

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ
HASTALARINDA PROGNOSTİK BESLENME İNDEKSİ
(PNI) VE PNI DEĞİŞİMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Cemre ÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2024-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ
HASTALARINDA PROGNOSTİK BESLENME İNDEKSİ
(PNI) VE PNI DEĞİŞİMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Cemre ÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali Murat TATLI

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2024-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;

Bu alışma j¼rimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji ve Klinik Araştırma Programında Y¼ksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. .../...../.....

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ali Murat TATLI
Akdeniz ¼niversitesi

¼ye : Prof. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU
Akdeniz ¼niversitesi

¼ye : Prof. Dr. Mustafa YILDIZ
Sağlık Bilimleri ¼niversitesi
Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri ¼yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstit¼ M¼d¼r¼

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Öğrenci

Cemre ÖZ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ali Murat TATLI

TEŐEKKÜR

Yüksek lisans eğitim süresince ve mesleki bilgi ve tecrübelerini paylaşan, manevi desteğini hissettiğim, tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesinde her zaman yol gösteren, yoğun çalışmalarına rağmen kıymetli zamanını ayıran Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ali Murat TATLI'ya,

Veri toplama sürecinde yardımına ve bilgisine başvurduğumda geri çevirmeyen onkoloji biriminde çalışan sekreter, hemşireler ve klinik araştırmalar ekibine, yüksek lisans eğitimine beraber başladığımız ve zorlu süreçte hep destek olan dostlarıma,

Varlığını her zaman kalbimde hissettiğim babacığma, sevgisi ve desteğiyle tüm başarılarımın arkasındaki bugünlere gelmemde çok emeği olan canım anneme ve sevgili kardeşlerime,

Bana desteğiyle, anlayışıyla, sevgisiyle her zaman güç veren, hayatıma anlam katan biricik eşime,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNİ) basit ve pratikliği nedeniyle beslenme durumunu belirlemede kanser hastalarında yaygın kullanılan bir ölçüttür. PNİ değişimi (Δ PNİ) ise son çalışmalarda anlamlı bulunan diğer bir göstergedir, daha güvenilir ve dinamik bir değişken olduğunu düşünülmektedir. Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) alan meme kanseri hastalarında PNİ ve Δ PNİ ile patolojik tam yanıt, hastalıksız sağ kalım (HSK) ilişkisini ve kemoterapinin neden olduğu yan etkilerle ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde 2014-2021 yılları arasında NAKT almış ve sonrasında cerrahi olmuş, meme kanseri hastalarının verileri retrospektif tarandı. Prognostik Beslenme İndeks (PNİ) skoru = $[10 \times \text{serum albumin (g/dl)}] + [0.005 \times \text{toplam lenfosit sayısı mm}^3]$ olarak hesaplandı. NAKT öncesi Pre NAKT PNİ, NAKT'yi takiben operasyon sonrası ölçülen PNİ Post NAKT PNİ olarak gösterildi. Pre NAKT PNİ-Post NAKT PNİ olarak PNİ değişimi (Δ PNİ) parametrelerine bakıldı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier analizi ve Log-Rank testi kullanıldı. PNİ kesim noktaları için ROC analizi yapıldı ve AUC hesaplandı. Hastalıksız sağkalımı (HSK) etkileyen faktörler Cox Regresyon Modeli kullanıldı. PNİ ve diğer parametrelerin tedavi yanıtı ve HSK üzerine etkileri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza eksiksiz tıbbi kayıtları olan 192 hasta dahil edildi. Medyan genel sağkalım süreleri 25,5 ay olarak bulundu. HSK'a etki eden faktörler tek değişkenli analizde düşük Δ PNİ, çok değişkenli analizde nüks varlığı bulundu. Düşük Δ PNİ, yüksek pre NAKT PNİ ve yüksek post NAKT PNİ gruplarında daha uzun hastalıksız sağkalım görüldü. PNİ ile hematolojik toksisiteler ve patolojik tam yanıt arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç: Düşük pre NAKT PNİ, düşük post NAKT PNİ, yüksek Δ PNİ NAKT alan meme kanserinde kötü hastalıksız sağkalımı öngörür. PNİ skorları ile patolojik tam yanıt ve hematolojik toksisiteler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Prognostik Beslenme İndeksi, Meme Kanseri, Neoadjuvan Kemoterapi, Hastalıksız Sağkalım

ABSTRACT

Objective: Prognostic Nutritional Index(PNI) is a widely used standard in cancer patients to determine nutritional status due to simplicity and practicality.PNI change is another indicator that has been found significant in recent studies, and is thought to be a more reliable and dynamic variable.It was aimed to evaluate;pathologic complete response(pCR), disease-free survival(DFS) and side effects caused by chemotherapy in breast cancer patients who is receiving neoadjuvant chemotherapy(NACT) by using PNI and PNI change(Δ PNI).

Method: The data of breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy and subsequently underwent surgery at the Medical Oncology outpatient clinic of Akdeniz University Hospital between 2014 and 2021 were retrospectively scanned. PNI score was calculated as $=[10 \times \text{serum albumin (g/dl)}] + [0.005 \times \text{total lymphocyte count (mm}^3\text{)}]$.PNI measured before NACT was shown as Pre NACT PNI, PNI measured after the operation following NACT was shown as PostNACT PNI, Δ PNI parameters were considered as PreNACT PNI-PostNACT PNI. Kaplan-Meier analysis and log-rank test were used for survival analysis.ROC analysis was performed and AUC was calculated for PNI cut-off points. Cox Regression Model was used for factors affecting DFS.PNI could be used as prognostic factors and the effects of PNI and other parameters on treatment response and DFS were evaluated.

Results: 192 patients with complete medical records were included in this study. Median overall survival time was found to be 25.5 months.Factors affecting DFS were low Δ PNI in univariate analysis and the presence of recurrence in multivariate analysis.Longer DFS was observed in the low Δ PNI, high preNACT PNI and high postNACT PNI groups. No relationship was found between PNI scores and hematological toxicities and pathologic complete response.

Conclusion: Low preNACT PNI, low postNACT PNI, high Δ PNI predict poor disease-free survival in breast cancer patients receiving NACT.There was no significant relationship between PNI and pathological complete response and hematological toxicities.

