T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

MEME KANSERİ HASTALARINDA NEOADJUVAN TEDAVİYE YANITI ÖNGÖRMEDE CD8/NK HÜCRELERİYLE İLİŞKİLİ ÇÖZÜNÜR ÜRÜNLERİN ROLÜ

Dr. Bayram KAYMAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

MEME KANSERİ HASTALARINDA NEOADJUVAN TEDAVİYE YANITI ÖNGÖRMEDE CD8/NK HÜCRELERİYLE İLİŞKİLİ ÇÖZÜNÜR ÜRÜNLERİN ROLÜ

Dr. Bayram KAYMAK

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Ufuk Oğuz İDİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

TEŞEKKÜR

Zaman zaman zorlukları, zaman zaman yorgunlukları olsa da hastalara faydalı olabilmeye, onların hayatlarına dokunabilmeye vesile olacak cerrahlık mesleğini öğrendiğim bu uzun meşakkatli, ancak geriye dönüp baktığımda bir o kadar da göz açıp kapayıncaya kadar geçen bu keyifli yolda maddi, manevi desteğini esirgemeyen; bu yolda bana bilgileriyle, davranışlarıyla, duruşlarıyla destek olan yol gösteren; bir ustanın çırağına öğrettiği gibi tüm bilgi birikimini aktarmaya çalışan başta Doç.Dr.Ufuk Oğuz İdiz, Doç. Dr. Ekrem Çakar, Prof. Dr. Mert Mahsuni Sevinç hocalarıma,

Her zaman klinik bilgi ve becerisini büyük bir özveri ile paylaşan Doç.Dr.Bünyamin Gürbulak, Doç. Dr. Kenan Büyükaşık ve diğer emeği geçen tüm abilerime ve ablalarıma,

İşyerinde sadece çalışma arkadaşı değil, bir aile olmayı gösteren öğreten, iyi günde kötü günde herzaman yanımda olan, destek olan, bildiği her şeyi öğretme gayretinde olan kıdemlilerime,

Bu yolculuğa birlikte başlağım, her konuda yanımda olan desteklerini her zaman hissettiğim yol arkadaşlarım eş kıdemli arkadaşlarıma,

Birlikte Samatya genel cerrahi ailesi olarak gece nöbetlerde, gündüz mesaide, ameliyatlarda huzur içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezime 28.02.2025 tarihli EPK kararı ile maddi destek veren İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne,

Birlikte olduğumuz günden bu yana hem hekimlik hayatımda, hem asistanlık hayatımda, zor zamanlarımda en büyük destekçim olan, iyi günde kötü günde herzaman yanımda olan, varlığıyla huzur bulduğum eşim Gizem Tuğçe Kör Kaymak'a,

Dünyaya gelme sebeplerim, beni büyüten, maddi manevi desteklerini herzaman sonuna kadar hissettiğim, üzerimde sonsuz emeği olan babam Mehmet Kaymak ve annem Gülcan Kaymak'a

Ve herzaman desteğini hissettiğim sevgili kardeşim Zülküf Talha Kaymak'a

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR LİSTESİ iv
ŞEKİLLER LİSTESİ v
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ 3
2.2. MEMENİN ANATOMİSİ 4
2.2.1. Memenin Kan Dolaşımı 4
2.2.2. Memenin İnnervasyonu 5
2.2.3. Memenin Lenf Dolaşımı 5
2.3. MEME KANSERİ 6
2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi 6
2.3.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri 7
2.3.2.1. Cinsiyet: 7
2.3.2.2. Yaş: 7
2.3.2.3. Aile öyküsü ve genetik: 7
2.3.2.4. Üreme ve hormonal faktörler: 8
2.3.2.5. Irk ve etnik köken: 8
2.3.2.6. Beslenme ve yaşam tarzı: 8
2.3.2.7. Radyasyon maruziyeti: 8
2.3.2.8. Benign meme hastalıkları: 8
2.3.3. Meme Kanseri Klinik Bulguları 9
2.3.4. Meme Kanseri Histopatolojisi 10
2.3.4.1. İn situ karsinomlar: 10
2.3.4.2. Memenin invaziv kanserleri: 11
2.3.5. Meme Kanseri Evrelendirme 13
2.3.5.1. TNM anatomik evreleme bileşenleri: 13
*2.3.5.*2. Histolojik Derecelendirme (Grading):. 16
*2.3.5.*3. Prognostik Faktörlerin Entegrasyonu: 17
*2.3.5.*4. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Evreleme (yTNM): 17

2.3.6. Meme Kanserinde Gen Ekspresyon Temelli Moleküler Alt Tipler 17
2.3.6.1. Luminal A: 18
2.3.6.2. Luminal B: 18
2.3.6.3. HER2 zenginleşmiş(HER2 enriched): 18
2.3.6.4. Bazal benzeri: 18
2.3.7. Meme Kanserinde Prognozu Etkileyen Klinik ve Biyolojik Parametreler 19
2.3.7.1. Anatomik faktörler(TNM): 19
2.3.7.4. Biyolojik ve moleküler belirteçler: 20
2.3.8. Meme Kanserinin Oluşum Mekanizmasının Hücresel ve Moleküler Patogenezi 21
2.3.9. İmmünitenin Meme Kanseri Gelişimindeki Rolü 22
2.4. CD8+ T HÜCRELERİ VE NK HÜCRELERİYLE İLİŞKİLİ ÇÖZÜNÜR ÜRÜNLER 22
2.4.1. Perforin 22
2.4.2. Granülisin 23
2.4.3. IL17A 23
2.4.4. IL2 23
2.4.5. IL4 23
2.4.6. IL10 24
2.4.7. IL6 24
2.4.8. TNF-α 24
2.4.9. sFas 24
2.4.10. sFasL 24
2.4.11. IFN-γ 25
2.4.12. Granzim A 25
2.4.13. Granzim B 25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 26
3.1. HASTALAR 26
3.2. NEOADJUVAN TEDAVİ REJİMİ 28
3.3. ETİK KURUL ONAYI 28
3.4. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ 28
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 52
KAYNAKLAR 54

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1: Memenin invaziv kanserleri özet karşılaştırma tablosu 12

Tablo 2. 2: AJCC 8. baskı anatomik evreleme grupları özeti 15

Tablo 2. 3: Nottingham histolojik derecelendirme sistemi 16

Tablo 4. 1: Neoadjuvan tedavi yanıtına göre üç yanıt gruplu karşılaştırmada biyobelirteç profili ve istatistik sonuçları 30

Tablo 4. 2: Neoadjuvan tedavi yanıtına göre iki yanıt gruplu karşılaştırmada biyobelirteç profili ve istatistik sonuçları 34

Tablo 4. 3: Neoadjuvan tedaviye 3(Yanıtsız, Kısmi yanııtlı, İyi yanıtlı) yanıt grubuna göre klinik ve görüntüleme özellikleri 34

Tablo 4. 4: Neoadjuvan tedaviye 2(Yanıtsız, Yanıtlı) yanıt grubuna göre klinik ve görüntüleme özellikleri 38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3. 1: Çalışmaya katılan hastaların seçilme diyagramı 27

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ALP : Alkalen Fosfotaz

ANOVA : Analysis of Variance

BBA : Büyük Büyütme Alanı

CTL : Cytotoxic T Lymphocyte, Sitotoksik T Lenfositler

DC : Dendritic Cell, Dentritik hücre

DFS : Disease-Free Survival, Hastalıksız Sağkalım

DKİS : Duktal Karsinoma İn Situ

ER : Östrojen Reseptörü

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

IFN-γ : İnterferon Gama

IKWG : International Ki67 Working Group

IL : İnterlökin

İDK : İnvaziv Duktal Karsinom

İLK : İnvaziv Lobüler Karsinom

İMK : İnflamatuar Meme Kanseri

LKİS : Lobüler Karsinoma İn Situ

MHC : Major Histocompatibility Complex

MKC : Meme Koruyucu Cerrahi

MMP : Matriks Metalloproteinazları

MR : Manyetik Rezonans

MRM : Modifiye Radikal Mastektomi

NAR : Neutrophil-to-Albumin Ratio, Nötrofil/Albumin Oranı

NK : Natural Killer, Doğal Öldürücü

NKT : Neoadjuvan Kemoterapi

NLR : Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Nötrofil Albumin oranı

NST : No Special Type, Özel Tip İçermeyen

OS : Overall Survival, Genel Sağkalım

pCR : Pathological Complete Response, Patolojik Tam Yanıt

PFS : Progression-Free Survival, Progresyonsuz Sağkalım

PLR : Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Platelet/Lenfosit oranı

PR : Progesteron Reseptörü

PRF1 : Perforin 1 Geni

ROS : Reactive Oxygen Species, Reaktif Oksijen Türleri

sFas : Soluble Fas , Çözünebilir Fas

sFasL : Soluble Fas Ligand, Çözünebilir Fas Ligandı

SBR : Scarff-Bloom-Richardson

SII : Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

SLNB : Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

TNF-α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TNM : Tümör, Nod, Metastaz

Treg : Regülatör T hücresi

US : Ultrasonografi

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WHO : World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, evre II ve III meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapiye verilen klinik yanıt ile CD8+ T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerle ilişkili çözünür sitokin ve sitotoksik moleküller arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde neoadjuvan kemoterapi kararı verilen, evre II–III invaziv duktal karsinom tanılı 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesinde alınan serum örneklerinde akım sitometrisi yöntemi kullanılarak IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF-α, sFas, sFasL, IFN-γ, Granzim A, Granzim B, Perforin ve Granülisin düzeyleri ölçüldü. Sekiz kürlük neoadjuvan kemoterapi sonrası tedavi yanıtı manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilerek hastalar yanıtsız, kısmi yanıtlı ve iyi klinik yanıtlı olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Tedaviye yanıt veren hastalarda tedavi öncesi granülisin ve albumin düzeyleri yanıtsız gruba kıyasla daha yüksek bulundu. Klinik yanıt derecesi arttıkça granülisin düzeylerinde pozitif yönlü bir ilişki gözlendi. Serum TNF-α düzeylerinin iyi klinik yanıtlı grupta kısmi yanıtlı hastalara göre daha düşük olduğu saptandı. Diğer çözünür moleküller ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Sonuç: Granülisin ve albumin, meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedaviye klinik yanıtı öngörmede invaziv olmayan, düşük maliyetli ve güçlü serolojik biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır. Özellikle granülisin düzeyinin yüksek olması, güçlü bir antitümöral sitotoksik kapasitenin ve başarılı tedavi yanıtının göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Albumin, Granülisin, Meme Kanseri, Neoadjuvan Tedavi, CD8/NK, prediktif, TNF-α, Granzim A, Granzim B, Perforin

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the relationship between clinical response to neoadjuvant chemotherapy and soluble cytokines and cytotoxic molecules associated with CD8+ T cells and natural killer (NK) cells in patients with stage II and III breast cancer.

Materials and Methods: A total of 46 patients diagnosed with stage II–III invasive ductal carcinoma and scheduled for neoadjuvant chemotherapy at the General Surgery Clinic of University of Health Sciences Istanbul Training and Research Hospital were included in the study. Serum samples obtained prior to treatment were analyzed using flow cytometry to measure IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF-α, sFas, sFasL, IFN-γ, Granzyme A, Granzyme B, Perforin, and Granulysin levels. After eight cycles of neoadjuvant chemotherapy, treatment response was evaluated by magnetic resonance imaging, and patients were classified as non-responsive, partial responders, or those with a good clinical response.

Results: Pre-treatment granulysin and albumin levels were higher in patients who responded to treatment compared to non-responders. A positive association was observed between increasing degree of clinical response and granulysin levels. Serum TNF-α levels were found to be lower in the good clinical response group compared to patients with a partial response. No significant association was identified between treatment response and other evaluated soluble molecules.

Conclusion: Granulysin and albumin stand out as non-invasive, low-cost, and strong serological biomarkers in predicting clinical response to neoadjuvant therapy in breast cancer patients. In particular, elevated granulysin levels may be considered an indicator of strong antitumoral cytotoxic capacity and successful treatment response.

Key Words: Albumin, Granulysin, Breast Cancer, Neoadjuvant Therapy, CD8/NK, Predictive, TNF-α, Granzyme A, Granzyme B, Perforin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünya genelinde, Dünya Sağlık Örgütü(WHO) verilerine göre en sık görülen 2. kanser türüdür ve kanser türleri arasında mortalitede 4. sıradadır. 2022 yılında 2.296.840 kişi meme kanseri tanısı alırken, 666.103 kişi meme kanseri nedeniyle yaşamını yitirmiştir(1). Meme kanserinde 5 yıllık genel sağ kalım oranları Avrupa'da yaklaşık %85, Afrika'nın bazı bölgelerinde %40 civarındadır(2,3) Bu nedenle meme kanserinin erken tanısında, takibinde ya da tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilecek biyomarkerların araştırılması önem taşımaktadır. Tümörler için kemoterapide kullanılan antikanser ilaçlar, kanser hücrelerini ağırlıklı olarak apoptozu tetikleyerek öldürür(4) Kanserli hücrelerin apoptoza yatkınlığı, apoptotik yolakların farklı bileşenlerini ifade etme ve ekstrinsik veya intrinsik ölüm sinyallerine yanıt olarak bunları aktive etme kapasitelerine bağlıdır(5) Sitokinlerin ve özellikle interlökinlerin, meme kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde kilit rolü bulunmaktadır(6) Sitokinler kanser tedavisinde terapötik hedefler olarak kullanılmaktadır ve kullanılabilirler. Meme kanserinde, interlökin6(IL6) metastaz, evre ve sağkalım gibi tümörün farklı biyolojik özellikleri ile ilişkilidir(7). Evre III/IV meme kanseri hastalarında serum çözünür interlökin6 reseptör(sIL6R) düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durum, klinik ilerlemeye bağlı olarak serum değerlerindeki değişikliklerin kanser hastalığında tanısal ve prognostik bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir(8) Ameliyat öncesi serum çözünür interlökin2 reseptörü(sIL2R) düzeylerininin evre III ve IV meme kanserli hastalarda normal kontrollere ve evre I ve II meme kanseri hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir(9) IL4'ün meme kanseri patogenezi ve apoptoza direnç üzerindeki rolü çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir(10) IL-4 reseptörü meme kanserinde önemli ölçüde eksprese edilir(11). Birçok çalışmada, IL-10' un meme kanseri prognozunda çeşitli etkileri olduğu gösterilmiştir(12) Meme bezi tümör mikroçevresinde IL-17 üreten hücrelerin yüksek ekspresyon seviyeleri, evreleme, genel sağkalım(OS) ve hastalıksız sağkalım(DFS) için kötü prognostik faktördür(13) Meme kanseri hücrelerinin metastazı için matriks metalloprotezları(MMP) gibi endopeptidazlara gereksinim vardır(14) Yapılan bir çalışmada, MMP'lerin ekspresyonu ve aktivasyonunun tümör hücreleri tarafından salgılanan TNF-α ve IL-1 aracılığıyla düzenlendiği; ayrıca tümör mikroçevresinden salınan IL-17A'nın farklı MMP'lerin regülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir(15) Serum çözünür Fas(sFas) konsantrasyonlarının, meme kanseri hastalarında benign meme tümörlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır(16) Metastatik olmayan İnflamatuar meme kanseri(İMK) hastalarında metastatik İMK hastalarına göre IL2, IL2R, IL4, IL5, IL10,

IL12p70, IL15, IL17 plazma seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir(17) Çözünebilir Fas ligandı(sFasL), granzim B ve sitokrom c'nin serum konsantrasyonlarının, post-operatif meme kanseri hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(18). NK hücrelerin hücre içi ekspresyonunun incelendiği bir çalışmada, kanser hastaları sağlıklı kontrollere kıyasla eşit derecede yüksek perforin ekspresyonu seviyelerine sahip olmalarına rağmen, önemli ölçüde azalmış granülisin ekspresyonu seviyeleri sergilemiştir(19). CD8+ T hücreleri ve NK hücreleriyle ilişkili çözünür ürünler olan IL2, IL4, IL6, IL10, IL17A, TNF-α, sFas, sFasL, IFN-γ, Granzim A, Granzim B, Perforin ve Granülisin'in ayrı ayrı birçok çalışmada kanser veya meme kanserinin gelişimi, apoptozis ve prognoz üzerine etkilerinden bahsedilmiştir. Ancak meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörmede CD8/NK hücreleriyle ilişkili çözünür ürünlerin araştırılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışmadaki amacımız litaratürde çok fazla değerlendirilmeyen CD8/NK ile ilişkili serumda çözünür ürünlerin evre II ve III meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörmedeki prediktif değerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ

Meme, embriyolojik gelişim süreci boyunca ektodermal kökenli bir deri eklentisi olarak ortaya çıkan, yapısal açıdan özelleşmiş bir apokrin ter bezi formudur(20,21). İnsan memesinin prenatal gelişim süreci; birincil meme tomurcuğunun oluşumu ve ardından primitif meme bezinin organizasyonu olmak üzere iki temel aşamadan meydana gelir(20). Bu süreç, genetik faktörlerin yanı sıra epitelyal ve mezenkimal hücreler arasındaki karmaşık etkileşimler tarafından yönetilmektedir(20,22).

Gelişimin ilk somut belirtileri, gestasyonun yaklaşık 4. ila 6. haftaları arasında ektoderma kökenli torakal bölge epidermisinde özelleşmiş progenitör hücrelerin proliferasyonu ile başlar(20,23). Bu dönemde, fetal aksilla ile inguinal bölge arasında uzanan ve süt çizgileri(mammary ridge veya milk line) olarak adlandırılan çift taraflı ektodermal kalınlaşmalar belirir(20,22). Normal embriyonik süreçte yaklaşık 4. interkostal aralık hizasındaki pektoral bölge dışındaki süt çizgileri hızla gerilerken, bu bölgedeki hücresel tomurcuklar varlığını sürdürerek primer meme tomurcuğunu oluşturur(20,22). Bu atrofik gerilemenin tam gerçekleşmemesi durumunda, popülasyonun %2 ila %5'inde aksesuar meme dokusu veya fazladan meme başı(politeli) gibi konjenital anomaliler gelişebilmektedir(20). İnsan meme gelişimi prenatal dönemde büyük ölçüde hormonlardan bağımsız ilerler , bu ilerleme kadın ve erkek cinsiyet arasında benzerlik gösterirken gelişim açısından hormonlar ikinci trimesterde daha fazla önem arz eder(20).

İlk trimesterin son zamanlarına yaklaşırken, primer meme tomurcukları moleküler sinyallerin etkisiyle mezenkimal doku içerisine invajine olur(20,22). İkinci trimesterde, primer tomurcuktan türeyen sekonder tomurcuklar mezenkimal doku içinde dikey olarak büyür ve süt kanallarını oluşturacak duktal yapıların orjinini oluşturur. Bu aşamada duktusları döşeyen epitelyal hücreler; lümen tarafına bakan sekretuvar tabaka ve bazaldeki miyoepitelyal tabaka olmak üzere ikiye ayrılır(20). 6. gestasyonel ay civarında bezin temel tubular yapısı büyük ölçüde şekillenmiş olur.(20).

Üçüncü trimesterda devam eden, tekrarlayan dallanma ve kanal oluşum süreçleri sonucunda, doğum anında her biri meme başına uzanan yaklaşık 15–20 adet glandüler

lob tamamlanmış olur(20,23). Fetal dönemde başlangıçta içe çökük bir yapıda olan ve meme çukuru anlamına gelen mammary pit şeklinde isimlendirilen meme başı, doğumla birlikte altındaki mezenkimal dokunun proliferasyonu ile dışa doğru yönelir(20). Doğum sonrası meme dokusunun erişkin formuna geçiş süreci; yenidoğan dönemindeki geçici hormonal aktivite ve bebeklikteki maturasyonu takiben puberteye kadar süren sessiz bir evre ve ardından ergenlikteki yoğun hormonal stimülasyon ile karakterize Tanner evrelerini kapsayarak, yaklaşık 18-20 yaşlarında duktal ve stromal olgunluğun tamamlanmasıyla sonuçlanır(20,23).

