme kanseri semptomu vermeden önce ve semptomatik hale geçtikten sonra Ki67 proliferatif indeksinin hücrenin proliferasyon derecesi ile arttığı gözlenmiştir (39).

Ki67 proliferatif indeksi ile tümör büyüklüğü, histolojik grade, vasküler invazyon ve aksiller nod tutulumu ile doğrudan, steroid reseptör tutulumu ile ters ilişkilidir (40). Ki67 değerleri hastalık nüksü açısından prediktif değer taşıdığını, tümör büyüklüğü ile birleştiğinde prognostik önemin artabileceği öne sürülmektedir (8).

Literatürde apoptotik indeksin prognostik faktör olacağı analiz edilmiştir. Van Slooten ve ark. (41) yaptığı çalışmada; mitotik indeksi $10 /mm^2$ den az olan hastalarda apoptotik indeks $4,5 /mm^2$, mitotik indeksi $10 /mm^2$ üzerinde ise apoptotik indeks $15,4 /mm^2$ bulunmuş ve aralarında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,0001$). Aynı çalışmada; 20%'nin üzerinde pozitifliğinde apoptotik indeksinin diğer hastalar göre daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,001$) (41).

Prolifere olan hücrelerde ve invaziv meme kanserli hastalarda kötü prognostik faktör ve kemoterapiye klinik cevap ile ilişkisi de göz önünde tutulmalıdır (42).

Meme kanserine pek çok faktörün etkili olması nedeniyle her hasta ve tümör farklı davranmaktadır. Tedavi seçeneği belirlenirken birçok prognostik faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmanın amacı Ki67

immunohistokimyasal boyasını kullanarak meme ve metastatik lenf nodülünün histopatolojik özellikleri ile hastaların yaşam süresini önceden tahmin edebilmek, uygun tedavi verilmesinde yol gösterici olabilmektir. Meme tümöründe Ki67' nin prognostik önemi ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Bizde aksiller lenf nodunda aynı etkiyi karşılaştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Mayıs 1997 – Aralık 2002 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına evre II–III meme kanseri tanısıyla başvuran 115 hasta değerlendirildi. 20 hasta evre II meme kanseri tanısı alan fakat TNM evrelemesine göre T2N0M0 ve T3N0M0 olan ve lenf nodu metastazı olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 95 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların meme kanseri ile ilişkili olabilecek risk faktörleri (yaş, menopozal durum, OKS, HRT kullanımı), prognozu etkileyen ve evrelemede kullanılan ölçütler (histolojik tipi, aşaması-grade, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği, lenfovasküler invazyon varlığı, tümör çapı, metastatik lenf nodu sayısı ve yerleşimi, uzak metastaz varlığı), tedavileri ve son geldikleri kontrol tarihleri Meme Cerrahisi ve Medikal Onkoloji Anabilim Dalları'ndaki ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez arşivleri yararlanılarak veriler retrospektif olarak daha önceden hazırlanmış formlara (Ek-1) kaydedildi. Takipleri dış merkezde yapılan hastalar ile telefon ile bağlantı kuruldu. Bu form kaynaklar bölümünün hemen ardında verilmiştir.

Çalışma ile ilgili Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı (Tarih: 13 Şubat 2007, No: 2007 – 2 / 15). Etik kurul onayının alınmasının ardından Uludağ Üniversitesi Proje Araştırmaları Fonuna başvuruldu ve çalışma için gerekli Ki-67 kiti için talepte bulunuldu ve kit temini sonrası çalışmaya başlandı.

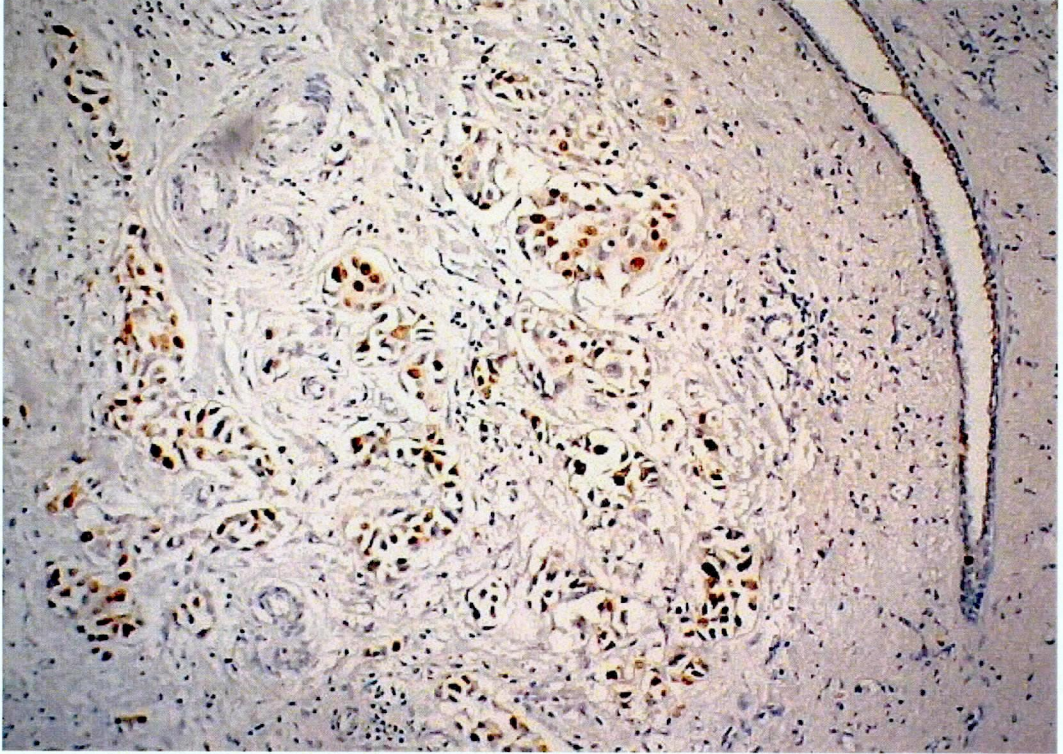
Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan bloklarından parafin bloklarından kesitler hazırlandı. Hematoksilen-Eozin ile boyanan kesitler yeniden incelendi. Immunohistokimyasal boyalar için uygun örnekler seçildi. Olguların parafin bloklarından hazırlanan 4 mikronluk kesitler ksilende deparafinize edildi ve Streptavidin-Biotin tekniği kullanılarak Ki67 immunohistokimyasal boya uygulandı.

İmmünohistokimyasal Boyama

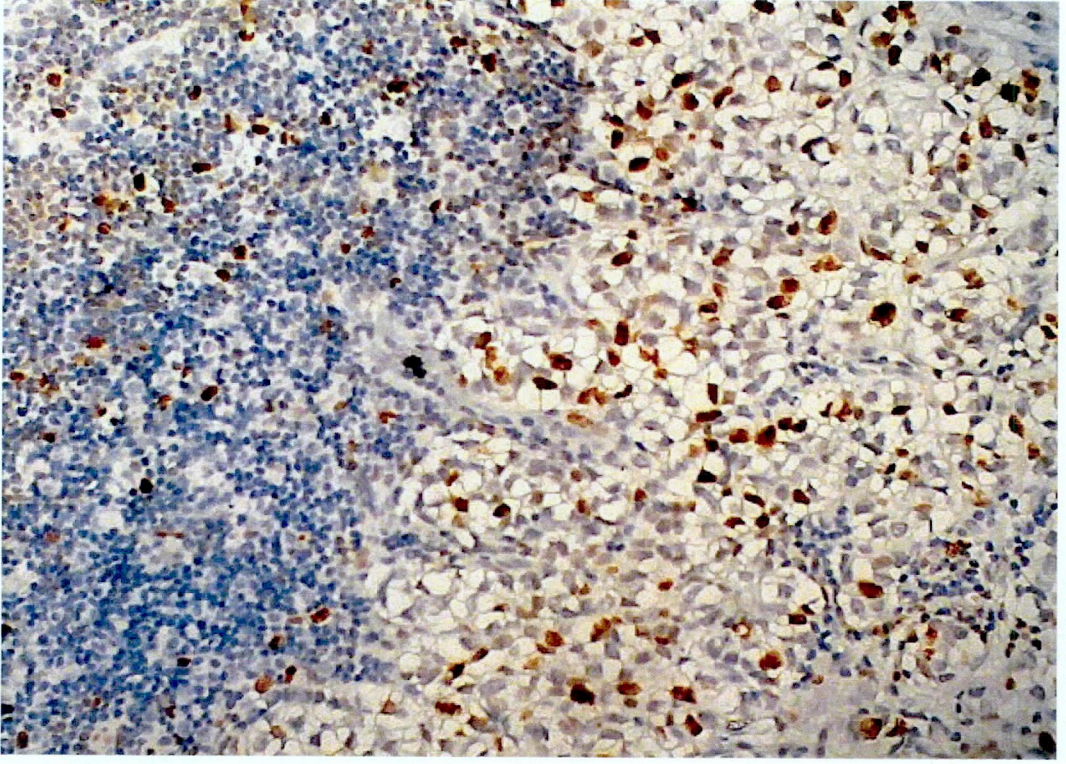
%10'luk formol tespiti uygulanmış dokuların parafin bloklarından lizinli lama 2 mikron kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler etüvde 55 °C'de bir gece bekletildikten sonra ksilende 20 dakika bırakılarak deparafinize edildikten sonra yükselen derecelerdeki alkollerden geçirilerek hidre edildiler. Daha sonra kesitler antijenin yeniden kazanımı için %10'luk EDTA solusyonu içinde mikrodalga fırında 20 dakika süresince kaynatıldı. Bundan sonra kesitler endojen peroksidaz aktivasyonunun engellenmesi için %3'lük hidrojen peroksit ile 15 dakika süresince muamele edildi. Bu işlemi takiben kesitler distile su ve PBS ile yıkandıktan sonra, spesifik olmayan bağlanmayı engellemek amacıyla bloklayıcı serum solüsyonunda 5 dakika bekletildi. Bunu takiben kesitler primer antikor Ki67 (SP6) (LabVision 7 ml predilüe formu) ile 60 dakika boyunca inkübe edildi. Distile su ve PBS tamponunda yıkanarak primer antikor giderildikten sonra kesitler sekonder antikor ile inkübe edildi. Oluşan reaksiyonun güçlendirilmesi amacıyla kesitler avidin-biyotin kompleksi metoduna tabii tutuldu. Peroksidaz enzimi ile işaretli olan avidin-biyotin kompleksi solüsyonu üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlandı. Her biri ile 10 dakikalık inkübasyon sonrasında kesitler tüm bağlanmamış maddelerden arındırılmak amacıyla PBS tamponu ile yıkandı. Oluşan antijen-antikor-avidin-biyotin-peroksidaz kompleksi diaminobenzidin (DAB Chromogen ve substrat sistem 60 ml LabVision) kromojen solüsyonu ile görülür hale getirildi. DAB ile peroksidaz enzimi etkileşimi sonrasında dokuda antijen-antikor kompleksi bağlı olan bölgelerde kahverengi çökelti reaksiyonu oluşur. Bu aşamadan sonra kesitler TBS tamponunda yıkandıktan sonra yükselen derecedeki alkollerden geçirildikten sonra; iki kez ksilollerden geçirilerek entellan ile preparatlar kapatıldı.

