SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ TANI VE TAKİBİNDE MİYELOİD KÖKENLİ BASKILAYICI HÜCRELERİN POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Mert Hıdıroğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ TANI VE TAKİBİNDE MİYELOİD KÖKENLİ BASKILAYICI HÜCRELERİN POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Mert Hıdıroğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Ali Gülçelik

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi eğitim sürecimde tüm bilgi birikim ve yeteneğiyle bana el verip yol gösteren, her zaman desteklerini hissettiğim tez danışmanım, değerli hocam, dekanım Prof.Dr.Mehmet Ali GÜLÇELİK'E

Tez sürecinin ilk gününden itibaren engin bilgileriyle yol gösteren, çalışmanın her aşamasında desteğini gördüğüm değerli hocam Prof.Dr.Güneş ESENDAĞLI'ya

Tez sürecinde yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ekip arkadaşlarım Hamdullah YANIK, Sıla ULUTÜRK ve Ece TAVUKÇUOĞLU'NA ,

Üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve tecrübeleriyle yol gösteren uzman doktorlarımıza,

Bu yolda beraber yürüdüğümüz asistan arkadaşlarıma ve sürekli mesaide olduğumuz hemşirelerimize,

Hem içten dostluğu hem de abiliği için Andaç KAYA'YA

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan, hayatımın her anında desteklerini her zaman arkamda hissettiğim, en büyük teşekkürü hakeden Annem Babam ve Ablama,

En büyük destekçim, yol arkadaşım Dr.Elif Ekin HIDIROĞLU'NA

Sonsuz teşekkürlerim ile…

Dr. Mehmet Mert HIDIROĞLU

Ankara, 2024

ÖZET

Giriş: Meme kanseri, kadınlarda en sık tanı konulan kanser türüdür. Erken tanı ve gelişmiş tedavi yöntemleri sayesinde mortalitesi azalmaktadır ancak halen kadınlarda en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Gelişen tarama programları ile erken tanı alan hasta sayısının artmasıyla birlikte malignite şüphesi nedeniyle biyopsi yapılan hasta sayısı da artmıştır. BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflamasına göre malignite şüphesi ile biyopsi yapılan hastalarda, malignite saptanma oranlarının düşük olması nedeniyle biyopsi etkinliğinin artırılması; biyopsi yapılacak hasta grubunun daha iyi seçilebilmesi için bu çalışmada periferik kan MKBH (Miyeloid Kökenli Baskılayıcı Hücre) alt grup düzeyleri çalışılarak nihai patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı. Şüpheli meme lezyonlarında periferik kan MKBH düzeyinin benign-malign ayrımındaki rolü incelendi.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmaya, Aralık 2023-Mayıs 2024 tarihleri arasında SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve BIRADS 4 veya BIRADS 5 bulguları olan 83 gönüllü dahil edilmiştir. Hastaların biyopsi öncesi periferik kan MKBH düzeyleri immünfenotipleme ve flowsitometri yöntemleriyle ölçülmüş MKBH alt grupları analiz edilmiş ve biyopsi sonuçlarına göre benign ve malign olarak iki gruba ayrılmıştır. Periferik kan MKBH düzeylerinin benign-malign ayrımını öngörmede prediktif değeri incelenmiş, malign tanısı alan hastalarda tedavi sonrası MKBH düzeyleri tekrar ölçülerek değişimi incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmada meme kanseri saptanan grubun MKBH alt grupları olan M-MDSC ($p<0,0001$), PMN-MDSC ($p=0,0428$) ve E-MDSC ($p=0,0168$) düzeyleri benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Meme kanseri moleküler alt grupları incelendiğinde, benign grup M-MDSC düzeylerinin Luminal A ($p<0,0001$), Luminal B ($p<0,0001$), Üçlü Negatif ($p<0,0001$) ve HER2+ ($p=0,0002$) meme kanserlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Ancak, E-MDSC ($p>0,05$) ve PMN-MDSC ($p>0,05$) düzeyleri ile meme kanseri moleküler alt tipleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Malign hastalardan ameliyat sonrası çalışılan MKBH düzeylerinde, tanı anı MKBH düzeylerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,1$).

Tartışma ve Sonuç: Malign meme lezyonlarında artış gösteren MKBH'ler radyolojik olarak şüpheli meme lezyonlarının ayrımında biyobelirteç olarak kullanılabilir. Günümüzde artan benign sonuçlu meme biyopsilerinin azaltılması ve radyolojik yöntemlerin sınırlılıklarını aşılabilmesi için periferik kan MKBH düzeyi ölçümü klinik pratikte uygulanarak daha uygun biyopsi kararlarına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Miyeloid Kökenli Baskılayıcı Hücreler, Tümör Mikroçevresi, BIRADS

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women, with over 2 million women diagnosed each year. Early diagnosis and advanced treatment methods have reduced mortality, but it still ranks second in cancer-related deaths. With the increase in the number of patients diagnosed early due to developing screening programs, the number of benign patients undergoing biopsy due to suspicion of malignancy has also increased. This study compared the peripheral blood Myeloid-Derived Suppressor Cell (MDSC) subgroups with final pathology results in patients undergoing breast biopsy due to radiologically suspicious breast lesions. The role of peripheral blood MDSC level differences benign from malignant suspicious breast lesions was investigated.

Materials and Methods: This study was conducted between December 2023 and May 2024 at SBÜ Gülhane Education and Research Hospital with 83 volunteers who had BIRADS 4 or BIRADS 5 findings. Peripheral blood MDSC levels were measured before the biopsy, and patients were divided into two groups based on biopsy results: benign and malignant. The predictive value of peripheral blood MDSC levels in differentiating benign from malignant lesions was examined, and changes in MDSC levels were re-evaluated after treatment in patients diagnosed with malignancy.

Results: The levels of M-MDSC ($p<0,0001$), PMN-MDSC($p=0,0428$) and E-MDSC($p=0,0168$) were found to be statistically significantly higher in the malignant group compared to the benign group. When breast cancer molecular subtypes were examined, M-MDSC levels in the benign group were significantly lower compared to Luminal A ($p<0,0001$), Luminal B ($p<0,0001$), Triple Negative($p<0,0001$) and HER2+($p=0,0002$) breast cancers. However, no significant correlation was found between E-MDSC ($p>0,05$) and PMN-MDSC ($p>0,05$) levels and breast cancer molecular subtypes. No significant difference was observed in the MDSC levels taken postoperatively from malignant patients compared to the initial diagnosis levels ($p>0,01$).

Discussion and Conclusion: The results of the study indicate that MDSC levels can guide the differentiation of benign and malignant radiologically suspicious breast lesions. To reduce the increasing number of negative breast biopsies today, integrating peripheral blood MDSC levels into clinical practice may help overcome the limitations of radiological methods and optimize biopsy decisions.

Keywords: Breast cancer, Myeloid-Derived Suppressor Cells, Tumor Microenvironment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT iv
İÇİNDEKİLER vi
KISALTMALAR ix
TABLO LİSTESİ x
ŞEKİL LİSTESİ xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. TARİHÇE 4
2.2. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ, FİZYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ 6
2.2.1. Embriyoloji 6
2.2.2. Fizyoloji 7
2.3. ANATOMİ 8
2.3.1. Memenin Vasküler Dolaşımı 10
2.3.2. Memenin Sinirleri 11
2.3.3. Memenin Lenfatik Dolaşımı 11
2.4. MEME KANSERİ 12
2.4.1. Epidemiyoloji 12
2.4.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri 14
2.4.2.1. Demografik faktörler 14
2.4.2.2. Reprodüktif faktörler 14
2.4.2.3. Hormonal faktörler 14
2.4.2.4. Kalıtsal faktörler 15
2.4.2.5. Meme ile ilişkili faktörler 15
2.4.2.6. Yaşam tarzı ile ilişkili faktörler 15
2.4.2.7. Radyasyon maruziyeti. 15
2.4.3. Meme Kanseri Sınıflaması 15
2.4.3.1. Meme kanseri histopatolojik alt tipleri 15
2.4.3.2. Meme kanseri moleküler alt tipleri 16
2.4.4. Meme kanseri evrelemesi 17

2.4.5. Meme Kanserinde Tarama ve Tanı 19
2.4.6. Meme Kanserinde Tedavi 20
2.4.6.1. Non-metastatik invaziv meme kanserinde tedavi 20
2.4.6.2. Metastatik invaziv meme kanserinde tedavi 21
2.4.7. Meme Kanserinde Karsinogenez 22
2.5. MİYELOİD KÖKENLİ BASKILAYICI HÜCRELER 23
2.5.1. Tanım ve Genel Bilgiler 23
2.5.2. MKBH Fonksiyonları 25
2.5.2.1. Antijene özgün olmayan immunsupresyon 25
2.5.2.2. Antijene özgün immunsupresyon 25
2.5.3. İnsanlarda MKBH Alt Tipleri 25
2.5.4. MKBH ve Kanser 27
2.5.5. MKBH ve Meme Kanseri 29
2.5.6. MKBH'in İzolasyonu 30
2.5.6.1. Tek hücre süspansiyon kültürü üretimi 31
2.5.6.2. Akım sitometri ile MKBH immun fenotipleme 31
2.5.6.3. Manyetik hücre ayırma 33
2.5.6.4. MKBH'in immünfloresan analizi 33
2.5.7. İnsan Kan Örneklerinde MKBH İncelenmesi ve Analizi 34
2.5.7.1. Kan örneğinin alınması ve saklanması 34
2.5.7.2. Hücrelerin İzolasyonu 34
2.5.7.3. MKBH'lerin Ayıklanması 34
2.5.7.4. Akım Sitometrisi ile Analiz 35
2.5.7.5. Mikroskobik İnceleme 35
2.5.7.6. MKBH Veri Analizi 35
3. GEREÇ VE YÖNTEM 36
3.1. HASTALAR 36
3.2. HASTALARDA DOKU TANISI 36
3.3. PERİFERİK KANDAN MONONÜKLEER HÜCRE (PKMH) İZOLASYONU 37
3.4. İMMUNFENOTİPLEME 38
3.5. EPK VE ETİK KURUL ONAYI 38

3.6. MADDİ DESTEK 39
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 39
4. BULGULAR 40
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇLAR 57
7. KAYNAKLAR 58
8. EKLER 67
EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU 67
EK-2. EPK ONAYI 68
EK-3. TEZ ONAY FORMU 69
EK-4. BAP DESTEK RAPORU 73
EK-5. BENZERLİK ORANI 74
9. ÖZGEÇMİŞ 76

KISALTMALAR

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ATRA : All Trans Retinoic Acid

BI-RADS : Breast Imaging Reporting and Data System

DCIS : Ductal Karsinoma In Situ

E-MDSC : Early Myeloid Derived Suppressor Cells

ER : Östrojen reseptörü

G-CSF : Faktör Granülosit Koloni Uyarıcı

GM-CSF : Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı

LCIS : Lobüler Karsinoma in Situ

M-MDSC : Monocytic Myeloid Derived Suppressor Cells

MDSC : Myeloid Derived Suppressor Cells

MIF : Makrofaj Göç İnhibitör Faktörü

MKC : Meme Koruyucu Cerrahi

MKBH : Miyeloid Kökenli Baskılayıcı Hücreler

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

PMN-MDSC : Polymorphonuclear Myeloid Derived Suppressor Cells

PR : Progesteron Reseptörü

SLNB : Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Aksiller Lenf Nodu Seviyeleri 11
Tablo 2. Aksiller Lenf Nodu Grupları 11
Tablo 3. Meme Kanseri Histopatolojik Alt Tipleri (37) 16
Tablo 4. Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri 17
Tablo 5. AJCC 8. Versiyon Primer Tümör (T) 17
Tablo 6. AJCC 8. Versiyon Bölgesel Lenf Nodu Metastazı(N) 18
Tablo 7. AJCC 8. Versiyon Uzak Metastaz Sınıflaması (M) 18
Tablo 8. AJCC 8. Versiyon Anatomik Evreleme 18
Tablo 9. BIRADS Sınıflaması 20
Tablo 10. İnsan MKBH'inin Ayrımı İçin Kullanılan Antikor Panalleri 32
Tablo 11. Hastalarda Doku Tanısı İçin Yapılan Girişimler 40
Tablo 12. Doku Tanısı Sonucuna Göre Hastaların Dağılımı 40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. William S. Halsted'in Tanımladığı Radikal Mastektominin Orijinal Çizimi 5
Şekil 2. Memenin Embriyolojik Gelişimi 7
Şekil 3. Meme Anatomisi 9
Şekil 4. Memenin Arterleri 10
Şekil 5. Memenin Lenfatikleri 12
Şekil 6. Glocan 2022 Verilerine Göre Bazı Ülkelerde Meme Kanseri İnsidansı 13
Şekil 7. Meme Hücresinden DCIS Gelişimi ve İnvaziv Kanser İlerlemesi 23
Şekil 8. MKBH'in Kemik İliğinde Üretimi ve Periferik Dolaşıma Çıkması 24
Şekil 9. MKBH'in Alt Tipleri 26
Şekil 10. Tümör Mikroçevresindeki Hücreler ve Fonksiyonları 28
Şekil 11. Akım Sitometri Cihazı Çalışma Prensibi 32
Şekil 12. MKBH Analizinde Kullanılan Akım Sitometri Görüntü Örneği 33
Şekil 13. MKBH'lerin Gr-1 ile Boyandığı Dalak Dokusunun İmmünfloresan Görüntüsü 34
Şekil 14. Doku Tanısı İçin Tel Biyopsi Sonrası Spesmen Mamografileri 37
Şekil 15. Santrifüj Yöntemi ile Hücre Ayırmanın Şematik Gösterimi 38
Şekil 16. Meme Kanseri Tanısı Almış Hastaların Moleküler Alt Tiplere Göre Dağılımı 41
Şekil 17. Periferik Kandan MKBH'in Akım Sitometri ile İzolasyonu 42
Şekil 18. Malign-Benign Ayrımında M-MDSC 42
Şekil 19. Malign-Benign Ayrımında PMN-MDSC 43
Şekil 20. Malign-Benign Ayrımında E-MDSC 43
Şekil 21. Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri ve Benign Grup Ayrımında M-MDSC 44
Şekil 22. Meme Kanseri Alt Tipleri ve Benign Ayrımında PMN-MDSC ve E-MDSC 44
Şekil 23. Tedavi Sonrası M-MDSC ve PMN-MDSC Değişimi 45
Şekil 24. Tedavi Sonrası E-MDSC Değişimi 45
Şekil 25. Meme Kanseri T Evresi ile MKBH İlişkisi 46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık tanı konulan kanser türüdür. Her yıl 2 milyondan fazla kadın meme kanseri tanısı almaktadır. Görülme sıklığı son yıllarda artmasına rağmen gelişen tedavi yöntemleri ile mortalitesi azalmaktadır(1). Buna rağmen meme kanseri halen kanserden ölümlerin ikinci en sık nedenidir(2).

Amerika Birleşik Devletlerinde meme kanseri nedenli ölümler 1989'dan 2017'ye kadar geçen sürede yaklaşık %40 düşüş göstermiştir(3). Son yıllarda görülen bu sağkalım başarısı meme kanseri tanı ve tedavisinde yaşanan bilgi değişimleri, yeni tedavi stratejileri ve teknolojik gelişmelere bağlanmaktadır. Meme kanseri sağkalım başarısında tarama programları ile erken tanı konulması büyük pay sahibidir. Ülkemizde meme kanseri tarama programı kapsamında 20 yaşından itibaren her kadının ayda bir kendi kendine muayene yapması, yılda bir doktor tarafından klinik meme muayenesi yapılması, 40-69 yaş arası ise iki yılda bir mamografi taraması uygulanmaktadır. Ailede meme kanseri öyküsü olan, genetik mutasyon ya da radyasyon öyküsüne sahip olan yüksek risk gruplarında ise yakın radyolojik takip daha sık görüntülemeler ile yapılmaktadır. 1980'li yıllardan itibaren mamografinin yaygın kullanılmasıyla meme kanserinde erken tanı ve yeni tedavi olanaklarına rağmen evrelere göre ölüm oranları incelendiğinde meme kanserine spesifik beş yıllık sağkalım evre 1 için %94-96, evre 2 için %88'lerdedir(4) .

Meme kanseri tedavisinde bölgesel tedavi olarak cerrahi tedavi ve radyoterapi; sistemik tedavi bileşenleri olarak ise kemoterapi, hormonoterapi ve immünoterapiler uygulanmaktadır. Hastalığın en önemli ve vazgeçilmez tedavisi halen cerrahidir. Tedavideki amaç; tümörün tümörsüz histopatolojik cerrahi sınırlarla ve kozmetik olarak kabul edilebilir sonuçlarla çıkarılmasıdır. Son yıllarda tümör biyolojisi anlaşıldıkça ve tarama programlarıyla birlikte hastalar erken evrelerde tanı aldıkça uygulanan cerrahi tedavi; radikal mastektomilerden modifiye radikal mastektomilere, meme koruyucu tekniklere ve son olarak da onkoplastik cerrahi tekniklere evrilmiştir. Tüm bu süreçte 2 cm lik tümörsüz cerrahi sınırlar önce 2 mm lik tümörsüz cerrahi sınıra değişmiş ; son kılavuzlar ile birlikte de cerrahi sınırda tümör olmaması yeterli olarak değerlendirilmiştir(5). Meme kanseri hastalarının

tedavisinde cerrahi tedaviye tamamlayıcı olarak kanser biyolojisi ve hastalık evresine göre neoadjuvan veya adjuvan sistematik kemoterapiler; radyoterapi, hormonoterapi ve immunoterapi tedavileri kullanılır. Tedavi sürecinin ardından bu hasta grubu rutinde ilk iki yıl için 3 ayda bir, ikinci yıldan sonra 6 ayda bir, altıncı yıldan itibaren ise yıllık muayene ve mamografi tetkikleri ile takip edilirler(6).

Meme kanserinin oldukça heterojen bir hastalık olduğu birçok klinik, patolojik ve moleküler çalışma ile desteklenmiştir. Meme kanseri hasta populasyonu yaş, ırk, risk faktörleri veya genetik özellikler bakımından çeşitlilik göstermektedir ve bu faktörlerin hangisinin hastalığa ne ölçüde katkıda bulunacağı net değildir. Meme kanseri gelişimi ve ilerlemesine bir çok faktörün değişen ölçülerde katkısı olması ve hastalığın bimodal dağılımı gibi özellikleri meme karsinogenezinin farklı mekanizmaları ile ilişkilendirilmiştir(7). Diğer kanseri türlerinde olduğu gibi meme kanseri de başlangıç evresinde genetik mutasyonun meydana geldiği tek hücrenin kontrolsüz proliferasyonu ile ilerleme evresine geçer. Tek bir kanser hücresinden tümör dokusunun oluşumunda bağımsız büyüme sinyalleri, büyüme karşıtı sinyallere duyarsızlık, apoptozdan kaçınma, anjiyogenezin arttırılması gibi birçok faktör rol oynar. Kanser hücrelerinin kontrolsüz proliferasyon, çevreye invazyon gibi fonksiyonlarını sağlamaları için ise özelleşmiş bir ortam gerekmektedir. İmmunsupresyon sağlayarak tümörün invazyon ve metastaz fonksiyonlarına katkı sağlayan Miyeloid Kökenli Baskılayıcı Hücreler (MKBH) tümör mikroçevresinde yoğun olarak bulunarak kanser hücrelerinin ihtiyaç duyduğu bu özel ortamı sağlamaktadır.

Miyeloid seri hücrelerin fizyolojik şartlarda gelişim ve olgunlaşması kemik iliğinde gerçekleşir. Miyeloid seri hücreler olgunlaşmasının ardından fonksiyon gösterecekleri dokuya veya inflamasyon bölgelerine göç eder(8). Tümör mikroçevresinin iyi bilinen özellikleri arasında doku tamirine benzer süreçler ve kronik inflamasyon göstermesi yer alır. Tümör mikroçevresinden salınan çeşitli kemokin, sitokin ve büyüme faktörleri hematopoezi indükleyerek miyeloid seri hücre üretiminde artışa neden olur(9). Ancak kanserde miyeloid hücre serileri olgunlaşmalarını tamamlamadan sistemik dolaşıma katılır ve yetersiz immünite ile

inflamatuar yanıtları sekteye uğratırlar. İmmün yanıtları bir çok yol ile düzenlemede görevli bu hücre grubu MKBH olarak adlandırılır(10).

Miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler literatürdeki çalışmalarda fare modelleri ile iyi düzeyde karakterize edilmiştir. Fare tümör modellerinde MKBH'lerin dalak, karaciğer gibi hematojen organlarda, lenfatik dokularda ve periferik kanda birikim gösterdiği ; tümör mikroçevresinde bulunan diğer immün baskılayıcı hücrelere de kaynak teşkil ettiği gösterilmiştir(11).

Bu prospektif çalışmada periferik kan MKBH düzeyinin meme kanseri tanısındaki değerini araştırmak için meme kanseri şüphesi ile biyopsi yapılan hastalarda biyopsi ile eş zamanlı olarak periferik kan MKBH düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmanın bir diğer amacı olarak periferik kan MKBH düzeylerinin meme kanseri takibindeki değerini araştırmak için ise invaziv meme kanseri tanısı alan hastalarda tanı anında ve takipteki periferik kan MKBH düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmada meme kanseri moleküler alt gruplarına göre periferik kan MKBH düzeyleri ve MKBH alt popülasyonları hücresel ve fonksiyonel açılardan kapsamlı olarak incelenmiştir.

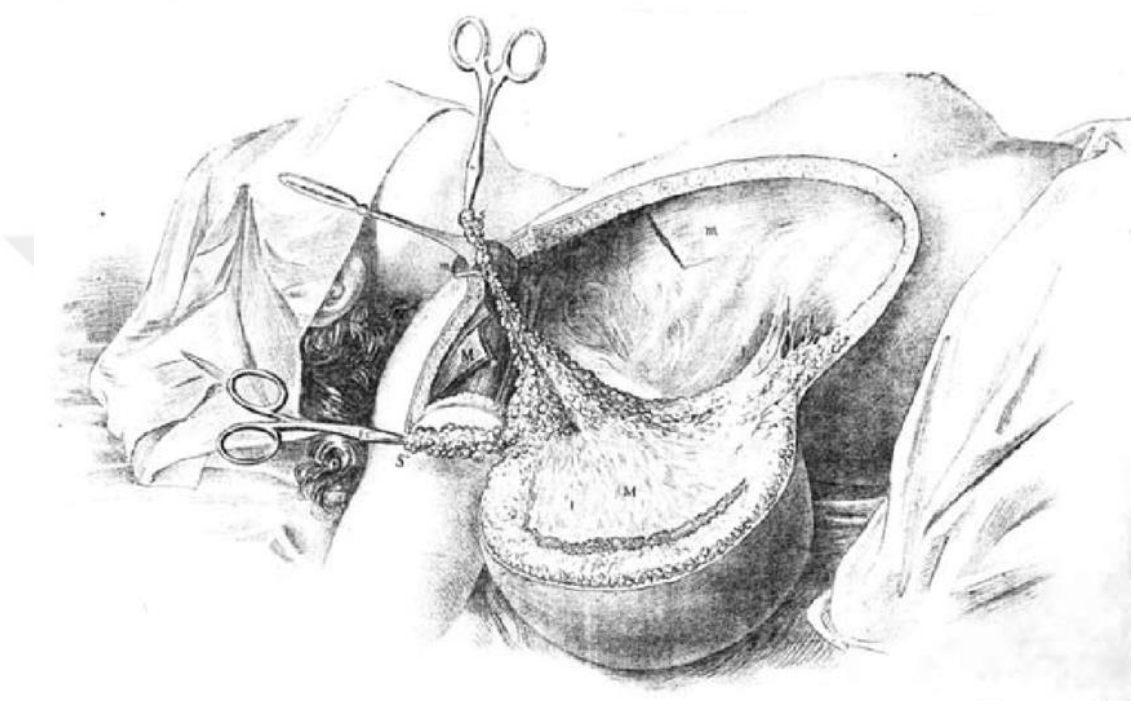
2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Kadın memesi tarih boyunca doğurganlığı ve kadınlığı simgelemiştir. Tarih boyunca böylesine önem atfedilen kadın memesine ait hastalıklarla ilgili yazılı ve görsel kayıtlar antik çağlara kadar uzanmaktadır. Mısırlı doktor Edwin Smith MÖ 3000 yılına dayanan cerrahi papirüsü meme kanserine dair açıklamalar içermektedir. Papirüste meme hastalığının soğuk, şişkin ve memenin her yerinde yaygın olduğunda tedavi edilemeyeceğini belirtmiştir. Antik yunanda ise tapınaklarda bulunan meme şeklindeki adaklardan anlaşıldığı üzere mitolojideki tıp tanrısı Asklepios'tan meme kanserinin iyileşmesi için yardım istenmiştir. MS 1.yüzyıla geldiğimizde ise İskenderiyeli Leonides cerrahi sınır bırakmayı ve sadece belirli büyüklükteki tümörleri çıkarmayı tanımlayarak güncel cerrahi onkoloji prensiplerinin öncülerinden biri olarak tarihteki ilk mastektomi ameliyatını yapmıştır. MS 2.yüzyıla gelindiğinde Hipokrat'ın insan vücudunun kan, balgam, sarı safra ve kara safradan oluştuğu; kanserin bu sıvıların dengesizliği sonucu ortaya çıktığı hipotezine dayanarak Gallen meme kanserinin kara safra birikimine bağlamış, kara safradan kurtulmak için ameliyat yaralarının kanamasına izin verilmesi gerektiğini önermiştir. Gallen tümörden yayılan geniş damarların görünümüyle tümörü adeta bir yengeç'e benzetmiş ve Latince yengeç (cancer) diyerek 'Kanser' sözcüğünü literatüre kazandırmıştır(12).

On sekizinci yüzyıla kadar kanser hakkında çok daha az konuşulmuş ve sınırlı ilerleme kaydedilmiştir. 18.yüzyılda Bernard Peyrihle'in kanser hakkında viral bir teori ileri sürmesi , John Hunter'ın kanser cerrahisinin tasvirini yapması ve kanserlerin kalıtımsal olabileceğini ileri sürmesiyle meme kanserinin tanı ve tedavisinin gelişimsel süreci tekrar hız kazanmıştır(13). Bu çağda aksiller nodal tutulum kötü bir prognostik faktör olarak tanımlanmış, Le Dran tarafından meme kanserinin lenfatik yayılımı tariflenmiş ve erken evredeki hastalığın lokal bir hastalık olduğu fikri öne sürülmüştür. Bu dönemde aksillada büyümüş palpe edilebilen lenf nodlarının da çıkarılmasını içermesiyle radikal mastektomiye çok benzer bir prosedür, dönemin cerrahları arasında kabul görmüştür. 1894 yılına gelindiğinde ise

Halsted tarafından aksiller diseksiyona level 1-2-3 lenf nodlarının dahil edilmesi gerektiği tanımlanmış ve yine Halsted tarafından radikal mastektomi klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Halsted, meme kanserinin ileri evreleri de göz önünde bulundurulduğunda yaklaşık %6 lık bir nüks oranıyla meme kanseri tedavisinde önemli bir başarı sağlamıştır(14).