Key words: Prognostic Nutritional Index, Breast Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Disease Free Survival

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Meme Anatomisi	3
2.2.Memenin Damar, Sinir ve Lenfatikleri	4
2.3.Meme Fizyolojisi	6
2.4.Meme Histolojisi	7
2.5.Meme Kanseri Epidemiyolojisi	8
2.5.1.Meme Kanseri Risk Faktörleri ve Etiyolojisi	9
2.5.2.Meme Kanseri Risk Sınıflandırması ve Tarama	14
2.6.Meme Kanserin Klinik Bulguları ve Görüntüleme	15
2.6.1.Mamografi	16
2.6.2.Meme Ultrasonografisi (USG)	16
2.6.3. Meme Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG)	16
2.6.4.BI-RADS Değerlendirme Sistemi	16
2.7. Meme Biyopsisi	17
2.8.Meme Kanserin Histopatolojik Sınıflaması	17
2.9. Meme Kanserde Moleküler Alt Tipler	18
2.10.Meme Kanserde Evreleme (TNM)	20
2.10.1.Primer Tümör Boyutu Evrelemesi (T)	20
2.10.2.Bölgesel Lenf Nodlarının Evrelemesi (N)	22
2.10.3.Uzak Organ Metastazı (M)	23
2.11.Meme Kanserde Tedavi	26
2.11.1. Meme Kanserde Neoadjuvan Tedavi	27

2.12.Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler	28
2.13.Prognostik Nutrisyonel İndeks	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1.Araştırmanın Amacı	32
3.2.Etik Kurul	32
3.3.Hastalar ve Çalışma Planı	32
3.4.İncelenen Parametreler	32
3.5. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	35
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	35
4.2. Hastaların Neoadjuvan Kemoterapi Öncesi ve Sonrası PNI'ye Göre Bulguları	40
4.3. Hastalısız Sağkalım Sonuçları	49
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
EKLER	63
ÖZGEÇMİŞ	66
KAYNAKLAR	67

TABLULAR DİZİNİ

Tablo.2.1. Meme kanseri risk faktörleri

Tablo 2.2. American College of Radiology (ACR) BI-RADS Değerlendirme Kategorileri

Tablo.2.3. Primer Meme Kanserinin Sınıflandırılması

Tablo 2.4. Meme Kanserinin Major Moleküler Subtipleri

Tablo 2.5. Amerikan Kanser Komitesi TNM 8. Baskı Primer Tümör (cT ve pT) Evreleme Sistemi

Tablo 2.6. Amerikan Kanser Komitesi TNM 8. Baskı Bölgesel Lenf Nodu Klinik Evrelemesi (cN)

Tablo 2.7. Amerikan Kanser Komitesi TNM 8. Baskı Bölgesel Lenf Nodu Patolojik Evrelemesi (pN)

Tablo 2.8. Amerikan Kanser Komitesi TNM 8. Baskı Uzak Organ Metastaz Evrelemesi (M)

Tablo 2.9. Amerikan Kanser Komitesi TNM 8. Baskı Meme Kanseri Anatomik Evrelemesi

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve NAKT Öncesi Tümör Özellikleri

Tablo 4.2. Hastaların NAKT sonrası Patolojik Evre Dağılımı

Tablo 4.3. Hastaların Neoadjuvan KT Rejimi Dağılımı

Tablo 4.4. Hastaların Patolojik Tam Yanıt, Nüks ve PNİ Durumu Dağılımı

Tablo 4.5. Pre NAKT PNİ Gruplarında Hastaların Klinik Özellikleri

Tablo 4.6. ΔPNİ Gruplarında Hastaların Klinik Özellikleri

Tablo 4.7. Hastalarda NAKT Sonrası T Evresi Değişimi

Tablo 4.8. Hastalarda NAKT Sonrası N Evresi Değişimi

Tablo 4.9. Hastaların NAKT Sırasında Hematolojik Toksikite Sonuçlarının Pre-PNİ Durumuna Göre Karşılaştırması

Tablo 4.10. Hastaların NAKT Sırasında Hematolojik Toksikite Sonuçlarının Post-PNİ Durumuna Göre Karşılaştırması

Tablo 4.11. Hastaların NAKT Sırasında Hematolojik Toksikite Sonuçlarının ΔPNİ Durumuna Göre Karşılaştırması

Tablo 4.12. Hastaların NAKT Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Sonuçları Karşılaştırması

Tablo 4.13. Pre-PNİ ve PNİ Değişimi Gruplarında NAKT Öncesi Laboratuvar Sonuçları Karşılaştırması

Tablo 4.14. Post-PNİ ve PNİ Değişimi Gruplarında NAKT Sonrası Laboratuvar Sonuçları Karşılaştırması

Tablo 4.15. Δ PNİ, Pre NAKT PNİ ve Post NAKT PNİ Gruplarında Patolojik Tam Yanıt ve Nüks Durumu İlişkisi

Tablo 4.16. Patolojik Yanıt Gruplarında NAKT Öncesi Klinik Özellikler

Tablo 4.17. Hastalısız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Tablo 4.18. Hastalısız Sağkalımı Belirlemede Δ PNİ Cox Regresyon Modeli

Tablo 4.19. Pre NAKT PNİ ve Post NAKT PNİ Arasındaki İlişki

Tablo 4.20. Pre NAKT PNİ ve Post NAKT PNİ Grupları Arasında İlişki

Tablo 4.21. Hastalısız Sağkalımı Belirlemede Pre NAKT PNİ, Post NAKT PNİ ve Δ PNİ için ROC Analizleri Sonuçları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Memenin Tanjensiyel ve Sagital Kesimi

Şekil 2.2. Memenin Lenf Nodları

Şekil 2.3. Dünyada Kansere İnsidansı

Şekil 2.4. Dünyada Kansere Bağlı Ölüm Sayısı

Şekil 4.1. Pre NAKT-PNİ Gruplarına Göre Hastaliksız Sağ Kalım Analizi

Şekil 4.2. Post NAKT-PNİ Gruplarına Göre Hastaliksız Sağ Kalım Analizi

Şekil 4.3. Δ PNİ Gruplarına Göre Hastaliksız Sağ Kalım Analizi

Şekil 4.4. Moleküler Subtiplerin Δ PNİ Gruplarına Göre Hastaliksız Sağ Kalım Sonuçları

