T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI LENF NODLARINDA REZİDÜ TÜMÖR SAPTANMASINDA KLİNİK VE PATOLOJİK UYUMSUZLUĞUN NEDENLERİ

Dr. SİNAN CEM ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul, 2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI LENF NODLARINDA REZİDÜ TÜMÖR SAPTANMASINDA KLİNİK VE PATOLOJİK UYUMSUZLUĞUN NEDENLERİ

Dr. SİNAN CEM ŞAHİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. CEMAL KAYA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, hekimliğin inceliklerini öğrendiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet ULUDAĞ'a,

Tezimin hazırlanmasında tecrübeleri ile bana yol gösteren, tez öğrencisi olma titrini gururla taşıyacağım saygıdeğer abim Doç. Dr. Cemal KAYA'ya,

Asistanlık sürecimde bana yol gösteren uzman abi-ablalarıma ve her anını güler yüzle hatırlayacağım, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

İstanbuldaki ailem olan biricik AÜTF GANG ekibim Dr. Dicle Dilay DEMİR, Dr. Hale ÖZER, Dr. Hasan Emir TANER, Dr. Kemal Arda ÇÖL ve Dr. Kenan Ekin TOPÇU'ya,

Biricik dostum Av. Cansu ŞEKERCİ'ye,

Hayatıma ve kendime kattığım her iyiliği sayelerinde başarabildiğim, her zaman örnek aldığım, en büyük desteğim canım annem ve canım babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr, Sinan Cem ŞAHİN
İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
ŞEKİL LİSTESİ vi
TABLO LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. MEMENİN ANATOMİK YAPISI 3
2.1.1. Topografik Anatomi 3
2.1.2. Meme Arterleri 4
2.1.3. Memenin Venöz Drenajı 5
2.1.4. Memenin Lenfatik Drenajı 5
2.1.5. Memenin Embriyolojik Gelişimi 6
2.1.6. Meme Fizyolojisi ve Laktasyon 8
2.1.7. Menopoz Değişiklikleri 9
2.2. MEME KANSERİ 9
2.2.1. Etiyoloji 10
2.2.2. Epidemiyoloji 11
2.2.3. Genetik Faktörler 11
2.2.4. Histopatolojik Alt Tipler 13
2.2.4.1. Duktal karsinoma in situ (DCIS) 13
2.2.4.2. Lobüler karsinoma in situ (LCIS) 14
2.2.4.3. Meme başı paget hastalığı (PDN) 14
2.2.4.4. İnvaziv duktal karsinım (IDC) 14
2.2.4.5. İnvaziv lobüler karsinom (ILC) 15
2.2.4.6. İnflamatuar meme kanseri (IBC) 16
2.2.5. Moleküler Alt Tipler 17

2.2.5.1. Luminal A 18
2.2.5.2. Luminal B 20
2.2.5.3. HER2 aşırı ekspresyonu 21
2.2.5.4. Bazal benzeri/üçlü negatif meme kanseri (BLBC/TNBC) 22
2.2.6. Patofizyoloji 23
2.2.7. Meme Kanserinin Tanısı 25
2.2.7.1. Klinik meme muayenesi 25
2.2.7.2. Mamografi 25
2.2.7.3. Ultrason 25
2.2.7.4. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) 26
2.2.7.5. Biyopsi 26
2.2.8. Skorlama ve Evreleme 26
2.2.9. Tedavi ve Prognoz 29
2.2.9.1. Cerrahi Tedavi 30
2.2.9.2. Radyoterapi 33
2.2.9.3. Medikal onkolojik tedaviler 33
3. GEREÇ VE YÖNTEM 37
3.1. HASTA SEÇİMİ 37
3.2. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI 37
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER 38
4. BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 69
7. KAYNAKLAR 70

KISALTMALAR

AJCC	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
ALND	Aksiller Lenfadenektomi
ALNM	Aksiller Lenf Nodu Metastazı
ASCO	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
BCS	Meme Koruyucu Cerrahi
BLBC	Bazal Benzeri
BMI	Vücut Kitle İndeksi
CAP	Amerikan Patoloji Koleji
CNB	Çekirdek İğne Biyopsisi
CPM	Kontralateral Profilaktik Mastektomi
DCIS	Duktal Karsinoma In Situ
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ER	Östrojen Reseptör
ERBB2/HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2
ERα	Östrojen Reseptörü Alfa
FISH	Floresan İn Situ Hibridizasyon
HPF	Yüksek Güçlü Alan
HR	Hormon Reseptörü
IBC	İnflamatuar Meme Kanseri
IDC	İnvaziv Duktal Karsinoma
IHC	İmmünohistokimya
ILC	İnvaziv Lobüler Kanser

İİA	İğne Aspirasyonu
KMM	Klinik Meme Muayenesi
LCIS	Lobüler Karsinoma In Situ
LCIS	Lobüler Karsinoma In Situ
LN	Lenf Nodu
MBC	Metastatik Meme Kanseri
miRNA	Mikro Ribonükleik Asit
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
NAK	Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NIH	Ulusal Kanser Enstitüsü
NST	Özel Tip Yok
pCR	Patolojik Tam Yanıt
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDN	Meme Başı Paget Hastalığı
PR	Progesteron Reseptör
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
TNBC	Üçlü Negatif Meme Kanseri
TNM	Tümör, Nod, Metastaz

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Meme Anatomisi (Sağlıklı Meme Dokusu) 4
Şekil 2: Meme Arter İlişkileri 5
Şekil 3: Memenin Lenfatik Drenajı (sol) ve Medial Lateral Oblik Görüntüsü (sağ) ... 6
Şekil 4: Süt Çizgileri 7
Şekil 5: Normal Meme Embriyonik Gelişim Aşamaları 8
Şekil 6: Luminal A Meme Karsinomunun İmmünohistokimyasal Görüntüsü 19
Şekil 7: Luminal B Meme Karsinomunun İmmünohistokimyasal Görüntüsü 20
Şekil 8: HER2 Meme Karsinomunun İmmünohistokimyasal Görüntüsü 22
Şekil 9: Üçlü-Negatif Meme Karsinomunun İmmünohistokimyasal Görüntüsü 23
Şekil 10: Meme Kanserinde Modern Neoadjuvan/Adjuvan Kemoterapi Rejimlerinin Gelişimi 34
Şekil 11: Meme Kanserinde Modern Neoadjuvan/Adjuvan Kemoterapi Rejimlerinin Gelişimi 35
Şekil 12: Metastatik Lenf Nodu Görülme Riski İçin Yapılan Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeldeki (Enter Yöntemi) Bağımsız Değişkenler İçin Risk Oranları ve %95 Güven Aralıkları. 52

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Meme Kanseri Oluşma Riskinde Artış İle İlişkili Başlıca Genler..... 12
Tablo 2: Meme Kanseri Moleküler Alt Tiplerinin Özellikleri..... 18
Tablo 3: Meme Kanserinin 3 Alt Tipi için Prevalans, Prognoz ve Tedavi Seçenekleri 24
Tablo 4: AJCC Meme Kanseri Anatomik Evrelemesi..... 29
Tablo 5: Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri 40
Tablo 6: Hastaların Özellikleri..... 41
Tablo 7: Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin Aksiller Lenf Nodu Durumuna Göre İncelenmesi..... 45
Tablo 8: Hasta Özelliklerinin Aksiller Lenf Nodu Durumuna Göre İncelenmesi 47
Tablo 9: Metastatik Lenf Nodu Varlığı İçin Yapılan Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi..... 47
Tablo 10: Metastatik Lenf Nodu Görülme Riski İçin Yapılan Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeldeki (Enter Yöntemi) Bağımsız Değişkenler İçin Risk Oranları, %95 Güven Aralıkları ve p Değerleri 50

ÖZET

MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI LENF NODLARINDA REZİDÜ TÜMÖR SAPTANMASINDA KLİNİK VE PATOLOJİK UYUMSUZLUĞUN NEDENLERİ

Amaç: Çalışmamızda, NAK sonrası klinik olarak nod negatif meme kanserli hastalarda rezidüel aksiller LN'larını tahmin etmede predispozan faktörleri ve bu hastalarda aksiller yaklaşım için klinik bir model geliştirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Genel Cerrahi Kliniği hasta arşiv kayıt sisteminden 2018 ve 2022 yılları arasında 18-99 yaş meme kanseri ve aksiller metastaz saptanan ve NAK alan hastalar retrospektif olarak tarandı. Araştırmada hastaların yaş, menopoz durumu, AJCC tümör evresi, tümör kadranı, tümör tipi, hormon reseptörleri (PR, ER), HER2, Ki-67, dereceleme (grade), moleküler alt tip, tümör evresi, multisentrisite, NAK sonrası memede tümör boyutu ve aksiller lenf nodu durumu incelendi. Verilerin istatistiksel analizi ve grafiklerin çizimi SPSS v26 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programıyla yapıldı. Yapılan analizlerde anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak alındı.

Bulgular: Çalışmamızda 100 hasta incelendi. Tümör kadranı ile LN durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=0,048$). NAK sonrası tedavi yanıtı ile LN pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,323$). Histopatolojik tümör tipi ile LN durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu ($p=0,045$). ER,PR ve HER2 pozitiflik durumu ile LN durumu arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu bulundu ($p=0,018$, $p=0,001$ ve $p=0,01$). LN negatif ve pozitif hastalarda arasında ortalama %Ki-67 değerleri bakımından anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Hastaların Grade'e, evresine ve moleküler alt tipine göre LN durumları arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi ($p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,001$).

Sonuç: NAK sonrası memede rezidü tümör olan hastalarda olmayanlara göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riskinin fazla olduğunun saptanması, yeni cerrahi tedavi stratejilerinin veya kombine tedavilerin geliştirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu doğrultuda multidisipliner çalışmalarla daha etkin tedavi

stratejileriyle daha uzun bir sağkalım, daha iyi bir prognoz ve hasta konforu sağlanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Neoadjuvan Kemoterapi, Lenf Nodları, Kanser Metastazı

ABSTRACT

CAUSES OF CLINICAL AND PATHOLOGICAL DISCORDANCE IN THE DETECTION OF RESIDUAL TUMOURS IN LYMPH NODES AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS

Aim: In our study, we aimed to identify predisposing factors for predicting residual axillary LNs in clinically node-negative breast cancer patients after NAC and to develop a clinical model for axillary approach in these patients.

Patients and Methods: Patients aged 18-99 years who were diagnosed with breast cancer and axillary metastasis and received NAC between 2018 and 2022 were retrospectively screened from the patient archive registration system of the General Surgery Clinic of Health Sciences University Şişli Hamidiye Etfal Health Practice and Research Centre. Age, menopausal status, AJCC tumour stage, tumour quadrant, tumour type, hormone receptors (PR, ER), HER2, Ki-67, grade, molecular subtype, tumour stage, multicentricity, tumour size and axillary lymph node status in the breast after NAC were examined. Statistical analysis of the data and drawing of the graphs were performed with SPSS v26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The significance value was taken as $p<0.05$ in the analyses.

Results: In our study, 100 patients were analysed. There was a significant correlation between tumour quadrant and LN status ($p=0.048$). There was no significant correlation between treatment response after NAC and LN positivity ($p=0.323$). There was a significant correlation between histopathological tumour type and LN status ($p=0,045$). The relationship between ER, PR and HER2 positivity status and LN status was found to be significant ($p=0.018$, $p=0.001$ and $p=0.01$). There was a significant difference between LN negative and positive patients in terms of mean %Ki-67 values ($p<0.001$). There was a significant correlation between LN status according to grade, stage and molecular subtype ($p<0.001$, $p<0.001$ and $p=0.001$).

Conclusion: The finding that patients with residual tumours in the breast after NAC have a higher risk of metastatic lymph node formation after NAC compared to patients without residual tumours emphasises the importance of developing new surgical treatment strategies or combined therapies. In this direction, longer survival, better

prognosis and patient comfort can be achieved with more effective treatment strategies with multidisciplinary studies.

Keywords: Breast Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Lymph Nodes, Cancer Metastasis

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser tipidir. Her yıl dünya çapında 2,3 milyon yeni meme kanseri vakası görülmektedir (1). Meme kanseri heterojen bir hastalıktır. Kanseri taşıyan bireyler arasında olduğu kadar tümörler arasında ve içinde de yüksek derecede çeşitlilik vardır ve tüm bu faktörler birlikte hastalığın ilerleme riski ve terapötik direnci belirlenmektedir (2). Östrojen (ER) veya progesteron reseptör (PR) ekspresyonu ve insan epidermal büyüme faktörü 2 (ERBB2; eski adıyla HER2) gen amplifikasyonuna göre kategorize edilen 3 ana tümör alt tipinden oluşur. Bunlar, hormon reseptörü (HR) pozitif/ERBB2 negatif (hastaların %70'i), ERBB2 pozitif (%15-20) ve üçlü negatif meme kanseridir (3 standart moleküler belirtecin tümünü içermeyen tümörler; %15). Bu 3 alt tipin farklı risk profilleri ve tedavi stratejileri vardır. Her hasta için optimal tedavi, tümörün alt tipine ve anatomik kanser evresine bağlıdır (3).

Meme kanserlerinin %90'dan fazlası tanı anında metastatik değildir. Aksiller lenf nodu metastazı (ALNM), meme kanserinin saptanabilen en erken klinik bulgusudur (4). Özellikle HR-negatif/ c-erbB2-pozitif alt tip, yüksek aksiller metastaz oranı ile ilişkilendirilmektedir (5). Aksiller metastazların varlığı veya yokluğu meme kanserinin evresini belirlemeye yardımcı olmaktadır ve tedavi kararlarını yönlendirebilmektedir. Aksiller lenfadenektomi (ALND), klinik olarak nod pozitif hastalarda standart cerrahi yaklaşım olmaktadır. Ancak bu, sistemik tedavi ile nodal patolojik tam yanıt (pCR) elde edenlerde belirsiz bir fayda ile birlikte önemli morbidite ile ilişkilidir (6).

Tümörün evresi, alt tipi ve moleküler özelliklerinin yanı sıra hastanın tercihlerine ve genel sağlık durumuna bağlı olarak meme kanser tedavi yöntemleri değişmektedir. Yaygın tedavi yöntemleri arasında cerrahi, radyasyon, kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi, endokrin tedavisi, immünoterapi, hedefli tedaviler yer almaktadır. Neoadjuvan kemoterapi, lokal olarak ilerlemiş meme kanserli hastalarda ve ayrıca konservatif tedavisinden önce kanserli dokunun küçülmesinden fayda görebilecek hastalara uygulanmaktadır (7). Kemoterapi veya endokrin tedavisi gibi neoadjuvan tedavi, tümör yükünü ve pozitif lenf nodu sayısını azaltmaktadır. Bununla

birlikte, neoadjuvan tedaviden sonra hangi hastaların aksillada tam bir yanıt alacağını tahmin edebilecek net bir predispozan faktör yoktur. Bazı çalışmalar, tümör boyutu, moleküler alt tip ve Ki-67 ekspresyonu gibi faktörlerin aksiller yanıt ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir(8–10). Birden fazla faktör söz konusu olduğu için neoadjuvan tedaviden önce pozitif olan ve tedaviden sonra negatif hale gelen hastaların aksiller lenf nodları için net bir predispozan faktör belirlemek mümkün değildir.

Elde edilen veriler doğrultusunda neoadjuvan ortamda aksiller tedavi yanıtı tahmin edilebilir ve böylece az invaziv aksiller prosedürler için hasta seçimi yapabilir. Çalışmamızda, neoadjuvan tedavi sonrası klinik olarak nod negatif meme kanserli hastalarda rezidüel aksiller lenf nodlarını tahmin etmede predispozan olabilecek faktörleri (vücut kitle endeksi, menapoz durumu, moleküler alt tip, invaziv kanser patolojisi önceden bilinen hastalarda spesifik olabilecek görüntüleme yöntemi belirlemek) ve bu hastalarda aksiller yaklaşım için klinik bir model geliştirmek amaçlanmıştır.

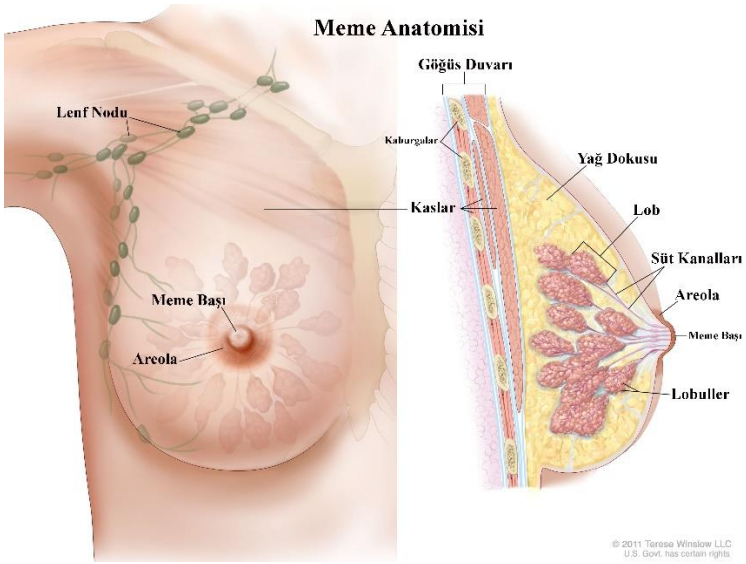
2.GENEL BİLGİLER

2.1. MEMENİN ANATOMİK YAPISI

2.1.1. Topografik Anatomi

Yetişkin kadın memesi, 2. ila 6. kaburgaların üzerine gelen geniş bir tabana sahiptir. Medial tarafında sternum gövdesinin lateral kenarına, lateral tarafında ise midaxillary çizgisine temas etmektedir. Dış üst kadranından süperior ve lateral olarak çıkıntı yapan meme dokusu, aksiller kuyruk (Spence) olarak bilinen aksillaya doğru dil benzeri bir çıkıntı oluşturmaktadır. Memenin üst dış kadranı, meme neoplazmlarının (hem iyi huylu hem de kötü huylu) en sık görüldüğü yerdir.

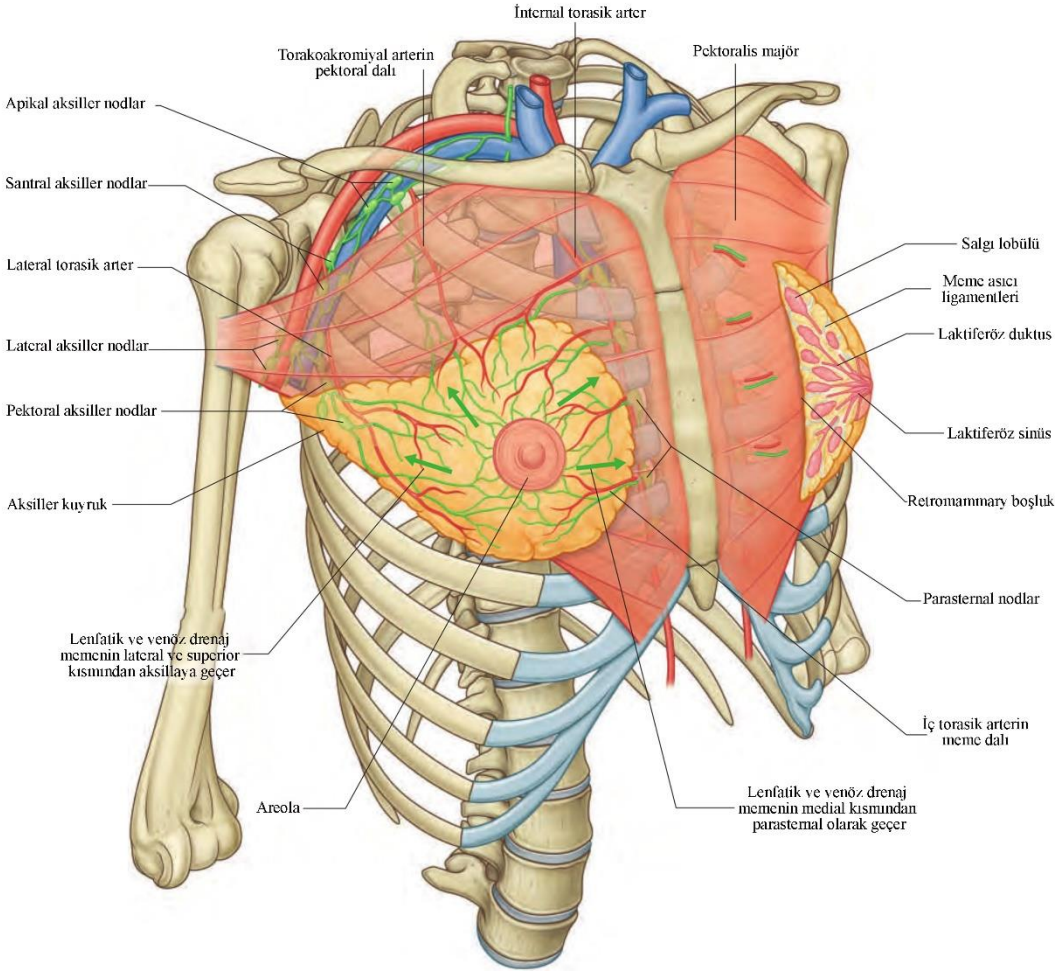
Meme, loblardan ve kanallardan oluşmaktadır. Göğüs duvarının önünde süt üreten bezlere sahiptir. Pektoralis major ve serratus anterior kaslarının üzerinde uzanmaktadır. Memeyi destekleyen ve göğüs duvarına bağlayan bağlar bulunmaktadır. Her memede lob adı verilen 15 ila 20 bölüm vardır. Her lobda lobül adı verilen çok sayıda küçük bölüm vardır. Lobüller süt yapabilen düzinelerce küçük asinüslerle sonlanmaktadır. Loblar, lobüller ve asinüsler kanal adı verilen ince tüplerle birbirine bağlanmaktadır. Lobları kaplayan yağ, meme boyutunu ve şeklini belirlemektedir. Memenin yanında aksiller, klavikula üzerinde ve göğüste lenf nodu grupları bulunmaktadır (Şekil 1). Glandüler dokusunu lobüllere ayıran ve Cooper'ın askı bağlarını oluşturan yüzeysel fasya ile kaplıdır. Meme asıcı ligamentlerin patolojik kontraksiyonu meme karsinomlarının karakteristik Peau d'orange'ına neden olur. Areolar tabaka meme altı boşluğu oluşturur. Kanserin bu boşluktan alttaki pektoralis fasyasına derinlemesine infiltrasyonu, malign meme kitlesinin bağlanmasının fiziksel belirtisini oluşturmaktadır. Basit mastektomi gibi ameliyatlar sırasında retro meme boşluğunun düzleminin hassas bir şekilde belirlenmesi, memenin derin yönünün hızlı ve nispeten kansız bir şekilde diseksiyonunu sağlamaktadır (11–14).



Şekil 1: Meme Anatomisi (Sağlıklı Meme Dokusu)(15)

2.1.2. Meme Arterleri

Meme, aksiller, internal torasik ve interkostal arterlerden oluşan anatomik bir ağ ile arteriyel kanla beslenmektedir. İnternal torasik arterin perforan dalları ana besleyicidir. Bu dallar birinci ila dördüncü interkostal aralıklarda sternal kenara bitişik olarak göğüs ön duvarını deler. İkinci boşluktaki damar genellikle bunların en büyüğüdür. Beslemenin geri kalanı, üst torasik, akromio torasik pektoral dal, lateral torasik ve subskapular aksiller arterin bu dört dalından gelmektedir. Lateral perforan dalları aracılığıyla memeye ulaşan interkostal arterlerden gelen besleme minimaldir ve nispeten önemsizdir. Memeyi besleyen bu arterlere venöz kanın drene olduğu ilgili venler eşlik etmektedir. Memenin arteriyel beslenmesi, önem sırasına göre, internal torasik, aksiller dallar ve interkostal arterlerin lateral perforan dallarından gelmektedir. İnternal meme arterinden kaynaklanan süperomedial perforatör kaynağı, toplam meme arteriyel kan kaynağının yaklaşık %60'ını oluşturur (Şekil 2) (14, 16, 17).



Şekil 2: Meme Arter İlişkileri (14)

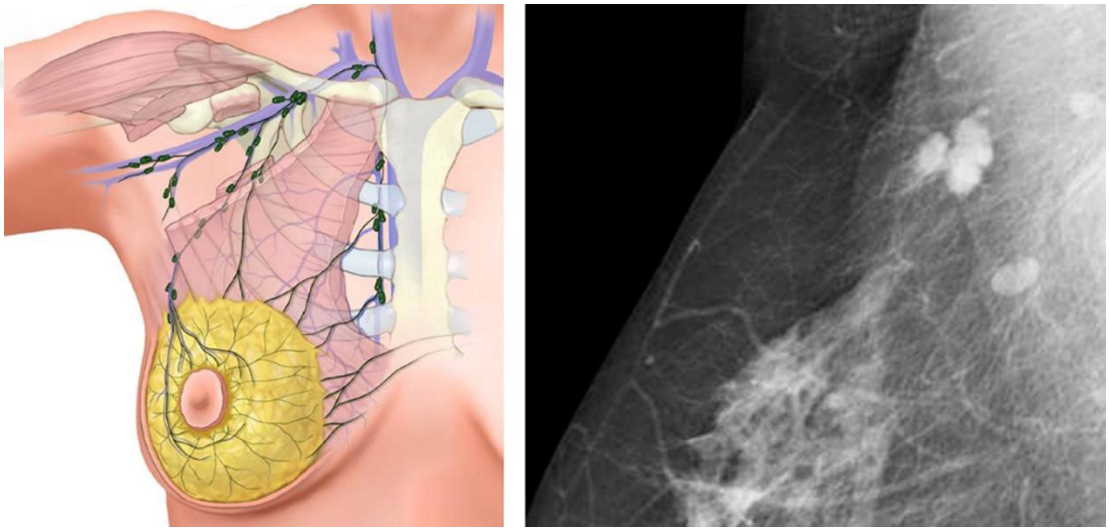
2.1.3. Memenin Venöz Drenajı

Memenin venöz drenajı esas olarak aksiller venden, bir kısmı da iç meme ve torasik venlerden sağlanmaktadır. Genel olarak, memenin venöz drenaj sistemi arteriyel sistemi takip etmektedir. Memenin süperfisiyal venöz sistemi internal torasik vene drene olmaktadır. Derin venöz sistem internal torasik venin perforan dallarına, lateral torasik, aksiller vene ve üst interkostal venlere drene olmaktadır. Areola etrafında dairesel bir venöz pleksus uzanmaktadır (17).