Şekil 1. William S. Halsted'in Tanımladığı Radikal Mastektominin Orijinal Çizimi (15)

1943 yılında Stout ve Hangensen tarafından meme kanserinde ileri hastalık belirtileri olarak meme cildinde ödem ve ya ülserasyon olması, göğüs duvarına fikse kitle olması, fikse ve ya 2,5 cm den büyük aksiller lenf nodları olması tanımlanmıştır. İleri hastalığın tanınması ile ileri evre hastalarda da başarı oranını arttırmak için 1950'li yıllarda Halsted 'in radikal mastektomisi daha agresif cerrahi prosedürlere evrilmeye çalışılmış ve süperradikal/genişletilmiş radikal mastektomi prosedürleri tanımlanmıştır. Bu dönemde Halsted'in meme ameliyatının modasının geçtiği, prosedürün yeterince radikal olmadığı ve koltuk altında metastazı olan hastalar için yetersiz bir ameliyat olduğu fikri ileri sürülmüştür. Bu fikirden yola çıkarak aksillanın, boynun ve mediastenin eksplorayonunu içeren; klavikula ve kotların

çıkarıldığı, göğüs duvarındaki defektlerin mesh ile kapatıldığı süperradikal mastektomi ameliyatı tanımlanmıştır. Bu dönemde cerrahi prosedürlerde agresifleşmenin en uç örneği Prudente tarafından Fransa'dan bildirilmiştir. Prudente seçilmiş hastaların meme kanseri tedavisine skapulotorasik üst ekstremite ampütasyonunu da eklemiştir.

19.yüzyılda radikal mastektomi kabul görmesine rağmen agresifleşen prosedürlerle birlikte 20.yüzyılın ilk çeyreğinde yoğun eleştiriler almaya başlamıştır. Yaygın hastalıkta agresif cerrahi prosedürlerin tümörün sınırlarını aşmaya çalışan umutsuz çabalar olduğu, hastaların 6 ay içerisinde nüks ettiği yönünde eleştiriler gelmiştir. 20.yüzyılda artan tüm eleştirilere rağmen 19.yüzyıldan kalma cerrahi prosedürler 1980'lere kadar yaygın olarak uygulanmaya devam etmiştir. Geoffrey Keynes tarafından ilk kez 1937'de British Medical Journal'da yayınlanan meme koruyucu tedavi ve adjuvan radyoterapi kavramı; 20. Yüzyılda sistemik kemoterapi, hormonoterapi, radyoterapinin gelişmesi ve tümör özelliklerinin daha iyi anlaşılmasıyla meme kanseri tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır(16). Bu gelişmeleri doğrultusunda cerrahi prosedürlerin yönü özellikle son 30 yılda değişmiş ve Halsted'in radikal mastektomisi daha az agresif cerrahi prosedürlere doğru gelişim göstermiştir. Günümüz pratiğinde ise onkoplastik meme koruyucu cerrahi prosedürler kabul görmektedir.

2.2. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ, FİZYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

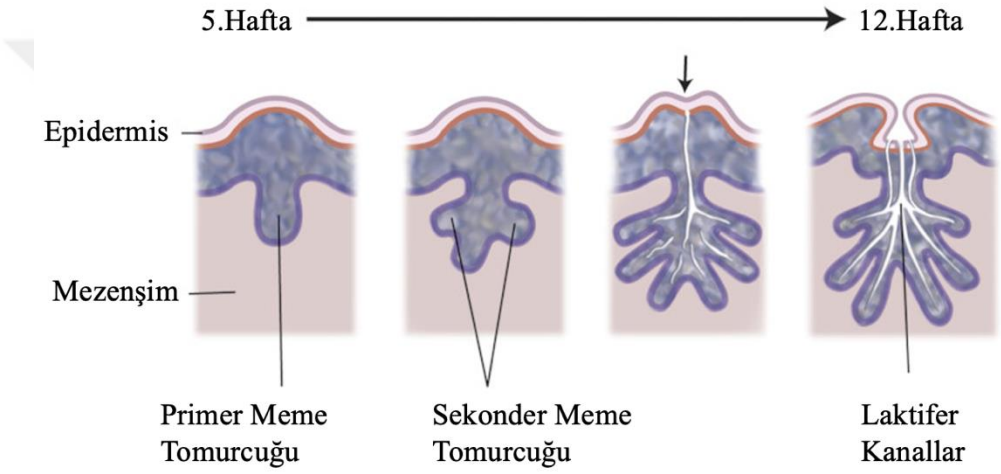
2.2.1. Embriyoloji

Meme dokusu gelişimi embriyolojik yaşam sırasında başlayıp ilk tam gebeliğin sonunda tamamlanan dinamik bir süreçtir. Meme oluşumunu başlatan moleküler mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmekle birlikte karşılıklı epitelyal ve mezenşimal etkileşimler sonucu meme gelişiminin sağlandığı bilinmektedir(17).

Fetal dönemin 5-6. haftasında ektoderm kalınlaşmasıyla aksilladan inguinal bölgeye bilateral olarak uzanan 2 ventral bant (meme hattı, süz çizgisi) oluşur. Bu hat oluşumunu takiben ektoderm tabakadan gelişen primer meme tomurcuğu oluşur. Primer tomurcuktan gelişen yaklaşık 15-20 adet sekonder tomurcuk epitel şertileriyle

mezenşimal doku içerisine ilerler ve çevre mezoderm ile birlikte duktal proliferasyonu gerçekleştirir. Bu tomurcuklardan ileride meme dokusunu geliştirecek olan bir çift haricindekilerin tamamı geriler. Ektopik meme ve polimasti patolojileri bu dokulardan bazılarının gerilememesi nedeniyle meydana gelir(18).

Yenidoğan döneminde kız ve erkek cinsiyette meme dokusu benzer özelliktedir ve memede büyüme ya da meme başında salgı görülebilir. Bu durum patolojik olmayıp transplasental olarak annenin hormonlarının bebeği geçişine bağlı olarak gerçekleşir.



Şekil 2. Memenin Embriyolojik Gelişimi (18)

2.2.2. Fizyoloji

Ergenlik çağında overlerin progesteron ve östrojen üretimiyle birlikte meme bezinin telarj dönemi olarak adlandırılan gelişimi başlar. Gelişimin başlamasının ilk belirtisi meme tomurcuğu olarak adlandırılan meme başı altında palpe edilen meme dokusudur. Meme son görüntüsüne ise ergenliğin başlamasından yaklaşık üç dört yıl sonra ulaşır. Meme gelişimi beş evrede gruplandırılmıştır:

1.Evre: Ergenlik öncesi dönem.

2. Evre: Meme ve papilla yükselir ve areola çapı artar.

3. Evre: Meme areola ile birlikte genişler fakat konturları belirgin değildir.

4. Evre: Areola ve papilla tepe oluşturur.

5. Evre: Meme başları, areola ve konturları belirgindir.

Ergenlik çağı hipotalamus-pituiter-gonadal aksın olgunlaşması ile başlar. Bu yolakta hormon salgısının başlamasıyla meme epitel ağacı ortaya çıkar. Hipotalamustan GnRH salgısındaki artış ile LH ve FSH uyarılır, overlerde steroid üretimi başlar. Ergenlikteki değişiklikler hem hipofizier hem de overyen hormonal aktivitenin sonucudur(19).

Ergenlik dönemi itibariyle meme dokusu menstürel döngülerde değişiklikler gösterir. Ovulasyon öncesinde meme en az nodüler yapıdadır, bu nedenle meme muayenesinin bu dönemde yapılması önerilir. Ayrıca menstural siklusun foliküler fazında meme dokusu mamografi incelemesinde daha az dens görünür. Meme dokusu her menstürel döngüde 30-100 ml hacimlerinde değişiklik gösterebilir. Meme dokusu en fazla hamilelik ve laktasyon dönemlerinde büyür. Postmenapozal dönemde ise meme alveollerinin sekretuvar hücrelerinde, stroma hücrelerinde ve bağ dokuda azalma ile meme bezinde atrofi gerçekleşir(20).

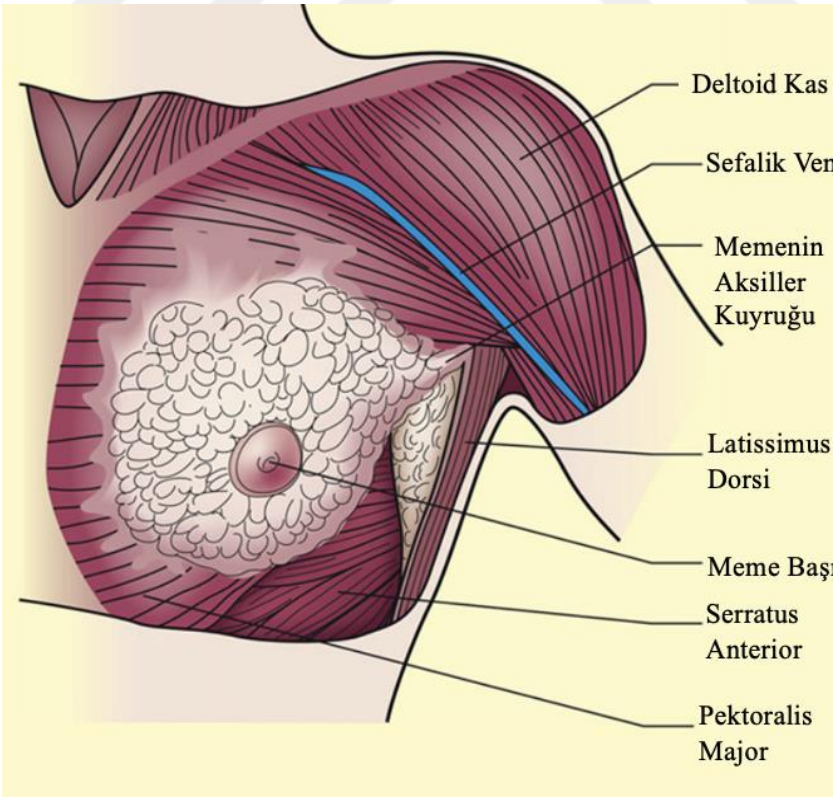
Gebelikte kanda östrojen ve progesteron hormonları yükselir. Bu hormonların uyarısıyla memede sinüs ve duktus epitellerinde artış gerçekleşir ve meme büyümesi gerçekleşir. Hipofizden salgılanan prolaktin hormonu ise hamileliğin son döneminde ve doğum sonrası yükselerek lohusalık döneminde yüksek kalmaya devam eder. Meme dokusundaki reseptörlerine bağlanarak memedeki östrojen reseptörü sayısını da arttırır. Süt proteinlerinin sentezi ve süt sekresyonu bu mekanizma ile kontrol edilir(20).

2.3. ANATOMİ

Yetişkin bir kadının meme dokusunun sınırlarını superiorda 2.kosta, inferiorda 6.kosta, medialde sternum ve lateralde ön aksiller çizgi oluşturur. Meme dokusu süperolateralde ise aksilla çukuruna doğru uzanım gösterir ve meme

dokusunun asıl hacmi genellikle bu kadranda yerleşim gösterir. Mememin benign ve malign lezyonları bu nedenle daha çok üst dış kadranda görülür. Meme başı ise doğum yapmamış yetişkin bir kadında genellikle 4. interkostal aralık seviyesindedir ve meme başının etrafı büyük yağ bezlerinin bulunduğu pigmentten zengin areola ile çevrilidir. Meme dokusu derin planda pektoralis major kası üzerinde konumlanmıştır ve lateralde serratus anterior kasına inferiorda ise rektus kılıfının süperior kısmına birleşir.

Meme dokusu ektodermden geliştiği için yüzeyel planda süperfisiyal fasyanın derin ve yüzeyel planları arasında konumlanır. Meme makroskopik olarak bakıldığında; süt üretiminden sorumlu glandüler doku ve geri kalan bölümünde bağ doku ile yağ doku elemanlarından oluşur. Meme dokusunu oluşturan glandüler doku, yoğun yağ dokusu içindedir ve dermisten derin fasyaya kadar uzanan bağ dokusu elemanı cooper ligamanları ile loblara ayrılır. Cooper ligamanının kanser hücreleri ile infiltre olması sonucu meme kanserinin fizik muayene bulgusu olan cilt çekintileri oluşur(20).

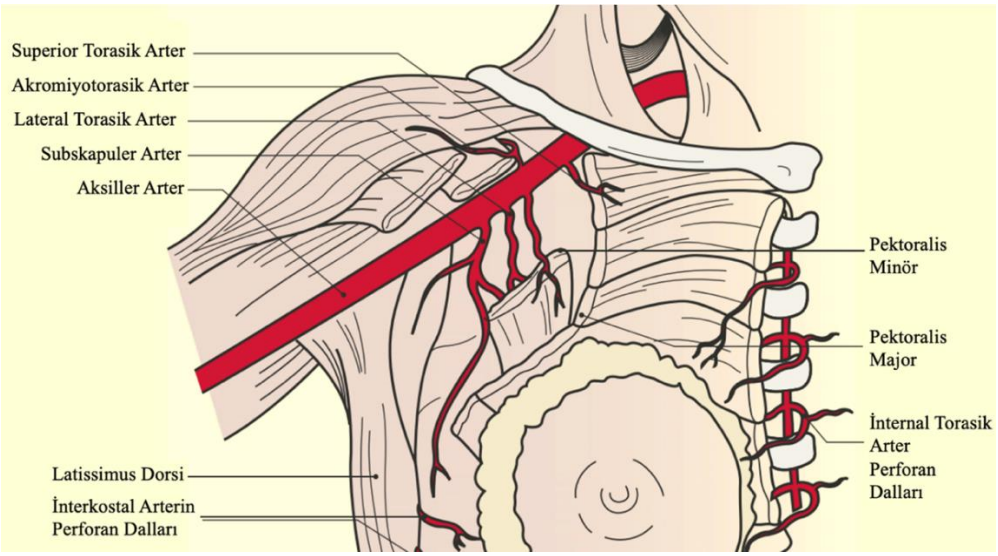


Şekil 3. Meme Anatomisi (21)

2.3.1. Memenin Vasküler Dolaşımı

Meme dokusunun kanlanması aksiller, intertorasik ve interkostal arterlerden oluşan zengin bir vasküler ağ ile gerçekleşir. Subklavian arterin yan dalı olan internal mamarian arterin 1, 2, 3, ve 4. ön perforan dalları sternum kenarında kendi interkostal aralıkları seviyesinde pektoralis major kasını geçerek meme dokusunun iç kenarına ulaşır ve meme dokusunun büyük kısmının (yaklaşık %60) kanlanmasını sağlar(22) .

Memenin özellikle üst dış kadranı olmak üzere bir kısmı da lateral torasik arterden kanlanır. Bu arter aksiller arterden çıkar ve memenin lateraline ulaşır. Torakoakromial arterin pektoral dalları da memenin kanlanmasında rol oynar. Torakoakromial arter pektoralis minör kasının üst kenarı seviyesinde aksiller arterden çıkar. Aksiller arterin en üst torasik dalı ise (supreme torasik arter) göğüs duvarının kanlanmasını sağlar ancak memeye de dal verir (20). Memenin venleri ise anatomik olarak arterlerini takip eder ve drenajı aksillaya doğrudur. Memenin venleri internal torasik ven perforan dalları, posterior interkostal ven perforan dalları ve aksiller ven dalları olarak 3 ana grupta gruplandırılabilirler. İnterkostal venlerin bir kısmının vertebral venöz pleksusa (batson pleksusu) drene olması ile meme kanserinin vertebra metastazı yolu oluşur(23).



Şekil 4. Memenin Arterleri (21)

2.3.2. Memenin Sinirleri

Memenin ve göğüs duvarının anterolateral kısmının duyusal innervasyonunu 3,4,5 ve 6. interkostal sinirlerin lateral mammariyan dalları sağlar. Aksiller cerrahi sırasında özellikle 2. interkostal sinirin lateral dalı interkostobrakiyel sinir gözlenebilir. Bu sinirin hasarlanması durumunda ise kolun üst medial kısmında duyu kaybı gelişebilir (24).

2.3.3. Memenin Lenfatik Dolaşımı

Memenin lenfatik drenajı yüzel ve derin lenfatik sistem olarak 2 sistem ile gerçekleşir. Bu iki sistem ile memenin lenfatik drenajı aksiller nodlara, internal mamarian nodlara ve internal torasik nodlara olmaktadır.

Yüzeyel lenfatikler esasen meme derisinin lenfatikleri olup subepitelyal ve subdermal pleksuslar ile memenin derin lenfatikleri ve areola arkasındaki subareolar pleksus bağlantısını kurar. Subareolar lenfatik pleksus da esas drenajını aksiller lenf nodlarına yapar.

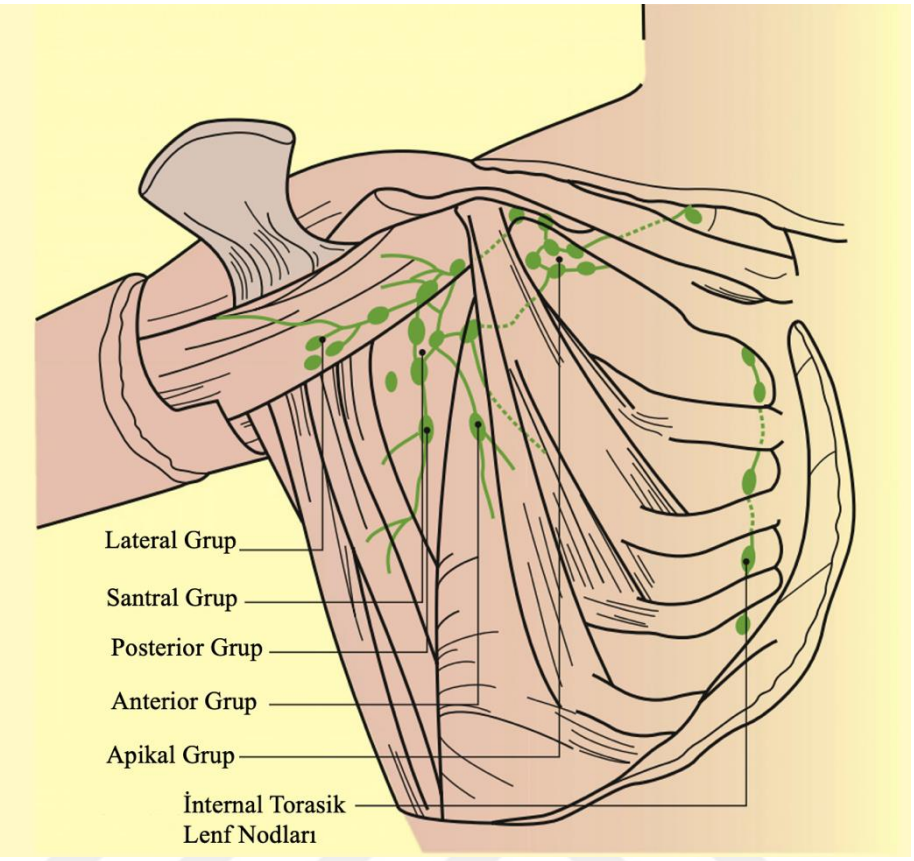
Aksiller lenf nodları genellikle aksiller arter ve dalları çevresinde gruplanmış yaklaşık 20-30 adet lenf nodundan oluşmaktadır. Bu lenfatik grup yerleşim yerine göre 6 gruba, pektoralis minör kasının konumuna göre ise 3 seviyeye ayrılmıştır(24).

Tablo 1. Aksiller Lenf Nodu Seviyeleri

Level1	Pektoralis minör laterali lenf nodları
Level2	Pektoralis minör arkası lenf nodları
Level3	Pektoralis minör mediali lenf nodları

Tablo 2. Aksiller Lenf Nodu Grupları

Grup1	Aksiller ven lenf nodları
Grup2	Eksternal mamariyan lenf nodları
Grup3	Skapular lenf nodları
Grup4	Santral aksiller lenf nodları
Grup5	Subklavikular lenf nodları
Grup6	İnterpektoral lenf nodları (*Rotter*)



Şekil 5. Memenin Lenfatikleri (21)

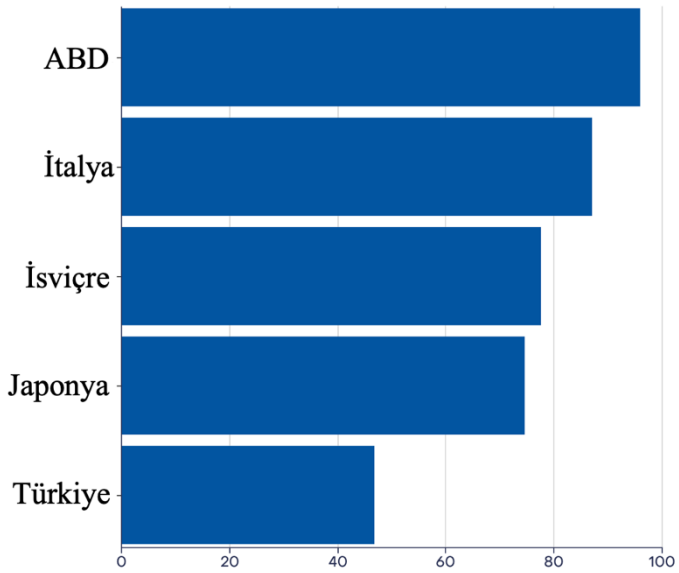
2.4. MEME KANSERİ

2.4.1. Epidemiyoloji

2020 yılında dünya genelinde tanı konulan tüm yeni kanser vakalarının yaklaşık %12'sini meme kanseri oluşturmuştur. Bir yılda ortaya çıkan 6 milyon kadın kanserinin ise %23'ünü meme kanseri oluşturmaktadır. Yılda 459 bin ölüm ile meme kanseri, kadınlarda en fazla ölüme neden olan kanser türüdür. Dünya genelinde onkoloji hastalarının ise yaklaşık %36'sını meme kanseri hastaları oluşturmaktadır(25). Kadınlarda yaşam boyu meme kanseri görülme riski %12.9 olarak bildirilmiş olup bu oran her 8 kadından 1'inin meme kanseri olacağı anlamını taşımaktadır(26). Mortalitesine bakıldığında ise meme kanseri küresel olarak kansere bağlı ölümlerin %6,9'unu oluşturmaktadır(27) .

Tüm dünyada görülme sıklığı artmakla birlikte gelişmiş ülkelerde insidansı daha yüksek raporlanmıştır. Global düzeyde bakıldığında meme kanseri vakalarının yaklaşık yarısı gelişmiş ülkelerdedir ancak gelişmiş ülkelerdeki yıllık insidans artışı %0,5 iken gelişmemiş ülkelerde yıllık insidans artışı %5 in üzerine çıkmıştır(28). Türkiye ise bu iki grubun arasında yer almaktadır.

Meme kanseri insidansındaki bu farkın yaşam tarzı nedenli mi coğrafi farklılık nedenli mi olduğunu anlamak için ise göçmenler üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Meme kanseri insidansının düşük olduğu az gelişmiş ülkelerden gelişmiş ülkelere göç etmiş gruplar ile yapılan çalışmalarda; yeni göç etmiş kuşaklarda insidans hızının artmaya başladığı birkaç kuşak sonra ise grubun meme kanseri insidansının göç edilen ülkeye yaklaşıp sabit kaldığı görülmüştür(29). Yapılan araştırmaların bu sonuçları, insidanstaki farklılığın yaşam tarzı nedenli olduğunu işaret etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkan batılı yaşam tarzı değişiklikleri ile meme kanseri insidansının artacağı beklenmektedir.



Şekil 6. Glocan 2022 Verilerine Göre Bazı Ülkelerde Meme Kanseri İnsidansı (Yüzbinde, Yaşa Göre Standartize)

2.4.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

2.4.2.1. Demografik faktörler:

Cinsiyet: Meme kanseri erkeklere oranla kadınlarda 100 kat fazla görülür(30).

Yaş: Cinsiyetten sonra yaş, meme kanserinin en önemli risk faktörüdür. Yaşla birlikte meme kanseri insidansı önemli derecede artar ve menopoz çağında pike ulaşıp kademeli olarak düşer veya sabit kalır.

Kan grubu: Çeşitli çalışmalar A kan grubu ve Rh pozitif olan kadınların meme kanseri riskinin daha yüksek olduğunu, AB kan grubu ve Rh negatif olan kadınların ise meme kanseri riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir(31).

2.4.2.2. Reprodüktif faktörler:

Menarş yaşı: Erken menarş yaşının, meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Literatürdeki bir çalışmada menarş yaşındaki her 1 yıllık gecikmenin, meme kanseri riskini %5 azalttığı belirtilmiştir(32).

Menopoz yaşı: İleri menopoz yaşının, meme kanseri riskinin arttırdığı gösterilmiştir. Literatürdeki bir çalışmada menapoz yaşının 1 yıl gecikmesinin, meme kanseri riskini %1 arttırdığı gösterilmiştir(32).

Gebelik: Doğum yapmış olmak meme kanseri riskini azaltır. İlk doğum yaşı da meme kanseri için ayrı bir risk faktörüdür. İlk doğumunda ileri yaşta olan kadınlarda meme kanseri riski daha yüksektir(33).

2.4.2.3. Hormonal faktörler: Yüksek östrojen seviyeleri meme kanseri riskini artırır. Postmenapozal kadınlarda da östrojen seviyesi meme kanseri riski ile ilişkilidir. Oral kontraseptif kullanımının ve hormon replasman tedavisinin de meme kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir(28).

2.4.2.4. Kalıtsal faktörler: Ailede meme kanseri öyküsü meme kanseri riskini artırır. Yakınlık derecesi ve ailedeki hasta sayısı ile risk artar. Meme kanseri tanısı almış birinci derecede bir akraba, meme kanseri riskini 2 katına çıkarır. BRCA-1 ve BRCA-2 genleri, DNA onarımı ve apoptozda görevli genlerdir. Günümüzde iyi bilinen bu 2 gendeki mutasyonlar meme kanseri riskini artırır. Meme kanseri riski BRCA-1 mutasyonunda %45 iken BRCA-2 mutasyonunda %35'tir(28).