Boyaların değerlendirilmesinde Olympus marka plan objektifli ışık mikroskopu kullanıldı. Ki67 immunohistokimyasal boyası ile mitotik siklusta bulunan tümör hücrelerinde kahverengi renkte nükleer boyanma görüldü (Şekil-4 ve şekil-5). Her preparatta, 10x40lık büyütmede, boyanmanın en yoğun olduğu alanlardan başlayarak bu alandaki ve bu alanın yanındaki

alanlarda, 1000 tümör hücresi sayıldı ve bunların içinde Ki67 pozitif boyanan nukleus sayısı bulundu. Boyanma şiddeti dikkate alınmaksızın tüm boyanmış nukleuslar sayıya dahil edildi. Ki67 proliferasyon indeksi, boyanan nukleus sayısı / 1000 olarak belirtildi.



Şekil-4: Meme dokusunda Ki67 proliferasyon indeksi 420/1000 (x100).



Şekil-5: Lenf nodunda Ki67 proliferasyon indeksi 370/1000 (x200)

İstatistik Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Prognostik faktörlerin (risk faktörleri; yaş, menopozal durum, OKS, HRT kullanımı, prognozu etkileyen ve evrelemede kullanılan ölçütler; histolojik tipi, aşaması-grade, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği, lenfovasküler invazyon varlığı, tümör çapı, metastatik lenf nodu sayısı ve yerleşimi, uzak metastaz varlığı) yaşam süresi üzerine etkisini araştırmak amacıyla yaşam süresi dikkate alınarak ROC analizi ile eşik değerleri araştırıldı. Anlamlı bir eşik değeri bulunması durumunda yaşam süresinin minimum etkisi Kaplan-Meier analizi kullanılarak Log-rank testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Hastalara Ait Özellikler

Mayıs 1997 – Aralık 2002 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına evre II – III meme kanseri tanısıyla başvuran, tedavi ve takip edilen 95 hastanın yaş, menarş yaşı, ilk doğum yapma yaşı, doğum sayısı ve emzirme süreleri tablo-2’de verilmiştir. Hastalarımızın %56,8’si postmenopozal dönemde saptandı.

Tablo-2: Hastaların demografik özellikleri

	En az	En çok	Ortalama	SD*
Yaş	26	80	51	12,65
Menarş	10	20	13,12	1,24
Doğum yapma yaşı	13	36	21,74	3,87
Doğum sayısı	0	7	2,28	1,26
Emzirme süresi	0	36	12,02	6,90

*Standart Deviasyon

Hastalarımızın %72,6’sında aile öyküsü mevcut değildi. %7,4’ünde meme-over kanseri ve %20’sinde de kolon, akciğer gibi başka kanserler mevcuttu. Hastaların %72,6’sında yandaş hastalığı yoktu, %9,5’inde endokrin, %16,8’inde kardiyak kökenli hastalıklar mevcuttu. 1 hasta 2 yıl önce kolon kanseri nedeniyle tedavi görmüştü.

Hastalarımızda oral kontraseptif ve postmenopozal östrojen (hormon replasman tedavi) kullanımını değerlendirdik. %89,5’inde ilaç kullanım öyküsü yoktu, %6,3’ü oral kontraseptif, %2,1’i hormon replasman tedavisi ve %2,1’i hem oral kontraseptif hem de hormon replasman tedavisi mevcuttu. Operasyon tipine göre 95 hastamızın 48’ine (%50,5) modifiye radikal mastektomi, 47’sine (%49,5) meme koruyucu ameliyat uygulandı. Kanser nedeniyle memede kitlenin yerleşim sırasıyla 54 (%56,8) hastada üst dış kadranda, 13 (%13,7) hastada alt dış kadranda, 11’inde (%11,6) üst iç kadranda, 10’unda (%10,5) santralde ve 7 (%7,4) hastada alt iç kadranda yer

almaktadır. Tümörün lokalizasyonu; sağ yada solda, multifokal ve bilateral oluşu tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Tümörün lokalizasyonu ile ilgili özellikler

		Hasta sayısı	Hasta Yüzdesi
Lateralizasyon	Sağ	46	48,4
	Sol	49	51,6
Multifokal	(var)	77	81,1
	(yok)	18	18,9
Bilateral	(var)	4	4,2
	(yok)	91	95,8

Hastalarımızı ameliyat sonrası AJCC 'nin biçimlendirdiği TNM sistemini kullanarak evrelendirdik. Tablo-4 de hastalarımızın evrelere göre dağılımı verilmiştir.

Tablo-4: Hastaların evrelere göre dağılımı

	Hasta sayısı (%)			Hasta sayısı	(%)
Evre II	54 (%56,8)	Evre IIA	T1N1M0	32	33,7
		Evre IIB	T2N1M0	22	23,2
Evre III	41 (%43,2)	Evre IIIA	T1N2M0	1	1,1
			T2N2M0	2	2,1
			T3N1M0	8	8,4
			T3N2M0	1	1,1
		Evre IIIB	T4N1M0	23	24,2
			T4N2M0	6	6,3

Hastalarımızın 22'si (%23,2) neoadjuvan kemoterapi aldı. Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarımızın neoadjuvan kemoterapi almayan hastalarımıza göre yaşam süresinin daha kötü seyretmesi anlamlı farklılık

gösterdi ($\chi^2=6.33$, $p=0.012$). Hastaların tamamı adjuvan kemoradyoterapi aldı. Kemoterapide kullanılan şemalara göre dağılımı sırasıyla şöyledir: 90 (%94,7) hastada FEC (Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamide), 3 (%3,1) hastada CMF (Cyclophosphamide + Methotrexate + Fluorouracil), 2 (%2,2) hastada AC (Doxorubicin + Cyclophosphamide) kullanılmıştır. Postoperatif 35 (%36,8) hasta endokrin tedavi aldı. Kullanılan ajanlar 28 hastaya antiöstrojen olan tamoksifen veya nolvodex, 6 hastaya antiöstrojen ajanla birlikte aromataz inhibitörü ve 1 hastaya da sadece aromataz inhibitörü kullanıldı. 92 (%96,8) hasta postoperatif radyoterapi aldı.

Tümöre Ait Özellikler

Tümörler histopatolojik olarak sınıflandırdığımızda 81'i invazif duktal karsinom, 8'i invazif lobüler karsinom, 3'ü medüller karsinom, 2'si müsinöz karsinom ve 1'i pöpiller karsinomdur. Tümörün histopatolojik özellikleri tablo-5'de yer almaktadır. Histolojik grade'leme medüller karsinomada uygulanmamaktadır. Uygulanırsa morfolojik özellikler yüksek grade tümör ile uyumlu olur, hâlbuki bu tümörün davranışının morfolojik görünümüne paralel olmadığı iyi bilinmektedir. Tümörün büyüme reseptörü olan cerb-B2 boyanma paterni 74 hastada belirtilmemiş, 15 'inde (+), 3'ünde (+++) ve 3 hastada da negatiftir.

Tablo-5: Tümörün histopatolojik özellikleri

		Hasta sayısı (%)			Hasta sayısı (%)
Histolojik grade	Grade 1	15 (%16,3)	Nükleer Grade	Grade 1	15 (%16,3)
	Grade 2	47 (%51,1)		Grade 2	44 (%47,8)
	Grade 3	30 (%32,6)		Grade 3	33 (%35,9)
Cerrahi sınır	Negatif	81 (%85,3)	Lenfatik invazyon	Yok	59 (%62,1)
	Pozitif	14 (%14,7)		var	36 (%37,9)
Venöz invazyon	Yok	75 (%78,9)	Perinöral invazyon	Yok	68 (%71,6)
	Var	20 (%21,1)		Var	27 (%28,4)
Desmoplastik reaksiyon	Hafif	17 (%17,9)	Lenfositik infiltrasyon	Hafif	52 (%54,7)
	Orta	47 (%49,5)		Orta	29 (%30,5)
	İleri	31 (%32,6)		İleri	14 (%14,7)
Östrojen	Negatif	33 (%34,7)	Progesteron	Negatif	46 (%48,4)
	Pozitif	62 (%65,3)		Pozitif	49 (%51,6)
P53	Belirtilmemiş	94 (%98,9)	Lenf nodu metastazının ektrakapsüler yayılımı	Negatif	48 (%50,5)
	(+)	1 (%1,1)		Pozitif	47 (%49,5)

95 hastanın tümör çapları 0,6 cm ve 13 cm (ortalama 3,06 cm) arasında değişmekteydi. Cerrahi sınırı belirtilen 17 hastanın ortalama 3,67 mm (0,5-10 mm arasında) idi. Metastatik lenf nodunun özellikleri tablo-6'da belirtilmiştir.