2.1.4. Memenin Lenfatik Drenajı

Memenin lenfatik drenajı, görüntüleme çalışmalarında yaygın olarak karşılaşılan meme içi ve aksiller lenf nodları ile venöz anatomiye paraleldir (Şekil 3). Memenin zengin lenfatik sistemi meme kanallarının duvarlarından ve interlobüler bağ dokusundan kaynaklanır. Derin lenfatik kanallar daha yüzeysel kutanöz lenfatik

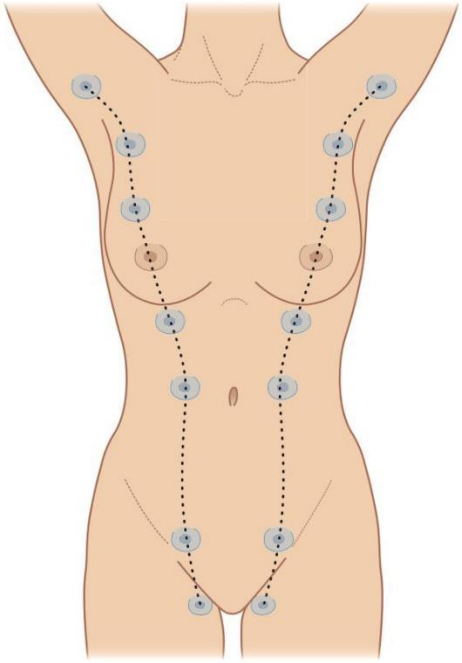
pleksus ile, özellikle de subareolar pleksusta meme başı çevresinde iletişim kurar. Subareolar pleksustan lenfatik drenaj öncelikle aksiller lenf nodlarına olur. Normal lenf nodları hipervaskülerdir ve tipik olarak ince (<3 mm), hafif lobüle kortekse ve yağ dolu hiluma sahiptir. Mamografi, ultrason ve meme manyetik rezonans görüntüleme (MRI) dışında, memedeki lenfatik drenaj en yaygın olarak nükleer tıp lenfosintigrafisi ile değerlendirilmektedir (18). Memeden gelen lenflerin yüzde yetmiş beşi aksiller nodlara, geri kalanı ise iç torasik nodlara drene olmaktadır. Lenfatik infiltrasyonun lenf akışını engellediği ve yönlendirdiği ilerlemiş meme kanseri dışına, bir memeden gelen lenf vücut boyunca diğer memeye veya nodlarına akmamaktadır (17).



Şekil 3: Memenin Lenfatik Drenajı (sol) ve Medial Lateral Oblik Görüntüsü (sağ) (18)

2.1.5. Memenin Embriyolojik Gelişimi

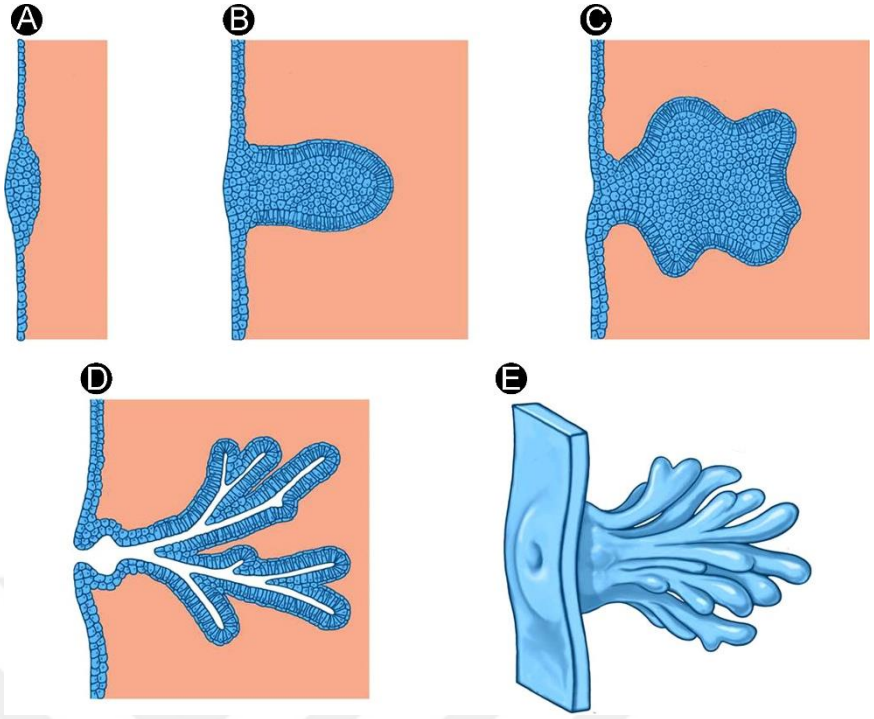
İnsan memesi, embriyonik yaşamın dördüncü haftasında ektoderm hücrelerinden genetik ve hormonal etki altında gelişmektedir. Dermisten oluşan anterior toraksın derin ve süperfasiyal fasyası arasında yer almaktadır. Meme başı, epidermisin stratum spinozumunun lokal bir proliferasyonudur. Fetüsün ventral vücut duvarında iki kalınlaşmış ektoderm çizgisi oluşmaktadır. Koltuk altından kasıklara doğru uzanır ve süt çizgileri olarak adlandırılmaktadır (Şekil 4) (17).



Şekil 4: Süt Çizgileri (17)

Ektodermal kalınlaşmalar (meme sırtları olarak adlandırılır) insanlarda göğüste dördüncü interkostal boşluk seviyesinde gelişmektedir ve gebeliğin beşinci haftasında bir meme tomurcuğu oluşturmaktadır (Şekil 5A).

Gebeliğin beşinci haftasından on ikinci haftasına kadar, primer meme tomurcuğu göğsün içine doğru büyüyerek sekonder tomurcukları ve meme lobüllerini oluşturmaktadır (Şekil 5B-D). Gebeliğin on ikinci haftasından sonra, sekonder tomurcuklar uzamaya ve dallanmaya devam ederek gelişen (ters) meme ucunu büyüyen meme lobüllerine bağlayan karmaşık bir radyal olarak düzenlenmiş meme kanalları ağı oluşmaktadır (Şekil 5E). Meme başı genellikle doğumdan sonra kayganlaştırıcı yağ bezlerinin (Montgomery'nin) çoğalması ve erektil dokunun gelişmesi nedeniyle dışa dönük olurken, çevresindeki areolanın pigmentasyonu artar. Meme başı eversiyonunun başarısızlığı meydana gelebilir, genellikle kalıtsaldır. Bu durum genellikle hipoplastik duktal sistem içinde meme başının fibröz bağlanmasına sekonderdir. Doğumdan sonrası maternal hormon etkilerinin kesilmesinden sonra, memeler ergenliğin başlangıcına kadar durgunlaşmaktadır. Memenin glandüler kısmı ektodermden gelişirken, destekleyici bağ dokusu ve yağ mezenkimal kökenlidir (14, 18).



Şekil 5: Normal Meme Embriyonik Gelişim Aşamaları (18)

2.1.6. Meme Fizyolojisi ve Laktasyon

Memenin fizyolojisi, yeni doğanların beslenmesi için gerekli olan sütün üretimini ve salgılanmasını içerir. Puberteden önce erkek ve kadın memesi arasında belirgin bir işlevsel veya yapısal farklılık yoktur. Histolojik düzeyde, her iki cinsiyette de ergenlik öncesi meme, çevresel olarak düzenlenmiş ve meme ucuna doğru birleşen çok sayıda rudimenter kanaldan oluşmaktadır. Her bir rudimenter kanalın kör ucunda az gelişmiş salgı asinileri bulunmaktadır. Ergenlik sonrası kadın ve erkek memesi arasındaki yapısal ve işlevsel farklılıklar, esas olarak östrojen ve progesteronun kadın memesi üzerindeki etkisinin sonucudur. (14, 19).

Ön hipofizdeki laktotroflar tarafından salgılanan prolaktin ve maternal plasenta tarafından üretilen insan plasental laktojen (hpL) olmak üzere iki laktojenik hormon vardır. HpL salgısı gebeliğin son haftalarında zirveye ulaşır ve bu da memeyi süt üretimi için hazırlar. Bu aşamada, anne kanındaki yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri süt üretimini engelleyici bir etkiye sahip olduğu için önemli miktarda süt salgılanmaz. Doğumdan kısa bir süre sonra hpL anne dolaşımından kaybolur, anne kanındaki östrojen ve progesteron seviyeleri önemli ölçüde düşer ve prolaktin tek laktojenik hormon olarak işlev görür. Glandüler doku süt üretir ve bu süt daha sonra

kanallar aracılığıyla meme ucuna taşınır. Süt üretimi, hipofiz bezi tarafından üretilen prolaktin hormonu tarafından uyarılmaktadır. Sütün memeden salınması, hipotalamus tarafından üretilen oksitosin hormonu tarafından uyarılmaktadır. Anne sütü, bebeklerin büyümesi ve gelişmesi için gerekli olan yağ, karbonhidrat, protein, vitamin ve mineraller de dahil olmak üzere bir dizi besin maddesi içermektedir. Anne sütünün bileşimi, bebeğin değişen beslenme ihtiyaçlarını karşılamak için zaman içinde değişmektedir. Anne sütünün üretimi ve salgılanması, annenin beslenmesi, hidrasyonu ve genel sağlığı da dahil olmak üzere bir dizi faktörden etkilenmektedir. Memenin fizyolojisini anlamak, emzirmeyi teşvik etmek ve laktasyonu desteklemenin yanı sıra meme ile ilgili tıbbi durumların tanı ve tedavisi için önemlidir (14, 17, 19).

2.1.7. Menopoz Değişiklikleri

Menopozun başlangıcı, vücudun östrojen ve progesteron üretiminde doğal ve keskin bir düşüşle ilişkilidir. Bu hormonal uyarım eksikliği, memedeki glandüler doku miktarında ilerleyici bir azalmaya ve yağ dokusunda eş zamanlı bir artışa neden olmaktadır. Bunun sonucunda doku yoğunluğunda meydana gelen azalma, meme dokusunu mamografik incelemeye daha uygun hale getirmektedir. Bu nedenle neoplazmların mamografi ile saptanması menopozdaki veya perimenopozdaki bir kadında menopoz öncesi genç bir kadına göre daha kolaydır (14).

Menopoz sırasında meme, hormon seviyelerindeki dalgalanmalar nedeniyle değişime uğramaktadır. Hormon üretimi azaldıkça meme dokusu daha az yoğun hale gelebilir ve memeler hacim ve sıkılık kaybedebilir. Bazı kadınlar menopoz sırasında meme hassasiyeti, ağrısı veya rahatsızlığı da yaşayabilir. Ayrıca, hormon seviyelerindeki düşüş meme dokusunda kansere daha yatkın hale getiren değişikliklere yol açabileceğinden, menopoz meme kanseri riskini artırabilir. Kadınların menopoz döneminde meme dokusunda herhangi bir değişiklik veya anormallik olup olmadığını izlemek için düzenli olarak meme muayenesi ve mamografi çektirmeleri önemlidir (20, 21).

2.2. MEME KANSERİ

Meme kanseri, her yıl 10 yeni kanser tanısının 1'den fazlasını oluşturarak kadınlarda tanısı konulan en yaygın kanserdir. Dünyada kadınlar arasında kanserden ölümlerin en yaygın ikinci nedenidir. Amerikan Kanser Derneği'nin insidans,

mortalite, sağkalım ve mamografi taramasına ilişkin nüfus temelli verilere bakılarak yapılan istatistiksel analizde, 2010-2019 yılları arasında büyük ölçüde lokalize evre ve hormon reseptör pozitif hastalıktan kaynaklanan meme kanserinde yıllık %0,5 oranında artma rapor edilmiş ve 2011'den 2020'ye kadar yıllık %1,3 oranında ölümlerin azaldığı belirtilmiştir (22). Duktal karsınıma in situ (DCIS), invaziv duktal karsinoma (IDC), lobüler karsinoma in situ (LCIS), invaziv lobüler kanser (ILC), üçlü negatif meme kanseri, inflamatuar meme kanseri (IBC), metastatik meme kanseri, hamilelik sırasında meme kanseri, histolojik alt tipler ve diğer tipler olmak üzere oluşum mekanizmalarına göre farlılık göstermektedir.

Meme kanseri çoğunlukla sessizce gelişmektedir. Çoğu hasta, hastalığını rutin taramalar sırasında keşfeder. Diğerleri, yanlışlıkla keşfedilen bir meme yumrusu, meme şekli veya boyutunda değişiklik veya meme başı akıntısı ile olabilmektedir (23). Tümör lenfatik ve hematolojik olarak yayılma eğilimindedir, bu da uzak metastaza ve kötü prognoza yol açar. Bu durum meme kanseri tarama programlarının önemini açıklamakta ve vurgulamaktadır (24).

2.2.1. Etiyoloji

Meme kanserinin etiyolojisi, değiştirilebilen ve değiştirilemeyen çeşitli faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşime bağlanmaktadır. Bu etiyoloji, hastalığın gelişimine katkıda bulunan genetik, çevresel, besinsel, hormonal ve kalıtsal unsurlar tarafından belirlenmektedir. Risk faktörleri arasında daha önce meme kanseri öyküsü, pozitif aile öyküsü, obezite, uzun boy, sigara, alkol tüketimi, erken menarş, geç menopoz, hareketsiz yaşam tarzı, nulliparite ve hormon replasman tedavisi yer almaktadır. Meme kanseri riskinin azalması ile ilişkili faktörler arasında multiparite, emzirme öyküsü, fiziksel aktivite, kilo kaybı ve profilaktik cerrahi ve tıbbi müdahaleler yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık her sekiz kadından birine yaşamları boyunca meme kanseri teşhisi konulmaktadır. Bu hastalık beyaz, menopoz sonrası kadınlarda daha yaygındır. Risk yaş ilerledikçe artar ve meme kanseri hastalarının yaklaşık %80'i 50 yaşın üzerindedir. Meme kanserinin etiyolojisinin analiz edilmesi, daha iyi tarama ve tedavi müdahalelerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (25–29). Meme kanseri olan hastaların birinci derece akrabalarında hastalığa yakalanma riski 2 kat ila 3 kat fazladır. Tüm meme kanseri vakalarının %5 ila %10'u genetik faktörlere bağlıdır, ancak 30 yaşından genç

kadınlarda vakaların %25'inden sorumlu olabilirler. *BRCA1* ve *BRCA2,* meme kanserine yatkınlığın artmasından sorumlu en önemli 2 gendir (30).

2.2.2. Epidemiyoloji

İnvaziv meme kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde her 8 kadından 1'ini (%12,4) yaşamları boyunca etkilemektedir. Ulusal Kanser Enstitüsü (NIH) verilerine göre 2023 yılında tahmin edilen yeni meme kanser vaka sayısı 297.790'dır ve bu tüm kanser vakalarının % 15,2'sini oluşturmaktadır (31). Yaklaşık 1000 erkekten 1'i yaşamları boyunca meme kanserine yakalanmaktadır (32). Meme kanseri insidansı ülkemizde yüz binde kırk ve yaklaşık olarak 15.000 kadın her yıl meme kanser tanısı almaktadır (33). Dünyada 4 kadından 1'i meme kanserinden yaşamını yitirmektedir (34). Meme kanseri, yüksek insidans ve mortalite oranıyla önemli bir halk sağlığı sorunudur. Düzenli tarama ve erken tanı, sonuçları iyileştirmek ve hastalığın etkisini azaltmak için önemlidir (35, 36). Meme kanserinin klinik boyutu dikkate alındığında, gelişmiş sağlık hizmetlerine sahip yerlerde (Hong Kong, Singapur, Türkiye) 5 yıllık sağkalım lokalize kanser için %89,6 ve bölgesel kanser için %75,4'tür (1).

2.2.3. Genetik Faktörler

Meme kanseri, östrojene maruz kalmaktan etkilenebilen DNA hasarı ve genetik mutasyonlar nedeniyle gelişmektedir. DNA'da meydana gelen mutasyonlar, *BRCA1* ve *BRCA2* gibi kanser oluşturabilen genler kalıtım yoluyla bir sonraki nesile aktarılabilir. Bu nedenle ailede over veya meme kanseri öyküsü olan bireylerde meme kanseri gelişme riski artmaktadır. Normal bir bireyde bağışıklık sistemi anormal DNA'ya veya anormal büyümeye sahip hücrelere saldırır. Meme kanseri hastalığı olanlarda bu başarısız olur ve tümörün büyümesine ve yayılmasına yol açmaktadır (27).

Profilaktik bilateral mastektomi meme kanseri riskini %90 oranında azaltır ve *BRCA* mutasyonu olan kadınlara önerilmelidir. Meme kanseri gelişme riskini artıran diğer genetik mutasyonlar arasında *CHEK2, CDH1 PALB2, PTEN, ATM, RAD51C, RAD51D, BARD1* ve *TP53* mutasyonları yer almaktadır ve bunlar genellikle panel genetik testlerine dahil edilmektedir (Tablo1) (1, 37).

Tablo 1: Meme Kanseri Oluşma Riskinde Artış İle İlişkili Başlıca Genler (1)

Penetrasyon	Gen	Sendromlar/Hastalıklar İlişkisi	Majör Fonksiyon	Meme Kanser Riski
Yüksek	*BRCA1*	Meme kanseri Over kanseri Pankreas kanseri	DNA onarımı Hücre döngüsü kontrolü	%45-87
	BRCA2	Meme kanseri Over kanseri Pankreas kanseri Prostat kanseri Fallop tüpü kanseri Melanom Glioblastom Medullablastom Wilms tümörü	DNA onarımı Hücre döngüsü kontrolü	%50-85
	TP53	Meme kanseri Kolorektal kanser Hetatosellüler karsinom Pankreas kanseri Nazofarenks karsinomu Li-Fraumeni sendromu Osteosarkom Adrenokortikal karsinom	DNA onarımı Hücre döngüsü kontrolü Apoptoz indüksiyonu Yaşlanma indüksiyonu Hücresel metabolizmanın sürdürülmesi	%20-40
	CDH1	Meme kanseri Yumurtalık kanseri Endometrial karsinom Mide kanseri Prostat kanseri	Hücresel adezyonların düzenlenmesi Epitel hücrelerinin kontrolü (proliferasyon ve motilite)	%50-85
	PTEN	Meme kanseri Prostat kanseri Otizm sendromu Cowden sendromu 1 Lhermitte-Duclos sendromu	Hücre döngüsü kontrolü	%50-85
	STK11	Meme kanseri Pankreas kanseri Testis tümörü Melanom Peutz-Jeghers sendromu	Hücre döngüsü kontrolü Enerji homeostazının korunması	%32-54
Orta	*PALB2*	Meme kanseri Pankreas kanseri	DNA onarımı	%33-58

		Fanconi anemisi		
	BRIP1	Meme kanseri Fanconi anemisi	BRCA1 aktivitesine katılım	-
	CHEK2	Meme kanseri Li-Fraumeni sendromu Prostat kanseri Osteosarkom	Hücre döngüsü kontrolü	%20-25
	ATM	Meme kanseri Lenfoma T-hücreli prolenfositik lösemi Ataksi teleanjiektazi	DNA onarımı Hücre döngüsü kontrolü	%20-60
Hafif	*XRCC2*	Fanconi anemisi Erken yumurtalık yetmezliği Spermatojenik başarısızlık	DNA onarımı	-

2.2.4. Histopatolojik Alt Tipler

Meme kanserlerinin çoğu, kanalları veya lobülleri kaplayan hücrelerden gelişen epitelyal tümörlerdir (karsinomlar); destekleyici stromanın epitelyal olmayan kanserleri (örneğin, anjiyosarkom, primer stromal sarkomlar, filloides tümörü) daha az yaygındır. Epitelyal kanserler karsinoma in situ ve invazif kanser olarak ayrılmaktadır. Karsinoma in situ, kanser hücrelerinin stromal dokuya invazyon olmaksızın kanallar veya lobüller içinde çoğalmasıdır (38).

2.2.4.1. Duktal karsinoma in situ (DCIS): DCIS, meme kanallarıyla sınırlı neoplastik epitelyal lezyonları ifade etmektedir. Memenin süt kanallarında başlayan bir meme kanseri türüdür (39). *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* veya *CHEK2* genlerindeki mutasyonlar DCIS oluşumuna neden olan genetik faktörlerdir (40). Lezyonlar farklı histoloji ve malign potansiyele sahip olabilir. Genellikle sadece mamografi ile tespit edilmektedir. Memenin küçük veya geniş bir alanını tutabilir. Yaygın olarak HR+/HER2 negatiftir. Geniş bir alan tutulursa, zaman içinde mikroskobik invaziv odaklar gelişebilir. DCIS meme kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (22). Lokal eksizyona radyasyon ve tamoksifen eklenmesini karşılaştıran iki randomize DCIS çalışması, seçilen tedavi seçeneğinden bağımsız olarak DCIS'ten kaynaklanan ölüm riskinin düşük olduğunu göstermiştir (41).

DCIS, mamografi, ultrason, MRI veya biyopsi ile tespit edilebilir. DCIS'nin tanı ve tedavisi lezyonun derecesine, boyutuna, konumuna ve biyobelirteç durumuna bağlıdır (42, 43). DCIS cerrahi, radyasyon tedavisi, hormon tedavisi veya bu yöntemlerin bir kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Tedavinin amacı, DCIS'nin invaziv kansere dönüşmesini veya ilerlemesini önlemektir (42).

2.2.4.2. Lobüler karsinoma in situ (LCIS): LCIS sıklıkla multifokaldir ve vakaların yaklaşık %20 ila 60'ında bilateraldir. Yaygın olarak HR+/HER2 negatiftir. Hücre adezyonunu ve lobüler hücrelerin büyümesini etkileyen E-cadherin, *CDH1*, *TP53* veya *PIK3CA* genlerindeki mutasyonlar LCIS oluşumuna neden olan genetik faktörlerdir. Klasik LCIS malign özellik göstermez ancak her iki memede de invaziv karsinom gelişme riskini artırmaktadır. Palpe edilemeyen bu lezyondan genellikle mamografi veya ultrasonografide kalsifikasyon veya kitle nedeniyle şüphelenilir ve biyopsi ile tanı konmaktadır. Pleomorfik LCIS daha çok DCIS gibi davranmaktadır. Negatif sınırlara kadar eksize edilmelidir (44).

Mamografi, ultrason, MRI veya biyopsi ile saptanabilir. LCIS'nin tanı ve tedavisi lezyonun boyutuna, derecesine, konumuna ve biyobelirteç durumuna bağlıdır (45). Sürveyans, kemoprevensiyon veya cerrahi ile tedavi edilebilir (46).

2.2.4.3. Meme başı paget hastalığı (PDN): Paget hastalığı, meme başı ve areolada tek taraflı ekzematöz ve psoriasiform plak şeklinde görülen nadir bir karsinom türüdür. Memenin altta yatan, duktal epitelden kaynaklanan ve meme ucu derisine yayılan invaziv veya in situ meme kanseri ile ilişkilidir (47). Meme başı ve areolada egzama benzeri döküntü, ülserasyon, kanama, kaşıntı veya ağrı olarak kendini göstermektedir. Klinik muayene, mamografi, ultrason, MRI veya biyopsi ile tanı konmaktadır. Tanı, meme ucunun skuamöz epiteli içinde malign glandüler epitel hücrelerinin (Paget hücreleri) varlığı ile doğrulanmaktadır (48). Cerrahi, radyoterapi veya sistemik tedavi ile tedavi sağlanmaktadır. Tümör boyutu, lenf nodu durumu, hormon reseptörü durumu ve HER2 durumu gibi altta yatan meme kanserinin özelliklerine bağlı değişken bir prognoza sahiptir. (49).

2.2.4.4. İnvaziv duktal karsinım (IDC): İnvaziv duktal karsinom (IDC), memenin süt kanallarında başlar ve çevre dokuya invaze olmaktadır. IDC, tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %80'ini oluşturan en yaygın meme kanseri türüdür (50).

IDC, tümör hücrelerinin histolojik özelliklerine, moleküler özelliklerine ve klinik davranışlarına bağlı olarak farklı alt tiplere sahip olabilir. IDC alt tiplerinin bazı örnekleri müsinöz, tübüler, medüller, papiller ve kribriformdur (51). IDC, hücre tipi (apokrin karsinomda olduğu gibi), sekresyon miktarı, tipi ve yeri (müsinöz karsinomda olduğu gibi), mimari özellikler (papiller, tübüler ve mikropapiller karsinomda olduğu gibi) ve immünohistokimyasal profil (nöroendokrin karsinomda olduğu gibi) dahil olmak üzere çok çeşitli kriterlere göre birçok histolojik alt tipte sınıflandırılmaktadır. IDC'lerin yaklaşık %75'ini oluşturan çoğunluk, spesifik histolojik tipler olarak sınıflandırılmak için yeterli morfolojik özellikler göstermemektedir. Genellikle IDC başka türlü spesifikleştirilmemiş (NOS) olarak adlandırılır. Bazıları da spesifik tip tümörlerden ayrımı vurgulamak için "özel tip yok" (NST) ifadesini kullanmayı tercih etmektedir ve bu ifade uluslararası düzeyde kabul görmektedir (52).

IDC, mamografi, ultrason veya MRI gibi görüntüleme testleri ve tümör hücrelerini mikroskop altında incelenerek ve hormon reseptörleri, HER2 durumu ve diğer belirteçleri test eden biyopsi ile tanı konulmaktadır. Cerrahi, radyasyon tedavisi, kemoterapi, hormon tedavisi veya hedefe yönelik tedavi ile tedavi edilebilir. Tedavi seçimi, tümörün evresi, alt tipi ve özelliklerinin yanı sıra hastanın tercihlerine ve genel sağlık durumuna bağlıdır (50). Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, derece, hormon reseptör durumu, HER2 durumu ve genomik testler gibi birçok faktöre bağlı değişken bir prognoza sahiptir. Genel olarak, IDC diğer invaziv meme kanseri türlerinden daha iyi bir prognoza sahiptir (53).

2.2.4.5. İnvaziv lobüler karsinom (ILC): İnvaziv lobüler karsinom (ILC), memenin süt üreten lobüllerinde başlayan bir meme kanseri türüdür. En sık görülen ikinci meme kanseri türüdür ve tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır (54). E-kadherin kaybı ile karakterize edilmektedir. Bu, hücrelerin tek sıra halinde düzenlendiği ve stroma boyunca dağıldığı, uyumsuz bir büyüme modeliyle sonuçlanır. İnce görünümü nedeniyle ILC'nin görüntüleme veya fizik muayene ile saptanması zor olabilmektir (55). Tümör hücrelerinin histolojik özelliklerine, moleküler özelliklerine ve klinik davranışlarına bağlı olarak farklı alt tiplere sahip olabilir. ILC alt tiplerinin bazı örnekleri klasik, alveoler, katı, tübülolobüler ve pleomorfiktir (56).

Tanı, mamografi, ultrason veya MRI gibi görüntüleme testleri ve biyopsi ve hormon reseptörleri, HER2 durumu ve diğer belirteçleri test eden biyopsi ile tanı konulmaktadır. Cerrahi, radyasyon tedavisi, kemoterapi, hormon tedavisi veya hedefe yönelik tedavi ile tedavi edilebilmektedir (56). Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, derece, hormon reseptör durumu, HER2 durumu ve genomik testler gibi birçok faktöre bağlı değişken bir prognoza sahiptir. Genel olarak ILC, IDC ile benzer bir prognoza sahiptir, ancak geç nüks ve kontralateral meme kanseri riski daha yüksek olabilmektedir (57).

2.2.4.6. İnflamatuar meme kanseri (IBC): IBC, tipik olarak memede bir yumru veya kitle ile ortaya çıkmayan nadir ve agresif bir meme kanseri türüdür. Kanserin tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemine göre lokal olarak ilerlemiş meme kanserinin nadir bir alt tipidir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki meme kanseri vakalarının yaklaşık %2 ila %4'ünü oluşturmaktadır. Düşük insidansına rağmen, IBC meme kanserine bağlı ölümlerin %7'sine neden olmaktadır. Klinik olarak erizipeloid görünümlü deride yaygın endurasyon ile karakterizedir ve genellikle altta yatan bir kitle yoktur (58).

IBC klinikopatolojik bir tanıdır, yani invaziv meme kanserinin hem klinik semptomlarına hem de patolojik doğrulamasına dayanır. IBC'nin temel özellikleri, memenin en az üçte birini tutan ve 6 haftadan uzun süren hızlı meme eritemi, ödem ve/veya portakal rengi başlangıcıdır. Genellikle hormon reseptörleri ve HER2 için negatiftir, yani üçlü negatif bir meme kanseridir. Bununla birlikte, HER2-pozitif veya lüminal gibi IBC'nin diğer moleküler alt tipleri de mevcut olabilir (59).