2.4.2.5. Meme ile ilişkili faktörler: Meme kanseri görülme riski laktasyon süresi ile azalır. İyi huylu proliferatif meme lezyonları da meme kanseri risk faktörleri arasındadır. Özellikle atipik hiperplazili lezyonların riski 4-5 kat arttırdığı bilinmektedir(34).

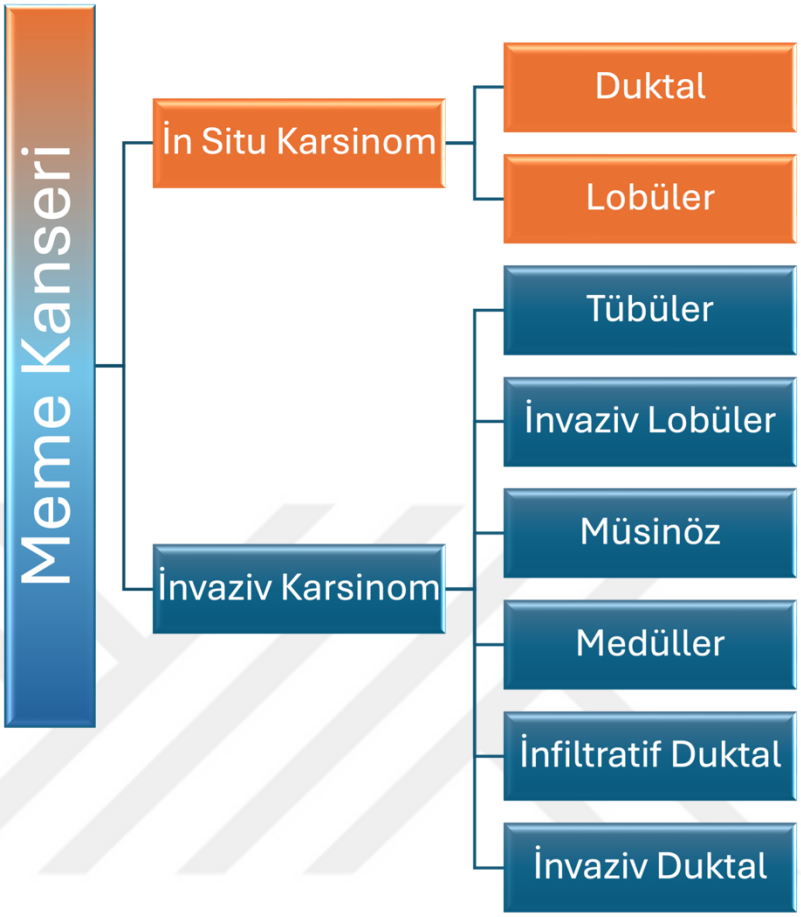
2.4.2.6. Yaşam tarzı ile ilişkili faktörler: Obezitenin, alkol tüketiminin, sigaranın, yağlı diyetin, yüksek sosyoekonomik düzeyin ve gece vardiyasında çalışmanın da meme kanseri riskini arttırdığı literatürdeki çalışmalarda gösterilmiştir(27)**.**

2.4.2.7. Radyasyon maruziyeti: Radyasyon maruziyeti meme kanseri için bir risk faktörüdür ve risk artışının radyasyon maruziyet dozuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir(35).

2.4.3. Meme Kanseri Sınıflaması

2.4.3.1. Meme kanseri histopatolojik alt tipleri: Meme kanserlerinin %95'i epitel kökenli olup; skuamöz hücreli karsinom, sarkom, filloid tümör ve lenfoma gibi diğer malign tümörler %5'lik kısmı oluşturur. NST (no special type) meme kanseri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %75 ini oluştururken ; kalan %25 lik kısımı 19 farklı meme kanseri alt tipi oluşturur(36).

Tablo 3. Meme Kanseri Histopatolojik Alt Tipleri (37)



2.4.3.2. Meme kanseri moleküler alt tipleri: Meme kanseri en sık tanı konulan kanser türü olmasıyla birlikte son 30 yılda çok sayıda kapsamlı çalışmanın konusu olmuş ve hastalığın biyolojisi hakkındaki olağanüstü ilerlemeler kaydedilmiştir(36).

Meme kanseri heterojen bir hastalık olup farklı morfolojilere ve biyolojik davranış paternlerine sahiptir. Farklı davranış paternlerine sahip meme kanseri alt tiplerinde tedaviyi bireyselleştirmek için histopatolojik inceleme tek başına yeterli değildir. Tedavinin bireyselleştirilmesi ihtiyacı ile moleküler incelemeler hız kazanmıştır ve günümüzde iyi bilinen , tedavi algoritmasına yön veren moleküler alt tipler tanımlanmıştır(38).

Tablo 4. Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri

Moleküler Alt Tip	Luminal A	Luminal B		Her2 +	Üçlü Negatif
ER	+	+	+	-	-
PR	+	+	+/-	-	-
HER2	-	-	+	+	-
Ki67	Düşük <%14	Yüksek	Düşük ya da Yüksek	Düşük ya da Yüksek	Yüksek
Sıklık %	40-50	20-30		15-20	10-15

2.4.4. Meme kanseri evrelemesi

Kanser hastalarında evreleme, hastalığın prognozunu öngörmede ve tedavi planlamada ana etkendir. Ameliyat öncesi muayene bulguları ve görüntüleme yöntemleri ile yapılan klinik evreleme, ameliyat ya da neoadjuvan tedavi planlanmasını; ameliyat sonrası patolojik inceleme ile yapılan patolojik evreleme ise adjuvan tedavi planlanmasını sağlar. Meme kanserinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından tanımlanan TNM (tümör büyüklüğü: T; lenf nodu tutulumu: N; uzak metastaz: M) evreleme sistemi kullanılmaktadır(39).

Tablo 5. AJCC 8. Versiyon Primer Tümör (T)

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	DKIS ya da meme başının DKIS ile ilişkili Paget hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm T1a Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm T1b Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤10 mm T1c Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümör çapı >20 mm, ≤ 50 mm
T3	Tümör çapı >50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu* T4a: Göğüs duvarı tutulumu T4b: Ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut ('peau d'orange' dahil) T4c: T4a +T4b T4d: İnflamatuvar meme karsinomu

Tablo 6. AJCC 8. Versiyon Bölgesel Lenf Nodu Metastazı(N)

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış ya da fizik muayene bilgisi yok)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aksiller lenf nod(lar) metastazı var
	cN1mi – Mikrometastaz var (>0,2 mm < 2,0 mm)
N2	Klinik olarak fikse veya konglomere aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olara metastaz var.
	N2a: Birbirlerine veya diğer yapılara fikse, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı var
	N2b: Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var
N3	İnfraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nod(lar)'da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nod(lar)'a metastaz.
	N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz
	N3b: İpsilateral internal mammarial ve aksiller lenf nod(lar)'a metastaz
	N3c: İpsilateral supraklavikular nod(lar)'a metastaz

Tablo 7. AJCC 8. Versiyon Uzak Metastaz Sınıflaması (M)

M0	Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok
cM0 (i+)	Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var.
M1	Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastazlar var.

Tablo 8. AJCC 8. Versiyon Anatomik Evreleme

Evre	**TNM**
Evre 0	Tis N0 M0
Evre 1A	T1 N0 M0
Evre 1B	T0-1 Nmic M0
Evre 2A	T0-1 N1 M0 ya da T2 N0 M0
Evre 2B	T2 N1 M0 ya da T3 N0 M0
Evre 3A	T0-2 N2 M0 ya da T3 N1-2 M0
Evre 3B	T4 N0-2 M0
Evre 3C	T1-4 N3 M0
Evre 4	T1-4 N0-3 M1

2.4.5. Meme Kanserinde Tarama ve Tanı

Kanser tarama programları; hastalık belirti vermeden yapılan, erken evrede tanı konulması için periyodik muayene, görüntüleme ve laboratuar yöntemlerinin kombine ya da ayrı ayrı kullanılmasından oluşur.

Meme kanseri taramasında ilk yöntem mamografi olmakla birlikte, mamografi ile hastalığın klinik olarak ortaya çıkmasından 2-4 yıl önce tespit edilmesi mümkündür. Böylece mamografi taraması hastalar için erken tanı ve artmış sağ kalım avantajı sağlamaktadır. Bu konuda yapılmış meta analizler göstermektedir ki 40 yaş üzeri kadınlarda yıllık mamografi taraması hastalığa spesifik mortaliteyi %12-32 oranında azaltmıştır(40). Tarama yapılan kadınlarda yapılmayan kadınlara oranla mastektomi ve aksiller diseksiyon oranları düşük saptanmıştır(41). Mamografi günümüzde meme kanseri taramasında yüksek duyarlılık ve uygun maliyet ile altın standarttır(42).

Ultrasonografi ile meme kanseri taramasının mortaliteye etkisi ile ilgili kapsamlı randomize çalışma yoktur. Ultrason; belirsiz mamografik bulguların çözümlenmesinde, kistik kitlelerin ayrımında, patolojik mamografi bulgularının ileri incelemesinde ve biyopsi, marker klip yerleştirilmesi gibi girişimsel işlemlerde kullanılır(43).

Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin meme kanseri tanısındaki duyarlılığı %94-100, özgüllüğü %37-97 arasında bildirilmiştir(44). MRG tetkikinin maliyetinin yüksek olması, kullanımının kontrendike olduğu bir hasta grubu olması ve tanımladığı lezyonların diğer görüntüleme yöntemlerinde görünemeyebilmesi nedeniyle biyopside yarattığı güçlük gibi sebeplerle iyi bir tarama yöntemi değildir. Meme kanseri taramasında sınırlı kullanımına karşın MRG yüksek riskli hasta grubunda tarama için kullanılabilir. Yaşam boyu meme kanseri riski %20-25 olan hastalar için "European Society of Breast Imaging" MRG taramayı önermiştir(45). Amerikan Radyoloji Koleji meme görüntülemelerindeki tutarsızlıkları azaltmak ve lezyonların risk değerlendirmesini standardize etmek için BIRADS kategorizasyonunu 1993'te tanımlamıştır(46).

Tablo 9. BIRADS Sınıflaması

Kategori	Bulgu	Malignite Oranı %	Öneri
BIRADS 0			Ek görüntüleme
BIRADS 1	Negatif (normal meme)	0	Rutin takip
BIRADS 2	Benign	0	Rutin takip
BIRADS 3	Muhtemel benign	<2	Yakın takip
BIRADS 4	Şüpheli	2-95	Biyopsi
BIRADS 4A		*2-9*	
BIRADS 4B		*10-49*	
BIRADS 4C		*49-95*	
BIRADS 5	Yüksek oranda malign	>95	Biyopsi
BIRADS 6	Histopatolojik kanıtlanmış malignite	100	Uygun tedavi prosedürü

2.4.6. Meme Kanserinde Tedavi

Heterojen bir hastalık olan meme kanserinde tedavi; kanserin evresine, alt tipine ve hastaya bağlı diğer birçok faktöre göre belirlenir. Öncelikle klinik ve radyolojik olarak hastalığın evrelemesi yapılır. Tedavinin genel prensiplerini cerrahi tedavi, radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler oluşturur. Tedavi süreci genel cerrahlar, medikal onkologlar ve radyasyon onkologları ile multidisipliner olarak yürütülür. Tedavi süreci boyunca mevcut tedavi aktif olarak değerlendirilir ve ihtiyaca göre güncellenir.

Cerrahi tedavi tarihi radikal mastektomiden günümüzde onkoplastik cerrahi yöntemlere gelişmiştir. Meme koruyucu cerrahi (MKC), tümör dokusunun salim cerrahi sınırlar ile çıkarılması ve kabul edilebilir kozmetik sonuçları hedeflemektedir. Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi uygulaması lokal nüks oranlarını azaltır ve kanser spesifik sağkalım oranını mastektomi ile eşdeğer hale getirir. Radyoterapinin kontrendike olduğu, MKC ile tümörsüz cerrahi sınırların elde edilmesinin mümkün olmadığı ya da MKC'nin kozmetik fayda sağlamayacağı hasta gruplarında ise halen mastektomi tercih edilir(47).

2.4.6.1. Non-metastatik invaziv meme kanserinde tedavi: Non-metastatik invaziv meme kanserinin lokal tedavisi cerrahi olarak sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile mastektomi ya da SLNB ile meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile sağlanır. Mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ve sonrasında radyoterapi alan hastaları karşılaştıran NSABP B-06 çalışması ile bu hasta grupları arasında

hastalıksız sağkalım, metastaz ve genel sağkalım oranları benzer bulunmuştur(48). Hastalığın sistemik tedavisi için kemoterapi, hormonoterapi ve immünoterapi prosedürleri hastalar için multidisipliner olarak belirlenir. Klinik ve radyolojik evrelemenin ardından hastalar neoadjuvan kemoterapi için değerlendirilir. Neoadjuvan kemoterapi tedavisi kararı verilen hastalar tedavi protokolü süresince de radyolojik tetkikler ve klinik muayene ile tedaviye yanıt açısından takip edilir.

NCCN kılavuzuna göre (Version 3.2024) Neoadjuvan sistemik tedavi önerilen hasta grubu:

- İnflamatuar meme kanseri
- cN2 aksilla lenf nodları
- cN3 aksilla lenf nodları
- cT4 tümörler
- ≥cT2 veya ≥cN1 evrelenen HER2 pozitif veya üçlü negatif tümör
- MKC tercih edilen hastada meme boyutuna göre büyük primer tümör
- Neoadjuvan tedavi ile cN0 haline gelme olasılığı yüksek olan cN+ tümör

Evrelemede cT1c, cN0 olan HER2-pozitif veya üçlü negatif hastalar da neoadjuvan sistemik tedavi için aday olup bu açıdan değerlendirilmektedir.

2.4.6.2. Metastatik invaziv meme kanserinde tedavi: Metastatik meme kanseri tedavisinde amaç sağkalımı uzatmak, palyasyonu sağlamak, hayat kalitesini artırmak ve tümör cevabı sağlamaktır. Günümüzde sistemik tedavilerdeki gelişmeler ile metastatik meme kanseri için de daha uzun sağ kalım beklentisi mevcuttur(49). Günümüzde metastatik meme kanseri tanısı alan hastalar içinde bir alt grup olarak, tek veya az sayıda organ tutulumu olan hastalar için “oligometastatik” terimi kullanılmaktadır. Bu hasta grubu “potansiyel kür şansı olan Evre IV hastalar” olarak ifade edilmektedir ve metastatik meme kanseri hastalarının yaklaşık %1-10’unun bu

grupta olduğu tahmin edilmektedir(50). Metastatik meme kanserinde belirli bir hasta grubu için ise hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek ve palyasyonu sağlamak için cerrahi operasyon gerekebilir. Tedaviye genel yaklaşım ise sistemik kemoterapi ilaçlarıyla tedavi şeklindedir. Sadece kemik ve yumuşak doku metastazı olan ve sınırlı asemptomatik visseral organ metastazı olan hormon reseptörü pozitif hastalarda hormonoterapi daha toksik olan kemoterapiye alternatif olarak seçilebilir. Hormon reseptörü negatif, yaygın viseral metastazı olan hastalarda ve hormon tedavisine rağmen progrese olan hastalıkta ise sistemik kemoterapi daha uygun olabilir. Günümüzde, gelişen hedefe yönelik tedavi prosedürleri de sağ kalıma katkı sağlamaktadır.

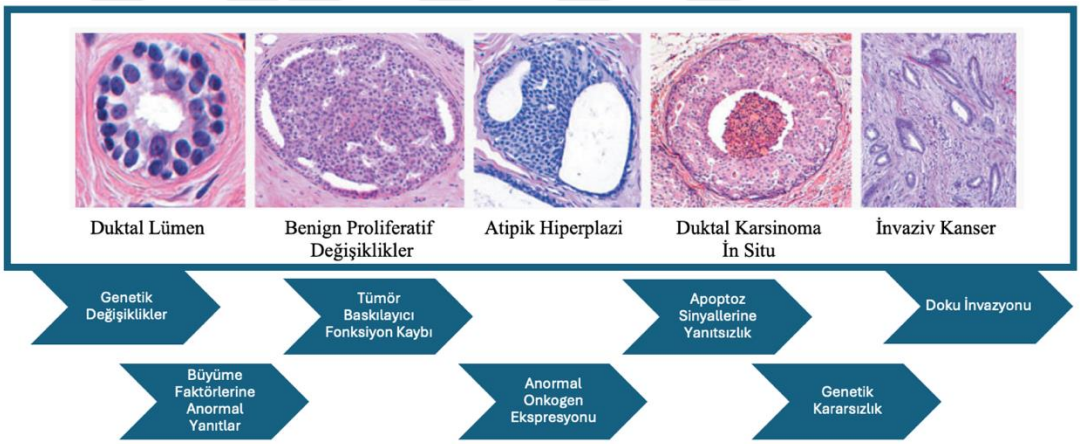
2.4.7. Meme Kanserinde Karsinogenez

Meme hücresinde ilk genetik mutasyonun gerçekleşmesi ile meme kanseri başlangıç evresi başlar. Meme hücresinde gelişen mutasyonlar genellikle kanserojen madde, radyasyon maruziyeti ya da genetik ile ilişkilidir. Meme kanserinin başlangıcından invaziv aşamaya kadar kromozomal dengesizlikler önemli rol oynar. Duktal karsinoma in situ (DCIS) ve invaziv meme kanserine dönüşüm sürecinde birden fazla lokusta değişiklikler meydana gelir. Örneğin, heterozigotluk kaybı, yüksek dereceli DCIS vakalarının %70'inden fazlasında gözlenirken, atipik hiperplazi vakalarının %35-40'ında gözlenir. Normal meme dokusu örneklerinde ise hiç gösterilmemiştir. İlerleme evresinde ise mutasyona uğramış hücreler, ek genetik değişiklikler ve sinyaller alarak kontrolsüz bir şekilde çoğalır. Bu süreç ile kanser hücrelerinin hızla büyüyerek tümör oluşturduğu gelişme evresine geçilir.

Meme tümör gelişimi ile ilişkili moleküler belirteçler belirlenmiştir. Östrojen reseptörü, normalde luminal meme epitel hücreleri tarafından eksprese edilirken, DCIS lezyonlarının %70'inden fazlasında da eksprese edilir. HER2, DCIS lezyonlarının yaklaşık yarısında aşırı eksprese edilirken, atipik hiperplazide bulunmaz. P53 tümör baskılayıcı gen ise DCIS lezyonlarının yaklaşık %25'inde mutasyona uğramış olup, normal veya benign proliferatif meme dokusunda nadiren mutasyona uğrar. Bu moleküler belirteçlerin DCIS'daki ifade sıklığı, genellikle invaziv meme kanserlerindeki ifade sıklığını yansıtır.

Normal meme dokusu ile DCIS arasındaki gen ve protein ifade desenlerinde birçok fark bulunmuştur. Hücre büyümesi, farklılaşması, sitoskeletal fonksiyon, hücre membranlarının taşınması ve çevresel mikroçevrenin işlevine dair faktörler incelenmiştir. Meme tümörü gelişimi sırasında gen ifadesindeki en büyük değişiklikler, normal dokudan DCIS' e geçişte görülürken DCIS' in gen ifade profili invaziv meme kanserine oldukça benzerdir(51).

DCIS 'in invaziv kansere ilerlemesi sırasında adezyon, hücre hareketliliği ve hücre dışı matriks bileşenleri ile ilgili genlerin ifadesinde değişiklikler meydana gelir. İnvaziv tümörlerle özgün olarak ilişkilendirilen genler tanımlanmamış olup, bu durum meme kanserinde dönüşüm sürecine özgü temel hücresel olayların çoğunun DCIS' in gelişimi sırasında veya öncesinde ortaya çıktığını düşündürmektedir.



Şekil 7. Meme Hücresinden DCIS Gelişimi ve İnvaziv Kanser İlerlemesi (51)

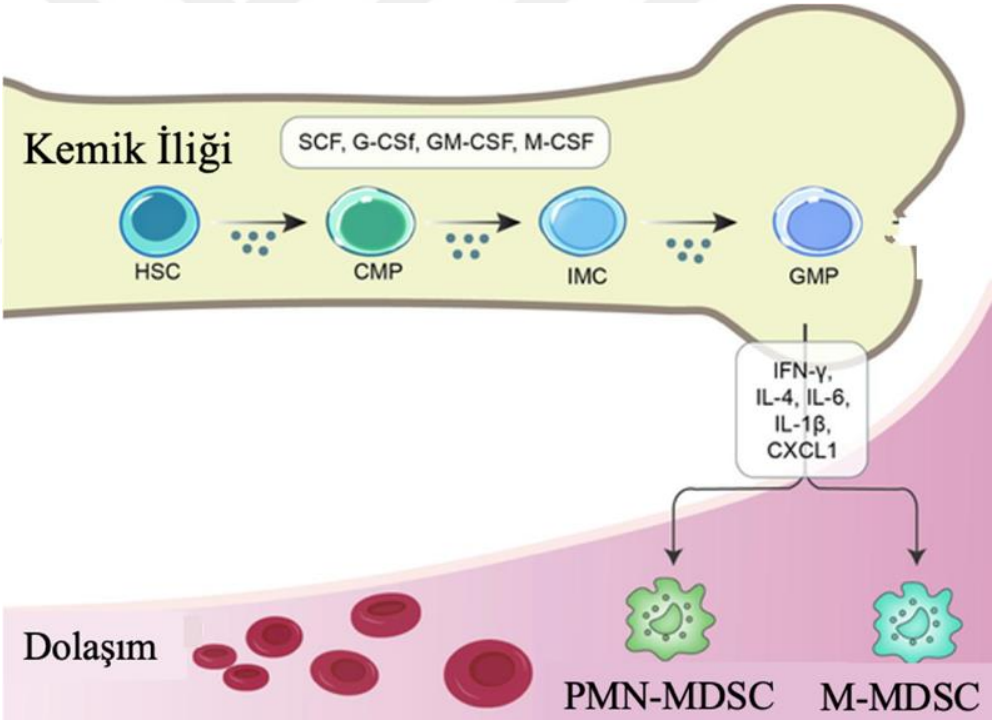
2.5. MİYELOİD KÖKENLİ BASKILAYICI HÜCRELER

2.5.1. Tanım ve Genel Bilgiler

Kemik iliğinde bağışıklık sisteminin bir parçası olarak üretilen nötrofiller, bazofiller, eozinofiller, monositler ve dendritik hücrelerden oluşan gruba miyeloid hücreler; hematopoetik kök hücrelerin miyeloid hücrelere farklılaşma sürecine ise miyelopoezis denir. Doku hasarı, travma, enfeksiyon, malignite gibi patolojik durumlarda lökosit sürekliliğinin bozulması ile miyelopoezis tetiklenir. Bu patolojik durumların kısa sürede ortadan kalkması ile miyeloid hücre dengesi bozulmadan

süreç tamamlanabilir fakat kanser, kronik inflamasyon veya otoimmün hastalık gibi süreçlerde miyelopoezis dengesi bozulur ve sürekli olgunlaşmamış miyeloid hücre birikimi gerçekleşir. Periferik dolaşıma çıkan bu olgunlaşmamış miyeloid hücreler; maturasyonunu tamamlamış fonksiyonel miyeloid hücrelerde görülmeyen patolojik aktivasyonu göstererek bağışıklığı baskılar(52). Kronik inflamasyon, malignite ve otoimmun hastalıklarda olgunlaşmadan periferik dolaşıma çıkan ve bağışıklık sistemini baskılayan bu heterojen hücre grubu MKBH olarak tanımlanır(53).

MKBH ler ilk kez 1987 yılında akciğer kanseri modelinde tanımlanmış olup fonksiyon ve özelliklerini araştıran çalışmalar sonucu kanser ile ilişkisine dair bulguların ortaya çıkmasıyla üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Araştırmacıların ortak kararı ile bu hücreler MKBH şeklinde adlandırılmışlardır(54, 55).



Şekil 8. MKBH'in Kemik İliğinde Üretimi ve Periferik Dolaşıma Çıkması (56)

MKBH'in kanser hastalarında görülen immunsupresyonun nedeni olduğu ve kan, tümör mikroçevresi, lenfoid dokular, dalak gibi organlarda biriktiği literatürdeki çalışmalarda gösterilmiştir(56).

Kanser hastalarında saptanan yüksek MKBH düzeyinin hastalık prognozu ve sağkalım ile negatif ilişkisi; hayvan modellerinde MKBH'in ortadan kaldırılması ile antitümör etki elde edilebildiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (57).

2.5.2. MKBH Fonksiyonları

MKBH; edinsel bağışıklık sisteminde enfekte hücrelerin ve kanser hücrelerinin tanınması ve apoptozunda kilit rol oynayan T hücre cevabının baskılayarak immunitenin baskılanmasına neden olur. MKBH bu etkisini ROS, nitrikoksit ve peroksinitrit salgılayarak gerçekleştirir. Gerek sitokin salgıları ile gerekse metabolik özellikleri ile immün baskılamayı hem antijene özgün hem de antijene özgün olmayan farklı yolaklar ile gerçekleşir.

2.5.2.1. Antijene özgün olmayan immünsupresyon: MKBH, prostaglandin E2 sentezleyerek T hücre proliferasyonunu, IL-2 sentezini ve cevabını baskılar ve immünsüpresif etkisini oluşturur. MKBH hücre membranına bağlı TGF-β'larıyla doğal öldürücü hücrelerin sitotoksisitesini ve IFN-γ üretimini baskılayarak diğer bir yoldan daha immünsüpresyonu sağlar. Antijene özgün olmayan immünsüpresif etki mekanizmalarından bir diğeri MKBH'in arjinaz-1 aktivitesiyle gerçekleşir. Arjinaz-1 aktivitesi L-Arjinin katabolizmasını hızlandırır. Ortamda bu aminoasitin eksilmesiyle siklin D3 ve siklin bağımlı kinaz 4 (CDK4) artışı engellenerek T hücre proliferasyonu yine baskılanır (58).