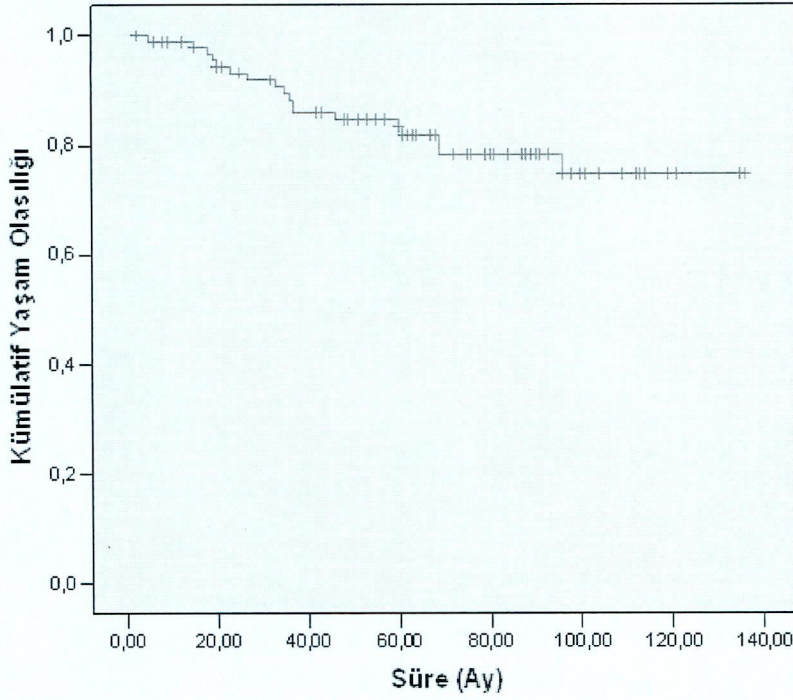
Tablo-6: Metastatik lenf nodunun özellikleri

			En az	En çok	Ortalama	SD*
LENF NODU SAYISI	LEVEL I	Toplam	2	34	12,92	6,46
		Benign	0	25	8,81	6,12
		Metastatik	0	34	4,10	4,54
	LEVEL II	Toplam	0	14	3,63	3,19
		Benign	0	14	2,83	3,10
		Metastatik	0	9	0,80	1,75
	TÜM LENF NODLARI	Toplam	3	34	16,54	6,94
		Benign	0	26	11,64	6,94
		Metastatik	1	34	4,90	5,34
Metastatik LN** çapı			2	40	14,54	6,91
LN Ki67 boyanma paterni			39	920	265,43	136,62
Tümörün Ki67 boyanma paterni			15	920	202,41	150,75

* SD: standart deviasyon **LN: lenf nodu

Hastalarımız ortalama 66,2 (2-136) ay takip edildi. Takip süreleri içinde 9 (%9,5) hastada lokal nüks, 4'ünde (%4,2) ikinci primer, 30'unda (%31,6) uzak metastaz gelişmiş olup, 18 (%18,9) hasta ise ölmüştür. Uzak organ metastazı ençok kemik (10 hasta) olarak saptandı. 95 hasta takip edildikleri kliniklerden elde edilen son yaşam durumları incelendiğinde 42'si sağlıklı ve 15'i metastazlı olarak yaşadığı saptandı. Bunların dışında 12'si sağlıklı, 8'i metastazlı toplam 20 hasta ise takiplere gelmedikleri için 60 aydan kısa zaman diliminde takip edilmişlerdir. Bu hastalar takip sürelerince değerlendirildiler. Hastaların aylara göre yaşam sürelerinin dağılımı şekil-6'da verilmiştir.

Uzak metastaz, lokal nüks, ikinci primer ve ölüm zamanları ile lenf nodundaki ve tümördeki Ki67 proliferatif indeksin boyanma paterni için cut off değerine bakıldı. Tümördeki Ki67 için cut off değeri 141, lenf nodundaki Ki67 için cut of değeri 227 olarak bulundu.



Şekil-6: Hastaların aylara göre yaşam sürelerinin dağılımı

Tablo-7'de çalışmamızda araştırdığımız meme kanseri için risk faktörlerinin mortalite ve yaşam süresi üzerindeki etkileri gösterilmiştir.

Tablo-7: Meme kanserinde risk faktörleri

		Sayı (n)	Mortalite (%)	5 Yıllık sağ kalım (%)	Ortalama yaşam süresi (ay)	SD	p
Yaş	50 yaş altı	48	11 (%22,9)	81,2	108,40	7,17	>0,05
	50 yaş üstü	47	7 (%14,9)	91,5	106,34	5,06	
Menarş	12 yaş altı	4	1 (%25)	100	106,66	4,35	>0,05
	12 yaş üstü	91	17 (%18,7)	85,7	113,89	4,78	
Menopoz durumu	Premepozal	41	10 (%24,4)	80,5	105,53	8,61	>0,05
	Postmenopozal	54	8 (%14,8)	90,7	106,95	4,57	
Doğum sayısı	2 den az	14	2 (%14,3)	85,7	105,62	10,06	>0,05
	2 ve üstü	81	16 (%19,8)	80,4	112,57	5,15	
Emzirme süresi	5 aydan az	18	7 (%38,9)	66,6	73,79	9,05	0,017*
	5 ve 5 aydan fazla	77	11(%14,3)	90,9	118,52	4,80	

Tablo-7: Meme kanserinde risk faktörleri (Devamı)

		Sayı (n)	Mortalite (%)	5 Yıllık sağ kalım (%)	Ortalama yaşam süresi (ay)	SD	p
Operasyon tipi	MRM	48	13 (%27,1)	81,2	102,27	7,67	0,024*
	MKC + AD	47	5 (%10,6)	91,4	122,58	5,23	
Evre	Evre II	54	6 (%11,1)	92,6	123,10	4,93	0,007*
	EvreIII	41	12 (%29,3)	78,4	98,33	8,53	
Tümör çapı	2,8 cm altında	57	4 (%7)	94,7	127,39	4,12	<0,001*
	2,8 cm üzerinde	38	14 (%36,8)	73,7	77,10	7,10	
Cerrahi sınır	Negatif	81	11 (%13,6)	90,1	119,97	4,46	<0,001*
	Pozitif	14	7 (%50)	64,3	66,64	9,33	
Histolojik grade	Grade 1	15	3 (%20)	93,3	116,87	9,46	<0,001*
	Grade 2	47	4 (%8,5)	93,6	126,41	4,60	
	Grade 3	30	11 (%36,7)	70	71,25	8,69	
Nükleer grade	Grade 1	15	4 (%26,7)	86,7	107,18	11,98	0,031*
	Grade 2	44	5 (%11,4)	93,2	124,07	5,01	
	Grade 3	33	9 (%27,3)	75,7	81,60	8,09	
Lenfatik invazyon	Yok	59	7 (%11,9)	91,5	121,56	5,07	0,034*
	Var	36	11 (%30,6)	77,8	86,67	6,41	
Venöz invazyon	Yok	75	10 (%13,3)	90,7	120,06	4,67	0,005*
	Var	20	8 (%40)	70	77,69	8,86	
Perinöral invazyon	Yok	68	10 (%14,7)	89,7	118,58	5,07	>0,05
	Var	27	8 (%29,6)	77,8	85,62	7,42	
Östrojen reseptör	Negatif	33	4 (%12,1)	90,9	101,43	5,77	>0,05
	Pozitif	62	14 (%22,6)	83,9	110,61	5,93	
Progesteron reseptör	Negatif	46	6 (%13)	91,3	119,62	6,11	>0,05
	Pozitif	49	12 (%24,5)	81,6	107,75	6,79	

* p<0,05

Tablo-7: Meme kanserinde risk faktörleri (Devamı)

		Sayı (n)	Mortalite (%)	5 Yıllık sağ kalım (%)	Ortalama yaşam süresi (ay)	SD	p
Ekstrakapsüler Yayılım	Negatif	48	6 (%12,5)	91,7	121,95	5,34	0,03*
	Pozitif	47	12 (%25,5)	80,5	91,45	6,62	
Desmoplastik reaksiyon	Hafif	17	3 (%17,6)	88,2	102,56	9,79	>0,05
	Orta	47	8 (%17)	91,5	114,36	6,80	
	İleri	31	7 (%22,6)	77,4	94,27	6,25	
Lenfositik reaksiyon	Hafif	52	9 (%17,3)	88,5	116,31	5,89	>0,05
	Orta	29	4 (%13,8)	89,6	118,37	7,62	
	İleri	14	5 (%35,7)	71,4	72,76	11,08	
Metastatik lenf nodu sayısı	≤ 4	68	9 (%13,2)	92,6	119,20	4,83	0,022*
	> 4	27	9 (%33,3)	70,4	96,73	10,53	
Uzak metastaz varlığı	Yok	65	4 (%6,2)	95,4	128,48	3,61	<0,001*
	Var	30	14 (%46,7)	66,7	66,33	6,96	
Tümör Ki67 proliferatif indeksi	141 altında boyanma	38	2 (%5,3)	94,7	129,62	4,38	0,006*
	141 üzerinde boyanma	57	16 (%28,1)	80,7	101,66	6,85	
Lenf nodunda Ki67 proliferatif indeksi	227 altında boyanma	43	4 (%9,3)	93	125,62	4,96	0,013*
	227 üzerinde boyanma	52	14 (%26,9)	80,8	101,36	7,39	

* p<0,05

Metastatik lenf nodu sayısının 4ten fazla olması yaşam süresini kısalttığı saptanmıştır ($\chi^2=5.207$, p=0.022). Tablo-8'de ise metastatik lenf nodu sayısına göre uzak metastazı olan hasta sayısı verilmiştir. Metastatik lenf nodu sayısı 4ten fazla olan hastalarda uzak organ metastazı daha fazla saptanmıştır ($\chi^2=10.036$, p=0.002).

Tablo-8: Metastatik lenf nodu sayısına göre uzak metastazı olan hasta sayısı

		Uzak metastazlı hasta sayısı (%)		Toplam hasta sayısı
		Yok	Var	
Lenf nodu sayısı	≤ 4	53 (%77,9)	15 (%22,1)	68
	> 4	12 (%44,4)	15 (%55,6)	27
Toplam		65 (%68,4)	30 (%31,6)	95

Lokal nüks, uzak metastaz ve ikinci pimeri olan hastalarımızda tümör ve lenf nodundaki Ki67 proliferatif indeksi diğer hastalara göre anlamlı-yüksek çıkmamıştır ($p>0,05$). Lokal nüks, uzak metastaz ve ikinci pimeri olan hastaların Ki67 değerleri tablo-9'da verilmiştir.

Tablo-9: Lokal nüks, uzak metastaz ve ikinci primerli hastaların Ki67 değerleri

	Lokal Nüks	
	Var (n=9)	Yok (n=86)
	Ortalama değer ± SD	Ortalama değer ± SD
Tümör Ki67	258,44 ± 251,79	196,54 ± 137,10
Lenf nodu Ki67	288,11 ± 150,26	263,05 ± 135,86
	Uzak Metastaz	
	Var (n=30)	Yok (n=65)
	Ortalama değer ± SD	Ortalama değer ± SD
Tümör Ki67	185,90 ± 88,40	210,03 ± 172,19
Lenf nodu Ki67	245,16 ± 86,41	274,78 ± 154,11
	İkinci Primer	
	Var (n=4)	Yok (n=91)
	Ortalama değer ± SD	Ortalama değer ± SD
Tümör Ki67	202,00 ± 206,11	202,42 ± 149,39
Lenf nodu Ki67	287,00 ± 168,58	264,48 ± 136,11

SD: Standart Deviasyon

Tümör ve metastatik lenf nodunda ki Ki67 proliferatif indeksi ile metastatik lenf nodu sayısı, tümör çapı, lenfatik invazyon ve ekstrakapsüler yayılım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Histolojik grade ile tümördeki Ki67 proliferatif indeksi ($p=0,001$, $r=0,334$) ve lenf nodundaki Ki67 proliferatif indeksi ($p=0,001$, $r=0,354$) arasında anlamlı ilişki vardır. Nükleer grade ile tümördeki Ki67 proliferatif indeksi ($p=0,047$, $r=0,207$) ve lenf nodundaki Ki67 proliferatif indeksi ($p=0,011$, $r=0,264$) arasında anlamlı ilişki vardır. Östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, lenfatik invazyon ve ekstrakapsüler yayılım ile tümör ve lenf nodundaki Ki67 değerleri arasındaki ilişki tablo-10'da verilmiştir.