Şekil 4.5. Δ PNİ'ye Göre Hastaliksız Sağkalım

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer / Amerikan Ortak Kanser Komitesi
BI-RADS	Meme Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemi
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cTNM	Klinik Evreleme
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESM	Ekstraselüler Matriks
ER	Östrojen Reseptörü
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HGB	Hemoglobin
HSK	Hastaliksız Sağkalım
GLOBOCAN	Küresel Kanser Gözlem Verisi
GSK	Genel Sağkalım
MMG	Mamografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAKT	Neoadjuvan Kemoterapi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PLT	Trombosit
PNİ	Prognostik Nutrisyonel İndeks
PR	Progesteron Reseptörü
Pre NAKT PNİ	Neoadjuvan kemoterapiden önceki PNİ skoru
Post NAKT PNİ	Neoadjuvan kemoterapiden sonraki PNİ skoru
pTNM	Patolojik Evreleme
PTY	Patolojik Tam Yanıt
TDLU	Terminal Duktal Lobüler Ünite
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
TNMK	Triple Negatif Meme Kanseri
USG	Ultrasonografi
ΔPNİ	PNİ değişimi

1. GİRİŞ

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en yaygın görülen kanser türüdür. Kansere bağlı ölümlerde akciğer, kolorektal, mide ve beşinci sırada meme kanseri yer almaktadır (GLOBOCAN,2020). Meme dokusundaki kontrolsüz hücre proliferasyonu sonucu oluşan hastalık sıklıkla kadınlarda görülse de nadiren erkeklerde de görülmektedir. Duktuslardan başlayan kanser hücreleri ilerleyerek bazal membrandan bağ dokusu ve lenfatiklere geçerek metastaz yapma yeteneğine sahip olmaktadır. Meme kanseri taraması, erken evrede tanı konulması, uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından büyük önem taşır (Özmen ve ark., 2019).

Meme kanserinde multidisipliner yaklaşım tedavideki başarıyı arttırmaktadır. Multidisipliner bir ekip meme cerrahı, onkolog, radyolog, patoloğ ve uzman klinik hemşirenin yanı sıra psikoloğ, fizyoterapist ve genetikçilerden oluşmalıdır. Tedavi tanısall bulgulara dayanmakla birlikte cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler (trastuzumab ve pertuzumab gibi) ve endokrin tedaviler kullanılmaktadır (Katsura ve ark., 2022). Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi cerrahi öncesi uygulanan primer tümörü, lenf nodlarında patolojik yanıtı ve periferik dolaşımdaki mikrometastazları yok etmeyi amaçlar. Aynı zamanda inoperable meme tümörünü operable hale getirmeyi ayrıca meme koruyucu cerrahi oranını arttırmayı amaçlayan daha iyi estetik sonuçlar için uygulanan sistemik bir tedavidir (Potter ve ark., 2021).

Meme kanserinde tedaviyi planlanmada hastalığın seyrini öngörmede prognostik ve prediktif faktörler öne çıkmaktadır. Tanı anında genellikle beslenme yetersizliği görülmediğinden dolayı hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesi ikinci plandadır (Ravasco ve ark., 2003). Kanser hastalarında yetersiz beslenmenin tedavi sonuçlarını etkileyeceği ve ameliyat sonrası komplikasyon riskinin arttığı görülmektedir. Kılavuzlara göre tüm kanser hastaları, malnütrisyon riski veya varlığı açısından düzenli olarak taranmalıdır (Arends ve ark., 2017). Bireylerin nutrisyonel durumunun taranmasında beslenme durumunun saptanması ve malnütrisyon riskinin belirlenmesi amacıyla birçok farklı kriterlerin beraber kullanılmasıyla indeksler geliştirilmiştir. Bu indekslerden bazıları rutinde ölçülen biyokimyasal parametreleri içerir ve hesaplaması kolaydır. Bazıları ise daha karmaşık ve maliyetli yöntemlerdir.

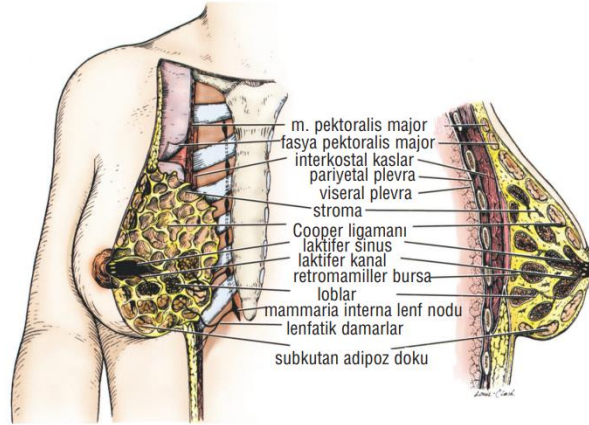
Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNİ) kanser hastaları başta olmak üzere preoperatif durumu değerlendirmede etkinliği ve basitliği nedeni ile kullanılan prognostik bir skorlamadır. Periferik kandaki serum albümin konsantrasyonu ve lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda PNİ ve NAKT sonrası postoperatif PNİ değişiminin sağ kalım ve patolojik tam yanıt değerlendirmesinde prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (Onodera ve ark.,1984; Mohri ve ark., 2016; Oba ve ark.,2020). Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarında toksisite ve PNİ ilişkisine odaklanıldığında NAKT öncesi düşük PNİ ile hematolojik toksisitenin ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde meme kanseri tanısı ile takip edilen neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrasında cerrahi olmuş, eksiksiz tıbbi kayıt ve takip bilgilerine sahip olan 19 hasta dahil edilmiştir. Araştırma retrospektif olarak yapılmıştır. Neoadjuvan dönemde PNİ skorunun ve tedavi sonrası değişiminin meme kanserinde prognostik ve prediktif bir gösterge olabileceği düşünülmüştür. Başlangıç PNİ değerine göre ve tedavi sonrası PNİ skorundaki azalmanın patolojik tam yanıt, hastaliksız sağ kalım ve tedavi süresince gözlenen yan etkilerle ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Meme Anatomisi