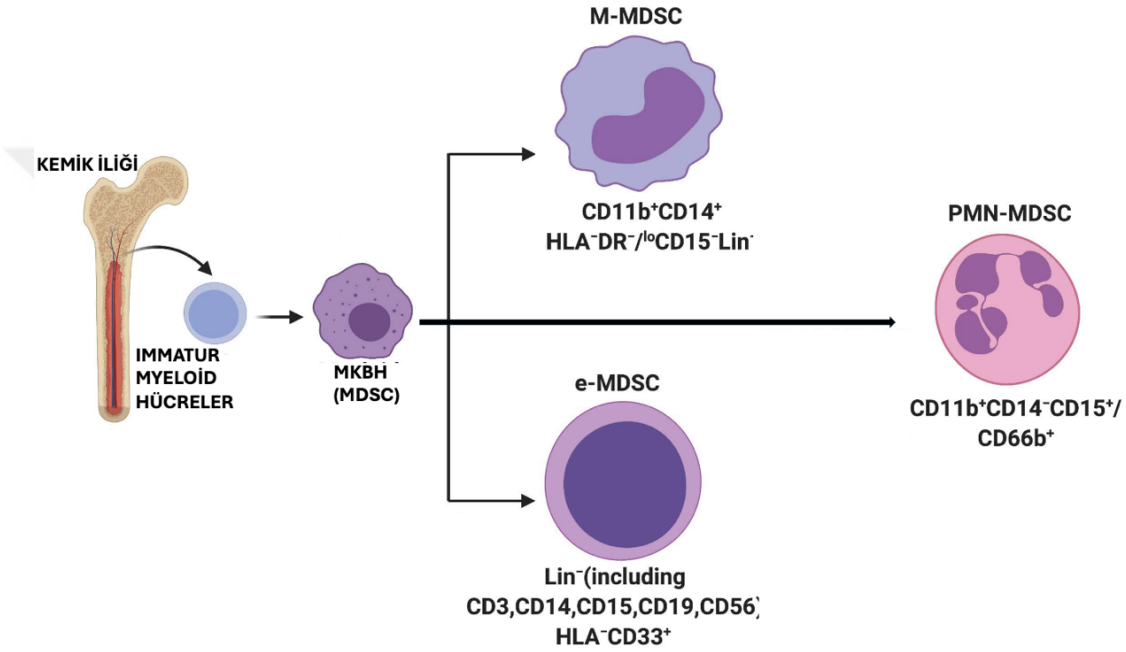
2.5.2.2. Antijene özgün immünsüpresyon: MKBH yüksek miktarda Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve nitrik oksit (NO) salgılayarak T hücre proliferasyonunu baskılar ve T hücre toleransı gerçekleşir. MKBH'in sentezlediği oksidatif ajanlar T hücre reseptörü kompleksinin bütünlüğünü bozarak MHC ile bağlantı kurulmasını engeller ve antijene özgün toleransı gerçekleştirir(59).

2.5.3. İnsanlarda MKBH Alt Tipleri

Farelerde MKBH Gr-1 (Ly6C/ Ly6G) eksprese etmesine rağmen insanlarda MKBH'e spesifik yüzey belirteci yoktur. Bu nedenle tespiti zor olmasına rağmen

çeşitli yüzey belirteçleri ile MKBH alt grupları belirlenebilir. İnsan MKBH'i CD33, CD11b ve değişken CD15 - CD14 ekspresyonu ile düşük/negatif HLA-DR seviyeleriyle tespit edilir.

MKBH; monositik ve ya granülositik miyeloid hücrelerden köken almalarına göre M-MDSC, PMN-MDSC ve yeni tanımlanmış E-MDSC olmak üzere üç gruba ayrılırlar.



Şekil 9. MKBH'in Alt Tipleri (60)

M-MDSC'ler, monositlere benzer görünümde olup CD14 ekspresyonu ve CD15 eksikliği ile karakterizedir(61). PMN-MDSC'ler ise granülosit morfolojisine benzer olup CD15, CD66b ekspresyonu ve CD14 yokluğu ile karakterizedir(62). Günümüzde insan MKBH'inin yeni tanımlanmakta olan üçüncü bir alt grubu da Erken Evre MKBH (E-MDSC)'dir. E-MDSC alt grubu ise CD33 ve CD11b ekspresyonu ve CD14, CD15, CD66b eksikliği ile karakterizedir. Potent immünsüpresif etkileri bulunan bu alt grup toplam MKBH'in %5'den azını oluşturur(52).

İnsan M- MDSC' ler, monositlerden HLA- DR yokluğu veya düşük ekspresyonu ile ayırt edilebilir. Fonksiyonel olarak ise monositlere göre daha düşük

fagositoz etkisine sahiptirler. MKBH; maturasyonunu tamamlamış miyeloid hücrelerin (T lenfosit, B lenfosit ve doğal öldürücü hücreler) belirteçlerini taşımazlar. Morfolojik gelişimsel olarak birbirinden ayrılan M- MDSC ve PMN- MDSC'lerin uyarılmaları ve fonksiyonları da birbirinden farklılık gösterir.

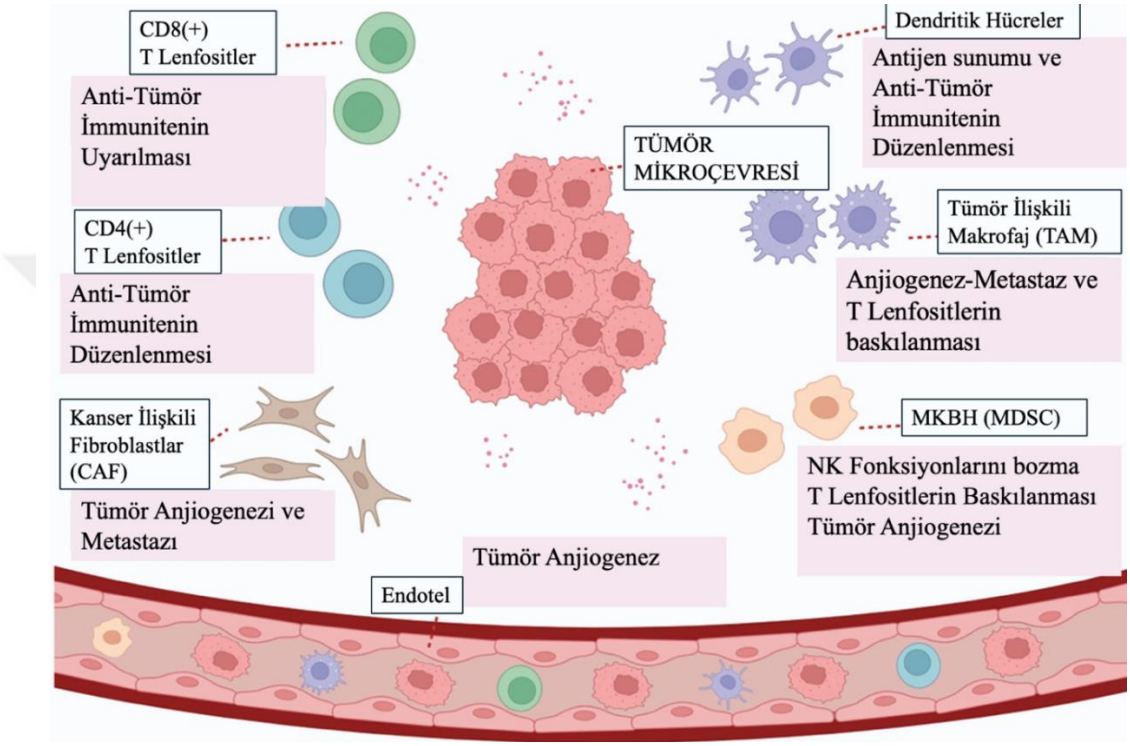
M-MDSC'ler sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon-1 aktivatörü (STAT-1) uyarılmasının ardından indüklenerek nitrik oksit sentetaz (iNOS) ve nitrik oksit üretirken; PMN-MDSC daha çok STAT-3 ile arjinaz-1 ve ROS üreterek etki gösterir(63). Enfeksiyonda ya da kanser hastalarında her iki MKBH alt tipi artış gösterse de uyarana (altta yatan patolojiye) göre farklı oranlarda artış gösterirler.

2.5.4. MKBH ve Kanser

Yapılan son araştırmalarda MKBH; inflamasyon, otoimmün hastalıklar ve kanser patogenezinde düzenleyici hücre gruplarından biri olarak tanımlanmıştır(64). Hayvan kanser modellerinde ve kanser hastalarında periferik kan, dalak, lenfoid dokular ve karaciğerde MKBH birikimi gösterilmiştir(65). Paget'nin teorisinde tümör mikroçevresi kanserin ilerlemesinde önemli rol oynar(66). MKBH immünsüpresif etkileri ile tümör mikroçevresinde birikmesiyle bu etkiden sorumlu tutulmaktadırlar ve yüksek MKBH düzeylerinin kötü prognozla ilişkisini gösteren çalışmalar da bunu desteklemektedir(67). Diğer bir çalışmada ise mide kanserinde MKBH düzeyinin klinik evreden bağımsız olarak sağkalım ile ilişkisinin gösterilmesi de MKBH'in hastalığın seyrindeki önemini göstermektedir(56). Kansere giden yolda ve kanserin ilerlemesinde MKBH'in oluşumu ve anahtar rolleri iyi bilinmesine rağmen bu hücrelerin tümör mikroçevresinde nasıl biriktiği halen net değildir.

Kanser hastalarındaki immünsüpresyon ve kanser ilerlemesinde anahtar rolü gösterilmiş olan MKBH tedavi gelişmeleri için de hedef hücreler haline gelmiştir. Fare akciğer kanseri modelinde MKBH'in azaltılmasıyla anti-tümör etkinin arttığı, T hücre ve doğal öldürücü hücre seviyelerinin arttığı gösterilmiştir(68). İntratümöral MKBH'i hedefleyen ajanın kontrollü salınarak MKBH düzeyini düşürdüğü çalışmada ise MKBH aracılı immünsüpresyon ortadan kaldırılabilmiştir(69). Gelişen immünoterapi yöntemlerinde tümör mikroçevresine yerleştirilen aktif nanopartiküller

ile MKBH hedef alınarak tümör mikroçevresinin bileşimini değiştirmek ve böylece antikanser etki oluşturmak, kemoterapötiklerin etkinliğini arttırmak hedeflenmektedir(70). Kanser tedavisinde geleneksel olarak tümörün hedeflendiği yöntemlerin yanısıra günümüzde tümör ve tümör mikroçevresinin MKBH üzerinden hedeflendiği nano tıp kökenli immünoterapi yöntemleri de dikkat çekmektedir.



Şekil 10. Tümör Mikroçevresindeki Hücreler ve Fonksiyonları (71)

MKBH üzerinden kanser tedavisi arayışında diğer bir yöntem de MKBH fonksiyonlarını durdurmak üzerine kurulmuştur. MKBH'in fonksiyonunu hedef alan tedavi çalışmaları daha çok over ve malign melanom modellerinde çalışılmıştır. Diğer bir yöntem olarak ise MKBH'in immünsüpresyon fonksiyonunu ortadan kaldırarak immün sistem için bir tehdit olmaktan çıkarmak hedeflenmiştir. Bu strateji MKBH'i ortadan kaldırmayı değil antitümör immün yanıt için yeniden programlamayı amaçlamıştır. Örneğin, MKBH'i doğal öldürücü hücrelere dönüştürerek MKBH üzerinden immünsupresif etkiler azaltılabilir ve antitümör etki elde edilebilir. Yapılan çalışmalarda bu strateji için umut verici ajan, all-trans retinoik asit (ATRA) olmuştur. ATRA etkili konsantrasyonlarda, hücrelerde reaktif oksijen üretimini azaltarak olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin dönüşümünü sağlayabilir(72).

2.5.5. MKBH ve Meme Kanseri

MKBH meme kanserinde farklı transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilen kısmen benzer iki farklı sinyal sistemi tarafından uyarılır. Transkripsiyon aktivatörü (STAT) ailesi, adenozin reseptörü A2b, NLRP3, IFN düzenleyicileri ve diğer birçok sinyal yolları, miyelopoezisi teşvik ederken hücrelerin olgunlaşmasını ve farklılaşmasını engeller(73). Diğer yandan ise STAT1, STAT6, prostaglandin E2 (PGE2), Siklooksijenaz-2 (COX-2) aracılığıyla immünsüpresif fonksiyon kazanan MKBH aktive edilir(74) .

MKBH'in aktivasyonuna ve tümör mikroçevresinde birikmesine katkıda bulunan diğer faktörler ise Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF), Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF), Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), İnterlökinler (IL-1, IL-6, IL-13, IL-17, IL-20, IL-33, IL-34) ve Makrofaj Göç İnhibitör Faktörü (MIF) olarak sıralanabilir. Bunlar arasında tümör hücrelerinden salınan GM-CSF ve G-CSF'nin bir dizi sinyal ileti yoluyla STAT3 sinyal yolunu aktive etmesi sonucu hematopoez miyeloid hücre yoluna yönlendirilir ve MKBH'in üretimi artar(75) .

Meme kanserinde tümör hücrelerinden salgılanan IL-6, IL-10 ve sitokinler, miyeloid hücre STAT3 fosforilasyonunu teşvik ederek MKBH'e farklılaşmayı hızlandırır. Üretimi artan MKBH'in periferik dolaşıma çıkmasının ardından tümör mikroçevresine göçü başlar. Tümör mikroçevresine MKBH göçünü hem tümör hücrelerinden hem de çevre sağlıklı hücrelerden salgılanan kemokinlerin sağladığı düşünülmektedir. Tümör çevresine göç eden MKBH çeşitli transkripsiyon faktörleri etkisiyle farklılaşabilir. Örneğin tümör mikroçevresindeki hipoksi gibi bir stres ile M-MDSC'ler tümör ilişkili makrofajlara (TAM) farklılaşabilir. TAM'lar da çeşitli uyaranlar ile birbirine zıt fonksiyondaki; proinflamatuar ve antitümör etkileri olan M1 fenotipine ya da tümör gelişimini hızlandırıcı aktivitelere sahip M2 fenotipine dönüşebilir. MKBH'in bilinen kötü prognostik fonksiyonları M2 fenotipine polarize olmasını uyaran sinyaller aracılığıyla gerçekleşmektedir. Meme kanserinde MKBH'in farklılaşarak gösterdiği diğer bir etkisi ise meme kanserinin sık gerçekleştirdiği metastaz olan kemik metastazında MKBH'in kemik metastazı

mikroçevresinde osteklastlara dönüşümüyle gerçekleşir. Olgun osteoklastlara yalnızca meme kanseri kemik metastazı dokusunda dönüşen MKBH meme kanseri kemik metastazında osteolitik aktiviteyi arttırır(76) .

Obezitenin meme kanserinde kötü prognostik faktör olmasının etki mekanizmalarından biri de MKBH üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. Fare meme kanseri modelinde yağlı diyet ve obezite ile tümör mikroçevresinde biriken MKBH sayısının arttığı gözlenmiş, artan MKBH sayısı ile hastalık ilerleyişi hızlanmıştır(77). Diğer bir fare tümör modelinde ise fiziksel aktivite ile tümör mikroçevresinde MKBH birikiminin azaldığı ve tümör gelişiminin yavaşladığı göstermiştir(78). Mevcut çalışmalar sağlıklı bir diyet ve fiziksel aktivitenin meme kanserinde MKBH oluşumunu ve tümör mikroçevresinde birikimini azaltarak hastalık ilerleyişini yavaşlatabileceğini düşündürmektedir.

2.5.6. MKBH'in İzolasyonu

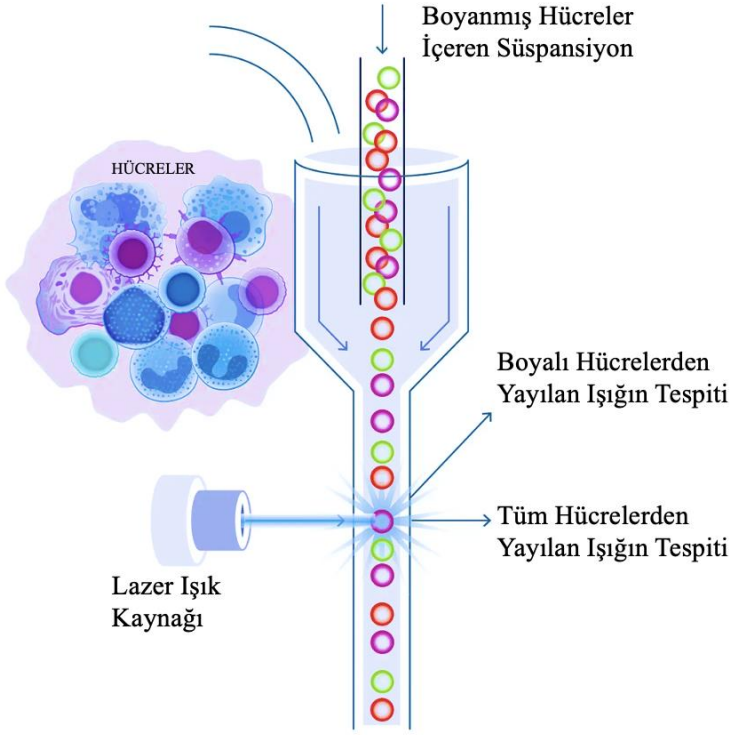
MKBH; makrofaj, monosit veya dendritik hücrelere özgün belirteçleri taşımazlar. Granülosit veya monosit morfolojisinde hücrelerden oluşurlar. Çeşitli dokulardan ya da periferik kandan elde edilen MKBH'in izole edilmesi ve alt gruplarının belirlenmesine yönelik yöntemler çeşitlilik göstermektedir. Bu yöntemler toplam MKBH miktarını ve alt gruplarının izolasyonu, karakterizasyonunu ve doku içerisindeki dağılımlarını değerlendirmenin yanı sıra akım sitometri ve immünfloresan analizler ile MKBH'in olgunlaşma aşamalarını da değerlendirebilmektedir(79). MKBH'in izolasyon ve analiz yöntemleri aşağıdaki gibi sıralanabilir.

2.5.6.1. Tek hücre süspansiyon kültürü üretimi: Farklı dokulardan tek hücreli bir süspansiyonun çıkarılmasını tanımlar. Bu protokol, diğer uygulamalar için başlangıç noktasını temsil eder. Hücrelerin izole edilmesi, doku kültürü için kullanılacaksa steril koşullar altında gerçekleştirilebilir. MKBH fenotiplerini ve işlevsel çeşitliliğini incelemek için kullanılabilir. Ayrıca, bu protokol MKBH in vivo ve in vitro ekstrinsik faktörlerle etkileşimini incelemeyi de mümkün kılar(80).

2.5.6.2. Akım sitometri ile MKBH immun fenotipleme: Tek hücre süspansiyonu kültür üretimi ile elde edilen hücre süspansiyonlarında akım sitometri ve mikroskopi kullanarak MKBH fenotiplerinin incelenmesine dayanır. Akım sitometri ile MKBH'in hem görselleştirilmesini hem de miktarının belirlenmesi sağlanır.

Akım sitometri hücre yüzeyinde bulunan antijenlerin, antikor kullanılarak tanınmasına dayanır. Bu antijenler hücre etkileşimi, adezyon ve hücre metabolizmasında rol alan fonksiyonel membran proteinleridir. Antikorlar, bu antijenlerin yüzeyindeki epitoplara bağlanmaktadırlar. Hücre yüzeyindeki antijenik yapılar CD (Cluster of Differentiation) molekülleri olarak adlandırılır ve farklı immünolojik fonksiyonlara sahip hücrelerin tanınmasında kullanılır. Akım sitometri cihazı tek hücre süspansiyonu halindeki hücrelerin bir akış kanalı boyunca tek hücre seviyesinde lazer önünden geçerken yansıyan foton enerjisinin ölçümüne bağlı olarak çalışır. Kapılanan hücrelerin, floresan yoğunlukları optik sinyallere dönüştürülür ve grafikler ya da histogramlar şeklinde bilgi verir.

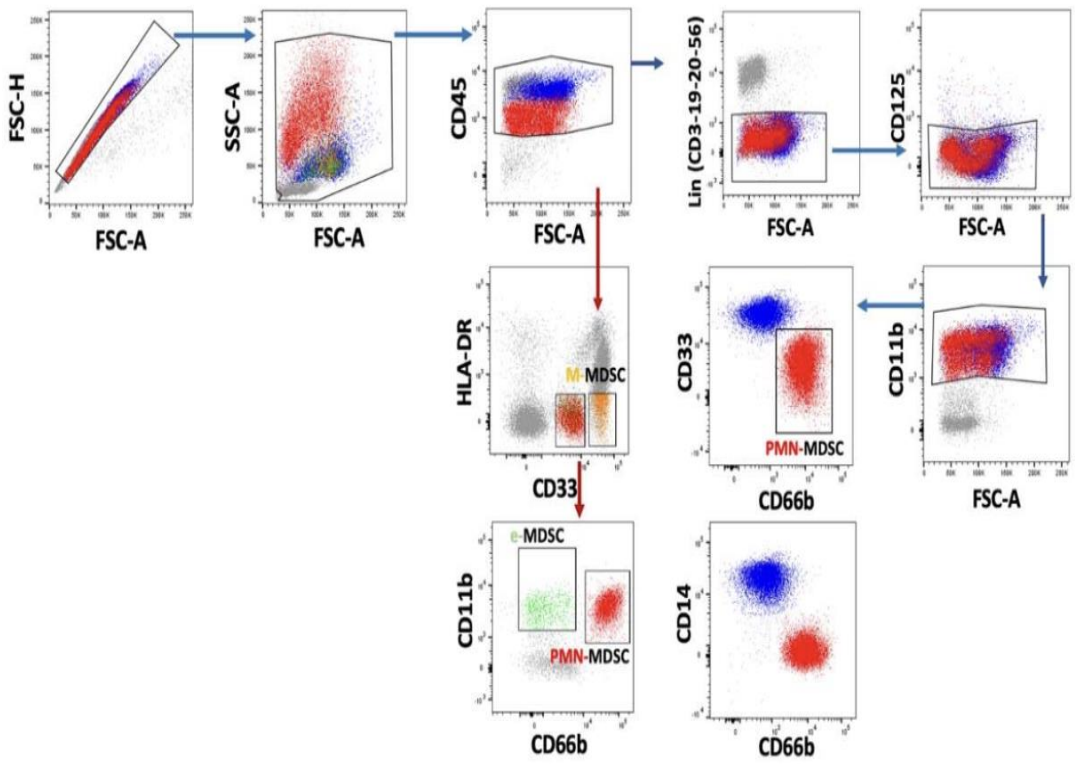
Akım sitometri kullanımı, belirli hücre yüzey belirteçlerine göre MKBH alt gruplarının yüksek çözünürlüklü analizini sağlar. Analizi planlanan hücre grubuna özgü antikor panelleri kullanılarak analiz yapılır.



Şekil 11. Akım Sitometri Cihazı Çalışma Prensibi (81)

Tablo 10. İnsan MKBH'inin Ayrımı İçin Kullanılan Antikor Panalleri

	Gerekli Antikor	PMN-MDSC	M-MDSC
İnsanda PMN-MDSC/M-MDSC Ayırımı	CD14 PE/Cy7 CD15 FITC HLA-DR Pacific Blue CD33 PE CD11b APC Human TruStain FcX	HLA-DR–/lo CD33hi CD11b+ CD14– CD15	HLA-DR–/lo CD33hi CD11b+ CD14+ CD15–

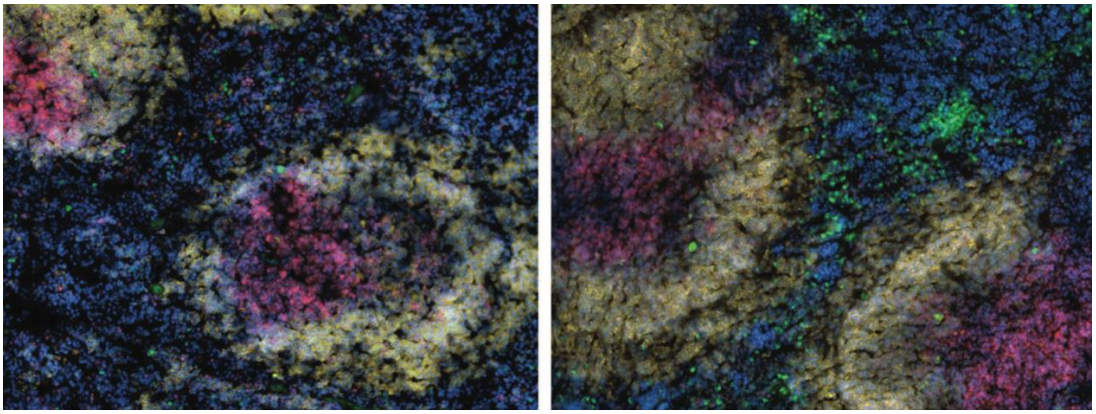


Şekil 12. MKBH Analizinde Kullanılan Akım Sitometri Görüntü Örneği

2.5.6.3. Manyetik hücre ayırma: MKBH belirteci Gr-1'i kullanarak toplam MKBH izole etmek ve belirli belirteçler ile de MKBH alt gruplarını analiz etmek üzerine kuruludur. PMN-MDSC'ler, manyetik ayırma kullanılarak izole edilir ve anti-Ly6G ile işaretlenir. M-MDSC'ler ise CD11b Ly6C hücrelerinin monositik zenginleştirilmesi için tasarlanmış bir ticari kit kullanılarak izole edilir. Toplam MKBH'i ve alt gruplarını izole etmek için optimize edilmiş ticari kitler ile düşük maliyet ve yüksek verimlilik ile analizlere imkân sağlar.

2.5.6.4. MKBH'in immünfloresan analizi: İmmünfloresan analiz, hücre dağılımının in-vivo ortamda tespit edilmesini ve farklı hücre tipleri arasındaki etkileşimin değerlendirilmesini sağlar. MKBH'in ve diğer immün hücrelerin, sitolojik olarak incelenmesini ve dokuda dağılımlarının değerlendirilmesini sağlar. Örneğin MKBH'in kolon, dalak ve lenf nodları gibi farklı dokulardaki dağılımının değerlendirilmesine olanak sağlar(82). Çeşitli antikorların da birlikte kullanımıyla, MKBH'in alt popülasyonlarının görüntülenmesi bu yöntemde de mümkündür. Elde

edilen sonuçlar, hücrelerin miktarını gösteren akım sitometri yöntemi ile elde edilen sonuçların tamamlayıcısıdır.



Şekil 13. MKBH'lerin Gr-1 ile Boyandığı Dalak Dokusunun İmmünfloresan Görüntüsü (56)

2.5.7. İnsan Kan Örneklerinde MKBH İncelenmesi ve Analizi

İnsan kan örneklerinde MKBH'i analiz etmek için, tüm M-MDSC ve PMN-MDSC hücrelerini içeren tam kan örnekleri kullanılır. İnsan tam kan örneklerini dondurma, depolama ve daha sonra analiz için çözme gibi hassasiyet içeren basamaklar ve analiz işlemleri bu protokolü oluşturur.

2.5.7.1. Kan örneğinin alınması ve saklanması: İnsan kanı örnek alımı tıbbi standartlara uygun olarak tercihen heparin içeren tüpler kullanılarak yapılır. Kan alındıktan sonra örneği laboratuvara hızla iletilmesi önemli olup örneklerin saklanması planlanıyorsa dondurma tamponları ile dondurulmadan önce oda sıcaklığında karanlık ortamda 24 saate kadar bekletilebilir.