Tablo-10: Östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, lenfatik invazyon, ekstrakapsüler yayılım ve evre ile tümör ve lenf nodundaki Ki67 arasındaki ilişki

		Tümördeki Ki67 değeri			Lenf nodundaki Ki67 değeri		
		n	Ortalama ± SD	p	n	Ortalama ± SD	p
Östrojen reseptör	negatif	33	249,69 ± 164,11	0,014*	33	249,69 ± 164,11	0,001*
	pozitif	62	177,24 ± 137,97		62	236,19 ± 131,44	
Progesteron reseptör	negatif	46	205,54 ± 143,26	>0,05	46	289,13 ± 127,29	0,034*
	pozitif	49	199,46 ± 158,88		49	202,42 ± 149,39	
Lenfovasküler invazyon	negatif	59	189,64 ± 153,65	>0,05	59	253,81 ± 149,14	>0,05
	pozitif	36	223,33 ± 145,54		36	284,47 ± 112,58	
Ekstrakapsüler yayılım	negatif	48	196,66 ± 165,45	>0,05	48	268,75 ± 158,55	>0,05
	pozitif	47	208,27 ± 135,64		47	262,04 ± 111,51	
Evre	II	54	177,90 ± 153,09	0,004*	54	241,79 ± 135,62	0,029*
	III	41	234,68 ± 143,13		41	296,56 ± 133,22	

n: hasta sayısı, * p<0,05

TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 200 000 invaziv ve buna karşılık 60 000 noninvaziv yeni meme kanseri tanısı alan hasta mevcuttur. Meme kanseri basit bir hastalık değildir. Meme kanserinde moleküler biyoloji, farklı tümör tipleri ve farklı tedavi yolları anlaşılmalı ve kadınlarda ensik görülen bu kanser türü erken dönemde tanı almalı ve tedavi olan hastaların da yaşam süreleri uzatılmaya çalışılmalıdır (43). Bugün meme kanserinin tedavisini sadece tümörün büyüklüğü, tipi ve aksiller lenf nodu tutulumuna göre şekil vermek mümkün değildir. 2005 St. Galen Consensus'u meme kanseri tedavisinin yeni biçimi tümörün endokrin yanıtı ve progresif hastalığın riskleri üzerinedir. Klinisyen mevcut olan prognostik ve prediktif parametreleri belirlemelidir. Tümörle ilgili histopatolojik özellikler (büyüklük, tipi, grade, tutulan lenf nodu sayısı), biyolojik parametreler, hormon reseptör durumu ve HER2/neu gen overekspresyonu veya amplifikasyonu patoloğun sorumluluğundadır (44).

Tanı veya cerrahi sırasında mevcut olup adjuvan tedavi yapılmadığı durumda hastaliksız ve genel sağkalım ile ilişkili bulunan hertürlü ölçüm prognostik faktör olarak adlandırılır. Yaş, menopoz durumu ve etnik yapı gibi demografik özellikler, tümör süpresör genler, büyüme faktörleri ve proliferasyon ölçümleri gibi biyolojik işaretleyiciler muhtemel prognostik faktörlerdir. Prognostik faktörler bir tümörün doğal seyrini önceden belirlemek amacıyla da kullanılabilir (8).

Literatürde meme kanseri insidansı ve mortalitesindeki değişimle ilgili yapılan çalışmada 35-49 yaş arası kadınlarda meme kanseri insidansının azaldığı, 50-69 yaş arasında arttığı, mortalitenin ise tam tersi 35-49 yaş arasında arttığı ve 70 yaş ve daha yaşlılarda azaldığı saptanmıştır. İnsidansdaki bu artışın hormon replasman tedavisi ile birlikte mamografi taramasının artmasına bağlı olduğu belirtilmiştir (17). Hastalarımızın yaşı 26 ve 80 yaş (ortalama yaş \pm SD: 51,2 \pm 12,6) arasındaydı. Pek çok epidemiyolojik çalışmada genç meme kanserli hastalar yaşlı kadınlara göre

yaşam süresi daha kötü seyretmektedir. Tümör biyolojisinin daha agresif olmasından kaynaklanmaktadır (45). Çalışmamızda ise literatüre göre mortalitenin 50 yaş altında artması nedeniyle 50 yaş cut off değeri olarak alındı ve yaşın mortalite ve yaşam süresi üzerine etkisi olmadığını saptadık.

Meme kanseri hormonların kontrolünde olan meme dokusundan çıktığından, meme kanseri oluşumunda östrojen stimülasyonu rol oynamaktadır. Bunu hayvan deneyleri kanıtlamaktadır (46). Erken yaşta menarş, geç menopoz, hiç doğum yapmamış veya ilk gebeliği geç yaşta olanlarda meme kanseri riski artmaktadır (19).

Erken menarş meme kanseri riskini artırmaktadır (47). Hastalarımız $13,12 \pm 1,24$ yaşında menarş olmakta ve sadece %4,2'si 12 yaş öncesinde menarş olmuştur. Bu hastalarımızın yaşam süreleri ve mortalite oranları diğer hastalar ile benzer bulunmuştur. Saeki ve ark. (48) yaptığı 5861 kadından oluşan çalışmada meme kanseri ile erken menarş arasında korrelasyon bulunmamıştır. Belkide bunun sebebi yüksek vücut kitle indeksinin meme kanserinin oluşumunda önemli bir risk faktörüdür. Batı toplumundaki kadınların vücut kitle indeksinin 25 kg/m^2 üzerinde olması nedeniyle yüksek risk grubunda yer aldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Japon kadınlarda meme kanseri ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktur (48).

Hastaların menopozal statusu önemlidir. Postmenopozal kadınlarda meme kanseri riski daha fazla artmaktadır (48). Çalışmamızda %56,8 hasta postmenopozaldır ve postmenopozal olmaları mortalite ve yaşam süresine etkisi olmamıştır. Retrospektif olan çalışmamızda hastaların kaç yaşında menopoza girdikleri bilgisine ulaşılabilmesi çalışmamızın sınırlandırıldığı alanlardan biridir. Geç menopoz meme kanseri riskini arttırmaktadır (49). Hastaların menopozal durumuna göre endokrin tedavi seçimi yapılmaktadır (50).

Ursin ve ark. (51) yaptığı 4567 meme kanserli ve 4668 kontrol grubundan oluşan çalışmada doğumun meme kanseri riskini azalttığı her bir doğumun hiç doğum yapmayan birine göre riski %20-24 azalttığı ve beyaz kadınlarda ilk doğum yaşının geç olması meme kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır. Hastalarımızın %8,4 hiç doğum yapmamıştı. Doğum sayısının

mortalite ve yaşam süresine etkisi araştırıldığında cut off değeri olarak 2 bulundu. Doğum sayısının 2 den az yada çok olmasının mortalite ve yaşam süresine etkisi saptanmadı. Bizim hastalarımızın tümü meme kanserli olması nedeniyle doğumun ya da doğum sayısının artmasının meme kanseri riskini azalttığı yorumunu yapamıyoruz. İlk doğum yaşının erken olması meme kanseri riskini azaltmak bakımından en önemli faktörlerden biridir. Hastalarımızda 20 yaşından önce doğum yapma oranı %26,4'dür. 15-20 yaşında doğum yapmayı önermek zamanımızın sosyal ve eğitim gereksinimleri ile uyumlu değildir. Aynı zamanda BRCA 1 ve BRCA 2 geni taşıyıcı kadınlarda gebeliğin meme kanserinden koruyucu niteliği olmadığı bildirilmiştir (16).

50,302 meme kanserli hasta ve 96,973 kontrol grubunu kapsayan 47 epidemiyolojik çalışmada (52) her bir 12 aylık süre ile emzirmenin meme kanseri riskini %4,3 azalttığı ve her bir doğumunda meme kanseri riskini %7 azalttığı bildirilmiştir. Çin'de yapılmış başka bir çalışmada (51) 24 ay üzerinde emziren kadınlarda meme kanseri riski %50'nin üzerinde azaldığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızda 5 aydan uzun süre emzirmenin yaşam süresini uzattığı saptanmış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptiflerin meme kanseri ile ilişkisini araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Gadducci ve ark. (52) Meme Kanserinde Hormonal Faktörler Ortak Grubun 25 ülkede gerçekleştirdiği 54 epidemiyolojik çalışmanın analizinde 53 297 meme kanserli hasta ve 100 239 kontrol grubu değerlendirildiğinde oral kontraseptif kullanımının hiç kullanmayana göre 1,07 kat arttığı, ayrıca ilacı bırakma süresinde önemli olduğu saptanmış, yeni bırakan bir kişide risk 1,24, 1-4 yıl olan kişide risk 1,16, 5-9 yıl önce bırakan kişide 1,07 ve 10 yıl önce bırakan kişide ise bu risk 1,01 kat arttığı, erken yaşta oral kontraseptif kullanımının anlamlı olmadığını bildirilmiş olup buna karşın aynı makalede (52) 4575 meme kanserli hasta ve 35-64 yaş arası 4682 kontrol grubu kadından oluşan iki grubun karşılaştırılmasında oral kontraseptif kullanımının risk faktörü olmadığını bildiren Marcbanks ve ark. çalışmasına atıfta bulunmuşlardır. Çalışmamızda

hastaların %89,5'inde ilaç kullanım öyküsü yoktu, %6,3'ünde oral kontraseptif, %2,1'inde hormon replasman tedavisi ve %2,1'inde hem oral kontraseptif hem de hormon replasman tedavisi mevcuttu. Bizim çalışmamızda ise oral kontraseptif kullanan hasta sayımız yeterli olmadığı için istatistiksel analiz yapılamadı.

705 meme kanserli ve 692 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada sadece östrojenden oluşan ya da progesteron ile kombine edilen uzun dönem hormon replasman tedavisi alan hastalarında meme kanserinin tüm histolojik tiplerinin insidansının %60-%85 arttığı bildirilmiştir (57). Hormon replasman tedavisi alan hasta sayımız az olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı.