Meme anatomik olarak göğüs ön duvarında tabanı 2. kostadan 6. kostaya kadar uzanır. İç sınırı sternumun kenarında, dış sınırı ise orta veya ön aksiller hatta olmakla birlikte meme üst dış ucunda, m. pectoralis major kasının alt kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır. Bu uzantıya Spence'in aksiller kuyruğu ismi verilir (Pandya ve ark., 2011). İç kısımda, memenin yaklaşık dörtte üçü m. pectoralis major üzerinde bulunur. Dışta m. serratus anteriorun, altta kısmen m. serratus anterior ve eksternal oblik kaslar kalır (Şekil 2.1). Meme dokusu erkeklerde de bulunmasına rağmen sadece kadınlarda postpartum dönemde fonksiyoneldir ve süt bezlerinden yenidoğan bebeğe süt salgılanır. İnsanlarda meme dokusu meme bezlerinin yanısıra yağ (büyüklüğü oluşturan asıl komponent) ve bağ dokusundan oluşmaktadır. Meme bezleri subkutan olarak anterior ve lateral torasik duvarda lokalizedir (Cabioglu, 2012). Taban çapı 10-12 cm koni şeklindeki meme dokusu ortalama ağırlığı 150-225 gr civarındadır. Meme eliptik bir tabanda hemisferik şekildedir (Akça ve ark., 2019). Her meme, içerisinde birçok lobül bulunan loblardan oluşmaktadır. Meme apeksindeki başını çevreleyen pigmentli kısma "areola" denir (Cabioglu, 2012).

Meme yağ ve bağ doku olmak üzere temelde iki dokudan oluşur, asıl büyüklüğünü etkileyen yağ dokudur. Bağ dokusundaki fibröz kalınlaşmalar memenin parankimal dokusuna uzanır, bu fibröz yapılara Cooper bağları (Astley Cooper Bağları) denir. Cooper bağları pektoralis majör kasının üzerini kaplayan yüzeysel fasyanın derin fasyası ile deri altındaki yüzeysel tabakasına kadar meme bezi içerisinde uzanarak memeye destek sağlar, memenin torasik duvarda mobilitesini sağlar. Buradaki asıcı bağlar memenin üst kısmında özellikle belirgindir. Meme kanseri hastalarında bu bağların zarar görmesi sonucu deri üstündeki portakal kabuğu görüntüsü oluşur (Pandya ve ark., 2011; Akça ve ark., 2019).



Şekil 2.1. Memenin Tanjensiyel ve Sagital Kesimi (Cabioglu, 2012)

Gelişmiş meme alveoller, duktuslar ve stromal elemanlardan oluşur. Alveoller (asinüs) lobülleri, lobüller de lobları oluşturur. Lobüller meme bezinin esas yapısal birimini oluştururlar. Genç kadınlarda sayıları fazla ve büyük görünümde dirler. Menopozdan sonra ise lobüllerin sayısı azalır ve her biri yalnızca birkaç alveol içeren küçük üniteler şekline dönüşürler (Akça ve ark., 2019).

2.2.Memenin Damar, Sinir ve Lenfatikleri

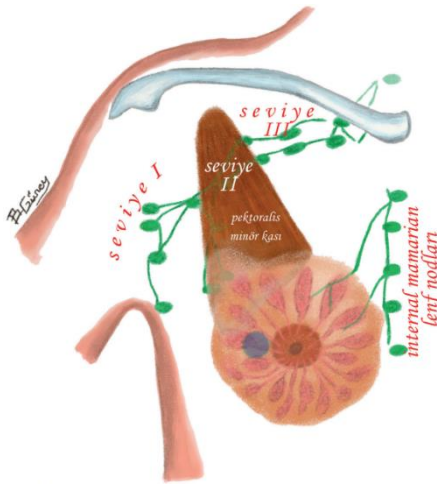
Memenin arteriyel kanlanması 3 ana yoldan sağlanır. (1) İnternal torasik arterin iki, üç ve dördüncü anterior perforan dalları memeyi mediyal meme arterleri olarak besler. Bunlar memenin en büyük damarlarıdır. Laktasyon sırasında büyük oranda genişlerler. (2) Torasik aortadan çıkan iki, üç, dört ve beşinci posterior interkostal arterlerin dalları göğüs kafesi yanında kasları deldikten sonra ikiye ayrılırlar. Ön dallar meme derisini ve parankiminin lateralini beslerken, arka dallar da kaslara gider. (3) Aksiller arterin dalları lateral torasik arter, subskapular arter, süperior torasik arter ve torakoakromial trunkusun pektoral dallarıdır. Bunlar daha çok üst dış kadranı besler. Memenin yaklaşık olarak %60'ını internal torasik arterin perforan dalları, %30'unu da lateral torasik arter besler. Ancak tüm arterler arasında yaygın anastomozlar vardır. Posterior interkostal arterlerin dalları memenin geri kalan kanlanmasını sağlar (Pandya ve ark., 2011; Akça ve ark., 2019).

Memenin venöz drenajı areola çevresindeki pleksustan başlayarak bu bölgeden parankimal dokudan devam ederek arterlerin seyri takip eder ve primer venöz drenaj aksillaya doğru olur. Ancak ek yüzeysel venöz bir pleksus vardır (Cabioglu,

2012). Meme başı çevresindeki venler bir anastomoz çemberi oluşturarak “circulus venosus” adı verilir (Pandya ve ark., 2011;Bazira ve ark., 2022).(Şekil2.2)

Meme tümörlerinin lenfatik yayılımı nedeniyle memenin lenfatik drenajı çok önemlidir. Aksiller bölgede 20-30 lenf nodu vardır. Lenfatik akım başlıca aksiller lenf noduna doğrudur ancak bunun yanısıra non-aksiller lenf nodları olan mammaria interna arteri ve veni boyunca lokalize mammaria interna lenf nodlarına doğrudur (Cody, 2010). Aksiller bölgedeki lenf nodları pektoralis minör kasına komşuluğuna göre Level 1, Level 2 ve Level 3 olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır.