Klinik muayene, mamografi, ultrason veya MRI gibi görüntüleme testleri, HER2 durumunu ve diğer belirteçleri test eden biyopsi ile tanı edilebilir. Bazen, dermal lenfatiklerde tümör embolilerini aramak için bir deri biyopsisi gerekebilir (60).

Kemoterapi, cerrahi, radyasyon tedavisi veya hedefe yönelik tedavi ile tedavi sağlanmaktadır. Tedavi seçimi, tümörün evresi, alt tipi ve özelliklerinin yanı sıra hastanın tercihlerine ve genel sağlık durumuna bağlıdır. Standart yaklaşım, ameliyattan önce tümörü küçültmek için neoadjuvan kemoterapi ile başlamak, ardından aksiller lenf nodu diseksiyonu ile mastektomi ve ardından adjuvan radyasyon tedavisidir. IBC, diğer meme kanseri türlerine kıyasla kötü bir prognoza sahiptir ve 5

yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %40'tır. Prognozu etkileyen ana faktörler, neoadjuvan kemoterapiye patolojik yanıt, uzak metastaz varlığı ve tümörün moleküler alt tipidir (61).

2.2.4.7. Metastatik meme kanseri (MBC): Kanser hücrelerinin primer tümörden kemikler, karaciğer, akciğerler veya beyin gibi vücudun diğer bölgelerine yayıldığı zaman ortaya çıkan bir meme kanseri evresidir. MBC, meme kanserinin ilk tanısından sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir veya hastalığın ilk belirtisi olabilir. MBC geliştirme riski, primer tümörün boyutu, derecesi, evresi ve moleküler alt tipi, lenf nodu tutulumu ve tedaviye yanıt gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Primer bölgeden uzak organlara farklı yayılma mekanizmalarına sahip olabilmektedir. Bazı olası modeller veya teoriler, metastazın primer tümör hücrelerinde bir dizi genetik ve epigenetik değişiklikten sonra meydana geldiğini varsayan doğrusal modeldir. Metastazın primer tümör gelişimi ile aynı anda meydana geldiğini varsayan paralel model ve metastatik hücrelerin primer tümöre dönebileceğini, büyümesini ve agresifliğini artırabileceğini varsayan kendi kendine geliştirme modelidir (62).

Kemoterapi, hormon tedavisi, hedefe yönelik tedavi veya immünoterapi gibi sistemik tedavilerle tedavi edilebilir. Tedavi seçimi, tümör hücrelerinin hormon reseptör durumu, HER2 durumu ve gen mutasyonları gibi moleküler özelliklerinin yanı sıra metastazın yeri ve boyutu, semptomlar ve hastanın tercihleri ile genel sağlık durumuna bağlıdır (63).

MBC genellikle tedavi edilemez olarak kabul edilmektedir. Ancak tedavi ile bir süre kontrol edilebilir. MBC'nin prognozu, tümörün moleküler alt tipi, metastatik bölgelerin sayısı ve tipi ve tedaviye yanıt gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. MBC için medyan genel sağkalım yaklaşık 2-3 yıldır. Ancak bazı hastalar 10 yıldan daha uzun yaşayabilmektedir (62).

2.2.5. Moleküler Alt Tipler

Moleküler sınıflandırma histolojik alt tiplerden bağımsız olarak, invaziv meme kanseri mesajcı ribonükleik asit (mRNA) gen ekspresyon seviyelerine dayalı olarak moleküler alt tiplere ayrılmaktadır. 2000 yılında, Perou ve ark. 38 meme kanseri örneği üzerinde mikroarray gen ekspresyon verilerinden 4 moleküler alt tip tanımlamıştır: Luminal, HER2 ile zenginleştirilmiş, bazal benzeri ve normal meme benzeri (64).

Sınıflandırma, meme kanserinin gen ekspresyon paternleri, protein ekspresyonu ve diğer moleküler özellikler gibi kanser hücrelerinin moleküler özelliklerine dayalı olarak farklı alt tiplere ayrılması anlamına gelmektedir (65). Bu sınıflandırma sistemi, farklı alt tipler çeşitli tedavilere farklı şekilde yanıt verebileceğinden, meme kanseri tedavisine daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşım sağlamaktadır. Meme kanserinin en yaygın moleküler alt tipleri luminal A, luminal B, HER2 ile zenginleştirilmiş ve üçlü negatif/bazal benzeri alt tiplerdir (Tablo 2). Diğer alt tipler de moleküler profilleme yoluyla tanımlanmıştır. Yeni alt tipler tanımlandıkça ve kanser hücrelerinin belirli moleküler özelliklerini hedef alan yeni tedaviler geliştirildikçe, meme kanserinin moleküler sınıflandırması aktif bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir (66, 67).

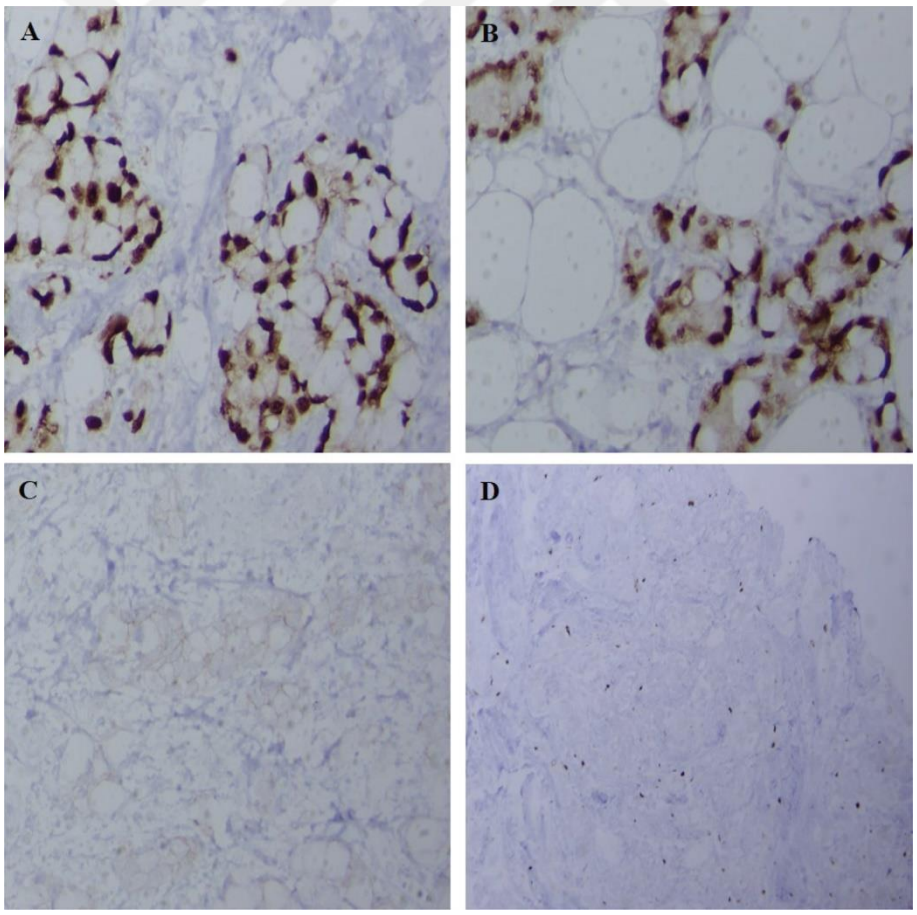
Tablo 2: Meme Kanseri Moleküler Alt Tiplerinin Özellikleri (68)

	Luminal A	**Luminal B**	**HER2**	**TNBC**
Frekans (%)	50	15	20	15
ER	Var	Var	Bazı vakalar	Yok
PR	Var	Bazı vakalar	Var	Yok
HER	Yok	Yok	Var	Yok
miRNA'lar	miR-10, miR-29a, miR-181a, miR-223 ve miR-652	miR155, miR-93, miR-18a, miR-135b, miR-718, miR-4516, miR-210, ve miR-125b-5p	miR-150 ve miR-142–3p	miR-153, miR-10b, miR-26a, ve miR146a
Ki-67	Bazı vakalar	Bazı vakalar	Yüksek	Yüksek
Mutasyon	Yok	BRCA2	p53	p53 ve BRCA1
Prognoz	İyi	Orta	Orta/Kötü	Kötü
Tedavi	Hormonal	Hormonal/Kemoterapi	Hormonal Kemoterapi Herceptin	Kemoterapi/ Deneysel

2.2.5.1. Luminal A: Luminal A meme kanseri, ER (Şekil 6 A) ve PR (Şekil 6 B) ekspresyonu, HER2 (Şekil 6 C) yokluğu ve düşük Ki-67 (Şekil 6 D) ekspresyonu ile karakterize edilen luminal meme kanserinin bir alt tipidir. Düşük nüks riski ve yüksek hayatta kalma oranları ile tüm meme kanseri alt tipleri arasında en iyi prognoza sahiptir. Bununla birlikte, luminal A meme kanseri olan bazı hastalar, özellikle lenf

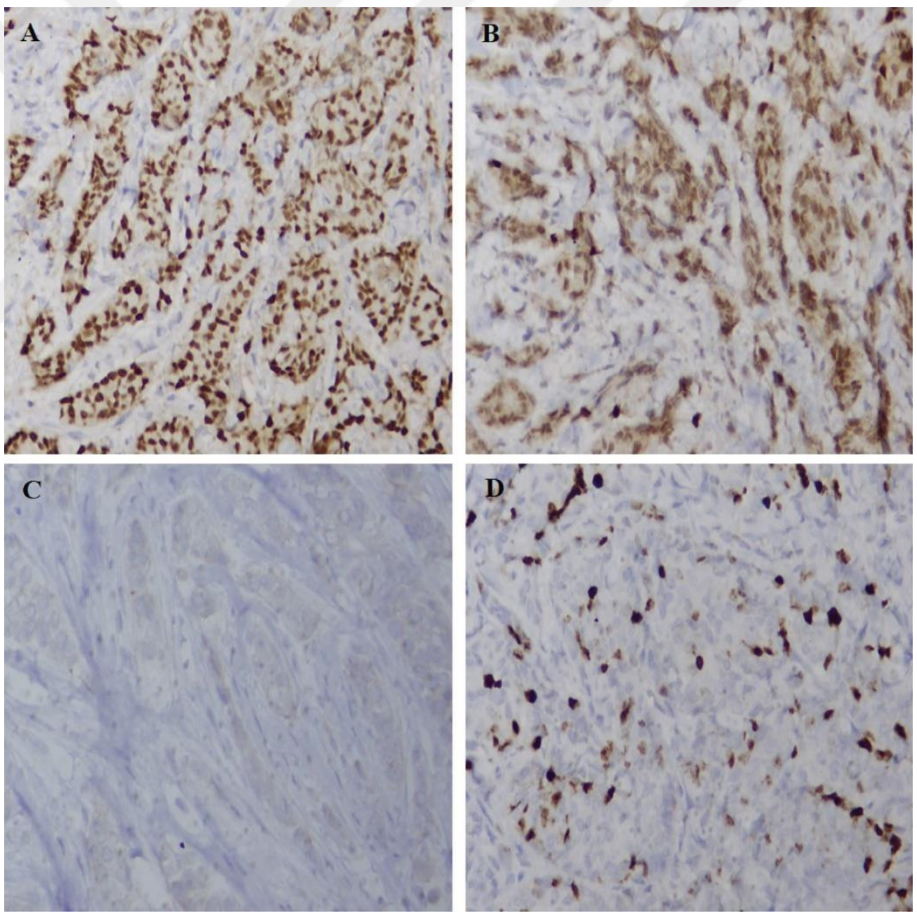
nodu tutulumu veya yüksek tümör derecesi varsa, yine de geç nüks yaşayabilmektedir (69). Klinik olarak düşük derecelidir, yavaş büyür ve daha az nüks insidansı ve daha yüksek sağkalım oranı ile en iyi prognoza sahiptir. Bu karsinomlar hormon tedavisine (tamoksifen veya aromataz inhibitörleri) yüksek oranda yanıt verirken kemoterapiden daha sınırlı fayda görülmektedir (68).

Luminal A meme kanseri esas olarak östrojen veya progesteronun tümör hücreleri üzerindeki etkisini bloke eden hormon tedavisi ile tedavi edilmektedir. Hormon tedavisi tek başına, kemoterapi veya CDK4/6 inhibitörleri gibi diğer tedavilerle kombinasyon halinde verilebilir. Luminal A meme kanseri için kemoterapinin yararı tartışmalıdır ve her hastanın bireysel risk faktörlerine bağlıdır. Oncotype DX veya Prosigna gibi moleküler testler, nüks riskini belirlemeye yardımcı olmaktadır. Bu testler luminal A meme kanseri için tedavi kararlarını yönlendirebilmektedir (70, 71).



Şekil 6: Luminal A Meme Karsinomunun İmmünohistokimyasal Görüntüsü (68)

2.2.5.2. Luminal B: Luminal B tümörler daha yüksek derecelidir ve daha kötü prognoza sahiptir. ER pozitiftirler (Şekil 7 A) ve PR negatif ve/veya HER2 pozitif olabilirler. Ayrıca, proliferasyonla ilişkili genlerin (örn. MKI67 ve AURKA) yüksek ekspresyonuna sahiptir (1). Invaziv meme kanserlerinin %20'sini oluşturur. ER/PR pozitiftir (Şekil 7 B), HER2/neu ekspresyonu ise değişkendir (pozitif veya negatif, Şekil 7 C). Ki-67 (Şekil 7 D) ile eksprese edilen proliferasyon indeksi oranı ve histolojik dereceleri luminal A'dan daha yüksektir. 2. derece IDC NST ve mikropapiller karsinomun çoğunu içerir. Luminal epitel hücrelerinin düşük molekül ağırlıklı sitokeratinlerinin ekspresyonu karakteristiktir. Hormon reseptörlerinin ve ilişkili genlerin orta ila zayıf ekspresyonu vardır. Endokrin tedavi ve kemoterapiye yanıt değişkendir ve prognozu luminal A'dan daha kötüdür (52).

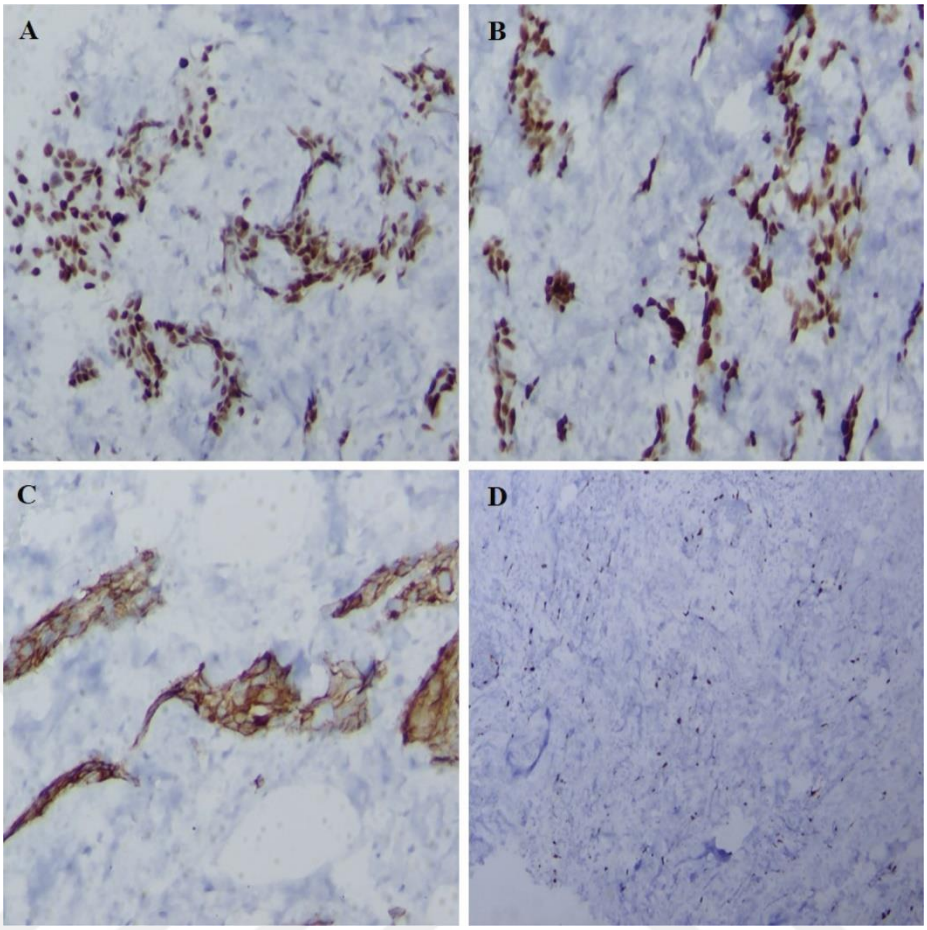


Şekil 7: Luminal B Meme Karsinomunun İmmünohistokimyasal Görüntüsü (68)

2.2.5.3. HER2 aşırı ekspresyonu: Özellikle hücrelerin yüzeylerinde artan sayıda HER2 reseptörüne sahip olduğu meme kanserinde meydana gelen moleküler bir değişikliktir. HER2, hücre çoğalmasını, hayatta kalmasını, diferansiyasyonunu ve migrasyonunu düzenleyen epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ailesinin bir üyesidir. HER2 aşırı ekspresyonuna, ERBB2 veya NEU olarak da bilinen HER2 geninin gen amplifikasyonu veya transkripsiyonel upregülasyonu neden olur. Gen amplifikasyonu, genomda bir genin birden çok kopyasının bulunduğu ve protein üretiminin artmasına yol açan bir süreçtir. Transkripsiyonel upregülasyon, gen ekspresyonunun hormonlar veya büyüme faktörleri gibi çeşitli faktörler tarafından arttırıldığı bir süreçtir. ER pozitif (Şekil 8 A), PR pozitifi (Şekil 8 B), HER2 3+ pozitif (Şekil 8 C) ve Ki-67 pozitif (Şekil 8 D) olmaktadır (68, 72, 73).

HER2 aşırı ekspresyonu, anormal sinyalleşmeye ve tümör agresifliğine yol açmaktadır. HER2 reseptörleri, PI3K/Akt ve MAPK/ERK gibi aşağı akış yollaklarını aktive eden diğer EGFR ailesi üyeleriyle homodimerler (HER2:HER2) veya heterodimerler (HER2:HER3) oluşturabilmektedir. Bu yolaklar hücre büyümesini, hayatta kalmasını, invazyonunu, anjiyogenezini ve metastazı stimüle etmektedir. HER2 aşırı ekspresyonu ayrıca apoptoza ve hormon tedavisine direnç sağlamaktadır (74).

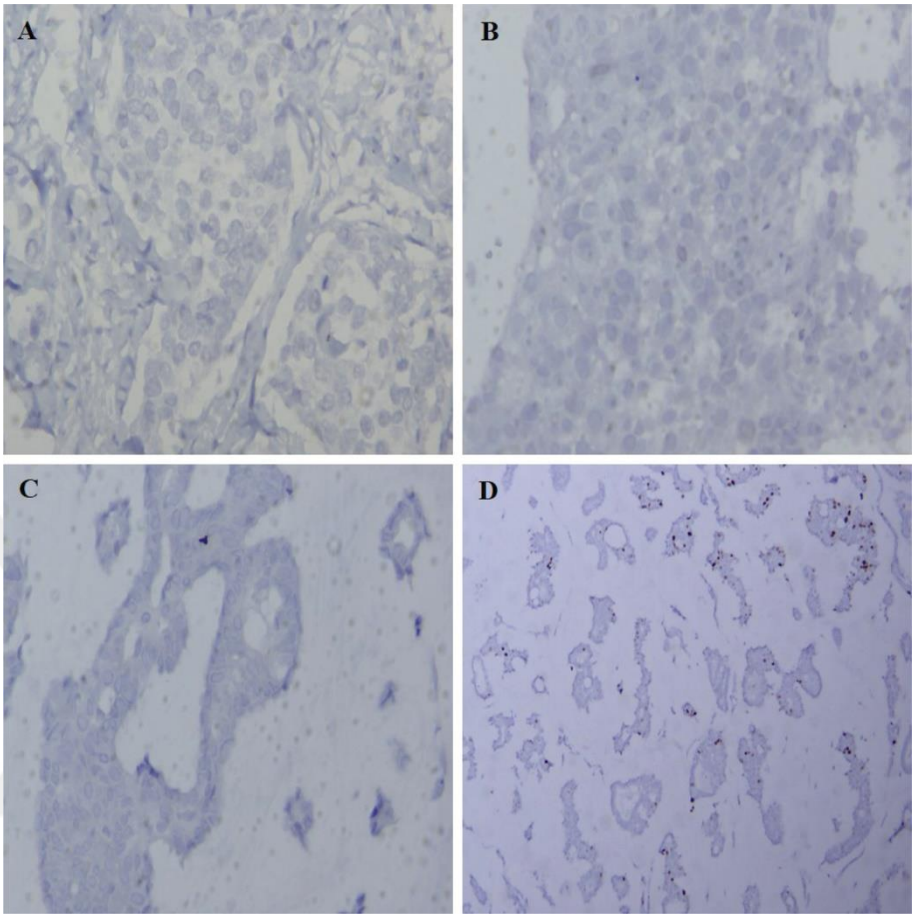
HER2 aşırı ekspresyonu, immünohistokimya (IHC), floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi çeşitli yöntemlerle tespit edilebilir. IHC, hücre zarındaki HER2 protein miktarını belirlemektedir.FISH, çekirdekteki HER2 gen kopyalarının sayısını saptamaktadır. PCR, sitoplazmadaki HER2 mRNA miktarını ölçmektedir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği/Amerikan Patoloji Koleji (ASCO/CAP), meme kanserinde HER2 testi için pozitif, negatif ve belirsiz sonuçlar için kriterleri tanımlayan kılavuzlar yayınlamışlardır (75). HER2 aşırı ekspresyonu, HER2-pozitif meme kanserli hastalar için sağkalım sonuçlarını iyileştirebilen trastuzumab (Herceptin) gibi spesifik tedaviler için bir hedef olması nedeniyle meme kanserinde önemlidir (76).



Şekil 8: HER2 Meme Karsinomunun İmmünohistokimyasal Görüntüsü (68)

2.2.5.4. Bazal benzeri/üçlü negatif meme kanseri (BLBC/TNBC): Bazal benzeri meme kanseri, genellikle üçlü negatif fenotip ile ilişkili olan bir meme kanseri alt tipidir, yani kanser hücrelerinin östrojen, progesteron veya HER2 için reseptörleri yoktur. Tipik olarak CK5/6 ve/veya EGFR pozitif, ER (Şekil 9 A) /PR negatif (Şekil 9 B) ve HER2 negatiftir (Şekil 9 C, üçlü negatif), yüksek Ki-67 (Şekil 9 D) indeksi ekspresyonu ve yaygın olan TP53 mutasyonu vardır. Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Bazal benzeri meme kanseri tipik olarak meme kanserinin diğer alt tiplerine göre daha agresiftir ve nüks riski daha yüksektir. Gen ekspresyon profilleme analizi ile sınıflandırılmaktadır. En sık kullanılan gen ekspresyon profili testi, beş alt tipi tanımlayan PAM50 testidir. Bunlar, luminal A, luminal B, HER2 ile zenginleştirilmiş, bazal benzeri ve normal benzeri testlerdir. Meme kanserinin diğer alt tiplerinden daha agresiftir ve kötü prognostiktir. Yüksek dereceli olma eğilimindedir, tanı sırasında büyüktür ve yüksek nüks, metastaz ve ölüm oranlarına sahiptir. Ayrıca diğer alt tiplere göre daha yüksek beyin ve akciğer

metastazı geliştirme riskine sahiptir. BLBC/TNBC, hormon tedavisi ve HER2-hedefli tedavi gibi geleneksel tedavilere karşı daha dirençlidir. (52, 70, 77, 78).



Şekil 9: Üçlü-Negatif Meme Karsinomunun İmmünohistokimyasal Görüntüsü (68)

2.2.6. Patofizyoloji

Meme kanserinin patofizyolojisi çok boyutludur ve hala tam olarak anlaşılamamıştır, ancak bazı risk faktörleri bilinmektedir. İlerleyen yaş ve kadın cinsiyeti en yaygın risk faktörleridir. Genetik mutasyonlar, özellikle BRCA 1 ve 2, meme kanserlerinin yaklaşık %10'undan sorumludur (79).

Meme kanseri patogenezinde iki ana moleküler hedef tanımlanmıştır. Bunlardan biri, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %70'inde eksprese edilen östrojen reseptörü alfa (ERα)'dır. ERα bir steroid hormon reseptörü ve östrojen tarafından aktive edildiğinde meme kanseri hücrelerinde onkojenik büyüme yollarını aktive eden bir transkripsiyon faktörüdür. Yakından ilişkili steroid hormon

progesteron reseptörünün (PR) ekspresyonu da ERα sinyalinin bir belirtecidir (80). Tümör hücrelerinin en az %1'inde östrojen reseptörü (ER) veya PR ekspresyonu olan tümörler HR+ olarak kategorize edilmektedir (81). ER sinyalini azaltmak için endokrin ajanların kullanılması, ER-pozitif veya PR-pozitif meme kanserleri için birincil sistemik tedavidir.

İkinci ana moleküler hedef, epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinde bir transmembran reseptör tirozin kinaz olan epidermal büyüme faktörü 2 (ERBB2, eski adıyla HER2 veya HER2/neu) olup meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde amplifiye edilir veya aşırı eksprese edilmektedir. Sistemik tedavinin yokluğunda kötü prognozla ilişkilidir. ERBB2 geninin amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu olan tümörler ERBB2+'dır. ERBB2 amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu olan meme kanserli hastalar, anti-ERBB2 antikorları (trastuzumab ve pertuzumab gibi) ve küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleri (lapatinib ve neratinib gibi) dahil olmak üzere ERBB2 hedefli tedaviden yararlanılmaktadır (3, 82). Tüm meme tümörlerinin yaklaşık %15'ini oluşturan üçlü-negatif meme kanseri, moleküler hedefler olan ER, PR veya ERBB2'nin ifade edilmemesi ile karakterize edilir. Üçlü-negatif tümörler, tanıdan sonraki ilk 3 ila 5 yıl içinde uzak nüks riskine sahiptir. Üçlü-negatif meme kanserinin spesifik moleküler patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (Tablo 3) (3).

Tablo 3: Meme Kanserinin 3 Alt Tipi için Prevalans, Prognoz ve Tedavi Seçenekleri (3)

	Hormon Reseptörü (HR) +/ERBB2-	**ERBB2+ (HR+ veya HR-)**	**Üçlü-Negatif**
Patolojik Tanım	Tümör hücrelerinin ≥%1'i östrojen reseptörü veya progesteron reseptörü proteinleri için pozitif boyanır	Tümör hücreleri ERBB2 proteini için güçlü bir şekilde (3+) boyanır veya ERBB2 geni tümör hücrelerinde amplifiye edilir. ERBB2+ tümörlerin yaklaşık yarısı aynı zamanda HR+'dır	Tümör, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü veya ERBB2 pozitifliği için herhangi bir patolojik kriteri karşılamıyor

Moleküler Patogenez	Östrojen reseptörü α onkojenik büyüme yolaklarını aktive eder	Epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinden ERBB2 reseptör tirozin kinazı kodlayan ERBB2 onkogeni aşırı aktiftir	Bilinmiyor (muhtemelen çeşitli)
Yüzde meme kanseri vakaları, %	70	15-20	15
Prognoz			
Evre I (5 yıllık meme kanserine özgü sağkalım), %	≥99	≥94	≥85
Metastatik (medyan genel hayatta kalma)	4-5 yıl	5 yıl	10-13 ay

2.2.7. Meme Kanserinin Tanısı

Meme semptomları (örn. ağrı, meme başı akıntısı) veya klinik meme muayenesinde ele gelen bir meme kitlesi veya başka bir anormallik ile başvuran hastalar tipik olarak başlangıçta mamografi, meme ultrasonografisi ve genetik testler ile değerlendirilmektedir. Ultrason sonuçları anormal veya belirsiz ise mamografi yapılmaktadır. Görüntüleme bulguları kansere işaret ediyorsa biyopsi yapılmaktadır.

