



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ HASTALARINDA İNFLAMATUAR VE NUTRİSYONEL PARAMETRELERLE PATOLOJİK TAM YANITIN İLİŞKİSİ

Dr. Ali Can Memiş

İSTANBUL/2025





T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ HASTALARINDA İNFLAMATUAR VE NUTRİSYONEL PARAMETRELERLE PATOLOJİK TAM YANITIN İLİŞKİSİ

Dr. Ali Can Memiş

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadem Arslan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamın her aşamasında desteğini ve güvenini hissettiğim, bilgisi ve tecrübeleriyle kapısı bize her zaman açık olan kıymetli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Kadem Arslan'a,

Asistanlık eğitimim süresince deneyim ve birikimlerinden yararlandığım, bizleri eğiten ve destekleyen hocalarım sayın Prof. Dr. Beyza Macunluoğlu Atakan'a, sayın Prof. Dr. Umut Safer'e, sayın Prof. Dr. Alparslan Tanoğlu'na,

Tez çalışmamda ihtiyacım olan her konuda her zaman destek olan tez yardımcı danışmanlarım Uzm. Dr. Akif Doğan'a, Uzm. Dr. Nurullah İlhan'a, Uzm Dr. Nalan Turan Güzel'e,

Asistanlık eğitimimde bana iç hastalıklarını sevdiren, mesleğimin tüm zorluklarına göğüs germeyi bana öğreten, iş hayatındaki disiplinlerini örnek aldığım Uzm. Dr. Sultan Gözde Temiz'e, Uzm. Dr. Güngör Sitar'a, Uzm. Dr. Sena Yazıcı Alcan'a ve Uzm. Dr. Süleyman Baş'a,

Asistanlık sürecimde bana arkadaşlık eden eş kıdemlerim Dr. Mehmet Cengiz Siyer'e, Dr. Güven Yumrutepe'ye, Dr Necip Okan Özaydın'a ve tüm bu zorlu süreçte moral ve destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarım Zeynep Karademir'e ve Ahmet Fürkan Çetin'e,

İyi bir hekim olmaktan önce, iyi bir insan olmanın ne demek olduğunu en iyi şekilde öğrendiğim, evlatları olmaktan gurur duyduğum, tüm kararlarımın en büyük destekçileri sevgili aileme,

Ve en çok da bugünlere gelmemde katkısı sonsuz olan, azmine, duruşuna sabrına hayran olduğum, savaşçı ruhuyla asla pes etmeyen ve ikinci kez de meme kanserini yenecek olan ilk öğretmenim, canım annem Sevgi Memiş'e,

Sonsuz minnetimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali Can Memiş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLO DİZİNİ vi
ŞEKİL DİZİNİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. MEME VE AKSİLLA ANATOMİSİ…….....3
2.2. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ……...5
2.3. MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ……..6
2.4. MEME KANSERİNDE SEMPTOMLAR VE KLİNİK BULGULAR….....10
2.5. MEME KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ……..11
2.6. MEME TÜMÖRLERİNDE HİSTOLOJİ VE PATOLOJİ……...13
2.7. MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER SINIFLANDIRMA……..14
2.8. MEME KANSERİNİN EVRELENDİRMESİ……..15
2.9. MEME KANSERİNİN TEDAVİSİ……..23
2.10. NAKT SONRASI TEDAVİ YANITINI DEĞERLENDİRME VE PATOLOJİK
TAM YANIT KAVRAMI……...28
2.11. MEME KANSERİNDE PREDİKTİF VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER……...30
2.12. NÖTROFİL VE LENFOSİT ORANI (NLR) VE
PLATELET LENFOSİT ORANI (PLR)…….33
2.13. PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS (PNİ)…….....34
2.14. CONTROLLİNG NUTRİTİONAL STATUS (CONUT)……..34
2.15. YAYGIN KANSER İNFLAMASYON İNDEKSİ (ALİ)……..35
3. GEREÇ VE YÖNTEM 36
4. BULGULAR 37
5. TARTIŞMA 57
6. SONUÇLAR 66

KAYNAKLAR 69
ÖZGEÇMİŞ 83
EKLER……...85

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACR : Amerikan Radyoloji Koleji

AI : Aromataz inhibitörleri

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ALİ : Yaygın kanser inflamasyon indeksi

BI-RADS : Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi

BNI : Bağımsız bölgesel nodal ışınlama

BRCA : Breast Cancer Gene

CONUT : Controlling Nutritional Status

DCIS : İn situ duktal karsinom

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

E2 : Estradiol

ER : Östrojen reseptörü

FDG-PET : Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

FSH : Folikül uyarıcı hormon

GSK : Genel sağ kalım süresi

HB : Hemoglobin

HDL-K : Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

HER2 : İnsan epidermal büyüme faktörü

HR : Hormon reseptörü

HSK : Hastalıksız sağ kalım süresi

IHC : İmmünhistokimya

KHDAK : Metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

Kİ-67 : Kiel 67 antijeni

LCIS : İn situ lobüler karsinom

LDH : Laktat Dehidrogenaz

LDL-K : Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

MKC : Meme koruyucu cerrahi

MR : Manyetik rezonans görüntüleme

NAKT : Neoadjuvan kemoterapi

NCCN : Clinical Practice Guidelines in Oncology

NK : Natural Killer

NLR : Nötrofil lenfosit oranı

OA : Over ablasyonu

OFS : Ovaryan fonksiyon supresyonu

PD-1 : Programlanmış Hücre Ölüm Proteini 1

pCR : Patolojik tam yanıt

PET-CT : Pozitron emisyon tomografisi

PLR : Trombosit lenfosit oranı

PNI : Prognostik Nutrisyonel İndeks

PR : Progesteron Reseptörü

RCB : Residual Cancer Burden İndex

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

SISH : Silver in situ hybridization

SPECT : Single-photon emission computed tomography

SPSS : Statistical Package fort he Social Sciences

Tc99m : Technetium-99m

TG : Trigliserid

TGF : Transforming growth factor

TK : Total Kolesterol

TMRT : Adjuvan tüm meme radyoterapisi

TNM : Tümör Lenf Nodu Metastaz Evrelemesi

US : Ultrasonografi

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VKİ : Vücut kitle indeksi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: BI-RADS Değerlendirme Kategorileri

Tablo 2: Meme Karsinomlarının Sınıflandırması

Tablo 3: Primer Tümör (T) Evrelemesi

Tablo 4: Bölgesel Lenf Nodları (N) - Klinik Evrelemesi

Tablo 5: Bölgesel Lenf Nodları (N) - Patolojik Evrelemesi

Tablo 6: Uzak Metastaz (M) Evrelemesi

Tablo 7: TNM Evre Gruplaması

Tablo 8: NAKT sonrası patolojik yanıt sınıflandırma sistemleri

Tablo 9: Beslenme Durumunu Kontrol Etmek İçin Puanlama Sistemi (CONUT)

Tablo 10: Çalışma grubunun demografik, antropometrik, kan grubu, alışkanlık, aile öyküsü özellikleri

Tablo 11: Çalışma grubunun komorbid hastalıkları

Tablo 12: Çalışma grubunun meme kanseri özellikleri

Tablo 13: Çalışma grubunun meme kanserinin hormon reseptör özellikleri

Tablo 14: Çalışma grubunun tedavi durumları

Tablo 15: Çalışma grubunun patolojik yanıtlarının değerlendirilmesi

Tablo 16: Çalışma grubunun NAKT öncesi laboratuvar parametreleri

Tablo 17: Çalışma grubunun operasyon öncesi laboratuvar parametreleri

Tablo 18: Çalışma grubunun lipit profili ve CONUT skorunun değerlendirilmesi

Tablo 19: Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre demografik özellikleri

Tablo 20: Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre komorbid hastalıkları

Tablo 21: Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre meme kanserinin özellikleri

Tablo 22: Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre meme kanserinin hormon reseptör özellikleri

Tablo 23: Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre tedavi durumları

Tablo 24: Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre NAKT öncesi laboratuvar parametreleri

Tablo 25: Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre operasyon öncesi laboratuvar parametreleri

Tablo 26: Çalışma grubunun tedavi yanıtına göre lipit profili ve CONUT skorunun değerlendirilmesi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Memenin anatomisinin sagittal ve tanjensiyel kesiti

Şekil 2: Memenin arteriyel beslenmesi

Şekil 3: Memenin lenfatik drenajı

ÖZET

Amaç: Meme kanserinde etkili bir tedavinin sağlanmasında en önemli parametre neoadjuvan kemoterapi (NAKT) sonrası elde edilen patolojik tam yanıttır. Ancak neoadjuvan kemoterapiye yanıtı öngörebilen klinik ve patolojik parametreler hala net olarak ortaya konabilmiş değildir. Çalışmamızda, ucuz ve kolay ulaşılabilen inflamatuar ve nutrisyonel beliteçlerle patolojik tam yanıt (pCR) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı. Bu parametrelerin patolojik tam yanıtı öngördürücü etkilerinin değerlendirilmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Polikliniği'ne Aralık 2022-Aralık 2024 tarihleri arası başvuran 18 yaş üstü, NAKT almış lokal ileri evre kadın meme kanseri hastaları çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, antropometrik ölçümleri, komorbiditeleri, kan grupları, menopoz durumları, aldığı kemoterapi rejimleri, tümör histopatolojk özellikleri Tıbbi Onkoloji arşivindeki hasta dosyalarından kaydedildi. Hasta grubu patolojik tam yanıt olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların kemoterapi öncesi ve operasyon öncesi olmak üzere nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), prognostik nutrisyonel indeksi (PNİ), yaygın kanser inflamasyon indeksi (ALİ), controlling nutritional status (CONUT) skorları hesaplandı. Bu parametreler patolojik tam yanıt olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırıldı. Elde edilen verilerle istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 73 hasta dahil edildi ve ortalama yaş 52,86±10,85 yıldı. Hastaların 56'sında östrojen reseptörü (ER) pozitifliği, 49'unda progesteron reseptörü (PR) pozitifliği mevcuttu. Ortanca ER değeri %80 (2-95) olarak, ortanca PR değeri %30 (0-70) olarak, ortanca Kiel 67 antijeni (Ki-67) değeri %30 (20-60) olarak saptandı. Çalışmadaki hastaların 28'inde insan epidermal büyüme faktörü (HER2) pozitifliği mevcuttu. 6 hastanın silver in situ hybridization (SISH) testi sonrasında HER2 pozitifliği saptandı. Hastalar basit moleküler alt tiplerine göre

sınıflandırıldığında: 34'ü HER2+ (HR+/-), 31'i HER2 – (HR+) ve 8'i üçlü negatifti. Patolojik yanıt durumlarına göre değerlendirildiğinde; 24'ünde (%32,9) pCR (RCB0) olduğu saptandı. Tam yanıt olmayanlarda MD Anderson skoru ortanca değeri 3,19 (1,79-3,95) saptandı. HER2 pozitifliği olanların ve HER2+ (HR+/-) moleküler alt tipinde olanların patolojik tam yanıt oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002, p=0,001). Tedaviye patolojik tam yanıtı olan hastalarda HER2 hedefli tedavi alanların oranı, tedaviye tam yanıt olmayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,005). Çalışmadaki hastaların patolojik yanıtlarına göre NAKT öncesi ve operasyon öncesi laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. İnflamatuar ve nutrisyonel belirteçler olan NLR, PLR, ALİ, PNİ belirteçlerinin patolojik tam yanıt yani tedaviye yanıt durumu ile anlamlı bir ilişkisi bulunmadı. Hastaların patolojik yanıtları lipit profili ve CONUT skoruna göre değerlendirildiğinde; HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid, CONUT skorunda anlamlı fark saptanmadı. Total kolesterol düzeyinde fark saptandı. Tedaviye yanıtı tam olan hastalarda total kolesterol düzeyi, tedaviye tam yanıt olmayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,024). Tedaviye tam yanıt olan hastalarda sigara kullanım oranı, tedaviye tam yanıt olmayanlara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,046).

Sonuç: Çalışmamızda HER2 pozitif tümörlerde daha yüksek oranda pCR olduğunu ve HER2 hedefli tedavinin başarılı etkisini gösterdik. Bir prognostik faktör olarak sigara kullanımının pCR üzerinde negatif etkide olduğunu gözledik. Çalışmamızda, İnflamatuar ve nutrisyonel belirteçler olan NLR, PLR, ALİ, PNİ ve CONUT skorlaması ile NAKT almış meme kanserli hastalarda pCR arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Total kolesterol düzeyi yüksek olan hastaların, pCR oranının daha fazla olduğunu ortaya bulduk. İlerleyen yıllarda yapılacak daha kapsamlı çalışmalardan elde edilecek sonuçlarla meme kanserli hastalarda total kolesterol düzeyinin baz alındığı yeni prognostik belirteçler oluşturulabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Neoadjuvan kemoterapi, Patolojik tam yanıt, Prognostik nutrisyonel indeks, Yaygın kanser inflamasyon indeks

ABSTRACT

Aim: The most crucial factor in delivering effective treatment for breast cancer is achieving a pathological complete response (pCR) following neoadjuvant chemotherapy. However, the clinical and pathological parameters that can accurately predict this response have not yet been clearly defined. Our study aimed to identify predictors of pCR using inexpensive and easily accessible inflammatory and nutritional markers.

Materials and Methods: The study focused on female patients with locally advanced breast cancer who were 18 years of age or older and received treatment at the Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital Oncology Polyclinic between December 2022 and December 2024. All participants received neoadjuvant chemotherapy. Anthropometric measurements, blood types, comorbidities, chemotherapy regimens, menopausal state, tumor histological features, and demographic data were collected from patient files. The patient group was divided into two groups: those with and without pathological complete response. Before chemotherapy and surgery, we calculated the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), prognostic nutritional index (PNI), advanced lung index (ALI), and controlling nutritional status (CONUT) scores. These parameters were analyzed to compare groups based on the presence or absence of a pathological complete response.

Results: The study involved 73 patients with a mean age of 52.86 ± 10.85 years. Among the patients, 56 were positive for estrogen receptors (ER), and 49 were positive for progesterone receptors (PR). The median ER value was 80% (2-95), while the median PR value was 30% (0-70). The median antigen Kiel 67 (Ki-67) value was 30% (20-60). Additionally, 28 patients tested positive for the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). HER2 positivity was confirmed in 6 patients following the silver in situ hybridization (SISH) test. Based on their molecular subtypes, the classification revealed that 34 patients were HER2 positive (HR+/-), 31 were HER2 negative (HR+), and 8 were triple negative. When evaluating the pathological response status, it was found that 24 patients (32.9%)

achieved a pCR (RCB0). The median MD Anderson score for those without a complete response was 3.19 (1.79-3.95). The rate of achieving a pCR was significantly higher among patients with HER2 positivity and HER2+ (HR+/-) molecular subtype (p=0.002, p=0.001). The number of patients who received a pCR after HER2-targeted therapy was significantly higher than those who did not (p=0.005). This difference was statistically significant. When examining the laboratory parameters before neoadjuvant chemotherapy and before surgery, no significant differences were found based on the pathological responses of the patients in the study. The inflammatory and nutritional markers, including the prognostic nutritional index (PNI), advanced lung index (ALI), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-lymphocyte ratio (PLR), did not significantly correlate with the pCR, which measures the efficacy of the treatment. Furthermore, when assessing patients' pathological responses to their lipid profiles and the CONUT score, no significant differences were detected in HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, or the CONUT score. However, a significant difference was noted in total cholesterol levels: patients exhibiting a pCR to treatment had higher total cholesterol levels than those who did not (p=0.024). This finding was statistically significant. Additionally, patients who achieved a pCR to treatment had significantly lower smoking rates than those who did not, and this was statistically significant (p=0.046).

Conclusion: In our study, we showed a higher rate of pCR in HER2-positive tumors and the successful effect of HER2-targeted therapy. We observed that smoking as a prognostic factor has a negative effect on pCR. In our study, no significant relationship was found between the inflammatory and nutritional markers NLR, PLR, ALI, PNI, and CONUT scores and pCR in breast cancer patients who received NAKT. We found that patients with high total cholesterol levels had a higher pCR rate. New prognostic markers based on total cholesterol levels can be created in breast cancer patients with the results obtained from more comprehensive studies to be conducted in the coming years.

Key Words: Advanced lung index, Breast cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Pathological complete response, Prognostic nutritional index,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve küresel bir halk sağlığı problemidir. Kadınlarda ölümcül kanser listesinin en başında olması nedeniyle erken teşhisi ve tedavisi büyük önem taşır (1). Neoadjuvan kemoterapi (NAKT), meme kanserinde preoperatif dönemde verilen sistemik tedavi biçimidir. Bu tedavinin temel amacı tümörü küçülterek meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamaktır. Ayrıca tedaviye yanıtın ve başarı durumunun değerlendirilebilmesini sağlar, genel sağ kalımı (GSK) artırır (2). Lokal ileri meme kanseri, Tümör Lenf Nodu Metastaz Evrelemesi (TNM) evrelemesine göre evre 2B (T3N0), 3A, 3B, 3C meme kanserlerini içerir. Bu grup hastalarda başlangıç tedavisi olarak öncelikle cerrahi yerine, NAKT önerilmektedir (3).

Patolojik tam yanıt (pCR) kavramı NAKT alan hastaların tedavi yanıtının belirlenmesi için oluşturulmuştur ve patolojik yanıt derecelerini değerlendiren birçok sınıflandırma sistemi mevcuttur. Bunların büyük bir kısmı patolojik tam yanıt için memede ve koltuk altı lenf düğümlerinde rezidü tümör bulunmamasını gerektirse de bazı sistemler yalnızca memedeki yanıtı değerlendirir (4). Bu yanıtın değerlendirilmesini sağlayan Residual Cancer Burden İndex'i (RCB) de önemli histopatolojik özellikleri kullanarak NAKT sonrası rezidüel hastalık durumunu inceler ve klinik progresyon hakkında bilgi vererek tedavi değişimi imkânı sağlayabilir (5).

İnflamasyon ve kanser birbirileriyle ilişki içerisindedir. Kanser inflamasyona yol açan bir durumdur. Kronik inflamasyon da bazı kanserlerin gelişiminde yer alır (6). Nötrofil, lenfosit ve platelet gibi değerler inflamatuar yanıtta rol oynarlar. İnflamasyonu başlatan bir durum geliştiğinde, nötrofiller yükselirken lenfositler azalır. Periferik kandan bakılan ve inflamatuar yanıtla yakından ilişkili nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve platelet lenfosit oranı (PLR) gibi belirteçler farklı tümörlerde

kemoterapi yanıtını tahmin etme, GSK'ı öngörmede kullanılmıştır. Örneğin NLR; kas invazyonu olan mesane kanserinde prognostik faktör olarak ilişkilendirilirken, PLR'nin meme kanserinde NAKT'e yanıt ile ilişkisi incelenmiştir (7,8).

Günümüzde, albümin ile lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) skoru son zamanlarda farklı hasta gruplarında sıklıkla çalışılmaktadır. Birçok kanser çeşidinde prognostik açıdan öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca beslenme durumunu kontrol etme (CONUT:Controlling Nutritional Status) skoru, yetersiz beslenmeyi saptamak için kullanılan basitleştirilmiş bir beslenme indeksidir. Serum albümin, toplam kolesterol düzeyleri ve toplam lenfosit sayımı kullanılarak hesaplanır. Bazı kanserlerde prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (9).

Vücut kitle indeksinin (VKİ) çeşitli kanserlerde kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Yaygın kanser inflamasyon indeksi (ALİ) ise son zamanlarda çalışmalarda kullanılmaya başlanan yeni bir belirteçtir. VKİ, serum albümin düzeyi ve NLR ile hesaplanır (ALİ = VKİ × ALB/NLR) (11). Bu indeks hem inflamasyon hem de beslenme durumu hakkında bize fikir verir. Şu anda, bazı çalışmalar ALİ'nin hepatoselüler karsinom, kolanjiyokarsinom, pankreas karsinomu ve B hücreli lenfoma dahil olmak üzere birçok kanserin sağ kalımını tahmin edebileceğini bildirmiştir. (12,13,14). Meme kanserinin bu indeks ile ilişkisi üzerine literatürde sadece bir çalışma mevcuttur (15).

Başarılı bir tedavi ve genel sağkalımın sağlanmasında en önemli parametre NAKT sonrası elde edilen pCR'dir. Ancak NAKT'e yanıtı öngörebilen klinik ve patolojik parametreler hala net olarak ortaya konabilmiş değildir. NAKT ile tedavi edilen hastalar, NAKT almayan hastalara göre farklı zorluklar oluşturur. (Meme ve aksilla lenf nodu örneklerinin değerlendirilmesi gibi.)