2.2. MEMENİN ANATOMİSİ

Meme, her iki tarafta anterior toraks duvarında, yüzeyel fasya içinde yerleşmiş, süt sekresyonu için yüksek derecede evrimleşmiş ve özelleşmiş bir apokrin deri eklenti organıdır(23). Anatomik olarak dikey düzlemde 2. ila 6. kostalar arasında; yatay düzlemde ise sternumun lateral kenarından midaksiller hatta kadar uzanım sergiler(23). Memenin üst dış kadranından aksillaya doğru uzanan ve derin fasyayı delerek aksillada 3. kosta seviyesine kadar ilerleyebilen bölümü spence yani memenin aksiller kuyruğu olarak adlandırılır(23). Organın temel yapısı cilt, parenkim ve stroma olmak üzere üç ana bileşenden oluşur. Cilt bileşeni, 4. interkostal aralık seviyesinde yer alan meme başı(nipple) ve onu çevreleyen pigmente areolayı içerir. Memenin destek çerçevesini oluşturan stroma; Cooper asıcı ligamentleri adı verilen fibröz septalardan ve parenkiminal yapıyı çevreleyen büyük bir kısmını dolduran yağ dokusundan meydana gelir. Parankim dokusu 15-20 loba kadar dallanan süt kanallarını içerir. Meme dokusunun derininde yer alan ve pektoral fasya ile arasındaki gevşek bağ dokusu düzlemi olan retromammar boşluk, memenin göğüs duvarı üzerinde serbestçe hareket etmesine olanak tanır(23).

2.2.1. Memenin Kan Dolaşımı

Memenin arteriyel beslenmesi oldukça zengin olup, bireysel varyasyonlar göstermekle birlikte temel olarak internal torasik arterin 2. ve 6. interkostal aralıklar arasındaki perforan dalları özellikle medial bölgeyi besler, lateral torasik arter süperolateral parenkimi besler. Aksiller arterin dalları olan süperior torasik arter, torakoakromiyal arter, subskapular arter, torakodorsal arter ile anterior ve posterior interkostal arterlerin dalları meme dokusunun arteriyel beslenmesine katkıda bulunur(23,24).

Venöz drenaj sistemi yüzeyel ve derin venler olarak ikiye ayrılır. Meme başı çevresinde yüzeyel venler, Haller'in venöz halkası olarak bilinen bir pleksus oluşturur. Kan bu ağdan mediale doğru internal torasik vene, laterale doğru lateral torasik vene ve süperiora doğru boynun yüzeyel venlerine dökülür. Derin venler ise internal torasik, aksiller ve posterior interkostal venlere drene olur(23,24).Memenin venöz sisteminin valfsiz olması ve vertebral bölgedeki Batson venöz pleksusu ile olan bağlantısı, kanser hücrelerinin spinal korda yayılımı açısından klinik önem taşır(23).

2.2.2. Memenin İnnervasyonu

Memenin innervasyonu somatik periferik sinir sistemi ve otonom sempatik sistem aracılığıyla sağlanır(24). Duyusal innervasyon esas olarak 2. ila 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları ile supraklaviküler sinirler tarafından gerçekleştirilir(23,24). Meme başı ve areola bölgesi dokunmaya karşı yüksek derecede hassas olup, bu duyular ağırlıklı olarak T4 spinal sinir dermatomu tarafından taşınır(23). Sempatik sinir sistemine ait motor lifler ise areola ve nippledaki düz kasların yanı sıra arteriyel damarların kontrolünden sorumludur; bu sayede stimülasyon ile nipple ereksiyonu gerçekleşir(23,24).

2.2.3. Memenin Lenf Dolaşımı

Meme kanserinin metastaz yollarını belirlemesi açısından lenfatik drenajın bilinmesi kritik öneme sahiptir. Memenin lenfatik drenajının yaklaşık %75 ila %80'i aksiller lenf nodu grubuna yöneliktir. Geri kalan %20-25'lik kısım ise esas olarak sternumun lateralinde, internal mammary arter boyunca dizilen internal mammary lenf nodlarına drene olur(23,24). Aksiller Lenf Nodları, pektoral, subskapular, humeral, santral ve apikal olmak üzere beş alt gruba ayrılır(23). Cerrahi evrelemede Berg sınıflamasına göre lenf nodlarının pektoralis minör kası ile ilişkisine dayanarak lenf nodları üç seviyede Level I, II, III değerlendirilir. Level I pektoralis minör kasının lateralinde bulunan lenf nodlarını ifade eder. Level II pektoralis minör kasının posteriorunda bulunan lenf nodlarını ifade eder. Level III pektoralis minör kasının medialinde bulunan lenf nodlarını ifade eder(24). Küçük bir miktar lenf supraklaviküler, deltopektoral, posterior interkostal ve abdominal organlara metastaz riski taşıyan subdiyafragmatik pleksuslara dökülebilir(23). Sappey Pleksusu, subareolar pleksus adı

da verilen meme başı ve areola altındaki yoğun lenfatik ağdır ve memenin genel lenf akımının toplandığı önemli bir merkezdir(21).

2.3. MEME KANSERİ

2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri, küresel ölçekte kadınlar arasında en sık teşhis edilen malignite olma özelliğini sürdürmekte ve kansere bağlı ölümlerin birincil nedeni olarak halk sağlığı gündemindeki kritik yerini korumaktadır(25,26). WHO'nun dünya genelinde periyodlarla yaptığı epidemiyolojik çalışması GLOBOCAN 2022 verilerine göre, dünya genelinde her yıl yaklaşık 2,3 milyon yeni meme kanseri vakası teşhis edilmekte ve bu hastalık yılda 666.103'ten fazla can kaybına yol açmaktadır(25,27) Bu istatistikler, kadınlarda görülen tüm yeni kanser vakalarının yaklaşık %25'ini ve kansere bağlı ölümlerin %15'ini temsil etmektedir(28,29). İnsidans hızları son on yılda yıllık %0,5 oranında artış gösterirken, erken tanı ve tedavi stratejilerindeki gelişmeler sayesinde mortalite oranlarında, özellikle gelişmiş ülkelerde 1989'daki zirve noktasından bu yana kademeli bir düşüş gözlenmektedir(27,30). Hastalığın epidemiyolojik dağılımı coğrafi bölgelere göre belirgin heterojenlik sergilemektedir. Asya kıtası vakaların %42,9'u ve ölümlerin %47,3'ü ile en büyük yükü taşırken, Avrupa vakaların %24,3'ünü oluşturmaktadır(25). Batı toplumlarında insidans hızları (71.1–105.4/100.000) daha yüksek olsa da, düşük ve orta gelirli bölgelerde tanı anındaki ileri evre ve kısıtlı kaynaklar nedeniyle mortalite oranları dikkat çekicidir(23,25,31). Örneğin Pakistan'da insidans komşu ülkelere göre 2,5 kat daha yüksek seyretmekte, Çin'de ise hastaların 40-55 yaş grubunda daha genç bir başlangıç profili sergilediği görülmektedir(30,32). Klinik olarak vakaların yaklaşık %60'ı memenin üst dış kadranında yerleşmekte, hayatta kalma oranları ise lokalize hastalıkta %99'un üzerindeyken metastatik evrede %32'ye gerilemektedir(23,27). Meme kanseri risk faktörleri; genetik, üreme ve yaşam tarzı unsurlarını kapsayan çok faktörlü bir yapıya sahiptir. Herediter faktörler tüm olguların %5-10'unu oluşturmakta ve özellikle BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında 70 yaşına kadar kümülatif risk %45-65 bandına ulaşmaktadır(22). Diğer taraftan vakaların %90-95'inden sorumlu olan çevresel ve reproduktif faktörler arasında ileri yaş (>40), nulliparite, geç ilk

gebelik yaşı, oral kontraseptif kullanımı, obezite ve iyonize radyasyon maruziyeti ön plana çıkmaktadır(22,23). Epidemiyolojik veriler, yaşla birlikte artan insidansın menopoz döneminde zirve yaptığını ve ardından sabitlendiğini kanıtlamaktadır(31). Sonuç olarak, meme kanserinin küresel epidemiyolojik seyri nüfusun yaşlanması, yaşam tarzı değişimleri ve tarama programlarının etkinliği ile doğrudan şekillenmekte, bu durum kişiselleştirilmiş risk stratifikasyonu ve erken teşhis yöntemlerine olan ihtiyacı her geçen gün artırmaktadır(22,30).

2.3.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişimi; genetik yatkınlık, hormonal dengeler, çevresel maruziyetler ve yaşam boyu süregelen fizyolojik değişimlerin karmaşık etkileşimi sonucunda ortaya çıkan çok faktörlü bir süreçtir(22). Hastalığın etiyolojisinde rol oynayan risk faktörleri alt başlıklar halinde detaylandırılmıştır.

2.3.2.1. Cinsiyet: Cinsiyet, meme kanseri için en temel belirleyicidir. Hastalık primer olarak kadınları etkileyen bir malignite olsa da, erkeklerde de daha düşük bir risk profili ile (kadınların yaklaşık %1'i oranında) görülebilmektedir(23).

2.3.2.2. Yaş: Yaş, meme kanseri gelişiminde en güçlü bağımsız risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir ve insidans yaş ilerledikçe artış göstererek menopoz döneminde zirve yapar(31,33) Küresel veriler, vakaların yaklaşık %45'inin 65 yaş ve üzerindeki hastalarda teşhis edildiğini göstermektedir(33,34). Bununla birlikte, Çin gibi bazı Uzak Doğu ülkelerinde tanı yaşının Batı toplumlarına kıyasla 40–55 yaş aralığı gibi daha daha genç yaşlar olduğu gözlenmektedir(30).

2.3.2.3. Aile öyküsü ve genetik: Meme kanseri vakalarının yaklaşık %5–10'u doğrudan herediter faktörlere dayanmaktadır. Pozitif aile öyküsü riski katlarken, özellikle BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları en bilinen genetik risk faktörleridir. Bu mutasyonları taşıyan bireylerde 70 yaşına kadar kümülatif risk %45 ile %65 arasındadır. Ayrıca Li-Fraumeni sendromunda görülen, hücre döngüsü ve apoptozun kritik düzenleyicisi olan TP53 geni mutasyonları da erken başlangıçlı meme kanseri riskini ciddi düzeyde artırmaktadır(22).

2.3.2.4. Üreme ve hormonal faktörler: Endojen ve eksojen östrojen maruziyeti riskin temelini oluşturur. Erken menarş, hiç doğum yapmamış olma,genellikle 35 yaşın üzerinde geç ilk gebelik yaşı ve oral kontraseptif kullanımı riski artıran temel unsurlardır. Serum estradiol ve testosteron seviyelerindeki artışın yanı sıra, gebelik sırasında meme epitel hücrelerinin diferansiyasyonu nedeniyle 35 yaşından önce gerçekleşen tam süreli gebeliklerin uzun vadede koruyucu bir etki sağladığı bilinmektedir(22).

2.3.2.5. Irk ve etnik köken: Meme kanseri insidansı coğrafi ve etnik gruplar arasında belirgin farklılıklar sergilemektedir. Hastalık Batı ülkelerinde daha yaygın görülmekle birlikte, Afro-Amerikan kadınların Asyalı ve Afrikalı kadınlara oranla daha yüksek risk taşıdığı saptanmıştır(23). Özellikle 35 yaş altı genç kadın popülasyonu incelendiğinde, siyah ırka mensup kadınların diğer etnik gruplara göre meme kanseri tanısı alma ihtimalinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmektedir(35).

2.3.2.6. Beslenme ve yaşam tarzı: Modifiye edilebilir risk faktörleri arasında yüksek yağlı diyet, obezite, alkol tüketimi ve sigara kullanımı ön plana çıkmaktadır(23). Özellikle gelişimsel dönemdeki yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), hormonal dengeleri bozarak östrojen duyarlılığını etkileyebilir(22). Öte yandan, düzenli fiziksel aktivitenin kronik sistemik enflamasyonu azaltarak hayatta kalma oranlarını iyileştirdiği ve riski düşürdüğü bildirilmektedir(36).

2.3.2.7. Radyasyon maruziyeti: İyonize radyasyona maruz kalmak, meme dokusunda kalıcı hasarlara yol açabilmektedir. Özellikle ergenlik veya erken yetişkinlik dönemindeki radyasyon maruziyeti, epitelyal hücrelerde DNA hasarına ve genomik instabiliteye neden olarak ilerleyen yaşlarda kanser gelişme riskini belirgin şekilde artırır(22,23).

2.3.2.8. Benign meme hastalıkları: Meme karsinogenezi genellikle normal meme dokusundan benign proliferatif hastalıklara, oradan karsinoma in situ ve son aşamada İDK'a uzanan çok basamaklı bir süreçtir. Mevcut benign meme lezyonlarının histopatolojik özellikleri, gelecekteki malign dönüşüm riskinin bir göstergesi olarak klinik önem taşır(31,32).

2.3.3. Meme Kanseri Klinik Bulguları

Meme kanseri, klinik prezentasyonu açısından oldukça heterojen bir spektrum sergilemektedir(37). Meme kanserinin en yaygın klinik bulgusu, memede palpe edilebilen, genellikle ağrısız, sert ve düzensiz sınırlı bir kitledir(38). Anatomik lokalizasyon açısından vakaların yaklaşık %60'ında kitle memenin üst dış kadranında yerleşmektedir(23). Tümörün büyümesi ve çevre dokulara invazyonu, Cooper asıcı ligamanlarında kontraksiyona yol açarak meme dokusunda sertleşme ve deri üzerinde çekintilere neden olabilir(23). Meme başı şekil değişiklikleri meme başında akıntı gibi meme başında oluşan değişiklikler ile ilgili şikayetler, ağrı ve kitle bulgusundan sonra üçüncü en sık başvuru nedenidir(39,40). Genellikle tek taraflı, tek kanaldan gelen, kendiliğinden oluşan ve persistan karakterdeki akıntılar patolojik olarak kabul edilir. Özellikle seröz veya kanlı akıntılar malignite riskini artırsa da, kanser tanısı alan patolojik meme başı akıntısı olan olgularının %9,5-12,1'inde akıntının kanlı olmadığı saptanmıştır(39). Tümörün duktal sistem üzerindeki traksiyonu sonucu meme başında kısmi çekilme görülebilir bu durum meme başında retraksiyon olarak değerlendirir veya meme başında tamamen içe çökme gözlenebilir bu durum meme başının inversiyonu olarak değerlendirilir(39,41). Sonradan oluşan meme başında içe çökme altta yatan bir patolojinin erken göstergesi olabilir(23). Memenin Paget hastalığı olarak adlandırılan ve meme başı epidermisinde adenokarsinom hücre infiltrasyonu görülmesi ile karakterize olan durumda, meme başı ve areolada ekzematöz döküntüler, pullanma, kaşıntı ve ileri vakalarda ülserasyon izlenir(42). Olguların %90'ından fazlasında altta yatan bir duktal karsinoma in situ (DKIS) veya invaziv kanser mevcuttur(42). Tümörün lenfatik drenajı engellemesi sonucu deride kütanöz ödem ve fibrozis gelişir. Bu durum, deri gözeneklerinin belirginleştiği ve peau d'orange olarak adlandırılan portakal kabuğu şeklindeki tipik görünüme yol açar(23,43). Evreleme sisteminde T4d olarak belirtilen enflamatuar meme kanseri ise klinik olarak memenin en az üçte birini tutan yaygın eritem, ödem ve sıcaklık artışı ile karakterize, oldukça agresif bir formdur(43,44). Aksiller lenf nodu tutulumu, meme kanserinin primer bir bulgusu olabilir. Özellikle palpe edilebilen, fikse veya konglomere lenf nodları lenfatik yayılımın güçlü birer göstergesidir(43). Erkeklerde meme kanseri nadir görülse de, meme başı akıntısı saptanan erkeklerde malignite oranı %23-57 arasındadır; bu nedenle erkeklerde her türlü meme başı akıntısı

yüksek derecede şüpheli kabul edilmelidir(39,40). İleri evrelerde kanser hücrelerinin derin venler ve Batson pleksusu üzerinden yayılımı sonucunda uzak organ metastazları görülebilir. Özellikle vertebral metastazlara bağlı spinal ağrılar ve kırıklar, visseral metastazlar sonucu oluşan karaciğer veya akciğer fonksiyon bozuklukları sistemik tutulumun klinik belirtileridir(23,43). Sonuç olarak meme kanserinin klinik tanısı; kitle palpasyonu, nipple-areola kompleksinin muayenesi ve aksiller değerlendirmeyi içeren sistematik bir yaklaşım gerektirmektedir(39,40).

2.3.4. Meme Kanseri Histopatolojisi

Malign meme lezyonları temel olarak non-invaziv olarak değerlendirilen in situ karsinomlar ve invaziv karsinomlar olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır(23,32).

2.3.4.1. İn situ karsinomlar: Meme kanserinin non-invaziv olarak değerlendirilen in situ karsinomları, malign hücrelerin bazal membranı aşmadığı ve çevre stroma içerisine penetre olmadığı bir hastalık spektrumunu temsil eder. Bu lezyonlar temel olarak duktal karsinoma in situ (DKIS) ve lobüler karsinoma in situ (LKIS) olmak üzere iki ana kategoride incelenmektedir(23,43).

2.3.4.1.a. DKIS: Meme kanallarını döşeyen epitelyal hücrelerin malign proliferasyonu olup, günümüzde non-invaziv meme kanserlerinin en yaygın formudur(39,43). AJCC 8. baskı protokolüne göre DKIS, Tis yani tümör in situ kategorisinde değerlendirilir(26,43). Hastaların yaklaşık %80'inde klinik olarak asemptomatik seyreder ve mamografide saptanan şüpheli mikrokalsifikasyonlar ile teşhis edilir. Ancak vakaların %12'ye varan kısmında patolojik meme başı akıntısı ile prezante olabilir(39). DKIS; solid, kribriform, mikropapiller, papiller ve komedo gibi histopatolojik olarak farklı mimari paternler sergileyebilir. Grade I-III arasında değişen nükleer grade yani derece prognozun belirlenmesinde kilit rol oynar(44). Özellikle yüksek dereceli DKIS'te görülen merkezi, komedo olarak adlandırılan nekroz, mamografik kalsifikasyonlarla güçlü bir korelasyon gösterir ve lokal nüks riskini artırır(44). Meme koruyucu cerrahide lokal nüksü önlemek için DKIS'te en az 2 mm'lik cerrahi sınır genişliği tercih edilmektedir(45).

2.3.4.1.b. LKIS: Terminal duktal lobüler ünitelerden köken alan non-invaziv bir proliferasyondur. AJCC 8. Baskıda en kritik güncel değişikliklerden biri, LKIS'in artık

Tis olarak yani malign olarak evrelendirilmemesidir. Günümüzde LKIS, doğrudan bir kanser değil, her iki memede gelecekte gelişebilecek invaziv kanser riski için bir benign risk göstergesi olarak kabul edilmektedir. DKIS'in aksine, LKIS genellikle radyolojik olarak saptanamaz ve tesadüfi bir biyopsi bulgusu olarak ortaya çıkar(43,46). Sonuç olarak; DKIS doğrudan cerrahi ve radyoterapi gerektiren bir öncü lezyon iken, LKIS artık biyolojik olarak bir kanser evresi olarak değil, artmış riski temsil eden benign bir patoloji olarak yönetilmektedir(43,45,46).

2.3.4.2. Memenin invaziv kanserleri: Memenin invaziv karsinomları, morfoloji, klinik davranış ve genetik özellikler açısından oldukça heterojen bir grup olup, WHO tarafından tanımlanmış en az 18 farklı histolojik tipe sahiptir. Bu karsinomlar temel olarak özel tip içermeyen(NST) ve spesifik büyüme paternleri sergileyen özel tipler olarak sınıflandırılır(37,38).

2.3.4.2.a. Özel tip içermeyen invaziv karsinom(NST)/eski adıyla İDK: İnvaziv meme kanserlerinin en yaygın grubunu oluşturur ve herhangi bir spesifik histolojik özelliğe tam olarak uymayan tümörleri kapsar(31,37). Literatürde vakaların %40 ile %80'ini, bazı kaynaklarda ise %60-75'ini oluşturduğu bildirilmektedir. Büyük bir çalışmada bu oran %81,0 olarak saptanmıştır(23,34,37,38). Tanısı, özel tiplerin dışlanmasıyla konur(37). WHO Classification of Tumours Breast Tumours 5. baskı ile birlikte; medüller, glikojen zengin, lipid zengin, sebase ve onkositik gibi önceden ayrı tür kabul edilen paternler artık NST'nin varyantları olarak kabul edilmektedir(38,47). Özellikle medüller patern, yoğun lenfositik infiltrasyon ve sinsitial büyüme ile karakterize olup genellikle iyi prognozludur(47).

2.3.4.2.b. İnvaziv lobüler karsinom(İLK): Meme kanserlerinin ikinci en yaygın tipidir ve terminal duktal lobüler ünitelerden köken alır(37,38). İnvaziv vakaların yaklaşık %10 ile %15'ini oluşturur. Bazı serilerde bu oran %12,2 veya %17,1 olarak raporlanmıştır(34,48,49). En belirgin özelliği, hücre yapışmasını sağlayan E-cadherin proteininin kaybı sonucunda hücrelerin birbirinden ayrık durmasıdır. Genellikle multifokal yani aynı memede birden fazla odakta ve bilateral yani her iki memede olma eğilimi NST'den daha yüksektir. Klasik, solid, pleomorfik ve alveoler gibi varyantları mevcuttur; pleomorfik tip daha agresif bir seyir izler(38).