Meme kanserli hastaların ortalama %20'si ailesel kanser öyküsüne sahiptir. Bu olguların ortalama %5-10'unda otozomal dominant bir genin geçişi sorumlu tutulur (13). BRCA 1 ve BRCA 2 gen mutasyonu taşıyıcılarında meme kanseri gelişme riski artmıştır. Küçük ve homojen bir toplum olan Askanazi Yahudilerinde BRCA 1-2 genlerinde mutasyon mevcuttur. Bu toplumda 40 yaş öncesi erken meme kanseri yaklaşık %40'tır. Bizim toplumumuz ise heterojen, geniş ve pek çok etnik grubu içinde barındırmaktadır (5). Hastalarımızın %7,4'sinin ailelerinde meme ve over kanseri öyküsü mevcuttu. %20'sinde diğer kanserler (kolon, akciğer vb) mevcuttur.

Son yıllarda erken evre meme kanserinde (evre I ve IIa) meme koruyucu cerrahi uygulanmaktadır. En az 6 randomize çalışma (33) göstermiştir ki meme koruyucu cerrahi + radyoterapi ile mastektominin sonuçları denktir. Meme koruyucu cerrahide hasta seçimi ve prognostik faktörler önemlidir. Lokal tümör kontrolünde önemli olan cerrahi sınırın negatif olmasıdır (33). Meme koruyucu cerrahi uygulanan büyük serilerde aynı memedeki tümör nüksü 5 yıl sonunda %4-%9 arasında ve 10 yıl sonra da %6-%20 arasında bildirilmiştir (54).

Hasta tanı aldığı anda hastalığın yaygınlığı (evresi) ile hastanın yaşam süresi ve tedavi seçenekleri belirlenmeye çalışılır. NSABP (The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-06 çalışmasında (55) primer

tümör çapı 4 cm ve altında olan Evre I-II meme kanserli 1,843 olgu mastektomi, lumpektomi ve lumpektomi + radyoterapi olmak üzere üç kola randomize edilmiş ve bütün kollarda aksiller diseksiyon standart olarak uygulanmıştır. Tüm olgularda cerrahi sınır negatifliği sağlanmıştır. Çalışma sonucu lumpektomi ile lumpektomi + radyoterapi kolları arasında nüks açısından fark bulunmuştur. Radyoterapi alan kolda lokal nüks anlamlı olarak az olmakla birlikte sağkalım açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (55). EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) çalışmasında (56) 1980-1986 yılları arasında 148'i Evre I ve 755'i Evre II olmak üzere 903 olgu meme koruyucu cerrahi + aksiller diseksiyon + radyoterapi ile radikal mastektominin karşılaştırılması amacıyla randomize edilmiştir. İki grup arasında lokal nüks ve hastalısız sağkalım açısından fark görülmemiştir (56). Evre IIB ve IIIA neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi ile pek çok çalışma olsa da total mastektomi ile karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Evre IIIB ye yönelik ameliyatlara palyatiftir. Çalışmamızda hastalarımız %33,7 ile en fazla evre IIA'da yer almaktadır. Ameliyat tiplerine göre dağılımda %50,5'i modifiye radikal mastektomi, %49,5'i meme koruyucu cerrahi + aksiller diseksiyon yer almaktadır. Meme koruyucu cerrahi + aksiller diseksiyon uygulanan hastaların modifiye radikal mastektomi uygulanan hastalara göre yaşam süresi daha uzun ve mortalitesi daha az olarak saptandı ve bunun sebebi erken evre meme kanseri hastalarına meme koruyucu cerrahi uygulanmasından dolayıdır. Ayrıca evre II deki hastalar evre III deki hastalardan daha fazla yaşadığı tespit edildi.

Meme kanserli hastalarda memede kitle %45 sıklıkla üst dış kadranda yer almaktadır (57). Hastalarımızda memede kitle %56,8 üst dış kadranda bunu azalan sıklıkla alt dış (%13,7), üst iç (%11,6), santral (%10,5), alt iç (%7,4) kadranda yer almaktadır. %48,4'ünde tümör sağ memede %51,6'sında sol memede yer almaktadır.

En sık rastlanan meme kanseri tipleri invaziv duktal ve invaziv lobüler kanserlerdir. Farklı histolojik tipde meme kanserleri ve meme kanseri risk faktörleri arasındaki ilişkilerde çeşitli varyasyonlar mevcuttur. Örneğin

östrojen kullanımı ile ilişkili olarak duktal karsinoma riski azalırken komedokarsinom riski artar, östrojen ve progesteron kullanımında duktal lobüler ve tübüler karsinoma riski artar (30). Farklı histolojik tipteki meme kanserlerinin prognozları farklıdır. Nod negatif, 3 cm den küçük papiller, musinöz veya tübüler karsinomanın uzun dönem takiplerinde rekürrens riski %10'dan azdır ve prognozları infiltratif duktal karsinomdan daha iyidir (58). Bu yüzden tümörün histolojik tipi prognoz ve tedavi belirlemede önemli bir veridir. Bizim çalışmamızda tümör tipleri ile prognoz arasındaki ilişkiyi belirleyecek sayı yeterli değildi. Hastalarımızın %85,3'ü invazif duktal karsinom sonra sırası ile invazif lobüler (%8,4), medüller (%3,2), müsinoz (%2,1) ve invazif papiller karsinom olarak (%1,1) tespit ettik. Hastalarımızın %18,9'unun memesinde multifokal kitle mevcuttu. Multifokal hastalar TNM'ye göre evrelerken tümör en yüksek T kategorisine göre sınıflandırıldı. 1 hasta haricinde hepsine meme koruyucu cerrahi uygulandı. Meme koruyucu cerrahi uygulanan bir hastada lokal nüks gelişti. Gentilini ve ark. (59) yaptığı çalışmada multifokal meme kanserli hastalara uygulanan genişletilmiş meme koruyucu cerrahi sonrasında da lokal kontrolün sağlandığı, yetersiz lokal kontrolün östrojen ve progesteron reseptör yokluğuna ve HER2/neu over ekspresyonu bağlı olduğunu bildirmiştir. Bizim olgumuzda da östrojen ve progesteron reseptörleri negatifti. Bilateral meme kanseri olan hastaların her bir memedeki kitlesi ayrı ayrı evrelendirildi. 4 hastamızda bilateral meme kanseri mevcuttu. Bu 4 hastanın evresi Evre II B diğer memedeki tümörler Evre II A (T2N0M0) olarak evrelendirildi.

Önemli bir veri olan TNM'nin T durumu ile invazif karsinomun çapı kastedilmektedir. Nodal durumdan sonra tümör boyutları nod negatif hastalarda hastalığın tekrarı için güçlü prognostik faktördür. Tümör çapı 2 cm altında olan ve sistemik tedavi almayan hastaların 30 yıl sonra hastalığın nüks etme riski yaklaşık %25, bu risk sırası ile tümör çapı 2-2,9 cm de %35, 3,0-3,9 cm de %45, 4,0-4,9 cm de %50 olarak saptanmıştır (58). Fodor ve ark. (33) 1/3 lenf nodu pozitif olan T1/T2 tümörlü ve modifiye radikal mastektomi uygulanan 249 kadının lokorejyonel nüksünü araştırdılar. Radyoterapi alsın yada almasın tümör çapı lokorejyonel nüks için risk faktörü

olarak bulunmuştur. Bizim hastalarımızda tümör çapının dağılımı 0,60–13 cm arasında ortalama $3,06 \pm 2,06$ cm olarak saptandı. Çalışmaya katılan hastaların tümör çaplarının cut off değeri 2,8 cm olarak saptandı. Tümör çapı 2,8 cm altında mortalite yüzdesi %7,01, tahmini yaşam süresi 127,39 ay ve 2,8cm üzerinde ise sırasıyla mortalite yüzdesi %36,84, tahmini yaşam yüzdesi 77,10 aydır. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Meme koruyucu cerrahi sınırlayan cerrahi sınır pozitifliğidir ve nüksü arttırdığına dair pek çok çalışma vardır (60). Lenf nodu negatif 452 hastanın 5 yıllık takibinde ipsilateral meme tümörü rekürrensi pozitif cerrahi sınırlı hastalarda %11,9, negatif cerrahi sınırlı hastalarda %3,1 ve yetersiz cerrahi sınırlı hastalarda ise %6,9 tespit edilmiş ve multivaryant analizde yaş ve cerrahi sınırın ipsilateral meme tümörü rekürrensinde prediktör faktör olduğu gösterilmiştir (61). Pozitif cerrahi sınır ile ilişkili pek çok çalışma yapılmıştır (62). JCRT (Joint Center for Radition Therapy) yaptığı çalışmada (63) cerrahi sınır negatif olan hastalarda rekürrens %7, fokal pozitiflikte rekürrens %14, fokal pozitiflikten daha fazla ise rekürrensi %27 olarak saptamıştır. Bu çalışmada (63) cerrahi sınır 1mm olanlarda (close margins) 1mm fazla olanlar arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir.

2006 yılında 1. ulusal meme kanseri konsensus toplantısında ideal temiz cerrahi sınırın 10 mm olarak görüldüğü, fakat 1 mm'lik cerrahi sınırın da yeterli sayıldığı bildirilmiştir (54). Bizim hastalarımızın sadece %14,7'sinde cerrahi sınır pozitifliği mevcuttu. Cerrahi sınır pozitif olan hastalarımızda mortalite oranı %50, cerrahi sınır negatif olan hastalarımızda ise mortalite oranı %13,6 olarak tespit ettik. Cerrahi sınır pozitif olan hastalarımızın yaşam süresi $66,64 \pm 9,33$ ay cerrahi sınır negatif olan hastalarımızın yaşam süresi $119,97 \pm 4,46$ ay ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tümör grade patoloji raporunun standart bir parçası olup meme kanseri açısından prognostik önem taşır. 1437 hasta arasında histolojik grade göre sıklık sırası Grade II %54,5, Grade III %35,2, grade I %9,3 olarak tespit edilmiştir (64). Truong ve ark. (60) yaptığı 2570 kadından oluşan çalışmalarında subgrub analizinde cerrahi sınır pozitif genç hastalarda (<50 yaş), T2 tümör çapında, yüksek histolojik grade ve lenfovasküler invazyon

mevcut olan hastalarda lokal rekürrens %20 olduğunu, bu risk faktörleri olmadığında cerrahi sınır pozitif olsa bile lokal rekürrens saptanmadığını bildirmiştir.