2.2.7.1. Klinik meme muayenesi: Göğüslerin ve aksiller lenf nodlarının fiziksel muayenesidir. Ele gelen kitlelerin veya diğer meme kanseri belirtilerinin tespit edilmesine yardımcı olmaktadır. Klinik meme muayenesi (KMM) 20-39 yaş arası kadınlar için 1-3 yılda bir, 40 yaş ve üzeri kadınlar için ise yılda bir önerilmektedir (83, 84).

2.2.7.2. Mamografi: Meme kanserini detekte edebilecek palpe edilemeyen lezyonları veya mikrokalsifikasyonları tespit edebilen memelerin röntgen görüntüsüdür. Mamografi 40-74 yaş arası kadınlara risk faktörlerine ve hastanın tercihlerine göre 1-2 yılda bir önerilmektedir. Mamografi, semptomları veya anormal KMM bulguları olan kadınlar için bir tanı aracı olarak da kullanılabilmektedir (83).

2.2.7.3. Ultrason: Meme dokusunun görüntülerini oluşturmak için ses dalgalarını kullanan bir görüntüleme yöntemidir. Solid ve kistik lezyonları ayırt

etmenin yanı sıra biyopsi prosedürlerine rehberlik etmektedir. Meme ultrasonu tarama için önerilmemektedir. Ancak yoğun göğüsleri olan veya mamogramları sonuçsuz kalan kadınlar için mamografiye ek olarak kullanılmaktadır (85).

2.2.7.4. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI): Meme dokusunun yüksek çözünürlüklü görüntülerini oluşturmak için manyetik alanlar ve radyo dalgaları kullanan bir görüntüleme yöntemidir. Gizli kontralateral hastalığın yanı sıra çok odaklı veya çok merkezli hastalığın saptanmasına yardımcı olmaktadır. Meme MRI rutin tarama için önerilmemektedir. Ancak yüksek riskli kadınlar (BRCA mutasyonları veya güçlü aile öyküsü olanlar gibi) veya meme kanserinin ameliyat öncesi evrelemesi için kullanılabilmektedir (85).

2.2.7.5. Biyopsi: Histopatolojik inceleme için bir meme dokusu veya hücre örneği almayı içeren bir prosedürdür. Meme kanseri tanısını doğrulayabilir ve tümörün tipi, derecesi ve reseptör durumu hakkında bilgi sağlayabilir. Meme biyopsisi, ince iğne aspirasyonu (İİA), core iğne biyopsisi (CNB) veya cerrahi eksizyon gibi farklı teknikler kullanılarak yapılabilir. Biyopsi tekniğinin seçimi, lezyonun boyutu, yeri ve özelliklerinin yanı sıra kaynakların ve uzmanlığın mevcudiyetine bağlıdır (83, 85).

2.2.8. Skorlama ve Evreleme

Skorlama, biyopsi sırasında alınan dokunun histolojik incelemesine dayanmaktadır. Tümör derecesi, anormal tümör hücrelerinin ve dokusunun mikroskop altında nasıl göründüğünü tanımlamaktadır. "Bloom-Richardson" ve "Nottingham" skorlaması, meme kanserini histolojik özelliklere dayalı olarak aynı derecelendirme sistemi için iki isimdir. Sistem ilk olarak 1957'de Bloom ve Richardson tarafından önerildi ve daha sonra 1991'de Bloom–Richardson–Elston skormala (BRE) olarak modifiye edilmiştir. Daha sonra adını Nottingham sistem olarak almıştır (86, 87). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) rehberlerine göre skorlama yapılmaktadır.

Tübül oluşumu: Tübüler veya glandüler yapıları oluşturan tümör dokusunun yüzdesini ifade eder. Tümörün %75'inden fazlası tübül oluşturuyorsa 1 puan, %10-75'i tübül oluşturuyorsa 2 puan, %10'dan azı tübül oluşturuyorsa 3 puan verilmektedir.

Nukleer pleomorfizm: Tümör hücresi çekirdeklerinin boyut ve şeklindeki varyasyon derecesini ifade etmektedir. Çekirdekler küçük ve tekdüze ise 1 puan,

çekirdekler orta derecede büyümüş ve değişken ise 2 puan ve çekirdekler belirgin şekilde büyümüş ve değişken ise 3 puan verilmektedir.

Mitotik sayım: Tümörün en aktif bölgelerinde 10 yüksek güçlü alan (HPF) başına mitotik figürlerin (hücre bölünmesine uğrayan hücreler) sayısını ifade eder. 10 HPF'de 5'ten az mitoz varsa 1, 10 HPF'de 6-10 mitoz varsa 2, 10 HPF'de 10'dan fazla mitoz varsa 3 puan verilmektedir.

Skorlama, 1 puan, hücrelerin %75'inden fazlasının tübül oluşumunda olduğu anlamına gelmektedir. 2 puan, %10 ile %75 arasındadır. Hücrelerin %10'undan azı tübül oluşumunda olduğunda 3 puan kullanılmaktadır. Üç puan (nükleer, mitoz ve tübül oluşumu) daha sonra 3 (1+1+1) ve 9 (3+3+3) arasında bir toplam puan için birleştirililerek histolojik dereceyi oluşturmaktadır. Her kriter için puanlar toplandıktan sonra, 1 (düşük), 2 (orta) veya 3 (yüksek) şeklinde bir final notu elde edilmektedir. Düşük bir derece, düşük agresifliğe sahip iyi farklılaşmış bir tümörü gösterirken, yüksek bir derece, yüksek agresifliğe sahip kötü farklılaşmış bir tümörü göstermektedir (88).

Grade 1: İyi diferansiye veya düşük derecelidir (3, 4 veya 5 puan).

Grade 2: Orta derece diferansiyedir (6 veya 7 puan).

Grade 3: Az diferansiye veya yüksek derecelidir (8 veya 9 puan).

Evreleme, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) açıklamalarına göre yapılan ve dünyaca kabul edilen TNM evrelemesidir. TNM, primer tümör boyutu (T), lenf nodlarının tutulumunu (N) ve uzak metastaz varlığını (M) tanımlayan bir sistemdir. Meme kanserinin TNM evrelemesi, sağkalımı tahmin etmek, tedaviye rehberlik etmek ve sonuçları karşılaştırmak için önemlidir (89). AJCC Versiyon 9 Kanser Evreleme Sistemi'ne göre TNM evrelemesi aşağıda açıklanmıştır (Tablo 4) (90).

Tis = duktal karsinoma in situ veya meme başının tümörsüz Paget hastalığı (tümörlü Paget hastalığı tümör boyutuna göre sınıflandırılır); T1 = tümör ≤ 2 cm; T1mi = tümör ≤ 0,1 cm; T2 = 2 cm < tümör ≤ 5 cm; T3 = tümör > 5 cm; T4 = Meme duvarına ve/veya cilde uzanımı olan ve ülserasyon veya cilt nodülleri veya inflamatuar kanseri olan herhangi bir boyuttaki tümördür.

‡ T1, T1mi'yi içermektedir.

† Lokal lenf nodları (N) sınıflandırılması, farklı tanımları olan klinik (cN) ve patolojik (pN) olarak ikiye ayrılmaktadır.

NX = Yakındaki nodlar değerlendirilemez (örneğin, daha önce çıkarıldığı için); N0 = yakındaki nodlara yayılma yok veya sadece izole tümör hücreleri; N1 = 1-3 ipsilateral hareketli, düşük veya midaksiller nodlara yayılma ve/veya klinik olarak negatif iç meme lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilen metastazlar (pN1); N1mi = mikrometastazlı N1 nodları (yaklaşık 200 hücre > 0,2 mm, ancak hiçbiri > 2 mm); N2 = aşağıdakilerden herhangi biri:

- Klinik muayene ile tespit edilen, sabit veya matlaşmış ipsilateral düşük veya midaksiller nodlara yayılım (cN2)
- Test ile tespit edilen 4-9 aksiller lenf noduna yayılım (pN2)
- Klinik muayene veya görüntüleme ile tespit edilen aksiller nodlara değil, iç meme nodlarına yayılım

N3 = aşağıdakilerden herhangi biri:

- Klinik muayene veya görüntüleme ile tespit edildiği üzere ipsilateral iç meme nodlarına artı aksiller nodlara yayılım
- İnfraklaviküler nodlara yayılım
- Supraklaviküler nodlara yayılım
- ≥ 10 aksiller lenf noduna yayılım
- Klinik olarak negatif iç meme nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile > 3 aksiller lenf noduna yayılım ve mikrometastazlar veya makrometastazlar (pN3)

§ N1, N1mi'yi hariç tutar.

M0 = uzak metastaz yok; M1 = uzak metastaz mevcut.

Tablo 4: AJCC Meme Kanseri Anatomik Evrelemesi

Evre	Tümör	Bölgesel Lenf Nodu/Uzak Metastaz†
0	Tis	N0/M0
IA	T1‡	N0/M0
IB	T0	N1mi/M0
	T1‡	N1mi/M0
IIA	T0	N1§M0
	T1‡	N1§/M0
	T2	N0/M0
IIB	T2	N1/M0
	T3	N0/M0
IIIA	T0	N2/M0
	TI‡	N2/M0
	T2	N2/M0
	T3	N1/M0
	T3	N2/M0
IIIB	T4	N0/M0
	T4	N1/M0
	T4	N2/M0
IIIC	Herhangi bir T	N3/M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N/M1

2.2.9. Tedavi ve Prognoz

Meme kanseri tedavisi tipik olarak cerrahi, radyasyon terapisi, kemoterapi ve hormon tedavisi dahil olmak üzere birkaç farklı yaklaşımın bir kombinasyonunu içermektedir. Spesifik tedavi planı kanserin evresine, tümörün boyutuna, konumuna, yaşa ve genel sağlık durumu gibi diğer bireysel faktörlere bağlıdır. Cerrahi genellikle tedavinin ilk adımıdır ve kanserli dokuyu çıkarmak için lumpektomi veya mastektomi yapılmaktadır. Ameliyattan sonra kalan kanser hücrelerini yok etmek için radyasyon

tedavisi kullanılmaktadır. Vücudun diğer bölgelerine yayılmış kanser hücrelerini hedef almak için kemoterapi ve hormon tedavisi kullanılabilmektedir. Bazı durumlarda hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi gibi diğer tedaviler de kullanılabilmektedir (91).

2.2.9.1. Cerrahi Tedavi: Erken evre meme kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Tümörü ve ilgili lenf nodlarını çıkarmayı amaçlar. Başlıca cerrahi türleri lumpektomi, parsiyel mastektomi veya mastektomidir (92).

Cerrahi, meme kanseri tedavisinde önemli bir role sahiptir. Hastalığın lokal kontrolü için kullanılacak temel yoldur. Aksiller lenf nodu diseksiyonu ve her iki pektoralis kasının eksizyonu ile memeyi çıkaran Halsted'in radikal mastektomisi, sağkalım faydası olmaksızın yüksek morbidite oranı nedeniyle artık önerilmemektedir. Patey'in modifiye radikal mastektomisi önerilmektedir. Derinin büyük bir kısmı ve aksiller lenf nodlarıyla birlikte tüm meme dokusunun çıkarılmasını gerektirmektedir. Pektoralis majör ve minör kasları korumaktadır (83).

Meme kanserli dokuların çıkarılmasını sağlayan meme koruyucu cerrahi (BCS) ve mastektomi olmak üzere iki ana cerrahi prosedür türü vardır.

Kısmi/segmental mastektomi, lumpektomi, geniş lokal eksizyon veya kuadrantektomi olarak da adlandırılan BCS, genellikle onkoplasti teknikleriyle birlikte sağlam meme dokusunun eş zamanlı olarak korunmasıyla kanserli dokunun çıkarılmasını sağlamaktadır. BCS hastalar için oldukça faydalı gibi görünse de bu teknikle tedavi edilenler genellikle tam mastektomiye daha fazla ihtiyaç duyma eğilimi göstermektedirler. Bununla birlikte, BCS kullanımı çoğunlukla önemli ölçüde daha iyi kozmetik sonuçlar, hastanın psikolojik yükünün azalması ve ameliyat sonrası komplikasyonların sayısının azalması ile ilişkilidir (1). BCS, tümörün ve en az 1 cm'lik normal meme dokusunun çıkarılmasını amaçlamaktadır (geniş lokal eksizyon).

Kuadrantektomi, tümörü içeren meme segmentinin tamamının çıkarılmasını içermektedir. Genellikle ayrı bir insizyon yoluyla aksiller temizleme ile birleştirilmektedir.

Lumpektomi, normal meme dokusunun eksizyonu olmaksızın benign bir kitlenin çıkarılmasıdır (83).

Basit mastektomi, aksiller diseksiyon olmadan sadece memenin alınması işlemidir. Bu prosedür, sentinel lenf nodları negatif olan küçük tümörlerde uygulanabilmektedir. Meme rekonstrüksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (83).

Deri koruyucu mastektomi, göğüs kaslarını ve yarayı örtecek kadar deriyi koruyarak memenin yeniden yapılandırılmasını çok daha kolay hale getirir ve aksiller lenf nodlarını korumaktadır.

Meme başı koruyucu mastektomi, cilt koruyucu mastektomi ile aynıdır, ayrıca meme başı ve areola korunmaktadır.

Modifiye radikal mastektomi, göğüs kasları korunur ve bazı aksiller lenf nodları çıkarılmaktadır.

Radikal mastektomi, aksiller lenf nodları ve pektoral kaslar çıkarılmaktadır. Radikal mastektomi, kanser pektoral kası invaze etmediği sürece nadiren yapılmaktadır. İnvaziv kanserli hastalar için, mastektomi ile sağkalım ve nüks oranları, tümörün tamamı çıkarılabildiği sürece meme koruyucu cerrahi artı radyasyon tedavisi uygulanan tedavilerdem önemli ölçüde farklı değildir (93).

Lenf nodu değerlendirmesi: Aksiller prosedürler sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), kısmi veya aksiller lenfadenektomi'dir (ALND) (83, 94). ALND, mümkün olduğunca çok sayıda aksiller nodun çıkarılmasını içeren oldukça kapsamlı bir prosedürdür, özellikle lenfödem olmak üzere yan etkiler yaygındır. Ameliyat öncesi vücut kitle indeksi (BMI $\geq$ 30) yüksek olan hastalarda ve meme kanseri tedavisi sırasında ve sonrasında önemli kilo alımı olanlarda lenfödem riski artmaktadır. Klinik olarak şüpheli nodların biyopsisinde kanser tespit edilmediği sürece ilk olarak SLNB yapılmaktadır. SLNB ile lenfödem riski daha azdır. SLNB aksiller nod tutulumu için ≥% 95 duyarlılığa sahiptir (95).

İpsilateral kolun lenfatik drenajının bozulması genellikle aksiller nodun çıkarılması (ALND veya SLNB) veya radyasyon tedavisinden sonra meydana gelmektedir. Bazen lenfödem nedeniyle önemli ölçüde şişlikle sonuçlanmaktadır. Etkinin büyüklüğü çıkarılan nod sayısıyla kabaca orantılıdır; dolayısıyla SLNB, ALND'ye göre daha az lenfödeme neden olmaktadır. ALND'den sonra yaşam boyu lenfödem riski yaklaşık %25'tir. Bununla birlikte, SLNB ile bile, %6'lık bir yaşam

boyu lenfödem riski vardır. Lenfödem riskini azaltmak için genellikle etkilenen tarafa IV infüzyon vermekten kaçınılmaktadır. Kompresyon giysileri giymek ve etkilenen uzuvlarda enfeksiyonu önlemek (örneğin, bahçe işleri sırasında eldiven giymek) önemlidir. İpsilateral kan basıncı ölçümü ve ven ponksiyonundan kaçınılması da bazen önerilmektedir (96, 97).

Rekonstrüktif prosedürler, protez rekonstrüksiyonu, bazen bir doku genişletici kullanıldıktan sonra bir silikon veya salin implantın yerleştirilmesi ve otolog rekonstrüksiyon, kas flebi transferi (latissimus dorsi, gluteus maximus veya alt rektus abdominis kullanılarak) veya kas içermeyen flep transferi şeklindedir. Meme rekonstrüksiyonu ilk mastektomi veya meme koruyucu cerrahi sırasında veya daha sonra ayrı bir prosedür olarak yapılabilir. Ameliyatın zamanlaması hastanın tercihine ve radyasyon tedavisi gibi adjuvan tedavi ihtiyacına bağlıdır. Bununla birlikte, önce radyasyon tedavisi yapılması, yapılabilecek rekonstrüktif cerrahi türlerini sınırlamaktadır. Meme rekonstrüksiyonunun avantajları arasında mastektomi geçiren hastalarda ruh sağlığının iyileştirilmesi yer almaktadır. Dezavantajları arasında cerrahi komplikasyonlar ve implantların olası uzun vadeli yan etkileri yer almaktadır (98).

Kontralateral profilaktik mastektomi (CPM): Meme kanseri olan bazı kadınlar için bir seçenektir (örneğin, yüksek meme kanseri riski taşıyan genetik mutasyona sahip olanlar). Bir memesinde lobüler karsinoma in situ olan kadınlarda invazif kanserin her iki memede de gelişme olasılığı eşittir. Bu nedenle, bu kadınlar için meme kanseri riskini ortadan kaldırmanın tek yolu bilateral mastektomidir. Bazı kadınlar, özellikle de invaziv meme kanseri gelişme riski yüksek olanlar, bu seçeneği tercih etmektedir. Kontralateral profilaktik mastektominin avantajları, kontralateral meme kanseri riskinde azalma (özellikle ailesinde meme veya over kanser öyküsü olan kadınlarda), kalıtsal genetik mutasyonu (örn. BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu) olan meme kanseri hastalarında ve muhtemelen <50 yaşında tanı alan kadınlarda sağkalımda iyileşme, bazı hastalarda anksiyetede azalma, takip görüntüleme ihtiyacında azalmadır. Dezavantajları ise, cerrahi komplikasyon oranlarında neredeyse iki kat artış, kontralateral memede kanser gelişme riski en yüksek olan hastalar için kontralateral profilaktik mastektomi zorunlu değildir. Yakın gözetim makul bir alternatiftir (99–101).

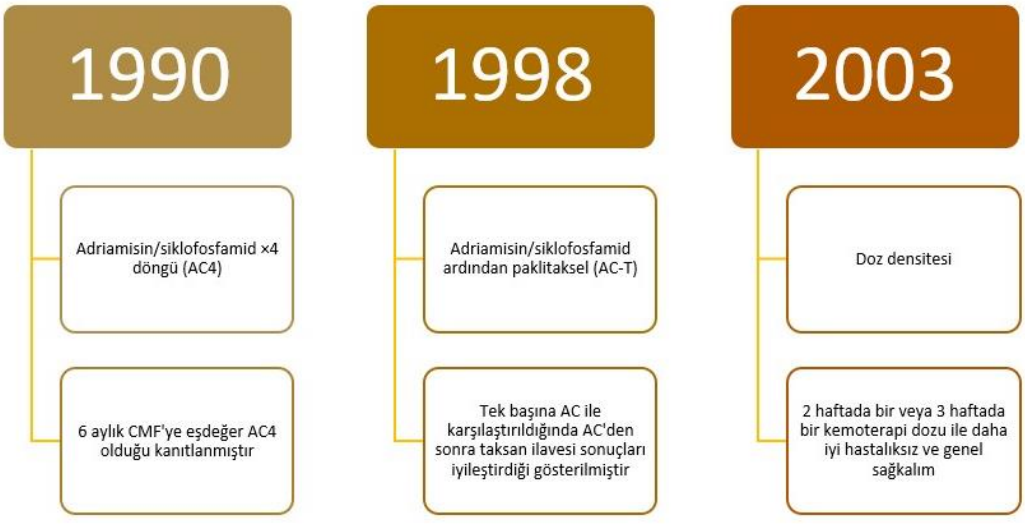
2.2.9.2. Radyoterapi: Radyasyon tedavisinin lokal hastalık kontrolünde önemli bir rolü vardır. Radyasyon tedavisi BCS'yi takip ettiğinde kanser nüksü riski 10 yılda yaklaşık %50 azalır ve meme kanseri ölüm riski 15 yılda neredeyse %20 azaltmaktadır. Genel sağkalımı iyileştirebilir. Bununla birlikte, hastalar 70 yaşın üzerindeyse ve erken ER+ meme kanseri varsa, lumpektomi artı tamoksifene radyasyon tedavisi eklemek gerekli olmayabilir; radyasyon tedavisi eklemek, lokal nüks için mastektomi oranını veya uzak metastaz oluşumunu önemli ölçüde azaltmamaktadır veya sağkalım oranını artırmamaktadır (83, 102). Primer tümör ≥ 5 cm ise, aksiller nod tutulumu varsa ve rezeke edilen dokuda sınırlar kanser açısından pozitif olduğu durumlarda mastektomi sonrası radyasyon tedavisi göğüs duvarında ve lokal lenf nodlarında lokal nüks insidansını önemli ölçüde azaltmaktadır ve genel sağkalımı iyileştirmektedir. Radyasyona maruz kalan ciltte tahriş ve koyulaşma, yorgunluk ve lenfödem, meme kanseri hastalarında uygulanan radyasyon tedavisinin en yaygın yan etkilerinden biridir. Bununla birlikte, radyoterapi hastaların genel sağkalım oranlarının iyileşmesi ve nüks riskinin azalması ile önemli ölçüde ilişkilidir (1).

2.2.9.3. Medikal onkolojik tedaviler: Kemoterapi, hormon tedavisi ve hedefe yönelik tedavi meme kanseri tedavisinde kullanılan sistemik tedavilerdir.

Kemoterapi, meme kanserinin sistemik bir tedavisidir ve neoadjuvan veya adjuvan olabilmektedir (Şekil 10, Şekil 11). En uygun olanın seçimi meme tümörünün özelliklerine göre bireyselleştirilmektedir. Sekonder meme kanserinde de kullanılabilmektedir. Neoadjuvan kemoterapi, lokal olarak ilerlemiş meme kanserinde, inflamatuar meme kanserleri, BCS'ye izin vermek için büyük tümörleri küçültmek için veya daha kötü prognostik moleküler alt tiplere (HER2 veya TNBC) sahip küçük tümörlerde kullanılmaktadır. Prognostik ve yanıtın öngörücü faktörlerini belirlemeye yardımcı olabilir ve intravenöz veya oral olarak sağlanmaktadır. Yüksek evre hastalıkta, ameliyattan önce neoadjuvan kemoterapi başlatılabilir. Günümüzde tedavi, karboplatin, siklofosfamid, 5-florourasil/kapesitabin, taksanlar (paklitaksel, dosetaksel) ve antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin) gibi ilaçların kombine tedavi olarak uygulanmasını içermektedir. Farklı moleküler meme kanseri alt tipleri preoperatif kemoterapiye farklı yanıt verdiğinden, uygun ilacın seçimi büyük önem taşımaktadır. Siklofosfamid, metotreksat ve 5-fluorourasil (CMF) gibi birinci nesil

kemoterapi rejimi 6 aylık bir döngüde kullanılarak 10 ila 15 yıllık bir süre içinde nüks riskinde yüzde 25 azalma sağlanmıştır. Antrasiklinler (doksorubisin veya epirubisin) ve taksanlar gibi daha yeni ajanlar meme kanseri için kullanılan modern rejimlerdir. Adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi için üç ila 6 aylık dönem kullanılır. Erken evre HR+ meme kanserinin tamoksifen ile en az 5 yıl süreyle adjuvan tedavisinin ilk 10 yıl boyunca nüks oranını yaklaşık yarı yarıya azalttığı ve ilk 15 yıl boyunca meme kanseri mortalitesini yaklaşık %30 azalttığı gösterilmiştir.(1, 83). Kemoterapi yorgunluk, mide bulantısı ve kusma, saç dökülmesi, enfeksiyon, anemi ve kanama gibi advers etkilere neden olmaktadır (103).

Adjuvan kemoterapi, Adjuvan kemoterapi meme kanseri için yaygın bir tedavi seçeneğidir. Kalan kanser hücrelerini öldürmek ve nüks riskini azaltmak amacıyla diseksiyon için postoperatif kemoterapi ilaçlarının kullanılmasını içermektedir. Kemoterapi için olağan endikasyonlar, ER/PR negatif, HER2 pozitif, premenopozal bir hastada ER/PR pozitif ve pozitif lenf nodları, ER/PR+ ve HER2- ile yüksek Oncotype Dx skoru, bununla birlikte, çalışmalar lenf nodu tutulumu olmayan birçok küçük (<0,5 ila 1 cm) tümörde (özellikle postmenopozal hastalarda) prognoz zaten iyi olduğu için kemoterapinin gerekli olmadığını göstermiştir (104).



Şekil 10: Meme Kanserinde Modern Neoadjuvan/Adjuvan Kemoterapi Rejimlerinin Gelişimi (3)



Şekil 11: Meme Kanserinde Modern Neoadjuvan/Adjuvan Kemoterapi Rejimlerinin Gelişimi (3)

Hormon tedavisi, ER+ tümörlü hastalarda, özellikle düşük riskli tümörlerde, tipik olarak endokrin tedavisi verilmektedir. Primer meme kanserinin öngörücü genomik testi, hastalarda riski sınıflandırmak ve kombinasyon kemoterapisinin mi yoksa tek başına endokrin tedavisinin mi endike olduğunu belirlemek için kullanılmaktadır. Yaygın prognostik testler, 21 gen rekürrens skoru testi (Oncotype Dx'e dayalı), Amsterdam 70 gen profili (MammaPrint) ve 50 genlik nüks riski skoru (PAM50 tahlili)'dur. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri olan kadınların çoğunda ER+/PR+/HER2- meme kanseri ve negatif aksiller nodlar bulunmaktadır. Bu kadınlarda, 21 gen nüks skoru testinde düşük veya orta skor, kemoterapi artı endokrin tedavisi ve tek başına endokrin tedavisi ile benzer sağkalım oranlarını öngörmektedir. Bu nedenle, meme kanserli kadınların bu alt kümesinde kemoterapi gerekli olmayabilir. Endokrin tedavi (örn. tamoksifen, aromataz inhibitörleri) ile östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonuna bağlanmaktadır. En güçlü hormon reseptör ekspresyonu seviyesinde en yüksektir (105). ER+ meme kanseri olan premenopozal kadınlar için tercih edilen tedavi tipik olarak tamoksifen veya bir aromataz inhibitörü ile birlikte yumurtalık baskılanmasıdır (genellikle bir GnRH agonisti olan leuprolid ile). Postmenopozal kadınlar için bir aromataz inhibitörü tercih edilir. Palbociclib, ribociclib ve abemaciclib gibi CDK 4/6 inhibitörleri de hormon reseptörü pozitif,

HER2-negatif kanserli hastalar için kullanılır. Olaparib, HER2-negatif meme kanseri olan germline BRCA1 ve 2 mutasyonlu hastalarda kullanılmaktadır (106).