2.5.7.2. Hücrelerin İzolasyonu: Hücre izolasyonu için oda sıcaklığında insan kan örneğinin santrifüjü yapılır.

2.5.7.3. MKBH'in Ayıklanması: Ayıklama işlemi, öncelikle MKBH'i izole etmek için kullanılan bir dizi antikor içeren süreci içerir. CD11b ve CD33 gibi yüzey belirteçlerini hedefleyen antikorlar ile MKBH izole edilir.

2.5.7.4. Akım Sitometrisi ile Analiz: Ayıklanan hücreler, akım sitometrisi kullanılarak karakterize edilir. Bu işlem hücrelerin fenotipini (yüzey belirteçlerinin ifadesi), fonksiyonunu (örneğin sitokin salgılama kapasitesi) ve birikim miktarını belirlemek için yapılır.

2.5.7.5. Mikroskobik İnceleme: Bazı durumlarda, hücreler immünfloresan yöntemler ile incelenerek morfolojik özellikleri gözlemlenebilir. Bu işlem hücrelerin yapısal özelliklerini daha ayrıntılı bir şekilde incelemek için yapılır.

2.5.7.6. MKBH Veri Analizi: Elde edilen veriler analiz edilir ve yorumlanır. Bu işlem MKBH'in karakteristik özelliklerini anlamak için önemlidir. Bu bilgiler, farklı hastalıkların patofizyolojisinin ve MKBH'in hastalık spesifik davranışlarının anlaşılmasına katkıda bulunur.

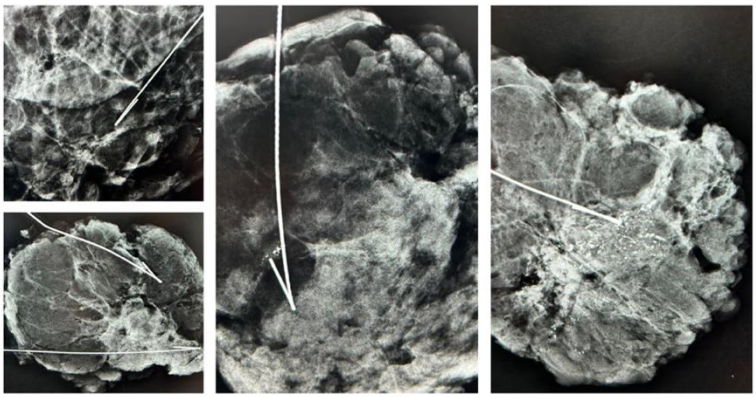
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Bu çalışma Aralık 2023- Mayıs 2024 tarihleri arasında, SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran, ultrason ya da mamografide BIRADS 4 veya BIRADS 5 bulguları olan gönüllüler ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 83 hasta dahil edilmiş olup hastaların tamamında BIRADS 4 / BIRADS 5 bulguların endikasyonu doğrultusunda doku tanısı için biyopsi yapıldı. Biyopsi öncesinde hastalardan 1 tüp kan alınarak örnekte MKBH düzeyleri çalışıldı. Biyopsi sonucunda doku tanısı benign ve malign olarak hastalar iki gruba ayrıldı ve periferik kan MKBH düzeyinin benign/malign ayrımını öngörmede prediktif bir değer olup olmadığı değerlendirildi. Malign doku tanısı alıp tedavisine aynı merkezde devam eden hastaların tedavi sonrası periferik kan MKBH düzeyi tekrar çalışıldı ve tanı anı değerler ile karşılaştırıldı. Tedavi sonrası periferik kan MKBH düzeyi neoadjuvan kemoterapi ve ameliyat prosedürü tamamlandıktan 4-6 hafta sonra ölçüldü. Radyolojik olarak BIRADS 4 veya BIRADS5 bulguları olan ve biyopsiye yönlendirilen 18 yaş üstü tüm kadın hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup; bilinen kanser hastası olan, daha önce herhangi bir kanser tanısı almış, otoimmun hastalık tanısı almış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma, katılmayı kabul eden gönüllüler ile yapılmış olup çalışma sırasında hastanın çalışma dışında tutulmak istediğini belirtmesi halinde çalışmadan çıkarılmıştır.

3.2. HASTALARDA DOKU TANISI

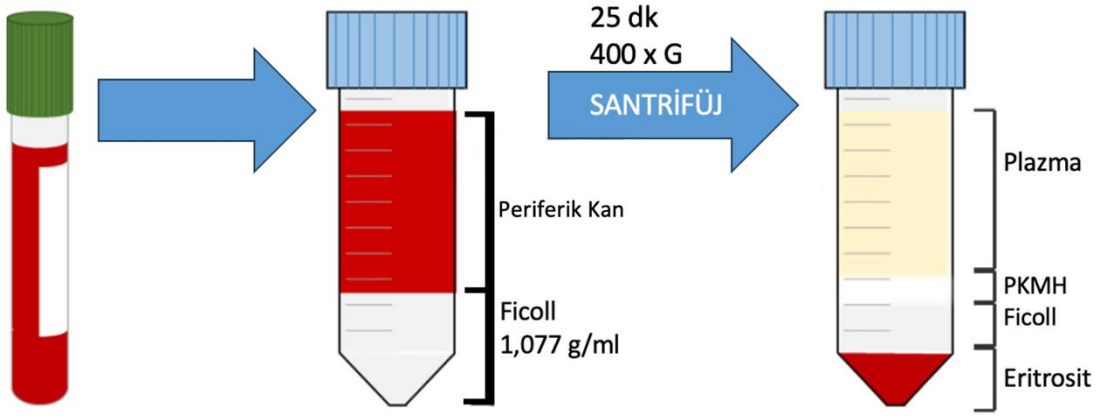
Güncel tedavi kılavuzları doğrultusunda BIRADS 4 ve BIRADS 5 radyolojik bulgular ile biyopsi önerilen hastalarda doku tanısına gidildi. Sonografik olarak görüntüleme eşliğinde trucut biyopsi; ultrasonda ayırt edilemeyen lezyonlarda ise tel eşliğinde eksizyonel biyopsi yapıldı. Tel ile işaretli şüpheli lezyonun tam olarak çıkarıldığı aynı radyolog tarafından kontrol edildikten sonra patolojiye gönderildi.



Şekil 14. Doku Tanısı İçin Tel Biyopsi Sonrası Spesmen Mamografileri

3.3. PERİFERİK KANDAN MONONÜKLEER HÜCRE (PKMH) İZOLASYONU

Çalışmaya katılan hastalardan elde edilen kan örnekleri, pıhtılaşmayı önleyen ajan (EDTA) içeren tüpler ile alındı. Kan örnekleri 1:1 oranında serumsuz RPMI 1640 besiyeri ile seyreltildi. Aynı anda 15 ml hacimde tüplere, 3 ml hacimde 1,077 g/mL Ficoll eklendi ve seyreltilmiş kan örneği Ficoll üzerine yavaşça yayıldı. Bu sırada, Ficoll ve kan örneğininin karışmaması ve ayrı katmanlar halinde tüpte bulunmasına dikkat edildi. Yayma işleminden sonra örnek 25 dakika boyunca oda sıcaklığında, 400xg kuvvetinde, 4 hızlanma yavaşlama ivmesinde santrifüj edildi. Santrifüjün ardından, özelliklerine göre gradyanlara ayrılan hücrelerden tabakalar oluştu. Periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH), Ficoll çözeltisinin üzerinde bulutsu tabakayı (buffy coat) oluşturmaktadır. Bulutsu tabaka üstünde bulunan plazma ve RPMI-1640 karışımının büyük miktarı (1-2 mL kalacak şekilde) uzaklaştırıldı ve toplanan mononükler hücreler, 1X PBS ile 2 kez 400xg'de 5 dk santrifüjlenip yıkandı.



Şekil 15. Santrifüj Yöntemi ile Hücre Ayırmanın Şematik Gösterimi

3.4. İMMUNFENOTİPLEME

Santrifüj ile elde edilen hücrelerin fenotip karakterizasyonu amacıyla; CD33, CD11b, CD14, CD66b, CD-45, HLA-DR, LOX1, PD-L1 yüzey molekülleri özgün monoklonal antikorlar ile işaretlendi. Hücre yüzey moleküllerini hedefleyen floresan konjuge antikorlar, 100 µL CellWash akım sitometri tamponu ile süspanse edilen hücrelerin üzerine uygun kombinasyonda ve uygun konsantrasyonlarda eklenip karanlıkta, +4°C'de, 40 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında örneklere 2 ml CellWash tamponu eklenerek 400xg'de 5 dakika santrifüjlenip yıkandı. Yıkama sonrası, hücreler 150 µL Cell Wash ile süspanse edildi ve akım sitometri ile okundu. Veri dosyaları. fcs (Flow Cytometry Standard) dosya formatında FlowJo yazılımı (Tree Star, ABD) ile hücre yüzey molekül ifadeleri analiz edildi.

3.5. EPK VE ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Eğitim Planlama Kurulu'nun 18.10.2023 tarihli ve E-50687469-799-227295426 sayılı onay kararı; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2023-400 numaralı etik kurul onay kararının ardından başlamıştır. Çalışmaya dahil olan tüm gönüllere aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

3.6. MADDİ DESTEK

Bu çalışma; kullanılacak antikorların temini için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2022/110 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi Windows için SPSSv21 programı ile yapıldı. Doku tanısı sonucu malign ve benign olarak 2 gruba ayrılan hastaların MKBH düzeylerinin birbiriyle karşılaştırılabilmesi için Mann-Whitney-U Testi; meme kanseri moleküler alt tiplerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılabilmesi için Multiple Mann-Whitney-U Testi ve meme kanseri moleküler alt gruplarının bağımsız örneklemler olarak karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi uygulandı. $P<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Toplam 83 hasta çalışmaya dahil edildi. Mamografi ve ultrason raporlarına göre hastaların %30,2'si BIRADS 4 (25 hasta), %69,8'i BIRADS 5 (58 hasta) olarak sınıflandırıldı. 55 hastaya trucut biyopsi 28 hastaya ise eksizyonel biyopsi yapılarak tüm hastalarda doku tanısına ulaşıldı.

Tablo 11. Hastalarda Doku Tanısı İçin Yapılan Girişimler

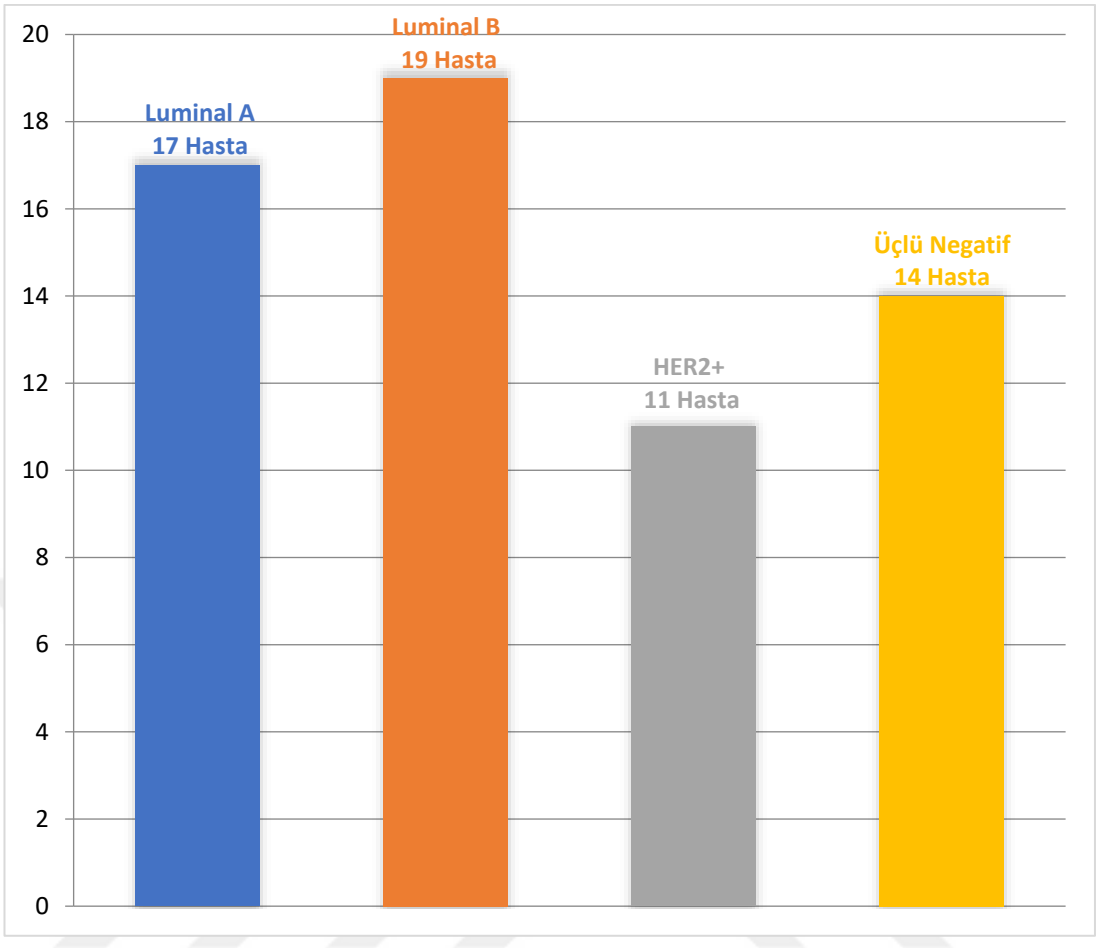
	TRUCUT BİYOPSİ	TEL EŞLİĞİNDE EKSİZYONEL BİYOPSİ	TOPLAM
BIRADS 4	16	9	25
BIRADS 5	39	19	58
TOPLAM	55	28	83

BIRADS 5 bulgular ile biyopsi yapılan 58 hastanın tamamı invaziv karsinom tanısı aldı. BIRADS 4 bulguları olan 25 hastanın 22'sinde malignite saptanmazken 3 hastanın biyopsi sonucunda invaziv karsinom saptandı. Hiçbir hastada in situ karsinom saptanmadı. Böylece hastaların %26,5'i (22 hasta) benign hasta grubunu, %73,4'ü ise (61 hasta) malign hasta grubunu oluşturdu.

Tablo 12. Doku Tanısı Sonucuna Göre Hastaların Dağılımı

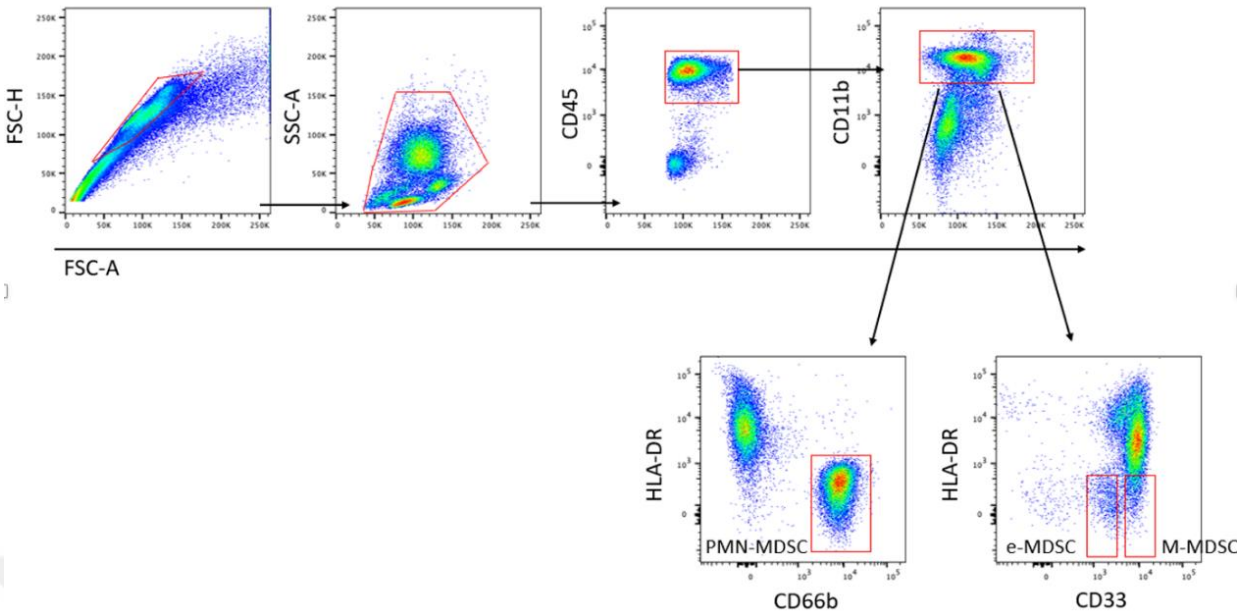
	BENIGN	MALIGN	TOPLAM
BIRADS 4	22	3	25
BIRADS 5	0	58	58
TOPLAM	22	61	83

Meme kanseri tanısı alan 61 hastanın moleküler alt tiplerine bakıldığında 17(%27,8) hasta luminal A, 19 (%31,1) hasta Luminal B, 11(%18) hasta HER2+, 14(%22,9) hasta üçlü negatif hastalık grubundaydı.



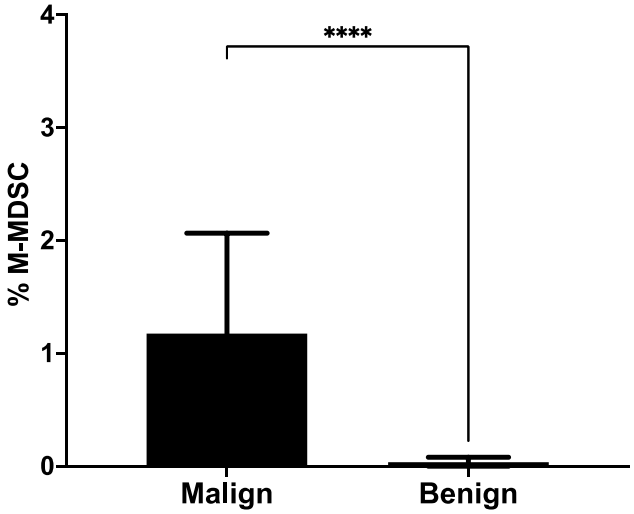
Şekil 16. Meme Kanseri Tanısı Almış Hastaların Moleküler Alt Tiplere Göre Dağılımı

Hastalardan elde edilen kan örneklerinden akım sitometri ile MKBH alt grup düzeyleri ve yüzdelik değerleri çalışıldı. Benign ve malign gruplar arasında MKBH alt grupları karşılaştırıldı.



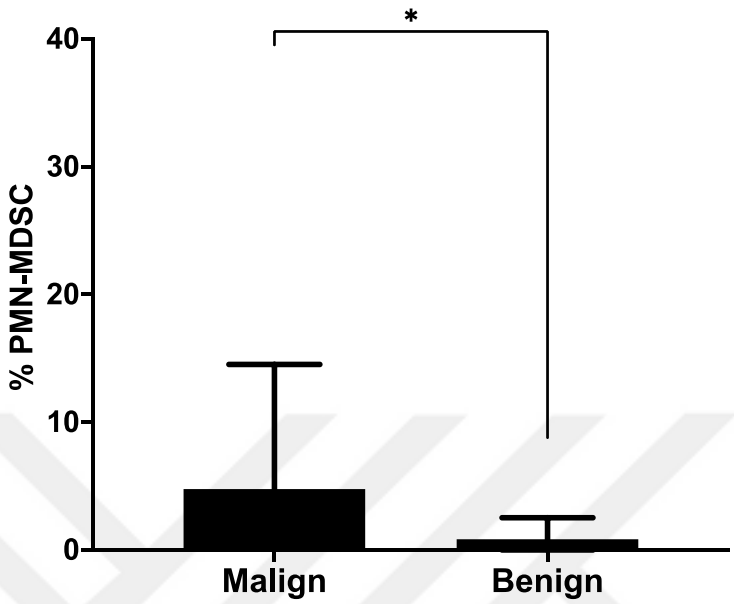
Şekil 17. Periferik Kandan MKBH'in Akım Sitometri ile İzolasyonu

Malign grubun M-MDSC düzeyi benign gruba göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.0001$).



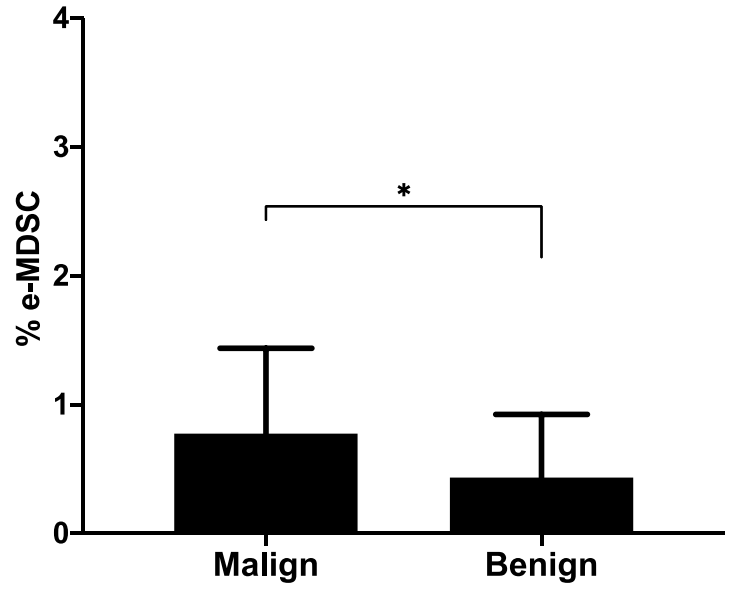
Şekil 18. Malign-Benign Ayrımında M-MDSC

Malign grubun PMN-MDSC düzeyi benign gruba göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0.0428).



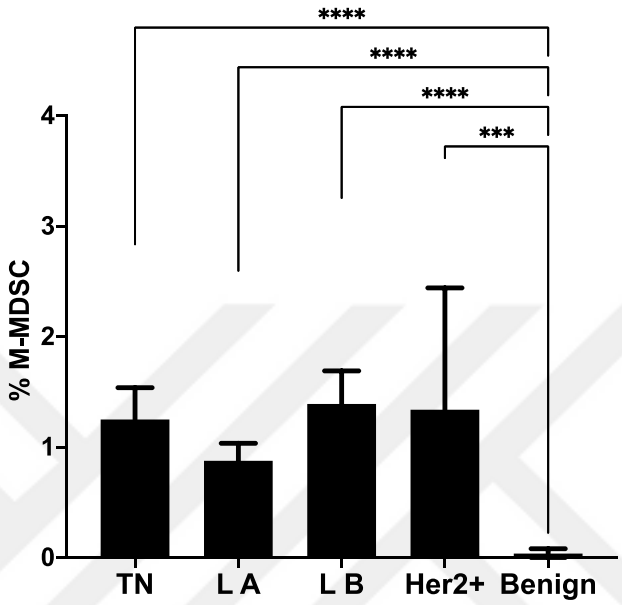
Şekil 19. Malign-Benign Ayrımında PMN-MDSC

Malign grubun E-MDSC düzeyi benign gruba göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0.0168).



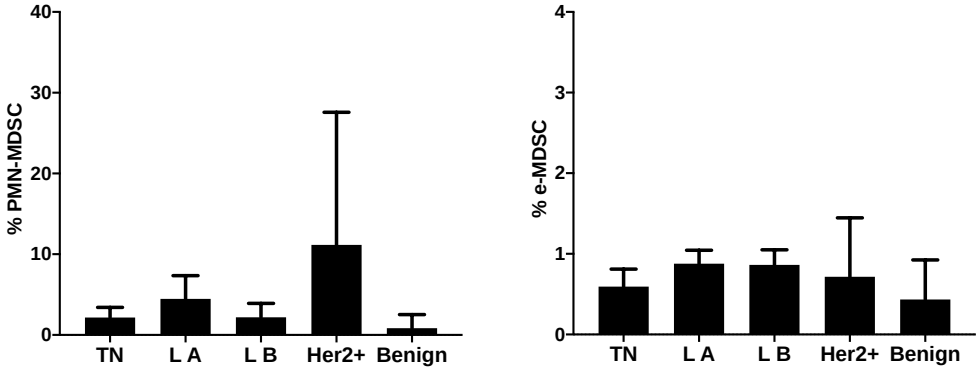
Şekil 20. Malign-Benign Ayrımında E-MDSC

Meme kanseri moleküler alt tipleri MKBH alt tipleriyle karşılaştırıldığında benign grup M-MDSC düzeyi; Luminal A ($p<0.0001$), Luminal B ($p<0.0001$), Üçlü Negatif ($p<0.0001$) ve HER2+ ($p=0.0002$) meme kanserlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.