- **Level 1 lenf nodları**, alt grup lenf nodlarıdır. Pektoralis minör kasının lateralinde ve aşağısında yer alır. Aksiller ven grubu, eksternal mammarian lenf grubu ve subskpular lenf grubu olarak da isimlendirilmektedir.
- **Level 2 lenf nodları**, orta grup lenf nodlarıdır. Pektoral minör kasının arkasında bulunmaktadır. Santral ve interpektoral (rotter lenf düğümleri) lenf grupları olarak ikiye ayrılmakta ve adlandırılmaktadır.
- **Level 3 lenf nodları**, üst grup lenf nodlarıdır. Pektoral minör kasının üst kenarının yukarısındaki lenf nodlarını kapsamaktadır. Subklavikular lenf nodları da burada yer almaktadır (Pandya ve ark., 2011;Bland ve ark., 2018). (Şekil 2.3.)



Şekil 3. Memenin lenf nodları
(Dr. Burak Güney'in çizimi)

Şekil 2.2. Memenin Lenf Nodları (Akça ve ark., 2019)

Memenin duysal innervasyonu temelde 2, 3, 4, 5, 6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları tarafından sağlanır. Meme bezi ve üzerini örten deriyi öncelikli olarak 4, 5 ve 6. interkostal sinirler innerve eder (Bland ve ark., 2018).

İkinci ve üçüncü interkostal sinirler memenin üst kısmına doğru kutanöz dallar oluşturabilir. Özellikle dikkat edilmesi gereken sinir ise torasikus longus siniridir bu sinir serratus anterior kasını uyarır. Aksiller disseksiyonda korunmaz ise serratus anterior kasının felcine, kolun medial kısmında duyu kaybına, skapula alata (winged scapula; kanat skapula) durumuna neden olur (Pandya ve ark., 2011; Akça ve ark., 2019). Memenin kutanöz duyarlılığı kadınlar arasında farklılıklar göstermekle birlikte meme başının duyarlılığı daha fazladır. Memebaşı ve areola kompleksi pek çok bayanda seksüel uyarılar açısından memedeki hassas bölge olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, sinir uçlarının meme başında sonlanmasından kaynaklanmaktadır (Schlenz ve ark., 2005).

2.3.Meme Fizyolojisi

Ergenlik öncesine kadar kadın ve erkek memesinde histolojik, yapısal ve fonksiyonel olarak herhangi bir fark bulunmamaktadır. Telarj ile başlayan ergenlik çağında kız çocuklarında meme gelişimi de başlamış olur (Kellokumpu-Lehtinen ve ark., 1987). Telarjin ilk belirtisi meme başı altında ele gelen doku meme tomurcuğu olarak bilinmektedir. Meme gelişimini Tanner 5 evrede ele almıştır. Birinci evre ergenlik öncesi; ikinci evre meme ve papillanın tepe şeklinde yükselmesi, areolar çapın artması; üçüncü evre meme ve areolanın genişlemesi, konturların belirgin olmaması; dördüncü evre areolar ve papillanın sekonder tepe oluşturması; beşinci evre ise matür evredir, areola ve meme başları belirgindir (Cabioglu, 2012). Memenin son olgun görünümünü alması puberteden sonraki 3-4 yılı bulabilmektedir.

Kadınlarda östrojen ve progesteron siklik olarak salgılanması memede değişikliklere sebep olmaktadır. Serum östrojen düzeyleri meme gelişimine paraleldir. Duktuslardaki epitel kalınlaşma, uzama ve dallanma; stroma ve yağ dokusunun genişlemesi östrojen tarafından yönlendirilir (Bistoni ve ark., 2015; Akça ve ark., 2019). Menstruel siklus boyunca memede 30-100 cc arasında volüm farkı oluşmaktadır. Meme dokusu gebelik ve laktasyon birlikte de daha çok büyümektedir (Javed ve ark., 2013). Gebelik döneminde östrojen ve progesteron başlıca plasentadan salgılanır. Menapoz döneminde ve sonrasında ise atrofiyle birlikte Cooper asıcı bağları gevşer ve sarkık bir yapı gözlenir (Pandya ve ark., 2011).

2.4.Meme Histolojisi

Erişkin kadınlarda meme dokusu deri ve deri altındaki “lob” adı verilen 15-20 adet geniş sekretuar bezlerden oluşmaktadır. Meme dokusunu oluşturan bu bezler yoğun yağ dokusu içinde yer almakta ve birbirinden dens bağ dokusundan oluşan Cooper ligamentleriyle derin fasiaya kadar uzanarak loblara ayrılmaktadır (Johnson ve ark., 2016). Memenin her lobu 20-40 adet lobül yapısı içermektedir ve dallı alveoler yapı gebelik esnasında oluşmaktadır. Meme lobülleri gevşek bağ dokusu yapısında ve hücreden zengin olan bir stroma içinde bulunmaktadır. Çeşitli hormonlarla uyarılmaktadır. Terminal Duktal Lobuler Üniteler (TDLU) meme bezlerinin fonksiyonel üniteleridir. Terminal Duktal Lobüler Üniteler üzüm salkımına benzemektedir, her TDLU intralobüler duktus ve buna bağlı sakkül veya duktüllerden oluşur (Cabioglu, 2012). Duktal sistem meme ucundan içe doğru sırasıyla kollektör duktü, laktiferöz sinüs, segmental laktiferöz duktus ve terminal duktal lobuler ünitelerden oluşur (Cabioglu, 2012;Johnson ve ark., 2016).

Meme dokusu lüminal ve miyoepitelyal olarak 2 çeşit epitelyal hücreden oluşur. Lüminal epitelyal hücrelerin temel fonksiyonu süt sekresyonudur. Her hücre E-kadherin denilen transmembran proteini ile bağlantılıdır (Johnson ve ark., 2016).

Miyoepitelyal hücreler lüminal hücre tabakasının etrafındadır ve lüminal hücrelerle bazal membran arasında yer alır (Woodward ve ark., 2005). Lüminal hücrelere göre ekstrasellüler matrikse (ESM) yapışmayı sağlayarak intraselüler sinyal mekanizmalarını aktive eden reseptörlerin aktivesi fazladır. Lüminal hücreler ile ESM arasındaki etkileşimi sağlar. Miyoepitelyal hücrelerden tümör oluşturduğu nadiren görülmektedir ve doğal tümör supressör olarak rol oynadıkları da düşünülmektedir (El-Sabban ve ark., 2003).