HER2'ye yönelik tedavi, Tümör HER2'yi aşırı eksprese ediyorsa (HER2+), anti-HER2 monoklonal antikorlar (trastuzumab, pertuzumab) kullanılabilir. Hümanize edilmiş monoklonal antikor trastuzumabın kemoterapiye eklenmesi önemli fayda sağlamaktadır. Trastuzumab genellikle bir yıl boyunca devam ettirilir, ancak tedavinin optimal süresi bilinmemektedir. Lenf nodları tutulmuşsa, trastuzumaba pertuzumab eklenmesi hastalıksız sağkalımı iyileştirir. Bu iki anti-HER2 ilacının ciddi bir potansiyel yan etkisi kalp ejeksiyon fraksiyonunun azalmasıdır (107, 108).

Erken evre meme kanserinin prognozu oldukça iyidir. Evre 0 ve evre I'in her ikisi de %100 5 yıllık sağkalım oranına sahiptir. Evre II ve evre III meme kanserinin 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla yaklaşık %93 ve %72'dir. Hastalık sistemik olarak yayıldığında prognoz dramatik bir şekilde kötüleşir. Evre IV meme kanseri hastalarının yalnızca %22'si önümüzdeki 5 yıl boyunca hayatta kalmaktadır (83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 30.05.2023 tarih ve 2273 karar numaralı onay alınmasının ardından hastane kayıt sisteminden taranarak geriye dönük (retrospektif) kohort çalışması yapıldı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 2018 ve 2022 yılları arasında 18-99 yaş aralığında meme kanseri ve aksiller metastaz saptanan ve neoadjuvan tedavi alan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Patoloji sonucu aksiller metastaz olmayan hastalar ve tarama sırasında dosyaları eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI

Hastane arşiv kayıt sisteminden mevcut dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan 18-99 yaş aralığında meme kanseri ve aksiller metastaz saptanan ve neoadjuvan tedavi alan 100 hasta retrospektif olarak tarandı. Neoadjuvan kemoterapi sonrası mastektomi / meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu örneklemesi sonrası aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanıp aksillada rezidü tümör kalan ve kalmayan hastaların klinikopatolojik özellikleri karşılaştırılmak üzere hastaların, yaş, AJCC tümör evresi, tümör kadranı, neoadjuvan kemoterapi sonrası yanıtı, tümör tipi, neoadjuvan kemoterapi sonrası tümör boyutu, neoadjuvan kemoterapi sonrası memede rezidü durumu, lenf nodu boyutu ve sayısı, nod evresi, neoadjuvan kemoterapi sonrası lenf nodu durumu, hormon reseptörleri (PR, ER), HER2, Ki-67, dereceleme (grade), moleküler alt tip, tümör evresi, multisentrisite ve menopoz durumları tarandı.

Neoadjuvan tedavi sonrası klinik olarak nod negatif meme kanserli hastalarda rezidüel aksiller lenf nodlarını etmede predispozan olabilecek faktörleri (BMI, menapoz durumu, moleküler alt tip, invaziv kanser patolojisi önceden bilinen hastalarda spesifik olabilecek görüntüleme yöntemi belirlemek) ve bu hastalarda aksiller yaklaşım için klinik bir model geliştirmek çalışmamızın amacını oluşturmaktadır.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sayı (N) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak gösterildi. Normal dağılım olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk analizleri ve histogramlar ile test edildi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin metastatik lenf nodu pozitif veya negatif olma açısından gruplar arasındaki karşılaştırmaları için Ki Kare veya Fisher'ın Kesin Testi kullanıldı. Ki-67 proliferasyon belirteci için "cut-off" değeri Roc curve analizi ve Youden indeksi hesaplaması ile elde edildi. Ki-67 değişkeninin dahil edildiği analizlerde hastalar elde edilen cut-off değerinin altında ve üstünde olanlar olmak üzere göre 2 gruba ayrılmış şekilde değerlendirildi. Neoadjuvan kemoterapi sonrası metastatik lenf nodu olma durumunu etkileyen faktörler için tek değişkenli lojistik regresyon modelleri oluşturuldu. Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan ve klinik olarak da metastatik lenf nodu olma durumu üzerinde etkisi olabileceği düşünülen değişkenler (yaş, çıkarılan lenf nodu sayısı, NAK sonrası memede rezidü tümör varlığı, ER, PR, HER2, Ki-67 belirteci, evre, Grade ve tümör tipi) ile Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli oluşturuldu. Modelde tüm değişkenlerin etkisinin birlikte değerlendirildiği "Enter" metodu kullanıldı. Son modeldeki değişkenler risk oranları (odds ratio - OR) ve %95 güven aralıkları (%95 GA) ile ifade edildi. Analizler IBM SPSS versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 2018-2022 yılları arasında opere edilen meme kanseri ve aksiller metastaz patoloji sonucu olan ve neoadjuvan tedavi alan 100 kadın hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların BMI değerleri verilerde yetersizlik nedeniyle çalışmaya dahil edilememiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması 51,84 ± 10,39 yıl ve medyan yaşı 50,50 (min: 31 – maks:84) yıl olarak bulundu. Neoadjuvan kemoterapi öncesinde AJCC Tümör evreleme sistemindeki primer tümör boyutuna göre hastaların %28'i (n=28) T1, %61'i (n=61) T2, %3 'ü (n=3) T3 ve %8'i (n=8) T4 evresinde idi.

Lenf nodu tutulumuna göre hastaların %37'si (n=37) N0, %38'i (n=38) N1, %9'u (n=9) N1mi, %14'ü (n=14) N2 ve %2'si (n=2) N3 evresinde idi. AJCC meme kanseri klinik anatomik evrelemesine göre hastaların %38'inin (n=38) Evre 1A, %20'sinin (n=20) Evre 1B, %30'unun (n=30) Evre 2A, %6'sının (n=6) Evre 2B, %3'ünün (n=3) Evre 3A ve %3'ünün (n=3) Evre 3B evresinde olduğu görüldü. Histolojik derecelemeye göre bakıldığında hastaların %42'sinin (n=42) rezidü tümörünün olmadığı tam yanıtlı, %20'sinin (n=20) Grade 1, %26'sının (n=26) Grade 2, %12'sinin (n=12) Grade 3 olduğu tespit edildi. Hastaların tümör kadranları incelendiğinde %5'inde (n=5) üst iç, %62'sinde (n=62) üst dış, %17'sinde (n=17) alt iç ve %16'sında (n=16) alt dış kadranda olduğu belirlendi. Hastaların tümör tiplerine bakıldığında %45'inde (n=45) invaziv karsinom, %43 (n=43) invaziv duktal, %6'sında (n=6) invaziv lobüler, %5'inde (n=5) mikst karsinom ve %1'inde (n=1) invaziv papiller karsinom olduğu görüldü. Hastaların kanser moleküler alt tiplerine bakıldığında %14'ünün (n=14) triple negatif, %61'inin (n=61) Luminal A, %11'inin (n=11) Luminal B ve %14'ünün (n=14) HER2-pozitif tipte olduğu bulundu.

Hastaların %45'inin (n=45) menopoza girmiş olduğu, %55'inin (n=55) ise henüz menopoza girmemiş olduğu belirlendi. Hastaların %16'sında (n=16) multisentrisite olduğu, %84'ünde (n=84) olmadığı görüldü. Hastaların hormon reseptör durumlarına bakıldığında %81'inin (n=81) ER pozitif ve %19'unun (n=19) ER negatif, %58'inin (n=58) PR pozitif ve %42'sinin (n=42) PR negatif olduğu görüldü. HER2 durumlarına göre ise %16'sının (n=16) HER2 pozitif ve %84'ünün

(n=84) HER2 negatif olduğu tespit edildi. Hastaların proliferasyon belirteci Ki-67'ye bakıldığında proliferasyon indeksinin ortalaması %22,52 ± 21,5 ve medyan değeri %19,5 (min:1 – maks:90) olduğu belirlendi. NAK sonrası hastaların %23'ünde (n=23) kısmi yanıt görülürken, %77'sinde (n=77) tam yanıt alınmıştı. NAK sonrası hastaların %42'sinde (n=42) memede rezidü tümör görülmezken, %58'inde (n=58) memede rezidü tümör varlığı görüldü.

NAK sonrası memede rezidü tümör görülen hastalarda tümör boyutu ortalama 1,6 ± 1,3 cm (medyan: 1,35, min: 0,01 – maks: 6) olduğu bulundu. Hastalardan çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama 9 ± 5,2 (medyan:10, min:1 – maks:21) iken, metastatik olan lenf nodu sayısının 3,3 ± 3,2 (medyan: 2, min:1 – maks:17) olduğu belirlendi. Ortalama lenf nodu boyutu 1,34 ± 0,65 cm (medyan: 1,20, min:0,20 – maks: 3,5) olduğu tespit edildi. Hastaların %63'ü (n=63) NAK sonrası lenf nodu bakımından pozitif iken, %37'sinin (n=37) negatif olduğu görüldü. Hastaların özellikleri Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterildi (Tablo 5 ve Tablo 6).

Tablo 5: Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

Özellik	**N=100 (%)**	**Özellik**	**N=100 (%)**
AJCC-T Tümör Evresi		**Histolojik Derecelendirme**	
T1	28 (%28)	Rezidü Yok	42 (%42)
T2	61 (%61)	Grade 1	20 (%20)
T3	3 (%3)	Grade 2	26 (%26)
T4	8(%8)	Grade 3	12 (%12)
N Evresi		**Klinik Anatomik Evreleme**	
N0	37 (%37)	Evre 1A	38 (%38)
N1	38 (%38)	Evre 1B	20 (%20)
N1mi	9 (%9)	Evre 2A	30 (%30)
N2	14 (%14)	Evre 2B	6 (%6)
N3	2 (%2)	Evre 3A	3 (%3)
		Evre 3B	3 (%3)
Tümör Kadranı		**Moleküler Alt Tip**	
Üst iç	5 (%5)	Triple negatif	14 (%14)
Üst dış	62 (%62)	Luminal A	61 (%61)
Alt iç	17 (%17)	Luminal B	11 (%11)
Alt dış	16 (%16)	HER2 pozitif	14 (%14)
Tümör Tipi		**Menopoz Durumu**	

İnvaziv karsinom	45 (%45)	Hayır	55 (%55)
İnvaziv duktal karsinom	43 (%43)	Evet	45 (%45)
İnvaziv lobüler karsinom	6 (%6)		
Mikst karsinom	5 (%5)	**Multisentrisite**	
İnvaziv papiller karsinom	1 (%1)	Yok	84 (%84)
		Var	16 (%16)
ER		**PR**	
Negatif	19 (%19)	Negatif	42 (%42)
Pozitif	81 (%81)	Pozitif	58 (%58)
HER2		**NAK Sonrası Yanıt**	
Negatif	84 (%84)	Kısmi yanıt	23 (%23)
Pozitif	16 (%16)	Tam yanıt	77 (%77)
NAK Sonrası Memede Rezidü Tümör		**NAK Sonrası Lenf Nodu**	
Yok	42 (%42)	Negatif	37 (%37)
Var	58 (%58)	Pozitif	63 (%63)

Tablo 6: Hastaların Özellikleri

Özellik	Ort ± ss	Medyan (min-maksimum)
Yaş	51,84 ± 10,39	50,50 (51 – 84)
Ki-67 (%)	22,52 ± 21,5	19,5 (1 – 90)
Tümör Boyutu (cm)	1,6 ± 1,3	1,35 (0,1 – 6)
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	9 ± 5,2	10 (1 – 21)
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	3,3 ± 3,2	2 (1 – 17)
Lenf Nodu Boyutu (cm)	1,34 ± 0,65	1,20 (0,20 – 3,5)

Ort: ortalama, ss: standart sapma.

Hastaların AJCC tümör evrelerine göre NAK sonrası lenf nodu durumları incelendiğinde T1 evresindeki hastaların %39,3'ü (n=11) LN negatif iken, %60,7'si (n=17) LN pozitif idi. T2 evresinde olan hastaların %36,1'inin (n=22) LN negatif ve %63,9'unun (n=39) LN pozitif olduğu belirlendi. T3 evresindeki hastaların %100'ünün (n=3) LN pozitif olduğu ve hiç LN negatif hasta olmadığı görüldü. T4 evresindeki hastaların ise %50'si (n=4) LN negatif ve %50'si (n=4) LN pozitif idi.

Tümör evresi ile LN durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi (Fisher'ın kesin testi ki-kare: 2,104, p=0,581).

Hastaların tümör kadranlarına göre NAK sonrası lenf nodu durumlarına bakıldığında tümör kadranı "üst iç" olan hastaların %20'sinin (n=1) LN negatif iken, %80'inin (n=4) LN pozitif olduğu belirlendi. Tümör kadranı "üst dış" olan hastaların %37,1'inin (n=23) LN negatif, %62,9'unun (n=39) LN pozitif olduğu görüldü. Tümör kadranı "alt iç" olan hastaların %17,6'sı (n=3) LN negatif ve %82,4'ü (n=14) LN pozitif idi. Tümör kadranı "alt dış" olan hastaların ise %62,5'inin (n=10) LN negatif olduğu, %37,5'inin (n=6) LN pozitif olduğu belirlendi. Tümör kadranı ile LN durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (Fisher'ın kesin testi ki-kare: 7,422, p=0,048).

Hastaların NAK sonrası yanıt durumları ile NAK sonrası LN durumları incelendiğinde kısmi yanıt alınan hastaların %26,1'inde (n=6) LN negatif iken, %73,9'unda (n=17) LN pozitif idi. Tam yanıt alınan hastalarda ise %40,3'ünün (n=31) LN negatif, %59,7'sinin (n=46) LN pozitif olduğu tespit edildi. NAK sonrası tedavi yanıtı ile LN pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (ki-kare: 0,979, p=0,323).

Histopatolojik tümör tipine göre LN durumlarıma bakıldığında invaziv karsinom (nst) olanların %51,1'inin (n=23) LN negatif, %48,9'unun (n=22) LN pozitif olduğu görüldü. İnvaziv duktal karsinoma olan hastaların %27,9'u (n=12) LN negatif ve %72,1'i (n=31) LN pozitif idi. İnvaziv lobüler karsinom olan hastaların ise %33,3'ünün (n=2) LN negatif, %66,7'sinin (n=4) LN pozitif olduğu belirlendi. Mikst karsinom (n=5) ve invaziv papiller karsinom (n=1) olan hastaların her iki grupta da tamamı (%100) LN pozitif idi ve bu grupta LN negatif hasta (%0, n=0) bulunmuyordu. Histopatolojik tümör tipi ile LN durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu (Fisher'ın kesin testi ki-kare: 8,493, p=0,045).

NAK sonrası memede rezidü tümör olmayan hastaların %69'u (n=29) LN negatif ve %31'i (n=13) LN pozitif iken, NAK sonrası memede rezidü olan hastaların ise %13,8'i (n=8) LN negatif iken, %86,2'si (n=50) LN pozitifti. NAK sonrası memede rezidü tümör varlığı ile NAK sonrası LN varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (ki-kare: 29,58, p<0,001).

Hastaların hormon reseptör pozitiflik durumuna bakıldığında ER negatif hastaların %63,2'sinde (n=12) LN negatif iken, %36,8'inde (n=7) LN pozitif olduğu; ER pozitif hastaların ise %30,9'unda (n=25) LN negatif iken, %69,1'inde (n=56) LN pozitif olduğu görüldü. ER pozitiflik durumu ile LN durumu arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu bulundu (ki-kare: 5,570, p=0,018). Bir diğer hormon reseptörü olan PR durumuna göre incelendiğinde PR negatif hastaların %57,1'inde (n=24) LN negatif iken, %42,9'unda (n=18) LN negatif olduğu; PR pozitif hastalarda ise %22,4'ünde (n=13) LN negatifken, %77,6'sında (n=45) LN pozitif olduğu tespit edildi. PR pozitiflik durumu ile LN durumu arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu belirlendi (ki-kare: 11,159, p=0,001). Hastaların HER2 pozitifliğine göre LN durumları değerlendirildiğinde HER2 negatif hastaların %31'inin (n=26) LN negatif, %69'unun (n=58) LN pozitif olduğu; HER2 pozitif hastaların ise %68,8'inin (n=11) LN negatif ve %31,3'ünün (n=5) LN pozitif olduğu görüldü. HER2 pozitiflik durumu ile LN durumu arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu tespit edildi (ki-kare: 6,696, p=0,01).

Proliferasyon belirteci olan %Ki-67 değerinin eşik (cut off) değerini belirleyebilmek için ROC eğrisi analizi yapıldı. ROC analizinin sonuçlarına ve Youden indeksi hesaplarına göre %19,5 değeri 0,64 duyarlılık ve 0,73 özgüllük ile eşik değer olarak bulundu (AUC: 0,711, %95 GA: 0,607 – 0,815, p<0,001). Tüm hastaların %50'sinin (n=50) %Ki-67 değeri 19,5'in altında ve %50'sinin (n=50) 19,5'in üzerinde idi. %Ki-67 değeri 19,5'in altında olan hastaların %20'sinin (n=10) LN negatif, %80'inin (n=40) LN pozitif olduğu görülürken, %Ki-67 değeri 19,5'un üzerinde olan hastaların %54'ünün (n=27) LN negatif, %46'sının (n=23) LN pozitif olduğu tespit edildi. %Ki-67 eşik değerine göre ve LN durumlarına göre hastalar arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (ki-kare: 10,982, p=0,001).

Tam yanıtlı rezidü tümör olmayıp Grade'i olmayan hastalarda %64,3'ünün (n=27) LN negatif, %35,7'sinin (n=15) LN pozitif olduğu görüldü. Grade 1 olan hastaların %20'sinin (n=4) LN negatif, %80'inin (n=16) LN pozitif olduğu; Grade 2 olan hastaların %19'unun (n=5) LN negatif, %80,8'inin (n=21) LN pozitif olduğu ve Grade 3 olan hastaların %8,3'ünün (n=1) LN negatif, %91,7'sinin (n=11) LN pozitif olduğu tespit edildi. Hastaların Grade'e göre LN durumları arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (Fisher'ın kesin testi ki-kare: 23,023, p<0,001).

Moleküler alt tipe göre LN durumu bakımından hasta dağılımı incelendiğinde triple negatif olan hastaların %50'si (n=7) LN negatif, %50'si (n=7) LN pozitifken, Luminal A olan hastaların %24,6'sı (n=15) LN negatif ve %75,4'ü (n=46) LN pozitif, Luminal B olan hastaların %34,4'ü (n=4) LN negatif, %63,6'sı (n=7) LN pozitif ve HER2 pozitif olan hastaların %78,6'sı (n=11) LN negatif, %21,4'ü (n=3) LN pozitif olduğu görüldü. Moleküler alt tip ile LN pozitifliği durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu (Fisher'ın kesin testi ki-kare: 15,024, p=0,001).

Hastaların evrelerine göre LN pozitiflik durumları incelendiğinde Evre 1A olan hastaların %68,4'ü (n=26) LN negatif, %31,6'sı (n=12) LN pozitif, Evre 1B olan hastaların %40'ı (n=8) LN negatif, %60'ı (n=12) LN pozitifti. Evre 2A olan hastaların %10'unun (n=3) LN negatif, %90'ının (n=27) LN pozitif ve Evre 2B olan hastaların %100'ünün (n=6) LN pozitif olduğu ve LN negatif hasta bulunmadığı görüldü. Evre 3A (n=3) ve Evre 3B (n=3) grubundaki hastaların da tamamının (%100) LN pozitif olduğu ve LN negatif hasta olmadığı belirlendi. Hastaların evreleri ile LN durumları arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (Fisher'ın kesin testi ki-kare: 31,929, p<0,001).

Multsentrisite durumları ve LN pozitifliği incelendiğinde multisentrisite olmayan hastaların %38,1'inde (n=32) LN negatif, %61,9'unun (n=52) LN pozitif olduğu görüldü. Multsentrisite olan hastalarda ise %31,3'ünün (n=5) LN negatif ve %68,8'inin (n=11) LN pozitif olduğu bulundu. Multsentrisite varlığı ile LN varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (ki-kare:0,056, p=0,812).

Hastaların menopoz durumu ile LN varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde menopoz olan hastaların %33,3'ünde (n=15) LN negatif, %66,7'sinde (n=30) LN pozitif olduğu ve menopoz olmayan hastaların %40'ında (n=22) LN negatif, %60'ında (n=33) LN pozitif olduğu belirlendi. Menopoz durumu ile LN pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (ki-kare:0,229, p=0,632). Hastaların aksiller lenf nodu durumuna göre dağılımı Tablo 7'te gösterildi (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin Aksiller Lenf Nodu Durumuna Göre İncelenmesi

Özellik		N (%) Lenf Nodu Negatif	N (%) Lenf Nodu Pozitif	p
Tümör Evresi	T1	11 (%39,3)	17 (%60,7)	0,581
	T2	22 (%36,1)	39 (%63,9)	
	T3	-	3 (%100)	
	T4	4 (%50)	4 (%50)	
Tümör Kadranı	Üst iç	1 (%20)	4 (%80)	**0,048**
	Üst dış	23 (%37,1)	39 (%62,9)	
	Alt iç	3 (%17,6)	14 (%82,4)	
	Alt dış	10 (%62,5)	6 (%37,5)	
NAK Sonrası Yanıt	Kısmi	6 (%26,1)	17 (%73,9)	0,323
	Tam	31 (%40,3)	46 (%59,7)	
Histopatolojik Tümör Tipi	İnvaziv karsinom (nst)	23 (%51,1)	22 (%48,9)	**0,045**
	İnvaziv duktal karsinom	12 (%27,9)	31 (%72,1)	
	İnvaziv lobüler karsinom	2 (%33,3)	4 (%66,7)	
	Mikst karsinom	-	5 (%100)	
	İnvaziv papiller karsinom	-	1 (%100)	
Memede Rezidü Tümör	Yok	29 (%69)	13 (%31)	**<0,001**
	Var	8 (%13,8)	50 (%86,2)	
ER	Negatif	12 (%63,2)	7 (%36,8)	**0,018**
	Pozitif	25 (%30,9)	56 (%69,1)	
PR	Negatif	24 (%57,1)	18 (%42,9)	**0,001**
	Pozitif	13 (%22,4)	45 (%77,6)	
HER2	Negatif	26 (%31)	58 (%69)	**0,01**
	Pozitif	11 (%68,8)	5 (%31,3)	
Ki-67 (%)	< %19,5	10 (%20)	40 (%80)	**0,001**
	> %19,5	27 (%54)	23 (%46)	
Grade	Rezidü Yok	27 (%64,3)	15 (%35,7)	**<0,001**
	Grade 1	4 (%20)	16 (%80)	
	Grade 2	5 (%19)	251 (%80,8)	
	Grade 3	1 (%8,3)	11 (%91,7)	
Moleküler Alt Tip	Triple negatif	7 (%50)	7 (%50)	**0,001**
	Luminal A	15 (%24,6)	46 (%75,4)	
	Luminal B	4 (%34,4)	7 (%63,6)	
	HER2 pozitif	11 (%478,6)	3 (%21,4)	
Evre	Evre 1A	26 (%68,4)	12 (%31,6)	**<0,001**
	Evre 1B	8 (%40)	12 (%60)	
	Evre 2A	3 (%10)	27 (%90)	
	Evre 2B	-	6 (%100)	

	Evre 3A	-	3 (%100)	
	Evre 3B	-	3 (%100)	
Multisentrisite	Yok	32 (%38,1)	52 (%61,9)	0,812
	Var	5 (%31,3)	11 (%68,8)	
Menopoz	Yok	15 (%33,3)	30 (%66,7)	0,632
	Var	22 (%40)	33 (%60)	

Hastaların LN pozitifliğine göre yaş değerlendirmesi yapıldığında yaş ortalamaları LN negatif olan hastalarda 48,68 ± 9,89 (medyan: 47, min: 31 – maks: 71) iken, LN pozitif olan hastalarda 53,7 ± 10,31 (medyan: 53, min: 38 – maks: 84) olduğu görüldü. LN pozitif ve negatif olan hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,020). NAK sonrası tümör boyutu değerlerine bakıldığında ortalama tümör boyutu LN negatif hastalarda 1,15 ± 0,74 (medyan: 0,9, min: 0,20 – maks: 2,5) cm olduğu, LN pozitif hastalarda ise 1,66 ± 1,31 (medyan: 1,45, min:0,1 – maks: 6) cm olduğu belirlendi. LN negatif ve pozitif hastalarda NAK sonrası tümör boyutları arasında anlamlı bir fark görülmedi (p=0,385). Lenf nodu boyutları incelendiğinde NAK sonrası LN negatif olan hastalarda ortalama 1,32 ± 0,40 (medyan: 1,2, min: 0,80 – maks: 2,00) cm olduğu, LN pozitif hastalarda ise ortalama 1,34 ± 0,68 (medyan: 1,2, min: 0,20 – maks: 3,50) cm olduğu bulundu. LN negatif ve LN pozitif olan hastaların lenf nodu boyutları ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (p=0,877). Çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama değerleri LN negatif hastalarda 6,3 ± 4,86 (medyan: 4, min: 1 – maks: 17) iken, LN pozitif hastalarda 10,6 ± 4,68 (medyan: 10, min: 3 – maks: 21) idi. LN negatif ve pozitif hastalar arasında çıkarılan lenf nodu sayısı bakımından anlamlı bir fark olduğu görüldü (p<0,001). Çıkarılan lenf nodlarından metastatik olan ortalama lenf nodu sayısı 3,27 ± 3,18 (medyan: 2, min: 1 – maks: 17) olduğu belirlendi.

Proliferasyon belirteci olan % Ki-67 değerleri incelendiğinde LN negatif hastalarda ortalama % 32,01 ± 23,78 (medyan: 30, min: 1,5 – maks: 90) iken, LN pozitif olan hastalarda ise 16,94 ± 18 (medyan: 10, min: 1 – maks: 85) olduğu tespit edildi. LN negatif ve pozitif hastalarda arasında ortalama %Ki-67 değerleri bakımından anlamlı bir fark olduğu görüldü (p<0,001). Tablo 8'de gösterildi (Tablo 8).

Tablo 8: Hasta Özelliklerinin Aksiller Lenf Nodu Durumuna Göre İncelenmesi

Özellik	Lenf Nodu Negatif		Lenf Nodu Pozitif		p
	Ort ± ss	Medyan (min-maks)	Ort ± ss	Medyan (min-maks)	
Yaş	48,68 ± 9,89	47 (31 – 71)	53,7 ± 10,31	53 (38 – 84)	**0,020**
NAK Sonrası Tümör Boyutu (cm)	1,15 ± 0,74	0,9 (0,20 – 2,5)	1,66 ± 1,31	1,45 (0,1 – 6)	0,385
Lenf Nodu Boyutu (cm)	1,32 ± 0,40	1,2 (0,8 – 2,0)	1,34 ± 0,68	1,2 (0,2 – 3,5)	0,877
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	6,3 ± 4,86	4 (1 – 17)	10,6 ± 4,68	10 (3 – 21)	**<0,001**
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	-	-	3,27 ± 3,18	2 (1 – 17)	-
Ki-67 (%)	32,01 ± 23,78	30 (1,5 – 90)	16,94 ± 18	10 (1 – 85)	**<0,001**

Ort: ortalama, ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Çalışmadaki hastalarda tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre metastatik lenf nodu olma durumuna etki edebileceği düşünülen prognostik faktörler Tablo 9'da gösterildi (Tablo 9).