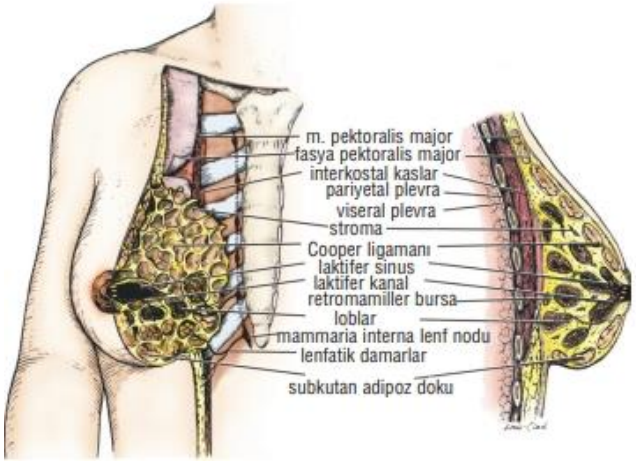
Bu çalışmada NAKT almış meme kanserli hastalarda; inflamatuar ve nutrisyonel indekslerin, tanı anındaki klinik ve patoloji verileriyle, uygulanan tedavi rejimleriyle pCR arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Bu parametreler ile pCR'yi öngörücü ucuz ve kolay ulaşılabilen belirteçleri bulmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME VE AKSİLLA ANATOMİSİ

2.1.1. Meme Anatomisi

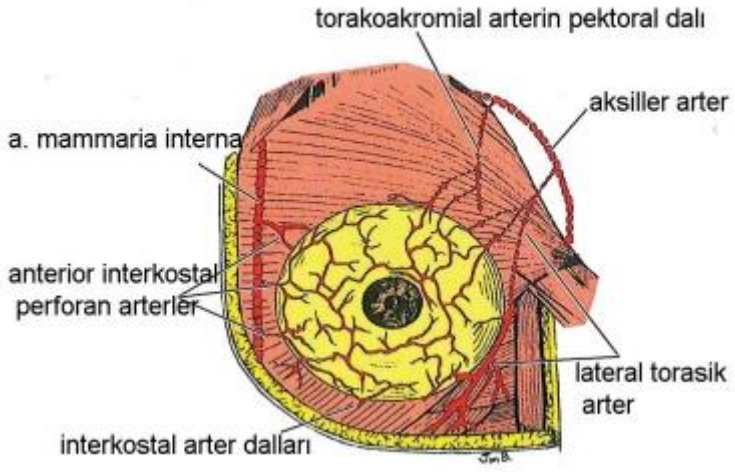
Meme dokusu adipoz doku olarak da bilinen yağ dokusundan oluşur. Her kadın memesi 12 ile 20 lobdan oluşur ve bu loblar da kendi içlerinde küçük lobüllere ayrılır. Bu lob ve lobülleri birbirine bağlayan süt kanalları vardır . Meme dokusu sinirler, kan damarları, lenfatik kanallar ve lenf nodları ile beslenir. Lobüller arasında uzanım gösteren, cilt ile derin fasya arasına yerleşmiş Cooper ligamanları mevcuttur. Bu ligamanlar destek görevi sağlayan bağ dokusu uzantılarıdır. Olgun erişkin memesi dikey eksende 2. ve 6.kotlar arasında bulunur. Yatay eksende ise sternal kenar ile orta aksiller çizgi arasındadır. Meme ayrıca, Spence'nin aksiller kuyruğu olarak adlandırılan doku ile ön aksiller katlantı üzerinden laterale doğru uzanır. Memenin posterior yüzeyi pektoralis major, rektus abdominis, eksternal oblik ve serratus anterior kaslarının fasyalarının bir bölümü üzerinde bulunur. Memenin üst dış kadranının doku hacmi diğer kadranlara göre çok daha büyüktür. Biçimsel olarak dışa doğru çıkıntılı, koniktir (16). (Şekil 1)



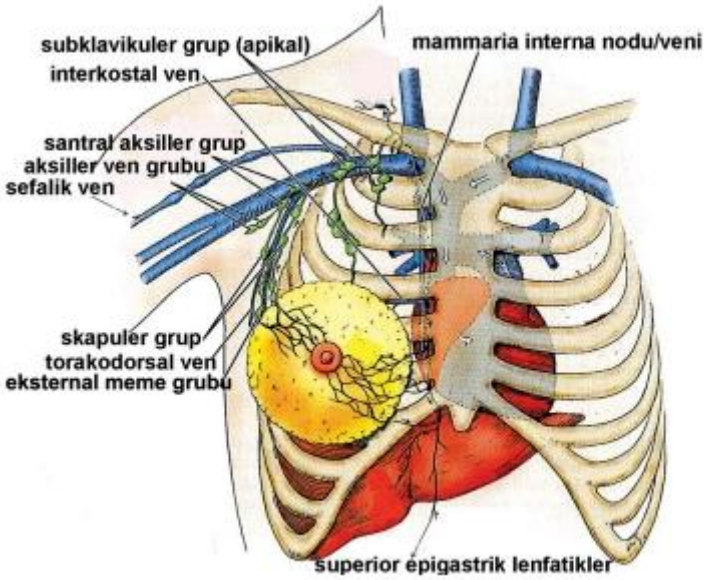
Şekil 1. Memenin anatomisinin sagittal ve tanjensiyel kesiti (17)

İnternal mammarian arter tarafından memenin ana beslenmesi sağlanır. Yaklaşık 1/3 ‘lük bir kısım ise (özellikle üst dış kadran) lateral torasik arterler tarafından sağlanır (16). (Şekil 2) Memenin lenfatik drenajı başlıca aksiller lenf nodlarına olur; küçük bir bölümün drenajı da internal mammarian lenf nodları ile olur . (Şekil 3) Meme başı, meme ucu ve areola, esas olarak üçüncü ila beşinci interkostal sinirlerin ön kutanöz dalları ve yan kutanöz dalları tarafından innerve edilir. Dördüncü interkostal sinirin anterior ve lateral kutanöz dalı meme derisinin, meme ucu ve areola kompleksinin en geniş yüzey alanını innerve eder (17).

Memenin gelişimi ve işlevi, progesteron, östrojen prolaktin ve oksitosin gibi hormonların etkisiyle ortaya çıkar. Östrojen, süt kanallarının gelişimini etkilerken, progesteron alveoller olarak bilinen sekretuvar hücrelerin gelişimini destekler. Prolaktin ve oksitosin ise süt üretimi ve salınımında görev alır (18). Arteriyel ve venöz kan akışı, sinirsel innervasyon ve lenfatik drenajın bütüncül çalışması, memenin sağlıklı işlevini destekler ve hastalıkların anlaşılmasında temel oluşturur.



Şekil 2. Memenin arteriyel beslenmesi (17)



Şekil 3. Memenin lenfatik drenajı (17)

2.1.2 Aksilla Anatomisi

Aksilla, koltuk altı bölgesi olarak da bilinen, üst ekstremite ile göğüs duvarı arasındaki bölgedir. Aksillanın sınırlarınu üç ana duvar çizer. Anterior duvar, pektoralis major ve pektoralis minor kasları tarafından oluşturulur ve bu kaslar, göğsün ön yüzeyinde yer alır. Posterior duvarı, subskapularis, latissimus dorsi ve teres major kasları oluşturur. Bu kaslar, sırtın alt kısmında yer alır ve omuz hareketlerine katkıda bulunurlar. Medial duvar, toraksın lateral yüzeyleri ve bu yüzeyleri örten interkostal kaslar tarafından oluşturulur. Aksilla içerisinde, brakial pleksus ve onun dalları, aksiller arter ve aksiller ven bulunur (19).

Lenfatik sistem açısından, aksilla özellikle meme kanserinin gelişiminde etkisi büyüktür. Meme dokusundan gelen lenfatik drenaj büyük ölçüde aksiller lenf düğümlerine doğru gerçekleşir ve bundan dolayı aksiller lenf düğümleri, meme kanserinin yayılma potansiyeli açısından önemli bir gösterge olarak kabul edilir (20).

2.2. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme karsinomu, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 verilerine dünya genelinde kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanser tipidir. 2020 yılında 2,3 milyon insan meme kanseri tanısı almış ve dünya genelinde 685 000 kişi

meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Tüm kanser vakalarının %11,7'sini oluşturarak akciğer kanserini de geride bırakmış ve tüm kanserler arasında en sık görülen kanser olmuştur. Kadınlarda meme kanseri, 4 kanser vakasından 1'inden ve 6 kanser ölümünün 1'inden sorumludur. 110 ülkede kadınlar arası kanser mortalitesinde ilk sırada yer almaktadır. Meme kanseri insidansı coğrafi olarak değişkenlik göstermekte olup en yüksek oran Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'dadır (21).

Her ülkenin kendi meme kanseri insidansını oluşturması önemlidir. Ülkemizde de bununla ilgili Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2019 verileri mevcuttur. Türkiye'de kadın meme kanseri görülme sıklığı 46/100.000'dir. Kadınlarda görülen her 4 kanserden biri meme kanseridir ve 15-49 yaş grubu meme kanseri vakalarının %42'sini oluşturmaktadır. (22)

2.3. MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

2.3.1. Yaş

Yaşla birlikte meme kanserine yakalanma riski doğru orantılıdır. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veri tabanından alınan veriler değerlendirilerek, 2013-2015 yılları arasında ABD'de meme kanseri olan kadınların yaşları incelenmiştir. Bu değerlendirmeye göre bir kadının yaşa göre meme kanserine yakalanma olasılığı 0-49 yaş arası %2 iken 70 yaş üstünde bu olasılık %7'dir (23).

Ülkemizde de meme kanseri sıklığının yaş ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Buna göre meme kanseri sıklığının 50 yaşına kadar ciddi bir şekilde artış gösterdiği, bu artışın 45-49 yaş grubunda zirveye ulaştığı (%17), daha sonra azalarak 65-69 yaş arasında %7,6'ya düştüğü, 70 yaşından sonra ise yeniden %10'a yükseldiği görülmüştür (24).

2.3.2. Cinsiyet

Meme kanseri erkek cinsiyette oldukça nadir görülürken, kadın cinsiyette erkeklere göre 100 kat sıktır. ABD'de her yıl 280.000'den fazla kadına invaziv meme kanseri tanısı konulurken, erkeklerde her yıl bu sayı 3.000'den azdır (25).

2.3.3. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

VKİ, bir kişinin vücut ağırlığının (kilogram cinsinden) boyunun karesine (metre cinsinden) bölünmesiyle hesaplanır. VKİ'ye göre aşırı kilolu veya obez olmak, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, uyku apnesi ve belirli kanserler gibi birçok hastalık için risk oluşturur. Ancak VKİ ile ilişkili meme kanseri riski kadınlarda menopoz durumuna göre farklılık gösterir. Postmenopozal kadınlarda yüksek VKİ ve/veya perimenopozal kilo alımı daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (26).

Menopoz sonrası meme kanseri ile yüksek VKİ arasındaki ilişkinin; adipoz dokudaki östrojen öncüllerinin, östrojene periferik dönüşümü sonrası östrojen düzeyinin yükselmesi ile oluştuğu düşünülmektedir. Bireyin vücut yağ yüzdesinin de meme kanseri riski ile ilişkisi mevcuttur. Normal VKİ'ye sahip kadınlar arasında bile vücut yağ yüzdesi fazla olanların meme kanserine yakalanma riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (27). Ayrıca hiperinsülinemi durumu da bu riskin artışına katkıda bulunuyor olabilir (28).

Premenopozal kadınlarda ise durum tam tersidir. Artmış VKİ özellikle erken yetişkinlikte daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilidir. 758.592 premenopozal kadından toplanan verilerin kullanıldığı çok merkezli bir analizde, 18 ila 24 yaş arasındaki kadınlar değerlendirilmiştir. Buna göre, VKİ 35 ve üstünde olanların, VKİ 17'nin altında olanlara göre 4,2 kat daha riskli olduğu gösterilmiştir (29).

2.3.4. Uzun Boy

Uzun boy hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda meme kanseri riski ile ilişkilidir. Bir çalışmada, 175 cm'den daha uzun olan kadınların, 160 cm'den daha kısa olanlara göre meme kanseri geliştirme olasılığı %20 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (30).

2.3.5. Dens Meme Dokusu

Meme dokusunun yoğunluğu, bez ve bağ doku (parankim) ile yağ dokusu arasındaki göreceli miktarı yansıtır. Mamografik olarak yoğun meme dokusuna sahip olan kadınlar benzer yaşta olan daha az veya hiç yoğun dokusu olmayan kadınlara göre meme kanserine yakalanma açısından daha risklidir (31).

2.3.6. Benign Meme Hastalığı

Benign meme lezyonları klinik, morfolojik ve biyolojik olarak heterojendir ve değişkenlik gösterse de invaziv meme kanseri gelişimi riskinin artırabilir. Bu lezyonlar, premalign lezyonlar yerine risk faktörü olarak kabul edilir. Çünkü sonradan gelişen kanserler, atipinin olduğu bölgede olmak zorunda değildir ve diğer meme de görülebilir (32).

2.3.7. Hormon Aracılı Risk Faktörleri

2.3.7.1 Endojen Östrojen

Menapoz durumundan bağımsız olarak yüksek endojen östrojen seviyeleri meme kanseri riskini artırır (Özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanseri) (33).

2.3.7.2. Hormon Replasman Tedavisi

Hormon replasman tedavileri artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Uterus patolojisi olmayan kadınlarda kombine östrojen/progesteron replasmanının daha sonraki ER-pozitif meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada postmenopozal kadınlarda kombine östrojen/progesteron replasmanının meme kanserini anlamlı olarak artırdığı saptanmıştır (34).

2.3.7.3. Kombine Oral Kontraseptifler

Meme kanseri gelişiminde kombine oral kontraseptiflerin etkisi üzerine farklı görüşler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda kombine oral kontraseptiflerin mevcut kullanım zamanında veya yakın zamanda kullanılmasıyla geçici olarak risk artmaktadır, ancak bu ilişki, ilacın bırakılmasından sonraki iki ila beş yıl içinde ortadan kaybolmuştur (35).

2.3.7.4. Erken Menarş ve Geç Menapoz

Menarş ve menopoz, sırasıyla over ile ilgili endokrin aktivitenin başlangıcı ve sonlanması demektir. Erken menarş ve geç menopozun, kadınların meme kanseri geliştirme riskini artırdığı bilinmektedir (36).

2.3.7.5 Doğum

Erken gebelik ve multiparitenin meme kanseri riskini azalttığı, yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Danimarka'da 14421 kadın üzerinde bir çalışmada, doğum sayısı arttıkça meme kanseri riskinin %7 azaldığı ve en düşük riskin 6 veya daha fazla doğum yapmış kadınlarda olduğu tespit edilmiştir (37).

2.3.8 Ailesel ve Genetik Risk Faktörleri

Kişide daha önceden bir invaziv veya in situ meme kanseri öyküsünün olması karşı memede invaziv meme kanseri gelişme riskini artırır. Primer meme kanseri olan yaklaşık 340.000 kadının SEER verileri kullanılarak yapılan bir araştırmada, invaziv kontralateral meme kanseri insidansının %4 olduğu bildirilmiştir (38).

Meme kanseri vakalarının yaklaşık dörtte birinde aile öyküsü ile pozitif ilişki bulunmuştur. Özellikle kız kardeşinde veya annesinde meme kanseri bulunan kadınlarında risk daha fazladır. Meme kanserine olan genetik yatkınlık özellikle BRCA 1 (Breast Cancer Gene 1) ve BRCA 2 (Breast Cancer Gene 2) gen mutasyonlarına bağlanmaktadır (39).

2.3.9. Sigara ve Alkol

Sigaranın bazı kanser türlerine yakalanma riskini artırdığı bilinmektedir. Tütün dumanında bulunan polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler ve N-nitrozaminler gibi bileşiklerin meme kanserine de neden olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Sigara içenlerin meme dokusunda sigaraya özgü DNA eklentileri ve p53 gen mutasyonlarına ilişkin bulgular, aynı zamanda, meme sıvısında kanserojen aktivitenin saptanması gibi, sigara içimi ile meme kanseri arasındaki pozitif ilişkiyi desteklemektedir (40).

Aşırı alkol tüketiminin; gastrointestinal sistemdeki malignite riskini artırabilecek bir faktör olduğu bilinmektedir. Son yapılan çalışmalar aşırı alkol alımının meme kanseri riskini artırdığını göstermektedir. Ayrıca, alkol alımı VKİ'ni ve vücut yağ oranını artırır. Bunun sonucunda da meme kanseri riski artar (41).

2.3.10. Radyasyon

Genç yaşta toraks bölgesine iyonize radyasyon almak meme kanseri riskini artırır. 45 yaşından sonra maruziyette risk daha düşüktür. En yüksek risk 10-14 yaş arasındaki maruziyettir (42).

2.4. MEME KANSERİNDE SEMPTOMLAR VE KLİNİK BULGULAR

Memede akıntı, ağrı ve ele gelen kitle kadınların sıklıkla doktora başvuru yaptığı nedenlerdir. Meme ağrısı (mastalji) ise nadir bir meme kanseri bulgusudur. Memede akıntının nedeni patolojik veya fizyolojik olabilir. Patolojik akıntı kanlı, spontan ve tek taraflı meme başı akıntısı ile semptom verir. Memede tek taraflı, sert, etraf dokuya yapışık ele gelen kitle ile karşılaşıldığında şüphe edilmeli ve tetkik edilmelidir. Koltuk altında ele gelen kitle, memede portakal kabuğu görünümü, çekilme, kızarıklık gibi bulgular varlığında da malignite yönünden şüphe edilmelidir (43).

Meme kanseri için tarama programı uygulanan ülkelerde kadınların çoğu mamografide anormal bir sonuç ile hastaneye başvurmaktadır. Ancak, kadınların %15'i mamografide tespit edilmeyen bir meme kitlesi (mamografik olarak gizli hastalık) nedeniyle meme kanseri teşhisi alırken, %30'u mamografiler arasındaki geçen süreçte bir meme kitlesi ile karşılaşır (interval kanserler). Tarama mamografilerine erişimi olmayan ve rutin tarama programlarına tabi olmayan 40 yaşın altındaki genç kadınlar, cilt değişiklikleri olmadan veya cilt değişiklikleriyle birlikte meme veya koltuk altı kitlesi ile başvurabilirler (44).

2.5. MEME KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Malignite açısından şüpheli bir meme lezyonunu değerlendirmek için en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri mamografi, meme ultrasonu (US), meme manyetik rezonans görüntüleme (MR)'dir. Genel olarak, meme kanserinden şüpheli bir durumda önerilen görüntüleme yöntemleri mamografi ve meme ultrasonudur. Bunlardan hangisinin ilk sırada tercih edileceği hastanın yaşına ve klinik/radyolojik şüphenin derecesine göre değişir.

2.5.1. Mamografi

Mamografi, meme kanseri taraması için geliştirilen çeşitli görüntüleme yöntemleri arasında en sık çalışılan ve randomize çalışmalarında gösterdiği gibi meme kanserinde mortaliteyi azalttığı gösterilen tek görüntüleme tekniğidir. Bununla birlikte, mamografinin altta yatan meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 20'sini gözden kaçırabileceği bilinmelidir (45).

2.5.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi, meme kanseri tarama mamografisinde görülen, potansiyel bir lezyonun özelliklerini açıklığa kavuşturmak için yaygın olarak kullanılır. Yapılan çalışmalarda meme ultrasonografisin malignite açısından duyarlılığı yüzde 98,4 ve negatif prediktif değeri yüzde 99,5 olarak tespit edilmiştir. Hamile ve emziren kadınlarda, 40 yaşın altında memede ele gelen kitle saptanan hastalarda, NAKT sonrası takiplerde, perkütan ince iğne aspirasyon biyopsisi esnasında meme ultrasonu tercih edilir. Ultrasonda malignite düşündüren bulgular hipoekoik, spiküle uzanımlı, düzensiz sınırlı, arka akustik gölgelenme veren ve mikrokalsifikasyon içeren kitlelerdir (46).

2.5.3. Meme MR

MR, meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda tarama ve tedavi seçimi için sıklıkla kullanılmaktadır. Randomize çalışmalar, bilinen veya şüphelenilen genetik mutasyona sahip kadınların MR taramasının, kanser tespitinde mamografiye göre daha yüksek hassasiyetle sonuçlandığını göstermektedir. Ancak mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir (47).