Bazal membran meme dokusunda duktusları, lobülleri ve alveolleri sarar. Kollajen tip IV, laminin, nidogens 1 ve 2, perlekan ve fibronektinden oluşmaktadır. Epitelyal hücrelerin pek çoğu fonksiyonu için bazal membran gereklidir. Bazal membran ve epitelyal hücreler arasındaki etkileşim doku bütünlüğünün sağlanması için önemlidir (Johnson ve ark., 2016). Doku kültürü deneylerinde bazal membran yokluğunda epitelyal hücrelerin süt proteini B-kazeini sekrete edemedikleri görülmüştür (Weir ve ark., 2006).

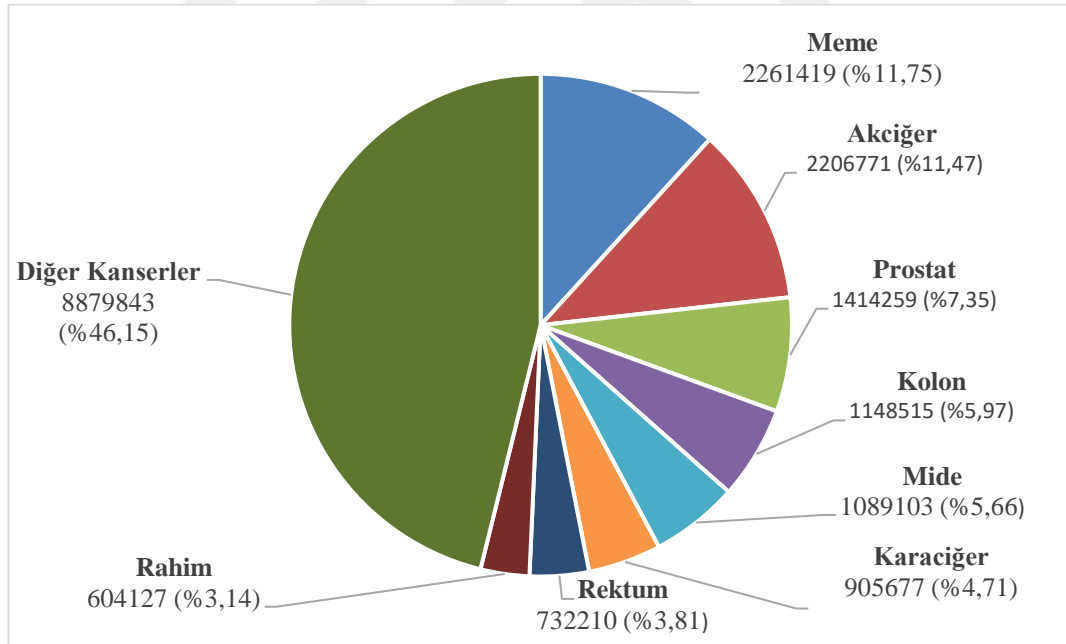
Meme stromasında; hücreler, ESM ve bağ dokusu bulunur. Meme dokusunda üç tip bağ dokusu vardır. Bunlar lobüllerin içerisinde gevşek bağ dokusu (intralobüler), lobül aralarında yoğun bağ dokusu (interlobüler) ve yağ dokusudur. İnterlobüler bağ

dokusu temelde fibroblast ve adipositlerden oluşurken, intralobüler bağ dokusu makrofaj, eozinofil, lenfosit, plazma hücreleri ve mast hücrelerinden oluşmaktadır. İntralobüler gevşek bağ dokusu duktül ve alveollerle yakın ilişki içindedir ve hormonlara duyarlıdır (Rosen, 2001).

Ekstraselüler matriks (ESM), insan vücudunda bazı hücreler tarafından salgılanan, hücreler arasını dolduran ve bir yerde hücreleri tutan bağlayıcı madde olarak işlev görür. Meme dokusunda ESM'de proteoglikanlar yoğun olarak bulunmaktadır. Proteoglikanlar büyük glikolize glikoproteinlerdir ve meme kanseri risk faktörü olan mamografi dansitesi ile ilişkilidir. Stromal ve epitelyal gelişimi ve hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimini düzenler(Johnson ve ark., 2016;Aranda-Gutierrez ve ark., 2023).

2.5.Meme Kanseri Epidemiyolojisi

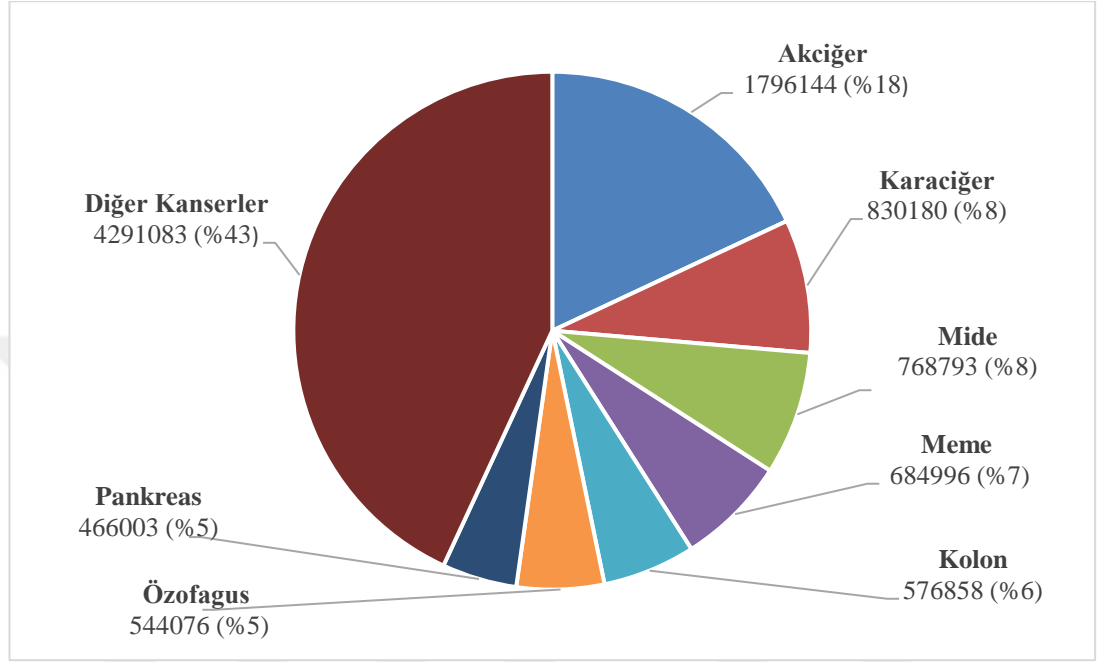
Kanser dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Dünyada insidansı ve mortalitesi giderek artmaktadır. 2020 yılında 10 milyon ölüme sebep olarak toplamda yaklaşık altı ölümden birinin sebebi kanserdir.