IDK ve ILK dışında kalan gruplar, tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %25'ini oluşturur(37,38).

2.3.4.2.c. Tübüler ve invaziv kribriform karsinom: Genellikle küçük boyutludur ve metastaz potansiyeli çok düşüktür; bu nedenle prognozu çok iyi seyreder(38).

2.3.4.2.d. Müsinöz Karsinom: Hücrelerin bol miktarda ekstrasellüler müsin (jel benzeri madde) içinde yüzdüğü bir tiptir(38). Vakaların yaklaşık %2,9-3,1'ini oluşturur ve genellikle iyi prognozludur(31,50).

2.3.4.2.e. Metaplastic karsinom(MBC): İğsi hücreli matriks üreten skuamöz veya mezenkimal diferansiasyon gösteren heterojen bir gruptur. Genellikle triple negatif özelliktedir, kemoterapiye dirençlidir ve prognozu oldukça kötüdür(37,38). Vakaların yaklaşık %4,3'ünü oluşturabilir(31).

2.3.4.2.f. İnvaziv mikropapiller karsinom: Küçük papiller kümeler oluşturan ve genellikle lenf nodu metastazı riski yüksek olan agresif bir formdur; oranı %2,9 civarındadır(31).

2.3.4.2.g. Nadir türler: Apokrin adenokarsinom, nadir bir triple negatif tip olmasına rağmen iyi prognozlu olan adenoid kistik karsinom, nöroendokrin tümörler bu gruptadır(37,47).

Tablo 2. 1: Memenin invaziv kanserleri özet karşılaştırma tablosu

Histolojik Tip	Görülme Sıklığı (%)	Temel Karakteristik	Prognostik Durum
NST (İDK)	%60 - %80	Tanısal özellik yok	Grade'e bağlı, değişken
İLK	%10 - %15	E-cadherin kaybı, multifokalite	Orta / İyi
Tübüler	<%2	Küçük, iyi diferansiye tübüller	Mükemmel
Müsinöz	%2 - %4	Bol müsin birikimi	İyi

Metaplastic	%1 - %5	Epitelyal-mezenkimal dönüşüm	Kötü
Mikropapiller	%2 - %3	Lenfofilik, kümelenmiş hücreler	Kötü / Agresif

İnvaziv karsinomlarda prognoz; histolojik tipin yanı sıra tümörün derecesi, boyutu ve hormon reseptörü (ER, PR, HER2) durumuyla doğrudan ilişkilidir(38,44).

2.3.5. Meme Kanseri Evrelendirme

Meme kanseri evrelemesi, hastalığın vücuttaki yaygınlığını ve biyolojik saldırganlığını tanımlamak için kullanılan, tedavi planlaması ve prognoz öngörüsü için temel teşkil eden standart bir sistemdir. Amerikan Kanser Ortak Komitesi(American Joint Committee on Cancers(AJCC)) tarafından 1959'da standartlaştırılan TNM sistemi, 2018'de yürürlüğe giren 8. Baskı ile köklü bir değişimine uğramıştır. Bu güncelleme ile sadece anatomik yaygınlığa dayanan sistemden; tümör derecesi, ER, PR, HER2 gibi biyobelirteçler ve multigen panel sonuçlarının entegre edildiği prognostik evreleme sistemine geçilmiştir(43).

Klinik prognostik evreleme, tanı anında sağlık öyküsü, fizik muayene, biyopsi ve mamografi/ultrason gibi görüntüleme bulgularına dayanarak belirlenir ve cTNM şeklinde ifade edilir. Patolojik prognostik evreleme, cerrahi olarak çıkarılan primer tümör ve bölgesel lenf nodlarının mikroskobik incelemesi ile elde edilen kesin verilerle belirlenir ve pTNM şeklinde ifade edilir.

2.3.5.1. TNM anatomik evreleme bileşenleri: TNM sistemi; primer tümörün boyutu(T), bölgesel lenf nodu tutulumu(N) ve uzak metastaz varlığı(M) olmak üzere üç temel parametre üzerinden kurgulanmıştır.

2.3.5.1.a. Primer tümör(T): Tümörün boyutunu ve yerel yayılımını tanımlar.

•TX: Primer tümör değerlendirilemez.

• T0: Primer tümör bulgusu yok.

• Tis: Karsinoma in situ: Kanser hücreleri başladıkları tabakayı aşmamıştır.

◦ Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ.

◦ Tis (Paget): Nipple epidermisini tutan, altta tümör saptanmayan Paget hastalığı(51,52).

◦ Not: AJCC 8. baskı ile LKIS artık Tis kategorisinden çıkarılmış ve benign bir risk göstergesi olarak kabul edilmiştir(43,46).

• T1: Tümör ≤ 20 mm. (T1mi: ≤ 1 mm; T1a: 1 mm<T≤5 mm; T1b: 5 mm<T≤10 mm ; T1c: 10 mm<T≤20 mm).

• T2: 20 mm <T ≤ 50 mm

• T3: Tümör >50 mm.

• T4: T4a : Herhangi bir boyuttaki tümörün toraks duvarı invazyonu bulunur. T4b: Cilde invazyon, ciltte ülserasyon veya deri nodülleri bulunur. T4c: Hem toraks duvarı hem cilt invazyonu bulunur. T4d: Klinik olarak memenin cildinin üçte birinden fazlasının hiperemik ve ödemli olduğu, portakal kabuğu yani peau d'orange görünümü ile karakterize enflamatuar meme kanseridir(52).

2.3.5.1.b. Bölgesel lenf nodları(N): Kanser hücrelerinin bölgesel lenf nodlarına yayılımını ve tutulan nod sayısını tanımlar.

• N0: Lenf nodu metastazı yok veya izole tümör hücrelerinden oluşan hücre kümeleri ≤ 0,2 mm.

• N1: N1mi: aksiller lenf nodlarına >0,2 mm ile ≤ 2 mm arası mikrometastazlar. N1a: En az birindeki metastaz 2 milimetreden büyük olmak üzere 1 ila 3 aksiller lenf noduna metastaz vardır. N1b: Aksillada metastaz olmaksızın ipsilateral parasternal internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanabilen 0.2 mm'den büyük metastaz vardır. N1c: N1a ve N1b,2nin aynı anda gerçekleştiği durumdur.

• N2: N2a: En az birindeki metastaz 2 milimetreden büyük olmak üzere 4 ila 9 aksiller lenf noduna metastaz vardır. N2b: Sentinel lenf nodu biyopsisi ya da aksiller disaksiyon ile aksillada metastaz saptanmayan ama görüntülemede klinik olarak saptanabilen parasternal internal mammarian lenf nodu metastazı vardır.

• N3: N3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu ile birlikte infraklavikular lenf nodu metastazı vardır. N3b:4 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumuna internal mammarian lenf nodu tutulumu eşlik eder. N3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı vardır(51,52).

2.3.5.1.c. Uzak metastaz (M): Kanserin kemik, akciğer, karaciğer veya beyin gibi uzak organlara yayılımını tanımlar.

• M0: Uzak metastaz kanıtı yok.

• M1: Mikroskobik olarak kanıtlanmış veya görüntüleme ile saptanmış uzak metastaz mevcudiyeti Evre IV olarak tanımlanır(43,52).

Tablo 2. 2: AJCC 8. baskı anatomik evreleme grupları özeti

Evre	T Kategorisi	N Kategorisi	M Kategorisi
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0 - T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0 - T1 / T2	N1 / N0	M0
Evre IIB	T2 / T3	N1 / N0	M0
Evre IIIA	T0 - T3	N1 - N2	M0
Evre IIIB	T4	N0 - N2	M0
Evre IIIC	Herhangi T	N3	M0

Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

***2.3.5.2.* Histolojik Derecelendirme (Grading):** Tümör derecesi, kanser hücrelerinin normal meme dokusuna ne kadar benzediğini ve ne kadar hızlı büyüme eğiliminde olduğunu gösterir(51). AJCC 8. baskıda standart olarak Scarff-Bloom-Richardson (SBR) derecelendirme sisteminin Elston-Ellis modifikasyonu diğer adıyla Nottingham derecelendirme sistemi kullanılmaktadır(43). Derecelendirme sürecinde tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitotik sayıdan oluşan üç morfolojik özellik 1'den 3'e kadar puanlanır; toplam puan üzerinden derece belirlenir. Tümörün %75'inden fazlası tübül yapısında ise 1 puan, tübül oluşumu %10–75 arasında ise 2 puan, tübül yapıları %10'dan az ise 3 puan verilir. Tübül oranı azaldıkça diferansiyasyon azalır ve puan artar. Çekirdekler küçük, düzenli ve üniform ise 1 puan, orta derecede boyut ve şekil farklılığı varsa 2 puan, belirgin pleomorfizm, düzensizlik ve atipi mevcutsa 3 puan verilir. Nükleer atipi arttıkça puan yükselir. 10 büyük büyütme alanında(BBA) 0 ile 9 arasında mitoz görülürse 1 puan, 10 büyük büyütme alanında(BBA) 10 ile 19 arasında mitoz görülürse 2 puan,10 büyük büyütme alanında(BBA) 20 ve üzerinde mitoz görülürse 3 puan verilir. Mitoz sayısı arttıkça proliferatif aktivite artar ve puan yükselir(46,51).

Tablo 2. 3: Nottingham histolojik derecelendirme sistemi(46,51)

Toplam Puan	Derece (Grade)	Diferansiasyon Düzeyi
3 - 5 Puan	Grade 1 (G1)	İyi diferansiye (Düşük derece)
6 - 7 Puan	Grade 2 (G2)	Orta derecede diferansiye (Orta derece)
8 - 9 Puan	Grade 3 (G3)	Kötü diferansiye (Yüksek derece / Agresif)

***2.3.5.*3. Prognostik Faktörlerin Entegrasyonu:** AJCC 8. baskı ile birlikte anatomik evreler, biyobelirteçlerle birleşerek anatomik evreden daha farklı prognostik evrelere dönüşebilir. Prognostik evreleme sisteminde tümör derecesi, hormon reseptör durumu, HER2 durumu, multigen panelleri birlikte değerlendiririlir ve hastaların prognozunu çok daha hassas bir şekilde öngörmeyi sağlar. Bu sistemde hastalar anatomik evredeki evresinden farklı bir evre ile yeniden evrelendirilebilir ve uygun hastalarda evre düşürme yapılarak gereksiz tedaviden kaçınılabilir. Ancak, biyolojik markerların ve multigen panellerin yüksek maliyetli olması ve her bölgede erişilebilir olmaması nedeniyle, bu imkanların bulunmadığı dünyanın birçok yerinde yaygın olarak halen sadece anatomik TNM evrelemesi kullanılmaya devam etmektedir(38,43). Anatomik olarak ileri evre görünen bir tümör, biyolojik olarak düşük riskli Grade 1, ER/PR pozitif ise evre düşürme yapılarak daha hafif bir evreye atanabilir. Özellikle Oncotype DX skoru 11'in altında olan küçük, lenf nodu negatif tümörler, anatomik özelliklerinden bağımsız olarak Evre IA kabul edilir; bu da hastanın gereksiz kemoterapiden kaçınmasına olanak tanır(37,43,46). Sonuç olarak; yeni evreleme sistemi, meme kanserini sadece boyut üzerinden değil, moleküler kimliği üzerinden değerlendirerek daha hassas bir prognoz tahmini sunmaktadır.

***2.3.5.*4. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Evreleme (yTNM):** Sistemik kemoterapi veya radyoterapisonrası cerrahiye giden hastalarda, evreleme "y" ön eki ile belirtilir (Örn: ypT1 ypN0)(44). Tedavi sonrası tümör yatağında hiç invaziv hücre kalmaması evreleme sisteminde ypT0/is ypN0 şeklinde gösterilir, patolojik tam yanıt olarak değerlendirilir ve kısaca pCR şeklinde ifade edilir ve pCR uzun dönem hayatta kalma için güçlü bir gösterge olarak kabul edilir(46,53).

2.3.6. Meme Kanserinde Gen Ekspresyon Temelli Moleküler Alt Tipler

Meme kanseri, sadece anatomik yayılımı ile değil, aynı zamanda morfolojik ve biyolojik özellikleri açısından da yüksek derecede heterojenlik sergileyen kompleks bir hastalık spektrumudur(37,38). 2000 yılında yayınlanan bir çalışmada microarray gen ekspresyon verileri kullanılarak tanımlanan moleküler sınıflandırma, meme kanserinin sınıflandırılmasında bir devrim yaratmıştır(37,38,49). Bu yaklaşım, benzer evre ve morfolojiye sahip tümörlerin neden farklı klinik seyir izlediğini açıklamakta ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri için temel oluşturmaktadır. Genetik varyasyonlara dayanan bu sınıflandırmada dört ana moleküler alt tip tanımlanmıştır(38,43).

2.3.6.1. Luminal A: Luminal A alt tipi, meme kanserlerinin en sık görülen moleküler alt grubunu oluşturur ve genellikle lümen epiteline özgü genlerin aktivasyonu ile karakterizedir(37). Östrojen reseptörü(ER) ve/veya progesteron reseptörü(PR) pozitif, HER2 negatif olarak tanımlanır(37,54). Aurora Kinaz A(AURKA) gibi Ki-67(MKI67) gibi hücre proliferasyonu ile ilişkili genlerin ekspresyonu düşüktür(37,49,55). Genellikle düşük histolojik dereceli, Grade 1, yavaş büyüyen tümörlerdir ve en iyi prognoza sahip alt tiptir(37,43). Endokrin tedaviye yüksek duyarlılık gösterirken, geleneksel kemoterapiye yanıtları sınırlıdır(43,56).

2.3.6.2. Luminal B: ER pozitif tümörlerin daha agresif bir segmentini temsil eden bu alt tip, yüksek proliferatif aktivite ile karakterizedir(37,54). ER pozitifliğine ek olarak; genellikle düşük PR ekspresyonu, HER2 pozitifliği veya %14 ila %20'nin üzerinde yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi sergiler(37,54). Moleküler alt tipleri birbirinden ayırmak için kullanılan Ki-67 eşik değerleri literatürde heterojenlik gösterse de, St. Gallen konsensusu doğrultusunda sıklıkla %14 değeri sınır olarak kabul edilmektedir(54,57). Bununla birlikte, farklı klinik çalışmalarda ve rehberlerde bu sınırın %20 veya %30 olarak belirlendiği uygulamalar da mevcuttur(53,58). Ki67 ve AURKA gibi proliferasyonla ilişkili genlerin ekspresyonu Luminal A'ya göre anlamlı derecede yüksektir (37,49,55). Luminal A'ya kıyasla daha yüksek dereceli ve agresif bir seyir izler; ancak kemoterapiye daha iyi yanıt verme eğilimindedir(37,43,45).

2.3.6.3. HER2 zenginleşmiş(HER2 enriched): Meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'lik bir kısmını oluşturan bu grup, hücre proliferasyonu ile farklılaşmasını düzenleyen bir transmembran reseptör tirozin kinaz olan HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)'yi kodlayan bir protoonkogen olan ERBB2(Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2)'nin aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu ile karakterizedir(5,37). Tipik olarak HER2 pozitif, ER ve PR negatiftir(37). Yüksek hücre proliferasyon hızına ve düşük diferansiasyona sahiptir(37,43). Hedefe yönelik anti-HER2 tedaviler öncesinde en kötü prognoza sahip alt tiplerden biri iken, trastuzumab gibi ajanların kullanımı ile sağkalım oranları anlamlı derecede iyileşmiştir(37,43,59).

2.3.6.4. Bazal benzeri: Genellikle triple negatif terimiyle eş anlamlı gibi kullanılan bu alt tip, en agresif fenotipi temsil eder(37,50). Triple negatif vakaların yaklaşık %70–80'i bazal-benzeri moleküler tipe aittir. Ancak bazı triple negatif tümörler bazal benzeri değildir. Bazı bazal benzeri tümörlerde HER2 veya ER düşük düzey pozitif

olabilir. Bazal benzeri alt tip, bazal epitel gen imzası (CK5, CK6, EGFR vb.) gösterir ve gen ekspresyon profiline dayalı intrinsik bir moleküler sınıflama kategorisidir ve klinik pratikte çoğunlukla triple negatif fenotiple örtüşmekle birlikte iki kavram tamamen eş anlamlı değildir(37,38). ER, PR ve HER2 ekspresyonunun genellikle bulunmadığı negatif olduğu gruptur(37,43). Yüksek nükleer derece, yoğun mitotik aktivite ve hızlı büyüme kapasitesi ile karakterizedir(37,60). Kalıtsal BRCA1 mutasyonuna sahip meme kanseri hastalarının yaklaşık %80'lik büyük çoğunluğu triple negatif fenotipe sahip olduğu, tüm triple meme kanserli hastaların yaklaşık %11 ila 16'sının BRCA1 veya BRCA2 mutasyonuna sahip olduğu bildirilmektedir(37). Erken dönemde visseral metastaz yapma eğilimi yüksektir ve OS oranları en düşüktür. Hedefe yönelik hormonal veya anti-HER2 tedavi seçenekleri olmadığı için yönetiminde kemoterapi ve son yıllarda immünoterapi ön plandadır(37,43,60).

2.3.7. Meme Kanserinde Prognozu Etkileyen Klinik ve Biyolojik Parametreler

AJCC 8. baskıda tanımlanan güncel evreleme sistemi, anatomik yayılımın ötesine geçerek moleküler alt tipleri ve biyolojik belirteçleri prognostik evrelemeye entegre etmiş ve hastaların prognostik risk sınıflamasını moleküler özellikleri doğrultusunda yapmaya başlamıştır (37,43).

2.3.7.1. Anatomik faktörler(TNM):

2.3.7.1.a. Tümör boyutu(T): Primer tümörün çapı, meme kanserinde temel bir prognostik değişkendir. Tümör boyutundaki artış, genellikle artmış invazyon potansiyeli ve uzak metastaz riski ile koreledir(23,38). Özellikle 5 mm'den küçük T1a tümörler, histolojik tipten bağımsız olarak mükemmel bir prognoza sahipken, 5 cm'den büyük T3 veya toraks tutulumu ve veya cilt tutulumu gösteren T4 tümörlerde hayatta kalma oranları anlamlı derecede düşmektedir(38,52).

2.3.7.1.b. Lenf Nodu Tutulumu (N): Aksiller lenf nodu tutulumu, meme kanserinde en güçlü bağımsız prognostik göstergelerden biri olarak kabul edilmektedir(31). Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça, özellikle N2 ve N3 kategorilerinde,

OS ve DFS oranları belirgin şekilde azalır(60,61). Lenf nodu metastazı mevcudiyeti, lokal hastalıktan sistemik yayılım riskine geçişin kritik bir göstergesidir(38,62).

2.3.7.1.c. Uzak Metastaz (M): Kanserin kemik, akciğer, karaciğer veya beyin gibi uzak organlara yayıldığı evre IV, prognozun en kötü olduğu evreyi temsil eder(38,52). Metastatik hastalıkta tedavi hedefleri genellikle palyatif düzeye çekilmekte ve 5 yıllık sağkalım oranları lokalize evrelere göre anlamlı derecede düşük seyretmektedir(14,38).

2.3.7.2. Histolojik derece(grade): Tümörün diferansiasyon düzeyi, memenin normal tübüler yapısıyla olan morfolojik benzerliğine göre belirlenir. Nottingham (Elston-Ellis modifikasyonu) sistemine göre yapılan derecelendirme; tümör boyutundan veya lenf nodu durumundan bağımsız olarak kritik bir prognostik faktördür(37,43). Grade 3 yani kötü diferansiye tümörler, grade 1 iyi diferansiye olanlara kıyasla çok daha agresif bir biyolojik davranış sergilemekte ve daha yüksek nüks riski taşımaktadır(43,46,51).

2.3.7.3 Hasta yaşı: Güncel literatür, 35-40 yaşın altındaki genç yaş grubunda saptanan tümörlerin daha agresif klinik özellikler ve yüksek nüks riski taşıdığını, ancak bu hastaların neoadjuvan kemoterapiye biyolojik olarak daha duyarlı olduklarını ve yaşlı hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek pCR oranlarına ulaştıklarını rapor etmektedir(30,35,63). Buna karşın, 65 yaşın üzerindeki ileri yaştaki hastalarda pCR oranları kronolojik yaşa bağlı olarak daha düşük seyredebilse de, uygun hasta seçimi ve interdisipliner değerlendirme ile bu ileri yaştaki hasta grubunda da genç hastalarla karşılaştırılabilir şekilde cerrahi ve onkolojik tedaviden fayda görülebildiği vurgulanmaktadır(33,34).