2.5.4. BI-RADS (Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi)

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından başlatılan BI-RADS (Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi), mamografi raporlamasında standardizasyonu ve birliği sağlamak için 1980'lerin sonlarında başlatılmıştır. BI-RADS değerlendirme kategorileri hem mamografik hem de sonografik bulguların raporlanmasını ve ileri yönetim önerilerini (yani rutin tarama, kısa aralıklı takip veya biyopsi) standart hale getirir (48). (Tablo 1)

Tablo 1. BI-RADS Değerlendirme Kategorileri (48)

BI-RADS	Değerlendirme	Öneriler
BIRADS 0	Yetersiz	Ek görüntüleme veya eski tetkiklerle karşılaştırma
BIRADS 1	Negatif	Rutin mamografi taraması
BIRADS 2	Benign	Rutin mamografi taraması
BIRADS 3	Muhtemel Benign	6 ay aralıklı takip (malignite riski <%2)
BIRADS 4	Malignite Şüpheli	Biyopsi önerilir (risk%2-95)
BIRADS 5	Kuvvetli Malignite Şüphesi	Malignite şüphesi kuvvetli (risk %95-99)
BIRADS 6	Biyopsi ile kanıtlanmış Malignite	

2.5.5 Diğer Görüntülemeler

Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET), Tc99m MIBI, SPECT Sintimammografi gibi nükleer tıp görüntülemeleri de meme kanseri tanısında geliştirilen diğer yöntemlerdendir. Bunların arasından FDG-PET günümüzde en öne çıkan görüntüleme yöntemidir. FDG-PET'in , tek görüntüleme ile uzak organ metastazını, aksiller ve kemik metastazlarını saptaması diğerlerinden üstün kılar (49).

2.6. MEME TÜMÖRLERİNDE HİSTOLOJİ VE PATOLOJİ

Adenokarsinomlar meme kanserlerinin önemli bir kısmını oluşturur. Memenin adenokarsinomlar dışında sarkom, lenfoma, filloides tümör ve skuamöz hücreli karsinom gibi diğer malign tümör tipleri de mevcuttur.

Meme karsinomlarını in-situ karsinomlar ve invaziv meme karsinomlar olarak iki ana grupta sınıflandırabiliriz. Bu iki grubun alt başlıkları Tablo 2'de belirtilmiştir (50). (Tablo 2)

Tablo 2. Meme Karsinomlarının Sınıflandırması (50)

İn Situ Karsinomlar	İnvaziv Meme Karsinomları
İn situ duktal karsinom (DCIS)	Mikro invaziv karsinom
İn situ lobüler karsinom (LCIS)	İnvaziv lobüler karsinom
	Müsinöz karsinom
	Metaplastik karsinom
	İnvaziv mikropapiller karsinom
	Müsinöz kistadenokarsinom
	Kribriform karsinom
	Tübüler karsinom

2.7. MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER SINIFLANDIRMA

Meme kanserlerinin birbirinden farklı klinik ve biyolojik davranışlarının olması heterojen bir malignite olduğunun göstergesidir. Moleküler sınıflama, kanserlerin hücresel düzeydeki etki mekanizmalarını ve reseptör ilişkilerini inceleyerek kanser tiplerini daha iyi anlamamıza, tedavi planlarını daha iyi yönetmemize yardımcı olur.

Meme kanserinde kullanılan biyobelirteçler moleküler sınıflandırmayı sağlarken aynı zamanda da diğer kanser tipleri için de prognostik belirteç olmuştur. Örneğin östrojen reseptörü (ER) yaklaşık 40 yıl önce; insan epidermal büyüme faktörü (HER2), yaklaşık 20 yıl önce prognozu tahmin etmede ve reseptöre uygun tedavi düzenlenmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Ki-67 aktif hücre çoğalmasının bir belirteci olarak; hücre döngüsünün tüm aktif fazlarında eksprese edilir. Meme kanserinde prognozu belirlemek, sağkalımı tahmin etmek, tedaviyi belirlemek için östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER2 ve Ki-67'nin ekspresyon seviyelerine göre bir sınıflandırma yapılır (51-54).

2.7.1. Luminal A Tip: ER ve PR pozitif ve HER2 negatif, Ki-67 seviyesi düşüktür. Nüks olasılığı daha azdır. Sağ kalım oranı yüksektir böylece en iyi prognoza sahip tiptir. Hormon tedavisine yanıtları iyidir.

2.7.2.Luminal B Tip: ER pozitif, PR düşük pozitif veya negatif, Ki-67 Luminal A'ya kıyasla daha yüksek (%14'den daha fazla) ekspresyona sahiptir. Bu da prognozun daha kötü seyretmesine yol açar. HER2 negatif veya pozitiftir. Luminal A'ya göre bu grup hastalar hormonoterapi ve kemoterapiye daha duyarlıdır.

2.7.3.HER2 pozitif Tip: ER ve PR negatif, HER2 pozitif tiptir. Luminal A ve B'ye kıyasla daha kötü prognozludurlar. Trastuzumab, trastuzumab emtansine lapatinib ve pertuzumab gibi HER2'e hedef alınan ilaçlar tedavide kullanılabilmektedir.

2.7.4.Üçlü negatif Tip: ER, PR ve HER2 negatiftir. En agresif, kötü prognozlu tiptir.

2.8. MEME KANSERİNİN EVRELENDİRİLMESİ

Meme kanseri için Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) evreleme sistemi, hastalık evresini belirlemekte kullanılan evrensel bir sistemdir. Bunun için Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Join Committe on Cancer - AJCC) tarafından yayınlanmış Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Hastalığın evresini, prognozunu belirlemek ve tedavinin yönetimi için kullanılır. Bu sistem, Tümör (T), Nod (N) ve Metastaz (M) olmak üzere üç ana kategoriden oluşur:

T (Tümör): Tümörün boyutunu ve meme içindeki invazyon derinliğini ifade eder. Tx'ten T4'e kadar değişik boyut ve yayılım seviyeleri mevcuttur.

N (Nod): Bölgesel lenf nodlarına kanserin yayılımını belirtir. Nx'ten N3'e kadar farklı yayılım dereceleri tanımlanır.

M (Metastaz): Kanserin vücudun diğer bölgelerine yayılıp yayılmadığını gösterir. Mx'ten M1'e kadar metastazın varlığı değerlendirilir (55).

2.8.1. Primer Tümör (T) Evrelemesi

Primer Tümör (T) evrelemesi, tümörün boyutu ve meme içinde ne kadar yayıldığına dair bilgi sağlar. Tx, tümörün değerlendirilemediği durumları; T0, tümörün olmadığı durumları; Tis, yerinde (in situ) kanseri; T1'den T4'e kadar ise tümörün büyüklüğüne ve yayılımına göre değişen evreleri ifade eder. T1 evresi en küçük tümörleri, T4 ise cilde veya göğüs duvarına yayılan tümörleri temsil eder. Bu sayede tedavinin planlanması sağlanır. (Tablo 3)

Tablo 3. Primer Tümör (T) Evrelemesi (56)

Evre	Tanım
TX	Primer tümör değerlendirilememiştir.
T0	Primer tümör yoktur.
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCİS)	Duktal Karsinoma in Situ
Tis (Paget)	Paget Hastalığı, alttaki meme parankiminde invaziv karsinoma ve/veya karsinoma in situ ile birlikte olmayan
T1	En büyük tümör çapı ≤ 20 mm
T1mic	En büyük tümör çapı ≤ 1 mm
T1a	En büyük tümör çapı > 1 mm, ancak ≤ 5 mm
T1b	En büyük tümör çapı > 5 mm, ancak ≤ 10 mm
T1c	En büyük tümör çapı > 10 mm, ancak ≤ 20 mm
T2	En büyük tümör çapı > 20 mm, ancak ≤ 50 mm
T3	En büyük tümör çapı > 50 mm
T4	Tümör herhangi bir boyutta ancak göğüs duvarına ve/veya cilde invazyon var
T4a	Göğüs duvarına invazyon mevcut (pektoralis majör kası dahil)
T4b	Cilt tutulumu. İnflamatuvar karsinoma kriterlerini karşılamayan ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodüller ve/veya deride ödem (peaud'orange dahil)

T4c	Hem T4a hem de T4b durumları mevcut
T4d	İnflamatuvar karsinom (meme derisinin üçte biri veya daha fazlasında tipik deri değişiklikleri)

2.8.2. Bölgesel Lenf Nodları (N) – Klinik Evreleme

Bölgesel Lenf Nodları (N) evrelemesi, kanserin lenf nodlarına ulaşıp ulaşmadığını ve ulaştıysa hangi derecede olduğunu gösterir (56).

Nx, lenf nodlarının değerlendirilemediği durumları; N0, lenf nodlarında kanser bulunmadığı durumları; N1'den N3'e kadar ise lenf nodlarındaki kanser yayılımının boyut ve miktarına göre değişen evreleri ifade eder. Lenf nodlarına yayılım, hastalığın daha agresif olduğunu ve daha yoğun tedavi gerektirebileceğini gösterir. (Tablo 4)

Tablo 4. Bölgesel Lenf Nodları (N) - Klinik Evrelemesi (56)

Evre	Tanım
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	İpsilateral Level 1, 2 aksiller lenf nodu veya nodlarına metastaz, nodlar mobil.
N2	İpsilateral Level 1, 2 aksiller lenf nodu veya nodlarına metastaz, nodlar fikse veya konglomere; veya klinik olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammaryan nodlarda metastaz var ancak klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı yok.
N2a	İpsilateral Level 1, 2 aksiller lenf nodu veya nodlarına metastaz, nodlar fikse veya konglomere.
N2b	Klinik olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammaryan nodlarda metastaz var, ancak klinik olarak

	aksiller lenf nodu metastazı yok.
N3	İpsilateral infraklaviküler (Level 3) lenf nodu veya nodlarında metastaz var ancak Level 1, 2 aksiller lenf nodu tutulumu yok; veya Hem klinik olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammariyan lenf nodu veya nodları hem de klinik olarak gösterilmiş Level 1, 2 aksiller lenf nodu metastazı mevcut; veya Aksiller ya da internal mammariyan lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu veya nodlarına metastaz.
N3b	Hem ipsilateral internal mammaryan lenf nodu veya nodları ve aksiller lenf nodlarına metastaz.
N3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarına metastaz.

2.8.3. Bölgesel Lenf Nodları (N) – Patolojik Evreleme

Bölgesel lenf nodlarının patolojik evrelemesi, operasyon sonrası lenf nodlarının mikroskobik incelemesine dayanır. Bu evreleme, kanserin lenf sistemine yayılımını ve yayılımın boyutunu daha kesin bir şekilde belirlemeye yardımcı olur. Aşağıda, bölgesel lenf nodlarının patolojik evrelemesine ilişkin detaylar yer almaktadır. (Tablo 5)

Tablo 5. Bölgesel Lenf Nodları (N) - Patolojik Evrelemesi (56)

Evre	Tanım
pNx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor (örn. patolojik çalışma için çıkarılmamış veya daha önce çıkarılmamış)
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı tanımlanmadı veya

	yalnızca izole edilmiş tümör hücreleri var
pN0(i+)	Bölgesel lenf nod (lar) ında yalnızca izole edilmiş tümör hücreleri (0,2 mm'den büyük olmayan malign hücre kümeleri)
pN0(mol+)	Ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular; hiçbir izole edilmiş tümör hücresi yok
pN1	Mikrometastazlar; veya 1-3 koltuk altı lenf düğümünde metastaz; ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile mikrometastaz veya makrometastazlı klinik olarak negatif internal meme lenf nodları
pN1mi	Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, ancak hiçbiri 2,0 mm'den büyük değil)
pN1a	1-3 aksiller lenf düğümünde metastaz, en az bir metastaz 2,0 mm'den büyük
pN1b	İzole edilmiş tümör hücreleri hariç, ipsilateral internal meme sentinel lenf düğümlerindeki metastazlar
pN1c	pN1a ve pN1b birleşimi
pN2	4-9 koltuk altı lenf düğümlerinde metastazlar; veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda görüntüleme ile ipsilateral internal meme lenf nodları pozitifliği
pN2a	4-9 aksiller lenf düğümünde metastaz (en az bir tümör birikintisi 2,0 mm'den büyük)
pN2b	Klinik olarak tespit edilen iç meme lenf düğümlerinde mikroskobik doğrulama ile veya doğrulama olmadan metastazlar; patolojik olarak negatif aksiller lenf düğümleri ile

pN3	10 veya daha fazla koltuk altı lenf düğümünde metastaz; veya infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf düğümlerinde; veya bir veya daha fazla pozitif seviye I ve II aksiller lenf nodu varlığında görüntüleme ile pozitif ipsilateral internal meme lenf nodları; veya klinik olarak negatif ipsilateral internal meme lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile 3'ten fazla koltuk altı lenf nodu ve mikrometastaz veya makrometastaz; veya aynı taraftaki supraklaviküler lenf düğümlerinde
pN3a	10 veya daha fazla koltuk altı lenf düğümünde metastaz (en az bir tümör birikintisi 2,0 mm'den büyük); veya infraklaviküler (seviye III aksiller lenf) düğümlerine metastaz
pN3b	cN2b varlığında pN1a veya pN2a (görüntülemeyle pozitif internal mammarian lenf düğümleri); veya pN1b varlığında pN2a
pN3c	Aynı taraftaki supraklaviküler lenf düğümlerinde metastazlar

2.8.4. Uzak Metastaz (M) Evrelemesi

Uzak Metastaz (M) evrelemesi, kanserin vücudun diğer bölümlerine, örneğin kemiklere, akciğerlere yayılıp yayılmadığını inceler. Mx, metastazın değerlendirilemediği durumları; M0, uzak metastazın olmadığı durumları; M1 ise uzak metastazın bulunduğu durumları ifade eder. Uzak metastaz varlığı, evre 4 veya metastatik meme kanserini ifade eder ve bu genellikle kanserin en ileri evresidir. (Tablo 6)

Tablo 6. Uzak Metastaz (M) Evrelemesi (96,97)

Evre	Tanım
MX	Uzak metastaz değerlendirilemez.
M0	Klinik veya radyografik olarak tespit edilmiş metastaz yok.
CM0(İ+)	Klinik olarak veya radyografik olarak tespit edilebilmiş metastaz yok ancak dolaşımdaki kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan diğer lenf nodu dokularında moleküler veya mikroskobik olarak tespit edilen ve 0,2 mm'den büyük olmayan tümör hücreleri depozitleri mevcut, hastada metastazlara dair semptom veya bulgu yok
M1	Klinik veya radyografik olarak tespit edilmiş ve/veya histolojik olarak da kanıtlanmış 0,2 mm'den büyük uzak metastaz mevcut

Meme kanseri TNM evrelemesi, tedavi seçiminde, sağ kalım belirlenmesinde hayati öneme sahiptir. Her evre, belirli tedavi yaklaşımlarını ve hastanın sağ kalım oranını etkiler. Bu nedenle, doğru evreleme, etkili tedavi ve sonuçlar için temel adımdır. Tablo 7'de TNM evrelemesi gösterilmiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. TNM Evre Gruplaması (56)

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1a	N0	M0
Evre 1B	T0	N1mi	M0
	T1a	N1mi	M0
Evre 2A	T0	N1b	M0
	T1a	N1b	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1a	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	Herhangi T	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.9. MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Meme kanserinin heterojen bir hastalık olduğu göz önünde bulundurulduğunda tüm alt tipler için optimal olabilecek tek bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Bu sebeple tedavi hormon reseptör durumuna, premenapozal postmenapozal durumuna, evresine göre farklı yaklaşımlar içermektedir. Radyoterapi uygunluğu, cerrahi tedavinin şekli, kemoterapi rejimlerinin seçilmesi, immünoterapi gibi bazı onkolojik tedaviler hastaya göre planlanır.

Meme kanseri evrelere göre; evre 0 non-invaziv meme kanseri; evre 1, 2a ve 2b erken invaziv; evre 3a, 3b ve 3c lokal ileri; evre 4 ise metastatik meme kanseri şeklinde gruplanır. Evre 0, invaziv bir tümör olmayıp invaziv kanserlere ilerleme potansiyeli olan in situ duktal karsinomlardır ve tedavisinde lumpektomi, sonrasında radyoterapi veya mastektomi tedavisi tercih edilebilir (57).

2.9.1. Sistemik Tedavi

Meme kanserinde sistemik tedavi kemoterapi (adjuvan-neoadjuvan), endokrin tedavi veya hormon tedavisi ve hedefe yönelik tedaviden oluşur.

Sistematik tedavilerden olan Endokrin tedavi, HER2 hedefli tedavi, kemoterapi; sağ kalım üzerine etkilidir ve hastalığın vücuda yayılımını önlemek için çok önemlidir. Hastaya göre planlanan bu ajanlar moleküler alt tiplere, lenf nodlarında metastaz olma durumuna, tümörün boyutuna göre tercih edilir (58). İmmunoterapi de bazı meme kanseri türlerinin tedavisinde kullanılan tedavi seçeneklerindendir (59).

2.9.2. Neoadjuvan Kemoterapi (NAKT)

Neoadjuvan tedavi operasyondan önce verilen sistemik tedavi şeklidir. NAKT, preoperatif cerrahi seçeneklerinin geliştirilmesine, tümör evrelemesinin düşürülmesine, patolojik tam yanıtın sağlanmasına, adjuvan kemoterapi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır.

NAKT en başlarda mastektominin bile bir seçenek olamayabileceği lokal ileri meme kanseri hastaları için geliştirilmiş olsa da artık mastektomiyi önlemek

veya ameliyat sonrası kozmetik sonuçları iyileştirmek amacıyla meme kanseri olan hastalara sıklıkla uygulanmaktadır (60).

Adjuvan tedavide kullanılan siklofosfamid, metotreksat ve florourasil gibi kemaoterapötik ajanlar neoadjuvan tedavide tercih edilmiştir. Ancak günümüzde bu ilaçlar yerine antrasiklinler ve taksanlar gibi yeni ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır (61).

2.9.2.1. NAKT'e Uygun Hastaların Seçimi

Lokal ileri meme kanseri grubunda (evre 3 hastalık, T3 veya T4 lezyonlar) subtipinden bağımsız olarak; tanı anında tümör boyutu büyük olup cerrahiye uygun olamayacağı için NAKT ile tümör boyutunun küçültülmesi amaçlanmaktadır. 5 cm üstünde tümörü olanlara (T3) genelde opere olma potansiyeli olsalar bile lokal ileri meme kanseri olarak kabul edilip neoadjuvan sistemik tedavi verilir. Triple negatif ve HER2 pozitif olan subtiplerde daha küçük olan tümör boyutunda (T1c) dahi olsa NAKT önerilebilir. Erken evre meme kanseri olup tümör/meme oranı yüksek olup MKC (Meme koruyucu cerrahi) yapılamayacaksa veya tümör lokalizasyonu nedeniyle hasta kozmetik endişeler taşıyorsa NAKT düşünülebilir. NAKT için bir diğer endikasyonu ise tümör boyutuna bakılmaksızın aksiller lenf nodu pozitifliği olan hastalarda lenf nodu boyutunun küçültülmesidir. Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) yapılmasının lenfödem yapılan kolda harekette kısıtlılık lokorejyonel komplikasyonlar gibi riskleri olup hastanın NAKT sonrası ALND'ye gerek kalmaması amaçlanmaktadır (60).

Erken evre (evre 1-2) hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif (luminal A,B) meme kanseri hastalarında NAKT'nin rolü tam olarak net değildir. NAKT'nin pCR üzerinde yetersiz etkisi olmasına rağmen, bu tür hastalarda genellikle mastektomi gerektiren durumları önlemek ve MKC yapılmasını mümkün kılmak amacıyla tümör boyutunu küçültmek için NAKT uygulanabilir. NAKT'nin başka bir kullanım alanı, gebelik sırasında meme kanseri gelişimi veya cerrahinin kontrendike olduğu durumlar gibi (örneğin, pulmoner emboli, derin ven trombozu, ilaç salınımlı stent takılması) sonradan cerrahi müdahale gerektiren durumlardır (62).

2.9.2.2. NAKT Öncesi Hasta Değerlendirilmesi

Meme kanseri tanılı NAKT verilmesi planlanan bir hastada, tedavi öncesinde histopatolojik doğrulama ve reseptör durumunun (ER, PR, HER2) değerlendirilmesi yapılmalıdır. Görüntüleme ile tümör boyutu ve yayılım durumu değerlendirilmelidir. Genellikle meme ultrasonu tümör boyutunu değerlendirmek için yeterlidir ancak bazı durumlarda meme MR'ı tercih edilebilir (mamografide yoğun meme dokusu bulunan hastalarda, multifokal veya multisentrik hastalığın varlığının değerlendirilmesi gibi). Lenf nodları palpe edilen hastalarda patolojik tutulumu doğrulamak için US eşliğinde biyopsi önerilmektedir. Aspirasyon veya biyopsi, reaktif lenf düğümleri veya diğer iyi huylu histolojiye bağlı durumları dışlamak için yapılır (63).