Touboul ve ark. (65) yaptığı evre I ve II 528 hastadan oluşan çalışmada; multivaryant analizinde 40 yaş altı, premenopozal durum ve bifokal kitleye sahip olmanın meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda lokal kontrolü azalttığı saptanmış olup bununla birlikte metastatik lenf nodu sayısı, yüksek histolojik grade ve izole lokal nüksün varlığı uzak metastaz riskini arttırdığı ve univaryant analizde bu risk faktörlerine peritümöral invazyonun da eklendiği rapor edilmiştir.

Lenfovasküler invazyonun D2-40 (podoplanin) ile immunohistokimyasal boya kullanılarak tespiti ile erken evre meme kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmada (66) aksiller lenf nodu metastazı için prediktör faktörlerin sırası ile lenfovasküler invazyon (odds ratio 3,489) tümörün T evresi (odds ratio 3,167) ve tümörün grade (odds ratio 1,953) olduğu tespit edilmiştir.

Metastatik lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım meme kanserinde sıklıkla lokorejyonel nüks ile ilişkilidir. Ekstrakapsüler yayılım olan hastalarda metastatik lenf nodu sayısı artmış ve supraklaviküler rekürrens ile anlamlı ilişkisi mevcuttur (67).

Truong ve ark. (34) 1989-1997 tarihleri arasında T1-T2 ve 1 ile 3 nod pozitifliği olan mastektomi uygulanan postoperatif radyoterapi almayan 821 meme kanserli kadını incelemiştir. Radyoterapi almayan ve 10 yıl içinde lokal nüksü %20'nin üzerinde saptanan hastalarda 45 yaş altı, evre T2, histolojik grade 3, ER negatif, memenin medial lokalizasyonunda, 1 den fazla nod pozitifliği veya pozitif nodun yüzdesi %25'in üzerinde olmasını risk faktörleri olarak göstermişlerdir (34).

Soerjomataram ve ark. (35) 1995 ve 2006 tarihleri arasında PubMed'deki 528 data baz alınarak meme kanserinin yaşam süresini etkileyen prognostik faktörler incelemiştir. Genç yaştaki hastaların yaşam sürelerinin daha kötü seyretmesini genç yaştaki hastalarda lenf nodlarının daha çok etkilenmesine, östrojen reseptörleri negatif, daha büyük tümör,

yüksek fraksiyonlu p53 geni cerb-2 onkoproteininin overekspresyonu daha fazla olmasına bağlamışlardır (35). Tümör çapı güçlü bir prognostik faktördür. Çap arttıkça daha fazla lenf nodu metastazı saptanmıştır. Tümör tipinde inflamatuvar meme kanserinde 10 yıllık sağ kalım ortalama %30'dur. En çok saptanan invazif duktal kanserin sağ kalımı ise %70'dir. Yüksek nükleer grade ve metastatik lenf nodu sayısı fazlalığı prognozu kötü etkilediği, 10 veya daha fazla metastatik lenf noduna sahip hastalarda 1-3 metastatik lenf noduna sahip hastalara göre %70 daha fazla ölüm görülmüştür (35). 2005 St Gallen konsensus'unda eklenen prognostik faktör nod negatifliğinde mortaliteyi %60 yükselten lenfovasküler invazyonun pozitifliğidir. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin olmaması prognostik faktörden çok prediktif faktör olarak kullanılırlar fakat östrojen reseptör pozitif hastalar endokrin tedavi almaktadırlar ve östrojen reseptör negatif hastalara göre prognozları daha iyidir. HER-2 (human epidermal growth faktör reseptör tip 2)'nin amplifikasyonunu gösteren tümör hücreleri nod pozitifliği ile birlikte dir. HER-2 ekspresyonu prediktif faktördür, çünkü transtuzumab cevabını belirlemektedir. HER-2'nin overekspresyonu 10 yıllık yaşam süresini %50-%65 azaltır ve bu tümörlerde p53 mutasyonu hormon reseptör negatifliği, bcl-2 negatifliği, yüksek mitotik indeks ile birlikte dir (35). 5 yıl önce hastalarımızda HER-2 ekspresyonuna ve p53 gen mutasyonuna sınırlı sayıda bakılması nedeniyle çalışmamızda bu risk faktörleri incelenmedi.

Çalışmamızda histopatolojik prognostik faktörleri incelediğimizde histolojik ve nükleer grade 3 olan hastalarımızın mortalite oranı diğer histolojik gradelere göre yüksek bulunmuş ve diğer histolojik gradelere göre yaşam süresi daha kısadır. Lenfatik ve venöz invazyon saptanan hastaların mortalite oranı diğer hastalara göre daha yüksek, yaşam süresi invazyon olmayanlara göre daha kısadır. Perinöral invazyon açısından çalışmamızda anlamlı bir farklılık elde edilmedi.

Hastaların mepozal ve tümördeki hormon reseptör durumuna göre endokrin tedavi seçimi yapılır. Bu yüzden östrojen reseptörü prediktif bir faktördür. Premenopozal kadınlarda overler östrojen kaynağıdır. Postmenopozal kadınlarda östrojen kaynağı ise periferel dokularda (kas, yağ

dokusu, meme kanserinin kendisi) adrenal androjenlerin aromatisasyonu. Premenopozal kadınların östrojen seviyesine göre az olsa da tümörün büyümesi için yeterlidir. Androstendionun aromatisasyonu sonrasında günlük östron miktarı 100 ng dır. Plasma östrodiol seviyesi 10-20 pg/ml arasındadır. Östrojen pozitif kadınlarda hastalığın uzun dönem kontrolünde aromotaz inhibitörleri kullanılır. Tamoksifen pek etkili değildir. Premenopozal kadınlarda lutein hormon relasing hormon agonistleri veya tamoksifen başlangıç tedavisi olarak kullanılır. Erken menopo ve over ablasyonu meme kanseri hücreleri gelişim ve progresyonunu azaltır (50). Östrojen ve progesteron hormon reseptör negatiflikleri prognoza etkileri bizim çalışmamızda anlamlı bulunmadı.

Ekstrakapsüler yayılım %24-%60 sıklıkla görülür. MD Anderson Kanseri Merkezinde 1975-1994 yılları arasında yapılan çalışmada (67) ekstrakapsüler yayılımın 2 mm.yi geçen hastalarda lokorejyonel nüksün anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Fakat 2 mm altındaki ekstrakapsüler yayılım olan hastalarla, hiç yayılım olmayan hastalar arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Ekstrakapsüler yayılımı olan hastalarda pozitif lenf nodu sayısı yüksek olduğu tespit edilmiştir (67). Hastalarımızın %49,5'inde metastatik lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım mevcut olup ekstrakapsüler yayılım olan hastalarda yaşam süresinin diğer hastalara göre kısa olduğu saptandı.

Hastalarımızın %17,9'unda tümör stromasında hafif derecede desmoplastik reaksiyon, %49,5'i orta derecede ve %32,6'sı ileri derecede desmoplastik reaksiyon mevcuttu. Desmoplastik reaksiyon ile yaşam süresi ve mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Hastalarımızın %54,7'sinde tümör stromasında hafif derecede lenfositik infiltrasyon, %30,5'inde orta derecede ve %14,7'sinde ileri derecede lenfositik infiltrasyon mevcuttu. Lenfositik infiltrasyon ile yaşam süresi ve mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Meme kanserinin en önemli prognostik faktörlerinden biri lenf nodu metastazı ve aynı zamanda prediktif bir faktördür (68). Hastalarımızda toplam metastatik lenf nodu sayısı ile yaşam süresi arasındaki ilişki araştırıldığında; ≤ 4 metastatik lenf nodu olan hastaların yaşam süresinin daha iyi ve uzak

metastazın daha az olduğu görüldü. İkinci primer ve lokal nüks üzerine anlamlı ilişki bulunmadı. Metastatik lenf nod çapı ile prognoz arasındaki ilişki araştırıldığında; metastatik lenf nodu çapının 14 mm altında yada üstünde olması yaşam süresi üzerine anlamlı ilişki bulunmadı.

Hastalarımızın %31,6 uzak metastaz gelişti. Uzak organ metastazı ençok kemik (10 hasta) olarak saptandı. Uzak organ metastazı olan hastalarımızın yaşam süresi daha kısa olarak saptandı.

Standart cerrahi; meme koruyucu cerrahi ile aksiller diseksiyon ve radyoterapiden oluşmaktadır. Fakat son yıllarda aksiller diseksiyon sonrası hastaların artan morbiditesi nedeniyle primer tümör biyolojisi araştırılarak lenf nodu metastazı için prediktör faktör bulunmaya çalışılmıştır (68). Böylece lenf nodu statusu diseksiyon yapılmadan tahmin edilmeye ve postoperatif tedavi tercihi için yol gösterici olabilir. Fehm ve ark. (68) 655 hastada HER-2 ekspresyonunun yüksek olması, Ki67 > 18% boyanması, progesteron reseptör negatifliğini aksiller lenf nodu metastazı için prediktör faktör olarak bulmuşlardır.

Tümörü T1 olan ve aksillada level I-II diseksiyon uygulanan 358 hastada lenf nodu metastazı için prediktif faktörlerin araştırıldığı bir başka çalışma (69) sonucunda; lenfovasküler invazyonun varlığı, Ki67'nin ≥ 18 boyanması (tümör çekirdeğinin yüksek proliferasyon aktivitesi) ve histolojik grade III olması lenf nodu metastazı için prediktif faktör olduğu bildirilmiştir.

Tümör hücrelerinin nükleer pleomorfizm, mitoz ve diferansiyasyon ölçümü gradeleme yaparak belirlenir, Ki67 proliferatif indeks tümör hücrelerinin proliferasyonunu gradeleme sisteminden daha doğru belirler. Tümör hücrelerinin meme kanseri semptomu vermeden önce ve semptomatik hale geçtikten sonra Ki67 proliferatif indeksi hücrenin proliferasyon derecesi ile arttığı gözlenmiştir (39).

Hastalarımızın tümör hücrelerinin Ki67 proliferatif indeksi $202,41 \pm 150,75$ dir. Elde edilen cut off değeri 141'dir. Ki67 proliferatif indeksi ≥ 141 olan hastaların mortalite oranı %5,26 ve ortalama yaşam süresi $129,62 \pm 4,38$ aydır ve proliferatif indeksi < 141 olan hastalardan daha iyidir. Ahlin ve ark. (38) T1-4 N0-1 M0 570 hasta üzerinde Ki67 için cut off değerini 150-220

olarak bulmuşlar ancak pek çok çalışmada optimal bir değer verilememiştir. Çünkü çalışılan grupları etkileyen pek çok prognostik faktör mevcuttur. Prognostik faktörler yaşam süresi ile ilişkili prognostik faktörlerin kullanımı ise tümörün proliferasyonu üzerine etkisi ölçülerek hesaplanır. Ki67 gibi monoklonal antikorda bunlardan biridir (38). Bizim hastalarımızda tümör dokusunda Ki67 cut off değeri 141 lenf nodundaki Ki67 cut off değeri ise 227 olarak tespit edildi.