2.3.7.4. Biyolojik ve moleküler belirteçler:

2.3.7.4.a. Hormon reseptör durumu(ER ve PR): ER ve PR ekspresyonu, hem prognostik hem de tedaviye yanıtı öngören prediktif bir değere sahiptir. ER-pozitif tümörler genellikle daha iyi diferansiye olup daha yavaş büyüme eğilimindedir ve tamoksifen gibi endokrin tedavilere yanıt vererek daha iyi bir prognoz sergilerler(36,37,43). Meme kanseri biyolojisinde PR ekspresyonu, bu reseptörün sentezinin doğrudan ER tarafından regüle edilmesi nedeniyle, hücre içi ER sinyal iletim yolunun fonksiyonel bütünlüğünün ve biyolojik aktivitesinin temel bir yansıması olarak kabul edilmektedir ve daha uzun OS ile ilişkilidir(37). ER-/PR+ fenotip oranının <1'in

altında nadir bir fenotip olduğu bildirilmiş olup, ER-/PR+ karsinomların prognozu genellikle her iki reseptörü de pozitif (ER+/PR+) olan tümörlere göre daha kötüdür(38).

2.3.7.4.b. HER2 reseptör durumu: HER2 onkogeninin aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu, tarihsel olarak agresif bir fenotip ve kötü prognoz göstergesi olarak tanımlanmıştır(37,43). Ancak, trastuzumab gibi anti-HER2 hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi, bu hasta grubunun prognozunda devrim niteliğinde bir iyileşme sağlamış; HER2 pozitif karsinomlar yüksek riskli olmaktan çıkıp yüksek derecede tedavi edilebilir bir kategoriye geçmiştir(43,45).

2.3.7.4.c. Ki-67 proliferasyon indeksi: Hücre döngüsünün aktif evrelerinde eksprese edilen Ki-67 antikoru, tümörün büyüme hızını yansıtan temel bir proliferasyon markeri olarak kullanılır(37,56). Yapılan metaanalizler, yüksek Ki-67 düzeylerinin >%20 veya >%30 olmasının hem lenf nodu negatif hem de pozitif hastalarda artmış nüks riski ve kötü sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir(64,65). Ki-67 aynı zamanda Luminal A ve Luminal B moleküler alt tiplerinin ayrımında belirleyici rol oynar(56).

Sonuç olarak; meme kanserinde prognoz, tümörün anatomik yaygınlığı ile biyolojik/moleküler profilinin multidisipliner bir sentezi sonucu belirlenmektedir.

2.3.8. Meme Kanserinin Oluşum Mekanizmasının Hücresel ve Moleküler Patogenezi

Genetik mutasyonlar, meme kanserinin karsinogenez sürecinin temelini oluşturur. Normal meme hücrelerinin malign transformasyona uğraması, genomik instabilite gelişimi ve birikimli DNA hasarlarının onarım kapasitesini aşması ile mümkün hale gelir(66). Hücrede biriken DNA hasarları tamir edilemediğinde, öncül lezyonlar zamanla karsinoma in situ aşamasına ilerleyebilir; bu aşamada hücreler duktus içerisinde sınırlı kalmış ancak invaziv özellik kazanmaya başlamıştır. Dolayısıyla DNA hasar birikimi ve onarım mekanizmalarının yetersiz kalması, meme kanseri patogenezinin erken basamaklarında kritik bir adımdır(66). DNA hasarının onarılamaması durumuna yol açan en önemli faktörlerden biri, tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlardır. BRCA1 ve BRCA2 genleri, DNA çift sarmal kırıklarının homolog rekombinasyon yoluyla tamirinde rol alan kilit tümör baskılayıcılardır; bu genlerde kalıtsal mutasyon taşıyan bireylerde

yaşam boyu meme kanseri gelişme riskinin genel topluma kıyasla belirgin derecede artarak %80'e kadar ulaşabildiği bildirilmiştir (67).

2.3.9. İmmünitenin Meme Kanseri Gelişimindeki Rolü

Meme kanseri gelişimi ve progresyonu sürecinde bağışıklık sisteminin rolü iki yönlüdür: tümör baskılayıcı mekanizmalar aracılığıyla tümöral büyümenin engellenmesi ve tümör hücrelerinin immün kaçış yolları aracılığıyla bağışıklık denetiminin atlatılması (68). İmmün sistemin tümör hücrelerini tanıması ve yok etmesi, etkili bir tümör antijeni sunumu, sitotoksik CD8+ T hücrelerin tümör dokusuna infiltrasyonu ve NK hücrelerin fonksiyonel bütünlüğü gibi unsurlara bağlıdır (69).

2.4. CD8+ T HÜCRELERİ VE NK HÜCRELERİYLE İLİŞKİLİ ÇÖZÜNÜR ÜRÜNLER

CD8+ Sitotoksik T Lenfositler(CTL) ve NK hücreleri, antitümöral bağışıklık yanıtının efektör kolunda merkezi bir rol oynarlar. Bu hücreler, transforme olmuş tümör hücrelerini ya doğrudan perforin, granzimler, granülisin içeren sitolitik granüllerini ekzositoz yoluyla salgılayarak ya da Fas/FasL gibi ölüm reseptörleri üzerinden etkileşime girerek ortadan kaldırırlar(5,70,71). Ayrıca, IFN-γ, TNF-α, interlökinler gibi salgıladıkları çeşitli proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinler aracılığıyla tümör mikroçevresindeki immün hücrelerin aktivasyonunu, göçünü ve sağkalımını regüle eden çözünür bir ağ oluştururlar(28,72,73). Bu çözünür mediyatörlerin serum seviyeleri, hastanın bağışıklık durumunun ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kritik biyobelirteçler olarak kabul edilmektedir(74–76).

2.4.1. Perforin

PRF1 geni tarafından kodlanan perforin, sitotoksik hücrelerin granüllerinde depolanan, yaklaşık 60 kDa ağırlığında ve hücre zarında gözenekler ya da porlar oluşturan bir proteindir. CTL veya NK hücresi hedef tümör hücresiyle temas ettiğinde, perforin immün sinapsa salınır ve kalsiyum bağımlı bir mekanizma ile hedef hücre membranına girerek polimerize olur(62). Bu süreç, granzimlerin hedef hücre sitoplazmasına hücre zarındaki transmembran deliklerden pasif difüzyonuna sebep olarak apoptozu başlatır. Bazı modellerde hedef hücre, perforin ve granzimleri endozom olarak adlandırılan bir

paket içinde içeri alır. Bu durumda perforin, endozomun zarında delikler açarak granzimlerin hapsoldukları bu endozomdan sitoplazmaya salınmasını sağlayarak apoptozu başlatır(5,62,77).

2.4.2. Granülisin

Granülisin, CTL ve NK hücrelerinin granüllerinde bulunan saposin benzeri protein ailesi üyesidir. Granülisin, mitokondriyal hasar ve reaktif oksijen türleri(ROS) artışı yoluyla hücre ölümünü indüklemenin yanı sıra, çözünür bir kemoatraktan olarak dentritik hücre(DC)'leri tümör alanına çekme ve aktive etme kapasitesine sahiptir(70,78).

2.4.3. IL17A

IL-17A, Th17 hücrelerinin prototipik sitokini olmasının yanı sıra NK hücreleri tarafından da salgılanan pro-inflamatuar bir mediyatördür(13,48). Epitelyal ve miyeloid hücreler üzerindeki pleiotropik etkileriyle CXCL8 gibi kemokinlerin üretimini ve nötrofil infiltasyonunu uyarır(13). Tümör progresyonunda çift taraflı bir rol oynayabilen IL-17A, bazı durumlarda anjiyogenezi ve metastazı destekleyen bir inflamatuar ortam yaratabilir(13,79).

2.4.4. IL2

Th1 hücreleri tarafından üretilen T-hücresi büyüme faktörü olan IL-2, efektör hücrelerin hayatta kalması ve çoğalması için elzemdir(72,75). NK hücrelerinin aktivasyonunu, sitotoksik kapasitesini ve progenitör hücre proliferasyonunu IFN-γ ile sinerjik olarak artırır. Klinik çalışmalarda, CTL ve NK hücrelerinin fonksiyonel yetkinliği için IL-2'nin varlığı temel bir gereklilik olarak vurgulanmaktadır(72,75).

2.4.5. IL4

IL-4, temel olarak Th2 hücrelerinden salgılanan, lenfosit gelişimi ve farklılaşmasını düzenleyen çok fonksiyonlu bir antiinflamatuar sitokindir. Bağışıklık yanıtını Th2 yönüne kaydırarak CTL aktivitesini dolaylı olarak etkileyebilir; ancak bazı immünoterapi modellerinde adjuvan etkisiyle lenfosit proliferasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir(80).

2.4.6. IL10

IL10; makrofajlar, T hücreleri ve NK hücreleri tarafından üretilen pleiotropik bir sitokindir. IL1, IL6, TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin sentezini baskılayarak immün yanıtı sınırlayan bir sitokin sentezi inhibitör faktörü olarak görev yapar(60,80). Tümör mikroçevresinde IL10 yüksekliği genellikle immün kaçış ve kötü prognozla ilişkilendirilse de, CTL fonksiyonlarını destekleyen immünomodülatör rolleri de bulunmaktadır(60,81).

2.4.7. IL6

IL6, tümör mikroçevresindeki inflamatuar kaskadın önemli bir bileşeni olup, hem miyeloid hücrelerden hem de tümör hücrelerinden salgılanabilir. IL6 varlığı, Th17 hücresi farklılaşmasını teşvik ederken regülatör T hücre(Treg) gelişimini baskılayabilir ve kronik inflamasyon üzerinden tümör invazyonunu artırabilir(13,60).

2.4.8. TNF-α

Aktive makrofajlar, T hücreleri ve NK hücreleri tarafından salınan proinflamatuar bir sitokindir. TNF-R1 olarak adlandırılan hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerine bağlanarak apoptotik sinyalleri tetikleyebilir ve endotel hücrelerinde ICAM-1 olarak adlandırılan adhezyon moleküllerini uyararak immün hücre göçünü kolaylaştırır(28,71,82).

2.4.9. sFas

Fas, aktive lenfositlerde ve tümör hücrelerinde eksprese edilen bir transmembran reseptördür. sFas, bu reseptörün çözünür formu olup, serumdaki seviyeleri apoptoz süreçlerinin sistemik bir yansıması olarak değerlendirilir ve immün homeostazın takibinde kullanılır(18,83).

2.4.10. sFasL

Fas ligandı, metaloproteinazlar aracılığıyla hücre yüzeyinden kesilerek çözünür forma yani sFasL'ye dönüşen 40 kDa ağırlığında bir proteindir. Aktif CTL ve NK hücrelerinde eksprese edilen bu molekül, Fas reseptörü taşıyan hedef hücrelerde ölüm emri vererek parakrin apoptozu uyarır(18,71).

2.4.11. IFN-γ

NK ve Th1 hücreleri tarafından salgılanan bu tip II interferon, antitümöral bağışıklığın en kritik mediyatörlerinden biridir(28,72,73). IFN-γ; NK sitotoksisitesini artırır, IL-12 üretimini uyarır, hedef hücrelerde MHC(Major Histocompatibility Complex) ekspresyonunu yukarı regüle eder ve efektör hücrelerin tümör dokusuna infiltrasyonunu sağlayan CXCL9, CXCL10 gibi kemokinlerin üretimini tetikler(28,75,76).

2.4.12. Granzim A

CTL ve NK granüllerinde özel olarak bulunan bir serin proteazdır. Granzim A, mitokondriyal proteinleri hedefleyerek kaspazdan bağımsız hücre ölümünü indükler ve IL-1β gibi proinflamatuar sitokinlerin aktivasyonu üzerinden lokal inflamasyonu güçlendirir(77,84).

2.4.13. Granzim B

Sitotoksik granüllerin en bol bulunan serin proteazıdır ve hedef hücre apoptozunun ana yürütücüsüdür. Perforin kanalları aracılığıyla sitoplazmaya girdiğinde, doğrudan prokaspazları aktive eder veya Bid proteinini keserek tBID (truncated BID) oluşturur. tBID mitokondriyal sitokrom *c* salınımını ve takiben apoptozom oluşumunu tetikler. Çözünür serum seviyeleri, efektör hücrelerin sitotoksik potansiyelinin bir göstergesidir(5,18,32).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

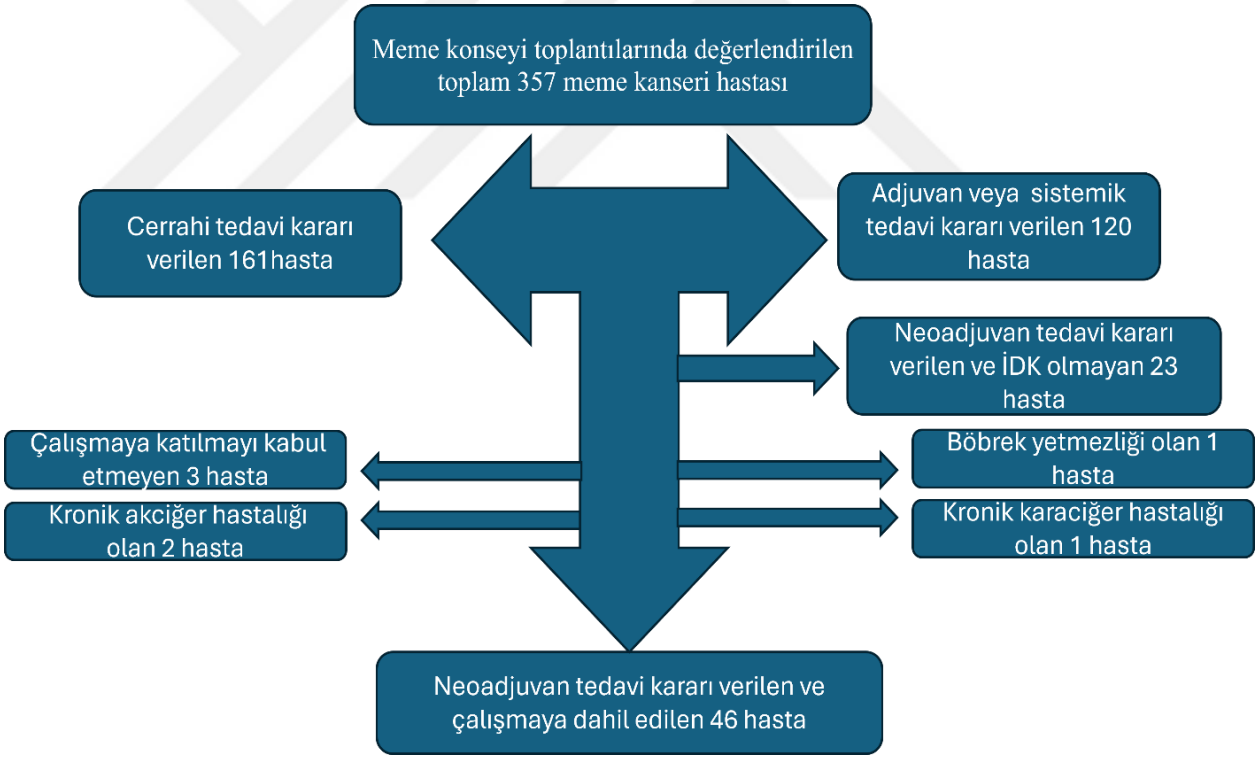
3.1. HASTALAR

01.12.2023 ile 01.12.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma hastanesine başvuran ve bir yıllık dönemde meme konseyi toplantılarında değerlendirilen toplam 357 meme kanseri hastası incelendi. Bu hastaların 120'sine adjuvan KT veya sistemik KT kararı verildi, 161 hastaya ise cerrahi öncelikli tedavi kararı verildi. Bunların 131' ine MKC+SLNB , 30' una MRM yapılması, 76 hastaya ise neoadjuvan kemoterapi alması kararı verildi.23 hastanın histolojik alt tipi İDK dışındaydı.Neoadjuvan tedavi kararı verilen 53 İDK hastası değerlendirmeye alındı. Gebelik, çalışmaya katılmayı kabul etmemek, son 5 yıl içerisinde farklı bir kanser tanısı almış olmak ; hepatik , pulmoner ve veya renal fonksiyonların normal aralık dışında olması çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak belirlendi ve bu özelliklere sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Neoadjuvan tedavi kararı verilen 53 İDK hastasının 3'ü çalışmaya katılmayı kabul etmemesi, 1'i kronik böbrek yetmezliği, 2'si kronik akciğer hastalığı, 1'i kronik karaciğer hastalığı bulunması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, neoadjuvan tedavi kararı verilen , klinik ve histopatolojik olarak kanıtlanmış Evre II ve III meme kanseri olan ve çalışma kriterlerini sağlayan İDK patolojisinde toplam 46 hasta analizlere dahil edilmiştir. Hastaların klinik özellikleri ve demografik verileri süreç içinde kayıt altına alındı. TNM evreleme sistemine göre klinik T/N evresi c II-III olan meme kanserli hastalara neoadjuvan tedavi öncesi US, Mammografi ve/veya Meme MR çekilerek evreleme yapıldı ve veriler kaydedildi.

Hastalara neoadjuvan tedavi başladıktan 12 hafta sonra ilk 4 kür sonrası kontrol MR görüntüleme yapıldı , 4 kür daha neoadjuvan tedavi aldıktan sonra kemoterapi rejimine göre değişmek üzere 4 ya da 12 hafta sonra kontrol MR görüntüleme yapıldı , hastalığın klinik evresi belirlendi ve neoadjuvan tedaviye klinik yanıt değerlendirildi. Neoadjuvan tedaviye verilen yanıta göre hastalar yanıtsız, kısmi yanıtlı ve iyi yanıtlı olarak gruplara aynldı. MR yanıtına göre tam yanıt olan hastalar T0 olarak değerlendirildi. Ayrıca iyi yanıtlı ve kısmi yanıtlı hastalar bir grup oluşturacak şekilde, yanıtsız hastalar bir grup oluşturacak şekilde toplam iki grupla analizler yapıldı.Bu iki

grup yanıtlı ve yanıtsız olarak değerlendirildi. Tüm hastalardan neoadjuvan tedaviye başlamadan önce 12 saatlik açlığın akabinde kan örneği alındı. Hastalardan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı ve tetkikler çalışılana kadar - 80°C' de uygun dolaplarda saklandı. Serum örnekleri çalışılacağı zaman , - 80°C'de saklandıkları soğutucu dolaplardan çıkarılarak oda sıcaklığında çözünmesini bekledikten sonra ölçüm için flow sitometri cihazı (Cytoflex®, Beckman Coulter, ABD) ile sitokin ölçüm kiti (LEGENDplex™ Human CD8/NK Panel (13-plex) w/VbP V02, cat no: 741187) kullanılarak CD8/NK hücreleriyle ilişkili çözünür ürünler olan IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL 17A, TNF-α , Sfas, SfasL, IFN-y , Granzim A, Granzim B, Perforin, Granulizin değerleri çalışıldı. Hastalardan eş zamanlı alınan kanda hemogram ve albumin değerleri de değerlendirildi.

.



Şekil 3. 1: Çalışmaya katılan hastaların seçilme diyagramı

3.2. NEOADJUVAN TEDAVİ REJİMİ

Neoadjuvan tedavi kararı verilen hastalara 4+4 8 kür kemoterapi rejimi uygulandı. İlk 4 kür 3 haftada 1 kür olacak şekilde Doksorubisin (Adriamycin®, Pfizer, ABD) + Siklofosfamid (Endoxan®, Baxter International, ABD) tedavisi verildi. 4 kür tedavi alan hastalara tedavi başlangıcından 12 hafta sonra kontrol MR görüntüleme yapıldı, hastalığın klinik evresi belirlendi ve neoadjuvan tedaviye klinik yanıt değerlendirildi. İkinci dört kür kemoterapi rejimi hastaların reseptör durumuna göre verildi. HER2+ olan hastalar 3 haftada 1 olacak şekilde toplam 4 kür Trastuzumab (Herceptin®, Roche/Genentech, İsviçre) + Pertuzumab (Perjeta®, Roche/Genentech, İsviçre) + Paklitaksel (Taxol®, Bristol-Myers Squibb, ABD) rejimi aldı. ER , PR hormon reseptörleri pozitif olup HER2- olan hastalar 3 haftada 1 olacak şekilde Paklitaksel (Taxol®, Bristol-Myers Squibb, ABD) rejimi aldı. ER- , PR- , HER2- olan triple negatif hastalar haftada 1 olacak şekilde Karboplatin (Paraplatin®, Bristol-Myers Squibb, ABD) + Paklitaksel (Taxol®, Bristol-Myers Squibb, ABD) rejimi aldı.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 22.12.2023 tarihli ve 336 karar nolu etik kurul onayı sonrasında çalışmaya başlandı. Çalışmaya katılan hastalara yapılan bilgilendirme sonrasında aydınlatılmış onam formu imzalatılarak onamları alındı.