2.9.2.3. Her2 pozitif hastalarda NAKT

HER2 pozitif meme kanserli hastalarda tedavi, NAKT ve Her2'ye yönelik tedaviden oluşmaktadır. HER2 pozitif meme kanserinde daha çok dosetaksel, karboplatin, trastuzumab ve pertuzumab tercih edilen ajanlardır. Dosetaksel yerine haftalık paklitaksel de kullanılabilir. Doksorubisin ve siklofosfamid her iki-üç haftada bir olmak üzere toplam 4 siklusta, bunu takiben paklitaksel- trastuzumab (pertuzumab) haftada bir olmak üzere toplam 12 haftada kardiyak toksisite riski az ise verilebilir (54).

2.9.2.4. Her2 negatif hastalarda NAKT

HER2 negatif hastalığı olan hastalar için yaygın olarak kullanılan rejimler doksorubisin ve siklofosfamid gibi antrasiklin bazlı rejimler ile ardından veya öncesinde bir taksanın (paklitaksel veya dosetaksel) verilmesidir. Ayrıca dosetaksel ve siklofosfamid gibi antrasiklin içermeyen rejimlerde verilebilir. Premenopozal kadınlarda hormon reseptörü (HR) pozitif hastalık mevcut ve NAKT almayı kabul etmişse; kemoterapi tercih edilmelidir. Premenopozal kadınlarda endokrin tedavi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır ve genellikle postmenopozal hastalarda uygulanmıştır. Yapılan araştırmalar, aromataz inhibitörlerinin (AI) (eksmestan, letrozol, anastrozol) genellikle tamoksifene göre daha etkili olduğunu ve bu inhibitörlerin kendi aralarında benzer etkilere sahip olduğunu göstermektedir (64).

Kemoterapi ajanlarının bazı belirli yan etkileri mevcuttur. Antrasiklinler ve ilgili bileşikler (doksorubisin, daunorubisin, idarubisin, epirubisin ve antrakinon mitoksantron) kardiyoktoksisiteye neden olabilir. Antrasiklin bazlı tedaviler en yaygın olarak, miyosit hasarı ve sol ventriküler (LV) sistolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Antrasiklinlerin potansiyel kardiyotoksik etkilerinden kaçınıldığı durumlarda, dosetaksel-siklofosfamid rejimi gibi antrasiklin içermeyen bir tedavi seçilmelidir (65).

2.9.2.5. Üçlü negatif meme kanseri hastalarında NAKT

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15-20' sini oluşturmaktadır. Diğer meme kanseri alt tipleri ile karşılaştırıldığında üçlü negatif meme kanseri hastalarının sağ kalım süresi daha kısadır. Tanı anından sonraki ilk 5 yılda ölüm oranı %40'tır. Bu grup hastaların %46'sında uzak metastaz görülür ve metastaz sonrası ortalama sağ kalım süresi 13,3 aydır. ER ve PR negatif ve aynı zamanda HER2 ekspresyonu olmaması nedeniyle endokrin tedaviye veya moleküler hedefli tedaviye duyarsızdır. Ana tedavi sistemik kemoterapidir. İmmünoterapi de tercih edilebilecek bir tedavi seçeneğidir (66).

2.9.3. Cerrahi Tedavi

Meme koruyucu cerrahi (MKC) veya modifiye radikal mastektomi yaygın olarak kullanılan cerrahi yöntemlerdir. MKC kozmetik açıdan radikal mastektomiye göre üstündür. Güncel çalışmalarda MKC ve sonrasında radyoterapi verilerek takip edilen hastalar ile modifiye radikal mastektomi yapılan hastaların uzun dönem sağ kalım oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Bu nedenle son zamanlarda MKC, modifiye radikal mastektomiye göre daha sık tercih edilmektedir (67). Ancak bazı kontrendike durumlar mevcuttur: daha önce göğüs duvarına radyasyon öyküsü olması, yaygın mikrokalsifikasyoların bulunması, gebelik, yaygın malign hastalık, BRCA mutasyonu olması bu durumlardandır (68).

MKC yapılamadığı durumlarda ise mastektomi tercih edilir. Basit mastektomi meme dokusu derisinin, meme başı ve areolayla beraber eksize edilmesidir. Aksiller bölgede klinik olarak lenf nodu tutulumu yoksa sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile birlikte uygulanır. Modifiye radikal mastektomi ise aksillaya invazyon saptanmış

hastalarda aksiller lenf nodları ve mastektominin birlikte yapılmasıdır. İkiden daha az sentinel lenf nodu tutulmuş ise aksiller diseksiyon yapılması önerilmez (68).

2.9.4. Radyoterapi

Lokal ileri evre meme kanseri hastalar, NAKT'e pCR verse bile sadece cerrahi ile nükssüz sağkalım oranı düşüktür. Bu sebeple cerrahi sonrası radyoterapi önerilir. NAKT ardından MKC yapılan hastaların hepsine adjuvan tüm meme radyoterapisi (TMRT) verilmelidir. Kemoterapiden sonra lenf nodunda rezidü hastalık kaldığında ya da tanı anında evre 3 hastalarda NAKT cevabından bağımsız bölgesel nodal ışınlama (BNI) yapılmalıdır. Tümörü evre 2 olan ve NAKT sonrası tam yanıt alınan hastalarda ise yüksek risk faktörleri varsa BNI önerilmektedir. MKC sonrası erken evre, 65 yaşından büyük, HR pozitif, HER2 negatif olan ve hormon tedavisi planlanan hastalarda lokal nüks riski düşüktür. Bu hastalarda RT lokal nüks riskini düşürmesine rağmen GSK açısından fark oluşturmamıştır. Bu hastalar MKC sonrası RT'siz izlenebilir. Mastektomi yapılan hastalarda ise klinik evre ve operasyondan sonra rezidüel hastalık olması RT kararını etkilemektedir (69).

2.9.5. Adjuvan Endokrin Tedavi

Meme kanserinde tedavi seçeneklerinden bir diğeri de endokrin tedavidir. Lokal ve bölgesel nüksü azaltmada etkilidirler. Bu yüzden HR pozitif meme kanserinde adjuvan hormon terapisi verilmelidir. Tamoksifen, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olup, hem pre-menopozal hem de post-menopozal hastalarda verilmektedir. HR pozitif hastalarda en az 5 yıl kullanılır. Premenopozal olup nüks ihtimali yüksek olan kadınlarda ise ovaryan fonksiyon supresyonu (OFS) ile beraber 5 sene ya da tek başına 10 sene kullanılması tavsiye edilir. Postmenapozal kadınlarda AI ile tamoksifene karşı daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu yüzden postmenapozal kadınlarda AI'leri kullanılır. En az 5 yıl süre ile kullanılmalıdır. Yüksek riskli premenapozal kadınlarda AI veya OFS tedavisi/ over ablasyonu (OA) ile kombine edilmelidir. Genç postmenopozal hastalarda AI başlanmadan önce over fonksiyonları E2 ve FSH seviyelerine bakılarak kontrol edilmeli ve hastanın menopozda olduğundan emin olunmalıdır (60).

2.9.6. İmmünoterapi:

İmmünoterapi, kanser hücrelerini daha etkili bir şekilde tanımak ve yok etmek için kişinin kendi bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinin amaçlandığı ilaçların kullanılmasıdır. Kanser hücreleri bağışıklık sisteminden kaçmak için bağışıklık hücreleri üzerinde bulunan kontrol noktalarını kullanırlar. Bu kontrol noktalarındaki proteinlerin etkilenmesi sonucunda bağışıklık yanıtı başlayamaz. İmmunoterapi ile kontrol noktalarındaki proteinler hedef alınır. Meme kanseri tedavisinde pembrolizumab, PD-1 (Programlanmış hücre ölüm proteini 1) proteinini hedef alan bir monoklonal antikordur. Üçlü negatif meme kanseri hastalarında kemoterapi ile birlikte tercih edilebilir (59).

2.10. NAKT SONRASI TEDAVİ YANITINI DEĞERLENDİRME VE PATOLOJİK TAM YANIT KAVRAMI

NAKT sonrası tedavi yanıtı klinik ve patolojik olarak değerlendirilmelidir. Klinik değerlendirme için fizik muayene ve radyolojik yöntemler kullanılır. Tedaviden önce kullanılan radyolojik yöntemin tedaviden sonra da kullanılması doğru bir karşılaştırma için önemlidir. Ayrıca MR ve PET-CT gibi daha yeni cihazların NAKT'e tümör yanıtının daha iyi değerlendirilmesini sağladığı gösterilmiştir. Klinik yanıt, tam yanıttan yanıtsızlığa kadar değişebilir. Bu meme tümöründe olduğu gibi aksiller lenf düğümlerinde de geçerlidir. Tedaviye tam yanıt veren meme kanserli hastalar, yanıtsız hastalara göre daha uzun HSK ve GSK'ya sahiptir (60).

NAKT'nin en büyük avantajı kemoterapiye tümör yanıtının önceden tahmin edilebilir olmasını sağlamasıdır. Böylece hastalığın prognozu hakkında tahminlerde bulunabilinir ve adjuvan kemoterapi seçenekleri daha iyi değerlendirilebilir (). Patolojik tam yanıtın çalışmalarda bağımsız bir prognostik gösterge olarak iyi ve güvenilir bir sonlanım noktası olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca bu hastalar pCR olmayanlara göre daha iyi sağ kalıma sahiptirler (60).

Son yıllarda, NAKT'e yanıtı değerlendirmek için sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir (70). (Tablo 8) Tam yanıt tanımları birbirlerine göre farklılık göstermektedir. Bir kısmı patolojik yanıt için sadece memeyi değerlendirirken, büyük bir kısmı hem memeyi hem de lenf nodlarını değerlendirmektedir. Ayrıca NAKT sonrası in situ duktal karsinom varlığı sınıflandırmalar arası patolojik yanıt derecesinde farklılık gösterebilmektedir. Sınıflandırmaların bir kısmı NAKT öncesi ve sonrası tümör boyutunu ve görüntüleme özelliklerini de içerir (71,72).

Tablo 8. NAKT sonrası patolojik yanıt sınıflandırma sistemleri (70)

Yazar,Yıl	**İn situ duktal karsinom varlığında patolojik tam yanıttan bahsedilebilir mi?**	**NAKT öncesi ve sonrası karşılatırma**
Sinn et al., 1994	Hayır	Gerekli
Sataloff et al., 1995	Evet	Gerekli
Chevallier et al., 1995	Hayır	Gerekli değil
NSABP B-18, 2001	Evet	Gerekli değil
Miller-Payne et al., 2003	Evet	Gerekli
Pinder et al., 2007	Evet	Gerekli
Residual Cancer Burden İndex (RCB), 2007	Evet	Gerekli değil
RDBN, 2008	Evet	Gerekli değil
AJCC ypTNM, 2017	Evet	Gerekli değil

Rezidüel Cancer Burden Index (RCB) sistemi Symmans ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. NAKT sonrası bazı parametreler değerlendirilerek rezidüel tümör yükü hesaplanır. Bunlar; tümör yatağının boyutları, tümör selülarite yüzdesi, rezidüel tümörde in situ duktal karsinom yüzdesi, pozitif lenf nodu sayısı, pozitif lenf nodundaki en büyük metastaz çapıdır. Bu parametreler, MD Anderson Kanser Merkezinin web sitesinde yer alan çevrimiçi hesaplayıcı tarafından değerlendirilip rezidüel hastalığın dört kategoriye ayrılmasını sağlar: RCB 0 (pCR), RCB I (hafif rezidüel hastalık), RCB II (orta rezidüel hastalık) ve RCB III (belirgin rezidüel hastalık).

Bu kategoriler arasında, beş yılda görülebilecek genel nüks olasılığı RCB - 0 ve RCB - I olan hasta grupları için sırasıyla %2,4 ve %5,4'tür. RCB - III için nüks riski %53,6 ile anlamlı olarak daha yüksektir. RCB III olarak sınıflandırılan hastalardan adjuvan hormon tedavisi almayanların tümünde üç yıl içinde uzak nüksler gelişmiştir. Hatta adjuvan hormon tedavi alan hastaların %40'ında da beş yıl içinde nüks gelişmiştir (73). Yüz meme kanseri hastasının dahil edildiği bir çalışmada, patoloji numuneleri ve raporları farklı patologlar tarafından incelenmiş ve sonuçlar RCB indeksinin GSK ve HSK'yı tahmin etmek için oldukça etkili olduğunu göstermiştir ve tüm meme kanseri alt tipleri için onaylanmıştır (74,75).

2.11. MEME KANSERİNDE PREDİKTİF VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognostik faktörler tanı anında tedaviden bağımsız olarak klinik gidişat hakkında bize bilgi verirler ve tümörün büyüme, invazyon ve metastaz potansiyelini yansıtırlar. Prediktif faktörler ise tümörün verilen tedaviye nasıl cevap vereceği hakkında fikir verir. Bazı faktörler hem prognostik hem prediktiftir (ör: HER-2 ekspresyonu) (76).

2.11.1.Östrojen Reseptörü (ER) ve Progesteron Reseptörü (PR)

ER, hem prognostik bir belirteç hem de prediktif bir faktördür. ER pozitif tümörleri endokrin tedaviye yanıtı iyidir. PR pozitif tömörler de endokrin tedaviye iyi yanıt verse de PR durumu büyük ölçüde ER'ye bağlıdır. Bu nedenle özellikle ER bilindiğinde PR bağımsız bir prediktif faktör olarak görülmez. ER pozitif hastalarda

tamoksifen, 15 yıllık takip boyunca nüks riskini %39 azaltırken, ölümü %30 oranında azalttığı görülmüştür. Öte yandan, tamoksifenin ER negatif meme kanserli hastalarda nüks veya sağkalım oranları üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (77). ER pozitifliği iyi prognozla ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda ER pozitif tümörler, ER negatif tümörü olan hastalara göre daha yüksek bir HSK ve GSK oranına sahiptir ve nüks oranı ilk 5 yılda daha düşüktür (78).

2.11.2 HER-2 Ekspresyonu

HER-2 aşırı ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir. Trastuzumab bulunmasından sonra hem adjuvan tedavi olarak hem de metastatik kanserlerde anti-HER-2 tedaviden fayda görecek hastaları belirleyen bir prediktif faktör olarak kullanılmaya başlanmıştır. Trastuzumab bulunmasından sonra sağkalım oranı önemli ölçüde artmıştır. Trastuzumab almayan hastalarda HER-2 pozitifliği, kötü HSK ve GSK ile ilişkili bulunuştur. (79,80).

2.11.3.Yaş

Yaşın meme kanseri subtiplerine göre farklı etkileri vardır. Örneğin HER-2 pozitif tümörlerde trastuzumab alsın ya da almasın yaşın erken nüks veya sağkalımla ilişkisi yoktur (81). Diğer tiplerde ise 35 yaş altındaki hastalar daha kötü bir GSK ve HSK sahiptir (82). Bazı çalışmalar, yaşlı hastalarda (>65 yaş) meme kanseri mortalitesinin arttığını gösterilmektedir (83).

2.11.4. Sigara

Sigara içilmesi hem meme kanseri teşhisinden önce hem de sonra artan meme kanseri mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir (84).

2.11.5.Tümör evresi

Evre ilerledikçe prognoz kötüleşir. Anatomik evreye göre beş yıllık HSK oranları evre I hastalık için %98 ila 100; evre II hastalık için %85 ila 98; ve evre III hastalık için yaklaşık %70 ila 95'tir (85).

2.11.6. Tümör boyutu

Meme kanserinin en büyük çapı olarak tanımlanan tümör boyutu (T), erken dönemde meme kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Tümör büyüklüğü arttıkça lenf bezi tutulum riski ve nüks riski artmaktadır. Tümör boyutunun artması ile sağkalımın da azaldığı görülmüştür (86).

2.11.7.Lenf nodu tutulumu

Nodal tutulum (ipsilateral aksiller lenf nodların tutulumu) güçlü ve bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir (87).

2.11.8.Tümör histolojik tipi

En yaygın histolojik tip duktal karsinomdur (%70). Bunu lobüler karsinom (%10) takip etmektedir. Eski çalışmalar infiltre lobüler kanserler ve invaziv duktal lezyonlar için benzer bir prognoz bildirirken, daha sonraki çalışmalarda sonuçların lobüler kanserler için daha olumlu olduğu ortaya konulmuştur. İnvaziv meme karsinomunun diğer alt tiplerinden tübüler, papiller, müsinöz, medüller ve adenoid kistik karsinom iyi prognozlu iken mikropapiller ve metaplastik karsinom kötü prognozludur (88).

2.11.9.Tümör derecesi

Meme kanseri tümör derecesi tübül formasyon yüzdesine göre tümör farklılaşma seviyesini, nükleer pleomorfizmi ve mitotik aktiviteyi dikkate alan Elston-Ellis dereceleme derecelendirme sistemine göre belirlenir. Yüksek derece kötü prognozla ilişkilidir (89).

2.11.10. Lenfovasküler invazyon

Meme kanserinin kan damarlarından önce lenf bez bezlerine yayıldığı bilinmektedir. Lenfovasküler invazyon özellikle yüksek dereceli tümörlerde kötü prognostik faktördür (90).

2.11.11. Ki-67 indeksi

Ki-67, bazı prognostik belirteçlerle ilişkili olan proliferatif bir belirteçtir. Çalışmalarda özellikle HR ile ilişkili bulmuştur. HER-2 durumu ile Ki-67 arasındaki ilişki ise net değildir. Tümör evresi ve lenf nodu tutulum durumu ile de güçlü korelasyon olduğu bilinmektedir (91). Bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirildiğinde halen tartışmalı olsa da meta analizler yüksek ki-67 değerinin yüksek nüks riski ve daha kötü sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir (92).

2.12. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI (NLR) VE TROMBOSİT LENFOSİT ORANI (PLR)

Nötrofillerin kanser hücrelerinin çoğalmasında, infiltrasyonun da hatta yayılımında etkili olduğu bilinmektedir. Bu etkisinde, kanser hücreleri ile bütünleşme sonrası transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-beta) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinlerin üretimi rol oynar. Lenfositler de sitotoksik hücre ölümünü indükleyerek kanserin baskılanmasında rol oynadığı bilinmektedir. NLR (Nötrofil lenfosit oranı)'nin meme kanserinde neoadjuvan NAKT' e yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İçerisinde meme kanserli hastaların da bulunduğu farklı malignitelere sahip hastalar ile yapılmış 33 çalışmayı bir araya getiren bir meta-analiz sonucu 31 belirlenen eşik değerinden daha düşük NLR değerine sahip hastaların NAKT sonrası pCR'e ulaşma olasılığı daha yüksek bulunmuştur (93).

Güncel çalışmalar, trombosit aktivasyonunun NK (doğal öldürücü) hücrelerin fonksiyonlarını baskılayabildiğini, trombositlerin tümörün çoğalmasını ve anjiyogenezini tetikleyebildiğini ortaya koymuştur. Meme kanserli hastaların dahil edildiği bir çalışmada yüksek PLR (Platelet lenfosit oranı) değerine sahip üçlü negatif meme kanserli hastalarda düzenleyici (regülatör) t hücrelerinin daha yoğun olduğu ve bu durumunun lokal tümör bağışıklığını baskılama üzerinde etkili olabileceği saptanmıştır (94). Başka bir çalışmada belirlenen eşik değerin altındaki NLR ve PLR değerine sahip hastaların bu parametrelerden en az birinin yüksek olduğu hastalara kıyasla daha yüksek bir pCR oranına sahip olduğu görülmüştür (95).

2.13. PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS (PNI)

Hastaların beslenme durumunu değerlendirebilmek amacıyla çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birisi olan Prognostik Nutrisyonel Indeks (PNİ), tarihte ilk kez 1980 yılında Buzby ve arkadaşları tarafından, gastrointestinal cerrahide riski öngörme amaçlı yayımlanmış olsa da hesaplamadaki zorluk nedeniyle tercih edilmemiştir (96).

1984 yılında Onodera ve arkadaşları farklı bir yöntem ile nutrisyonel skorlamayı geliştirmiş ve yine PNİ adını vermişlerdir. Kolon kanseri operasyonlarının öncesi ve sonrasında hastaların prognozunu ve beslenme durumlarını belirlemek için kullanmışlardır. PNİ skoru, serum albümin ve periferik kandaki total lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanır ve "10 x albümin (g/dl) + 0.005 x total lenfosit sayısı/mm^3" şeklinde formülize edilmiştir (97).

PNİ başlangıçta beslenme durumu kötü olan gastrointestinal kanserlerde mortalite ve perioperatif komplikasyonu tahmin etmek için geliştirilmesine rağmen sonradan yapılan diğer çalışmalarda PNİ'nin birçok kanser hastasında GSK ve tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (98).