Prolifere olan tümör hücresinde Ki67 proliferatif indeksi artmaktadır. Buxant ve ark. (40) metastatik lenf nodundaki Ki67 proliferatif indeksi primer tümördeki Ki67 proliferatif indeksinden daha yüksek bulmuşlardır. Biz hastalarımızda prognostik değeri olan Ki67 proliferatif indeksinin meme kanserli hastaların primer tümörlerindeki ve metastatik aksiller lenf nodlarındaki Ki67 proliferatif indeksi ile yaşam süresini karşılaştırdık. Lenf nodundaki Ki67 proliferatif indeksi $265,43 \pm \text{Std.}136,62$ dir. Elde edilen cut off değeri 227 dir. Ki67 proliferatif indeksi ≥ 227 olan hastaların mortalite oranı %9,3 ve ortalama yaşam süresi $125,62 \pm 4,96$ aydır ve Ki67 proliferatif indeksi < 227 olan hastalardan daha iyidir. Metastatik lenf nodundaki Ki67 proliferatif indeksi ($265,43 \pm 136,62$) tümör hücresindeki ($202,41 \pm 150,75$) Ki67 proliferatif indeksinden anlamlı olarak daha yüksektir. Lokal nüks, uzak metastaz ve ikinci primeri olan hastalarımızda tümör ve lenf nodundaki Ki67 proliferatif indeksi diğer hastalara göre anlamlı yüksek çıkmamıştır.

Ki67 proliferatif indeksi ile mitotik indeks, tümör büyüklüğü, histolojik grade ve lenf nodu durumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Çalışmamızda primer tümör ve metastatik lenf nodundaki Ki67 proliferatif indeksi ile metastatik lenf nodu sayısı, tümör çapı, lenfatik invazyon ve lenf nodunun ve ekstrakapsüler yayılım arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Histolojik grade ile tümördeki Ki67 proliferatif indeksi ve lenf nodundaki Ki67 proliferatif indeksi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Nükleer grade ile tümördeki Ki67 proliferatif indeksi ve lenf nodundaki Ki67 proliferatif indeksi arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur. Östrojen reseptörü negatif olan hastalarda tümör ve lenf nodundaki Ki67 proliferatif indeksini yüksek olarak saptadık.

Progesteron reseptörü negatif olan hastalarda tümördeki Ki67'nin yüksekliği anlamlı bulunmaz iken lenf nodundaki Ki67 yüksek olarak tespit edildi.

Siklooksijenaz-2, Ki67 ve p53 tümör hücrelerinde apoptozis ve proliferasyonun yaygın kullanılan markerlardır. 5-fluorourasil, epirubicin ve siklofosomid ile celecoxib öncesi ve sonrasında tümörden alınan örneklerde tedavi sonrası bu üç marker azalmıştır. Bu markerlar kullanılarak tedavinin etkisi araştırılabilir (70). Literatürde Ki67 proliferatif markerı kullanarak neoadjuvan kemoterapinin yararları araştırılmıştır (71). Hastalarımızın tamamı adjuvan kemoterapi alırken 22 hastamız neoadjuvan kemoterapi aldı. Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarımızın yaşam süresi daha kötü seyretti. Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarımızın Ki67 değerleri daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Veri sayımızın yeterli olmadığını düşünmekteyiz. 92 hastamız ise postoperatif radyoterapi aldı.

Sonuç olarak; meme kanserine pek çok faktörün etkili olması nedeniyle her hasta ve tümör farklı davranmaktadır. Tedavi seçeneği belirlenirken birçok prognostik faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Tümörün biyolojik davranışı önceden belirlenebilirse hastaların tedavi seçeneği daha iyi belirlenebilir. Ya da uygulanan tedavinin etkisi ölçülebilirse hastalara daha fazla yararlı olunabilir. Çalışmamızda değerlendirmemize aldığımız hastalarımız homojen bir grup oluşturmadıkları ve pek çok değişken olduğu ve hasta sayımızın az olması nedeniyle multivaryant analizde lenf nodundaki Ki67 değeri ile yaşam süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Univaryant analizde değerlendirmeye aldığımız da lenf nodunda ki Ki67 proliferatif indeksinin 227 cut off değerinin üstünde yaşam süresinin daha kısa olduğunu saptadık. Çalışmamızda araştırdığımız prognostik faktörlerden emzirme süresinin 5 aydan fazla olması, meme koruyucu cerrahi ± aksiller disseksiyon uygulanması, tümör evresinin evre II olması, tümör çapının 2,8 cm altında olması, cerrahi sınır negatifliğinin bulunması, histolojik grade I, nükleer grade II olması, lenfatik ve venöz invazyonun olmaması, ekstrakapüler yayılımın olmaması, metastatik lenf nodu sayısının 4 den az olması, tümör Ki67 proliferatif indeksinin 141 altında yer alması, uzak metastazı olmaması durumunda hastalarımızın yaşam sürelerinin literatürle uyumlu olarak daha

iyi olduğunu saptadık. Diğer prognostik faktörlerden yaş, aile öyküsü, menopozal durum, erken menarş, oral kontraseptif veya hormon replasman tedavi alması, östrojen ve progesteron reseptör durumu ile yaşam süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Lenf nodundaki Ki67 proliferatif indeksin histolojik ve nükleer grade yükseldikçe, östrojen ve progesteron reseptör negatifliğinde ve evre III de daha fazla arttığını tespit ettik.

EKLER

Ek-1

Ad Soyad:

Protokol:

Yaş:

Menarş:

Doğum sayısı:

Aile öyküsü:

Meme ca

Diğer ca

Meme + diğer

Yandaş hast

Kullandığı ilaç

OKS

HRT

Ameliyat türü/ Tarihi:

MRM

Lumpektomi+AD

Lokalizasyon:

Üst dış:

Üst iç:

Alt iç:

Alt dış:

Santral:

Lateralizasyon:

Sağ:

Sol:

Tümör multifokal:

Evet:

Hayır:

Bilateral olup olmadığı:

Evre

II A:

II B:

III A:

III B:

IIIC:

Radyoterapi / Kemoterapi alıp almadığı:

Hangi tedavi aldığı:

Biopsi Numarası Tm/Lenf

Tümör tipi:

İnfiltratif duktal ca

İnfiltratif lobuler ca

Musinöz ca

Cerrahi sınır:

Var:

Yok:

Tümör çapı:

Histolojik grade:

1

2

3

Nükleer grade:

1

2

3

Lenfatik invazyon:

Var

yok

Venöz invazyon:

Var

yok

Perinöral invazyon:

Var

yok

Desmoplastik reaksiyon:

Hafif: Orta: İleri:

Lenfositik infiltrasyon:

Hafif: Orta: İleri:

Östrojen

Pozitif Negatif

Progesteron

Pozitif Negatif

P53

Negatif +

++ +++

Cerb2

Negatif +

++ +++

Primer tümör Ki67 boyama:**Lenf nodu Ki67 boyama****Lokal nüks:**

Kaç ay sonra çıktığı: Tedavi ne uygulandı

İkinci primeri:

Yeri:

Yok

Kaç ay sonra çıktığı:

Uzak metastaz

Yok

Kemik

Akciğer

Kemik+akciğer

Karaciğer

Metastaz ortaya çıktığı ay

Level I lenf nodları

Met yok

1-4

4 den fazla

bilinmeyen

Level II

Met yok

1-4

4 den fazla

Toplam lenf nodülleri

met yok

1-4

4 den fazla

Lenf nodlarında ekstrakapsüler yayılım**Metastazlı lenf nodu çapları (mm)****5 yıllık yaşam süresi:**

KAYNAKLAR

1. Engin K, Çetintaş SK. Meme kanseri tedavisinin tarihçesi. İçinde: Topuzlu C. (ed). Meme kanserleri. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005. 7-15.
2. Russo J, Russo IH. Chapter 2 The Breast as Developing Organ. In: Russo J, Russo IH. (eds). Molecular Basis of Breast Cancer Prevention and Treatment. 1st edition. Berlin, Heidelberg Germany: Springer – Verlag; 2004. 11.
3. Osborne MP. Breast Anatomy and Development, in Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. (eds). Diseases of the Breast. 3rd edition Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. 3.
4. Kırdak T, Paksoy E, Sigirli D, Tasdelen I, Gokgoz S. The effect of distance on the postoperative follow-up of patients with breast carcinoma. Acta chir belg 2008;108:93-7.
5. Egeli U, Cecener G, Tunca B, Tasdelen I. Novel germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Turkish women with breast and/or ovarian cancer and their relatives. Cancer Invest. 2006;24:484-91.
6. Hamzaoğlu O, Özcan U. Türkiye Sağlık İstatistikleri 2006. Birinci Baskı. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2005. 50-58.
7. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007;18: 581-92.
8. Bavbek S. Meme kanserinde prognostik faktörler. İçinde: Topuz E, Aydiner A, Dinçer M (eds). Meme Kanseri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. 72-85.
9. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, Wieand HS. Validation Studies for Models Projecting the Risk of Invasive and Total Breast Cancer Incidence. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1541-8.
10. Heisey R, Pimlott N, Clemons M, Cummings S, Drummond N. Women's views on chemoprevention of breast cancer qualitative study. Can Fam Physician 2006;52:624-5.
11. Bondy ML, Newman LA. Breast cancer risk assessment models applicability to African-American women. Cancer 2003;97:230-5.
12. Hayanga AJ, Newman LA. Investigating the phenotypes and genotypes of breast cancer in women with African ancestry: the need for more genetic epidemiology. Surg Clin Of North Am 2007;87:551-68
13. Goodwin PJ. Management of familial breast cancer risk. Breast Cancer Res Treat 2000;62:19-33.
14. Özdamar SO, Zergeroğlu S. Temel patoloji. İçinde: Kuzey GM (ed). Meme kanseri. Ankara-İstanbul: Güneş Kitabevi; 2007. 723-42.
15. Dalay N. Meme Kanserinin Biyolojik Özellikleri. İçinde: Topuz E, Aydiner A, Dinçer M (eds). Meme Kanseri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. 72-85.