Şekil 2.3. Dünyada Kanser İnsidansı (GLOBOCAN 2020)

Meme kanseri, meme dokusundaki kontrolsüz hücre proliferasyonu olup genellikle kadınlarda görülür ancak erkeklerde de görülmektedir. Tüm kanserler içinde meme kanseri 685.000 ölüm ile beşinci sırada yer almaktadır ve 2.26 milyon vaka ile en

çok görülen kanser meme kanseri olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Türkiye’de bulaşıcı olmayan ölüm nedenlerinin %28’ini kanser oluşturmaktadır. (DSÖ, 2020) Küresel Kanser Gözlem Verisi (Global Cancer Observatory, GLOBOCAN) 2020 Türkiye verilerine göre 24.175 yeni vaka vardır. Tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1’i meme kanseridir.



Şekil 2.4. Dünyada Kansere Bağlı Ölüm Sayısı (GLOBOCAN 2020)

2.5.1.Meme Kanseri Risk Faktörleri ve Etiyolojisi

Meme kanserinin gelişimi ve progresyonu ilişkilendirilen birçok risk faktörü bulunmaktadır. Risk faktörleri demografik özellikler, hormonal ve reproduktif faktörler, ailesel/genetik özellikler, çevresel faktörler, yaşam tarzı faktörleri ve kişisel tıbbi geçmiş olarak sınıflandırılabilir (Kashyap ve ark., 2022). Ayrıca modifiye edilebilen, modifiye edilemeyen ve histolojik risk faktörleri olarak sınıflandırılmaktadır, Tablo 2.1.’de gösterilmektedir (Townsend ve ark., 2012).

Kadınlar meme kanseri açısından erkeklere göre yüz kat daha fazla risk altındadır (Sun ve ark., 2017). Yapılan araştırmalarda meme kanseri tanısı ağırlıklı olarak kadınlarda ve nadiren erkeklerde konulduğu, tüm tanı konulan meme kanserlerinin %1’inden azını erkeklerin oluşturduğu bilinmektedir (Kaminska ve ark., 2015).

Bir diğer önemli risk faktörlerinden biri artan yaşdır. Meme kanseri menopoz sonrası 40 yaş üzerinde anlamlı olarak daha sık görülmektedir(Kaminska ve ark., 2015). Otuz yaşında bir kadının önündeki 10 yıl süresince meme kanseri olma olasılığı

1/250 iken, bu oran 70 yaşındaki bir kadın için 10 kat artmakta ve 1/27'e yükselmektedir (Altekruse ve ark., 2010).

Tablo.2.1. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri
Artan Yaş
Kadın Cinsiyet
Menstrual faktörler
Erken yaşta menarş (12 yaştan önce)
Geç yaşta menopoz (55 yaştan sonra)
Nulliparite (hiç doğum yapmamış)
Ailede meme kanseri öyküsü
Genetik predispozisyon (BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcıları)
Kişisel meme kanseri öyküsü
İrk, etnik köken (Beyaz kadınlar, diğer ırklara göre daha yüksek risk taşır)
Radyasyon maruziyeti öyküsü
Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri
Reproduktif Faktörler
İlk Doğum Yaşı (30 yaştan sonraki tam süreli gebelik)
Parite
Emzirmenin kesilmesi
Obezite
Alkol
Sigara
Hormon replasman tedavisi kullanımı
Azalmış fiziksel aktivite
Gece vardiyalı çalışma
Histolojik Risk Faktörleri
Proliferatif meme hastalığı
Atipik duktal hiperplazi
Atipik lobuler hiperplazi
Lobular karsinoma in situ

Sabiston Textbook of Surgery

Obezite ve artmış beden kitle indeksi (BKİ) riskine bakıldığında obezite ve kanser arasında karmaşık bir mekanizma olduğu görülmektedir. Bu karmaşıklığa rağmen obezite-kanser arasında çeşitli mekanizmalar kurulmuştur. Artan beyaz yağ dokusu, tümör biyolojisiyle metabolik ve inflamatuvar düzensizlik ile bağlantılıdır (Devericks ve ark., 2022). Obezite birçok çalışmada menapoz sonrası kadınlar için meme kanseri için yüksek risk etmenidir. 23.909 menopoz sonrası meme kanseri hastasının dahil edildiği 2,5 milyondan fazla kadını kapsayan 34 çalışmanın meta-analizi ile gösterilmiştir ki BKİ'deki her 5 kg/m² artış menopoz sonrası meme kanseri riskinin artışıyla ilişkili olduğunu göstermiştir Ayrıca başka bir çalışmada, meme kanseri olan obez kadınların hastalısız ve genel sağ kalım oranlarının, normal BKİ'ye sahip meme kanseri kadınlara göre daha kötü olduğu anlaşılmıştır (Picon-Ruiz ve ark., 2017).

Östrojen subtiplerinin (östradiol, östriol, östron) modülasyonu overler tarafından gerçekleştirilir. Menopozdan sonra ise, östrojenin ana kaynağı adrenal bezlerden salgılanan dehidroepiandrosteron'dur (DHEA) ve periferik yağ dokusunda metabolize edilerek östradiol ve östrona dönüştürülür. Erken menarş (<12 yaş) ve geç menopoz (>55 yaş) ile östrojen maruziyetinin arttığı bunun meme kanseri riskiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Endojen östrojene maruz kalma süresinin azalmasının ise koruyucu etki sağladığı düşünülmektedir (Özbaş ve ark., 2012).

Yapılan bir çalışmada menarş yaşı hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası kadınlar arasında bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Menarşta 2 yıllık bir gecikme, meme kanseri riskinde %10'luk bir azalmaya karşılık gelirken menopoza giren kadınlarda her 5 yıllık fark %17 daha yüksek meme kanseri riskine yol açmaktadır (Hsieh ve ark., 1990).