Tablo 9: Metastatik Lenf Nodu Varlığı İçin Yapılan Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	OR	%95 Güven Aralığı	p
Yaş	1,053	1,007 – 1,102	0,023
Çıkarılan lenf nodu sayısı	1,215	1,098 – 1,344	p<0,001
Tümör Tipi			
İnvaziv karsinom (nst)	Ref		
İnvaziv duktal karsinom	2,701	1,113 – 6,553	0,028
NAK Sonrası Memede Rezidü Tümör			
Yok	Ref		
Var	13,942	5,168 – 37,614	p<0,001
Hormon Profili			
ER (-)	Ref		
ER (+)	3,84	1,351 – 10,914	0,012
PR (-)	Ref		
PR (+)	4,615	1,936 – 11,000	0,001
HER2 durumu			
HER2 (+)	Ref		
HER2 (-)	4,908	1,548 – 15,560	0,007
Ki-67			

> %19,5	Ref		
< %19,5	4,696	1,931 – 11,418	0,001
Grade			
Rezidü yok	Ref		
Grade 1	7,20	2,033 – 25,496	0,002
Grade 2	7,56	2,336 – 24,157	0,001
Grade 3	19,80	2,324 – 168,661	0,006
Evre			
Evre 1A	Ref		
Evre 1B	3,25	1,054 – 10,022	0,04
Evre 2A	19,5	4,930 – 77,124	p<0,001

Ref: referans, OR: risk oranı (odds ratio), %95 GA: %95 güven aralığı.

Tek değişkenli regresyon analizine göre NAK sonrası metastatik lenf nodu olma durumunun yaşın ilerlemesi ile birlikte 1,053 kat arttığı tespit edildi [OR: 1,053, %95 GA (1,007 – 1,102), p=0,023]. Çıkarılan lenf nodu sayısının artması ile birlikte metastatik lenf nodu görülme riskinin 1,2 kat arttığı bulundu [OR: 1,215, %95 GA (1,098 – 1,344), p<0,001]. NAK sonrası memede rezidü tümör olan hastalarda olmayanlara göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riskinin 13,94 kat daha fazla olduğu belirlendi [OR: 13,942, %95 GA (5,168 – 37,614), p<0,001]. AJCC tümör evresinin (T1, T2, T3, T4) ve tümör kadranı bölgesinin NAK sonrası metastatik lenf nodu olma durumuna anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (p>0,05).

Tümör tipi invaziv duktal karsinom olan hastalarda, tümör tipi invaziv karsinom (nst) olan hastalara göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riski 2,7 kat daha yüksek olduğu bulundu [OR: 2,701, %95 GA (1,113 – 6,553), p=0,028].

NAK sonrası tümör boyutunun ve lenf nodu boyutunun, NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (p>0,05).

Hastaların hormon profiline bakıldığında ER pozitif hastalarda NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riskinin ER negatif olanlara göre 3,8 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [OR: 3,84, %95 GA (1,351 – 10,914), p=0,012]. PR pozitif hastalarda da PR negatif hastalara göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riskinin 4,62 kat daha fazla olduğu bulundu [OR: 4,615, %95 GA (1,936 – 11,000), p=0,001]. Hastaların HER2 pozitiflik durumlarına bakıldığında ise HER2 negatif olan hastalarda, HER2 pozitif olan hastalara göre NAK sonrası metastatik lenf nodu

görülme riski 4,9 kat daha yüksek bulundu [OR: 4,908, %95 GA (1,548 – 15,560), p=0,007].

NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riskinin, % Ki-67 proliferasyon belirteci değerleri % 19,5'in altında (< %19,5) olan hastalarda, % 19,5'in üzerinde (> %19,5) olanlara göre 4,7 kat daha fazla olduğu tespit edildi [OR: 4,696, %95 GA (1,931 – 11,418), p=0,001]. Tam yanıtla rezidü tümör olmayıp Grade'i olmayan hastalara göre karşılaştırıldığında NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riski Grade 1 olan hastalarda 7,2 kat [OR: 7,2, %95 GA (2,033 – 25,496), p=0,002], Grade 2 olan hastalarda 7,6 kat [OR: 7,56, %95 GA (2,336 – 24,157), p=0,001] ve Grade 3 olan hastalarda 19,8 kat [OR: 19,8, %95 GA (2,324 – 168,661), p=0,006] daha yüksek bulundu. Moleküler alt tipin NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riski üzerinde anlamlı bir etkisi görülmedi (p>0,05). Evre 1B ve Evre 2A olan hastalarda NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riskinin Evre 1A olan hastalara göre sırasıyla 3,3 kat [OR: 3,25, %95 GA (1,054 – 10,022), p=0,04] ve 19,5 kat [OR: 19,5, %95 GA (4,930 – 77,124), p<0,001] daha yüksek olduğu tespit edildi. Multisentrisite ve menopoz olma durumlarının NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riski üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlendi (p>0,05).

Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan ve klinik olarak da metastatik lenf nodu görülme olasılığı üzerinde etkisi olabilecek değişkenler (yaş, tümör tipi, evre, grade, çıkarılan lenf nodu sayısı, ER pozitifliği, PR pozitifliği, HER2 pozitifliği, Ki-67 belirteci ve memede rezidü tümör durumu) ile çok değişkenli lojistik regresyon modeli (Enter metodu ile) oluşturuldu. Bu modelde bağımsız değişkenler dahil edilmeden önceki başlangıç -2 Log Olasılık Değeri (-2 Log likelihood) 131,795 iken, değişkenlerimizi dahil ettikten sonra son modelde bu değer 42,061'e kadar düşmüştür. Ayrıca Nagelkerke R2 değeri 0,81 olarak bulundu ve bu da modeldeki bağımsız değişkenlerimizin tamamının bağımlı değişkenimiz olan NAK sonrası metastatik lenf nodu pozitifliği görülme durumunun %81'ini açıklayabildiğini ve başarılı bir model olduğunu göstermektedir (R2=0,81). Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde metastatik lenf nodu görülme olasılığı üzerindeki etkili olabilecek değişkenler Tablo 10 ve Şekil 12'de gösterildi (Tablo 10 ve Şekil 12).

Tablo 10: Metastatik Lenf Nodu Görülme Riski İçin Yapılan Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeldeki (Enter Yöntemi) Bağımsız Değişkenler İçin Risk Oranları, %95 Güven Aralıkları ve p Değerleri

Değişkenler	OR	%95 GA	p
Yaş	0,994	0,914 – 1,081	0,892
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	1,077	0,893 – 1,298	0,438
NAK sonrası memede rezidü tümör			
Yok	Ref		
Var	**766,78**	**14,416 – 40.785,926**	**0,001**
ER			
Negatif	Ref		
Pozitif	55,802	0,675 – 4.612,355	0,074
PR			
Negatif	Ref		
Pozitif	**18,640**	**1,411 – 246,320**	**0,026**
HER2			
Pozitif	Ref		
Negatif	12,343	0,443 – 344,207	0,139
Ki-67 (%)			
> 19,5	Ref		
< 19,5	**9,857**	**1,131 – 85,895**	**0,038**
Tümör Tipi			
Diğer	Ref		
İnvaziv karsinom	**24,174**	**0,970 – 602,586**	**0,05**
İnvaziv duktal karsinom	3,751	0,273 – 51,572	0,323
Evre			
Evre 1	Ref		
Evre 2	**838,31**	**5,231 – 134.352,37**	**0,009**
Evre 3	1,513e+11	0,00 – .	0,998
Grade			
Rezidü Yok	Ref		
Grade 1	**0,004**	**0,00 – 0,358**	**0,016**
Grade 2	0,031	0,001 – 1,541	0,081
Grade 3	0,463	0,004 – 60,546	0,757

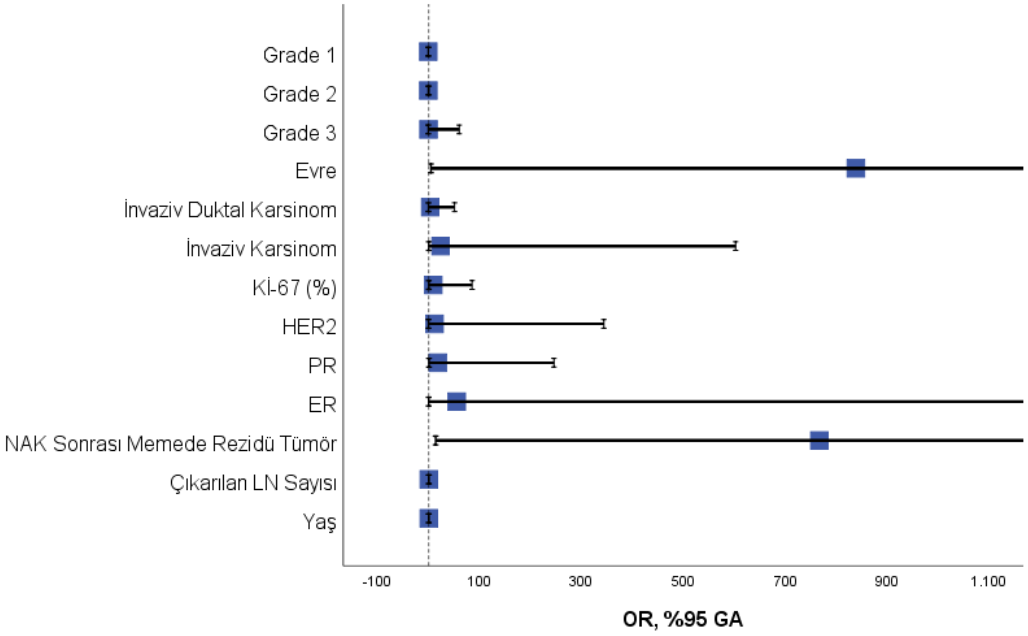
Ref: referans değer, OR: risk oranı (odds ratio), %95 GA: %95 güven aralığı

Çok değişkenli lojistik regresyon modeline göre; yaşın ve çıkarılan lenf nodu sayısının, NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (sırasıyla p=0,892 ve p=0,438). NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının NAK sonrası memede rezidü tümör olan hastalarda, olmayanlara göre 766,8 kat yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi [OR: 766,78, %95 GA (14,416 – 40.785,93), p=0,001]. ER pozitif hastalarda

ER negatif hastalara göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme ihtimalinin 55,8 kat daha fazla olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu [OR: 55,802, %95 GA (0,675 – 4.612,355), p=0,074]. PR pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının 18,64 kat daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü [OR: 18,64, %95 GA (1,411 – 246,32), p=0,026].

NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının HER2 negatif hastalarda, HER2 pozitif hastalara göre 12,34 kat daha fazla olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi [OR: 12,343, %95 GA (0,443 – 344,207), p=0,139]. Ki-67 proliferasyon belirteci %19,5'in altında (<%19,5) olan hastalarda NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının, %19,5'in üzerinde olanlara göre 9,86 kat daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü [OR: 9,857, %95 GA (1,131 – 85,895), p=0,038].

İnvaziv karsinomlarda "invaziv lobüler karsinom, mikst karsinom ve invaziv papiller karsinom"dan oluşan diğer grubuna göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının 24,17 kat daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu [OR: 24,174, %95 GA (0,97 – 602,586), p=0,05]. NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının Evre 2 olan hastalarda, Evre 1 olan hastalara göre 838,3 kat daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi [OR: 838,31, %95 GA (5,231 – 134.352,37), p=0,009]. Grade 1 olan hastalarda NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının tam yanıtlı rezidü tümörü olmayıp Grade'i olmayan hastalara göre %99,6 daha az olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi [OR: 0,004, %95 GA (0,000 – 0,358), p=0,016].



Şekil 12: Metastatik Lenf Nodu Görülme Riski İçin Yapılan Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeldeki (Enter Yöntemi) Bağımsız Değişkenler İçin Risk Oranları ve %95 Güven Aralıkları.

5. TARTIŞMA

Neoadjuvan sistematik tedavi, lokal olarak ilerlemiş meme kanserleri tedavisi için kabul görmüş iyi bir tedavi yöntemi olarak gelişmiş ve giderek erken evre meme kanserlerinde kullanılmaya başlanmıştır (109). Bu tedavi, tümörün boyutunu azaltabilir ve bu sayede başarılı meme koruyucu cerrahi (MCC) yapma şansını arttırabilir ve tedavi yanıtını değerlendirmek için prognostik bilgi sağlayabilmektedir (110). Tümörleri küçültmeyi veya cerrahiye uygun hale getirmeyi amaçlayan neoadjuvan kemoterapi, meme kanseri tedavisinde kritik bir terapötik strateji olduğu bilinmektedir. Ancak, bu tedaviden sonra lenf nodlarında kalan malignitenin tespit edilmesinde klinik ve patolojik sorunlar ortaya çıkabilmektedir (111).

Yaptığımız çalışmanın amacını, neoadjuvan tedavi sonrası klinik olarak nod negatif meme kanserli hastalarda rezidüel aksiller LN'larını tahmin etmede predispozan olabilecek faktörleri (BMI, menapoz durumu, moleküler alt tip, invaziv kanser patolojisi önceden bilinen hastalarda spesifik olabilecek görüntüleme yöntemi belirlemek) ve bu hastalarda aksiller yaklaşım için klinik bir model geliştirme olarak belirledik ve bu doğrultuda hastaların AJCC tümör evrelerine göre NAK sonrası lenf nodu durumları incelendiğinde T1 evresindeki hastaların %39,3'ü (n=11) LN negatif iken, %60,7'si (n=17) LN pozitif idi. T2 evresinde olan hastaların %36,1'inin (n=22) LN negatif ve %63,9'unun (n=39) LN pozitif olduğu belirlendi. T3 evresindeki hastaların %100'ünün (n=3) LN pozitif olduğu ve hiç LN negatif hasta olmadığı görüldü. T4 evresindeki hastaların ise %50'si (n=4) LN negatif ve %50'si (n=4) LN pozitif idi. Tümör evresi ile LN durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi (Fisher'ın kesin testi ki-kare: 2,104, p=0,581). AJCC tümör evresinin (T1, T2, T3, T4) ve tümör kadranı bölgesinin NAK sonrası metastatik lenf nodu olma durumuna anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ($p>0,05$). Yapılan çalışmalara bakıldığında meme kanseri Evre I'den Evre IV'e ilerledikçe lenf nodu tutulumu olasılığı da artmaktadır (112). Ancak bireysel vakaların değişebileceğini ve tüm meme kanserlerinin bu modeli takip etmeyeceğini unutmamak önem taşımaktadır. Evreleme sistemi, tedavi kararlarına rehberlik etmeye yardımcı olur ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının hastalığın boyutu hakkında iletişim kurmaları için ortak bir dil sağlamaktadır. Neoadjuvan kemoterapinin ana klinik hedefi tümörün boyutunu

küçültmek ve cerrahi müdahaleyi en üst düzeye çıkarmaktır. Bununla birlikte, lenf nodu tümörünün beklendiği gibi yanıt vermediği durumlar olabilmekte ve bu da tedavinin etkinliğini belirlemeyi zorlaştırmaktadır.

Meme kanseri hastalarının ilk kez NAK aldığı durumlarda, Chang ve arkadaşlarının retrospektif araştırmasının bulgularına göre, tümörün yeri sağkalımı etkilemektedir (113). Geçmiş klinik denemelerin aksine, yapılan başka bir çalışmada ana odak noktası NAK ortamındaki üç önemli kadranı değerlendirmişler ve alt iç/merkezi kadrant kanserlerinin, dış ve üst iç kadrant tümörlerine göre (DFS, DMFS ve OS açısından) daha kötü bir prognoza sahip olduğunu göstermişlerdir (114). Tümör lokasyonu, meme kanseri için en tartışmalı prognostik belirtilerden biri olduğu bilinmektedir. Birçok terapötik denemede, tümör lokasyonunun prognostik önemi değişen derecelerde araştırılmıştır. Jing Bao ve iş arkadaşları, 305,443 hastanın oluşturduğu bir kohort temel alınarak yaptıkları bir SEER tabanlı klinik retrospektif analizde, sol merkezi kadranın her iki tarafında alt dış kadranda tümörü olan hastaların nüks olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (115). Başka bir çalışmada, Hwang KT'nin yaptığı çalışmada, lenf nodu negatif hastalar için, kemoterapi almayan hastaların alt grubunda, alt iç kadrant diğer primer tümör bölgelerine göre daha kötü bir genel sağkalımla ilişkilendirilmiştir (116). Bizim çalışmamızda, hastaların tümör kadranlarına göre NAK sonrası lenf nodu durumlarına bakıldığında tümör kadranı "üst iç" olan hastaların %20'sinin (n=1) LN negatif iken, %80'inin (n=4) LN pozitif olduğu belirlendi. Tümör kadranı "üst dış" olan hastaların %37,1'inin (n=23) LN negatif, %62,9'unun (n=39) LN pozitif olduğu görüldü. Tümör kadranı "alt iç" olan hastaların %17,6'sı (n=3) LN negatif ve %82,4'ü (n=14) LN pozitif idi. Tümör kadranı "alt dış" olan hastaların ise %62,5'inin (n=10) LN negatif olduğu, %37,5'inin (n=6) LN pozitif olduğu belirlendi. Tümör kadranı ile LN durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (Fisher'ın kesin testi ki-kare: 7,422, p=0,048). Sonuçlar oldukça önemli ve tedavi planlaması açısından değerlendirilmesi gereken bir nokta olarak görülmektedir. Tümörün konumu ile lenf nodu durumu arasında anlamlı bir ilişki olması, tedavi seçeneklerini belirlerken dikkate alınması gereken kritik bir faktör olarak yorumlanmaktadır. Bu durumda, özellikle lenf nodu çalışmamızdaki gibi pozitifliği söz konusu olduğunda, tedavi yaklaşımının belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Eğer tümör, özellikle alt iç/merkezi kadranda bulunuyorsa ve lenf nodlarına

yayılmışsa, bu durum daha agresif bir tedavi planlamasını gerektirebilmektedir. Ayrıca, bu tür ilişkileri göz önünde bulundurarak hastanın prognozu hakkında daha hassas bir tahmin yapılabilmektedir. Bu nedenle, hasta için en etkili ve en uygun tedavi seçeneklerini belirlerken tümörün konumu ve lenf nodu durumu gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması kritik öneme sahiptir.

Yaptığımız çalışmada hastaların NAK sonrası yanıt durumları ile NAK sonrası LN durumları incelendiğinde kısmi yanıt alınan hastaların %26,1'inde (n=6) LN negatif iken, %73,9'unda (n=17) LN pozitif idi. Tam yanıt alınan hastalarda ise %40,3'ünün (n=31) LN negatif, %59,7'sinin (n=46) LN pozitif olduğu tespit edildi. NAK sonrası tedavi yanıtı ile LN pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (ki-kare: 0,979, p=0,323). Farklı çalışmalara bakıldığında meme kanseri hastalarının neoadjuvan kemoterapi (NAK) sonrası yanıt durumları ile NAK sonrası lenf nodu durumları arasında bir ilişki olabilmektedir (117). NAK'ye olumlu bir yanıt, NAK sonrası daha iyi bir lenf nodu durumu ile ilişkilendirilebilir ve bu da potansiyel olarak daha başarılı bir tedavi sonucuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, bireysel vakaların farklılık gösterebileceğini ve her hastanın tedaviye verdiği yanıtın vaka bazında değerlendirilmesi gerektiğini unutmamak gerekmektedir. Meme kanseri hastalarının neoadjuvan kemoterapi (NAK) sonrası yanıt durumları ile NAK sonrası lenf nodu durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması, kemoterapinin tümör boyutunu azaltmadaki etkinliğinin lenf nodlarında kanser hücrelerinin varlığı veya yokluğu ile doğrudan ilişkili olmayabileceği anlamına gelmektedir. Bu durum tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinin yalnızca primer tümörün NAK'ye verdiği yanıta dayanmaması gerektiğini düşündürmektedir. Bunun yerine, hastalığın tam kapsamını belirlemek için lenf nodu durumu da ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Doğrudan bir ilişkinin olmaması, tedaviye yanıtı başka faktörlerin etkiliyor olabileceğini gösterebilmektedir. Bunlar tümör biyolojisi, genetik belirteçler veya hastaya özgü özellikleri içerebilmektedir. Ayrıca bu durum bireyselleştirilmiş tedavi planlarının önemini pekiştirmektedir. Her hastanın durumu hem primer tümörün yanıtı hem de lenf nodu durumu dikkate alınarak dikkatle değerlendirilmelidir. Doğrudan bir korelasyon olmadığı göz önüne alındığında hem primer tümörün hem de lenf nodlarının düzenli olarak izlenmesi ve takip edilmesi önemini korumaktadır. Bu, herhangi bir potansiyel nüks veya metastazın tespit edilmesine yardımcı olabilmektedir.

Aynı zamanda meme kanseri, çeşitli histopatolojik tümör tipleri ve lenf nodu etkilenimi ile karmaşık bir hastalıktır (118). IDC-NST tedavisi görmüş 691 hastadan elde edilen histolojik preparatlardan oluşturulan bir çalışmada özel bir türü olmayan invaziv duktal meme kanserinin vakaların %60'tan fazlasını oluşturduğu görülmüş olup, tümörlerin en büyük yüzdesi G2 (%53,96) ve G3 (%28,98) olarak sınıflandırılmıştır. Lenf nodu tutulumunun görülme sıklığı da değerlendirilerek IDC-NST tümörlerinin %45,44'ünde lenf nodu metastazı bulunmadığı belirlenmiştir. IDC-NST'nin histopatolojik analizinde, lenf nodu metastazının varlığı ile histolojik kötü huyluluk derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterilmiştir (N0/G1-G3 p = 0,0103; N1A/G1-G3 p = 0,0498; N1B/G1-G3 p<0,001; N3/G1-G3 p=0,0027; N4/G1-G3 p <0,001). Meme kanserinin en yaygın histolojik türünün özel bir türü olmayan invaziv duktal karsinom (IDC-NST) olduğunu göstermiştir; IDC-NST hastalarında lenf nodu tutulumu durumu ile histolojik kötü huyluluk derecesi veya tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar gösterilmiştir (119). Biz yaptığımız çalışmada, histopatolojik tümör tipine göre LN durumlarıma bakıldığında invaziv karsinom (nst) olanların %51,1'inin (n=23) LN negatif, %48,9'unun (n=22) LN pozitif olduğu görüldü. İnvaziv duktal karsinoma olan hastaların %27,9'u (n=12) LN negatif ve %72,1'i (n=31) LN pozitif idi. İnvaziv lobüler karsinom olan hastaların ise %33,3'ünün (n=2) LN negatif, %66,7'sinin (n=4) LN pozitif olduğu belirlendi. Mikst karsinom (n=5) ve invaziv papiller karsinom (n=1) olan hastaların her iki grupta da tamamı (%100) LN pozitif idi ve bu grupta LN negatif hasta (%0, n=0) bulunmuyordu. Histopatolojik tümör tipi ile LN durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu (Fisher'ın kesin testi ki-kare: 8,493, p=0,045). Tümör tipi invaziv duktal karsinom olan hastalarda, tümör tipi invaziv karsinom (nst) olan hastalara göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riski 2,7 kat daha yüksek olduğu bulundu [OR: 2,701, %95 GA (1,113 – 6,553), p=0,028]. Meme kanserinde histopatolojik tümör tipi ile lenf nodu durumu arasındaki ilişki değişebilir. Genel olarak, invaziv lobüler karsinom (ILC) gibi belirli histopatolojik tipler, invaziv duktal karsinom (IDC) ile karşılaştırıldığında lenf nodu etkilenimine daha yatkın olabilir. Bununla birlikte, lenf nodu etkilenimi meme kanserinin herhangi bir histopatolojik tipinde olabilir. Lenf nodu etkileniminin varlığı, meme kanserinde önemli bir

prognostik faktördür. Bu, hastalığın ilerleme riskinin daha yüksek olduğunu gösterir ve adjuvan kemoterapi veya hedefe yönelik terapi gibi tedavi kararlarını etkileyebilir.

Bunun yanında meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapi (NAK) sonrası memede rezidüel tümör varlığı, NAK sonrası lenf nodu (LN) varlığı ile ilişkili olabilmektedir. Çeşitli çalışmalar bu ilişkiyi ve bunun prognoz ve tedavi sonuçları üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Araştırmalar, NAK sonrası memede rezidüel tümör varlığının daha yüksek rezidüel lenf nodu hastalığı olasılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Başka bir deyişle, NAK'tan sonra memede hala tümör varsa, lenf nodu tutulumu bulma şansı da daha yüksek olduğu bilinmektedir (120). 2023'te yayınlanan bir çalışmada, NAK sonrası rezidüel lenf nodu hastalığının memede rezidüel tümör ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur (p <0,001). Bu, memede rezidüel tümör varlığının, rezidüel lenf nodu hastalığı olasılığının bir göstergesi olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir (121). Bizim çalışmamızda yapılan çalışmalarla aynı doğrultuda NAK sonrası memede rezidü tümör olmayan hastaların %69'u (n=29) LN negatif ve %31'i (n=13) LN pozitif iken, NAK sonrası memede rezidü olan hastaların ise %13,8'i (n=8) LN negatif iken, %86,2'si (n=50) LN pozitifti. NAK sonrası memede rezidü tümör varlığı ile NAK sonrası LN varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (ki-kare: 29,58, p<0,001). NAK sonrası memede rezidü tümör olan hastalarda olmayanlara göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riskinin 13,94 kat daha fazla olduğu belirlendi [OR: 13,942, %95 GA (5,168 – 37,614), p<0,001]. Araştırmalar, NAK sonrası memede rezidü tümör varlığının daha yüksek rezidü lenf nodu hastalığı olasılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Başka bir deyişle, NAK'tan sonra memede hala tümör varsa, lenf nodu tutulumu bulma şansı da daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası meme ve lenf rezidüel tümörün varlığı, ileri tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde etkili olabilmektedir. Eğer neoadjuvan kemoterapi sonrası meme ve lenf nodlarında rezidüel tümör saptanırsa, cerrahi, radyasyon terapisi veya hedefe yönelik tedaviler gibi ek tedavilerin düşünülmesi, nüks riskini daha da azaltmak ve sonuçları iyileştirmek için önemli olabilmektedir.

Meme kanserinin lenf nodu ile hastaların reseptör durumlarına bakıldığında yapılan bir çalışmada, ortalama 72,0 aylık takip süresiyle çalışmaları için 305.443 hasta kullanılmış ve merkezi kısımda yer alan tümörler ileri yaş, erken tanı yılı, artan

tümör boyutu, artan LN tutulumu, ER pozitifliği, PgR pozitifliği ve azalmış radyoterapi ile korele olduğu bulunmuştur (115). Yapılan farklı bir çalışmada; meme kanserlerinin östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER-2/neu reaktivite paternlerini histolojik derece, tümör boyutu ve lenf nodu metastazı ile korelasyon içinde değerlendirilmiştir ve ER ve PR sırasıyla %32,7 ve %25,3'ünde pozitif olduğu. HER-2/neu %24,7'sinde pozitif (3+) olduğu bulunmuştur. Yaş arttıkça ER pozitifliği artmakta ve HER-2/neu pozitifliği azalmakta olduğu belirtilmiştir. ER ve PR ekspresyonu HER-2/neu pozitif tümörlerde HER-2/neu negatif tümörlere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (ER %83,8'e karşı %69,8; PR %91,9'a karşı %77,8). HER-2/neu pozitif tümörlerde, yüksek dereceli tümörlerde ER ve PR ekspresyonu orta dereceli tümörlere kıyasla anlamlı ölçüde azaldığı belirtilmiştir (ER %5,6'ya karşı %10,5; PR %0'a karşı %5,3). HER-2/neu pozitif, büyük boyutlu tümörlerde ER ekspresyonu da küçük tümörlere kıyasla anlamlı şekilde azaldığı ortaya konmuştur (ER %6,3'e karşı 11,8). Bu çalışmada meme kanserlerinde ER ve PR ekspresyonu yayınlanmış uluslararası verilerle karşılaştırılabilir bulunmuştur, ancak HER-2/neu ekspresyonu sıklığı daha yüksek olduğu bildirilmiştir (122).