16. Onat H, Bařaran M. Meme Kanseri Risk Faktörleri ve Korunma. İçinde: Topuz E, Aydınler A, Dinçer M (eds). Meme Kanseri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. 90-107.
17. Hery C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol* 2008;19:1187-94.
18. Freitas JrR, Freitas NM, Curado MP, Martins E, Moreira MA, Silva CM. Variations in breast cancer incidence per decade of life (Goiania, GO, Brazil): 16-year analysis. *Cancer Causes Control* 2008;19:681-7.
19. Chavez-MacGregor M, van Gils CH, van der Schouw YT, Monninkhof E, van Noord PA, Peeters PH. Lifetime cumulative number of menstrual cycles and serum sex hormone levels in postmenopausal women . *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:101-12.
20. Gwyn K, Bondy M. Chapter 12 Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. In: Singletary SE, Robb GL, Hortobagyi GN. (eds). *Advanced therapy of breast disease*. 2nd edition Canada: BC Decker Inc; 2004. 747-749.
21. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology results of the Iowa women's health study. *JAMA* 1999;281:2140-1.
22. Gierach GL, Vogel VG. Chapter 2 Epidemiology of Breast Cancer. In: Singletary E, Robb GL, Hortobagyi GN. (eds). *Advanced Therapy of Breast Disease*. 2nd edition Canada: BC Decker Inc; 2004. 66-67.
23. Tavassoli FA. Chapter 2 Prognostic Indicators. In: Tavassoli FA. (ed). *Pathology of the Breast*. 2nd edition. Hong Kong: Mc Graw-Hill Company; 1999. 37.
24. Taşdelen İ. Duktal karsinom in situ ve lobüler karsinom insitu'da cerrahi yaklaşımlar. İçinde: Engin K, Çetintaş SK. (eds). *Meme Kanseri*. Bursa: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. 223-32.
25. Tuzalı S. Memenin Malign Tümörlerinin Patolojik Özellikleri. İçinde: Topuz E, Aydınler A, Dinçer M (eds). *Meme Kanseri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. 242-259.
26. Wood WC, Muss HB, Salin LJ, Olopade OI. Chapter 33 Cancer of the Breast. Section 2 Malign Tumors of the Breast. In: Devita VT, Hellman JS, Rosenberg SA. (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2007.
27. Chun J, El-Tamer M, Joseph KA, Ditkoff BA, Schnabel F. Predictors of breast cancer development in a high-risk population. *Am J Surg* 2006; 192: 474-7.
28. Tolunay ř. Meme Kanserinin Patolojik Sınıflaması ve Histopatolojik Subtipler İçinde: Engin K, Çetintaş SK (eds). *Meme Kanseri*. Bursa: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. 169-179.
29. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2007;111:541-7.
30. Li CI, Daling JR, Malone KE, et al. Relationship between established breast cancer risk factors and risk of seven different histologic types of

invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:946-54.

31. Taghian AG, Jeong JH, Mamounas EP, et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2006; 24:3927-32.

32. Egehan İ. Meme Kanserinde Klinik Prognostik Faktörler İçinde: Engin K, Çetintaş SK (eds). *Meme Kanserleri*. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005. 207-11

33. Fodor J, Polgár C, Major T, Németh G. Locoregional failure 15 years after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation the significance of tumor size. *Strahlenther Onkol* 2003;179:197-202.

34. Truong PT, Olivotto IA, Kader HA, Panades M, Speers CH, Berthelet E. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61: 1337-47.

35. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:309-30.

36. Woo CS, Silberman H, Nakamura SK, et al. Lymph node status combined with lymphovascular invasion creates a more powerful tool for predicting outcome in patients with invasive breast cancer. *Am J Surg* 2002;184:337-40.

37. Tolunay Ş. Meme Kanserinde Patolojik Prognostik Faktörler İçinde: Engin K, Çetintaş SK (eds). *Meme Kanserleri*. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005. 201-6.

38. Ahlin C, Aaltonen K, Amini RM, Nevanlinna H, Fjallskog ML, Blomqvist C. Ki67 and cyclin A as prognostic factors in early breast cancer. What are the optimal cut-off values? *Histopathology* 2007;51: 491-8.

39. Crosier M, Scott D, Wilson RG, Griffiths CD, May FE, Westley BR. Differences in Ki67 and c-erbB2 expression between screen-detected and true interval breast cancers. *Clin Cancer Res* 1999;5:2682-8.

40. Buxant F, Anaf V, Simon P, Fayt I, Noël JC. Ki-67 immunostaining activity is higher in positive axillary lymph nodes than in the primary breast tumor. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75:1-3.

41. van Slooten HJ, van der Vijver MJ, van der Velde CJH, van Dierendonck JH. Loss of bcl-2 in invasive breast cancer is associated with high rates of cell death, but also with increased proliferative activity. *British Journal of Cancer* 1998;77:789-96.

42. Tan PH, Bay BH, Yip G, et al. Immunohistochemical detection of Ki67 in breast cancer correlates with transcriptional regulation of genes related to apoptosis and cell death. *Mod Pathol* 2005;18:374-81.

43. Tolaney SM, Winer EP. Follow-up care of patients with breast cancer. *The Breast* 2007;16:45-50.
44. Viale G. Pathological definitions of invasion, metastatic potential and responsiveness to targeted therapies. *Breast* 2007;16:55-8.
45. Kauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis* 2005-2006;23:9-15.
46. Rock CL, Flatt SW, Laughlin GA, et al. Reproductive steroid hormones and recurrence-free survival in women with a history of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:614-20.
47. Trichopoulos D, Adami HO, Ekblom A, Hsieh CC, Laggiou P. Early life events and conditions and breast cancer risk: from epidemiology to etiology. *Int J Cancer* 2008;122:481-5.
48. Saeki T, Sano M, Komoike Y, et al. No increase of breast cancer incidence in Japanese women who received hormone replacement therapy: overview of a case-control study of breast cancer risk in Japan. *Int J Clin Oncol* 2008;13:8-11.
49. Bilgel N. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi, İçinde: Engin K (ed). *Meme Kanserleri*. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005. 69-73.
50. Boughey JC, Buzdar AU, Hunt KK. Recent advances in the hormonal treatment of breast cancer. *Curr Probl Surg* 2008;45:13-55.
51. Ursin G, Bernstein L, Wang Y, et al. Reproductive factors and risk of breast carcinoma in a study of white and African-American women. *Cancer* 2004;101:353-62.
52. Gadducci A, Biglia N, Sismondi P, Genazzani AR. Breast cancer and sex steroids: critical review of epidemiological, experimental and clinical investigations on etiopathogenesis, chemoprevention and endocrine treatment of breast cancer. *Gynecol Endocrinol*. 2005;20: 343-60.
53. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone Replacement Therapy in Relation to Breast Cancer. *JAMA* 2002;287: 734-41.
54. Uras C. Erken Evre Meme Kanserlerinde Cerrahi Tedavi İçinde: 1. Ulusal Meme Kanseri Konsensus Toplantısı; 2006. 67-70.
55. Newman LA, Mamounas EP. Review of Breast Cancer Clinical Trials Conducted by the National Surgical Adjuvant Breast Project. *Surg Clin North Am* 2007;87:279-305.
56. Çetintaş SK. Erken Evre Meme Kanserinde Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Radyoterapi, İçinde: Engin K (ed). *Meme Kanserleri*. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005. 253-70.
57. Brenin DR. Management of the Palpable Breast Mass, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds). *Diseases of The Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. 33-46.
58. Chang JC, Hilsenbeck SG. Prognostic and Predictive Markers, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds). *Diseases of The Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. 33-46.
59. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N et al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; baskıda.

60. Truong PT, Olivotto LA, Speers CH, Wai E, Berthelet E, Kader HA. Positive Margin Is Not Always An Indication For Radiotherapy After Mastectomy In Early Breast Cancer. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:797-804.
61. Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma cancer 2004;100:1823–32.
62. Morrow M, Harris JR. Local Management of Invasive Cancer: Breast, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds). *Diseases of The Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. 719-84.
63. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000;18:1668-75.
64. Maalej M, Hentati D, Messai T, et al. Breast cancer in Tunisia in 2004: a comparative clinical and epidemiological study. *Bull Cancer* 2008;95:5-9.
65. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:25–38.
66. Braun M, Flucke U, Debold M, et al. Detection of lymphovascular invasion in early breast cancer by D2-40 (podoplanin): a clinically useful predictor for axillary lymph node metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 112:503-11.
67. Gruber G, Cole BF, Castiglione-Gertsch M, et al. Extracapsular tumor spread and the risk of local, axillary and supraclavicular recurrence in node-positive, premenopausal patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1393-401.
68. Fehm T, Mau H, Gebauer S, et al. Prediction of axillary lymph node status of breast cancer patients by tumorbiological factors of the primary tumor. *Strahlenther Onkol* 2005;181:580-6.
69. Bader AA, Tio J, Petru E, et al. T1 breast cancer: identification of patients at low risk of axillary lymph node metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:11–7.
70. Chow LW, Loo WT, Wai CC, Lui EL, Zhu L, Toi M. Study of COX-2, Ki67, and p53 expression to predict effectiveness of 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide with celecoxib treatment in breast cancer patients. *Biomed Pharmacother* 2005;51:298-301.
71. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Proliferation and apoptosis as markers of benefit in neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1024-30.

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimliğimi tüm yönleri ile geliőtirmem ve cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup, yetiőtmemde emeği geçen tüm Genel Cerrahi A.D. öğretim üyelerine, birlikte çalıőtıđım asistan arkadaşlarıma ve sağlık personeline ayrıca Uludağ Üniversitesi Proje Araştırmaları Fonuna, tez danıőtman hocam Prof. Dr. İsmet Taőtdelen ve tez çalıőtmam sırasında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Halil Özgüç, Prof. Dr. Őahsine Tolunay, Yrd. Doç. Dr. Őaduman Balaban Adım, Uzm. Dr. Bülent Eren, Uzm. Dr. Őehime G. Temel, Doç. Dr. İlker Ercan, Uzm. Güven Özkaya ve Ayőt Akbaőt'a sonsuz teőtekkürlerimi sunarım.

Bu 5 yıllık zor süreçte her zaman yanımda olup bana destek olan çok sevgili aileme ve eőtime teőtekkür ederim.

Dr Ela PAKSOY ŞENOL

ÖZGEÇMİŞ

9 Ocak 1978 yılında Konya'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi sırasıyla Çanakkale, Osmaniye ve Konya'da tamamladım. 1 Ekim 1994 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesinde öğrenimime başladım. 31 Temmuz 2000 yılında mezun oldum. 2001-2003 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalıştım. 2003 Eylül dönemi tıpta uzmanlık sınavı sonrasında 22 Ekim 2003'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalına'da uzmanlık eğitimime başladım.