Albümin düzeyi ve lenfosit sayısı malnütrisyonda azalır. Bu durum da morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir. Lenfosit sayısı düşüklüğü, patolojik durumlara karşı immün yanıtının düşük olacağını göstermektedir. Ancak bu durum malnütrisyon için spesifik değildir. Beslenmenin dışında da birçok faktör lenfosit sayısını etkiler. Kanser, inflamasyon, enfeksiyon, stres, sepsis, steroid, kemoterapik ve immünosüpresif bazı ilaçlar bu durumlara örnektir. Düşük serum albümin düzeyi ise böbrek, karaciğer fonksiyon bozukluğu, yetersiz beslenme, kalp yetmezliği gibi durumların bir göstergesi olabilir (99).

2.14. CONTROLLİNG NUTRİTİONAL STATUS (CONUT)

CONUT skoru, son yıllarda malnütrisyonu olan hastaların değerlendirilmesini sağlayan önemli bir yöntemdir. Serum albümin, toplam kolesterol düzeyleri ve toplam lenfosit sayımı kullanılarak hesaplanır. CONUT ile PNİ arasındaki fark, CONUT skorunun serum albümin ve lenfosit sayımlarına ek olarak kolesterol

seviyelerini de içermesidir. Kolesterolün hücre zarı oluşumunda ve immünitede önemli bir rolü vardır ve bu da immünokompetan hücrelerin kanser hücrelerine karşı bir bağışıklık tepkisi başlatmasını sağlar. Ayrıca, kolesterol seviyeleri tümör oluşumuyla da ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, PNİ ile karşılaştırıldığında, CONUT hem sistemik inflamasyonu hem de hastanın beslenme ve immünolojik durumunu ölçtüğü için daha iyi bir biyolojik belirteç olabilir. Bunu destekleyen birkaç çalışma yüksek CONUT skorlarının kanserli hastalarda kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (100-102). CONUT skoru puanlama sistemi tablo 9'da gösterilmiştir:

Tablo 9. Beslenme Durumunu Kontrol Etmek İçin Puanlama Sistemi (CONUT) (158)

Beslenme Derecesi	**CONUT skoru**	**Serum Albumin (g/dl)**	**Lenfosit Sayısı(/mm3)**	**Total Kolesterol (mg/dl)**
Normal	0-1	≥3.50 (0)	≥1,600 (0)	≥180 (0)
Hafif	2-4	3.00–3.49 (2)	1,2–1,599 (1)	140–179 (1)
Orta	5-8	2.50–2.99 (4)	800–1,199 (2)	100–139 (2)
Şiddetli	9-12	<2.50 (6)	<800 (3)	<100 (3)

2.15. YAYGIN KANSER İNFLAMASYON İNDEKSİ (ALİ)

İleri akciğer kanseri inflamasyon indeksi veya yaygın kanser inflamasyon indeksi (ALİ), çeşitli kanser türlerinde prognozu öngördüren yeni bir inflamatuar ve nutrisyonel indeksdir. Başlangıçta metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında sistemik inflamasyon derecesini değerlendirmek için tasarlanan ALİ, çeşitli kanser türlerinde, Crohn hastalığında ve akut dekompanse kalp yetmezliğinde prognostik bir belirteç olduğu kanıtlanmıştır. Genel beslenme durumunu ve VKİ'yi içeren ALİ indeksi, hastanın VKİ, serum Alb seviyesi ve NLR ile (ALİ = BMI × ALB/NLR) hesaplanır (11-15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği'ne Aralık 2022-Aralık 2024 tarihleri arası başvuran 18 yaş üstü kadın hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan NAKT almış olan lokal ileri evre meme kanseri hastaları çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya sistemik metastazı olanlar, NAKT sonrası opere edilmeyen veya operasyonu kabul etmeyen hastalar ile operasyona kadar geçen sürede exitus olan hastalar dahil edilmedi. Çalışma kapsamında kalan 73 hastanın tanı anındaki yaşları, kemoterapi öncesi ölçülmüş olan boy ve ağırlık ölçümleri, vücut yüzey alanlarının ölçümü, kan grupları, ek hastalıkları, ailede kanser öyküsü, tanı tarihleri (Tanısal amaçlı yapılmış olan biyopsinin yapıldığı tarih) , meslekleri, menopoz durumları (premenopozal, perimenopozal, postmenopozal) aldığı kemoterapi protokolleri, tümör histopatolojk özellikleri , tümör moleküler alt tipleri, TNM evresi, varsa daha önceden çekilmiş olan preoperatif ve postoperatif PET-BT sonuçları, operasyon tarihleri Tıbbi Onkoloji arşivindeki hasta dosyalarından kayıt edildi.

Çalışmaya dahil ettiğimiz bu hastaların kemoterapiye başlamadan önce ve operasyon öncesi alınmış olan hemogram ve biyokimya tetkikleri incelendi. Bu tetkiklerden hastaların kemoterapi öncesi ve operasyon öncesi olmak üzere NLR oranı, PLR oranı, PNİ indeksi, ALİ indeksi hesaplandı. Ayrıca serum LDH, serum kreatinin ve tanı öncesinde hesaplanmış olan serum lipit düzeyleri kaydedildi. CONUT skorları hesaplandı. Bu parametreler patolojik tam yanıt olan ve olmayan gruplar arasında değerlendirildi.

Patolojik yanıt değerlendirilirken hastaların cerrahi operasyonda alınmış olan biyopsi sonuçları Tıbbi Patoloji rapor arşiv kayıtlarından elde edildi. Bu raporlarda hastaların NAKT'ye yanıtları RCB Skorlama sistemine göre yapılmış olanlar not edildi. RCB skorlamasına göre patolojik yanıtı değerlendirilmemiş olan hastaların patoloji preparatları yeniden değerlendirilerek MD Anderson Kanser Merkezinin

web sitesinde yer alan çevrimiçi hesaplayıcı tarafından hesaplandı. Bu değerler tekrar gözden geçirilip sonuçlar patolojik tam yanıt (RCB0) olanlar ve tam yanıt olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Tam yanıt olmayanlara, hafif rezidüel hastalık (RCB1), orta rezidüel hastalık (RCB2), belirgin rezidüel hastalık (RCB3) dahil edildi.

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.02.2024 tarihli toplantısında E-46059653-050.99-237128587 sayılı onayı alındı (EK-1).

3.2.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için IBM SPSS25 programı kullanıldı. Çalışmada verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası fark, frekans, yüzde, minimum, maksim kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametreler Ortalama±Standart Sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler Ortanca (Çeyrekler Arası Fark) olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Mann-Whitney U Testi ile farklılıkların kaynağı araştırıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square Test ve Fisher's Exact Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Aralık 2022-Aralık 2024 tarihleri arasında meme kanseri tanılı kadın hastalar dahil edilmiştir. Çalışmadaki hastaların yaşları 32 ile 75 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 52,86±10,85 yıldı. Çalışma grubunun boy ortalaması 155,81±5,27 cm, vücut ağırlığı ortalaması 75,94±13,89 kg, vücut yüzey alanı ortalaması 1,85±0,14 birimi, vücut kitle indeksi ortalaması 31,46±5,41 kg/m^2 olarak saptandı. (Tablo 10)

Çalışmadaki hastaların 22'si (%30,1) 0 kan grubu, 35'i (%47,9) A kan grubu, 11'i (%15,1) B kan grubu ve 5'i (%6,8) AB kan grubuydu. Hastaların 20'si (%27,4) sigara kullanıyorken 1'i (%1,4) alkol kullanıyordu. Hastaların 24'ü (%32,9) premenapozal iken 49'u (%67,1) postmenapozaldı ve hastaların 40'ında (%54,8) ailede malignite öyküsü mevcuttu. (Tablo 10)

Tablo 10. Çalışma grubunun demografik, antropometrik, kan grubu, alışkanlık, aile öyküsü özellikleri

	Hasta Grubu (n=73)
Yaş (yıl)	52,86±10,85 (32-75) [a]
Boy (cm)	155,81±5,27 [b]
Vücut ağırlığı (kg)	75,94±13,89 [b]
Vücut yüzey alanı (birimi)	1,75±0,14 [b]
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	31,46±5,41 [b]
Kan Grubu	
0 kan grubu	22 (%30,1)
A kan grubu	35 (%47,9)
B kan grubu	11 (%15,1)
AB kan grubu	5 (%6,8)
Meslek (Ev hanımı)	12 (%16,4)
Sigara kullanımı	20 (%27,4)
Alkol kullanımı	1 (%1,4)
Menapoz durumu	

Premenapoz	24 (%32,9)
Postmenapoz	49 (%67,1)
Ailede malignite öyküsü	40 (%54,8)

a: Ortalama±Standart Sapma (mininmum-maksimum), b: Ortalama±Standart Sapma

Çalışmadaki hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; 22'sinde (%30,1) hipertansiyon, 19'unda (%26) Diyabetes Mellitus, 7'sinde (%9,6) hipotiroidi, 4'ünde (%55) astım, 4'ünde (%5,5) hiperlipitemi ve 2'sinde (%2,7) koroner arter hastalığı olduğu saptandı. (Tablo 11)

Tablo 11. Çalışma grubunun komorbid hastalıkları

	Hasta Grubu (n=73)
Hipertansiyon	22 (%30,1)
Diyabetes Mellitus	19 (%26)
Hipotiroidi	7 (%9,6)
Astım	4 (%5,5)
Hiperlipidemi	4 (%5,5)
Koroner Arter Hastalığı	2 (%2,7)

Çalışmadaki hastaların 67'sinde invaziv duktal karsinom, 1'inde invaziv lobuler karsinom ve 5'inde invaziv duktal+lobuler karsinom (mixed) tanısı mevcuttur. (Tablo 12)

TNM evrelemesi değerlendirildiğinde; 16'sı T1 evresi, 53'ü T2 evresi, 1'i T3 evresi, 3'ü T4 evresiydi. Hastaların 9'u N0 evresi, 45'i N1 evresi, 8'i N2 evresi ve 11'i N3 evresiydi. Hastaların tamamı M0 evresindeydi. (Tablo 12)

Tümör lokalizasyonuna bakıldığında 31'i sağ tarafta lokalize iken 42'si sol tarafta lokalizeydi. 64 hastada ise aksiller lenf nodu metastazı mevcuttu. (Tablo 12)

Tablo 12. Çalışma grubunun meme kanseri özellikleri

	Hasta Grubu (n=73)
Patolojik Tanı	
İnvaziv Duktal Karsinom	67 (%91,8)
İnvaziv Lobular Karsinom	1 (%1,4)
İnvaziv Duktal + Lobuler Karsinom	5 (%6,8)
TNM Evrelemesi	
T Evresi	
T1 Evresi	16 (%21,9)
T2 Evresi	53 (%72,6)
T3 Evresi	1 (%1,4)
T4 Evresi	3 (%4,1)
N Evresi	
N0 Evresi	9 (%12,3)
N1 Evresi	45 (%61,6)
N2 Evresi	8 (%11,0)
N3 Evresi	11 (%15,1)
M Evresi (M0 Evresi)	73 (%100)
Tümör lokalizasyonu (Sağ / Sol)	31 (%42,5) / 42 (%57,5)

Aksiller lenf nodu metastazı	64 (%87,7)

Hastaların 56'sında ER pozitifliği, olup ortanca ER değeri %80 (2-95) olarak saptandı. Çalışmadaki hastaların 49'unda PR pozitifliği, olup ortanca ER değeri %30 (0-70) olarak saptandı. Ortanca Ki-67 değeri %30 (20-60) olarak saptandı. (Tablo 13)

Hastaların NAKT öncesi yapılan İmmünhistokimya (IHC) sonrasında HER2 ekspresyonunu değerlendirmek için Cerb2 skorlamasına bakıldı. Skoru +3 olanlar HER2 pozitif kabul edildi. Buna göre çalışmadaki hastaların 28'inde HER2 pozitifliği mevcuttu. IHC sonrası cerb2 skoru 0 ve +1 olanlar HER2 negatif olarak değerlendirildi. Cerb2 skoru +2 (belirsiz veya sınırda) olan 11 hastanın HER2 pozitif veya negatif kararının verilebilmesi için ISH (SISH) (In situ hibridizasyon) testleri incelendi. 6 hastanın SISH testi sonrasında HER2 pozitifliği saptandı. Hastalar basit moleküler alt tiplerine göre sınıflandırıldığında: 34'ü HER2+ (HR+/-), 31'i HER2 – (HR+) ve 8'i Üçlü Negatifti. (Tablo 13)

Tablo 13. Çalışma grubunun meme kanserinin hormon reseptör özellikleri

	Hasta Grubu (n=73)
ER pozitif	56 (%76,7)
ER (%)	80 [2-95] [a]
PR pozitif	49 (%67,1)
PR (%)	30 [0-70] [a]
Ki-67 (%)	30 [20-60] [a]
HER pozitifliği	
Pozitif	28 (%38,4)
SISH testi pozitif	6 (%8,2)

HER2+ (HR+/-)	34 (%46,6)
HER2 – (HR+)	31 (%42,5)
Üçlü Negatif	8 (%11)

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]

Çalışmadaki hastalara uygulanan neoadjuvan kemoterapi rejimleri Tablo 14'tedir. Hastalarda en fazla uygulanan tedavi 4 siklus AC (Doksorubisin+Siklofosfamid))+ 12 siklus Paklitaksel olduğu saptandı. 7 hastaya 4 siklus TCHP (Dosetaksel+ Karboplatin+Transtuzumab (Herceptin)+ Pertuzumab) verilmiştir. Hastaların toplamda 32 tanesine HER2 ye yönelik tedavi verilmiştir. Hastalardan 14'üne MKC ve 59'una mastektomi yapılmıştır. (Tablo 14)

Tablo 14. Çalışma grubunun tedavi durumları

	Hasta Grubu (n=73)
4 Siklus AC + 12 Siklus Paklitaksel	41 (%56,2)
4 Siklus AC + 12 Siklus Paklitaksel + 4 Siklus (Pertuzumab + Transtuzumab)	24 (%32,8)
4 Siklus TCHP (Dosetaksel+ Karboplatin+Transtuzumab+ Pertuzumab)	7 (%9,6)
4 Siklus AC + 12 Siklus Paklitaksel + Pembrolizumab (İmmünoterapi)	1 (%1,4)
Cerrahi Tedavi	
Meme Koruyucu Cerrahi	14 (%19,2)
Mastektomi	59 (%80,8)
Tanı ile operasyon arasındaki süre (ay)	8 (7-9) [a]

a: Ortanca (Çeyrekler Arası Fark)

Çalışmadaki hastalar patolojik yanıt durumlarına göre değerlendirildiğinde; 24'ünde (%32,9) patolojik tam yanıt (RCB0) olduğu saptandı. Hastaların 4'ünde (%5,5) hafif rezidüel hastalık, 22'side (%30,1) orta rezidüel hastalık ve 23'ünde (%31,5) belirgin rezidüel hastalık olduğu saptandı. Tam yanıt olmayanlarda MD Anderson skoru ortanca değeri 3,19 (1,79-3,95) saptandı. (Tablo 15)

Tablo 15. Çalışma grubunun patolojik yanıtlarının değerlendirilmesi

	Hasta Grubu (n=73)
Tam yanıt olanlar (RCB-0)	24 (%32,9)
Tam yanıt olmayanlar	
Hafif rezidüel hastalık (RCB-1)	4 (%5,5)
Orta rezidüel hastalık (RCB-2)	22 (%30,1)
Belirgin rezidüel hastalık (RCB-3)	23 (%31,5)
MD Anderson Skoru	3,19 (1,79-3,95) [a]

a: Ortanca (Çeyrekler Arası Fark)

Çalışmadaki hastaların NAKT öncesi laboratuvar parametreleri Tablo 16'dadır. Hastaların albümin ortalaması 4,47±0,30 gr/dl, lenfosit ortanca değeri 2,10 (1,63-2,63) 10^3/L, nötrofil ortalaması 4,71±1,58 10^3/L, trombosit ortalaması 284,84±79,48 10^3/L, LDH ortanca değeri 198 (170-226,50) U/L, hemoglobin ortalaması 12,76±1,25 gr/dl, kreatinin ortanca değeri 0,66 (0,59-0,76) mg/dl, NLR oranı ortanca değeri 2,20 (1,65-2,72), PLR oranı ortalaması 141,25±52,48, ALİ ortalaması 71,26±32,56 ve PNİ ortalaması 44,76±3,01 olarak saptandı. (Tablo 16)

Tablo 16. Çalışma grubunun NAKT öncesi laboratuvar parametreleri

	Hasta Grubu (n=73)
Albümin (gr/dl)	4,47±0,30 [a]
Lenfosit (10^3/L)	2,10 (1,63-2,63) [b]
Nötrofil (10^3/L)	4,71±1,58 [a]
Trombosit (10^3/L)	284,84±79,48 [a]
LDH (U/L)	198 (170-226,50) [b]
Hemoglobin (gr/dl)	12,76±1,25 [a]
Kreatinin (mg/dl)	0,66 (0,59-0,76) [b]
Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)	2,20 (1,65-2,72) [b]
Trombosit Lenfosit Oranı (PLR)	141,25±52,48 [a]
ALİ (Yaygın Kanser İnflamasyon İndeks)	71,26±32,56 [a]
PNİ (Prognostik Nutrisyonel İndeks)	44,76±3,01 [a]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca (Çeyrekler Arası Fark)

Çalışmadaki hastaların operasyon öncesi laboratuvar parametreleri Tablo 17'dedir. Hastaların albümin ortalaması 4,28±0,28 gr/dl, lenfosit ortalaması 1,71±0,68 10^3/L, nötrofil ortanca değeri 3,50 (2,68-4,88) 10^3/L**,** trombosit ortalaması 259,44±75,48 10^3/L, LDH ortanca değeri 259,44±75,48 U/L, hemoglobin ortalaması 11,59±1,16 gr/dl, kreatinin ortalaması 0,66±0,13 mg/dl, NLR oranı ortanca değeri

2,10 (1,55-3,00), PLR oranı ortanca değeri 155,20 (122,43-212,51), ALİ ortanca değeri 63,91 (41,93-86,13) ve PNİ ortalaması 42,81±2,80 olarak saptandı. (Tablo 17)

Tablo 17. Çalışma grubunun operasyon öncesi laboratuvar parametreleri

	Hasta Grubu (n=73)
Albümin (gr/dl)	4,28±0,28 [a]
Lenfosit (10^3/L)	1,71±0,68 [a]
Nötrofil (10^3/L)	3,50 (2,68-4,88) [b]
Trombosit (10^3/L)	259,44±75,48 [a]
LDH (U/L)	208 (175-236,50) [b]
Hemoglobin (gr/dl)	11,59±1,16 [a]
Kreatinin (mg/dl)	0,66±0,13 [a]
Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)	2,10 (1,55-3,00) [b]
Trombosit Lenfosit Oranı (PLR)	155,20 (122,43-212,51) [b]
ALİ (Yaygın Kanser İnflamasyon İndeks)	63,91 (41,93-86,13) [b]
PNİ (Prognostik Nutrisyonel İndeks)	42,81±2,80 [a]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca (Çeyrekler Arası Fark)

Tablo 18 de çalışmadaki hastaların lipit profili ve CONUT skorları gösterilmiştir. Hastaların HDL-Kolesterol ortalaması 53,47±14,00 mg/dl, LDL-Kolesterol ortalaması 116,79±32,91 mg/dl, Total Kolesterol ortalaması 198,17±36,93 mg/dl, trigliserid ortanca düzeyi 124 (85-179,85) mg/dl ve CONUT skoru ortanca değeri 0 (0-1) olarak saptandı. CONUT skoruna göre hastaların 66'sında (%90,4) beslenme bozukluğu yokken 7'sinde (%9,6) hafif beslenme bozukluğu vardı.