3.4. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Tip 2 hata 0.20 olarak belirlenip testin gücü %80 olarak kabul edilecektir. Tip 1 hata 0.05 düzeyinde tutularak %95 güven seviyesinde en az 45 hasta incelenmesi gerektiği saptanmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS (statistical package for social sciences) 24.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Normal dağılım özelliği gösteren üçlü grup karşılaştırmalarında One-Way ANOVA testi uygulanmış, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerde bu farkın kaynaklandığı grupları bulmak için Post-Hoc Tukey testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen üçlü grup analizlerinde ise Kruskal–Wallis testi tercih edilmiş, anlamlı sonuç elde edilmesi durumunda farkın kaynağını ortaya koymak için ikili gruplar arasında Mann–Whitney U testi uygulanmıştır. İkili grup karşılaştırmalarında, normal dağılım gösteren veriler Student's t-testi ile, normal dağılım göstermeyen veriler ise Mann–Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedaviye yanıt durumuna göre incelenen parametreler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Korelasyon katsayılarının yorumlanması; 0,00–0,19 aralığı çok zayıf, 0,20–0,39 aralığı zayıf, 0,40–0,59 aralığı orta, 0,60–0,79 aralığı güçlü ve 0,80–1,00 aralığı çok güçlü ilişki olarak sınıflandırılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 46 hastanın, %4.3'lük kısma karşılık gelen 2'si T1, %76.1'lik kısma karşılık gelen 35'i T2, %17.4'lük kısma karşılık gelen 8'i T3 ve %2.2'lik kısma gelen 1'i T4 evresindeydi. En genç hasta 38 ve en yaşlı hasta 74 yaşındaydı. Hastaların ortalama yaşı 54.46 ± 10.87 yıl olarak bulundu. Histopatolojik incelemede hastaların %2.2'lik kısmına karşılık gelen birinde İDK ile birlikte invaziv mikropapiller karsinom histopatolojik tanısı saptandı. HER2 durumuna göre hastaların %54.3'lük kısmına karşılık gelen 25'i HER2 negatif, %45.7'lik kısmına karşılık gelen 21'i HER2 pozitif olarak değerlendirildi. Moleküler alt tip dağılımında hastaların %4.3'lük kısmına karşı gelen 2 hastanın Luminal A , %65.2'lik kısmına karşı gelen 30 hastanın Luminal B, %10.9'luk kısmına karşı gelen 5 hastanın triple negatif ve %19.6'lık kısmına karşı gelen 9 hastanın HER2 pozitif moleküler alt tipte olduğu saptandı.

Tablo 4. 1: Neoadjuvan tedavi yanıtına göre üç yanıt gruplu karşılaştırmada biyobelirteç profili ve istatistik sonuçları (SS: Starndart Sapma)

	Yanıtsız (n:14)	Kısmi Yanıt (n:15)	İyi Yanıt (n:17)	P Değeri	Korelasyon (r, p)
Yaş (yıl, ortalama± SS)	52.79±10.94	60.27±10.26	50.71±9.66	0.032	r: -0.100 p: 0.509
Nötrofil (10^9/L)	5.03±1.78	4.87±1.38	4.2±1.4	0.275	r: -0.228 p: 0.127
Lenfosit(10^9/L)	2.27±0.83	1.84±0.45	1.95±0.56	0.166	r: -0.201 p: 0.181
Platelet(10^9/L)	296.43±55.19	189.93±99.3	327.24±104.13	0.463	r: 0.148

					p: 0.326
Perforin(pg/mL)	1314.81±427.97	1037.37±586.63	1167.38±787.78	0.502	r: -0.089 p: 0.558
Granülisin(pg/mL)	36.68±13.07	46.41±14.46	60.07±28.25	0.010	r: 0.438 p: 0.002
Albumin(g/L)	40.87±2.48	42.46±2.28	42.89±2.71	0.082	r: 0.315 p: 0.033
Ki-67(%)	42.29±26.35	38.2±19.4	30.12±16.17	0.338	r: -0.243 p: 0.103
IL17A(pg/mL)	0.11±0.17	1.05±2.64	0.82±2.19	0.436	r: 0.139 p: 0.358
IL2(pg/mL)	0.28±0.91	1.79±4.1	0.87±2.5	0.565	r: 0.075 p: 0.621
IL4(pg/mL)	0.41±1.23	0.93±2.04	0.13±0.29	0.368	r: -0.096 p: 0.527
IL10(pg/mL)	15.7±19.27	17.21±26.49	10.54±13.33	0.634	r: -0.112 p: 0.457
IL6(pg/mL)	0.83±1.87	1.47±2.68	0.46±0.72	0.717	r: -0.092 p: 0.545
TNF-α (pg/mL)	10.74±12.58	12.8±14.06	4.6±4.27	0.044	r: -0.237 p: 0.112
Fas(pg/mL)	75.44±97.95	87.74±106.04	81.47±125.37	0.681	r: 0.021

					p: 0.892
Fas L(pg/mL)	20.06±20.84	15.64±12.45	18.53±19.5	0.837	r: -0.031 p:0.840
IFN-γ (pg/mL)	43.53±74	57.90±106.93	89.7±102.14	0.373	r: 0.201 p: 0.180
Granzim A (pg/mL)	4.15±3.89	5.03±6.28	5.26±5.91	0.985	r: 0.083 p: 0.583
Granzim B (pg/mL)	1.23±1.72	0.70±1.20	1±1,36	0.479	r: -0.060 p: 0.692

Neoadjuvan tedavi öncesi parametrelerin yanıt gruplarına göre karşılaştırılması sonucunda yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Alt grup analizinde bu farkın kısmi yanıt ile iyi yanıt grupları arasında olduğu görüldü (p=0.034).

TNF-α düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark saptandı ve alt grup analizlerinde farkın kısmi yanıt ile iyi yanıt grupları arasında olduğu görüldü (p=0.041).

Granülisin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Alt grup analizlerinde farkın yanıtsız ve iyi yanıt grupları arasında olduğu görüldü (p=0.017).

Yapılan korelasyon analizinde tedaviye yanıt arttıkça neoadjuvan öncesi alınan kan tahlillerinde albumin düzeyinin zayıf (r=0.315, p=0.033), granülisin düzeyinin ise orta derecede (r=0.438, p=0.002) pozitif korelasyon gösterdiği saptandı.

Tablo 4.2: Neoadjuvan tedavi yanıtına göre iki yanıt gruplu karşılaştırmada biyobelirteç profili ve istatistik sonuçları (SS: Starndart Sapma)

	Yanıtsız (n:14)	Yanıtlı (n:32)	P Değeri
Yaş (yıl, ortalama± SS)	52.79±10.94	55.19±10.92	0.496
Nötrofil(10^9/L)	5.03±1.78	4.51±1.41	0.301
Lenfosit(10^9/L)	2.27±0.83	1.9±0.51	0.065
Platelet(10^9/L)	296.43±55.19	309.75±102.01	0.649
Perforin(pg/mL)	1314.81±427.97	1106.44±692.87	0.305
Granülisin (pg/mL)	36.68±13.07	53.67.98±23.54	0.015
Albumin(g/L)	40.87±2.48	42.69±2.49	0.028
Ki-67%	42.29±26.35	33.91±17.94	0.503
IL17A(pg/mL)	0.11±0.17	0.93±2.37	0.658
IL2(pg/mL)	0.28±0.91	1.3±3.32	0.973
IL4(pg/mL)	0.41±1.23	0.51±1.44	0.714
IL10(pg/mL)	15.7±19.27	13.66±20.5	0.550
IL6(pg/mL)	0.83±1.87	0.93±1.94	0.910
TNF-α (pg/mL)	10.74±12.58	8.45±10.77	0.685
Fas(pg/mL)	75.44±97.95	84.41±114.9	0.793
Fas L(pg/mL)	20.06±20.84	17.17±16.38	0.567
IFN-γ (pg/mL)	43.5±74	74.79±103.96	0.701

Granzim A (pg/mL)	4.15±3.89	5.15±6.01	0.886
Granzim B (pg/mL)	1.23±1.72	0.86±1.28	0.252

Tablo 4. 2: Neoadjuvan tedavi yanıtına göre iki yanıt gruplu karşılaştırmada biyobelirteç profili ve istatistik sonuçları (SS: Starndart Sapma)

Yanıtsız ve yanıtlı hastalar karşılaştırıldığında granülisin düzeyi yanıtlı grupta anlamlı derecede daha yüksek saptandı(p=0.015).

Albumin düzeyi yanıtlı grupta anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p=0.028).

Tablo 4. 3: Neoadjuvan tedaviye 3(Yanıtsız, Kısmi yanıtlı, İyi yanıtlı) yanıt grubuna göre klinik ve görüntüleme özellikleri

		Yanıtsız	Kısmi Yanıt	İyi Yanıt	P Değeri
Yaş	≤50 (n,%)	8 (%57.1)	3(20.0%)	8(47.1%)	0.106
	>50 (n,%)	6(42.9%)	12(80.0%)	9(52.9%)	
Her 2 (0 ve 1 :Negatif , 3 : pozitif)	0	6 (%42.9)	2(13.3%)	4(23.5%)	0.184
	1	5(35.7%)	5(33.3%)	3(17.6%)	

	3	3(21.4%)	8(53.3%)	10(58.8%)	
Moleküler alt tip(Luminal A: 1 , Luminal B: 2, Triple negatif : 3 , HER2 pozitif : 4)	1	0(0.0%)	2(13.3%)	0(0.0%)	0.078
	2	8(57.1%)	9(60.0%)	13(76.5%)	
	3	4(28.6%)	0(0.0%)	1(5.9%)	
	4	2(14.3%)	4(26.7%)	3(17.6%)	
Neoadjuvan öncesi MR da T evresi	T1	1(7.1%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0.261
	T2	9(64.3%)	13(86.7%)	13(76.5%)	
	T3	4(28.6%)	0(0.0%)	4(23.5%)	
	T4	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	
Neoadjuvan öncesi MR da Lenf nodu pozitifliği var mı? (1: evet, 2: hayır)	1	14(100.0%)	15(100.0%)	16(94.1%)	0.418
	2	0(0.0%)	0(0.0%)	1(5.9%)	
Neoadjuvan arası MR da Progresyon var mı ? (1: evet, 2: hayır)	1	3(21.4%)	0(0.0%)	1(5.9%)	0.108
	2	11(78.6%)	15(100.0%)	16(94.1%)	
Neoadjuvan Sonrası MR da T evresi	T0	0(0.0%)	0(0.0%)	11(64.7%)	0.000
	T1	1(7.1%)	3(20.0%)	2(11.8%)	
	T2	10(71.4%)	11(73.3%)	4(23.5%)	
	T3	3(21.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
	T4	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	
	1	14(100.0%)	7(46.7%)	5(29.4%)	0.000

Neoadjuvan sonrası MR da Lenf nodu pozitifliği var mı? (1: evet, 2: hayır)	2	0(0.0%)	8(53.3%)	12(70.6%)	

		Yanıtsız	Yanıtlı	P Değeri
Yaş	≤50 (n,%)	8(57.1%)	11(34.4%)	0.149
	>50 (n,%)	6(42.9%)	21(65.6%)	
Her 2	0	6(42.9%)	6(18.8%)	0.076
	1	5(35.7%)	8(25%)	
	3	3(21.4%)	18(56.3%)	
Moleküler alt tip(Luminal A: 1 , Luminal B: 2, Triple negatif : 3 , HER2 pozitif : 4)	1	0(0.0%)	2(6.3%)	0.067
	2	8(57.1%)	22(68.8%)	
	3	4(28.6%)	1(3.1%)	
	4	2(14.3%)	7(21.9%)	
Neoadjuvan öncesi MR da T evresi	T1	1(7.1%)	1(3.1%)	0.454
	T2	9(64.3%)	26(81.3%)	
	T3	4(28.6%)	4(12.5%)	
	T4	0(0.0%)	1(3.1%)	
Neoadjuvan öncesi MR da Lenf nodu pozitifliği var mı? (1: evet, 2: hayır)	1	14(100.0%)	31(96.9%)	0.696
	2	0(0.0%)	1(3.1%)	
Neoadjuvan arası MR da Progresyon var mı ?	1	3(21.4%)	1(3.1%)	0.078
	2	11(78.6%)	31(96.9%)	

(1: evet, 2: hayır)				
Neoadjuvan Sonrası MR da T evresi	T0	0(0.0%)	11(34.4%)	0.008
	T1	1(7.1%)	5(15.6%)	
	T2	10(71.4%)	15(46.9%)	
	T3	3(21.4%)	0(0.0%)	
	T4	0(0.0%)	1(3.1%)	
Neoadjuvan sonrası MR da Lenf nodu pozitifliği var mı? (1: evet, 2: hayır)	1	14(100.0%)	12(37.5%)	0.000
	2	0(0.0%)	20(62.5%)	

Tablo 4. 4: Neoadjuvan tedaviye 2(Yanıtsız, Yanıtlı) yanıt grubuna göre klinik ve görüntüleme özellikleri

Neoadjuvan tedavi sonrası görüntüleme değerlendirmelerinde anlamlı farklılıklar saptandı. Neoadjuvan KT sonrası MR'da T evresinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. İyi yanıt grubunda T0 oranı belirgin olarak daha yüksek saptandı.

Neoadjuvan KT sonrası aksiller lenf nodu pozitifliğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. İyi yanıt grubunda lenf nodu negatifliğinin daha yüksek olduğu saptandı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız, neoadjuvan tedavi öncesi dönemde ölçülen CD8/NK hücreleriyle ilişkili çözünür immün mediatörlerin meme kanserinde tedavi yanıtını öngörmedeki potansiyel rolünü değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Günümüzde neoadjuvan tedaviye yanıtın öngörülmesinde klinik ve histopatolojik parametreler kullanılmakla birlikte, immün sistemin tümör mikroçevresindeki belirleyici rolü göz önüne alındığında dolaşımdaki çözünür immün belirteçlerin prediktif değeri giderek daha fazla araştırılmaktadır. Bu bağlamda çalışmamız, özellikle granülisin, TNF-α ve albumin gibi parametrelerin tedavi yanıtıyla ilişkisini ortaya koyması açısından dikkat çekicidir. Çalışmamızda iyi yanıtlı hastalarda granülisin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, tedavi yanıtı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca albumin düzeyleri ile yanıt arasında zayıf ancak anlamlı pozitif ilişki belirlenmiştir. TNF-α düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermektedir.

Meme kanserinde neoadjuvan KT'ye yanıt ile yaş arasındaki ilişki literatürde karmaşık ve çok boyutlu bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda neoadjuvan tedavi öncesi parametrelerin yanıt gruplarına göre karşılaştırılması sonucunda, yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış ve bu farkın özellikle kısmi yanıt ile iyi yanıt grupları arasında belirginleştiği görülmüştür. Kısmi yanıtlı hastaların yaş ortalaması, iyi yanıtlı hastalarınn yaş ortalamasından anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Ancak yanıtsız hastaların yaş ortalamasının anlamlı ölçüde yüksek olmaması; yaşın neoadjuvan kemoterapiye yanıtı değerlendirmede tek başına kullanılabilecek bir parametre olmadığını destekler niteliktedir. Genel olarak yaşın pCR üzerindeki etkisi konusunda literatürde bir fikir birliği bulunmamakta, ancak bazı çalışmalar yaşın tümör biyolojisi ve bağışıklık sistemi üzerinden dolaylı etkilerine işaret etmektedir. Deng ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptıkları çalışma yaş ile pCR arasında doğrudan bir ilişki kurmaktan ziyade, yaşın inflamatuar belirteçler üzerindeki etkisine odaklanmıştır. 50 yaş üstü hastaların yüksek nötrofil/albümin oranına(NAR) sahip olma eğiliminde olduğu ve yüksek NAR değerlerinin de pCR başarısı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir.(57) Bazı araştırmalar, 50 yaşın altındaki genç hastaların kemoterapiye daha duyarlı olabileceğini ve kemoterapinin indüklediği over supresyonu gibi hormonal etkiler sayesinde daha yüksek pCR oranlarına ulaşabildiğini savunmaktadır.(85) Birçok güncel çalışma, yaşın

neoadjuvan KT sonrası pCR başarısını öngörmede bağımsız bir faktör olmadığını savunmaktadır. Tang ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları ER+ ve HER2- meme kanseri hastalarını inceleyen çalışmada, yaşın pCR başarısı için istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olmadığı saptanmıştır(85). Zhang ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptığı, 230 hastanın analiz edildiği bir çalışmada, pCR elde eden ve etmeyen gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(86). Ni ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptığı bir çalışmada pCR oranlarının yaş ile ilişkili olmadığı saptanmıştır(29). Faur ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptığı 142 hastayı kapsayan bir çalışmada ≤50 ve ≥50 şeklinde değerlendirilen yaş grupları ile pCR arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır(55). Özetle çalışmamızdaki bulgular, yaşın yanıtı değerlendirmede kısmen anlamlı olduğunu gösterse de, bu anlamlı sonuç kısmi yanıtlı ile iyi yanıtlı hastalar arasında saptanmıştır. Yanıtsız ve iyi yanıtlı hastalar arasında yaş ile neoadjuvan KT'ye yanıt açısından anlamlı korelasyon saptanmaması geniş literatürle uyumlu olarak yaşın genellikle tek başına pCR için evrensel bir prediktör olarak kabul edilmemesi olgusunu destekler niteliktedir. Yaşın etkisi daha ziyade tümörün moleküler alt tipi, hormonal durumu ve hastanın inflamatuar profili ile olan karmaşık etkileşimi üzerinden değerlendirilmektedir.

Meme kanserinde neoadjuvan KT'ye yanıtın öngörülmesinde periferik kanda bakılan hemogram parametreleri, konakçı bağışıklığı ve tümör progresyonu arasındaki dengeyi yansıtması bakımından kritik bir öneme sahiptir. Çalışmamızda, neoadjuvan tedavi öncesi nötrofil, lenfosit ve platelet düzeyleri tek başına istatistiksel olarak anlamlı bir prediktif değer sergilememiş olsa da iyi yanıtlı" grupta nötrofil sayılarının yanıtsız hastalara göre sayısal olarak daha düşük olması ve lenfositlerin 2'li grup analizinde anlamlılığa yaklaşan bir eğilim sergilemesi, literatürdeki geniş kapsamlı verilerle bir paralellik göstermektedir. Faur ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptıkları çalışma, pCR elde edilen hastalarda düşük nötrofil ve platelet sayılarının oluşturduğu düşük inflamatuar profilin tedavi yanıtıyla doğrudan ilişkili olduğunu kanıtlayarak bu eğilimi desteklemektedir(55). Benzer şekilde Ni ve arkadaşlarının 2025 tarihli çalışması, plateletlerin NK hücrelerinin antitümöral etkinliğini engellediğini, nötrofillerin ise tümör teşvik edici mediatörler salgıladığını belirterek; bu hücrelerin lenfositlerle oranından oluşan Sistemik İmmün İnflamasyon İndeks (SII) değerinin pCR için güçlü bir bağımsız öngörücü olduğunu vurgulamıştır(29). Qi ve arkadaşlarının 5533 hastayı kapsayan meta-analizinde, yüksek platelet/lenfosit oranının (PLR) düşük pCR oranları ile ilişkili

bulunmuştur(87). Wang ve ekibinin 2023 tarihli çalışmasında ise yüksek lenfosit sayısının vücudun endojen antitümör kapasitesini yansıttığını ve iyi prognozla doğrudan bağlantılı olduğunu ifade ederek lenfositlerin prediktif önemine dikkat çekmiştir(26). Literatürde nötrofil lenfosit oranı(NLR), PLR ve SII gibi enflamatuar belirteçlerin pCR ile ilişkisi geniş bir şekilde incelenmiş olsa da, elde edilen sonuçların tüm kohortlarda tutarlı olmadığı ve birçok çalışmada çelişkili veya tutarsız olarak nitelendirildiği görülmektedir(53,87). Enflamatuar hücrelerin serum düzeylerinin bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, ilaç kullanım öyküsü ve hastanın genel nütrisyonel durumu gibi kontrol edilemeyen dış faktörlerden yoğun şekilde etkilenmesi, bu belirteçlerin farklı klinik kohortlar arasındaki tutarlılığını ve prediktif gücünü zayıflatan temel unsurlar olarak kabul edilmektedir(87). Sonuç olarak, çalışmamızdaki hücresel parametrelerin tekil düzeyde istatistiksel sınırın altında kalması bu bağlamla ilişkili olabilirken; sergiledikleri sayısal dağılım, sistemik inflamasyonun düşük ve lenfosit sayısı ile ön plana çıkan immün rezervin korunduğu hastaların tedaviye daha duyarlı olduğunu savunan uluslararası literatür ile temel düzeyde uyumludur.