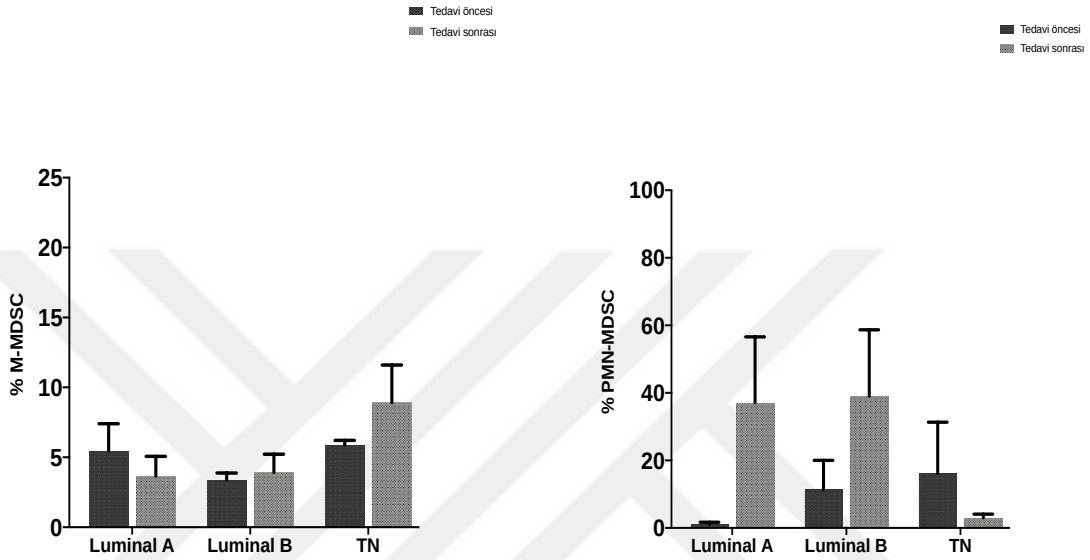
Şekil 21. Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri ve Benign Grup Ayrımında M-MDSC

Meme kanseri moleküler alt tipleri ile E-MDSC ($p>0,05$) ve PMN-MDSC ($p>0,05$) arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

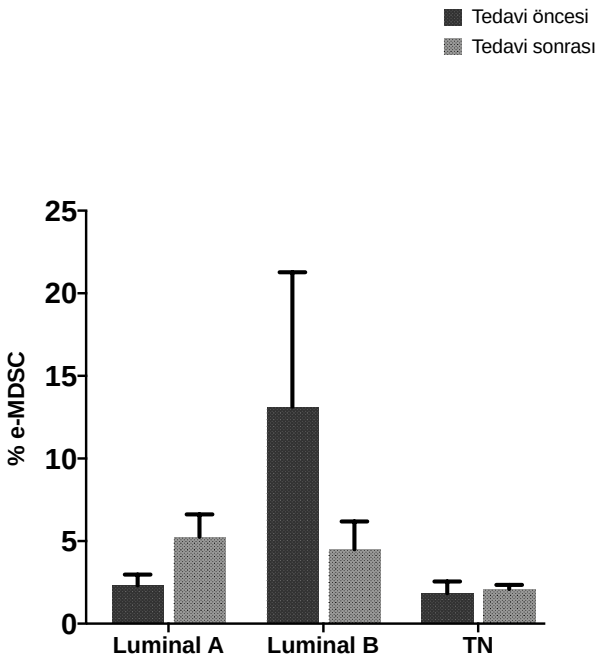


Şekil 22. Meme Kanseri Alt Tipleri ve Benign Ayrımında PMN-MDSC ve E-MDSC

Çalışmanın malign hastalardan luminal A, luminal B ve üçlü negatif alt gruplarındaki toplam 50 hastanın ameliyat sonrası ilk kontrol periferik kan MKBH düzeyleri tanı anı MKBH düzeyleri ile karşılaştırıldı. M-MDSC (p>0,1) ,PMN-MDSC (p>0,1) ve E-MDSC (p>0,01) için istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

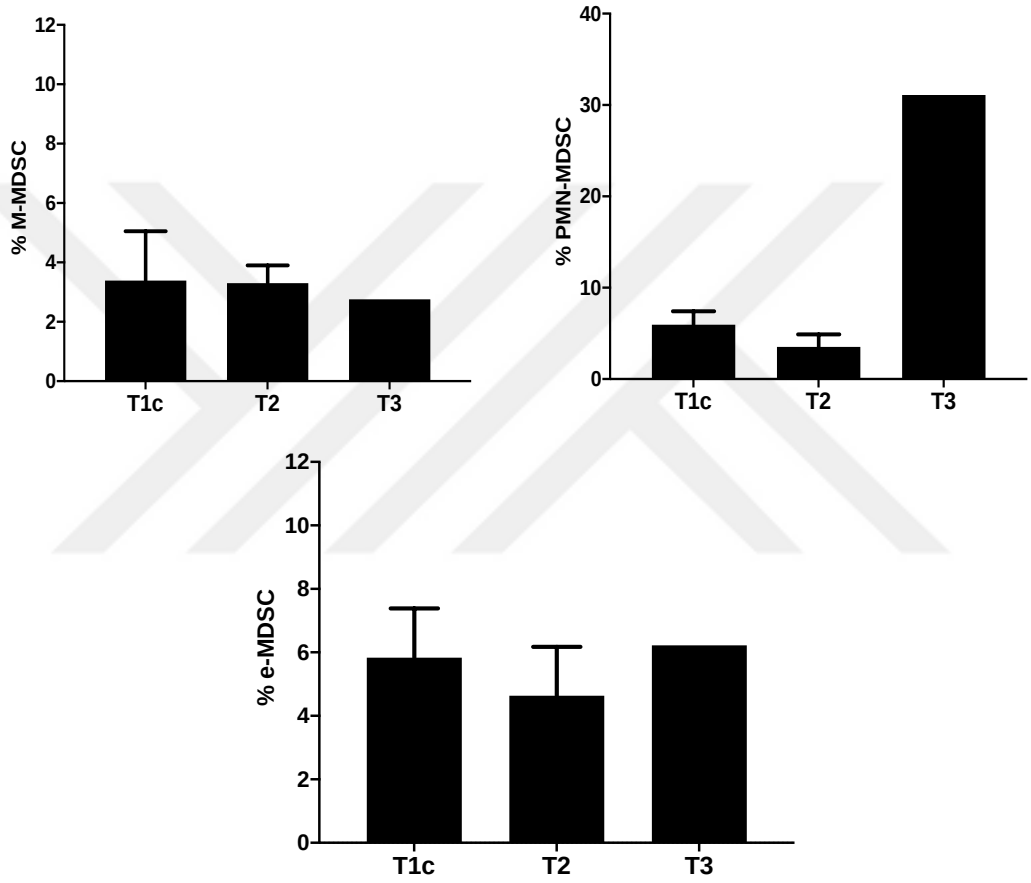


Şekil 23. Tedavi Sonrası M-MDSC ve PMN-MDSC Değişimi



Şekil 24. Tedavi Sonrası E-MDSC Değişimi

Çalışmanın malign grubunu oluşturan 61 hastanın hiçbirinde uzak organ metastazı yoktu. 42(%68,8) hastada patolojik olarak kanıtlanmış aksiller lenf nodu tutulumu vardı. Metastatik olmayan, nod pozitif (N1-2, M0) bu hastaların primer tümör boyutuna göre MKBH düzeyleri analiz edildiğinde M-MDSC (p>0,1), PMN-MDSC (p>0,1) ve E-MDSC (p>0,01) için istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 25. Meme Kanseri T Evresi ile MKBH İlişkisi

5. TARTIŞMA

Meme kanseri için şüpheli lezyonların tanısında MKBH'in ilk kez kullanıldığı bu çalışmada; malign meme lezyonlarının kandaki yüksek MKBH düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan alt grup analizlerinde ise MKBH'in tüm alt gruplarının (M-MDSC, PMN-MDSC ve E-MDSC) meme kanseri hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir.

Meme lezyonlarının radyolojik değerlendirmesi BIRADS sınıflaması ile yapılarak takip ve tedavi kararı verilmektedir. Bu sınıflamanın etkinliği özellikle BIRADS 4A lezyonlarda tartışmalıdır. BIRADS 4A lezyonlarda biyopsi ile saptanan malignite oranı %2 ile 10 arasında değişmektedir ve sınıflama bu lezyonların tanısında oldukça düşük bir etkinlik göstermektedir(83). Maligniteye özgü klasik görünümde eksikleri bulunmasına rağmen biyopsi önerisini gerektiren bulgular olarak tanımlanan BIRADS 4A, 4B ve 4C lezyonlar, klinik pratikte tanısal amaçlı biyopsi ile değerlendirilir. Lezyonun ultrasonografi ile saptanabilmesine göre tru-cut biyopsi veya lezyonun tamamının değerlendirilmesi için ROLL (Radioguded Occult Lesion Localisation guided) eşliğinde eksizyonel biyopsi uygulanmaktadır. Özellikle ultrasonografi ile tespit edilemeyen mikrokalsifikasyon gibi lezyonlar için tel işaretli biyopsiler genel anestezi altında uygulanmaktadır. BIRADS 4A gibi malignite oranlarının oldukça düşük olduğu lezyonlarda kılavuzlara uygun olarak yapılması gereken bu biyopsiler, genellikle benign sonuçlanmaktadır ve bu BIRADS 4A lezyonlar BIRADS 4 kategorisinin yaklaşık %55,6'sını oluşturmaktadır(83). Yapılan gereksiz eksizyonel biyopsiler, hastalarda kanser kaygısına neden olurken, kozmetik sorunlara yol açabilir ve meme cerrahisi kliniklerinde önemli bir iş yükü ve maliyet oluşturur. Eksizyonel biyopsi sonrası iyileşme sürecindeki izler ise hastaların daha sonraki meme görüntülemelerinde sorunlara da yol açabilmektedir.

BIRADS 3 lezyonlarında malignite olasılığı yaklaşık %2 iken, BIRADS 5 lezyonlarında bu oran %95'e kadar çıkmaktadır. Bu geniş aralıklı lezyonlara yapılan biyopsilerde tespit edilen malignite oranları oldukça düşüktür. Gereksiz biyopsi sayılarını azaltmak amacıyla görüntüleme yöntemlerinin etkinliği artırılmaya

çalışılmakta ve derin öğrenme gibi yapay zeka temelli yöntemler klinik uygulamalara entegre edilmeye çalışılmaktadır(84). Benzer şekilde lezyonların malignite ihtimalinin değerlendirilebilmesi için çeşitli biyobelirteçler de çalışılmakta olup bu çalışma ile bu amaçla ilk kez MKBH kullanılmıştır.

Günümüzde meme kanserinin erken tanısı için yapılan tarama programlarıyla malignite şüpheli lezyonlardan biyopsiler alınmaktadır. Şüpheli lezyonların malignite riskini öngörmek için BI-RADS sınıflaması ve çeşitli risk modelleri (Gail,Tyrer-Cusick) tanımlanmıştır(85). Şüpheli lezyonların malignitesini başarıyla öngörmek; gereksiz biyopsileri azaltmak, daha az girişimsel işlem, daha düşük maliyet gibi avantajları barındırmaktadır. Meme kanseri riskini öngörmede kullanılan Gail modelinde biyopsi sayısı yer almakta olup benign sonuçlu da olsa biyopsi öyküsüne risk atfedilmiştir. Meme kanseri riski ile benign sonuçlu biyopsi öyküsünün organik bir ilişki gösterilmiş olmasa da tekrarlayan biyopsi sayıları artmış riskin bir göstergesi olarak kendine yer bulmuştur.

Malign lezyonları öngörmedeki testlerin pozitif prediktif değerlerini artırmak, negatif biyopsi sayısını düşürmek günümüzde klinik bir ihtiyaç haline gelmiştir. Çalışmanın mevcut sonuçları bir tüp periferik kandan elde edilen E-MDSC, PMN-MDSC ve M-MDSC düzeylerinin şüpheli meme lezyonlarının benign malign ayrımında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir. Özellikle M-MDSC düzeylerinin malignite ile gösterdiği güçlü ilişki şüpheli lezyonların ayrımında bu testlerin klinik rutine entegrasyonu potansiyelini göstermektedir.

Meme kanseri halen kadın popülasyonunda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Günümüzde hastalığın farkındalığının artması ve tarama programlarının yaygınlaşmasıyla meme kanseri insidansı artışmıştır. Endüstrileşmiş bölgelerde rakamlar dünya ortalamasının üzerindeyken Afrika ve Asya'nın bazı bölümlerinde rakamlar daha düşüktür. Türkiye'de hastalığın hızı ise bu iki bölgenin arasında kalmaktadır fakat yine de Türkiye'de her yıl 10.000'i aşkın kadın meme kanseri tanısı almaktadır(86). Buna göre ülkemizde her 50 dakikada 1 yeni meme kanseri tanısı konulduğunu, her 2 saatte 1 kadının meme kanseri nedeniyle öldüğünü söyleyebiliriz(87). Endüstrileşmiş ülkelerdeki hastalığın daha sık görülmesi

incelendiğinde ülkemiz ile arasındaki farkın gelişmiş ülkelerdeki postmenapozal hastalardaki artmış hastalık insidansı kaynaklı olduğu anlaşılmaktadır. Ülkemizde ise postmenapozal ileri yaş olguların payı o kadar yüksek değildir. Bu çıkarım ile ülkemizde de zamanla postmenapozal olguların artacağı öngörülebilir.

Demografik bileşenleri oldukça heterojen olan meme kanseri için hastalığın yüksek insidans gösterdiği ABD ve Batı Avrupa gibi bölgelerde faydası kanıtlanmış tarama programlarının her bölgede aynı başarıyı göstereceğinden emin olamayız. Bu nedenle tarama programlarının özgün veriler ve çalışmalar ışığında güçlendirildiği gelişmiş tarama stratejilerine ihtiyaç vardır. Örneğin uygulanan tarama programı ile birlikte doku tanısı için yapılan girişimsel işlemlerin sayısı artmıştır. Doku tanısı için minimal invaziv bir girişim olan trucut biyopsi yaygın olarak kullanılmasına rağmen tüm lezyonlar görüntüleme eşliğinde biyopsiye uygun olmayıp genel anestezi altında eksizyonel biyopsi yapılan hasta sayısı da giderek artmaktadır. Mamografi ve ultrasonun yaygın kullanımının; meme kanserinde erken tanı olanağı sağlaması ve bununla birlikte hastalığın mortalitesini azaltmış olmasına rağmen ultrasonun hekimin bilgi, beceri ve tecrübesine bağlı görecelik göstermesi yöntemin olumsuz tarafıdır. Operatör bağımlı göreceliliğin BIRADS sistemi ile standardize edilmesi hedeflenmiştir ancak bu sistemin dünyada yaygınlaşmasına rağmen radyolog kaynaklı değişkenlik sorunu devam etmektedir. Tarama mamografisinin pozitif prediktif değeri %18,4-%31, meme ultrasonunun pozitif prediktif değeri ise %6,7-%13,2 olarak bildirilmiştir(88). Bizim çalışmamızda da mamografi ve ultrasonun biyopsi önerdiği 83 hastanın 22'si benign hastalık tanısı aldı. 25 BIRADS 4 hastanın ise yalnızca 3'ü malign tanısı almış olup malignite oranı (%9) literatüre benzerlik göstermektedir. Bu nedenle benign sonuçlar veren biyopsi sayısındaki artış bir problem olarak kabul edilmiş olup problem çözücü aranmaktadır.

Benign biyopsi oranını düşürmek için birçok çalışmada ileri görüntüleme yöntemi olarak MR kullanımı araştırılmıştır. Şüpheli lezyonların MR ile değerlendirilmesinde solid lezyonlar için MR ile mükemmele yakın sonuçlar elde edilse de mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde MR sonuçları tutarsızdır(89). MR'ın şüpheli lezyonların ayrımına sınırlı katkı sağlayabilmesinin yanı sıra ultrason ve mamografiye göre daha pahalı bir yöntem olması da diğer bir dezavantajıdır. Bu

çalışmada hastaların görüntüleme bulguları mamografi ve ultrason olarak elde edilmiş olup MR güncel kılavuz önerileri dışında kullanılmamıştır.

Şüpheli meme lezyonlarında biyopsi kararlarını daha verimli hale getirerek benign biyopsileri azaltmayı hedefleyen diğer bir çalışma alanı da yapay zeka teknolojisi olmuştur. Yapay zeka (AI) ile ultrasonun uygulayıcıya bağlı değişkenlerinin standardize edilmesi ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir AI sistemi oluşturulması hedeflenmektedir. Yapay zeka kullanımıyla radyoloji; algısal beceriye bağlı, öznel bir alandan daha tekrarlanabilir görüntü analizlerini içeren daha nesnel bir bilime doğru ilerlemektedir. Günümüzde uygulanan meme tarama programlarıyla büyük miktarlarda görüntü analizine ve meme radyologlarına ihtiyaç son yıllarda artmıştır. Buna rağmen analiz akışındaki tekrarlayan süreçler nedeniyle radyolog yetersizliği ve yüksek tükenmişlik belirtileri bildirilmiştir(90, 91). Yapay zeka teknolojisi ise derin öğrenme ile tekrarlayan süreçleri başarıyla yönetmesi ve büyük miktardaki verileri kısa sürede analiz edebilmesiyle bu sorunlara oldukça uyumlu bir çözüm olarak görünmektedir. Meme görüntülemelerinde ve analizlerinde yapay zekanın kullanıldığı çalışmalarda umut vaat eden bulgular elde edilmiştir. Oluşturulan bir AI modelinde meme ultrasonu değerlendirmesinde AI'nin klinisyenlere göre anlamlı ölçüde üstün olduğu gösterilmiştir(92). Diğer bir yapay zeka destekli çalışmada ise AI, BIRADS 4A lezyonları olası benign kategorisine indirgemekte anlamlı olarak üstün bulunmuş ve klinisyen ile entegre olarak çalışması önerilmiştir(93). Bu konuda günden güne artan diğer çalışmalara da bakıldığında yapay zeka destekli meme görüntüleme hızla gelişmektedir. Meme kanserinde risk tahmini, lezyon tespiti ve sınıflandırması, tedavi yanıt değerlendirmesi gibi birçok potansiyele sahiptir(94). Yapay zeka çalışmaları şüpheli meme lezyonlarında malignite ayrımı sorununa bu çalışmaya göre daha farklı bir yöntem ile çözüm aramaktadır ve her iki yöntemin bütünleştirildiği çalışmalar ile daha verimli çözümler elde edilebilir.

Bizim çalışmamızda şüpheli meme lezyonların ayrımı için MKBH'ler kullanıldı. Kanser, travma ve enfeksiyon gibi süreçlerde kemik iliğindeki kök hücrelerin miyeloid hücrelere maturasyonunu tamamlayamaması ile hızla artan miktarda MKBH'ler oluşur. Kemik iliğinde üretilen MKBH ilk aşamada lökosit

inhibe edici fonksiyonu ile null miyeloid kök hücreler olarak tanımlanmıştır ancak zamanla kanser ile ilişkisi ve tümör ve mikroçevresinin etkisiyle oldukça heterojen bir hücre grubu olduğu keşfedilmiştir(95). Lenfoid dokularda ve tümör çevresinde birikerek bir çok patolojik durumda bağışıklığın düzenleyicisi olan MKBH, M-MDSC, PMN-MDSC ve E-MDSC olarak 3 alt gruba ayrılmıştır(96). MKBH fonksiyonları aydınlatıldıkça kronik inflamasyona, tümör anjiyogenezine ve metastaza katkısı gösterilmiştir ve bu hücre grubu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(66). Malign hastalıkların progresine yaptığı bu katkı özellikle tümöre göçüyle birlikte tümör mikroçevresi oluşumuna yaptığı katkıyla ilişkilendirilmiştir. MKBH, lenfoid dokularda antijene özgü, temas bağımlı; nitrik oksit ve reaktif oksijen aracılı yollar ile immunbaskılama yaparken; tümör mikroçevresinde T hücreleri için beslenme faktörlerini ortadan kaldırarak (L-arginin ve L-sistein), immünsüpresif sitokinler üreterek (TGF-b ve IL-10) daha güçlü ve spesifik olmayan bir immünsüpresif etki oluşturur(97) .

İmmunitenin düzenleyicisi olan MKBH fizyolojik koşullarda aşırı immün yanıtları düzenleyerek doku hasarını sınırlayıp onarımı teşvik ederken kanserde immünsüpresif ve anti-tümör etkileri inhibe edici fonksiyonlar göstermektedir(98). Meme kanseri ile ilgili yapılan sınırlı MKBH çalışmalarında ise meme kanseri metastazları ile MKBH ilişkisi, meme kanserinde neoadjuvan tedavi ve MKBH ilişkisi, meme kanseri moleküler alt tipleri ile MKBH ilişkisi incelenmiştir(99-101). Kanser ile ilişkisi literatürde gösterilen MKBH bu çalışmada; radyolojik yöntemlerin şüpheli bularak biyopsi önerdiği lezyonların benign/malign ayrımı için kullanıldı.

Bu çalışmada meme kanseri hastalarında periferik kandaki artmış M-MDSC, PMN-MDSC ve E-MDSC düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. M-MDSC düzeyi meme kanseri tanısı ile ilişkisi diğer MKBH türlerine göre daha güçlü görüldü($p<0.0001$). Bu sonuç, literatürde M-MDSC düzeyi ile meme kanseri ilişkisini gösteren çalışmalar ile uyumludur(99,102). Klinik pratikte M-MDSC düzeyi, meme kanseri tarama programında maliyeti arttıran gereksiz biyopsilerin sebebi olan yönetimi zor hasta grubunda; malign hastaları ayırt ederek biyopsi kararlarını daha verimli hale getirebilir. Meme kanseri tarama programlarının uzun dönem sonuçlarını değerlendiren bir metaanaliz 40-74 yaş grubu kadınlarda tarama

programı ile meme kanseri ölüm hızında %22 azalma olduğunu, diğer bir çalışma ise Avrupa'da tarama programı ile meme kanserine bağlı ölümlerin %26 azaldığını bildirmiştir(103, 104). Böyle birçok çalışma mamografi tarama programının yararlılığını net bir şekilde göstermiştir fakat 2000 yılında Lancet dergisinde yayınlanan Cochrane Raporu büyük bir tartışma başlatmıştır. Rapor, büyük meme kanseri tarama programlarının geriye dönük analizinde programların istatistiksel olarak sorunlu olduğunu ve hastalığa özgün ölüm hızına tek başına değil ölüm hızları içerisindeki etkisine bakılması gerektiğini bildirmiştir. Mamografi tarama programı ile meme kanserinden ölümlerde %30'luk bir azalma elde edilmesinin tüm ölümlerde %1'lik bir azalma sağlayacağı ve bunun bir tarama programı için maliyet-etkin olmadığını öne sürmüştür(105). Bir yıl sonra yine Lancet'te yayınlanan derlemede de mamografi taramasının agresif ve gereksiz tedaviye sebep olduğu ve morbiditeyi arttırdığı ileri sürülmüştür(106). Mamografi tarama programları dünyada kabul görmüş ve etkin olarak kullanılmaktadır fakat tarama programlarının optimize edilmesi için öneri ve tartışmalar halen devam etmektedir. Çalışmamızda ulaşılan MKBH düzeylerinin meme lezyonlarının benign malign ayrımındaki istatistiksel anlamlı sonuçları, şüpheli lezyonlardaki biyopsi kararına katkı sağlayabilir.

Fare kanser modelleriyle birlikte MKBH düzeyi kanser ilişkisi iyi bilinmesine rağmen insan MKBH'inin heterojenliği ve diğer hücre alt popülasyonlarına benzerliği nedenleriyle izolasyonu daha zordur(107). Bu nedenlerle insan periferik kanı ve MKBH kanser tanısı ilişkisini gösteren çalışmalar artmakla birlikte literatürde sınırlı sayıdadır.

Meme kanseri tedavisinde MKBH düzeyinin değişimini inceleyen çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi ile MKBH düzeyinin dalgalı bir seyir izlediği farklı kemoterapi ajanlarına MKBH yanıtlarının farklı olduğu , fare kanser modelinde primer tümörün cerrahi eksizyonu sonrasında ise cerrahi strese bağlı olarak MKBH'in akciğer ve tümör dokusuna göç eğilimi gösterdiği belirtilmiştir(108). Fare kanser modelinde primer tümörün cerrahi eksizyonu sonrasında ise cerrahi strese bağlı olarak MKBH'in akciğer ve tümör dokusuna göç eğilimi gösterdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada da tedavi sonrası MKBH düzeyleri ilk düzeyler ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmaması literatür ile benzerlik

göstermektedir. Bunun kemoterapinin immün hücreler üzerindeki etkisine ve cerrahi strese bağlı olduğu düşünülmektedir. Jiang ve ark.'nın fare meme kanseri modeli çalışmasında da kemoterapinin, MKBH sayısını etkilediği; doksorubusin ve siklofosfamid kemoterapisi sırasında dolaşımdaki M-MDSC'lerin arttığı, paklitaksel sırasında keskin bir şekilde azaldığı ve tedavi sonrasında neredeyse başlangıç seviyelerine geri döndüğü bildirilmiştir(109).

Tedavi öncesi ve sonrası MKBH karşılaştırılması çalışmamızda meme kanseri moleküler alt gruplarında ayrı ayrı yapılmıştır. Literatürdeki sınırlı sayıdaki kanser hastalarındaki tedaviye MKBH yanıtı değerlendirmesi ise meme kanserinin de dahil olduğu tüm solid tümörlerde bir arada yapılmıştır(110). Ancak meme kanserinde farklı moleküler alt grupların farklı biyolojik temellerde ve birbirinden ayrışan davranışlarda olduğu çok iyi bilinmektedir. Oldukça heterojen bir hastalık olan meme kanseri için bu karşılaştırmalar meme kanserine ve meme kanseri moleküler alt gruplarına özel yapılmalıdır.

Kanser hastalarında MKBH düzeyinin tedavi sırasında dalgalı seyir izlediği bir süre sonra ilk seviyesine daha sonra ise normal seviyelere geldiği literatürde bildirilmiş(101) olup çalışmamızda uzun dönem verileri mevcut olmadığı için bu değişim izlenememiştir. Çalışmamızda gösterilen tedavi ile erken dönemde MKBH düzeyindeki istatiksel anlamsız değişikler tedavinin immün hücreler üzerindeki kısa süreli değişken etkilerini göstermektedir. Çalışmamızda ilk hasta örnekleri neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi tedavi öncesi alınmış olup; MKBH düzeyi literatürde belirtilen tedaviye bağlı erken dönem öngörülmeyen değişimlerinden etkilenmeden de ölçüldü. Bu şekilde elde edilen veriler ile bu çalışma, MKBH düzeyinin meme kanseri tanısındaki prediktif değerini incelemesi yönüyle literatürde ilktir.

Literatürde malign melanom, prostat kanseri, non-Hodgin lenfoma, glioblastoma gibi malign hastalarda M-MDSC düzeylerindeki artış tanımlanmıştır(111-114). Kanser türüne bağlı olarak yüksek M-MDSC düzeyi, daha aktif veya agresif hastalıkla ilişkili olabilir. M-MDSC düzeyi ile meme kanserinde karaciğer ve kemik metastazı, tekrarlayan uzak metastaz ve kötü prognozu arasındaki

ilişkiyi gösteren 54 hasta ile yapılan çalışmada TNM evresi ile MKBH düzeyi arasında ilişki gösterilmemiştir(99). Bizim çalışmamızda da uzak organ metastazı olmayan nod pozitif hastalar arasında yapılan analizde tümör büyüklüğü (hastalığın T evresi) ile MKBH düzeyi arasında ilişki bulunmadı. Bunun nedenleri olarak meme kanserinin farklı biyolojik davranışlar gösteren alt gruplara sahip heterojen bir hastalık olması veya mide kanserinde de gösterildiği gibi MKBH düzeyinin evreden bağımsız bir prognostik faktör olabileceği düşünülmektedir(56). Solid tümörlü 106 hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise periferik MKBH düzeyi ile hastalık evresi ve metastaz yükü arasındaki ilişki gösterilmiştir fakat bu analizdeki 106 hastanın 50'si meme kanseri hastası olup analiz yine çalışmadaki tüm solid tümörlü hastalar üzerinden yapılmıştır(110).