Tablo 18. Çalışma grubunun lipit profili ve CONUT skorunun değerlendirilmesi

	Hasta Grubu (n=73)
HDL-Kolesterol (mg/dl)	53,47±14,00 [a]
LDL-Kolesterol (mg/dl)	116,79±32,91 [a]
Total Kolesterol (mg/dl)	198,17±36,93 [a]
Trigliserid (mg/dl)	124 (85-179,85) [b]
CONUT Skoru	0 (0-1) [b]
CONUT Skoru Sınıflaması	
Normal beslenme durumu	66 (%90,4)
Hafif beslenme bozukluğu	7 (%9,6)

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca (Çeyrekler Arası Fark)

Çalışmadaki hastaların patolojik yanıtına göre demografik özellikleri değerlendirildiğinde; yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi, kan grubu, meslek, alkol kullanımı, menopozal durum ve ailede malignite öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 19)

Çalışmada tedaviye patolojik tam yanıtı olan hastaların 3'ü (%12,5) sigara kullanırken tam yanıt olmayan hastaların 17'si (%34,7) sigara kullanıyordu. Çalışmadaki tedaviye tam yanıt olan hastalarda sigara kullanım oranı, tedaviye tam yanıt olmayanlara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,046).** (Tablo 19)

Tablo 19. Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre demografik özellikleri

	Tam Yanıt Olanlar (n=24)	**Tam Yanıt Olmayanlar (n=49)**	**p**
Yaş (yıl)	51,04±10,32 [a]	53,76±11,10 [a]	0,319 [b]
Boy (cm)	155,75±5,99 [a]	155,39±4,94 [a]	0,785 [b]
Vücut ağırlığı (kg)	73,00±12,21 [a]	77,37±14,54 [a]	0,209 [b]
Vücut yüzey alanı ($m^{2)}$	1,72±0,12 [a]	1,76±0,15 [a]	0,254 [b]
VKİ (kg/m^2)	30,34±5,24 [a]	32,01±5,45 [a]	0,218 [b]
Kan Grubu			
0 kan grubu	7 (%29,2)	15 (%30,6)	0,369 [c]
A kan grubu	9 (%37,5)	26 (%53,1)	
B kan grubu	6 (%25)	5 (%10,2)	
AB kan grubu	2 (%8,3)	3 (%6,1)	
Meslek (Ev hanımı)	4 (%16,7)	8 (%16,3)	1,000 [d]

Sigara kullanımı	3 (%12,5)	17 (%34,7)	**0,046 c,***
Alkol kullanımı	0 (%0)	1 (%2)	1,000 d
Menapoz durumu			
Premenapoz	11 (%45,8)	13 (%26,5)	0,09 c
Postmenapoz	13 (%54,2)	36 (%73,5)	
Ailede malignite öyküsü	12 (%50)	28 (%57,1)	0,56 c

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Independent T Test, c: Chi-Square Test, d: Fisher's Exact Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Çalışmadaki hastaların patolojik tam yanıt oranına göre komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 20)

Tablo 20. Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre komorbid hastalıkları

	Tam Yanıt Olanlar (n=24)	**Tam Yanıt Olmayanlar (n=49)**	**p**
Hipertansiyon	5 (%20,8)	17 (%34,7)	0,225 a
Diyabetes Mellitus	7 (%29,2)	12 (%24,5)	0,669 a
Hipotiroidi	2 (%8,3)	5 (%10,2)	1,000 b
Astım	1 (%4,2)	3 (%6,1)	1,000 b
Hiperlipidemi	1 (%4,2)	3 (%6,1)	1,000 b
Koroner Arter Hastalığı	1 (%4,2)	1 (%2)	1,000 b

a: Chi-Square Test, b: Fisher's Exact Test.

Çalışmadaki hastaların patolojik tam yanıtlarına göre meme kanseri özellikleri değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 21)

Tablo 21. Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre meme kanserinin özellikleri

	Tam Yanıt Olanlar (n=24)	**Tam Yanıt Olmayanlar (n=49)**	**p**
Patolojik Tanı			
İnvaziv Duktal Karsinom	22(%91,7)	45 (%91,8)	1,000 [a]
İnvaziv Lobular Karsinom	0 (%0)	1 (%2)	1,000 [a]
İnvaziv Duktal + Lobular Karsinom	2 (%8,3)	3 (%6,1)	1,000 [a]
TNM Evresi			
T Evresi			
T1 Evresi	6 (%25)	10 (%20,4)	0,810 [b]
T2 Evresi	17(%70,8)	36 (%73,5)	
T3 Evresi	0 (%0)	1 (%2)	
T4 Evresi	1 (%2)	2 (%4,1)	
N Evresi			
N0 Evresi	4 (%16,7)	5 (%10,2)	0,23

N1 Evresi	11 (%45,8)	34 (%69,4)	1 [b]
N2 Evresi	3 (%12,5)	5 (%10,2)	
N3 Evresi	6 (%25)	5 (%10,2)	
M Evresi (M0 Evresi)	24 (%100)	49 (%100)	
Tümör lokalizasyonu (Sağ / Sol)	8 (%33,3)/ 16(%66,7)	23 (%46,9) / 26 (%53,1)	0,269 [b]
Aksiller lenf nodu metastazı	20 (%83,3	44 (%89,8)	0,464 [a]

a: Fisher's Exact Test, b: Chi-Square Test

Çalışmadaki hastalar patolojik yanıtlarına göre meme kanseri hormon reseptör özellikleri değerlendirildiğinde; Ki-67 ve triple negatiflik durumunda anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 22)

Tedaviye patolojik tam yanıtı olan hastalarda HER2 pozitifliği ve HER2+ (HR+/-) moleküler alt tip oranı, tedaviye tam yanıt olmayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,002, p=0,001**). (Tablo 22)

Tedaviye patolojik yanıtı tam olan hastalarda ER pozitifliği, PR pozitifliği ve HER2- (HR+) moleküler alt tip oranı, tedaviye tam yanıt olmayan hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,044, p=0,001, p<0,001**). Tedaviye yanıtı tam olan hastalarda ER ve PR yüzdesi, tedaviye tam yanıt olmayan hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,007, p=0,002**). (Tablo 22)

Tablo 22. Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre meme kanserinin hormon reseptör özellikleri

	Tam Yanıt Olanlar (n=24)	**Tam Yanıt Olmayanlar (n=49)**	**p**
ER pozitif	15 (%62,5)	41 (%83,7)	**0,044** [b,*]
ER (%)	17,50 [0-90] [a]	90 [55-95] [a]	**0,007** [c,*]
PR pozitif	10 (%41,7)	39 (%79,6)	**0,001** [b,*]
PR (%)	0 [0-67,50] [a]	50 [10-80] [a]	**0,002** [c,*]
Ki-67 (%)	35,50 [21,25-53,75] [a]	30 [17,50-60] [a]	0,650 [c]
HER pozitifliği			
Pozitif	15 (%62,5)	13 (%26,5)	**0,002** [b,*]
SISH testi pozitif	3 (%12,5)	3 (%6,1)	
HER2+ (HR+/-)	18 (%75)	16 (%32,7)	**0,001** [b,*]
HER2 – (HR+)	2 (%8,3)	29 (%59,2)	**< 0,001** [b,*]
Üçlü Negatif	4 (%16,7)	4 (%8,2)	0,426 [d]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b:Chi-Square Test, c: Mann-Whitney U Test, d: Fisher's Exact Test. * İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Çalışmadaki hastaların patolojik yanıtlarına göre aldıkları kemoterapi rejimleri değerlendirildiğinde:

Tedaviye patolojik tam yanıtı tam olan hastalarda 4 Siklus AC + 12 Siklus Paklitaksel + 4 Siklus (Pertuzumab + Transtuzumab) rejimini alanların oranı, tedaviye tam yanıt olmayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak

anlamlıydı (**p=0,005**). Tedaviye patolojik tam yanıtı olan hastalarda 4 Siklus AC + 12 Siklus Paklitaksel rejimini alanların oranı, tedaviye tam yanıt olmayan hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,009**). (Tablo 23)

Tablo 23. Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre tedavi durumları

	Tam Yanıt Olanlar (n=24)	**Tam Yanıt Olmayanlar (n=49)**	**p**
4 Siklus AC + 12 Siklus Paklitaksel	8 (%33,3)	33 (%67,4)	**0,009** [c,*]
4 Siklus AC + 12 Siklus Paklitaksel + 4 Siklus (Pertuzumab + Transtuzumab)	12 (%50)	12 (%24,4)	**0,005** [c,*]
4 Siklus TCHP (Dosetaksel+Karboplatin+Transtuzumab+ Pertuzumab)	4 (%16,7)	3 (%6,1)	0,208 [b]
4 Siklus AC + 12 Siklus Paklitaksel + Pembrolizumab (İmmünoterapi)	0 (%0)	1 (%2,1)	1,000 [b]
Cerrahi Tedavi			
Meme Koruyucu Cerrahi	7 (%29,2)	7 (%14,3)	0,129 [c]
Mastektomi	17 (%70,8)	42 (%85,7)	
Tanı ile operasyon arasındaki süre (ay)	7 (7-8) [a]	8 (8-9,50) [a]	**0,001** [d,*]

a: Ortanca (Çeyrekler Arası Fark), b: Fisher's Exact Test, c: Chi-Square Test, d: Mann-Whitney U Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Çalışmadaki hastalar patolojik yanıtlarına göre NAKT öncesi laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde durumunda anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 24)

Tablo 24. Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre NAKT öncesi laboratuvar parametreleri

	Tam Yanıt Olanlar (n=24)	**Tam Yanıt Olmayanlar (n=49)**	**p**
Albümin (gr/dl)	4,42±0,27 [a]	4,50±0,31 [a]	0,326 [c]
Lenfosit (10^3/L)	2,23 (1,40-2,80) [b]	2,08 (1,64-2,58) [b]	0,879 [d]
Nötrofil (10^3/L)	4,33 (3,06-5,76) [b]	4,55 (3,75-5,59) [b]	0,557 [d]
Trombosit (10^3/L)	279,92±82,43 [a]	287,24±78,76 [a]	0,714 [c]
LDH (U/L)	184 (155,75-207,75) [b]	199 (178-238) [b]	0,131 [d]
Hemoglobin (gr/dl)	12,62±1,11 [a]	12,83±1,32 [a]	0,502 [c]
Kreatinin (mg/dl)	0,65±0,15 [a]	0,68±0,10 [a]	0,287 [c]
NLR	1,97 (1,67-2,39) [b]	2,32 (1,62-2,87) [b]	0,250 [d]
PLR	140,89±52,74 [a]	141,42±52,90 [a]	0,968 [c]

ALİ	67,59 (52,19-87,83) [b]	66,82 (47,83-89,44) [b]	0,751 [d]
PNİ	44,26±2,72 [a]	45,01±3,14 [a]	0,326 [c]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca (Çeyrekler Arası Fark), c: Independent T Test, d: Mann-Whitney U Test.

Çalışmadaki hastaların patolojik yanıtlarına göre operasyon öncesi laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde durumunda anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 25)

Tablo 25. Çalışma grubunun patolojik yanıtına göre operasyon öncesi laboratuvar parametreleri

	Tam Yanıt Olanlar (n=24)	**Tam Yanıt Olmayanlar (n=49)**	**p**
Albümin (gr/dl)	4,30±0,24 [a]	4,26±0,29 [a]	0,606 [c]
Lenfosit (10^3/L)	1,78 (1,36-2,04) [b]	1,60 (1,19-2,07) [b]	0,404 [d]
Nötrofil (10^3/L)	4,15±1,88 [a]	3,52±1,47 [a]	0,125 [c]
Trombosit (10^3/L)	259,29±67,90 [a]	260,00±79,59 [a]	0,928 [c]
LDH (U/L)	196,29±26,72 [a]	222,10±61,23 [a]	0,053 [c]
Hemoglobin (gr/dl)	11,62±1,27 [a]	11,57±1,12 [a]	0,878 [c]
Kreatinin (mg/dl)	0,64±0,15 [a]	0,67±0,12 [a]	0,34

			1 [c]
NLR	1,86 (1,54-3,43) [b]	2,12 (1,49-2,85) [b]	0,869 [d]
PLR	150,14±42,67 [a]	178,60±88,35 [a]	0,140 [c]
ALİ	63,70 (37,21-90,33) [b]	63,91 (43,16-86,13) [b]	0,630 [d]
PNİ	43,06±2,45 [a]	42,69±2,97 [a]	0,605 [c]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca (Çeyrekler Arası Fark), c: Independent T Test, d: Mann-Whitney U Test.

Çalışmadaki hastaların patolojik yanıtları lipit profili ve CONUT skoruna göre değerlendirildiğinde; HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid, CONUT skoru ve CONUT skoru sınıflamasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Total kolesterol düzeyinde fark saptandı. Tedaviye yanıtı tam olan hastalarda total kolesterol düzeyi, tedaviye tam yanıt olmayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,024**). (Tablo 26)

Tablo 26. Çalışma grubunun tedavi yanıtına göre lipit profili ve CONUT skorunun değerlendirilmesi

	Tam Yanıt Olanlar (n=24)	**Tam Yanıt Olmayanlar (n=49)**	**p**
HDL-Kolesterol (mg/dl)	56,42±17,72 [a]	52,04±11,71 [a]	0,209 [c]
LDL-Kolesterol (mg/dl)	124,35±34,93 [a]	113,09±31,57 [a]	0,171 [c]
Total Kolesterol (mg/dl)	212,05±41,10 [a]	191,37±33,06 [a]	**0,024 [c,*]**
Trigliserid (mg/dl)	130,10 (81-231) [b]	121 (85-173) [b]	0,301 [d]
CONUT Skoru	0 (0-1) [b]	0 (0-1) [b]	0,301 [d]
CONUT Sınıflaması			
Normal beslenme durumu	21 (%87,5)	45 (%91,8)	0,667 [e]
Hafif beslenme bozukluğu	3 (%12,5)	4 (%8,2)	

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca (Çeyrekler Arası Fark), c: Independent T Test, d: Mann-Whitney U Test, e: Fisher's Exact Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

5. TARTIŞMA

Çağımızın önemli bir halk sağlığı sorunu olan ve kadınlarda en ölümcül kanser olan meme kanserinin erken teşhisi ve tedavisi oldukça önemlidir (1). Heterojen bir hastalık olan meme kanserinin tek bir optimal tedavisi bulunmamaktadır. Bu nedenle sistemik bir tedavi şekli olan NAKT için en uygun hasta seçimi, tedavi öncesi histopatolojik ve moleküler tümör özelliklerinin dikkate alınmasını gerektirir (60). 12. St. Gallen Uluslararası Meme Kanseri Konferansı (2011) Uzman Paneli'ne dayanarak tümörler genişletilmiş olarak beş alt tipe ayrılabilir: luminal A, luminal B, luminal B HER2 tipi, HER2 aşırı ekspresyon tipi ve üçlü negatif tip. Endokrin duyarlı tümörleri, HER2 negatif ekspresyonu ve %14'ten az Ki-67 ekspresyonu olan tümörler luminal A alt tipi olarak sınıflandırılır. İlk iki kritere uyan ve %14'ten fazla Ki-67 ekspresyonu olan tümörler luminal B alt tipi olarak sınıflandırılır (103). NAKT'nin faydaları göz önünde bulundurulduğunda, hangi hastaya hangi NAKT rejiminin uygulanacağı, tedavi sonrası hastalarda ne kadar rezidü tümör kalacağını önceden tahmin edebilmek güçtür. Bu sistemlerden biri olan Residual Cancer Burden İndeks'i (RCB) rezidüel hastalık durumunu inceleyerek klinik progresyon hakkında bilgi verir ve tedavi başarısını ortaya koyar (4,5).

Günlük pratikte meme kanseri hastalarında tedavi öncesi hemogram tahliline başvururuz. Bu değerler yoluyla hesaplanan NLR ve PLR, sistemik immün inflamasyon indeksinde yer alır. Bu indeksler farklı tümörlerde prognostik faktörler olarak kullanılmıştır. Hastaların beslenme durumunun birçok hastalığın prognozunu etkilediği bilinmektedir. Onodera ve arkadaşları, tarafından geliştirilen PNİ skoru, serum albümin ve periferik kandaki total lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanır (97). Genel beslenme durumu ve vücut kitle indeksini içeren ALİ indeksi, hastanın VKİ, serum Alb seviyesi ve NLR ile (ALI = VKİ × ALB/NLR) ile hesaplanır (11).

Biz, NAKT alan meme kanseri hastalarda yaptığımız bu çalışmada hastaları basit üç moleküler alt gruba ayırarak ayrı ayrı inceledik (Üçlü negatif grup, Hormondan bağımsız HER2+ grup, Hormon pozitif HER2- grup). Çalışmadaki tüm hastaları patolojik yanıtı tam olanlar ve tam olmayanlar olarak iki temel gruba

böldük. Hastalar basit moleküler alt tiplerine göre sınıflandırıldığında: 34'ü HER2+ (HR+/-), 31'i HER2 – (HR+) ve 8'i üçlü negatifti. Atoui ve arkadaşlarının NAKT sonrası patolojik tam yanıtı moleküler alt tiplere göre değerlendirdiği 87 meme kanseri hastasının dahil edildiği çalışmada 12 hasta (%13,8) luminal A, 22 hasta (%25,3) luminal B, 23 hasta (%26,4) luminal B HER2 tipi, 9 hasta (%10,3) üçlü negatif tip ve 16 hasta (%18,3) HER2 tipindeydi. 5 hastanın (%5,7) moleküler alt tipler belirlenememişti (104). Üçlü negatif olanların oranı bizim çalışmamızda da olduğu gibi diğer moleküler alt tiplere göre az sayıdaydı. Çalışmamızda hastalar Atoui ve arkadaşlarından farklı olarak genişletilmiş moleküler alt tiplere ayırmak yerine; basit moleküler alt tiplere ayrılarak değerlendirildi. Literatürdeki çalışmalarda moleküler alt tiplere göre sınıflandırmada farklılıkların olması meme kanserinin heterojen yapısından, genetik ve patolojik olarak değişkenliğinden kaynaklanmaktadır. Çalışmadaki hastaların tedaviye yanıtlarına göre demografik özellikleri değerlendirildiğinde; yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi, meslek, alkol kullanımı, komorbid hastalıklar, menapozal durum ve ailede malignite öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma grubumuzda sağ tarafta lokalize meme tümörü olan 31 hasta (%42,5), sol tarafta lokalize meme tümörü olan 42 hasta (%57,5) mevcuttu. Abdou ve arkadaşlarının 2022 yılında NAKT alan meme kanseri hastalarında yaptıkları çalışmada sol tarafta lokalize meme tümörleri, sağ tarafta lokalize meme tümörlerine göre daha yaygındı. Sol tarafta lokalize meme tümörlerinin patolojik tam yanıt oranı sağ tarafta lokalize meme tümörlerine göre daha kötüydü (105). Bizim çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile tedavi başarısı arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Ancak sol tarafta lokalize tümörü olan meme kanseri hastalarının sayısının sağ tarafta lokalize olanlara göre daha fazla olmasıyla benzerdi.