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi öncesi serum perforin düzeyleri ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Serum perforin düzeylerinin çalışmamızda hastaların neoadjuvan KT' ye yanıtını öngörmede istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması , bu molekülün prediktif değerinin dolaşımdaki serbest formundan ziyade, onu taşıyan NK ve sitotoksik T hücrelerinin miktar ve fonksiyonel ekspresyonuna bağlı olabileceğini düşündürmektedir(75). Perforin, bağışıklık hücrelerinin NK ve sitotoksik T hücrelerinin hedef hücreyle doğrudan temas kurduğu sinaptik aralık adı verilen dar hücreler arası boşluğa salınır(62,75). Bu bölgede hedef hücrenin membranına yerleşerek porlar oluşturur(62). Yani perforinin asıl çalışma alanı bu çok yakın temas noktasıdır. Bu durum, perforinin hücrelerin öldürme mekanizmasının yapısal ve temel bir parçası olarak hücre içinde korunduğunu göstermektedir. Kishi ve arkadaşlarının akciğer, mide, meme ve çeşitli kanser hastalarını dahil ederek yaptığı bir çalışmada, kanser evresi ilerledikçe periferik NK hücrelerindeki granülisin ekspresyonunun azaldığı, buna karşın perforin ekspresyonunun stabil/sabit kaldığı saptanmıştır(88). Bu durum perforinin yanıtı değerlendirmede dinamik bir değişken olmadığını göstermektedir. Öte yandan Verma ve arkadaşları tarafından lokal ileri meme kanserli hastalarda 2015 yılında yapılan bir araştırmada meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası granzim B ve perforin eksprese eden NK hücrelerinin yüzdesinde saptanan anlamlı artışın, klinik yanıt

düzeyiyle paralel seyrettiği bildirilmiştir(75). Bu bulgu, perforin molekülünün prediktif değerinin serumdaki serbest miktarından ziyade, bu proteini fonksiyonel olarak sentezleyen effektör hücrelerin biyolojik kapasitesine dayandığını doğrulamaktadır. Fu ve arkadaşları, başarılı bir antitümör yanıt için CD8+ T hücrelerinin sitotoksik kümesinde perforin ve granülisin ekspresyonunun belirgin şekilde arttığını ve iyi yanıt veren hastalarda bu sitotoksik efektör gen imza skorlarının tedavi öncesinde sayısal olarak daha yüksek olduğunu saptamıştır(78). Axelrod ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları bir çalışma perforin içeren sitolitik gen imzalarının tümör mikroçevresindeki artışının iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu; buna karşın aynı imzaların periferik kanda varlığının neoadjuvan tedavi sonrası kalıntı hastalık yükünün bir yansıması olabileceğini savunarak, perforinin prediktif gücünün ölçüldüğü kompartmana göre değişkenlik gösterebileceğine dikkat çekmiştir(73). Guan ve arkadaşlarının belirttiği üzere, perforin molekülü tümör hücre membranında porlar oluşturarak granzimlerin içeri girmesini ve apoptozu tetiklemesini sağlayan temel bir mekanizmaya sahiptir; bu nedenle perforinin yüksek ekspresyonu, vücudun tümöre karşı bağışıklık yanıtının güçlendiğini gösteren olumlu bir prognostik faktördür(62). Literatürdeki hücresel düzeyde yapılan analizlerin Pcr ile perforin eksprese eden hücre grupları arasında saptadığı güçlü ilişki, klinisyenlerin sadece çözünür sitotoksik ürünlere değil, bu ürünlerin kaynağı olan hücresel infiltrasyon ve immün fenotiplere de odaklanması gerektiğini desteklemektedir(78,86). Perforinin hedef hücre membranında porlar oluşturarak apoptozu tetikleme mekanizmasının kalsiyum konsantrasyonu ve pH gibi mikroçevresel faktörlerden yoğun şekilde etkilenmesi, serum düzeylerinin neden her zaman fonksiyonel etkinliği yansıtamadığını biyokimyasal olarak açıklamaktadır(62).

Çalışmamızda granülisin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Özellikle 3 gruplu değerlendirmede iyi yanıtlı ve yanıtsız hasta grupları arasında belirgin bir ayrışma saptanmıştır. Ayrıca 2 gruplu değerlendirmede yanıtsız ve yanıtlı hastalar karşılaştırıldığında granülisin düzeyleri yanıtlı grupta anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç, neoadjuvan tedavi yanıtı ile sitotoksik etkin immün fenotipler arasındaki ilişkiyi destekleyen mevcut literatürle uyumludur. Meme kanserinde neoadjuvan kemotrapi sırasında tümör mikroçevresinde immünite ile ilişkili gen

ekspresyon değişikliklerini inceleyen bir çalışmada pCR görülen hastaların tümör mikroçevresinde granzim ve granülisinin yüksek ekspresyonu saptanmıştır(89). Axelrod ve arkadaşlarının neoadjuvan KT alan meme kanseri hastalarında yaptığı başka bir çalışmada bağışıklık sisteminin tümöre yanıtını değerlendirmek için kullanılan, neoadjuvan KT sonrası çevresel kanda bakılan ve sitotoksik hücre imzası olarak değerlendirilen yüksek düzeyde granülisin eksprese eden sitotoksik efektör T hücreleri tanımlanmıştır.Aynı zamanda bu çalışmada, granülisini de içeren tedavi öncesi sitotoksik T hücresi belirteçlerinin yüksek ekspresyonunun, daha yüksek pCR oranları ile ilişkili olduğunu belirten literatür bulgularına atıfta bulunulmuştur(73). Fu J. ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptığı bir çalışma granülisini sitotoksik aktivitenin en önemli genetik göstergelerinden biri olarak kabul etmekte ve tedavi öncesi yüksek sitotoksik potansiyelin iyi klinik yanıtla ilişkili olduğunu vurgulamaktadır(78). Milovanović ve arkadaşlarının intratümöral granülisin seviyeleri ile prognoz ilişkisini incelediği bir çalışmada intratümöral granülisin saviyeleri yüksek olan grupta lokal nüks oranı daha düşük olarak bulunmuştur. Bu durum, granülisinin tümör yatağındaki kanser hücrelerini temizlemede yerel düzeyde çok etkili olduğunu göstermektedir(90). Birçok farklı türden kanser hastasında NK hücrelerinin granülisin ve perforin ekspresyonlarının incelendiği bir çalışmada, hastaların evresi ilerledikçe granülisin ekspreyonunun azaldığını buna karşın perforin ekspresyon seviyelerinin evreye göre değişmediği bildirilmiştir(88). Saigusa ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada gastrik karsinomlu hastalarda ameliyat öncesi serum granülisin konsantrasyonunu ölçmüşler ve bu düzeylerin evre II ve III hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu, evre IV hastalarda ise düştüğünü saptayarak granülisinin prognostik değerini kanıtlamışlardır(91). Ibáñez-Pérez ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları, insan bağışıklık sisteminin bir parçası olan granülisin proteinini kullanarak, kanser hücrelerini hedef alan ve yok eden yeni bir immünotoksin geliştirilmesini ve test edilmesini konu alan çalışmada üretilen granülisin bazlı immünotoksinin fare modellerinde sistemik uygulamada tümör büyümesini anlamlı ölçüde azaltığı gözlenmiştir(92). Tüm bu veriler ışığında, neoadjuvan tedavi öncesi serum granülisin düzeylerinin hastaların tedaviye vereceği yanıtı öngörmede klinik olarak anlamlı ve güçlü bir biyobelirteç potansiyeline sahip olduğu görülmektedir. Granülisin sitotoksik granüllerde depolanır ancak hem doğrudan hücre içi patojenleri öldürme hem de bir alarmin yani tehlike sinyali olarak işlev görme özelliğine sahiptir. Granülisinin hem doğrudan antitümöral etkinliği hem de bağışıklık sisteminin sitotoksik kapasitesini

yansıtması, bu proteinin meme kanseri yönetiminde sadece prediktif bir gösterge değil, aynı zamanda gelecekteki hedefe yönelik immünoterapötik stratejiler için de kritik bir aday olduğunu düşündürmektedir.

Meme kanserinde neoadjuvan tedaviye yanıtın öngörülmesinde serum albumin düzeyleri, sadece hastanın nütrisyonel durumunu değil, aynı zamanda sistemik inflamatuar yanıtın ve antitümöral bağışıklık kapasitesinin bir yansıması olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda, neoadjuvan tedavi öncesi ölçülen serum albumin düzeyleri ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmış ve özellikle yanıtlı grupta albumin düzeylerinin yanıtsız gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgular, literatürde albumin temelli biyobelirteçlerin prediktif değerini inceleyen güncel çalışmalarla örtüşmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda akciğer , mide , kolerektal ve pankreas kanserlerinde albuminin prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir(93). Zhang ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptıkları bir çalışmada, tedavi öncesi yüksek albumin konsantrasyonunun pCR oranları ile doğrudan ilişkili olduğu ve albumin/alkalen fosfataz oranının hastaların neoadjuvan KT'ye yanıtını öngörmede bağımsız bir faktör olduğu bildirilmiştir.(94) Benzer şekilde, Ni ve arkadaşları tarafından 2025 yılında yapılan bir araştırmada, albumin ve lenfosit sayısının kombinasyonundan oluşan Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNI) değerinin yüksek olmasının, hastaların kemoterapiye tam yanıt verme olasılığını anlamlı ölçüde artırdığı vurgulanmaktadır(29). Wang ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı iki merkezli bir çalışmada albuminin tümör yükü arttıkça inflamatuar sitokinler tarafından baskılandığı ve düşük albumin düzeylerinin kötü DFS ile ilişkili olduğu belirtilerek albuminin prognostik gücü doğrulanmıştır(26). Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen serum albumininin prediktif değeri; sistemik inflamasyonun düşük, nütrisyonel rezervin ise yeterli olduğu hastaların neoadjuvan tedaviye daha duyarlı olduğunu savunan literatür verilerini desteklemekte ve albuminin klinik pratikte kolay erişilebilir, düşük maliyetli bir yanıt öngörücüsü olma potansiyelini güçlendirmektedir.

Çalışmamızda tedavi öncesi Ki-67 düzeyleri ile neoadjuvan KT'ye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda saptanan istatistiksel anlamlılık eksikliği, International Ki67 Working Group(IKWG) tarafından vurgulanan analitik standardizasyon sorunları ve eşik değer seçimindeki heterojenlik ile

açıklanabilir(56). Literatürde Ki-67 için %1 ile %28.6 arasında değişen çok farklı eşik değerlerin kullanılması, sonuçların kohortlar arası karşılaştırılabilirliğini zorlaştırmaktadır(95). IKWG konsensüs raporunda, görsel skorlamada sadece çok düşük (≤%5) ve çok yüksek (≥%30) değerlerin klinik kararlarda güvenilir olabileceği belirtilmiştir(56). Tang ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları bir çalışmada Ki-67'nin kemoduyarlılıkla yakın ilişkisi doğrulanmış olsa da, ER+ olan hastaların meme kanseri hastalarının yaklaşık %60'ını oluşturduğu ve bu hastaların yaklaşık %10 gibi nispeten düşük pCR oranına sahip olduğu bildirilmiştir(85). Bizim çalışmamızda kohortumuzdaki 46 hastanın 30'unun Luminal B alt tipinde olması, bu gruptaki biyolojik heterojenliğin Ki-67'nin tekil prediktif gücünü maskelemiş olabileceğini düşündürmektedir. Faur ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptıkları bir çalışmada Ki-67 ≤ %14 olan düşük proliferatif grupta pCR oranlarının daha yüksek olduğu rapor edilerek bu parametrenin yanıt öngörüsündeki karmaşık rolüne dikkat çekilmiştir(55). De Azambuja ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları 12.155 hastayı kapsayan 46 çalışmaya dayalı geniş kapsamlı meta-analizi, Ki-67 pozitifliğinin hem nüks riskini hem de ölüm riskini yaklaşık iki kat artırdığını, bu etkinin lenf nodu negatif ve pozitif tüm alt gruplarda bağımsız olarak korunduğunu rapor etmiştir(55). Çalışmamızda iyi yanıtlı grupta Ki-67 ortalamasının sayısal olarak en düşük seviyede saptanması, De Azambuja ve arkadaşlarının vurguladığı yüksek proliferasyon yüksek risk korelasyonuyla biyolojik bir paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi öncesi ölçülen IL2, IL4, IL6, IL10 ve IL17A düzeyleri ile klinik yanıt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Elde ettiğimiz bulgular, literatürde sitokinlerin prediktif değeri üzerine rapor edilen çelişkili ve heterojen sonuçlarla biyolojik bir tutarlılık sergilemektedir. Dos Santos ve arkadaşları tarafından 2025 yılında yapılan geniş kapsamlı analizde, IL2 ve IL6 mRNA ekspresyonlarının Ki-67 indeksi ve diğer klasik prognostik faktörlerle anlamlı bir korelasyon göstermediği saptanmış; bu durum sitokinlerin tekil parametreler olarak prognostik gücünün sınırlı olabileceğine dikkat çekmiştir(50). Benzer şekilde, Yahia ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada serum IL6 konsantrasyonlarının moleküler alt tipler, yaş grupları ve tümör derecesinden bağımsız olduğunu ve klinik parametrelerle doğrudan bir ilişki kurmadığını bildirmiştir(31). Jabeen ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada IL4 ve IL17A'nın pCR üzerindeki prediktif etkisinin sadece bevacizumab gibi ek immünomodülatör ajanların kullanıldığı spesifik tedavi uygulamalarında belirginleştiğini, ancak bizim çalışmamızda da kullandığımız standart

kemoterapi uygulamalarında istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı saptanmıştır(76). Popović ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptıkları çalışma cerrahi öncesi bazal serum IL17A düzeylerinin tümör boyutu, histolojik derece ve lenf nodu tutulumu gibi kritik parametrelerle korelasyon göstermediğini vurgulayarak bulgularımızı desteklemiştir(48). Valdés-Ferrada ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada IL10 ile pCR başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmaması bizim çalışmamızla parelellik göstermektedir(81). Chang ve ekibinin 2021 yılında yaptıkları çalışmada belirttiği üzere, IL10'un tümör mikroçevresindeki hem immün baskılayıcı hem de antitümöral olan çift taraflı pleiotropik rolü, bu molekülün tekil bir serum biyobelirteci olarak istikrarlı sonuçlar vermesini zorlaştırmaktadır(60). IL2, IL4, IL6, IL10 ve IL17A gibi sitokinlerin prediktif değerinin istatistiksel sınıra ulaşamaması; literatürdeki benzer kısıtlı bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, serumdaki çözünür sitokin düzeylerinin tümör mikroçevresindeki dinamik immün süreci her zaman tam bir hassasiyetle yansıtamayabileceğini ve bu parametrelerin tek başına neoadjuvan yanıtı öngörmede yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Bu sonucun elde edilmesinde interlökinlerin farklı yolaklardan farklı etki mekanizmalarının olması, bu yolakların hastanın kilosu ve kullanılan kemoterapi rejimi gibi değişkenlerden etkilenmesi gibi sebeplerin etkili olabileceği akla gelmektedir. Bu konuda litaratürdeki verilerin heterojenite göstermesi ve ortak bir konsensus bulunmaması, bu konuda daha geniş ve farklı hasta gruplarında farklı zamanlarda alınan seri örneklemelerle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir.

TNF-α düzeyleri gruplar arasında anlamlı bulundu ve alt grup analizlerinde farkın kısmi yanıt ile iyi yanıt grupları arasında olduğu belirlendi. Çalışmamızda, neoadjuvan tedavi öncesi ölçülen düşük serum TNF-α düzeylerinin iyi klinik yanıt grubunda kısmi yanıtlı gruba göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. Ancak yanıtsız ve kısmi yanıtlı hastalar arasında TNF-α düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamış olup değerler birbirine yakın çıkmış hatta yanıtsız hastaların ortalama TNF-α değerinin kısmi yanıtlı hastalardan nispeten daha düşük olduğu saptanmıştır. TNF-α bir yandan apoptozu tetikleyerek antitümöral etki gösterirken, diğer yandan kronik enflamasyon yoluyla tümör

gelişimini ve kemoterapi direncini teşvik edebilir(96). TNF-α için henüz uluslararası düzeyde kabul görmüş bir eşik değer bulunmaması, bu biyobelirteçin klinik pratikte kullanımını zorlaştırmakta ve sonuçlar arasında tutarsızlığa neden olmaktadır(27). TNF-α'nın bu iki yönlü etkisi ve belirli bir eşik değeri bulunmaması neoadjuvan tedaviye yanıtı değerlendirmede ya da prognozu değerlendirmede tam anlamıyla prediktif bir değer olarak kullanılmasını zorlaştırmaktadır. Adrian ve arkadaşları tarafından 38 hasta üzerinden yapılan araştırmada, yüksek TNF-α düzeylerinin antrasiklin bazlı kemoterapiye karşı %83.3 oranında negatif yanıt ile ilişkili olduğu, düşük düzeylerin ise pozitif yanıtı güçlü bir şekilde öngördüğü rapor edilmiştir(96). De La Cruz-Vargas ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptıkları bir meta-analiz çalışmasına göre 254 hastayı kapsayan 3 çalışmada TNF-α değerleri ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış olup TNF-α değerleri yüksek heterojenlik göstermektedir(27). Berberoglu ve arkadaşlarının 20 hasta ile yaptıkları çalışmada neoadjuvan kemoterapi sonrası TNF-α düzeylerinde saptanan belirgin azalmanın, özellikle pCR elde edilen hastalarda en radikal seviyede gerçekleştiği bildirilmiştir(82). Fu ve arkadaşları tarafından 20 hastada gerçekleştirilen moleküler analizler, tedaviye olumlu yanıt veren grupta TNF-α salınımıyla karakterize T hücresi efektör fonksiyonlarının ve pro-inflamatuar makrofaj aktivitesinin artış gösterdiğini kanıtlamaktadır(78). Axelrod ve arkadaşlarının 83 hastalık çalışmasında, özellikle triple negatif meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi sonrası periferik kandaki polifonksiyonel CD8+ T hücrelerinin yoğun şekilde TNF-α ve IFN-γ salgıladığı saptanmış, bu durum sistemik antitümör bağışıklığının bir göstergesi olarak tanımlanmıştır(73) Bazı kaynaklar, iyi yanıt veren hastalardaT hücrelerinin daha aktif olduğunu ve daha fazla TNF-α salgıladığını savunur. Yani bu perspektife göre yüksek TNF-α , güçlü bir bağışıklık saldırısı anlamına gelir(73,78). Diğer yandan bazı çalışmalar sistemik serum TNF-α yüksekliğinin kemoterapi direncini ve DNA fragmantasyonu yoluyla ilaç etkinliğinin azalmasını temsil ettiğini savunur(27,96). Bu durum, serumdaki TNF-α yüksekliğinin kronik enflamasyonu ve direnci , tümör içindeki üretiminin ise aktif savaşı temsil etmesinden kaynaklanan mekanizma ile ilişkili bir farktır(27,96). Litaratürde bazı çalışmalar iyi prognoz açısından düşük TNF-α değerlerini anlamlı bulsa da bazı çalışmalarda TNF-α değerleri heterojenlik göstermekte ve prognoza yanıtı değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır. TNF-α 'nın çok yönlü bir etki mekanizmasına sahip olması , TNF-α değerlerinin birçok çalışmada gruplar ve hastalar arasında yüksek heterojenlik göstermesi , uluslararası kabul