Bergenfelz ve ark.'nın 35 meme kanseri hastası ile yaptığı çalışma ile hastalığın evresi ile MKBH düzeyi arasındaki ilişkiyi göstermiş; bu ilişkiyi M-MDSC grubunda daha belirgin bulmuştur.(100). Bizim çalışmamızda ise meme kanseri evresi ve MKBH düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı fakat M-MDSC'nin meme kanseri tanısında diğer MKBH alt tiplerine göre daha özgün olduğu sonucu yönüyle bu çalışma ile uyumluydu. Literatürde MKBH düzeyi ile kanser evresi arasında ilişkiyi gösteren diğer çalışmalar ise sınırlıdır. Bir çok çalışmada ise farklı kanser türlerinde kötü prognoz, metastatik hastalık ve azalmış sağkalım ile MKBH ilişkisi gösterilmiştir(99,102). Bu çalışmalar MKBH'in immünolojik bir biyobelirteç hatta evreden bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirebileceğine işaret etmektedir. Bu çalışmanın sonuçları, literatürde MDSC düzeylerinin diğer kanser türleri ile olan ilişkisini gösteren bulgularla uyumludur. Malign hastalıklarda da MKBH düzeylerinin arttığı literatürde birçok kez bildirilmiştir. Bu durum, MKBH'in kanser progresyonundaki rolünü vurgulamakta ve MKBH düzeylerinin farklı kanser türlerinde evre ve prognoz belirlemede kullanılabileceğini göstermektedir.

Kanser hastalarında artmış miktarı ve bilinen fonksiyonları ile kötü prognoz, artmış metastaz, azalmış sağkalım ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilen MKBH kanser tedavisi için hedef hücreler haline de gelmiştir. Bu çalışmalarda MKBH'in yok edilmesi, tümör mikroçevresinde birikiminin engellenmesi, immünsupresif

fonksiyonlarının bastırılması ya da baskılayıcı olmayan bir immün duruma dönüştürülmesi hedeflenmektedir. Literatüre bakıldığında meme kanserinde MKBH aracılı yeni tedavi stratejileri araştıran birkaç tanesi tamamlanmış olmak üzere yaklaşık 25 klinik çalışma devam etmektedir ve sonuçları merakla beklenmektedir(115). MKBH'in yok edilmesini hedefleyen bir çalışmada fare meme kanseri modelinde, geliştirilen immünoterapötik lipozomal küresel nükleik asitler (SNA'lar) ile MKBH düzeyi azaltılması başarılmış ve MKBH azalması ile tümör büyümesinin inhibe olduğu ve sağkalım süresinin uzadığı görülmüştür(116). Diğer bir çalışmada ise meme tümörü taşıyan farelere intratumoral IL-15 ve IL-7 enjeksiyonunun MKBH düzeyini azaltarak; tümör büyümesini durdurduğu, tümöre bağışıklık yanıtı oluşturduğu ve akciğer metastazını inhibe ettiğini göstermiştir(117). MKBH'in kanserde birikimini önlemeye çalışan çalışmalar ise daha çok kemokinler ve CSF'ler üzerinden fare modellerinde devam etmektedir. Fare meme kanseri modelinde MKBH üzerindeki sitokin, kemokin ve G-CSF reseptörlerinin blokajı ile bu hücrelerin birikimini sağlayan sinyallere karşı duyarsız hale getirilmesi hedeflenmektedir(118). MKBH birikimini engellemeye çalışan çalışmalarda çeşitli sinyal moleküllerini hedef alan diğer birçok çalışmanın da sonuçları beklenmektedir.

Meme kanserinde MKBH'in aktivitesini ve immunsupresif işlevini hedef alan çalışmalar ise diğer yöntemlere göre daha sınırlı sayıdadır. Bu stratejideki bir çalışma meme kanseri modelinde protein kinaz C agonistlerinin MKBH gelişimini engellediğini ve protein kinaz yolunu aktive ederek M-MDSC'lerin antijen sunan hücrelere farklılaşmasını uyardığını göstermiştir. Böylece meme kanserinde MKBH'in immunsupresif işlevini baskılamayı başarmıştır(119). Meme kanserinde MKBH'i farklı bir immün forma dönüştürmeye hedefleyen çalışmalarda ise Ruxolitinib ile M-MDSC'lerin diferansiyasyonunun ve G-MDSC'lerin gelişiminin önemli ölçüde engellendiği, serin/treonin protein kinaz CK2 inhibitörleri ile G-MDSC'ye farklılaşmanın engellendiği bildirilmiştir(120,121). Meme kanseri tedavisinde MKBH'in hedef hücreler olarak kullanıldığı immunoterapi çalışmaları dikkat çekmekte ve hızla sayıları artmaktadır. Bizim çalışmamızda meme kanseri tedavisi ve MKBH ilişki açısından tedavi yanıtında MKBH düzeyleri değişimi incelenmiş olup anlamlı ilişki saptanmamıştır fakat bizim çalışmamızda da olduğu

gibi MKBH meme kanseri ilişkisinin farklı yönlerden araştırılması MKBH aracılı yeni tedavi stratejileri hedefleyen çalışmalara da katkı sağlamaktadır. Gelecek çalışmalarda, daha geniş hasta grupları ile yapılacak uzun dönem izlem çalışmaları, MKBH düzeylerinin kanser tanısındaki, tedaviye yanıt değerlendirmesindeki ve kanser tedavisindeki rolünü daha net bir şekilde ortaya koyabilir. Ayrıca, farklı moleküler alt tipler arasındaki farklılıkların daha detaylı incelenmesi, MKBH'in spesifik tanısal ve prognostik değerlerini belirlemede faydalı olacaktır.

Bu çalışmanın sonuçları ve literatürde gösterilmiş MKBH ile diğer bazı tümörlerin prognozu arasındaki ilişki doğrultusunda meme kanseri tanısında, prognoz tayininde ve takibinde MKBH'in bir biyobelirteç olabileceğini öngörülebilir. MKBH düzeylerinin klinik uygulamalarda kullanımı, biyopsi kararlarını daha verimli hale getirerek gereksiz biyopsilerin azaltılmasında rol oynayabilir. Bu, özellikle BIRADS 4A gibi düşük malignite oranına sahip lezyonlarda daha az invaziv yöntemler ile hasta yönetimini iyileştirebilir.

Hasta sayısının sınırlı olması; MKBH düzeyinin sağ kalım, prognoz ve takipteki nüks ve metastazlar ile ilişkisi için yeterli takip süresinin olmaması bu çalışmanın kısıtlayıcı yönleriydi. Bu çalışma öncü bir çalışma olup şüpheli meme lezyonlarının benign malign ayrımında MKBH düzeylerinin klinik pratikte kullanımı potansiyelini göstermektedir fakat tanı ve takip protokollerine entegrasyonu için daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde BIRADS sınıflaması ile MKBH düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma olmayıp; MKBH'in meme kanserinde biyobelirteç olarak kullanım potansiyeli ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızın bu konudaki ilk ve öncü çalışma olması güçlü yönüdür.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada meme kanseri ve MKBH alt grupları arasındaki ilişki incelendi. Ayrıca meme kanseri moleküler alt tipleri ve tümör büyüklüğü ile MKBH ilişkisi ve tedaviye yanıtta MKBH değişimi incelendi. Literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak periferik kan MKBH düzeylerinin meme kanseri hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı gösterildi. Malign meme lezyonlarının ayrımı için ilk kez MKBH'in kullanıldığı bu çalışma ile meme kanserinde artan MKBH'in malign hastaları öngörerek gereksiz biyopsileri azaltabileceği gösterilmiştir. Çalışmamız daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalar için yol gösterici olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Nanda, A., J. Hu, S. Hodgkinson, S. Ali, R. Rainsbury, and P.G. Roy, Oncoplastic breast-conserving surgery for women with primary breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021(10).
2. Hendrick, R.E., M.A. Helvie, and D.L. Monticciolo, Breast cancer mortality rates have stopped declining in US women younger than 40 years. Radiology, 2021. 299(1): p. 143-149.
3. Methodology, S., Applications branch, surveillance research program, National Cancer Institute. Joinpoint regression program, version, 2016. 4(1.4).
4. DeSantis, C.E., J. Ma, M.M. Gaudet, L.A. Newman, K.D. Miller, A. Goding Sauer, et al., Breast cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians, 2019. 69(6): p. 438-451.
5. Gradishar, W.J., B.O. Anderson, J. Abraham, R. Aft, D. Agnese, K.H. Allison, et al., Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2020. 18(4): p. 452-478.
6. NCCN Guidelines Version 1.2024. 2024.
7. Kravchenko, J., I. Akushevich, V.L. Seewaldt, A.P. Abernethy, and H.K. Lyerly, Breast cancer as heterogeneous disease: contributing factors and carcinogenesis mechanisms. Breast cancer research and treatment, 2011. 128: p. 483-493.
8. Hartenstein, V., Blood cells and blood cell development in the animal kingdom. Annu. Rev. Cell Dev. Biol., 2006. 22: p. 677-712.
9. Goedegebuure, P., J. B Mitchem, M. R Porembka, M. CB Tan, B. A Belt, A. Wang-Gillam, et al., Myeloid-derived suppressor cells: general characteristics and relevance to clinical management of pancreatic cancer. Current cancer drug targets, 2011. 11(6): p. 734-751.
10. Gabrilovich, D.I. and S. Nagaraj, Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. Nature reviews immunology, 2009. 9(3): p. 162-174.
11. Ilkovitch, D. and D.M. Lopez, The liver is a site for tumor-induced myeloid-derived suppressor cell accumulation and immunosuppression. Cancer research, 2009. 69(13): p. 5514-5521.
12. Lakhtakia, R., A brief history of breast cancer: Part I: Surgical domination reinvented. Sultan Qaboos University Medical Journal, 2014. 14(2): p. e166.
13. Donegan, W., History of Breast Cancer in Breast Cancer DJ Winchester, DP Winchester, CA Hudis and L. DC Decker Inc. Ontario, 2006.
14. Sakorafas, G. and M. Safioleas, Breast cancer surgery: an historical narrative. Part II. 18th and 19th centuries. European journal of cancer care, 2010. 19(1): p. 6-29.
15. Sabel, M.S., K.M. Diehl, and A.E. Chang, Principles of surgical therapy in oncology, in Oncology: An Evidence-Based Approach. 2006, Springer. p. 58-72.
16. Sakorafas, G. and M. Safioleas, Breast cancer surgery: an historical narrative. Part III. From the sunset of the 19th to the dawn of the 21st century. European Journal of Cancer Care, 2010. 19(2): p. 145-166.

17. Howard, B.A. and B.A. Gusterson, Human breast development. Journal of mammary gland biology and neoplasia, 2000. 5: p. 119-137.
18. Javed, A. and A. Lteif. Development of the human breast. in Seminars in plastic surgery. 2013. Thieme Medical Publishers.
19. Vorherr, H., The breast: morphology, physiology, and lactation. 2012: Elsevier.
20. Ellis, H. and V. Mahadevan, Anatomy and physiology of the breast. Surgery (Oxford), 2013. 31(1): p. 11-14.
21. Ellis, H., Anatomy of the breast. Surgery (Oxford), 2007. 25(6): p. 251-253.
22. Harris, J.R., M.E. Lippman, C.K. Osborne, and M. Morrow, Diseases of the Breast. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.
23. Pandya, S. and R.G. Moore, Breast development and anatomy. Clinical obstetrics and gynecology, 2011. 54(1): p. 91-95.
24. de la Pared Torácica, A. and A. y Mama, Anatomy of the thoracic wall, axilla and breast. Int. J. Morphol, 2006. 24(4): p. 691-704.
25. Nardin, S., E. Mora, F.M. Varughese, F. D'Avanzo, A.R. Vachanaram, V. Rossi, et al., Breast cancer survivorship, quality of life, and late toxicities. Frontiers in oncology, 2020. 10: p. 864.
26. Siegel, R.L., K.D. Miller, N.S. Wagle, and A. Jemal, Cancer statistics, 2023. Ca Cancer J Clin, 2023. 73(1): p. 17-48.
27. Arzanova, E. and H.N. Mayrovitz, The Epidemiology of Breast Cancer. Exon Publications, 2022: p. 1-19.
28. Smolarz, B., A.Z. Nowak, and H. Romanowicz, Breast cancer—epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). Cancers, 2022. 14(10): p. 2569.
29. Morey, B.N., G.C. Gee, O.S. von Ehrenstein, S. Shariff-Marco, A.J. Canchola, J. Yang, et al., Peer reviewed: higher breast cancer risk among immigrant Asian American women than among US-born Asian American women. Preventing Chronic Disease, 2019. 16.
30. Siegel, R.L., K.D. Miller, H.E. Fuchs, and A. Jemal, Cancer statistics, 2021. Ca Cancer J Clin, 2021. 71(1): p. 7-33.
31. Meo, S.A., F. Suraya, B. Jamil, F. Al Rouq, A.S. Meo, K. Sattar, et al., Association of ABO and Rh blood groups with breast cancer. Saudi journal of biological sciences, 2017. 24(7): p. 1609-1613.
32. Masi, C.M., D.J. Blackman, and M.E. Peek, Interventions to enhance breast cancer screening, diagnosis, and treatment among racial and ethnic minority women. Medical Care Research and Review, 2007. 64(5_suppl): p. 195S-242S.
33. Ma, H., L. Bernstein, M.C. Pike, and G. Ursin, Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. Breast Cancer Research, 2006. 8(4): p. 1-11.
34. Socolov, D., I. Anghelache, C. Ilea, R. Socolov, and A. Carauleanu, Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2015. 119(1): p. 135-40.

35. Preston, D.L., A. Mattsson, E. Holmberg, R. Shore, N.G. Hildreth, and J.D. Boice Jr, Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. Radiation research, 2002. 158(2): p. 220-235.
36. Zhang, X., Molecular classification of breast cancer: Relevance and challenges. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2023. 147(1): p. 46-51.
37. Malhotra, G.K., X. Zhao, H. Band, and V. Band, Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. Cancer biology & therapy, 2010. 10(10): p. 955-960.
38. Dai, X., L. Xiang, T. Li, and Z. Bai, Cancer hallmarks, biomarkers and breast cancer molecular subtypes. Journal of cancer, 2016. 7(10): p. 1281.
39. Amin, M.B., S.B. Edge, F.L. Greene, D.R. Byrd, R.K. Brookland, M.K. Washington, et al., AJCC cancer staging manual. Vol. 1024. 2017: Springer.
40. Moss, S., A trial to study the effect on breast cancer mortality of annual mammographic screening in women starting at age 40. Journal of Medical Screening, 1999. 6(3): p. 144-148.
41. Malmgren, J.A., J. Parikh, M.K. Atwood, and H.G. Kaplan, Impact of mammography detection on the course of breast cancer in women aged 40–49 years. Radiology, 2012. 262(3): p. 797-806.
42. Wellings, E., L. Vassiliades, and R. Abdalla, Breast cancer screening for high-risk patients of different ages and risk-which modality is most effective? Cureus, 2016. 8(12).
43. Berg, W.A., J.D. Blume, J.B. Cormack, E.B. Mendelson, D. Lehrer, M. Böhm-Vélez, et al., Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. Jama, 2008. 299(18): p. 2151-2163.
44. Orel, S.G. and M.D. Schnall, MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. Radiology, 2001. 220(1): p. 13-30.
45. Mann, R.M., C.K. Kuhl, K. Kinkel, and C. Boetes, Breast MRI: guidelines from the European society of breast imaging. European radiology, 2008. 18: p. 1307-1318.
46. Palanisamy, P.K., B. Dev, and M. Sheela, BI-RADS: an overview. Holistic Approach to Breast Disease, 2023: p. 53-60.
47. Maughan, K.L., M.A. Lutterbie, and P.S. Ham, Treatment of breast cancer. American family physician, 2010. 81(11): p. 1339-1346.
48. Veronesi, U., N. Cascinelli, L. Mariani, M. Greco, R. Saccozzi, A. Luini, et al., Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. New England Journal of Medicine, 2002. 347(16): p. 1227-1232.
49. Morrow, M. and L. Goldstein, Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2006. 24(18): p. 2694-2696.
50. Pagani, O., E. Senkus, W. Wood, M. Colleoni, T. Cufer, S. Kyriakides, et al., International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? Journal of the National Cancer Institute, 2010. 102(7): p. 456-463.
51. Burstein, H.J., K. Polyak, J.S. Wong, S.C. Lester, and C.M. Kaelin, Ductal carcinoma in situ of the breast. New England Journal of Medicine, 2004. 350(14): p. 1430-1441.

52. Bronte, V., S. Brandau, S.-H. Chen, M.P. Colombo, A.B. Frey, T.F. Greten, et al., Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. Nature communications, 2016. 7(1): p. 12150.
53. Wang, S., X. Zhao, S. Wu, D. Cui, and Z. Xu, Myeloid-derived suppressor cells: key immunosuppressive regulators and therapeutic targets in hematological malignancies. Biomarker Research, 2023. 11(1): p. 34.
54. Rabinovich, G.A., D. Gabrilovich, and E.M. Sotomayor, Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. Annu. Rev. Immunol., 2007. 25: p. 267-296.
55. Bizymi, N., A. Georgopoulou, N. Mastrogamvraki, A. Matheakakis, I. Gontika, I. Fragiadaki, et al., Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in the umbilical cord blood: biological significance and possible therapeutic applications. Journal of Clinical Medicine, 2022. 11(3): p. 727.
56. Tavukcuoglu, E., U. Horzum, H. Yanik, A. Uner, D. Yoyen-Ermis, S.K. Nural, et al., Human splenic polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC) are strategically located immune regulatory cells in cancer. European journal of immunology, 2020. 50(12): p. 2067-2074.
57. Huang, A., B. Zhang, B. Wang, F. Zhang, K.-X. Fan, and Y.-J. Guo, Increased CD14+ HLA-DR-/low myeloid-derived suppressor cells correlate with extrathoracic metastasis and poor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2013. 62(9): p. 1439-1451.
58. Kalinski, P., Regulation of immune responses by prostaglandin E2. The Journal of Immunology, 2012. 188(1): p. 21-28.
59. Nagaraj, S., K. Gupta, V. Pisarev, L. Kinarsky, S. Sherman, L. Kang, et al., Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8+ T cell tolerance in cancer. Nature medicine, 2007. 13(7): p. 828-835.
60. Lakshmanachetty, S., J. Cruz-Cruz, E. Hoffmeyer, A.P. Cole, and S.S. Mitra, New insights into the multifaceted role of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in high-grade gliomas: from metabolic reprograming, immunosuppression, and therapeutic resistance to current strategies for targeting MDSCs. Cells, 2021. 10(4): p. 893.
61. Mandruzzato, S., S. Solito, E. Falisi, S. Francescato, V. Chiarion-Sileni, S. Mocellin, et al., IL4Rα+ myeloid-derived suppressor cell expansion in cancer patients. The Journal of immunology, 2009. 182(10): p. 6562-6568.
62. Rodriguez, P.C., M.S. Ernstoff, C. Hernandez, M. Atkins, J. Zabaleta, R. Sierra, et al., Arginase I–producing myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma are a subpopulation of activated granulocytes. Cancer research, 2009. 69(4): p. 1553-1560.
63. Betsch, A., O. Rutgeerts, S. Fevery, B. Sprangers, G. Verhoef, D. Dierickx, et al., Myeloid-derived suppressor cells in lymphoma: the good, the bad and the ugly. Blood Reviews, 2018. 32(6): p. 490-498.

64. Cassetta, L., K. Bruderek, J. Skrzeczynska-Moncznik, O. Osiecka, X. Hu, I.M. Rundgren, et al., Differential expansion of circulating human MDSC subsets in patients with cancer, infection and inflammation. Journal for immunotherapy of cancer, 2020. 8(2).
65. Youn, J.-I., S. Nagaraj, M. Collazo, and D.I. Gabrilovich, Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. The Journal of Immunology, 2008. 181(8): p. 5791-5802.
66. Maman, S. and I.P. Witz, A history of exploring cancer in context. Nature Reviews Cancer, 2018. 18(6): p. 359-376.
67. Sade-Feldman, M., J. Kanterman, Y. Klieger, E. Ish-Shalom, M. Olga, A. Saragovi, et al., Clinical significance of circulating CD33+ CD11b+ HLA-DR− myeloid cells in patients with stage IV melanoma treated with ipilimumab. Clinical Cancer Research, 2016. 22(23): p. 5661-5672.
68. Srivastava, M.K., L. Zhu, M. Harris-White, U. Kar, M. Huang, M.F. Johnson, et al., Myeloid suppressor cell depletion augments antitumor activity in lung cancer. PloS one, 2012. 7(7): p. e40677.
69. Zuo, H., Y. Hou, Y. Yu, Z. Li, H. Liu, C. Liu, et al., Circumventing myeloid-derived suppressor cell-mediated immunosuppression using an oxygen-generated and-economized nanoplatform. ACS Applied Materials & Interfaces, 2020. 12(50): p. 55723-55736.
70. Le, Q.-V., J. Suh, and Y.-K. Oh, Nanomaterial-based modulation of tumor microenvironments for enhancing chemo/immunotherapy. The AAPS Journal, 2019. 21: p. 1-19.
71. Zhang, Y., L. Zhan, J. Li, X. Jiang, and L. Yin, Insights into N6-methyladenosine (m6A) modification of noncoding RNA in tumor microenvironment. Aging (Albany NY), 2023. 15(9): p. 3857.
72. Nefedova, Y., M. Fishman, S. Sherman, X. Wang, A.A. Beg, and D.I. Gabrilovich, Mechanism of all-trans retinoic acid effect on tumor-associated myeloid-derived suppressor cells. Cancer research, 2007. 67(22): p. 11021-11028.
73. Condamine, T. and D.I. Gabrilovich, Molecular mechanisms regulating myeloid-derived suppressor cell differentiation and function. Trends in immunology, 2011. 32(1): p. 19-25.
74. Rébé, C., F. Végran, H. Berger, and F. Ghiringhelli, STAT3 activation: A key factor in tumor immunoescape. Jak-stat, 2013. 2(1): p. e23010.
75. Paschall, A.V., R. Zhang, C.-F. Qi, K. Bardhan, L. Peng, G. Lu, et al., IFN regulatory factor 8 represses GM-CSF expression in T cells to affect myeloid cell lineage differentiation. The Journal of Immunology, 2015. 194(5): p. 2369-2379.
76. Danilin, S., A.R. Merkel, J.R. Johnson, R.W. Johnson, J.R. Edwards, and J.A. Sterling, Myeloid-derived suppressor cells expand during breast cancer progression and promote tumor-induced bone destruction. Oncoimmunology, 2012. 1(9): p. 1484-1494.
77. Apostolopoulos, V., M.P. De Courten, L. Stojanovska, G.L. Blatch, K. Tangalakis, and B. De Courten, The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. Molecular nutrition & food research, 2016. 60(1): p. 43-57.

78. Garritson, J., L. Krynski, L. Haverbeck, J.M. Haughian, N.A. Pullen, and R. Hayward, Physical activity delays accumulation of immunosuppressive myeloid-derived suppressor cells. PLoS One, 2020. 15(6): p. e0234548.
79. Bruderek, K., R. Schirrmann, and S. Brandau, Immunophenotyping of circulating myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in the peripheral blood of cancer patients. Myeloid-Derived Suppressor Cells, 2021: p. 1-7.
80. Ben-Meir, K., N. Twaik, Y. Meirow, and M. Baniyash, An in vivo mouse model for chronic inflammation–induced immune suppression: A "factory" for myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). Current Protocols, 2022. 2(10): p. e558.
81. Uribe-Benninghoff, A., T. Cabral, E. Chronopoulou, J.D. Berry, and C.R. Corbett, Screening Hybridomas for Cell Surface Antigens by High-Throughput Homogeneous Assay and Flow Cytometry. Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, 2014: p. 81-103.
82. Reuven, O., I. Mikula Jr, H. Ashkenazi-Preiser, N. Twaik, K. Ben-Meir, Y. Meirow, et al., Phenotypic characterization and isolation of myeloid-derived suppressor cells. Current Protocols, 2022. 2(10): p. e561.
83. Elezaby, M., G. Li, M. Bhargavan-Chatfield, E.S. Burnside, and W.B. DeMartini, ACR BI-RADS assessment category 4 subdivisions in diagnostic mammography: utilization and outcomes in the national mammography database. Radiology, 2018. 287(2): p. 416-422.
84. Yang, Y., Y. Zhong, J. Li, J. Feng, C. Gong, Y. Yu, et al., Deep learning combining mammography and ultrasound images to predict the malignancy of BI-RADS US 4A lesions in women with dense breasts: a diagnostic study. International Journal of Surgery, 2024: p. 10.1097.
85. Amir, E., D. Evans, A. Shenton, F. Lalloo, A. Moran, C. Boggis, et al., Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. Journal of medical genetics, 2003. 40(11): p. 807-814.
86. Bakanlığı, S., Sağlık istatistikleri yıllığı 2017. 2018.
87. Özmen, V., T. Özmen, and V. Doğru, Breast cancer in Turkey; an analysis of 20.000 patients with breast cancer. European journal of breast health, 2019. 15(3): p. 141.
88. Weigert, J. and S. Steenbergen, The Connecticut experiment: the role of ultrasound in the screening of women with dense breasts. The breast journal, 2012. 18(6): p. 517-522.
89. Bazzocchi, M., C. Zuiani, P. Panizza, C. Del Frate, F. Soldano, M. Isola, et al., Contrast-enhanced breast MRI in patients with suspicious microcalcifications on mammography: results of a multicenter trial. American Journal of Roentgenology, 2006. 186(6): p. 1723-1732.
90. Wing, P. and M.H. Langelier, Workforce shortages in breast imaging: impact on mammography utilization. American Journal of Roentgenology, 2009. 192(2): p. 370-378.
91. Parikh, J.R., J. Sun, and M.B. Mainiero, Prevalence of burnout in breast imaging radiologists. Journal of Breast Imaging, 2020. 2(2): p. 112-118.