Çalışmada tedaviye patolojik tam yanıtı olan hastaların 3'ü (%12,5) sigara kullanırken tam yanıt olmayan hastaların 17'si (%34,7) sigara kullanıyordu. Çalışmadaki tedaviye tam yanıt olan hastalarda sigara kullanım oranı, tedaviye tam yanıt olmayanlara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,046**).** Sigara içmenin östrojen reseptörü (ER) pozitif tümör riskini azaltabilen anti-

östrojenik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (106). Darmon ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada, sigara içmek meme tümörlerinin tümör patolojik özelliklerini önemli ölçüde değiştirmedi. Ancak GSK sigara içenlerde önemli ölçüde daha kötüydü (107). Öte yandan Simon ve arkadaşları 2020 yılında yaptığı çalışmada 956 meme kanseri hastasını değerlendirip, sigara ile NAKT'e patolojik yanıt arasında anlamlı ilişki olmadığını öne sürmüşlerdir (108). Bizim çalışmamızda tedaviye tam yanıt olan hastalarda sigara kullanım oranı, tedaviye tam yanıt olmayanlara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,046**)**. Bu sonuç bize sigara kullanımının NAKT'e patolojik yanıt üzerinde negatif etkide olduğunu göstermiştir. Bu alanda daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

Patolojik yanıt durumlarına göre değerlendirildiğinde; 24'ünde (%32,9) pCR (RCB0) olduğu saptandı. Tam yanıt olmayanlarda MD Anderson skoru ortanca değeri 3,19 (1,79-3,95) saptandı. HER2 pozitifliği olanların ve HER2+ (HR+/-) moleküler alt tipinde olanların patolojik tam yanıt oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002, p=0,001). Tedaviye patolojik tam yanıtı olan hastalarda HER2 hedefli tedavi alanların oranı, tedaviye tam yanıt olmayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,005). Çalışmadaki hastaların patolojik yanıtlarına göre NAKT öncesi ve operasyon öncesi laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. İnflamatuar ve nutrisyonel belirteçler olan NLR, PLR, ALİ, PNİ belirteçlerinin patolojik tam yanıt yani tedaviye yanıt durumu ile anlamlı bir ilişkisi bulunmadı. Hastaların patolojik yanıtları lipit profili ve CONUT skoruna göre değerlendirildiğinde; HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid, CONUT skorunda anlamlı fark saptanmadı. Total kolesterol düzeyinde fark saptandı. Tedaviye yanıtı tam olan hastalarda total kolesterol düzeyi, tedaviye tam yanıt olmayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,024). Hastaların NAKT öncesi laboratuvar parametrelerinde LDH ortanca değeri 198 (170-226,50) U/L, Hb ortalaması 12,76±1,25 gr/dl, kreatinin ortanca değeri 0,66 (0,59-0,76) mg/dl, olarak saptandı. Operasyon öncesi laboratuvar parametrelerinde LDH ortanca değeri 259,44±75,48 U/L, Hb ortalaması 11,59±1,16 gr/dl, kreatinin ortalaması 0,66±0,13, olarak

saptandı. Ve bu değerlerin pCR üzerine etkisi incelenmiş, Hb, kreatin ve serum LDH düzeyinin tedavi yanıtı ile arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak HER2 pozitifliği olanların ve HER2+ (HR+/-) moleküler alt tipinde olanların tedaviye patolojik tam yanıtı daha fazlaydı (p=0,002, p=0,001). Bu durum HER-2 reseptör pozitifliğinin kemoterapi rejim seçimine etkisini ve patolojik yanıt ile pozitif ilişkisini göstermektedir. Diğer yandan HER-2 pozitif tümörlerde daha yüksek sayıda patolojik tam yanıt görülmesi de HER-2 hedefli tedavinin başarılı etkisi olarak görülebilir, bu durum da literatür ile uyumludur (61). Ayrıca çalışmamızda tedaviye yanıtı tam olan hastalarda ER ve PR pozitif olanların sayısı ile ER ve PR yüzdesi, tedaviye tam yanıt olmayan hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,044, p=0,001 ve p=0,007, p=0,002). Ali Atoui ve arkadaşlarının moleküler alt tiplerde; NAKT'e yanıt olarak ER, PR, HER2, Ki-67 değerlerindeki değişim ve patolojik yanıtlardaki farklılıkları ele alan bir çalışmada NAKT'e patolojik tam yanıt oranı, üçlü negatif tip ve HER2 aşırı ekspresyon tipi hastalarda anlamlı derecede daha yüksekti (104). Li, Xiaxian Bill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HER2+ ve üçlü negatif meme kanseri alt tipleri, luminal alt tipe (ER+ veya PR+ ve HER2-) kıyasla daha yüksek pCR oranlarına sahipti. ER ve PR negatifliği, HER2 pozitifliği, pCR ile anlamlı şekilde ilişkiliydi (109). Yoshioka ve arkadaşları, NAKT alan meme kanseri hastalarında yüksek Ki-67 ekspresyonu içeren hastaların patolojik tam yanıt oranının daha fazla olduğunu göstermişlerdir (110). Ancak bizim çalışmamızda Ki-67 yüzdesinde anlamlı fark saptanmadı. Bu grup hastalarda Ki-67 ekspresyonunun patolojik yanıta etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların NLR ve PLR oranlarının patolojik yanıtlarla arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatürde bu konuda farklı sonuçlarla mevcuttur. Gasparri ve arkadaşları tarafından da NAKT alan ve lenf nodu tutulumu olan 1274 meme kanseri hastasının incelendiği çok merkezli bir analizde, düşük NLR oranının aksiller patolojik tam yanıtı öngördüğü gösterilmiştir (111). 2016 yılında Asano ve arkadaşları tarafından NAKT olarak 5-florourasil, epirubisin ve siklofosfamid ve ardından haftalık paklitaksel alan 177 meme kanseri hastası değerlendirilmiş, düşük PLR oranının yüksek kemoterapi duyarlılığını gösterdiğini

ve PLR'nin NAKT'nin terapötik etkisinin öngörücü bir belirteci olabileceğini göstermişlerdir (8). Suppan ve arkadaşları tarafından 2015'te yayınlanan ve NAKT alan meme kanseri hastaları dahil edilerek yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak NLR düzeyleri ile tedavi yanıtı arasında bir ilişki saptanmamıştır (112). 2014 yılında Cihan ve arkadaşları tarafından 350 metastatik olmayan meme kanseri hasta üzerinden yapılan bir çalışmada; nötrofil, lenfosit, NLR, PLR gibi serum inflamatuar belirteçlerinin prognozu tahmin edici etkisi olmadığı saptanmıştır (113). Tüm bu çalışmalar ortaya koymaktadır ki bu konuda çok daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. İmmün yanıtın bir göstergesi olarak değerlendirilebilecek NLR, PLR gibi paremetrelerin tedavi tam yanıtı ve prognozla ilişkisini inceleyen bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi meme kanserinin heterojen yapısından kaynaklanabilir. Meme kanserli hastaların eşlik eden komorbiditeleri, beslenme durumları veya enfeksiyon gibi araya giren başka sebepler sonuçları etkileyebilir.

Birçok çalışma PNİ skorunun prognostik bir değer olduğunu kanıtlamıştır (96-99). Chen ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı bir çalışmada, NAKT alan meme kanseri hastalarının HSK ve GSK ile PNİ skoru arasındaki ilişki incelenmiştir. Yüksek PNİ'li hastaların erken evre ve ileri meme kanserinde, düşük PNİ'li hastalara göre daha uzun GSK ve HSK süresine sahip olduğunu gösterdiler (114). Bir başka çalışmada, Qu ve arkadaşları NAKT alan meme kanseri hastalarında yüksek PNİ değeri (>53) olan hastaların patolojik tam yanıt oranının arttığını göstermiştir (115). Bizim çalışmamızda NAKT öncesi ve operasyon öncesi hesaplanan PNİ skorunun patolojik tam yanıt ilişkisi bulunmamıştır. Meme kanseri olan hastalar için PNİ 'nin öngörücü değerini daha fazla değerlendirmek için büyük ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

İleri akciğer kanseri inflamasyon indeksi veya yaygın kanser inflamasyon indeksi (ALİ), çeşitli kanser türlerinde prognostik değer gösteren yeni bir indekstir ve birkaç farklı hastalık grubunda da prognostik bir belirteç olduğu kanıtlanmıştır (11-14). Bu konu ile ilgili meme kanseri üzerine sadece bir çalışma mevcut olup, meme kanseri prevelansı ile ALİ indeksi arasındaki ilişki incelenmiştir (15). 2024 yılında Gao ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada yüksek ALİ skorunun, iyi bir beslenme durumunu ve daha düşük bir inflamasyon seviyesini

yansıttığı ve bunun tümör mikro çevresini düzenleyerek ve tümör hücresi çoğalmasını ve metastazını etkileyerek meme kanserinin oluşumunu ve gelişimini etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızın bu konuda birkaç güçlü yanı vardır. NAKT alan hastalarda ALİ indeksinin patolojik tam yanıta etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Aynı zamanda bu indeksin meme kanseri hastaları grubunda kullanıldığı ikinci çalışmadır. Araştırma grubumuzda hastaların NAKT öncesi ve cerrahi öncesi ALİ indekslerini hesapladık. Bu değerlerin patolojik yanıtlarla arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Gelecekteki araştırmalar, ALİ ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi daha fazla araştırarak ve klinik pratikte uygulanmasını sağlayabilir.

PNİ ile karşılaştırıldığında hem sistemik inflamasyonu hem de hastanın beslenme ve immünolojik durumunu yansıttığı için, güncel araştırmalarda sıkça kullanılan CONUT skoru, serum albümin, toplam kolesterol düzeyleri ve toplam lenfosit sayımı kullanılarak hesaplanır. Bazı çalışmalar, yüksek CONUT skorlarının kanserli hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Li ve arkadaşlarının 2020 yılında cerrahi rezeksiyon geçiren 861 meme kanseri hastası üzerinde yaptıkları çalışmada preoperatif CONUT skorunun, küratif rezeksiyon sonrası 5 yıllık GSK ve HSK'yı tahmin etmede iyi bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca CONUT skorunun, NLR ve PNİ ile karşılaştırıldığında da daha etkili bir güçte olduğunu ortaya koymuşlardır (100,102). Bizim çalışmamız NAKT alan meme kanseri hastalarında patolojik tam yanıt ile CONUT skoru arasındaki ilişkiyi incelemesi nedeniyle bu alanda ilk çalışmadır. Araştırmaya aldığımız hasta grubunda, CONUT skoruna göre hastaların 66'sında (%90,4) beslenme bozukluğu yokken 7'sinde (%9,6) hafif beslenme bozukluğu vardı. Hastaların patolojik yanıtları lipit profili ve CONUT skoruna göre değerlendirildiğinde; HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, Trigliserid ve CONUT skorlamasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların büyük bir kısmının beslenme bozukluğunun olmaması ve kısıtlı bir hasta grubunda çalışmamız araştırmamızın kısıtlılıklarındır.

Son yıllarda, veriler plazma lipid düzeylerinin kanser oluşumu ve gelişimiyle yakından ilişkili olabileceğini ve dolayısıyla kanser prognozunu değerlendirmek için

kullanılabileceğini göstermektedir (101,116). Dislipidemisi olan hastalarda iyi prognozu açıklayan Özdemir ve arkadaşları, hiperkolesteroleminin endotel ve tümöral bFGF ve VEGF ekspresyonunu baskılayarak anjiyogenezi bozduğunu öne sürmüşlerdir (117). Bu, çalışmamızda hiperkolesteroleminin prognoza olumlu etkisini açıklayabilir. Xu ve arkadaşları tarafından 2023 yılında mide kanseri hastalar ile ilgili yapılan bir meta-analizde yüksek serum total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri olan hastaların, mide kanserine yakalanma riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır (118). 2017 yılında Lin ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada da yine benzer bir sonuca ulaşılıp serum toplam kolesterol düzeylerinin akciğer kanseri riskiyle ters orantılı olduğunu göstermişlerdir (119). Fau ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladığı bir çalışmada moleküler alt tiplerine göre gruplandırılmış 313 meme kanseri hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 142 tanesi NAKT'den fayda gören hastaları içermektedir. NAKT sonrası patolojik yanıtı Miller Payne skorlamasına göre değerlendirmişlerdir. Buna göre hastaların %64,78'i NAKT 'e kısmi yanıt veya tam yanıt (pCR) gösterdi. NAKT öncesi yüksek HDL kolesterol seviyeleri ve NAKT sonra artmış LDL kolesterol seviyeleri, ER-pozitif ve HER2+ meme kanseri hastalarında daha iyi tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (120). Bizim çalışmamızda HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyinin tedavi yanıtı ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda NAKT öncesi total kolesterol düzeyi yüksek olan hastaların, patolojik tam yanıt oranının daha fazla olması ile literatüre katkı sunmaktayız. Ayrıca çalışmalarda patolojik tam yanıt kavramına kısmi yanıt veren grup (RCB1) de dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda patolojik tam yanıta sadece RCB0 grubu alınmış olup, RCB1 grubu (hafif rezidüel hastalık) tam yanıt olarak dahil edilmemiştir. Bundan dolayı diğer çalışmalardan farklı sonuçlara ulaştığımızı düşünmekteyiz.

Yüksek serum LDH düzeyinin çeşitli malignitelerde daha düşük GSK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. LDH, glikoliz sırasında pirüvatın laktata dönüşümünden sorumlu enzimdir ve doku hasarı, inflamasyon, hemoliz ve miyokard enfarktüsü için bir belirteç olduğu bilinmektedir. Kanser hastalarında yüksek LDH düzeyleri görülür ve germ hücreli tümörler, melanom ve renal hücreli karsinom gibi çeşitli malignitelerde prognostik değerinin olduğu gösterilmiştir (121-124). Wulaningsih ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1986 ile 1999 yılları arasında kanser

tanısı konmuş toplam 7895 kişi çalışmaya dahil edilmiş. Yüksek LDH düzeyinin prostat, pulmoner, kolorektal, gastroözofageal, jinekolojik ve hematolojik malignitelerden kaynaklanan ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca tanıya daha yakın aralıklarla değerlendirilen bazal serum LDH düzeyinin, genel ve kansere özgü ölümle daha güçlü bir şekilde ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (121). Bizim çalışmamızda serum LDH değeri ile patolojik yanıt arasında ilişki incelenmiş olup, anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır.

Cerrahi tedavi tipinin patolojik yanıt ile ilişkisi incelendiğinde, meme koruyucu cerrahinin tedaviye olan etkisine yönelik yapılan bir çalışmada (Hsu-Huan Chou ve ark., 2021), MKC yapılan hastalar ile mastektomi yapılan hastalar arasında genel lokal nüks oranında fark bulunmadı (125). Bizim çalışmamızda da hastalara uygulanan cerrahinin tipi ile patolojik yanıt arasındaki ilişkiye bakıldığında cerrahi tipinin patolojik yanıtı etkilemediği gözlenmiştir.

Meme kanseri riskinin herhangi bir spesifik ABO kan grubunda daha yüksek olup olmadığı belirsizdir. Bu konuyla ilgili bazı çalışmalar literatürde mevcuttur. Miao ve arkadaşları 2013 yılında 9665 meme kanseri hastası ve 244.768 kontrol olmak üzere on dört çalışmanın meta analizini yaparak meme kanserinin farklı kan gruplarıyla ilişkisini değerlendirdi. Kan grubu A olan Kafkasyalıların diğer Kafkasyalılara göre meme kanserine yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koydular (126). Ayrıca Bothou ve arkadaşlarının 2019 yılında Yunan kadınlarında ABO kan grupları ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi incelendiği çalışmada meme kanseri ile A kan grubu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (127). Türkiye'de 2004-2015 yılları arasında meme kanseri tanısı almış 3.944 hastadan oluşan ülke çapındaki bir kohortta A, B, O, Rhesus (Rh) pozitif ve Rh negatif kan grupları arasındaki ilişkiyi Akın ve arkadaşları araştırmıştır. Bu çalışma kohortunun bulguları, meme kanseri hastalarındaki ABO kan gruplarının dağılımının sağlıklı Türk popülasyonuna benzer olduğunu, meme kanserinin tipi, derecesi, evresi ve hormonal durumunun ABO kan gruplarıyla anlamlı bir ilişkisi olmadığını göstermiştir (128). Son meta-analiz verileri, kan grubu A'nın meme kanseri geliştirme riskini artırdığını göstermiştir (126). Bizim çalışmamızda da hastaların, 35'i (%47,9) A kan grubu, 22'si (%30,1) 0 kan grubu, 11'i (%15,1) B kan

grubu ve 5'i (%6,8) AB kan grubuydu. A kan grubu olan meme kanseri hastalarının sayısının daha fazla olması dikkat çekmektedir. Ancak sağlıklı Türk popülasyonu ile karşılaştırma bizim çalışmamızda yapılmamıştır. Kan grubu antijenlerinin meme kanserinde karsinogenez, kanser ilerlemesi ve hasta prognozundaki rolünü anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Meme kanseri hastalarının %71'inde hastalık sırasında anemi gelişmektedir. Anemi veya Hb düzeyinin, çalışmalarda meme kanserinin tekrarlaması ve prognozu ile güçlü bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (129,130). Günlük pratikte, aneminin altında yatan nedenlere bakılmaksızın, aneminin şiddetinin değerlendirilmesi çoğunlukla başlangıç Hb düzeyine bakılarak yapılmaktadır. En son güncellenen NCCN (Clinical Practice Guidelines in Oncology) kılavuzu, yüksek başlangıç Hb düzeyine sahip anemik olmayan hastalarda bile; Hb düzeyinde 2 g/dL kadar küçük bir düşüşün anemi varlığına dair endişe verici bir gösterge olduğunu öne sürmüştür (183). Wan ve arkadaşların tarafından içinde meme kanseri hastalarının da olduğu bir çalışmada tanı sonrası hemoglobin düzeyi değişiminin GSK ile ilişkisi incelenmiştir. Tanı sonrası Hb değişimi 2,6'dan daha fazla düşüşte olan hastaların daha kısa sağ kalıma sahip olduğu gösterilmiştir (131). Çalışmamızdaki hastaların sayısının az olması, büyük bir kısmının tedavi öncesi Hb düzeyine bakıldığında anemisinin olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca çalışmamız bu değerlerin GSK yerine patolojik tam yanıt ile olan ilişkisinin incelemesi nedeniyle diğer çalışmalardan ayrılır.

5.1. Çalışmamızın sınırlılıkları ve güçlü yanları:

Tek merkezli retrospektif bir çalışma olduğu için olgu sayımız sınırlıydı. Hasta verileri poliklinikte doldurulan dosyalardan, E-nabız portalından alınan verilerinden elde edilmiştir. Dosyalara bazı bilgiler girilmediğinden, E-nabız portalı her hastada ulaşılabilir olmadığından, bazı verilere ulaşılamamış bu bilgiler istatistiksel olarak çalışılamamıştır. Yeterli NAKT farkındalığının olmamasından dolayı uygun NAKT adayı bazı hastalar opere olup onkoloji polikliniğine başvurmuş ya da bazı hastalar NAKT almış, ancak sonrasında cerrahi operasyon istememişlerdir. Bazı hastaların biyopsileri dış merkezde yapılmış olup, yeniden değerlendirmek için patoloji preperatlarına ulaşılamamış veya MD Anderson

skorlamasına göre yeniden sınıflandırmak için yeterli histolojik bilgilere ulaşılamamıştır. Tüm bunlar hasta sayımızın azalmasına sebep olmuştur. Malignite hastalarında inflamatuar ve nutrisyonel parametrelerin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Biz de bu araştırmayı planlarken meme kanseri hastalarında NLR, PLR, PNİ, ALİ değerlerinin ve CONUT skorlamasının prognozu etkileyebileceğini düşündük; literatürde bunu destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Ancak bizim hasta popülasyonunda bu belirteçlerle patolojik yanıtlar arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu sonuç hasta sayımızın yetersizliğinden, retrospektif bir çalışma olmasından kaynaklı olabilir. Çalışmamızda NAKT'e patolojik yanıt değerlendirilirken patolojik tam yanıt olarak RCB0 grubu dahil edilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarda RCB1 grubu (hafif rezidüel hastalık) da tam yanıt grubuna dahil edilmiştir. Hafif rezidüel tümör kalan hasta grubunu dahil etmeyerek, rezidüsüz tam yanıta ulaşmayı hedefledik. Bu durumun da çalışmamızı kısıtlayan faktörlerden biri olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürdeki çoğu çalışma GSK ve HSK üzerine yapılmışken, bizim çalışmamız patolojik tam yanıt gibi daha spesifik bir amaca yöneliktir. NAKT alan meme kanseri hastalarında ALİ gibi güncel bir indeksin ve CONUT skorunun patolojik tam yanıt ile arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması, hastaları aldığı kemoterapi rejimlerine göre değerlendirmesi, NAKT öncesi ve cerrahi öncesi laboratuvar değerlerini ayrı ayrı değerlendirilmesi ve birden fazla prognostik faktörü araştırması çalışmamızın güçlü yönleridir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız patolojik tam yanıtı öngörmede birçok farklı değişkenin öngörücü etkisini araştırmış, NAKT öncesi ve operasyon öncesi olmak üzere iki farklı zaman aralığında bu değişkenleri incelemiştir. Hastaların demografik verileri, antropometrik ölçümleri, kan grupları, menopoz durumları, aldığı kemoterapi rejimleri, tümör histopatolojk özellikleri, ailede malignite öyküsü, alkol kullanımı,

patolojik yanıt gruplarıyla karşılaştırılmış; anlamlı sonuç elde edilememiştir. Komorbid hastalıkların, tümör lokalizasyonun patolojik yanıt ile ilişkisi görülmemiştir. Çalışmamızda cerrahi tedavi tipinin de patolojik yanıt ile ilişkisi incelenmiştir. Hastalara uygulanan MKC veya mastektominin, literatürdeki diğer çalışmalarla ortak sonuca vararak patolojik yanıtı etkilemediği gözlenmiştir. Ayrıca bir prognostik faktör olarak sigara kullanımının patolojik tam yanıt üzerinde negatif etkide olduğunu gösterdik (p=0,046).

İnflamatuar ve nutrisyonel belirteçler olan NLR, PLR, ALİ, PNİ ve CONUT skorlamasının farklı kanserlerde GSK ve HSK ile ilişkisi araştırılmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada NAKT almış meme kanserli hastalarda bu belirteçlerin patolojik tam yanıt yani tedaviye yanıt durumu ile anlamlı bir ilişkisi bulunmadı. Çalışmamızda meme kanserli hastaların Hb, kreatin ve serum LDH düzeyleri incelenmiştir. Patolojik tam yanıt ile bu değerler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastaların kan gruplarına göre patolojik tam yanıt ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir sonuca ulaşamadık ancak çalışmamızda A kan grubu olan meme kanseri hastalarının sayısının daha fazla olduğunu fark tespit ettik. Kan grubu antijenlerinin hasta prognozundaki rolünü anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Serum lipid profilinin NAKT' e patolojik tam yanıt ile ilişkisinde önemli sonuçlara ulaşmış olup, NAKT öncesi total kolesterol düzeyi yüksek olan hastaların, patolojik tam yanıt oranının daha fazla olması ile literatüre katkı sunmaktayız. Bu sonucun ilerleyen yıllarda total kolesterol düzeyinin baz alındığı yeni prognostik belirteçlerin oluşturulmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Meme kanserinin moleküler alt tipinin, en uygun neoadjuvan kemoterapötik tedaviyi seçmede çok önemli olduğunu bilmekteyiz. Tedaviye yanıtı tam olan hastalarda ER ve PR pozitif hastaların sayısı ile ER ve PR yüzdesi, tedaviye tam yanıt olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı daha düşük bulundu (p=0,044, p=0,001 ve p=0,007, p=0,002). Ki-67 yüzdesinde ve üçlü negatif meme kanseri grubunda anlamlı fark saptanmadı. HER2 pozitifliği olanların ve HER2+ (HR+/-) moleküler alt tipinde olanların patolojik tam yanıt oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002, p=0,001). Tedaviye patolojik tam yanıtı olan hastalarda

HER2 hedefli tedavi alanların oranı, tedaviye tam yanıt olmayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,005). Bu bağlamda çalışmamızda HER2 pozitif tümörlerde daha yüksek oranda patolojik tam yanıt olduğunu ve HER2 hedefli tedavinin başarılı etkisini gösterdik.