görmüş bir TNF-α eşik değeri olmaması, konu üzerine yapılan çalışmaların kısıtlılığı ve yöntemsel farklılıklar TNF-α'nın şu aşamada prognoz ya da neoadjuvan tedaviye yanıtı değerlendirmede prediktif değer olarak kullanımını kısıtlamaktadır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Meme kanserinde, apoptozun merkezi düzenleyicileri olan Fas ve FasL(Fas Ligandı) sisteminin serolojik düzeyleri, tümörün immün denetimden kaçış mekanizmalarını ve kemoterapiye duyarlılığını yansıtan potansiyel belirteçler olarak incelenmektedir(61,71). Çalışmamızda, neoadjuvan tedavi öncesi ölçülen serum çözünür Fas(sFas) ve serum çözünür FasL(sFasL) düzeyleri ile klinik yanıt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ferscing ve arkadaşları 2012 yılında yayınlanan, neoadjuvan tedavi alan 51 meme kanseri hastası üzerinde gerçekleştirdikleri prospektif çalışmalarında sFas düzeylerini incelemiş ve ne tedavi öncesi ne de tedavi sırasındaki sFas değerlerinin tedavinin etkinliğini öngörmede veya klinik yanıtı belirlemede bir rol oynamadığını saptamıştır. Araştırmacılar, bu molekülün serolojik düzeylerinin kemoterapi başarısını yansıtmada yetersiz kaldığını vurgulamıştır(83). Pichon ve arkadaşları 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında, farklı kanser türlerinde kemoterapi alan 42 hastada serum sFas düzeylerinin tedavi başarısı açısından herhangi bir prediktif değer taşımadığını saptamıştır(97). Ueno ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınlanan çalışmaları sFas düzeylerinin meme kanserinde uzun dönem sağkalım için bağımsız bir prognostik gösterge olabileceğini savunsa da çalışmalarında sFas konsantrasyonu ile menopoz durumu dışındaki hiçbir temel klinik ve patolojik parametre arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum, sFas'ın genel hastalık yükünü yansıtabileceğini ancak spesifik olarak neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörmede prediktif bir belirteç olmadığını düşündürmektedir(61). Vasconcelos ve arkadaşları 2025 yılında yayınlanan çalışmalarında, sFas ve sFasL düzeylerinin triple negatif ve HER2+ hastalarda prediktif potansiyel taşıyabileceğini öne sürmüştür(98). Ancak çalışmamızdaki hasta popülasyonunun %65.2'lik büyük bir kısmının Luminal B alt tipinde olması, apoptoz direnci ve immün kaçış mekanizmalarının bu grupta daha farklı seyretmesine ve dolayısıyla Fas sisteminin serumdaki prediktif yansımasının maskelenmesine neden olmuş olabilir. Literatürde sFas'ın, transmembran Fas reseptörüne bağlanacak olan FasL'yi nötralize ederek hücreleri apoptozdan koruduğu belirtilmektedir(61). Bu immün kaçış rolü, sFas'ın serumdaki varlığını sadece bir hücre yıkımı göstergesi olmaktan çıkarıp, aynı zamanda tümörün hayatta kalma stratejisinin bir parçası olduğunu

düşündürmektedir. Bu biyolojik karmaşıklık, serum düzeylerinin neden her zaman tedavi yanıtıyla doğrusal bir ilişki sergilemediğini açıklayan bir gerekçe olarak değerlendirilebilir. Sonuç olarak çalışmamızda Fas ve FasL düzeylerinde istatistiksel ayrım saptanmaması Fersching ve arkadaşları ve Pichon ve arkadaşları gibi araştırmacıların "serum sFas değerlerinin tedavi etkinliğini öngörmede yetersiz olduğu" yönündeki bulgularıyla örtüşmektedir. Bu durum, Fas/FasL sisteminin serolojik düzeylerinden ziyade, tümör dokusundaki ekspresyon seviyelerinin daha kıymetli bilgiler sunabileceğini düşündürmektedir. Aynı örtüşmenin Vasconcelos ve arkadaşlarının çalışması ile görülmemesi farklı hasta gruplarında farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş, daha çeşitli hasta gruplarında; serumda çözünür ya da tümör içinde; tedavi öncesi ve sonrası gibi farklı zamanlarda farklı parametlerele Fas ve FasL ile neoadjuvan tedaviye yanıt açısından daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Meme kanseri immunobiyolojisinde, Th1 tipi bağışıklık yanıtının ve NK hücre aktivitesinin temel efektör molekülü olan IFN-γ, antitümöral etkinlik potansiyeli nedeniyle neoadjuvan tedavi yanıtını öngörmede aday bir biyobelirteç olarak incelenmektedir. Çalışmamızda, neoadjuvan tedavi öncesi ölçülen serum çözünür IFN-γ düzeyleri ile klinik yanıt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Elde ettiğimiz bu bulgu, literatürde IFN-γ'nın prediktif değerinin kısıtlı olduğunu veya belirli tedavi modaliteleriyle sınırlı kaldığını gösteren güncel verilerle uyumluluk sergilemektedir. Gamborg-Kvist ve arkadaşları tarafından 2025 yılında yayınlanan güncel bir çalışmada, IFN-γ düzeyleri NK hücre aktivitesinin bir yansıması olarak değerlendirilmiş; ancak neoadjuvan tedavi öncesi bazal IFN-γ ölçümlerinin tedavi yanıtı ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır. Araştırmacılar, IFN-γ seviyelerinin tedavi sürecinde büyük dalgalanmalar gösterdiğini vurgulamıştır(99). Bu durum tekil bazal ölçümlerin neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörmede yetersiz kaldığına işaret etmektedir. Jabeen ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlanan, neoadjuvan tedavi alan hastalarda 27 farklı sitokini analiz ettikleri çalışmalarında, IFN-γ düzeylerinin pCR ile ilişkisinin yalnızca bevacizumab eklenen tedavi şeklinde belirginleştiği, bizim çalışmamızda da kullandığımız standart kemoterapi rejiminin ise herhangi bir prediktif etki oluşturmadığı saptanmıştır(76). Heimes ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan, geniş bir kohortta yaptıkları gen ekspresyon analizinde, IFN-γ'nın tekil bir parametre olarak genel hasta popülasyonunda prognostik bir değer taşımadığını, bu etkinin yalnızca triple negatif alt

tipte sınırlı kaldığını saptamıştır(49). Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun %65.2'lik büyük çoğunluğunun Luminal B olması, IFN-*γ*'nın bu grupta prediktif bir ayrım yaratamamasını biyolojik olarak açıklayabilir. Yi ve arkadaşları 2024 yılında yayınlanan çalışmalarında, IFN-*γ* sekresyonunun evre ve VKİ ile ilişkili olabildiğini ancak sağkalım ile IFN-*γ* konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağ kurulamadığını bildirerek bulgularımızı desteklemiştir(59). Verma ve arkadaşları 2015 yılında yayınlanan çalışmalarında, neoadjuvan tedaviye verilen patolojik yanıt ile tümör içi IFN-*γ* düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadığını saptamıştır(75). Bu durum IFN-*γ'nın* serum düzeylerinin yanı sıra doku seviyesindeki varlığının da karmaşık bir tablo sunduğuna dikkat çekmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda serum IFN-*γ* düzeylerinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, bu sitokinin sistemik dolaşımdaki seviyelerinin tümör mikroçevresindeki dinamik immün süreci tam olarak yansıtamadığını ve literatürdeki benzer kısıtlı bulgularla uyumlu olduğunu göstermektedir. IFN-*γ*'nın prediktif potansiyeli, serbest serum miktarından ziyade, hücre içi sinyal yollarındaki aktivasyon seviyeleri veya tedavi sürecindeki kinetik değişimleri üzerinden değerlendirildiğinde daha anlamlı klinik veriler sunabilir.

Meme kanseri immunobiyolojisinde sitotoksik T lenfositleri ve NK hücrelerinin en temel efektör mekanizmasını oluşturan Granzim A ve Granzim B, hedef hücrelerde apoptozu tetikleyen proteazlar olarak kritik öneme sahiptir. Çalışmamızda, neoadjuvan tedavi öncesi serum çözünür Granzim A ve Granzim B düzeyleri ile tedaviye klinik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular, literatürde serolojik granzim düzeylerinin prediktif değerinin, hücresel veya genetik ekspresyon düzeylerine kıyasla daha kısıtlı olduğunu gösteren çalışmalarla biyolojik bir tutarlılık sergilemektedir. Afzal ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yayınlanan bir çalışmada, serum Granzim B düzeylerinin meme kanserli hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış olsa da, Granzim B'nin prognostik bir belirteç olarak değerlendirildiği analizlerde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemediği bildirilmiştir(32). Bu durum, serolojik granzim düzeylerinin bir hastalığın varlığını yansıtabileceğini, ancak tedavinin dinamik seyrini öngörmede yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Mizoguchi ve arkadaşları 2023 yılında yayınlanan çalışmalarında, Granzim B'nin prognostik değerinin özellikle triple negatif meme kanseri olgularında tümör mikroçevresindeki doku içi ekspresyonu ile sınırlı olduğunu ortaya koymuştur. Yazarlar, sadece doku içi bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanıma ve yok etme

yeteneğini düzenleyen kritik bir immün kontrol noktası molekülü olan Programlanmış hücre ölüm-Ligandı1(PD-L1) pozitif olan grupta yüksek Granzim B'nin iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(58). Cigalotto ve Martinvalet 2024 yılında yayınlanan çalışmalarında, granzimlerin asıl işlevlerini NK ve T hücrelerinin hedef hücreyle kurduğu dar immünolojik sinaps içinde gerçekleştirdiğini, ancak bu moleküllerin yaklaşık üçte birinin sinapstan kaçarak dolaşıma sızdığını belirtmiştir(77). Serumda ölçülen miktarların, tümörle gerçekleşen aktif savaştan ziyade bu kaçak fraksiyonu temsil etmesi, serolojik düzeylerin neden her zaman net bir klinik yanıt ayrımı yaratamadığını biyokimyasal düzeyde gerekçelendirmektedir. Huo ve arkadaşları tarafından 2023 yılında yayınlanan ve 1222 hastayı kapsayan gen analizinde, meme kanseri dokusunda yüksek Granzim A ekspresyonunun anlamlı derecede daha iyi OS, remisyon ve progresyonsuz sağkalım(PFS) ile ilişkili olduğu saptanmıştır(84). Sonuç olarak çalışmamızda serum Granzim A ve B düzeylerinin istatistiksel bir ayrım saptanmaması Afzal ve Mizoguchi gibi yazarların çalışmalarında bahsedilen serolojik kısıtlılık ve kompartman farkı hipotezleriyle uyumludur(32,58). Bu moleküllerin prediktif potansiyeli, serbest serum miktarından ziyade, neoadjuvan tedavi aşamalarında dokudaki dinamik değişimleri veya hücre içi aktivasyon seviyeleri üzerinden değerlendirildiğinde klinik pratikte daha anlamlı bulgular elde edilebileceğini düşündürmektedir.

Neoadjuvan tedavi sonrası görüntüleme değerlendirmelerinde anlamlı farklılıklar saptandı. Neoadjuvan KT sonrası MR'da T evresinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. İyi yanıt grubunda T0 oranı belirgin olarak daha yüksek saptandı. Neoadjuvan KT sonrası aksiller lenf nodu pozitifliğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. İyi yanıt grubunda lenf nodu negatifliğinin daha yüksek olduğu saptandı. Hastalar klinik yanıt durumuna göre gruplandırıldığı için bu yanıt grupları arasında , T evresi ve aksiller lenf nodu pozitifliği açısından sonuçların anlamlı çıkması beklenen bir durum olarak değerlendirildi.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Meme kanseri tanılı hastalarda neoadjuvan KT'ye verilen yanıtın öngörülmesi, tedavi planlamasının kişiselleştirilmesi ve cerrahi stratejilerin optimize edilmesi açısından kritik öneme sahiptir. CD8+ T hücreleri ve NK hücreleriyle ilişkili çözünür immün mediatörlerin prediktif değerini incelediğimiz bu çalışmada granülisin, neoadjuvan KT'ye yanıtını öngörmede en güçlü serolojik belirteç olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda, iyi yanıtlı hastalarda tedavi öncesi granülisin düzeyleri yanıtsız gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve klinik yanıt derecesi ile granülisin seviyeleri arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, neoadjuvan tedavi alacak hastalarda sitotoksik bağışıklık kapasitesinin yüksek olmasının tedavi başarısını doğrudan desteklediğini kanıtlamaktadır.

Serum albumin düzeyleri ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir ilişki saptanmıştır. Yüksek albumin seviyelerinin daha iyi bir klinik yanıtla korele olması, hastanın nütrisyonel rezervinin yeterli ve sistemik inflamatuar yükünün düşük olmasının kemoduyarlılığı artıran temel faktörler olduğunu göstermektedir.

TNF-α düzeyleri, iyi yanıtlı grupta kısmi yanıtlı gruba göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bu durum, sistemik serum TNF-α yüksekliğinin kronik enflamasyonu ve olası kemoterapi direncini temsil edebileceği hipotezini desteklemektedir.

Hasta yaşı, iyi yanıtlı hastalarda kısmi yanıtlı hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak yanıtsız ve iyi yanıtlı gruplar arasında net bir ayrım saptanamaması, yaşın tek başına bir prediktör olmaktan ziyade tümör biyolojisi ve immün profil ile etkileşimli bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda incelenen CD8/NK ile ilişkili diğer çözünür ürünler olan IL2, IL4, IL6, IL10, IL17A, IFN-γ, sFas, sFasL ve Granzim A, Granzim B, Perforin ile klinik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu moleküllerin prediktif

değerinin serumdaki serbest formlarından ziyade, tümör mikroçevresindeki hücresel aktivasyon veya tedavi sürecindeki kinetik değişimler üzerinden değerlendirilmesinin daha kıymetli bilgiler sunabileceği kanaatine varılmıştır.

Granülisin ve albumin, meme kanseri pratiğinde neoadjuvan tedavi öncesinde klinik yanıtı öngörmek amacıyla kullanılabilecek invaziv olmayan, nispeten düşük maliyetli ve erişilebilir biyobelirteçler olarak değerlendirilmelidir. Serum sitokin düzeylerinin pleiotropik etkileri ve kısa yarı ömürleri göz önüne alındığında, gelecekteki çalışmalarda bu moleküllerin sadece bazal düzeylerine değil, tedavi sürecindeki seri ölçümlerine odaklanılması önerilmektedir. Serolojik bulguların, tümör dokusundaki immün infiltrasyon ve gen ekspresyon profilleri ile korele edildiği çok merkezli ve daha geniş kohortlu araştırmalar, immün mediatörlerin prediktif gücünün netleştirilmesine katkı sağlayacaktır. Gelecekteki immünoterapötik stratejilerde, özellikle düşük granülisin düzeyine sahip tümörlerin daha agresif kombinasyon tedavileri için aday olabileceği hipotezi klinik çalışmalarla test edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2022: Breast Cancer Fact Sheet [Internet]. 2024 [cited 2026 Feb 18]. Report. Available from: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/20-breast-fact-sheet.pdf
2. Limenih MA, Mekonnen EG, Birhanu F, Jima BR, Sisay BG, Kassahun EA, et al. Survival Patterns Among Patients With Breast Cancer in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open. 2024 May 1;7(5):e2410260–e2410260. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.10260 PubMed PMID: 38743426.
3. Varzaru VB, Anastasiu-Popov DM, Eftenoiu AE, Popescu R, Vlad DC, Vlad CS, et al. Observational Study of Men and Women with Breast Cancer in Terms of Overall Survival. Cancers (Basel). 2024 Sep 1;16(17):3049. doi:10.3390/cancers16173049 PubMed PMID: 39272907.
4. Debatin KM, Krammer PH. Death receptors in chemotherapy and cancer. Oncogene. 2004 Apr 12;23(16):2950–66. doi:10.1038/sj.onc.1207558 PubMed PMID: 15077156.
5. Krepela. Granzyme B-induced apoptosis in cancer cells and its regulation (Review). Int J Oncol. 2010 Oct 22;37(6):1361–78. doi:10.3892/ijo_00000788
6. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? Lancet. 2001 Feb 17;357(9255):539–45. doi:10.1016/S0140-6736(00)04046-0 PubMed PMID: 11229684.
7. Knüpfer H, Preiss R. Lack of Knowledge: Breast Cancer and the Soluble Interleukin-6 Receptor. Breast Care. 2010 Jun 1;5(3):177–80. doi:10.1159/000314248
8. Jabłońska E, Kiluk M, Markiewicz W, Piotrowski L, Grabowska Z, Jabłoński J. TNF-alpha, IL-6 and their soluble receptor serum levels and secretion by neutrophils in cancer patients. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2001;49(1):63–9. PubMed PMID: 11266093.
9. Murakami S, Hirayama R, Satomi A, Okubo K, Matsuki M, Sakata H, et al. Serum Soluble Interleukin-2 Receptor Levels in Patients with Breast Cancer. Breast Cancer. 1997 Mar;4(1):25–8. doi:10.1007/BF02967051 PubMed PMID: 11091572.
10. KÖNIG A, VILSMAIER T, RACK B, FRIESE K, JANNI W, JESCHKE U, et al. Determination of Interleukin-4, -5, -6, -8 and -13 in Serum of Patients with Breast Cancer Before Treatment and its Correlation to Circulating Tumor Cells. Anticancer Res. 2016;36(6).
11. Balasubramanian SP, Azmy IAF, Higham SE, Wilson AG, Cross SS, Cox A, et al. Interleukin gene polymorphisms and breast cancer: a case control study and systematic literature review. BMC Cancer. 2006 Jul 14;6. doi:10.1186/1471-2407-6-188 PubMed PMID: 16842617.
12. Joimel U, Gest C, Soria J, Pritchard LL, Alexandre J, Laurent M, et al. Stimulation of angiogenesis resulting from cooperation between macrophages and MDA-MB-231 breast cancer cells: proposed molecular mechanism and effect of tetrathiomolybdate. BMC Cancer. 2010 Jul 17;10. doi:10.1186/1471-2407-10-375 PubMed PMID: 20637124.
13. Welte T, Zhang XHF. Interleukin-17 Could Promote Breast Cancer Progression at Several Stages of the Disease. Mediators Inflamm. 2015 Jan 1;2015(1):804347. doi:10.1155/2015/804347 PubMed PMID: 26783383.
14. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. Signal Transduct Target Ther. 2020 Dec 1;5(1):28. doi:10.1038/s41392-020-0134-x PubMed PMID: 32296047.
15. Feng M, Wang Y, Chen K, Bian Z, Wu J, Gao Q. IL-17A Promotes the Migration and Invasiveness of Cervical Cancer Cells by Coordinately Activating MMPs Expression via the p38/NF-κB Signal Pathway. PLoS One. 2014 Sep 24;9(9):e108502. doi:10.1371/journal.pone.0108502 PubMed PMID: 25250801.
16. Sheen-Chen SM, Chen HS, Eng HL, Chen WJ. Circulating soluble Fas in patients with breast cancer. World J Surg. 2003 Jan;27(1):10–3. doi:10.1007/s00268-002-6378-5 PubMed PMID: 12557031.
17. Cohen E, Lee B, Gao H, Andreopoulou E, Jackson S, Parker C, et al. Soluble Factors and Circulating Tumor Cells in Inflammatory Breast Cancer. Cancer Res. 2009 Dec 15;69(24_Supplement):2135–2135. doi:10.1158/0008-5472.sabcs-09-2135
18. Kadam CY, Abhang SA. Serum levels of soluble Fas ligand, granzyme B and cytochrome c during adjuvant chemotherapy of breast cancer. Clinica Chimica Acta. 2015 Jan 1;438:98–102. doi:10.1016/j.cca.2014.08.012 PubMed PMID: 25139496.