92. Hayashida, T., E. Odani, M. Kikuchi, A. Nagayama, T. Seki, M. Takahashi, et al., Establishment of a deep-learning system to diagnose BI-RADS4a or higher using breast ultrasound for clinical application. Cancer science, 2022. 113(10): p. 3528-3534.
93. Zhao, C., M. Xiao, H. Liu, M. Wang, H. Wang, J. Zhang, et al., Reducing the number of unnecessary biopsies of US-BI-RADS 4a lesions through a deep learning method for residents-in-training: a cross-sectional study. BMJ open, 2020. 10(6): p. e035757.
94. Bitencourt, A., I.D. Naranjo, R.L. Gullo, C.R. Saccarelli, and K. Pinker, AI-enhanced breast imaging: Where are we and where are we heading? European journal of radiology, 2021. 142: p. 109882.
95. Solito, S., I. Marigo, L. Pinton, V. Damuzzo, S. Mandruzzato, and V. Bronte, Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity in human cancers. Annals of the New York Academy of Sciences, 2014. 1319(1): p. 47-65.
96. Hegde, S., A.M. Leader, and M. Merad, MDSC: Markers, development, states, and unaddressed complexity. Immunity, 2021. 54(5): p. 875-884.
97. Kumar, V., S. Patel, E. Tcyganov, and D.I. Gabrilovich, The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. Trends in immunology, 2016. 37(3): p. 208-220.
98. Tan, T.-T. and L.M. Coussens, Humoral immunity, inflammation and cancer. Current opinion in immunology, 2007. 19(2): p. 209-216.
99. Bergenfelz, C., A. Roxå, M. Mehmeti, K. Leandersson, and A.-M. Larsson, Clinical relevance of systemic monocytic-MDSCs in patients with metastatic breast cancer. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2020. 69: p. 435-448.
100. Bergenfelz, C., A.-M. Larsson, K. von Stedingk, S. Gruvberger-Saal, K. Aaltonen, S. Jansson, et al., Systemic monocytic-MDSCs are generated from monocytes and correlate with disease progression in breast cancer patients. PloS one, 2015. 10(5): p. e0127028.
101. Wesolowski, R., M.C. Duggan, A. Stiff, J. Markowitz, P. Trikha, K.M. Levine, et al., Circulating myeloid-derived suppressor cells increase in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2017. 66: p. 1437-1447.
102. Wang, P.-F., S.-Y. Song, T.-J. Wang, W.-J. Ji, S.-W. Li, N. Liu, et al., Prognostic role of pretreatment circulating MDSCs in patients with solid malignancies: A meta-analysis of 40 studies. Oncoimmunology, 2018. 7(10): p. e1494113.
103. Dibden, A., J. Offman, S.W. Duffy, and R. Gabe, Worldwide review and meta-analysis of cohort studies measuring the effect of mammography screening programmes on incidence-based breast cancer mortality. Cancers, 2020. 12(4): p. 976.
104. Njor, S., L. Nyström, S. Moss, E. Paci, M. Broeders, N. Segnan, et al., Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. Journal of medical screening, 2012. 19(1_suppl): p. 33-41.
105. Gøtzsche, P.C. and O. Olsen, Is screening for breast cancer with mammography justifiable? The Lancet, 2000. 355(9198): p. 129-134.

106. Olsen, O. and P.C. Gøtzsche, Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. The Lancet, 2001. 358(9290): p. 1340-1342.
107. Cassetta, L., E.S. Baekkevold, S. Brandau, A. Bujko, M.A. Cassatella, A. Dorhoi, et al., Deciphering myeloid-derived suppressor cells: isolation and markers in humans, mice and non-human primates. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2019. 68: p. 687-697.
108. Urueña, C., P. Lasso, D. Bernal-Estevez, D. Rubio, A.J. Salazar, M. Olaya, et al., The breast cancer immune microenvironment is modified by neoadjuvant chemotherapy. Scientific reports, 2022. 12(1): p. 7981.
109. Jian, J., Y. Pang, H.H. Yan, Y. Min, B.R. Achyut, M.C. Hollander, et al., Platelet factor 4 is produced by subsets of myeloid cells in premetastatic lung and inhibits tumor metastasis. Oncotarget, 2017. 8(17): p. 27725.
110. Diaz-Montero, C.M., M.L. Salem, M.I. Nishimura, E. Garrett-Mayer, D.J. Cole, and A.J. Montero, Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin–cyclophosphamide chemotherapy. Cancer immunology, immunotherapy, 2009. 58: p. 49-59.
111. Poschke, I., D. Mougiakakos, J. Hansson, G.V. Masucci, and R. Kiessling, Immature immunosuppressive CD14+ HLA-DR−/low cells in melanoma patients are Stat3hi and overexpress CD80, CD83, and DC-sign. Cancer research, 2010. 70(11): p. 4335-4345.
112. Vuk-Pavlović, S., P.A. Bulur, Y. Lin, R. Qin, C.L. Szumlanski, X. Zhao, et al., Immunosuppressive CD14+ HLA-DRlow/− monocytes in prostate cancer. The Prostate, 2010. 70(4): p. 443-455.
113. Khalifa, K., H. Badawy, W. Radwan, M. Shehata, and M. Bassuoni, CD 14+ HLA-DR low/− monocytes as indicator of disease aggressiveness in B-cell non-Hodgkin lymphoma. International Journal of Laboratory Hematology, 2014. 36(6): p. 650-655.
114. Gustafson, M.P., Y. Lin, K.C. New, P.A. Bulur, B.P. O'Neill, D.A. Gastineau, et al., Systemic immune suppression in glioblastoma: the interplay between CD14+ HLA-DRlo/neg monocytes, tumor factors, and dexamethasone. Neuro-oncology, 2010. 12(7): p. 631-644.
115. Liu, H., Z. Wang, Y. Zhou, and Y. Yang, MDSCs in breast cancer: an important enabler of tumor progression and an emerging therapeutic target. Frontiers in Immunology, 2023. 14: p. 1199273.
116. Callmann, C.E., L.E. Cole, C.D. Kusmierz, Z. Huang, D. Horiuchi, and C.A. Mirkin, Tumor cell lysate-loaded immunostimulatory spherical nucleic acids as therapeutics for triple-negative breast cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2020. 117(30): p. 17543-17550.
117. Habibi, M., M. Kmieciak, L. Graham, J.K. Morales, H.D. Bear, and M.H. Manjili, Radiofrequency thermal ablation of breast tumors combined with intralesional administration of IL-7 and IL-15 augments anti-tumor immune responses and inhibits tumor development and metastasis. Breast cancer research and treatment, 2009. 114: p. 423-431.
118. Cao, Y., C.Y. Slaney, B.N. Bidwell, B.S. Parker, C.N. Johnstone, J. Rautela, et al., BMP4 inhibits breast cancer metastasis by blocking myeloid-derived suppressor cell activity. Cancer research, 2014. 74(18): p. 5091-5102.

119. Chaib, M., L.M. Sipe, J.R. Yarbro, M.S. Bohm, B.R. Counts, U. Tanveer, et al., PKC agonism restricts innate immune suppression, promotes antigen cross-presentation and synergizes with agonistic CD40 antibody therapy to activate CD8+ T cells in breast cancer. Cancer letters, 2022. 531: p. 98-108.
120. Svoronos, N., A. Perales-Puchalt, M.J. Allegrezza, M.R. Rutkowski, K.K. Payne, A.J. Tesone, et al., Tumor cell–independent estrogen signaling drives disease progression through mobilization of myeloid-derived suppressor cells. Cancer discovery, 2017. 7(1): p. 72-85.
121. Hashimoto, A., C. Gao, J. Mastio, A. Kossenkov, S.I. Abrams, A.V. Purandare, et al., Inhibition of casein kinase 2 disrupts differentiation of myeloid cells in cancer and enhances the efficacy of immunotherapy in mice. Cancer research, 2018. 78(19): p. 5644-5655.

8. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

05.12.2023

Sayı : 46418926
Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 05.12.2023
TOPLANTI SAATİ : 13:30 (toplantı online yapılmıştır.)
TOPLANTI NO : 2023/10
PROJE/ KARAR NO : 2023-400 (Değerlendirilme Tarihi: 05.12.2023)

Üniversitemiz Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde görevli Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK'in görevli sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Kerim Bora YILMAZ, Uzm. Öğr. Dr. Mehmet Mert HIDIROĞLU, Prof. Dr. Güneş ESENDAĞLI ve Uzm. Bio. Hamdullah YANIK'ın yardımcı araştırmacı oldukları, 2023/400 kayıt numaralı " **Meme Kanseri Tanı ve Takibinde Miyeloid Kökenli Baskılayıcı Hücrelerin Potansiyel Biyobelirteç Olarak Değerlendirilmesi"** başlıklı tıpta uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

Sıra No	Unvanı ve Adı/Soyadı	Kuruldaki Görevi
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR	Başkan
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK	Başkan Yardımcısı
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR	Üye
4	Prof. Dr. Levent KENAR	Üye
5	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN	Üye
6	Prof. Dr. Hüseyin Levent YAMANEL	Üye
7	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU	Üye
8	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ	Üye
9	Prof. Dr. Dilek YILDIZ	Üye
10	Prof. Dr. Eda PURUTÇUOĞLU	Üye
11	Prof. Dr. Mehmet Erhan YUMUŞAK	Üye
12	Prof. Dr. Umut BEYLİK	Üye
13	Prof. Dr. Onur ERDEM	Üye
14	Doç. Dr. Serkan PEKÇETİN	Üye
15	Doç. Dr. Asiye Çiğdem ŞİMŞEK	Üye
16	Doç. Dr. Sait YEŞİLLİK	Üye
17	Doç. Dr. Nezehat Özgül ÜNLÜER	Üye
18	Dr. Öğr. Üyesi Eray Serdar YURDAKUL	Üye

[redacted]

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

EK-2. EPK ONAYI

T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : E-50687469-799-227295426 19.10.2023
Konu : Araştırma İzni (Dr. Mehmet Mert HIDIROĞLU)

GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE
(Genel Cerrahi Kliniği Birimi)

"**Myeloid Kökenli Baskılayıcı Hücrelerin Meme Kanseri Tanı ve Takibinde Belirteç Olarak Değerlendirilmesi**" başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Eğitim Planlama Kurulunun 18.10.2023 tarih ve 17 no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi Cem GÜL
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 786DC083-89E6-4558-B6ED-28917907D68A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

General Dr. Tevfik Sağlam Cad. No:1 06010 Etlik/Keçiören/Ankara 06010
Telefon No:
e-Posta: İnternet Adresi: https://www.saglik.gov.tr/
Kep Adresi:

Bilgi için: Dilek MENAY
Veri Hazırlama Ve Kontrol İşlt.
Telefon No: 03123046105

EK-3. TEZ ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 12.10.2023-289159

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--289159 12.10.2023
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 05.10.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 59 (elli dokuz) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

49.	Dr. Mehmet Mert HIDIROĞLU	GTF Genel Cerrahi AD.Bşk.lığı	Myeloid kökenli baskılayıcı hücrelerin meme kanseri tanı ve takibinde belirteç olarak değerlendirilmesi	Kabul Edildi.

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	Mehmet Mert HIDIROĞLU [redacted]
Uzmanlık Dalı:	Genel Cerrahi
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastenesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	07.08.2019
Uzmanlık Eğitiminin Öngörülen Bitirme Tarihi :	07.08.2024
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof.Dr.Mehmet Ali GÜLÇELİK
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	Prof.Dr.Mehmet Ali GÜLÇELİK [redacted]

*Araştırma/Tez Konusu
Myeloid kökenli baskılayıcı hücrelerin meme kanseri tanı ve takibinde belirteç olarak değerlendirilmesi

1-Araştırma Sorusu
Meme kanseri hastalarında myeloid kökenli baskılayıcı hücreler tanı ve takipte belirteç olarak kullanılabilir mi?

2-Arka Plan ve Gerekçe
Kanserlerin immünolojik mekanizmaları olduğu bilinmektedir ve bu immünolojik olaylarda T regülatuar ve Myeloid Kökenli baskılayıcı hücreler başrol oynamaktadır. Daha önce literatüre geçmiş çalışmalarda myeloid kökenli baskılayıcı hücrelerin kanser tanısı almış hastalarda periferik kan ve dalakta artmış düzeyde olduğu gösterilmiş olup; mide kanseri hastalarında myeloid kökenli baskılayıcı hücre düzeyinin mide kanseri gradeinden bağımsız olarak sağkalım ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışmada da meme kanseri hastalarında myeloid kökenli baskılayıcı hücre düzeyinin çalışılması,yeni tanı konulan hastalarda MDSC düzeyinin tanıdaki yeri ; hastaların ameliyat sonrası takiplerinde MDSC düzeyi çalışılması ve nüks -metastaz değerlendirilmesi planlanmaktadır.

3-Araştırmanın amacı

3.1-Meme kanseri hastalarında preoperatif ve postoperatif dönemde ölçülen myleoid kökenli baskılayıcı hücre düzeyi değişikliğinin tedaviye yanıtta anlamlı olup olmadığının incelenmesi
3.2-Meme kanseri hastalarında myeloid kökenli baskılayıcı hücre düzeyi ile metastaz arasında korelasyon olup olmadığının incelenmesi
3.3- Meme kanseri hastalarının postoperatif kontrolleri esnasında myeloid kökenli baskılayıcı hücre düzeyi ile nüks meme kanseri arasında ilişki olup olmadığının incelenmesi
3.4- Meme kanseri hastalarında MDSC düzeyinin incelenmesi
3.5- Meme kanseri alt tiplerinde MDSC düzeylerinin analizinin yapılması
3-6.Bening-Malign meme hastalıkları arasında MDSC düzeylerinin karşılaştırılması

4-Hipotez

Meme kanseri tanısı konmasında ve hastaların tedavi sonrası takiplerinde myeloid kökenli baskılayıcı hücre düzeyi yol göstericidir.

5-Araştırma türü/tasarım

Prospektif Çalışma

6- Araştırmanın gerçekleştirileceği yer

SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

7- Araştırmanın uygulanacağı popülasyon

Meme kanseri tanısı alan hastalar

8- Birincil ve ikincil sonlanım noktaları

Yeni tanı meme kanseri hastalarında myeloid kökenli baskılayıcı hücre düzeyi
Neoadjuvan kemoterapi sonrası hastalardaki myeloid kökenli baskılayıcı hücre düzeyi
Meme kanseri nedeniyle ameliyat olmuş meme kanseri tanılı hastalardaki ameliyat sonrası myeloid kökenli baskılayıcı hücre düzeyi
Meme kanseri nedeniyle ameliyat olmuş meme kanseri tanılı hastaların ameliyat sonrası rutin kontrollerindeki myeloid kökenli baskılayıcı hücre düzeyi

9- Araştırma Basamakları

Hücresel ve moleküler olarak heterojen bir hastalık olan meme kanseri, meme epitel dokusundaki hücrelerin aşırı ve kontrolsüz çoğalmasıyla karakterizedir. Meme kanseri dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen kanser olmakla birlikte akciğer ve kolon kanseri ile birlikte en sık görülen kanserleri oluşturmaktadır .Meme kanseri tanısal biyomarkerların ekspresyonuna göre bir çok alt tipe ayrılmaktadır ama klinik ayrım ve tedavi planlaması açısından temel olarak 5 alt tipe ayrılmaktadır: Grup 1-Luminal A benzeri alt tip [Öströjen veya Progesteron reseptör pozitif, HER2 negatif, düşük proliferasyon (pN0-1)]; Grup 2- Luminal B benzeri alt tip [Östrojen veya Progesteron reseptör pozitif, HER2 negatif, yüksek proliferasyon (pN2-3)]; Grup 3- Luminal (HER2 pozitif ve Östrojen veya Progesteron reseptör pozitif positif); Grup 4- HER2 alt tipi, non-luminal (HER2 pozitif and Östrojen veya Progesteron reseptör negatif); Grup 5-Basal benzeri alt grup (HER2 negatif and Östrojen veya Progesteron reseptör negatif; triple negatif meme kanseri). Bu çalışmada yeni meme kanseri tanısı almış hastaların MDSC düzeylerinin çalışılması ve meme kanseri moleküler alt tiplerine göre MDSC düzeylerinin analiz edilmesi planlanmıştır.

Meme kanserinin en önemli ve vazgeçilmez tedavisi cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavideki amaç; hastalığın histopatolojik olarak temiz cerrahi sınırlarla ve kabul edilebilir kozmetik sonuçlar ile çıkarılmasıdır. Hastalık biyolojisi anlaşıldıkça, hastalığın radyolojik olarak başta mamografi ve diğer görüntüleme yöntemlerinin etkinliğinin artması ile erken evrede yakalanması ve tarama programları sayesinde uygulanan cerrahi tedavi; radikal mastektomiden, modifiye radikal mastektomiye, meme koruyucu cerrahi tekniklere ve son olarakta onkoplastik cerrahi tekniklere doğru evrilmiştir.Bu çalışmada meme kanseri hastalarının ameliyat sonrası kontrollerinde MDSC değerlerinin çalışılması ve hastalığın lokal kontrolü sonrasında MDSC düzeyindeki değişimin analiz edilmesi planlanmıştı.

Meme kanseri hastaları tümör evresine ve tümör biyolojine göre cerrahi , sistemik kenmoterapi, radyoterapi tedavilerini alırlar.Bu tedaviler sırasında ve sonrasında hastalar cerrahi onkoloji ve tıbbi onkoloji polikliniklerinde invaziv kanserler ilk iki yıl için 3 ayda bir ikinci yıldan sonra 6 ayda bir ve altıncı yıldan itibaren yıllık muayene ve mamografi tetkikleri ile takip edilirler.Bu çalışmada hastaların tedavi sonrası takiplerindeki periferik kan MDSC düzeyi incelenecek ve mamografi/usg gibi rutindeki takip parametreleri ile MDSC düzeylerinin korelasyonu analiz edilecektir.

Meme kanseri moleküler alt tiplerinde benzer sayılarda hasta üzerinde çalışılması planlanmış olup çalışmaya gönüllü onam formu ile izni alınmış 70 hastanın katılması planlanmaktadır.

10-Örneklem büyüklüğü ve istatistiksel güç

Çalışma için alınacak olgu sayısı toplam 70 hasta olarak planlanmıştır.Bu hastalar yeni tanı meme kanseri hastaları ve sonografik olarak şüpheli saptanıp biyopsi planlanan hastalardan oluşacaktır.

11- İstatistiksel yöntemler

Tanımlayıcı istatistikler; sayımla belirlenen değişkenler için sayı ve %, ölçümle belirlenen değişkenler için ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilecektir. Karşılaştırmalı istatistiklerde örneklemin normal dağılım gösterme durumuna göre uygun testler kullanılacaktır. Verilerin değerlendirilmesinde ve istatistiksel analizlerde SPSS for Win. Ver. 15.0 paket programı kullanılacaktır. İstatistiksel kararlarda p <0,05 seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edilecektir.

12-Etik Öngörü

Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uyulacağı çalışmaya katılan araştırmacılar tarafından kabul edilmiştir.

13- Anahtar kelimeler
myeloid kökenli baskılayıcı hücreler,meme kanseri

EK-4. BAP DESTEK RAPORU

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ - BAP KOORDİNATÖRLÜĞÜ

Arş. Gör. Dr. Mehmet Mert HIDIROĞLU

04-10-2021 08:18:26 [E]
09-06-2022 [K]

2022/110 [D16]
Lokal ileri evre meme kanserlerinde myeloid kökenli baskılayıcı hücrelerin nüks ve metastazların erken saptanmasında belirteç olarak değerlendirilmesi

Proje No
2022/110

Projeyi yürüten Fakülte / Bölüm
Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Anabilim Dalları

Proje Türü
Tıpta Uzmanlık Projesi

Proje Durumu
D16 - Ara rapor BAP tarafından inceleniyor

Proje Disiplinler Arası mı?
Hayır

Eklenme Tarihi
04-10-2021 08:18:26

Başlama Tarihi
09-06-2022

Bitiş Tarihi
08-06-2024

Kesin Rapor Bitiş Tarihi
08-06-2024

Öğrenci Kayıt Tarihi
08-08-2019

Mali Destek Son Tarih
08-08-2024

Önerilen Süre
24 AY

Kabul Edilen Süre
24 AY

Önerilen Bütçe
19.770,48

Kabul Edilen Bütçe
19.770,48

Proje Personelleri
Proje Yürütücüsü Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK , *Yardımcı Araştırmacı* Arş. Gör. Dr. Mehmet Mert HIDIROĞLU

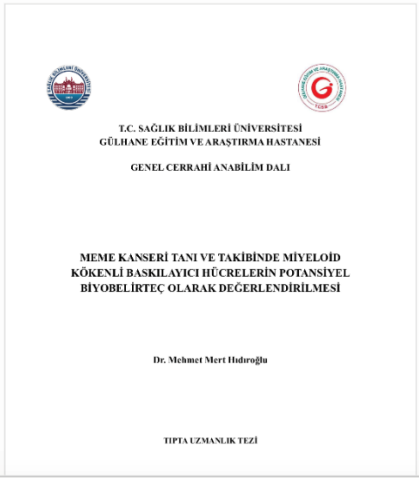
EK-5. BENZERLİK ORANI

Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Mehmet Mert HIDIROĞLU
Ödev başlığı:	Tez
Gönderi Başlığı:	MEME KANSERİ TANI VE TAKİBİNDE MİYELOİD KÖKENLİ BAS...
Dosya adı:	mmh.docx
Dosya boyutu:	10.55M
Sayfa sayısı:	65
Kelime sayısı:	11,689
Karakter sayısı:	81,113
Gönderim Tarihi:	03-Tem-2024 03:23ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2412034042



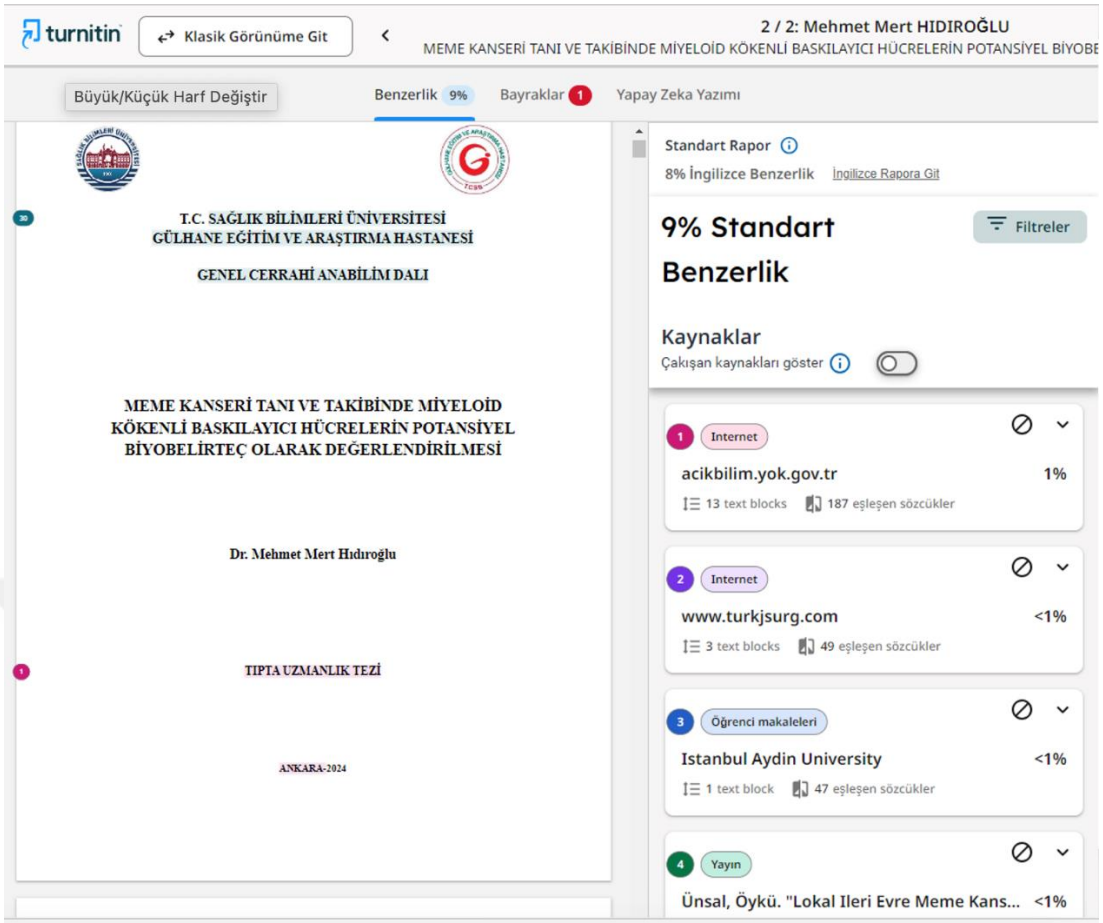
T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ TANI VE TAKİBİNDE MİYELOİD KÖKENLİ BASKILAYICI HÜCRELERİN POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Mert Hıdıroğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ


turnitin
Klasik Görünüme Git
2 / 2: Mehmet Mert HIDIROĞLU
MEME KANSERİ TANI VE TAKİBİNDE MİYELOİD KÖKENLİ BASKILAYICI HÜCRELERİN POTANSİYEL BİYOBE
Büyük/Küçük Harf Değiştir
Benzerlik 9%
Bayraklar 1
Yapay Zeka Yazımı
T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
MEME KANSERİ TANI VE TAKİBİNDE MİYELOİD KÖKENLİ BASKILAYICI HÜCRELERİN POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ
Dr. Mehmet Mert Hıdıroğlu
TIPTA UZMANLIK TEZİ
ANKARA-2024
Standart Rapor
8% İngilizce Benzerlik
İngilizce Rapora Git
9% Standart Benzerlik
Filtreler
Kaynaklar
Çakışan kaynakları göster
1 Internet
acikbilim.yok.gov.tr
1%
13 text blocks
187 eşleşen sözcükler
2 Internet
www.turkjsurg.com
<1%
3 text blocks
49 eşleşen sözcükler
3 Öğrenci makaleleri
Istanbul Aydin University
<1%
1 text block
47 eşleşen sözcükler
4 Yayın
Ünsal, Öykü. "Lokal Ileri Evre Meme Kans...
<1%

9. ÖZGEÇMİŞ

I. Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Mehmet Mert HIDIROĞLU

Doğum [redacted]

Uyruğu

E-posta

Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitimi

SBÜ Gülhane EAH Genel Cerrahi Uzmanlık Eğitimi (2019-2024)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2012-2018)

Giresun Fen Lisesi (2008-2012)

Giresun Cumhuriyet İlköğretim Okulu (2000-2008)

III. Mesleki Deneyimi

SBÜ Gülhane EAH Genel Cerrahi Uzmanlık Öğrencisi (2019-2024)

Espiye İlçe Sağlık Müdürlüğü Pratisten Doktor (2018-2019)

IV. Bilimsel Etkinlikler ve Kurslar

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (2024)

İntraoperatif Sinir Monitörizasyonu Kursu (2024)

23.Ulusal Cerrahi Kongresi (2024)

Uygulamalı Açık Karın ve Enteroatmosferik Fistül Yönetimi Kursu (2023)

Katastrofik Yaralanmalara Yaklaşımlar Özelinde Harp Cerrahisi Kursu (2023)

11.Cerrahi Araştırma Kongresi (2023)

14.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi (2023)

22.Ulusal Cerrahi Kongresi (2022)

1.Ulusal Cerrahi E-Kongresi (2020)

Yaşam Kurtaran Ultrason Uygulamaları (2018)

İleri Kardiyak Yaşam Desteği Kursu (2018)