Çalışmamızda NAKT alan meme kanseri hastalarında patolojik tam yanıtı etkileyen birçok faktörü inceledik. Patolojik yanıtı önceden tahmin edebilmemizi sağlayacak bir prognostik belirteç bulmayı amaçladık. Bu bağlamda moleküler alt tipin patolojik yanıtı etkileyen bir durum olduğunu, tedavi başarısında uygun neoadjuvan kemoterapötik seçiminin önemli olduğunu gösterdik. NAKT öncesi yüksek total kolesterol düzeyinin, patolojik tam yanıt oranı ile pozitif ilişkili olduğunu bulduk. Meme kanseri hastalarında İnflamatuar ve nutrisyonel belirteçlerin patolojik yanıtı öngörmede bir prognostik faktör olarak değerlendirilmesi için daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Gelecekte yapılacak bu çalışmalarda özellikle serum lipid düzeyinin baz alındığı yeni prognostik belirteçlere ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middleincome countries: Overview of the breast health global initiative Gl Summit 2007. In: Cancer. 2008.

2.Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, Von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. Journal of Clinical Oncology. 2008 Feb 10;26(5):814-9.

3. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol. 2018;19(1):27-39

4. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. Breast. 2003;12(5):320–7.

5. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al.Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. J Clin Oncol. 2017;35(10):1049-1060.

6. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002 Dec 19-26;420(6917):860-7

7. Kawahara T, Furuya K, Nakamura M, Sakamaki K, Osaka K, Ito H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in bladder cancer patients after radical cystectomy. BMC Cancer. 2016 Mar 5;16:185.

8. Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, Noda S, Kawajiri H, Takashima T, et al. Platelet-Lymphocyte Ratio as a Useful Predictor of the Therapeutic Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. PloS One. 2016;11(7): e0153459.

9. Hofbauer SL, Pantuck AJ, de Martino M, Lucca I, Haitel A, Shariat SF, et al. 43 The preoperative prognostic nutritional index is an independent predictor of survival in patients with renal cell carcinoma. Urol Oncol [Internet]. 2015 Feb;33(2):68.e1-7.

10. Lee J, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Jeon JY. Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS One. 2015;10(3):e0120706.

11. Jafri SH, Shi R, Mills G. Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review. BMC Cancer. 2013;27(13):158.

12. Li Q, Ma F, Tsilimigras DI, Aberg F, Wang JF. The value of the Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI) in assessing the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with camrelizumab: a retrospective cohort study. Annals of Translational Medicine. 2022;10:22.

13. Wu H, Ding F, Lin M, Shi Z, Mei Z, Chen S, et al. Use of the Advanced Lung Cancer Inflammation Index as a Prognostic Indicator for Patients With Cholangiocarcinoma. Front Surg. 2022 Jan 27;9:801767

14. Hu BL, Chen LH, Xu JQ, Wang ZZ, Yu YW, Han YX, et al. The prognostic value of lower pretreatment advanced lung cancer inflammation index (ALI) in B cell lymphoma. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2018 Jan 14;39(1):53-55.

15. Gao X, Qi J, Du B, Weng X, Lai J, Wu R. Combined influence of nutritional and inflammatory status and breast cancer: findings from the NHANES. BMC Public Health. 2024 Aug 19;24(1):2245

16. Erel, S., & Atahan, MK. (2019). Memenin Anatomisi, Fizyolojisi ve Değerlendirilmesi. Akça T, Çakmak GK, Emre AU (Editörler). Genel Cerrahi. Ankara: Akademisyen Kitabevi, 395-400.

17. Cabioğlu, N. (2012). Memenin anatomisi ve fizyolojisi.Editör: Özmen V, Meme Hastalıkları Kitabı, Güneş Tıp Kitapevleri,Ankara, 3-16.

18. Augustine RA, Ladyman SR, Bouwer GT, Alyousif Y, Sapsford TJ, Scott V, et al. Prolactin regulation of oxytocin neurone activity in pregnancy and lactation. J Physiol. 2017 Jun 1;595(11):3591-3605.

19. Robinson, T. J., & Kumar, P. (2023). Anatomy and significance of the axillary region in breast cancer. Journal of Breast Cancer Research, 25(1), 77-88. 71

20. Oertli D. Lymphadenektomie der Axilla [Axillar lymphadenectomy]. Chirurg. 2007 Mar;78(3):194, 196-202. German

21. GLOBOCAN 2020: New global cancer data. https://www.uicc.org/news/globocan-2020-newglobal-cancer-data (Accessed on November 24, 2021)

22. Luleci D, Kilic B. Factors Affecting Women's Participation in Breast Cancer Screening in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2022 May 1;23(5):1627–34.

23. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(1):7-33.

24. Özmen V. Türkiye'de Meme Kanseri: Klinik ve Histopatolojik Özellikler (13.240 Olgunun Analizi). Meme Sagligi Dergisi/Journal of Breast Health. 2014;10(2).

25. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17–48.

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

27. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al.Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst. 2003 Aug 20;95(16):1218-26.

28. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(1):48-60.

29. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, O'Brien KM, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. JAMA Oncol. 2018 Nov 1;4(11):e181771.

30. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. Am J Epidemiol. 2000 Sep 15;152(6):514-27.

31. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2006;15(6):1159-69.

32. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2015 28;12(4):227–38.

33. Key T. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal 73 women: Reanalysis of eighteen prospective studies Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Steroids 2015;99(7):49-55

34. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, Barricarte A, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. Lancet Oncol. 2013 Sep;14(10):1009-19

35. Jordan SJ, Wilson LF, Nagle CM, Green AC, Olsen CM, Bain CJ, et al. Cancers in Australia in 2010 attributable to and prevented by the use of combined oral contraceptives. Aust N Z J Public Health. 2015 Oct;39(5):441-5.

36. Britt K. Menarche, menopause, and breast cancer risk. Lancet Oncol. 2012 Nov;13(11):1071-2.

37. Mellemgaard A, Ewertz M, Lynge E. The association between risk of breast cancer and age at first pregnancy and parity in Maribo county, Denmark. Acta Oncol (Madr) 1990;29(6):705–8.

38. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV, Jr., Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(12):1564-9.

39. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. Int J Biol Sci. 2017;13(11):1387–97.

40. Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, Palmer JR, Hammond SK, Salmon AG, et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the

Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). Tob Control. 2011 Jan;20(1):e2.

41. Erol A, Ho AMC, Winham SJ, Karpyak VM. Sex hormones in alcohol consumption: a systematic review of evidence. Addict Biol. 2019;24(2):157–69.

42. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Annals of internal medicine. 2010;152(7):444-55; w144-54.

43. Morrow M. The evaluation of common breast problems. Am Fam Physician. 2000 Apr 15;61(8):2371-8, 2385.

44. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, Knauer M, Retèl VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. Breast Cancer Res Treat. 2011 Dec;130(3):725-34.

45. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM,et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. Ann Intern Med. 2003 Feb 4;138(3):168-75.

46. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology. 1995 Jul;196(1):123-34.

47. Morrow M, Waters J, Morris E. Series Breast Cancer 1 MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. Lancet 2011;378(9805):1804-11

48. Burnside ES, Sickles EA, Bassett LW, Rubin DL, Lee CH, Ikeda DM, et al. The ACR BI-RADS experience: learning from history. J Am Coll Radiol. 2009 Dec;6(12):851-60.

49. Sayman HB, MEME KANSERİ TANISINDA POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET). Meme Sagligi Dergisi/Journal of Breast Health, 2009, 5.2.

50. Zubair M, Wang S, Ali N. Advanced Approaches to Breast Cancer Classification and Diagnosis. Front Pharmacol. 2021 Feb 26;11:632079.

51. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. Semin Cancer Biol. 2018 Oct;52(Pt 1):56-73.

52. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol. 2014;5(3):412-424.

53. Inic Z, Zegarac M, Inic M, Markovic I, Kozomara Z, Djurisic I, Inic I, Pupic G, Jancic S. Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. Clin Med Insights Oncol. 2014 Sep 11;8:107-11.

54. Figueroa-Magalhães MC, Jelovac D, Connolly R, Wolff AC. Treatment of HER2-positive breast cancer. Breast. 2014 Apr;23(2):128-136.

55. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017 Mar;67(2):93-99.

56. Sawaki M, Shien T, Iwata H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group). Jpn J Clin Oncol. 2019 Mar 1;49(3):228-231.

57. Trayes KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. Am Fam Physician. 2021 Aug 1;104(2):171-178.

58. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. Jpn J Clin Oncol. 2020 Mar 9;50(3):225-229.

59. Ye F, Dewanjee S, Li Y, Jha NK, Chen ZS, Kumar A, et al. Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer. Mol Cancer. 2023 Jul 6;22(1):105.

60. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021 May 1;39(13):1485-1505.

61. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 1999;17(11):3412-7.

62. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2012;30(15):1747–9.

63. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg. 2006 Feb;243(2):257-64.

64. Leal F, Liutti VT, Antunes dos Santos VC, Novis de Figueiredo MA, Macedo LT, Rinck Junior JA, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Breast. 2015 Aug;24(4):406-12.

65. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. Circulation. 2012 Dec 4;126(23):2749-63.

66. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. Breast Cancer Res BCR. 2020 Jun 9;22(1):61.

67. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002 Oct 17;347(16):1233-41.

68. Sabel MS. Surgical considerations in early-stage breast cancer: lessons learned and future directions. Semin Radiat Oncol. 2011 Jan;21(1):10-9.

69. Yıldız F, Tezcan Y. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi Ve İzlem Klinik Rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; 2020. s. 95-6.

70. See SHC, Siziopikou KP. Pathologic evaluation of specimens after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Current recommendations and challenges. Pathol Res Pract. 2022 Feb 1;230:153753.

71. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. Vol. 50, Histopathology. 2007. p. 409–17.

72. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. Journal of Clinical Oncology. 2007 Oct 1;25(28):4414–22.

73. Lee HJ, Park IA, Song IH, Kim SB, Jung KH, Ahn JH, et al. Comparison of pathologic response evaluation systems after anthracycline with/without taxane-based neoadjuvant chemotherapy among different subtypes of breast cancers. PLoS One. 2015 Sep 22;10(9)

74. Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Albarracin C, Downs-Kelly E, Morkowski J, et al. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Mod Pathol. 2015 Jul;28(7):913-20.

75. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. J Clin Oncol. 2017 Apr 1;35(10):1049-1060.

76. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? Breast cancer research and treatment. 1998;52(1-3):305-19.

77. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patientlevel meta-analysis of randomised trials. Lancet (London, England). 2011;378(9793):771-84

78. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(30):4014-21.

79. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2–overexpressing breast 54 cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(25):3351-7.

80. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. The New England journal of medicine. 2012;367(19):1783-91.

81. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, Focant F, Scullion M, Holmes E, et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(21):2692-8.

82. Billena C, Wilgucki M, Flynn J, Modlin L, Tadros A, Razavi P, et al. 10-Year Breast Cancer Outcomes in Women ≤35 Years of Age. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2021;109(4):1007-18.

83. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. Breast cancer research and treatment. 2010;124(3):801-7.

84. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(12):1315-22.

85. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2018 Jul;25(7):1783-1785.

86. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. British journal of cancer. 1984;49(6):709-15.

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

88. Li CI, Moe RE, Daling JR. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. Archives of internal medicine. 2003;163(18):2149-53.

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

90. Lauria R, Perrone F, Carlomagno C, De Laurentiis M, Morabito A, Gallo C, et al. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. Cancer. 1995;76(10):1772-8.

91. Wiesner FG, Magener A, Fasching PA, Wesse J, Bani MR, Rauh C, et al. Ki-67 as a prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patients. The Breast. 2009;18(2):135-41.

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

93. Li X, Dai D, Chen B, Tang H, Xie X, Wei W. The value of neutrophil-tolymphocyte ratio for response and prognostic effect of neoadjuvant chemotherapy in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. J Cancer. 2018;9(5):861–71.

94. Onagi H, Horimoto Y, Sakaguchi A, Ikarashi D, Yanagisawa N, Nakayama T, et al. High platelet-to-lymphocyte ratios in triple-negative breast cancer associates with immunosuppressive status of TILs. Breast Cancer Res BCR. 2022 Oct 10;24(1):67.

95. Graziano V, Grassadonia A, Iezzi L, Vici P, Pizzuti L, Barba M, et al. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Breast Edinb Scotl. 2019 Apr; 44:33–8

96. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. Am J Surg. 1980 Jan;139(1):160-7.

97. Onodera, T., N. Goseki, and G. Kosaki, Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. Nihon geka gakkai zasshi, 1984. 85(9): p. 1001-1005.

98. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. World J Surg. 2013 Nov;37(11):2688-92.

99. Candeloro, M., et al., Prognostic nutritional index in elderly patients hospitalized for acute heart failure. ESC heart failure, 2020. 7(5): p. 2479-2484.

100. Li W, Li M, Wang T, Ma G, Deng Y, Pu D, et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic factor in patients with resected breast cancer. Sci Rep. 2020;10(1)

101. Verstraeten SL, Albert M, Paquot A, Muccioli GG, Tyteca D, Mingeot-Leclercq MP. Membrane cholesterol delays cellular apoptosis induced by ginsenoside Rh2, a steroid saponin. Toxicol Appl Pharmacol. 2018;352:59–67.

102. Takagi K, Buettner S, Ijzermans JNM. Prognostic significance of the controlling nutritional status (CONUT) score in patients with colorectal cancer:A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2020;78:91–96.

103. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2206-23.

104. Atoui A, Bou Zerdan M, El Mahmoud A, Chamseddine N, Hamad L, Assi HI. Clinical Significance of Breast Cancer Molecular Subtypes and Ki67 Expression as a Predictive Value for Pathological Complete Response following Neoadjuvant Chemotherapy: Experience from a Tertiary Care Center in Lebanon. Int J Breast Cancer. 2022 Feb 12;2022:1218128.

105. Abdou Y, Gupta M, Asaoka M, Attwood K, Mateusz O, Gandhi S, et al. Left sided breast cancer is associated with aggressive biology and worse outcomes than right sided breast cancer. Sci Rep. 2022 Aug 4;12(1):13377.

106. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. “The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women.” *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 162,2 (1990): 502-14.

107. Darmon S, Park A, Lovejoy LA, Shriver CD, Zhu K, Ellsworth RE. Relationship between Cigarette Smoking and Cancer Characteristics and Survival among Breast Cancer Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):4084.

108. Simon V, Laot L, Laas E, Rozette S, Guerin J, Balezeau T, et al. No Impact of Smoking Status on Breast Cancer Tumor Infiltrating Lymphocytes, Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Prognosis. Cancers (Basel). 2020 Oct 12;12(10):2943.

109. Li XB, Krishnamurti U, Bhattarai S, Klimov S, Reid MD, O'Regan R, et al. Biomarkers Predicting Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. Am J Clin Pathol. 2016 Jun;145(6):871-8.

110. Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, Taguchi K, Hatanaka KC, Takakuwa E, et al.Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Breast Cancer. 2015 Mar;22(2):185-91.

111. Gasparri ML, Albasini S, Truffi M, Favilla K, Tagliaferri B, Piccotti F, et al. Low neutrophil-to-lymphocyte ratio and pan-immune-inflammation-value predict nodal pathologic complete response in 1274 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a multicenter analysis. Ther Adv Med Oncol. 2023 Sep 15;15:17588359231193732.

112. Suppan C, Bjelic-Radisic V, La Garde M, Groselj-Strele A, Eberhard K, Samonigg H, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio has no predictive or prognostic value in breast cancer patients undergoing preoperative systemic therapy. BMC Cancer. 2015 Dec 29;15:1027.

113. Cihan YB, Arslan A, Cetindag MF, Mutlu H. Lack of prognostic value of blood parameters in patients receiving adjuvant radiotherapy for breast cancer. Asian Pac J Cancer Prev.2014;15(10):4225-31.

114. Chen L, Bai P, Kong X, Huang S, Wang Z, Wang X, et al. Prognostic Nutritional Index (PNI) in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy as a Useful Prognostic Indicator. Front Cell Dev Biol. 2021 Mar 30;9:656741.

115. Qu F, Luo Y, Peng Y, Yu H, Sun L, Liu S, Zeng X. Construction and validation of a prognostic nutritional index-based nomogram for predicting pathological complete response in breast cancer: a two-center study of 1,170 patients. Front Immunol. 2024 Jan 11;14:1335546.

116. Chang YC, Lin CJ, Yeh TL, Tsai MC, Hsu LY, Chien KL, et al. Lipid biomarkers and Cancer risk - a population-based prospective cohort study in Taiwan. Lipids Health Dis. 2021;20(1):133.

117. Ozdemir BH, Akcali Z, Haberal M. Hypercholesterolemia impairs angiogenesis in patients with breast carcinoma and, therefore, lowers the risk of metastases. Am J Clin Pathol. 2004 Nov;122(5):696-703.

118. Xu S, Fan Y, Tan Y, Zhang L, Li X. Association between blood lipid levels and risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023;18(7):e0288111

119. Lin X, Lu L, Liu L, Wei S, He Y, Chang J, Lian X. Blood lipids profile and lung cancer risk in a meta-analysis of prospective cohort studies. J Clin Lipidol. 2017 Jul-Aug;11(4):1073-1081.

120. Faur IF, Dobrescu A, Clim IA, Pasca P, Prodan-Barbulescu C, Tarta C, et al. The Predictive Role of Serum Lipid Levels, p53 and ki-67, According to Molecular Subtypes in Breast Cancer: A Randomized Clinical Study. Int J Mol Sci. 2024 Mar 31;25(7):3911.

121. Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, Malmstrom H, Lambe M, Hammar N, et al. Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis. Br J Cancer. 2015 Nov 3;113(9):1389-96.

122. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. CA Cancer J Clin. 2004 May-Jun;54(3):131-49; quiz 182-4.

123. Barlow LJ, Badalato GM, McKiernan JM. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. Nat Rev Urol. 2010 Nov;7(11):610-7.

124. Armstrong AJ, George DJ, Halabi S. Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin. J Clin Oncol. 2012 Sep 20;30(27):3402-7.

125. Chou HH, Chung WS, Ding RY, Kuo WL, Yu CC, Tsai HP, et al. Factors affecting locoregional recurrence in breast cancer patients undergoing surgery following neoadjuvant treatment. BMC Surg. 2021 Mar 23;21(1):160.

126. Miao SY, Zhou W, Chen L, Wang S, Liu XA. Influence of ABO blood group and Rhesus factor on breast cancer risk: a meta-analysis of 9665 breast cancer patients and 244,768 controls. Asia Pac J Clin Oncol. 2014 Jun;10(2):101-8.

127. Bothou A, Tsikouras P, Zervoudis S, Tsatsaris G, Anastasopoulos G, Iatrakis G, et al. Blood groups type linked to breast cancer in a Greek cohort of women - a case control study. J BUON. 2019 Sep-Oct;24(5):1884-1888.

128. Akin S, Altundag K. Clinical Associations with ABO Blood Group and Rhesus Blood Group Status in Patients with Breast Cancer: A Nationwide Retrospective Study of 3,944 Breast Cancer Patients in Turkey. Med Sci Monit. 2018 Jul 7;24:4698-4703.

129. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer. 2004 Oct;40(15):2293-306.

130. Zhu Z, Li L, Ye Z, Fu T, Du Y, Shi A, et al. Prognostic value of routine laboratory variables in prediction of breast cancer recurrence. Sci Rep. 2017 Aug 15;7(1):8135.

131. Wan S, Lai Y, Myers RE, Li B, Palazzo JP, Burkart AL, et al. Post-diagnosis hemoglobin change associates with overall survival of multiple malignancies - results from a 14-year hospital-based cohort of lung, breast, colorectal, and liver cancers. BMC Cancer. 2013 Jul 10;13:340