Bizim yaptığımız çalışmada yapılan çalışmalarla korele olarak hastaların hormon reseptör pozitiflik durumuna bakıldığında ER negatif hastaların %63,2'sinde (n=12) LN negatif iken, %36,8'inde (n=7) LN pozitif olduğu; ER pozitif hastaların ise %30,9'unda (n=25) LN negatif iken, %69,1'inde LN pozitif olduğu görüldü. ER pozitiflik durumu ile LN durumu arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu bulundu (ki-kare: 5,570, p=0,018). Hastaların hormon profiline bakıldığında ER pozitif hastalarda NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riskinin ER negatif olanlara göre 3,8 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [OR: 3,84, %95 GA (1,351 – 10,914), p=0,012]. Bir diğer hormon reseptörü olan PR durumuna göre incelendiğinde PR negatif hastaların %57,1'inde (n=24) LN negatif iken, %42,9'unda (n=18) LN negatif olduğu; PR pozitif hastalarda ise %22,4'ünde (n=13) LN negatifken, %77,6'sında (n=45) LN pozitif olduğu tespit edildi. PR pozitiflik durumu ile LN durumu arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu belirlendi (ki-kare: 11,159, p=0,001). PR pozitif hastalarda da PR negatif hastalara göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riskinin 4,62 kat daha fazla olduğu bulundu [OR: 4,615, %95 GA (1,936 – 11,000), p=0,001]. Hastaların HER2

pozitiflik durumlarına bakıldığında ise HER2 negatif olan hastalarda, HER2 pozitif olan hastalara göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme riski 4,9 kat daha yüksek bulundu [OR: 4,908, %95 GA (1,548 – 15,560), p=0,007]. Hastaların HER2 pozitifliğine göre LN durumları değerlendirildiğinde HER2 negatif hastaların %31'inin (n=26) LN negatif, %69'unun (n=58) LN pozitif olduğu; HER2 pozitif hastaların ise %68,8'inin (n=11) LN negatif ve %31,3'ünün (n=5) LN pozitif olduğu görüldü. HER2 pozitiflik durumu ile LN durumu arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu tespit edildi (ki-kare: 6,696, p=0,01).

Çalışmalar, hormon reseptör durumunun lenf nodu tutulumu olasılığını etkileyebileceğini göstermiştir. Hormon reseptörü pozitif tümörlerin, hormon reseptörü negatif tümörlere kıyasla lenf nodlarına yayılma olasılığı daha düşük olabilmektedir. Hormon reseptör durumu, diğer faktörlerle birlikte ameliyatın kapsamına ilişkin kararları etkileyebilir. Örneğin hormon reseptörü pozitif ve lenf nodu negatif tümörlerde meme koruyucu cerrahi uygun bir seçenek olabilmektedir. Kemoterapi gibi adjuvan tedavilere olan ihtiyacı belirlerken hormon reseptör durumu dikkate alınmaktadır. Hormon reseptörü pozitif tümörlerin tekrarlama olasılığı daha düşük olabilir ve bu da ek tedavilerin uygulanması kararını etkileyebilmektedir. Yukarıdaki çalışmaları destekleyen farklı bir çalışmada, NAK alan 174 meme kanseri hastasının klinik kayıtları, görüntüleme ve patoloji raporları ve slaytları retrospektif olarak incelenmiştir ve rezidüel lenf nodu hastalığı riskindeki farklılıkları karşılaştırmak için Ki-kare ve Fisher kesin testleri kullanılmıştır. Terapi öncesi klinik N evresi> 0, tedavi öncesi pozitif lenf nodu biyopsisi, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği, Ki-67 < %50, HR + /HER2− tümörler ve rezidüel meme hastalığı, NAN sonrası rezidüel lenf nodu hastalığı olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (p < 0,001). Sonuçlar RSL kılavuzluğunda LN eksizyonu, NAK sonrasında önceden biyopsi yapılmış LN'lerin alınmasını iyileştirmiştir. Patolog, hedeflenen LN'lerin alındığını doğrulamak için histolojik özellikleri kullanabilir ve daha yüksek rezidüel LN tutulumu riskini tahmin etmek için tümör özellikleri kullanılabilir olduğunu belirtmişlerdir (121).

Biz çalışmamızda, önemli bir belirteç olan proliferasyon belirteci %Ki-67 değerinin eşik (cut off) değerini belirleyebilmek için ROC eğrisi analizi yapıldı. ROC analizinin sonuçlarına ve Youden indeksi hesaplarına göre %19,5 değeri 0,64

duyarlılık ve 0,73 özgüllük ile eşik değer olarak bulundu (AUC: 0,711, %95 GA: 0,607 – 0,815, p<0,001). Tüm hastaların %50'sinin (n=50) %Ki-67 değeri 19,5'in altında ve %50'sinin (n=50) 19,5'in üzerinde idi. %Ki-67 değeri 19,5'in altında olan hastaların %20'sinin (n=10) LN negatif, %80'inin (n=40) LN pozitif olduğu görülürken, %Ki-67 değeri 19,5'un üzerinde olan hastaların %54'ünün (n=27) LN negatif, %46'sının (n=23) LN pozitif olduğu tespit edildi. %Ki-67 eşik değerine göre ve LN durumlarına göre hastalar arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (ki-kare: 10,982, p=0,001). Aynı zamnda yaptığımız analizlere göre proliferasyon belirteci olan % Ki-67 değerleri incelendiğinde LN negatif hastalarda ortalama % 32,01 ± 23,78 (medyan: 30, min: 1,5 – maks: 90) iken, LN pozitif olan hastalarda ise 16,94 ± 18 (medyan: 10, min: 1 – maks: 85) olduğu tespit edildi. LN negatif ve pozitif hastalarda arasında ortalama %Ki-67 değerleri bakımından anlamlı bir fark olduğu görüldü (p<0,001). Sonuçlar Meme kanseri hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını gösteren bir belirteç olan Ki-67 indeksi ile lenf nodları arasında bir ilişki olduğu ortaya koymuştur. Bu iki faktörün birlikte değerlendirilmesi, kanserin agresifliği ve yayılma potansiyeli hakkında daha fazla bilgi sağlamaktadır. Yüksek Ki-67 ve pozitif lenf nodu tutulumu, kanserin agresif olduğunu ve vücutta yayılma eğiliminde olduğunu düşündürebilmektedir.

Lenf nodu ile grade olmayan meme kanseri hastaları arasındaki bağlantı ise lenf nodunun meme kanserinin evrelemesi ve prognozunda çok önemli bir rol oynamaktadır (123). Yaptığımız çalışmada, rezidü tümör olmayıp grade'i olmayan hastalarda %64,3'ünün (n=27) LN negatif, %35,7'sinin (n=15) LN pozitif olduğu görüldü. Grade 1 olan hastaların %20'sinin (n=4) LN negatif, %80'inin (n=16) LN pozitif olduğu; Grade 2 olan hastaların %19'unun (n=5) LN negatif, %80,8'inin (n=21) LN pozitif olduğu ve Grade 3 olan hastaların %8,3'ünün (n=1) LN negatif, %91,7'sinin (n=11) LN pozitif olduğu tespit edildi. Hastaların Grade'e göre LN durumları arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (Fisher'ın kesin testi ki-kare: 23,023, p<0,001). Meme kanserinin evresi hastalığın boyutunu tanımlamaktadır ve tedavi kararlarının yönlendirilmesine yardımcı olmaktadır. Hastalığın yaygınlığı, prognozu ve tedavi kararları hakkında önemli bilgiler sağladığından, rezidü tümör olmayıp grade'i olmayan meme kanseri olan hastalarla yakından bağlantılıdır. Lenf nodu tutulumu, sentinel lenf nodu biyopsisi gibi prosedürlerle değerlendirilir ve lenf

nodlarında kanser hücrelerinin varlığı veya yokluğu, meme kanseri hastalarının yönetimini ve sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilmektedir.

Bu parametrelerle bağlantılı olarak yapılan farklı bir çalışmada, primer meme tümörlerini ve eşleşen lenf nodu metastazlarını luminal A, luminal B, HER2 pozitif ve üçlü negatif alt tiplere ayırmak ve dağılımları karşılaştırmışlardır ve St Gallen moleküler alt tipleri, hastaların %11'inde primer tümörler ve eşleşen lenf nodu metastazları arasında uyumsuzluk olduğunu bildirmişlerdir ($p = 0.06$). Primer tümördeki luminal A alt tipi, 45 olgunun 7'sinde (%16) lenf nodu metastazlarında prognostik profili daha kötü olan bir alt tipe kayarken, ters yönde bir kayma gözlendiği belirtilmiştir (0/38) ($p = 0,02$). Tüm alt tiplerde hem primer meme tümörlerinde hem de eşleştirilmiş lenf nodu metastazlarında tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde, luminal A alt tipine kıyasla uzak metastaz geliştirme riski daha yüksek olduğu söylenmiştir. Bu durumun primer tümörlerde ve uyumlu lenf nodu metastazlarında St Gallen moleküler alt tiplerine göre yapılan sınıflandırma, senkron lenf nodu metastazlarında primer meme tümörüne kıyasla daha agresif bir alt tipe kayması durumundan söz edilmektedir (124). Bizim çalışmamızda moleküler alt tipe göre LN durumu bakımından hasta dağılımı incelendiğinde triple negatif olan hastaların %50'si (n=7) LN negatif, %50'si (n=7) LN pozitifken, Luminal A olan hastaların %24,6'sı (n=15) LN negatif ve %75,4'ü (n=46) LN pozitif, Luminal B olan hastaların %34,4'ü (n=4) LN negatif, %63,6'sı (n=7) LN pozitif ve HER2 pozitif olan hastaların %78,6'sı (n=11) LN negatif, %21,4'ü (n=3) LN pozitif olduğu görüldü. Moleküler alt tip ile LN pozitifliği durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu (Fisher'ın kesin testi ki-kare: 15,024, p=0,001). Sonuçlara göre meme kanserinin moleküler alt tipleri ile lenf nodu durumu arasındaki ilişki olduğu belirlenmiştir. Ancak moleküler alt tipe göre lenf nodu durumu açısından spesifik hasta dağılımı açıkça sağlanmamaktadır. Tümör derecesi, boyutu ve lenf nodu tutulumu gibi diğer faktörler de lenf nodu durumu açısından hasta dağılımını etkileyebilmektedir. Ek olarak, farklı moleküler alt tiplere sahip hastaların dağılımı, farklı çalışmalar ve popülasyonlar arasında farklılık gösterebilmektedir.

Ulusal Kanser Enstitüsü Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER) Programında listelenen 22.616 meme kanseri vakasının hayatta kalma oranları, hastalığın histolojik derecesine ve evresine göre sonuçlara göre sınıflandırılmıştır. "Yerel, bölgesel ve uzak" olmak üzere iki farklı evreleme sistemi ve SEER için

uyarlanmış modifiye Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) sistemi kullanılarak göreceli hayatta kalma oranları 5 ve 10 yılda hesaplanmış ve Evre II, Derece 1 olarak atanan hastalar, Evre I, Derece 3 olarak atanan hastalarla aynı hayatta kalma oranına sahip olduğu belirtilmiştir. Sağ kalımları, Evre I, Derece 4 olarak atanan hastalardan daha iyi olduğu belirtilmiştir. Evre I, Derece olarak listelenen hastalar için 5 yıllık göreceli sağkalım oranı %99'du ve Evre I, Derece 2 olarak listelenen hastalar için bu oran %98 olarak belirlenmiştir. 10 yılda Evre I, Derece 1 olarak atanan hastaların hayatta kalma oranı %95 olarak belirlenmiştir. Boyutu 2 cm'den küçük histolojik Grade 1 tümörleri olan ve aksiller lenf nodu pozitif olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %99' olarak belirtilmiştir (125). Bizim çalışmamızda hastaların evrelerine göre LN pozitiflik durumları incelendiğinde Evre 1A olan hastaların %68,4'ü (n=26) LN negatif, %31,6'sı (n=12) LN pozitif, Evre 1B olan hastaların %40'ı (n=8) LN negatif, %60'ı (n=12) LN pozitifti. Evre 2A olan hastaların %%10'unun (n=3) LN negatif, %90'ının (n=27) LN pozitif ve Evre 2B olan hastaların %100'ünün (n=6) LN pozitif olduğu ve LN negatif hasta bulunmadığı görüldü. Evre 3A (n=3) ve Evre 3B (n=3) grubundaki hastaların da tamamının (%100) LN pozitif olduğu ve LN negatif hasta olmadığı belirlendi. Hastaların evreleri ile LN durumları arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (Fisher'ın kesin testi ki-kare: 31,929, $p<0,001$). Lenf nodu durumu, hastalarda meme kanserinin evresini belirlemede çok önemli bir faktördür. Lenf nodu durumu meme kanserinin evresini belirlemede kritik bir bileşen olup, lenf nodlarında kanser hücrelerinin varlığı, daha yüksek bir aşamaya ve daha büyük bir yayılma potansiyeline işaret etmektedir.

Aksiller lenf nodu diseksiyonu, meme kanseri yönetiminde evreleme, prognoz tahmini, adjuvan tedavi belirlenmesi ve primer tümörün yerel kontrolü açısından önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada, multisentrik meme tümörleri ve meme ucu tutulumuna sahip meme tümörlerinin, unifokal tümörlerle karşılaştırıldığında aksiller lenf nodu tutulumunu değerlendirmiştir ve 209 (%78) hastanın unifokal tümörü, 24 (%8) hastanın multisentrik tümörü ve 34 (%12) hastanın meme ucu tutulumu vardı. Aksiller lenf nodu metastazının insidansı, unifokal tümörlü hastalarda %9,76, multisentrik tümörlü hastalarda %24,84 ve meme ucu tutulumlu hastalarda %36,71 olarak belirtilmiştir. Dolayısıyla, meme ucu tutulumu veya multisentrik tümörü olan hastalarda aksiller lenf nodu metastazı insidansı, unifokal

tümörlü hastalara göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu ortaya konmaktadır (126). Bunun aksine bizim yaptığımız meme kanseri hastalarıyla yaptığımız çalışmada multisentrisite durumları ve LN pozitifliği incelendiğinde multisentrik olmayan hastaların %38,1'inde (n=32) LN negatif, %61,9'unun (n=52) LN pozitif olduğu görüldü. Multisentrik olan hastalarda ise %31,3'ünün (n=5) LN negatif ve %68,8'inin (n=11) LN pozitif olduğu bulundu. Multisentrisite varlığı ile LN varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (ki-kare:0,056, p=0,812). Meme kanserinde multisentrisite ile lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamış olup vaka bazında değişebilirlik söz konusudur. Bazı çalışmalar, multisentrik meme kanserinin lenf nodu tutulumu olasılığıyla ilişkili olabileceğini öne sürmüşken, birçok çalışma belirgin bir ilişki bulmamıştır. Multisentrik veya lenf nodu tutulumunun mutlaka daha kötü bir prognoz anlamına gelmediğidir. Ayrıca Kim ve ark. Yaptığı çalışmada pektoral ve aksiller meme bölgelerinde multisentrik meme kanserine sahip hastalarda, aksiller meme içindeki kanser ile aksiller lenf nodu metastazı arasındaki ayırıcı tanı zor olabileceği vurgulanmış ve NAK sonrası tümörlerin farklı tedavi yanıtlarını ve multisentrik meme kanserine daha az invaziv bir cerrahi yaklaşımı sunarak lenf nodu metastazının kanıtını göstermeyen görüntüleme incelemesi olmadıkça, sentinel lenf bezi biyopsisi (SLNB), multisentrik meme kanserinin evrelemesinde ilk adım olması gerektiğini ön plana çıkarmışlardır (127).

Meme kanseri hastaların menopoz durumu ile lenf nodu arasındaki bağlantıyla ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında 541 meme kanseri hastası üzerinde, primer tümörün proliferatif aktivitesi ile klinik ve patolojik özellikler arasındaki ilişki menopoz durumuna göre analiz edilmiş ve Timidin-3H işaretleme indeksi (LI), premenopozal (%4,2) ve perimenopozal (%4,2) hastaların kanserlerinde postmenopozal hastaların (%1,8) kanserlerine kıyasla anlamlı derecede yüksek ortanca değerler gösterdiği belirtilmiştir. Tek anlamlı korelasyon, premenopozal hastalardan negatif aksiller lenf nodlarına sahip tümörlerle sınırlı olduğu belirlenmiştir. Primer tümörlerin proliferatif aktivitesi, aksiller metastazın varlığına veya yayılmasına genellikle bağlı olmadığı söylenmektedir. Primer tümör LI'nin prognostik önemi, aksiller metastazı olmayan 145 tedavi edilmemiş hastada değerlendirilmiştir ve 52 ay içinde nüks eden hastaların tümörlerinde daha yüksek bir ortanca LI değeri (%5,7) nüks etmeyen hastaların tümörlerine (%2) göre gözlemlenmiştir. Ancak, bu fark

premenopozal hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunup (p<0,01), postmenopozal hastalarda anlamlı bulunamamıştır. Benzer şekilde, premenopozal hastalarda LI'nin ortanca değerinin (%4,6) üzerinde olan tümörlerin hastalarında (%67,4) relaps oranı, ortanca değerin altında olan tümörlerin (%0) relaps oranına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ortaya konulmuştur (p<0,0005). Postmenopozal hastalarda primer tümörün proliferatif aktivitesi ile nüks riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmediği belirtilmiştir (128). Bizim çalışmamızda incelenen literatürlerle doğru orantılı olarak hastaların menopoz durumu ile LN varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde menopoz olan hastaların %33,3'ünde (n=15) LN negatif, %66,7'sinde (n=30) LN pozitif olduğu ve menopoz olmayan hastaların %40'ında (n=22) LN negatif, %60'ında (n=33) LN pozitif olduğu belirlendi. Menopoz durumu ile LN pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (ki-kare:0,229, p=0,632). Öyle ki lenf nodu tutulumunun varlığı veya yokluğu, tedavi kararlarını etkileyebilir. Eğer lenf nodları etkilenmişse, bu, adjuvan kemoterapi veya hedefe yönelik tedaviler gibi daha agresif tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini gösterebilir. Tersine, eğer lenf nodları etkilenmemişse, bu sistemik yayılma riskinin daha düşük olduğunu gösterebilir ve tedavi kararlarını daha az agresif yaklaşımlar yönünde etkileyebilir. Genel olarak, menopoz durumu, lenf nodu tutulumunu düşünmede önemli bir faktördür ancak bu, daha büyük klinik tablonun sadece bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Lenf nodu pozitifliği ve yaş değerlendirilmesi yapılan bir çalışmada, 50 yaş ve altı, 51 ila 64 yaş ve 65 yaş ve üstü yaş gruplarındaki meme kanseri hastaları arasındaki adjuvan kemoterapinin faydalarını ve toksik etkilerini karşılaştırma yapılmıştır ve Lenf nodu pozitif meme kanseri olan toplam 6487 kadın; 542 (%8) hasta 65 yaş veya daha yaşlıydı ve 159 (%2) 70 yaş veya daha yaşlı olarak tespit edilmiştir. Çok değişkenli analiz, daha küçük tümör boyutunun, daha az pozitif lenf nodunun, daha fazla kemoterapinin ve tamoksifen kullanımının hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalımı anlamlı bir şekilde (p<0,001) uzattığını göstermişlerdir. Genel sağkalım, 65 yaş veya daha yaşlı hastalar için meme kanseri dışı nedenlerden kaynaklanan ölümler nedeniyle anlamlı derecede (p<0,001) daha kötü olarak belirtilmiştir. Otuz üç ölüm (tüm hastaların %0,5'i) tedaviye bağlanmıştır ve yaşlı kadınlar tedaviye bağlı mortaliteyi daha yüksek oranda yaşadığı belirtilmiştir. Yaşlı

kadınlar ve genç kadınlar, daha fazla kemoterapi içeren rejimlerden meme kanseri mortalitesinde ve nükslerde benzer azalmalar elde ettiği belirtilmiştir (129). Yapılan farklı bir çalışmada meme kanserinde aksiller lenf nodu (LN) tutulumunun varlığı ile yaş arasındaki ilişkiyi incelemişler ve 70 yaşına kadar olan kadınların yaşları arttıkça pozitif LN'larına sahip olma olasılıkları daha düşük olduğu ortaya konulmuştur (10 yıllık artış başına oran, 0,87). Buna karşılık, daha yaşlı kadınların yaşları arttıkça pozitif LN'larına sahip olma olasılıkları daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ancak, yaşlı kadınlarda yaşın etkisi tümör boyutuyla etkileşime girdiği tespit edilmiştir (p=0,0044), bu da yaşın artmasıyla LN tutulumu riskinin özellikle küçük tümörlerde arttığını gösterdiği belirtilmiştir. Aksiller LN tutulumu tanıdaki yaşa göre değiştiğini olasılığı yaklaşık olarak 70 yaşına kadar artan yaşla birlikte azaldığını, ancak daha sonra tekrar artma durumu söz konusu olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu artışın genellikle daha küçük tümörlerde görüldüğünü ve yaşlı yetişkin hastalarda küçük meme kanserlerinin farklı bir davranış sergilediğini düşündürmektedir. Yaşla ilişkilendirilen azalan bağışıklık savunma mekanizmalarının, LN'larına daha erken invazyonunda rol oynayabileceğini düşünmektedirler (130). Bizim çalışmamızda hastaların LN pozitifliğine göre yaş değerlendirmesi yapıldığında yaş ortalamaları LN negatif olan hastalarda 48,68 ± 9,89 (medyan: 47, min:31 – maks: 71) iken, LN pozitif olan hastalarda 53,7 ± 10,31 (medyan: 53, min:38 – maks: 84) olduğu görüldü. LN pozitif ve negatif olan hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,020). Aynı zamanda NAK sonrası metastatik lenf nodu olma durumunun yaşın ilerlemesi ile birlikte 1,053 kat arttığı tespit edildi [OR: 1,053, %95 GA (1,007 – 1,102), p=0,023]. Genel olarak, daha genç hastaların lenf nodu pozitifliği olma olasılığı daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu, daha agresif tümör biyolojisi ve genç bireylerde daha hızlı tümör büyümesi gibi çeşitli faktörlere bağlanabilmektedir. Orta yaşlı hastalar (40-65) grubunda lenf nodu pozitifliği olasılığı değişebilmektedir. Tümörün karakteristikleri, hormon reseptör durumu ve genel sağlık gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Daha yaşlı hastalar (65 ve Üzeri) daha yaşlı hastalarda ilişki daha karmaşık olabilmektedir. Bazı yaşlı hastalar lenf nodu tutulumu olasılığı daha düşük olabilirken, diğerleri hala lenf nodu pozitifliği gösterebilmektedir. Bu, tümör biyolojisi, hormonal durum ve genel sağlık gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Yaş bir faktör olsa da her hasta benzersizdir. Lenf nodu

pozitifliğini değerlendirirken, tümör boyutu, derecesi, hormon reseptör durumu ve genel sağlık gibi diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bir başka açıdan bakıldığında yaptığımız çalışmalarda, NAK sonrası tümör boyutu değerlerine bakıldığında ortalama tümör boyutu LN negatif hastalarda 1,15 ± 0,74 (medyan: 0,9, min:0,20 – 2,5) cm olduğu, LN pozitif hastalarda ise 1,66 ± 1,31 (medyan:1,45, min:0,1 – 6) cm olduğu belirlendi. LN negatif ve pozitif hastalarda NAK sonrası tümör boyutları arasında anlamlı bir fark görülmedi (p=0,385). Aynı zamanda Lenf nodu boyutları incelendiğinde NAK sonrası LN negatif olan hastalarda ortalama 1,32 ± 0,40 (medyan: 1,2, min: 0,80 – maks: 2,00) cm olduğu, LN pozitif hastalarda ise ortalama 1,34 ± 0,68 (medyan: 1,2, min: 0,20 – maks: 3,50) cm olduğu bulundu. LN negatif ve LN pozitif olan hastaların lenf nodu boyutları ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (p=0,877). Genellikle meme kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoterapi (NAK) uygulanmasının amacı, tümörün boyutunu küçültmek ve cerrahi işlemi daha etkili hale getirmektir. NAK, cerrahi öncesi kemoterapi anlamına gelir ve bu tedavi yöntemi, kanser hücrelerini öldürerek veya büyümelerini yavaşlatarak tümörün küçülmesine yardımcı olabilmektedir. Lenf nodu durumu, kanserin vücudun lenf sistemine ne kadar yayıldığını gösterir. Lenf nodlarına yayılma durumu, hastalığın evresini belirlemekte ve tedavi planını etkilemektedir. Bir hastanın NAK sonrası tümör boyutlarındaki değişiklik, birçok faktöre bağlı olabilmektedir, bu nedenle genelleme yapmak söz konusu değildir.

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki nüfus tabanlı kanser kayıt verilerinden elde edilen büyük bir hasta örneği kullanarak, lenf nodu negatif yerel meme kanseri teşhisi konmuş hastaların hayatta kalma oranları ile incelenen lenf nodu sayısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan çalışmada 20'den fazla lenf nodu incelenen hastalar arasında, 2 cm veya daha küçük tümöre sahip hastalar dahi, lenf nodu sayısı 0, 1 ila 3 veya 4 ila 10 olan hastalara göre meme kanserinden kaynaklanan ölüm riskinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (131). Bizim çalışmamızda bu anlamlılığa paralel olarak çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama değerleri LN negatif hastalarda 6,3 ± 4,86 (medyan: 4, min: 1 – maks: 17) iken, LN pozitif hastalarda 10,6 ± 4,68 (medyan: 10, min: 3 – maks: 21) idi. LN negatif ve pozitif hastalar arasında çıkarılan lenf nodu sayısı bakımından anlamlı bir fark olduğu görüldü (p<0,001). Çıkarılan lenf nodlarından metastatik olan ortalama lenf nodu sayısı 3,27 ± 3,18

(medyan: 2, min: 1 – maks: 17) olduğu belirlendi. Çıkarılan lenf nodu sayısının artması ile birlikte metastatik lenf nodu görülme riskinin 1,2 kat arttığı bulundu [OR: 1,215, %95 GA (1,098 – 1,344), p<0,001]. Lenf nodu negatif hastalarda, lenf nodlarının çıkarılması sırasında kanser hücrelerinin saptanmaması beklenmektedir. Bu durumda, lenf nodlarının çıkarılması sırasında kanser hücrelerinin bulunması beklenmektedir. Lenf nodu sayısının çıkarılması, genellikle ameliyat sırasında gerçekleşmektedir. Lenf nodu sayısı, hastanın lenf nodlarındaki kanser hücrelerinin yayılma potansiyelini belirlemede önemli rol oynamaktadır. Lenf nodu sayısı, tedavi planını etkilemektedir. Pozitif lenf nodları olan hastalar daha agresif tedavi protokolleri gerektirebilmektedir. Lenf nodu sayısı ayrıca hastanın prognozunu da etkilemektedir. Pozitif lenf nodları, kanserin yayılma olasılığını artırabilmektedir. Daha fazla lenf nodu çıkarılması, kanser hücrelerinin yayılma olasılığını belirleme açısından daha fazla bilgi sağlamaktadır. Lenf nodu sayısının artması, kanserin yayılma riskini daha iyi değerlendirilmesine yardımcı olabilmektedir.

Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde çok değişkenli lojistik regresyon modeline göre; yaşın ve çıkarılan lenf nodu sayısının, NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı, NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının NAK sonrası memede rezidü tümör olan hastalarda, olmayanlara göre 766,8 kat yüksek olduğu, ER pozitif hastalarda ER negatif hastalara göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme ihtimalinin 55,8 kat daha fazla olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ,PR pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının 18,64 kat daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu ,NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının HER2 negatif hastalarda, HER2 pozitif hastalara göre 12,34 kat daha fazla olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Bunlara bağlı olarak Ki-67 proliferasyon belirteci %19,5'in altında (<%19,5) olan hastalarda NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının, %19,5'in üzerinde olanlara göre 9,86 kat daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu, invaziv karsinomlarda "invaziv lobüler karsinom, mikst karsinom ve invaziv papiller karsinomdan oluşan diğer grubuna göre NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının 24,17 kat daha fazla olduğu, NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının Evre 2 olan hastalarda, Evre 1 olan hastalara göre 838,3 kat

daha yüksek olduğu, Grade 1 olan hastalarda NAK sonrası metastatik lenf nodu görülme olasılığının Grade'i olmayan hastalara göre %99,6 daha az olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Bu durumda, neoadjuvan kemoterapi sonrası farklı cerrahi yöntemlerin (mastektomi veya meme koruyucu cerrahi) ardından sentinel lenf nodu örneklemesi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların klinikopatolojik özelliklerini bağlı olarak, tümör boyutu ve grade olarak değerlendirildiğinde mastektomi ve meme koruyucu cerrahi grupları arasında tümör boyutları ve dereceleri açısından farklılıklar olabilmektedir. Sentinel lenf nodu pozitifliği, hastalığın yayılma olasılığı hakkında önemli bir bilgi sunmaktadır. Aksiller bölgede rezidüel tümör varlığı veya yokluğu, cerrahi işlemin etkinliği açısından önem arz etmektedir. Hormon reseptör durumu, tedavi planlamasında kritik bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Estrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) durumları, tedavi yaklaşımını belirlemede önemli parametreler arasında yer almaktadır. Bu klinikopatolojik özelliklerin değerlendirilmesi, hastaların tedavi ve takip planlamasında kritik bir rol oynamaktadır. Her hastanın durumu farklıdır, bu nedenle tedavi planı bireysel olarak belirlenmelidir. Elde ettiğimiz veriler, hastanın prognozunu ve tedaviye yanıtını tahmin etmede önemli bir rol oynamaktadır.

Yaptığımız çalışma, neoadjuvan tedavi sonrası klinik olarak lenf nodu negatif meme kanseri olan hastalarda rezidüel aksiller lenf nodlarını tahmin etmeye yönelik belirli faktörlerin incelenmesi amaçlamıştır ve özellikle HR-negatif/C-ERB2-pozitif alt tipin, aksiller metastaz oranının en yüksek olduğu belirtilmiş. Bu, hormon reseptörü negatif, ancak C-ERB2 pozitif olan hastalarda aksiller metastaz olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Menopoz durumu da aksiller lenf nodu durumunu etkileyebilecek bir faktör olarak dikkate alınmaktadır. Moleküler alt tipler, meme kanserinde belirli genetik karakteristikleri ifade etmektedir. Hastalığın invaziv olup olmadığı, aksiller lenf nodu durumunu etkileyebilecek bir diğer önemli faktör arasında yer almaktadır. Bu model, hastalara daha az invaziv aksiller prosedürlerin uygulanıp uygulanmaması konusunda rehberlik edebilecek düzeydedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, neoadjuvan tedavi sonrası aksiller lenf nodu durumunu tahmin etmek için belirli faktörlerin belirlenmesine ve bir klinik modelin oluşturulmasına odaklanmaktadır. Bu, hastaların tedavi planlamasında önemli bir rol oynayabilir ve daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşım sağlayabilir.

Bilindiği gibi neoadjuvan kemoterapi, kanser hücrelerini küçültmeyi amaçlamaktadır. Ancak her hastanın tümöre yanıtı farklı olabilir. Bazı hastalarda klinik olarak tümör küçülmesi gözlenirken, patolojik değerlendirmelerde tümörün tamamen yok olmadığı görülebilmektedir. Meme kanseri, farklı moleküler alt tiplere ayrılabilmektedir. Bu alt tipler, farklı tedavi yanıtları gösterebilmektedir. Örneğin, hormonal reseptör negatif/C-ERB2 pozitif tümörler, farklı bir yanıt profili gösterebilmektedir. Bu heterojenite, klinik ve patolojik değerlendirmeler arasında uyumsuzluk yaratabilmektedir. Radyolojik görüntüleme ve klinik muayene, tümörün boyutunu ve yerini değerlendirmede sınırlamaları olabilmekte ve bu nedenle, neoadjuvan kemoterapinin etkinliğini tam olarak değerlendirilememektedir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası lenf nodlarında rezidü tümör saptanmasında klinik ve patolojik uyumsuzluk, birçok faktörün bir araya gelmesi sonucu ortaya çıkabilmektedir. Bu uyumsuzlukların anlaşılması, hastaların tedavi planlamasının ve takibinin daha etkili olmasına yardımcı olabilmektedir.

Sonuç olarak, neoadjuvan tedaviyi takiben meme kanseri hastalarında lenf nodlarında kalıcı tümör bulunması klinik ve patolojik uyumsuzluğa neden olabilmektedir. Bu durum cerrahi planlamayı etkiler ve tedavinin ne kadar işe yaradığını değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır ve bu nedenle, hastanın sağlığını doğru bir şekilde değerlendirmek ve en iyi tedavi şeklini belirlemek için yaptığımız çalışmadaki gibi multidisipliner bir yaklaşım kullanmak çok önemli olduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Łukasiewicz S., Czeczelewski, M.; Forma, A.; Baj J., Sitarz R. S. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies— An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021:1–30.

2. Polyak K. Review series introduction Heterogeneity in breast cancer. *J.Clin.Invest.* 2011;121(10):2011–2013.

3. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2019;321(3):288–300.

4. Zhang Y, Li J, Fan Y, Li X, Qiu J, Zhu M, vd. Risk factors for axillary lymph node metastases in clinical stage T1-2N0M0 breast cancer patients. *Med. (United States)* 2019;98(40). doi:10.1097/MD.0000000000017481.

5. Samiei S, Simons JM, Engelen SME, Beets-Tan RGH, Classe JM, Smidt ML. Axillary Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients with Initially Clinically Node-Positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2021;156(6). doi:10.1001/jamasurg.2021.0891.

6. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, vd. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patientswith node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J. Clin. Oncol.* 2016;34(10):1072–1078.

7. Masood S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Women's Heal.* 2016;12(5):480–491.

8. Gwark S, Noh WC, Ahn SH, Lee ES, Jung Y, Kim LS, vd. Axillary Lymph Node Dissection Rates and Prognosis From Phase III Neoadjuvant Systemic Trial Comparing Neoadjuvant Chemotherapy With Neoadjuvant Endocrine Therapy in Pre-Menopausal Patients With Estrogen Receptor-Positive and HER2-Negative, Lymph Node-Pos. *Front. Oncol.* 2021;11(September):1–9.

9. Maimaitiaili A, Chen H, Xie P, Liu Z, Ling R, Zhao Y, vd. Nomogram for predicting axillary upstaging in clinical node-negative breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2023;149(11):8769–8778.

10. Skarping I, Förnvik D, Zackrisson S, Borgquist S, Rydén L. Predicting pathological axillary lymph node status with ultrasound following neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021;189(1):131–144.

11. Mohammed RAA, Ellis IO, Mahmmod AM, Hawkes EC, Green AR, Rakha EA, vd. Lymphatic and blood vessels in basal and triple-negative breast cancers: Characteristics and prognostic significance. *Mod. Pathol.* 2011;24(6):774–785.

12. Jafree DJ, Long DA, Scambler PJ, Ruhrberg C. Mechanisms and cell lineages in lymphatic vascular development. *Angiogenesis* 2021;24(2):271–288.

13. To B, Isaac D, Andrechek ER. Studying Lymphatic Metastasis in Breast Cancer: Current Models, Strategies, and Clinical Perspectives. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 2020;25(3):191–203.

14. Bazira PJ, Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. *Surg. (United Kingdom)* 2022;40(2):79–83.

15. What Is Breast Cancer? *Am. Cancer Soc.* 2023. doi:Tax ID Number: 13-1788491.

16. Onishi N, Kataoka M, Kanao S, Sagawa H, Iima M, Nickel MD, vd. Ultrafast dynamic contrast-enhanced mri of the breast using compressed sensing: breast cancer diagnosis based on separate visualization of breast arteries and veins. *J. Magn. Reson. Imaging* 2018;47(1):97–104.

17. Hogg P, Kelly J, Mercer C. Digital mammography: A holistic approach. *Digit. Mammogr. A Holist. Approach* 2015:1–309.

18. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2014;17(1):3–9.

19. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and physiology of the breast

during pregnancy and lactation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1252:3–7.

20. Engmann NJ, Scott C, Jensen MR, Winham SJ, Ma L, Brandt KR, vd. Longitudinal changes in volumetric breast density in healthy women across the menopausal transition. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2019;28(8):1324–1331.

21. Chlebowski RT, Anderson GL. Changing concepts: Menopausal hormone therapy and breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012;104(7):517–527.

22. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, vd. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA. Cancer J. Clin.* 2022;72(6):524–541.

23. Narod SA. Personalised medicine and population health: breast and ovarian cancer. *Hum. Genet.* 2018;137(10):769–778.

24. Cain EH, Saha A, Harowicz MR, Marks JR, Marcom PK, Mazurowski MA. Multivariate machine learning models for prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer using MRI features: a study using an independent validation set. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019;173(2):455–463.

25. Collaborative group E hormones and breast cancer., Fomby P, Cherlin AJ. Sex hormones ans breast cancer risk in premenopausal women. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):1009-.

26. McGuire A, Brown JAL, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers (Basel).* 2015;7(2):908–929.

27. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, vd. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2017;317(23):2402–2416.

28. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, vd. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Cancer* 2016;52:138–154.

29. Admoun C MH. *The Etiology of Breast Cancer*. (Mayrovitz HN, ed.). Brisbane (AU): Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Aug 6. Chapter 2.; 2022. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583809/ doi: 10.36255/exon-publications-breast-cancer-etiology].

30. Doren A, Vecchiola A, Aguirre B, Villaseca P. Gynecological–endocrinological aspects in women carriers of BRCA1/2 gene mutations. *Climacteric* 2018;21(6):529–535.

31. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Natl. Cancer Inst.* 2023. [https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html].

32. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, vd. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* 2021;398(10296):213–222.

33. Güral Köksal N. Meme Kanserinde Tarama v e Erken Tanı. *Doğu Karadeniz Sağlık Bilim. Derg.* 2022;1(2):50–56.

34. BreastScreen Australia monitoring report 2014–2015. *Table contents - Aust. Inst. Heal. Welf. [Internet]*. *Aust. Inst. Heal. Welfare.* [https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/breastscreen-australia-monitoring-2014-15/contents/table-of-contents].

35. Tao ZQ, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem. Biophys.* 2015;72(2):333–338.

36. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016;59(4):651–672.

37. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, vd. Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(5):428–439.

38. Your Breast Pathology Report : Breast Cancer. *Am. Cancer Soc.*:1–14.

39. Tomlinson-Hansen S, Khan M CS. Breast Ductal Carcinoma in Situ. Içinde:

StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567766/].

40. Petridis C, Brook MN, Shah V, Kohut K, Gorman P, Caneppele M, vd. Genetic predisposition to ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):1–15.

41. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, vd. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011;103(6):478–488.

42. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, vd. Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2018. doi:10.6004/jnccn.2018.0012.

43. Szucs Z, Joseph J, Larkin TJ, Xie B, Bohndiek SE, Brindle KM, vd. Correction to: Multi-modal imaging of high-risk ductal carcinoma in situ of the breast using C2Am: a targeted cell death imaging agent (Breast Cancer Research, (2021), 23, 1, (25), 10.1186/s13058-021-01404-z). *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):1–11.

44. Wen HY, Brogi E, Sloan M, Cancer K. Lobular carcinoma in situ. *Ann. Surg.* 1981;194(5):668–670.

45. Brogi E. The morphologic spectrum of lobular carcinoma in situ (LCIS) observations on clinical significance, management implications and diagnostic pitfalls of classic, florid and pleomorphic LCIS. *Virchows Arch.* 2022;481(6):823–837.

46. Shaaban AM. Why is LCIS Important—Pathological Review. *Curr. Breast Cancer Rep.* 2021;13(3):132–140.

47. Dubar S, Boukrid M, Bouquet de Joliniere J, Guillou L, Vo QD, Major A, vd. Paget's Breast Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Front. Surg.* 2017;4(October). doi:10.3389/fsurg.2017.00051.

48. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby

AM, vd. Paget disease of the nipple: A multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 2002;95(1):1–7.

49. Bateman AC, Shaw EC. *Breast pathology*. (Sapino AJK, ed.).; 2016. doi:10.1016/j.mpsur.2015.10.002.

50. Voon W, Hum YC, Tee YK, Yap WS, Salim MIM, Tan TS, vd. Performance analysis of seven Convolutional Neural Networks (CNNs) with transfer learning for Invasive Ductal Carcinoma (IDC) grading in breast histopathological images. *Sci. Rep.* 2022;12(1):1–19.

51. Nguyen QD, He J. Invasive Ductal Carcinoma NST and Special Subtypes: Radiology-Pathology Correlation. *Curr. Breast Cancer Rep.* 2021;13(4):347–364.

52. Makki J. Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. *Clin. Med. Insights Pathol.* 2015;8(1):23–31.

53. Zhou X, Zheng Z, Li Y, Zhao W, Lin Y, Zhang J, vd. The clinical features and prognosis of patients with mucinous breast carcinoma compared with those with infiltrating ductal carcinoma: a population-based study. *BMC Cancer* 2021;21(1):1–9.

54. Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, Wilkerson MD, Rhie K, Pastore A, vd. Cancer. 2016;163(2):506–519.

55. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):1–16.

56. Mukhtar RA, Chien AJ. Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Ongoing Trials, Challenges, and Future Directions. *Curr. Breast Cancer Rep.* 2021;13(3):164–170.

57. Wilson N, Ironside A, Diana A, Oikonomidou O. Lobular Breast Cancer: A Review. *Front. Oncol.* 2021;10(January):1–13.

58. Mentaa A, Tamer M. Fouad, MDb C, Lucci, Anthony MDb D, Le-Petross,

Huong MDb E, Stauder, Michael C. MDb F, Woodward, Wendy A. MD, PhDb F, vd. In f lam ma t o r y B reas t Ca nce r What to Know About This Unique ,. *Surg. Clin. od North Am* 2018;98(4):787–800.

59. Rosenbluth JM, Overmoyer BA. Inflammatory Breast Cancer: a Separate Entity. *Curr. Oncol. Rep.* 2019;21(10). doi:10.1007/s11912-019-0842-y.

60. Baker JL, Hegde J, Thompson CK, Lee MK, DiNome ML. Locoregional Management of Inflammatory Breast Cancer. *Curr. Breast Cancer Rep.* 2020;12(4):326–335.

61. Adesoye T, Lucci A. Current Surgical Management of Inflammatory Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2021;28(10):5461–5467.

62. Ullah I, Karthik GM, Alkodsi A, Kjällquist U, Stålhammar G, Lövrot J, vd. Evolutionary history of metastatic breast cancer reveals minimal seeding from axillary lymph nodes. *J. Clin. Invest.* 2018;128(4):1355–1370.

63. Shekar N, Mallya P, Gowda D V., Jain V. Triple-negative breast cancer: Challenges and treatment options. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* 2020;11(2):1977–1986.

64. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA, vd. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–752.

65. Sandhu R, Parker JS, Jones WD, Livasy CA, Coleman WB. Microarray-based gene expression profiling for molecular classification of breast cancer and identification of new targets for therapy. *Lab. Med.* 2010;41(6):364–372.

66. Al-thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann. Med. Surg.* 2020;49(October 2019):44–48.

67. Eliyatkin N, Yalcin E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J. Breast Heal.* 2015;11(2):59–66.

68. Erasmo Orrantia-Borunda, Patricia Anchondo-Nuñez, Lucero Evelia Acuña-Aguilar, Francisco Octavio Gómez-Valles, Claudia Adriana Ramírez-

Valdespino. Subtypes of Breast Cancer. *Breast Cancer* 2022:31–42.

69. Li Y, Ma L. Efficacy of chemotherapy for lymph node-positive luminal A subtype breast cancer patients: an updated meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2020;18(1):1–11.

70. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *J. Breast Imaging* 2021;3(1):12–24.

71. García-Cortés D, Hernández-Lemus E, Espinal-Enríquez J. Luminal A Breast Cancer Co-expression Network: Structural and Functional Alterations. *Front. Genet.* 2021;12(April):1–16.

72. Yarden Y. Biology of HER2 and Its Importance in Breast Cancer. *Oncology* 2001;61(suppl 2):1–13.

73. Yan M, Schwaederle M, Arguello D, Millis SZ, Gatalica Z, Kurzrock R. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34(1):157–164.

74. Horimoto Y, Ishizuka Y, Ueki Y, Higuchi T, Arakawa A, Saito M. Comparison of tumors with HER2 overexpression versus HER2 amplification in HER2-positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2022;22(1):1–10.

75. Zhang H, Moisini I, Ajabnoor RM, Turner BM, Hicks DG. Applying the New Guidelines of HER2 Testing in Breast Cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 2020;22(5). doi:10.1007/s11912-020-0901-4.

76. Lavaud P, Andre F. Strategies to overcome trastuzumab resistance in HER2-overexpressing breast cancers: Focus on new data from clinical trials. *BMC Med.* 2014;12(1). doi:10.1186/s12916-014-0132-3.

77. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):1–13.

78. Ensenyat-Mendez M, Llinàs-Arias P, Orozco JIJ, Íñiguez-Muñoz S, Salomon MP, Sesé B, vd. Current Triple-Negative Breast Cancer Subtypes: Dissecting the Most Aggressive Form of Breast Cancer. *Front. Oncol.* 2021;11(June):1–8.

79. Paulsson AK, Sherertz T, Park CC. Breast cancer. *Handb. Evidence-Based Radiat. Oncol.* 2018:343–399.

80. Joshi H, Press MF. *Molecular oncology of breast cancer*. Fifth Edit. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-323-35955-9.00022-2.

81. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, vd. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(16):2784–2795.

82. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, vd. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/college of American pathologists clinical practice guideline update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014;138(2):241–256.

83. Alkabban FM FT. Breast Cancer. Içinde: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL); 2022. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/].

84. BAŞKAN SEMİH, ATAHAN KEMAL, ARIBAL ERKİN, ÖZAYDIN NİLÜFER, BALCI PINAR, YAVUZ EKREM. MemeKanserinde Tarama Ve Tani (Istanbul Breast Cancer Consensus Conference 2010). *Meme Sağlığı Derg.* 2012;8(3):100–125.

85. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. *J. Nucl. Med.* 2016;57:9S-16S.

86. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br. J. Cancer* 1957;11(3):359–377.

87. Al-Kuraya K, Schraml P, Torhorst J, Tapia C, Zaharieva B, Novotny H, vd. Prognostic relevance of gene amplifications and coamplifications in breast cancer. *Cancer Res.* 2004;64(23):8534–8540.

88. NCCN Guidlines. *Network, Natl. Compherensive Cancer*.

[https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419].

89. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch.* 2018;472(5):697–703.

90. AJCC Version 9 Cancer Staging System. *ACS, Am. Coll. Surg.* [https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/version-9/].

91. Nounou MI, Elamrawy F, Ahmed N, Abdelraouf K, Goda S, Syed-Sha-Qhattal H. Breast cancer: Conventional diagnosis and treatment modalities and recent patents and technologies supplementary issue: Targeted therapies in breast cancer treatment. *Breast Cancer Basic Clin. Res.* 2015;9:17–34.

92. Trayes KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. *Am. Fam. Physician* 2021;104(2):171–178.

93. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, vd. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(16):1233–1241.

94. Rustad KC, Chang DW. Surgical Approaches to the Prevention and Management of Breast Cancer–Related Lymphedema. *Curr. Breast Cancer Rep.* 2020;12(3):185–192.

95. Jammallo LS, Miller CL, Singer M, Horick NK, Skolny MN, Specht MC, vd. Impact of body mass index and weight fluctuation on lymphedema risk in patients treated for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013;142(1):59–67.

96. Krag D, Anders. NIH Public Access Author Manuscript Lancet Oncol. Author manuscript; available in PMC 2011 August 1. Published in final edited form as: Lancet Oncol. 2010 October ; 11(10): 927–933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2. Sentinel-lymph-node resection compared. *PLoS One* 2010;32(7):736–740.

97. Tuckey B, Srbely J, Rigney G, Vythilingam M, Shah J. Impaired Lymphatic

Drainage and Interstitial Inflammatory Stasis in Chronic Musculoskeletal and Idiopathic Pain Syndromes: Exploring a Novel Mechanism. *Front. Pain Res.* 2021;2(August):1–15.

98. Cordeiro PG. clinical therapeutics Breast Reconstruction after Surgery for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1590–601.

99. Boughey JC, Attai DJ, Chen SL, Cody HS, Dietz JR, Feldman SM, vd. Contralateral Prophylactic Mastectomy (CPM) Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Data on CPM Outcomes and Risks. *Ann. Surg. Oncol.* 2016;23(10):3100–3105.

100. Scheepens JCC, Veer L van 't, Esserman L, Belkora J, Mukhtar RA. Contralateral prophylactic mastectomy: A narrative review of the evidence and acceptability. *Breast* 2021;56:61–69.

101. Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, Morris TJ, Virnig BA. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: A trend toward more aggressive surgical treatment. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(33):5203–5209.

102. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, vd. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(19):2382–2387.

103. Pearce A, Haas M, Viney R, Pearson S, Haywood P, Brown C, vd. Mức Độ Nghiêm Trọng Của Tác Dụng Phụ.Pdf. 2017:1–12.

104. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, Weathers E, DePalo A. Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. *Ann. Surg.* 1981;193(1):15–25.

105. Fisher BB, Anderson S, Tan-chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, vd. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J. Clin. Oncol.* 2001;19(4):931–942.

106. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, vd. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687–1717.

107. Ahmed S, Sami A, Xiang J. HER2-directed therapy: current treatment options for HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer* 2015;22(2):101–116.

108. Marti JLG, Hyder T, Nasrazadani A, Brufsky AM. The Evolving Landscape of HER2-Directed Breast Cancer Therapy. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2020;21(10). doi:10.1007/s11864-020-00780-6.

109. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1994;74(1 S):416–423.

110. Vlastos G, Mirza NQ, Lenert JT, Hunt KK, Ames FC, Feig BW, vd. The feasibility of minimally invasive surgery for stage IIA, IIB, and IIIA breast carcinoma patients after tumor downstaging with induction chemotherapy. *Cancer* 2000;88(6):1417–1424.

111. Bonsang-Kitzis H, Chaltier L, Belin L, Savignoni A, Rouzier R, Sablin MP, vd. Beyond axillary lymph node metastasis, BMI and menopausal status are prognostic determinants for triple-negative breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One* 2015;10(12):1–15.

112. Trimble EL, Ungerleider RS, Abrams JA, Kaplan RS, Feigal EG, Smith MA, vd. Neoadjuvant therapy in cancer treatment. *Cancer* 1993;72(11 S):3515–3524.

113. Chang JH, Jeon W, Kim K, Shin KH, Han W, Noh DY, vd. Prognostic significance of inner quadrant involvement in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J. Breast Cancer* 2016;19(4):394–401.

114. Song X, Zhang Q. The poor prognosis of lower-inner quadrant breast cancer in patients who received neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2020;9(4):1859–1571.

115. Bao J, Yu K Da, Jiang YZ, Shao ZM, Di GH. The effect of laterality and primary

tumor site on cancer-specific mortality in breast cancer: A seer population-based study. *PLoS One* 2014;9(4). doi:10.1371/journal.pone.0094815.

116. Hwang KT, Kim J, Kim EK, Jung SH, Sohn G, Kim S Il, vd. Poor Prognosis of Lower Inner Quadrant in Lymph Node–negative Breast Cancer Patients Who Received No Chemotherapy: A Study Based on Nationwide Korean Breast Cancer Registry Database. *Clin. Breast Cancer* 2017;17(4):e169–e184.

117. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am. J. Surg.* 2016;212(5):969–981.

118. Hadi NI, Jamal Q. Comparison of clinicopathological characteristics of lymph node positive and lymph node negative breast cancer. *Pakistan J. Med. Sci.* 2016;32(4):863–868.

119. Badowska-Kozakiewicz AM, Liszcz A, Sobol M, Patera J. Retrospective evaluation of histopathological examinations in invasive ductal breast cancer of no special type: An analysis of 691 patients. *Arch. Med. Sci.* 2017;13(6):1408–1415.

120. Srour MK, Tseng J, Luu M, Alban RF, Giuliano AE, Chung A. Patterns in the Use of Axillary Operations for Patients with Node-Positive Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy: A National Cancer Database (NCDB) Analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2019;26(10):3305–3311.

121. Clark BZ, Johnson RR, Berg WA, McAuliffe P, Bhargava R. Response in axillary lymph nodes to neoadjuvant chemotherapy for breast cancers: correlation with breast response, pathologic features, and accuracy of radioactive seed localization. *Breast Cancer Res. Treat.* 2023;200(3):363–373.

122. Azizun-Nisa, Bhurgri Y, Raza F, Kayani N. Comparison of ER, PR & HER-2/neu (C-erb B 2) reactivity pattern with histologic grade, tumor size and lymph node status in breast cancer. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2008;9(4):553–556.

123. Chakraborty A, Bose CK, Basak J, Sen AN, Mishra R, Mukhopadhyay A. Determinants of lymph node status in women with breast cancer: A hospital based study from eastern India. *Indian J. Med. Res. Suppl.* 2016;143(May):45–51.

124. Falck AK, Fernö M, Bendahl PO, Rydén L. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases - aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumours: Results from a prospective randomised trial. *BMC Cancer* 2013;13:1–10.

125. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991;68(10):2142–2149.

126. Cakir M, Tekin A, Kckkartallar T, Vatansev C, Aksoy F, Kartal A, vd. Axillary lymph node status in multicentric breast tumors and breast tumors with nipple involvement. *Breast Care* 2012;7(5):394–396.

127. Kim H, Ko EY, Han BK, Kim JY, Chae BJ, Lee H. Multicentric Breast Cancer of the Axillary and Pectoral Breasts: A Case Report and Literature Review. *J. Breast Cancer* 2022;25(5):436–442.

128. CARLA GENTILI, SANFILIPPO O, SILVESTRINI R. Cell Proliferation and Its Relationship to Clinical Features and Relapse in Breast Cancers. *Cancer* 1981;48:974–979.

129. Ananda S, Steer C. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *Women's Oncol. Rev.* 2005;5(2):109–111.

130. Wildiers H, Van Calster B, Van De Poll-Franse L V., Hendrickx W, Røislien J, Smeets A, vd. Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(18):2931–2937.

131. Polednak AP. Survival of Lymph Node-Negative Breast Cancer Patients in Relation to Number of Lymph Nodes Examined. *Ann. Surg.* 2003;237(2):163–167.