19. Kishi A, Takamori Y, Ogawa K, Takano S, Tomita S, Tanigawa M, et al. Differential expression of granulysin and perforin by NK cells in cancer patients and correlation of impaired granulysin expression with progression of cancer. Cancer Immunol Immunother. 2002 Jan 1;50(11):604–14. doi:10.1007/s002620100228 PubMed PMID: 11807624.
20. Javed A, Lteif A. Development of the Human Breast. Semin Plast Surg. 2013;27(1):5. doi:10.1055/s-0033-1343989 PubMed PMID: 24872732.
21. Suami H, Pan WR, Mann GB, Taylor GI. The Lymphatic Anatomy of the Breast and its Implications for Sentinel Lymph Node Biopsy: A Human Cadaver Study. Ann Surg Oncol. 2007 Mar;15(3):863. doi:10.1245/s10434-007-9709-9 PubMed PMID: 18043970.
22. Lue JC, Radisky DC. From Embryogenesis to Senescence: The Role of Mammary Gland Physiology in Breast Cancer Risk. Cancers 2025, Vol 17,. 2025 Feb 25;17(5). doi:10.3390/cancers17050787
23. Khan YS, Fakoya AO, Sajjad H. Anatomy, Thorax: Mammary Gland. StatPearls. 2025 Feb 18. PubMed PMID: 31613446.
24. Cieśla S, Wichtowski M, Poźniak-Balicka R, Murawa D. The surgical anatomy of the mammary gland. Vascularisation, innervation, lymphatic drainage, the structure of the axillary fossa (part 2.). Nowotwory Journal of Oncology. 2021;71(1):62–9. doi:10.5603/NJO.2021.0011
25. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May;74(3):229–63. doi:10.3322/CAAC.21834 PubMed PMID: 38572751.
26. Wang M Di, Duan FF, Hua X, Cao L, Xia W, Chen JY. A Novel Albumin-Related Nutrition Biomarker Predicts Breast Cancer Prognosis in Neoadjuvant Chemotherapy: A Two-Center Cohort Study. Nutrients 2023, Vol 15,. 2023 Oct 8;15(19). doi:10.3390/NU15194292 PubMed PMID: 37836576.
27. De La Cruz-Vargas JA, Gómez H, Talavera JE, Gonzales-Rospigliosi C, Córdova Salazar AA, Pichardo-Rodriguez R. Prognostic Relevance of Inflammatory Cytokines Il-6 and TNF-Alpha in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Current Oncology. 2025 Jun 1;32(6):344. doi:10.3390/CURRONCOL32060344/S1 PubMed PMID: 40558287.
28. Kaiser E, Weber R, Hirschstein M, Mazid H, Kapps EMS, Hans MC, et al. Dynamics of T cell subpopulations and plasma cytokines during the first year of antineoplastic therapy in patients with breast cancer: the BEGYN-1 study. Breast Cancer Research 2025 27:1. 2025 Apr 1;27(1):50-. doi:10.1186/s13058-025-01997-9 PubMed PMID: 40170120.
29. Ni J, Qi X, Jin C, Xu W, Li X, Song L, et al. Efficacy prediction of systemic immune-inflammation index and prognostic nutritional index in breast cancer patients and their variations after neoadjuvant chemotherapy. Front Immunol. 2025 May 9;16:1514736. doi:10.3389/FIMMU.2025.1514736/BIBTEX PubMed PMID: 40416969.
30. Dou H, Gao T, Li Z, Jia S, Luo D, Ba Y, et al. Comparison of clinical characteristics and pathologic complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in women under 35 years and older women with breast cancer. Gland Surg. 2024 Nov 30;13(11):1907–20. doi:10.21037/gs-24-293
31. Expression profile of interleukin-6, 4-hydroxy-2-nonenal, and hypoxia-inducible factor 1-α in women with breast cancer and their association with clinicopathological parameters [Internet]. [cited 2026 Feb 13]. Available from: https://www.termedia.pl/Expression-profile-of-interleukin-6-4-hydroxy-2-nonenal-and-hypoxia-inducible-factor-1-in-women-with-breast-cancer-and-their-association-with-clinicopathological-parameters%2C3%2C50638%2C1%2C1.html?utm_source=chatgpt.com
32. Afzal M, Noreen R, Aslam N, Alam MM, Momenah MA. Novel Noninvasive Serum Biomarkers for Prompt Diagnosis of Breast Carcinoma. ACS Omega. 2023 Jan 9;9(1):1174–82. doi:10.1021/acsomega.3c07431
33. Yildirim EC, Atag E, Semiz HS, Unal OU, Uzun M, Aksoy SO, et al. Achieving treatment goals in older breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. Scientific Reports 2025 15:1. 2025 Mar 21;15(1):9866-. doi:10.1038/s41598-025-93203-1 PubMed PMID: 40118995.
34. von Waldenfels G, Loibl S, Furlanetto J, Machleidt A, Lederer B, Denkert C, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients – a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. Oncotarget. 2018;9(20):15168. doi:10.18632/oncotarget.24586 PubMed PMID: 29632634.
35. Terman E, Sheade J, Zhao F, Howard FM, Jaskowiak N, Tseng J, et al. The impact of race and age on response to neoadjuvant therapy and long-term outcomes in Black and White women with

early-stage breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment 2023 200:1. 2023 Apr 29;200(1):75–83. doi:10.1007/s10549-023-06943-x PubMed PMID: 37120458.
36. Castro-Espin C, Cairat M, Navionis AS, Dahm CC, Antoniussen CS, Tjønneland A, et al. Prognostic role of pre-diagnostic circulating inflammatory biomarkers in breast cancer survival: evidence from the EPIC cohort study. British Journal of Cancer 2024 131:9. 2024 Sep 28;131(9):1496–505. doi:10.1038/s41416-024-02858-6 PubMed PMID: 39342063.
37. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. Cancers 2021, Vol 13,. 2021 Aug 25;13(17). doi:10.3390/cancers13174287 PubMed PMID: 34503097.
38. Rakha EA, Tse GM, Quinn CM. An update on the pathological classification of breast cancer. Histopathology. 2022 Jan 1;82(1):5. doi:10.1111/his.14786 PubMed PMID: 36482272.
39. Pitarch M, Alcantara R, Comerma L, Vázquez de Las Heras I, Azcona J, Wiedemann A, et al. An update on multimodal imaging strategies for nipple discharge: from detection to decision. Insights Imaging. 2025 Dec 1;16(1). doi:10.1186/s13244-025-01947-1 PubMed PMID: 40126685.
40. De Paula IB, Campos AM. Breast imaging in patients with nipple discharge. Radiol Bras. 2017 Nov 1;50(6):383–8. doi:10.1590/0100-3984.2016.0103 PubMed PMID: 29307929.
41. Moon JY, Chang YW, Lee EH, Seo DY, Moon JY, Chang YW, et al. Malignant Invasion of the Nipple-Areolar Complex of the Breast: Usefulness of Breast MRI. https://www.ajronline.org/. 2013 Jul 24;201(2):448–55. doi:10.2214/AJR.12.9186 PubMed PMID: 23883228.
42. Markarian S, Holmes DR. Mammary Paget's Disease: An Update. Cancers (Basel). 2022 May 1;14(10). doi:10.3390/cancers14102422 PubMed PMID: 35626023.
43. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. Eur J Breast Health. 2021 Jul 1;17(3):234–8. doi:10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-4-3
44. Krishnamurti UG, Allison KH, Patrick ;, Fitzgibbons L, Connolly JL. Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast With guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees [Internet]. 2024 [cited 2026 Feb 17]. Available from: www.cap.org/cancerprotocols
45. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. Annals of Oncology. 2024 Feb 1;35(2):159–82. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016 PubMed PMID: 38101773.
46. Hortobagyi GN. Physician to Physician AJCC 8 th Edition Breast. 2017.
47. Muller K, Jorns JM, Tozbikian G. What's new in breast pathology 2022: WHO 5th edition and biomarker updates. J Pathol Transl Med. 2022;56(3):170–1. doi:10.4132/jptm.2022.04.25
48. Popović M, Dedić Plavetić N, Vrbanec D, Marušić Z, Mijatović D, Kulić A. Interleukin 17 in early invasive breast cancer. Front Oncol. 2023 Jun 23;13:1171254. doi:10.3389/fonc.2023.1171254
49. Heimes AS, Härtner F, Almstedt K, Krajnak S, Lebrecht A, Battista MJ, et al. Prognostic Significance of Interferon-γ and Its Signaling Pathway in Early Breast Cancer Depends on the Molecular Subtypes. Int J Mol Sci. 2020 Oct 1;21(19):7178. doi:10.3390/ijms21197178 PubMed PMID: 33003293.
50. dos Santos HWG, Bramante BC, Perez MM, da Veiga GL, Alves B da CA, Fonseca FLA. Expression Profile of IL-2, IL-6, IL-10, and TNF-α in Breast Tumors. International Journal of Molecular Sciences 2025, Vol 26,. 2025 Aug 14;26(16). doi:10.3390/ijms26167841 PubMed PMID: 40869161.
51. Breast Cancer Stages | Understanding Breast Cancer Staging - NCI [Internet]. [cited 2026 Feb 18]. Available from: https://www.cancer.gov/types/breast/stages
52. Staging for Breast Cancer | The TNM System - NCI [Internet]. [cited 2026 Feb 18]. Available from: https://www.cancer.gov/types/breast/stages/tnm-staging-system
53. Arici MO, Kivrak Salim D, Kocer M, Alparslan AS, Karakas BR, Ozturk B. Predictive and Prognostic Value of Inflammatory and Nutritional Indexes in Patients with Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. Medicina (Kaunas). 2024 Nov 1;60(11). doi:10.3390/MEDICINA60111849 PubMed PMID: 39597034.
54. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, Snyder RD, et al. Patterns of Recurrence and Outcome According to Breast Cancer Subtypes in Lymph Node–Negative Disease: Results From International Breast Cancer Study Group Trials VIII and IX. Journal of Clinical Oncology. 2013 Sep 1;31(25):3083. doi:10.1200/JCO.2012.46.1574 PubMed PMID: 23897954.

55. Faur IF, Dobrescu A, Clim IA, Pasca P, Burta C, Tarta C, et al. Prognostic Significance of Peripheral Blood Parameters as Predictor of Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer. International Journal of Molecular Sciences 2025, Vol 26,. 2025 Mar 12;26(6). doi:10.3390/IJMS26062541 PubMed PMID: 40141182.
56. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2021 Jul 1;113(7):808–19. doi:10.1093/jnci/djaa201 PubMed PMID: 33369635.
57. Deng YX, Zhao YJ, Nong QH, Qiu HM, Guo QL, Hu H. Predictive Value of Pretreatment Neutrophil to Albumin Ratio in Response to Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer. Breast Cancer : Targets and Therapy. 2024;16:393. doi:10.2147/BCTT.S468239 PubMed PMID: 39071809.
58. Mizoguchi K, Kawaji H, Kai M, Morisaki T, Hayashi S, Takao Y, et al. Granzyme B Expression in the Tumor Microenvironment as a Prognostic Biomarker for Patients with Triple-Negative Breast Cancer. Cancers (Basel). 2023 Sep 1;15(18). doi:10.3390/cancers15184456 PubMed PMID: 37760424.
59. Yi JI, Schneider J, Lim ST, Park B, Suh YJ. Interferon-Gamma Secretion Is Significantly Decreased in Stage III Breast Cancer Patients. International Journal of Molecular Sciences 2024, Vol 25,. 2024 Apr 22;25(8). doi:10.3390/ijms25084561 PubMed PMID: 38674146.
60. Chang CM, Lam HYP, Hsu HJ, Jiang SJ. Interleukin-10: A double-edged sword in breast cancer. Tzu-Chi Medical Journal. 2021 Jul 1;33(3):203. doi:10.4103/tcmj.tcmj_162_20 PubMed PMID: 34386356.
61. Circulating soluble Fas concentration in breast cancer patients - PubMed [Internet]. [cited 2026 Feb 14]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10589768/
62. Guan X, Guo H, Guo Y, Han Q, Li Z, Zhang C. Perforin 1 in Cancer: Mechanisms, Therapy, and Outlook. Biomolecules. 2024 Aug 1;14(8):910. doi:10.3390/BIOM14080910 PubMed PMID: 39199299.
63. Verdial FC, Mamtani A, Pawloski KR, Sevilimedu V, D'Alfonso TM, Zhang H, et al. The Effect of Age on Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2022 Jun 1;29(6):3810. doi:10.1245/s10434-022-11367-w PubMed PMID: 35187622.
64. De Azambuja E, Cardoso F, De Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. Br J Cancer. 2007 May 21;96(10):1504–13. doi:10.1038/SJ.BJC.6603756 PubMed PMID: 17453008.
65. Von Minckwitz G, Schmitt WD, Loibl S, Müller BM, Blohmer JU, Sinn B V., et al. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. Clin Cancer Res. 2013 Aug 15;19(16):4521–31. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3628 PubMed PMID: 23812670.
66. Xiong X, Zheng LW, Ding Y, Chen YF, Cai YW, Wang LP, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments. Signal Transduction and Targeted Therapy 2025 10:1. 2025 Feb 19;10(1):49-. doi:10.1038/s41392-024-02108-4 PubMed PMID: 39966355.
67. Fu X, Tan W, Song Q, Pei H, Li J. BRCA1 and Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. Front Cell Dev Biol. 2022 Mar 1;10. doi:10.3389/FCELL.2022.813457/PDF
68. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011 Mar 25;331(6024):1565–70. doi:10.1126/SCIENCE.1203486 PubMed PMID: 21436444.
69. Mellman I, Chen DS, Powles T, Turley SJ. The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype. Immunity. 2023 Oct 10;56(10):2188–205. doi:10.1016/J.IMMUNI.2023.09.011 PubMed PMID: 37820582.
70. Okada S, Morishita T. The Role of Granulysin in Cancer Immunology. ISRN Immunology. 2012 Jan 18;2012:1–5. doi:10.5402/2012/876203
71. Bebenek M, Duś D, Koźlak J. Prognostic value of the Fas/Fas ligand system in breast cancer. Contemp Oncol. 2013;17(2):120. doi:10.5114/wo.2013.34612 PubMed PMID: 23788976.
72. Harjianti T, Fachruddin A, Minhajat R, Saleh S, Bayu D. Interleukine-2 serum level in breast cancer patients. Caspian J Intern Med. 2023;14(3):479. doi:10.22088/cjim.14.3.479 PubMed PMID: 37520880.
73. Axelrod ML, Nixon MJ, Gonzalez-Ericsson PI, Bergman RE, Pilkinton MA, McDonnell WJ, et al. Changes in Peripheral and Local Tumor Immunity after Neoadjuvant Chemotherapy Reshape

Clinical Outcomes in Patients with Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2020 Nov 1;26(21):5668–81. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3685 PubMed PMID: 32826327.
74. Liu H, Zheng R, Zhuang Z, Xue L, Chen M, Wu Y, et al. Diagnostic Efficacy and Clinical Significance of Lymphocyte Subsets, Granzyme B and Perforin in the Peripheral Blood of Patients with Invasive Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy. Cancer Manag Res. 2025;17:589. doi:10.2147/CMAR.S502155 PubMed PMID: 40124841.
75. Verma C, Kaewkangsadan V, Eremin JM, Cowley GP, Ilyas M, El-Sheemy MA, et al. Natural killer (NK) cell profiles in blood and tumour in women with large and locally advanced breast cancer (LLABC) and their contribution to a pathological complete response (PCR) in the tumour following neoadjuvant chemotherapy (NAC): differential res…. J Transl Med. 2015 Jun 4;13(1):180. doi:10.1186/S12967-015-0535-8 PubMed PMID: 26040463.
76. Jabeen S, Zucknick M, Nome M, Dannenfelser R, Fleischer T, Kumar S, et al. Serum cytokine levels in breast cancer patients during neoadjuvant treatment with bevacizumab. Oncoimmunology. 2018 Nov 2;7(11):11. doi:10.1080/2162402X.2018.1457598 PubMed PMID: 30377556.
77. Cigalotto L, Martinvalet D. Granzymes in health and diseases: the good, the bad and the ugly. Front Immunol. 2024 Apr 5;15:1371743. doi:10.3389/fimmu.2024.1371743 PubMed PMID: 38646541.
78. Fu J, Waks AG, Pimenta E, Titchen B, Bi K, Camp S, et al. Cellular reprogramming during anti-PD-1 and chemotherapy treatment in early-stage primary hormone receptor-positive breast cancer. Nature Communications 2025 16:1. 2025 Nov 28;16(1):10704-. doi:10.1038/s41467-025-66659-y PubMed PMID: 41315371.
79. Sparano JA, O'Neill A, Graham N, Northfelt DW, Dang CT, Wolff AC, et al. Inflammatory cytokines and distant recurrence in HER2-negative early breast cancer. npj Breast Cancer 2022 8:1. 2022 Feb 8;8(1):16-. doi:10.1038/s41523-021-00376-9
80. Kwasniak K, Czarnik-Kwasniak J, Maziarz A, Aebisher D, Zielinska K, Karczmarek-Borowska B, et al. Scientific reports concerning the impact of interleukin 4, interleukin 10 and transforming growth factor β on cancer cells. Cent Eur J Immunol. 2019;44(2):190. doi:10.5114/ceji.2018.76273 PubMed PMID: 31530989.
81. Valdés-Ferrada J, Muñoz-Durango N, Pérez-Sepulveda A, Muñiz S, Coronado-Arrázola I, Acevedo F, et al. Peripheral Blood Classical Monocytes and Plasma Interleukin 10 Are Associated to Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer Patients. Front Immunol. 2020 Jul 9;11:528752. doi:10.3389/fimmu.2020.01413 PubMed PMID: 32733470.
82. Berberoglu U, Yildirim E, Celen O. Serum levels of tumor necrosis factor alpha correlate with response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. International Journal of Biological Markers. 2004;19(2):130–4. doi:10.1177/172460080401900207;CTYPE:STRING:JOURNAL PubMed PMID: 15255545.
83. FERSCHING DMI, NAGEL D, SIEGELE B, SALAT C, HEINEMANN V, HOLDENRIEDER S, et al. Apoptosis-related Biomarkers sFAS, MIF, ICAM-1 and PAI-1 in Serum of Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. Anticancer Res. 2012;32(5).
84. Huo Q, Ning L, Xie N. Identification of GZMA as a Potential Therapeutic Target Involved in Immune Infiltration in Breast Cancer by Integrated Bioinformatical Analysis. Breast Cancer : Targets and Therapy. 2023;15:213. doi:10.2147/BCTT.S400808 PubMed PMID: 36926265.
85. Tang L, Shu X, Tu G. Exploring the influencing factors of the pathologic complete response in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study. World J Surg Oncol. 2022 Dec 1;20(1). doi:10.1186/s12957-022-02492-7 PubMed PMID: 35093083.
86. Zhang C, Wu F, Lu X, Wang S, Wu M, Chen N, et al. Peripheral NK cell count predicts response and prognosis in breast cancer patients underwent neoadjuvant chemotherapy. Front Immunol. 2024;15. doi:10.3389/FIMMU.2024.1437193 PubMed PMID: 39403373.
87. Qi X, Chen J, Wei S, Ni J, Song L, Jin C, et al. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. BMJ Open. 2023 Nov 1;13(11):e074874. doi:10.1136/BMJOPEN-2023-074874 PubMed PMID: 37996220.
88. Kishi A, Takamori Y, Ogawa K, Takano S, Tomita S, Tanigawa M, et al. Differential expression of granulysin and perforin by NK cells in cancer patients and correlation of impaired granulysin expression with progression of cancer. Cancer Immunol Immunother. 2002 Jan 1;50(11):604–14. doi:10.1007/s002620100228 PubMed PMID: 11807624.

89. Li X, Warren S, Pelekanou V, Wali V, Cesano A, Liu M, et al. Immune profiling of pre- and post-treatment breast cancer tissues from the SWOG S0800 neoadjuvant trial. J Immunother Cancer. 2019 Apr 10;7(1). doi:10.1186/S40425-019-0563-7 PubMed PMID: 30967156.
90. Milovanović J, Todorović-Raković N, Vujasinović T, Greenman J, Mandušić V, Radulovic M. Can granulysin provide prognostic value in primary breast cancer? Pathol Res Pract. 2022 Sep 1;237. doi:10.1016/j.prp.2022.154039 PubMed PMID: 35905663.
91. Saigusa S, Ichikura T, Tsujimoto H, Sugasawa H, Majima T, Kawarabayashi N, et al. Serum granulysin level as a novel prognostic marker in patients with gastric carcinoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2007 Aug 1;22(8):1322–7. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04796.x
92. Ibáñez-Pérez R, Guerrero-Ochoa P, Al-Wasaby S, Navarro R, Tapia-Galisteo A, De Miguel D, et al. Anti-tumoral potential of a human granulysin-based, CEA-targeted cytolytic immunotoxin. Oncoimmunology. 2019 Nov 2;8(11). doi:10.1080/2162402X.2019.1641392 PubMed PMID: 31646080.
93. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. Nutrition Journal 2010 9:1. 2010 Dec 22;9(1):69-. doi:10.1186/1475-2891-9-69 PubMed PMID: 21176210.
94. Zhang T, Liu Y, Tian T. Predicting pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by clinicopathological indicators and ultrasound parameters using a nomogram. Scientific Reports 2024 14:1. 2024 Jul 16;14(1):16348-. doi:10.1038/s41598-024-64766-2 PubMed PMID: 39013971.
95. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. J Natl Cancer Inst. 2011 Nov 16;103(22):1656–64. doi:10.1093/jnci/djr393 PubMed PMID: 21960707.
96. Adrian K, Ghaib H, Ali I. Tumour necrosis factor-alpha levels as predictor factor on clinical response of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in locally advance breast cancer patients: experimental research. Annals of Medicine and Surgery. 2023 Apr 1;85(4):807. doi:10.1097/MS9.0000000000000424 PubMed PMID: 37113871.
97. Pichon MF, Labroquère M, Rezaï K, Lokiec F. Variations of Soluble Fas and Cytokeratin 18-Asp 396 Neo-epitope in Different Cancers During Chemotherapy. Anticancer Res. 2006 May 1;26(3B):2387–92. PubMed PMID: 16821621.
98. Vasconcelos C de S, Salgado MRT, Martins MR, Anunciação CEC, Sobral DV, Torres LC. Soluble sFas, sFasL, sPD1, and sPDL1 Analyses in the Peripheral Blood of Locally Advanced Breast Cancer Patients Before and After Neoadjuvant Chemotherapy. J Surg Oncol. 2025 Oct 1;132(5):817–24. doi:10.1002/jso.27723 PubMed PMID: 40457578.
99. Gamborg-Kvist SH, Maae E, Timm S, Kjær IM, Bechmann T, Hansen TF, et al. Natural Killer Cell Activity and Response to Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer Patients. International Journal of Molecular Sciences 2025, Vol 26,. 2025 Oct 24;26(21). doi:10.3390/ijms262110357 PubMed PMID: 41226397.