Ayrıca vücudun östrojen maruziyetini arttıran 30 yaşından sonra ilk canlı doğum, nulliparitenin (hiç doğum yapmamış olmak) meme kanseri riskini arttığı düşünülmektedir (Kaminska ve ark., 2015). İlk doğumun erken olması ve tam süreli doğum sayısının artması meme kanseri riskinin uzun dönemde düşük olduğu gösterilmiştir (Rojas ve ark., 2016).

Ailede meme kanseri öyküsü meme kanseri için güçlü bir risk etmenidir. Birinci derece akrabasında 50 yaşından önce meme kanseri tanısı almış olan kadınlarda, bu hastalığın riski iki kat artar(Brewer ve ark., 2017). Aile bireylerinde birden fazla kişi etkilenmişse özellikle bilateral ve erken başlangıçlı kanser için mutlak riskin %50

olduğu ve otozomal dominant olarak kalıtımı olduğu bildirilmiştir(Kaminska ve ark., 2015).

Genetik faktörlerin tüm meme kanseri vakalarının %5-10'unun sebebi olduğu tahmin edilmektedir. Ancak otuz yaş altı meme kanserlerinin %25'inden genetik faktörler sorumludur. Yaklaşık 1990'larda keşfedilen bu genler *BRCA1* ve *BRCA2* ailesel meme kanseri açısından yüksek risk oluşturur. Buna ek olarak ailesel gen mutasyonları yaşam boyu over kanseri için %45 risk taşımaktadır. Ayrıca BRCA gen mutasyonu taşıyan kadınlarda profilaktik cerrahi yaklaşımı da değerlendirilmektedir (Townsend ve ark., 2012).

Kişisel meme kanseri öyküsü var olan kadınlarda primer tedavinin ardından adjuvan kemoterapi ve ER durumuna bağlı olarak ikinci primer meme kanseri görülme riski artar (Kaminska ve ark., 2015).

Beyaz kadınlarda meme kanseri görülme oranı %20 daha fazla olmasına rağmen siyah ırk kadınlarda mortalite oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun nedeni sosyoekonomik ve çevresel faktörler bununla birlikte taramanın fazla olduğu düşünülürse beyaz ırkta daha erken aşamada zenci kadınlarda ise daha ileri evrede teşhis edilen kansere bağlanabilir.(Özbaş ve ark., 2012;Townsend ve ark., 2012).

Meme gelişme dönemi olan ergenlik çağında özellikle 10-14 yaşlarında maruz kalınan radyasyonun meme kanseri riskini artırdığı bilinmektedir. Aynı şekilde erken yaşlarda toraks bölgesine alınan tedavi amaçlı radyoterapi de meme kanseri riskini artırmaktadır. Ancak 45 yaşından sonra radyasyon maruziyeti veya terapötik radyoterapinin kanser riskinin artmasıyla bir ilişkisi yoktur (Özbaş ve ark., 2012).

Birçok çalışmada emzirmenin meme kanseri riskini azalttığı görülmüştür. Moleküler subtiplere göre bu ilişkiyi açıklamak için yapılan çalışmalar diğer subtiplere göre triple negatif meme kanserinde (TNMK) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (Rojas ve ark., 2016).

Alkol tüketimi ve meme kanseriyle ilgili çalışmalar çelişkili olsa da yapılan araştırmaların büyük çoğunluğu alkol tüketiminin artışıyla orantılı olarak meme kanseri riskinin de arttığı yönündedir(Rojas ve ark., 2016). Dünya çapında yapılan 53 epidemiyolojik çalışmanın derlenmesiyle yapılan meta analizde günde 35-44g alkol tüketen kadınlarda rölatif riskin 1,32 olduğu, günde en az 45g tüketenlerde ise rölatif riskin 1,46 olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarda ırk, eğitim, ailede kanser öyküsü, emzirme ve hormon tedavisi kullanma durumlarına göre belirgin bir fark olmadığı bulunmuştur (Hamajima ve ark., 2002).

Sigara ve meme kanseri ilişkisini değerlendiren 22 kohort ve 27 vaka kontrol çalışmasının dahil edildiği araştırmada sigara içenlerin içmeyenlere oranla meme kanseri riskinin %10 artığı bulunmuştur. Ayrıca sigaranın meme kanseri hastalarında mortaliteyi artırdığı söz konusudur. Tanı konulduktan sonra sigara içilmeye devam edilmesi prognozu kötüleştirmektedir (Rojas ve ark., 2016).

Terapötik östrojen veya tamamlayıcı östrojen ve progesteron çeşitli durumlarda kullanılabilir. Bunlardan en yaygın olanı premenopozal kadınlarda kontraseptif olarak ve postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi (HRT) olarak kullanılmaktadır. Diğer kullanım endikasyonları ise adet düzensizlikleri, polikistik over, infertilite tedavisi, hormon yetersizliği durumları yer alır. Çalışmalarda mevcut kullanımda veya geçmişte kullanılan oral kontraseptifin meme kanseri riskini artırdığı ancak bıraktıktan sonra zamanla riskin azaldığı görülmüştür (Townsend ve ark., 2012). Yapılan iki epidemiyolojik çalışmada ise oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri arasında bir ilişki bulunamamıştır (Özbaş ve ark., 2012). Bir milyon kadın çalışmasında verilen tedavinin tipinden ve yönteminden bağımsız olarak hayatı tehdit eden meme kanserine yakalanma riski hiç kullanmayanlara göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (Beral ve ark., 2003).

Fiziksel aktivite sağlıklı kilo yönetiminin önemli bir bileşenidir. Fiziksel aktivite aynı zamanda meme kanseri riskinin azalmasıyla da ilişkilendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiye ettiği fiziksel aktiviteye (≥ 150 dk/hafta orta düzeyde veya 75 dk/hafta yoğun düzeyde aerobik) ulaşmak, anlamlı olarak daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilidir. Fiziksel aktivite ile meme kanseri riskinin azaltılmasının kilo kontrolü ve vücut kompozisyonu üzerindeki olumlu etkilerine bağlanıp bağlanamayacağı tartışmalıdır. Bazı çalışmalar fiziksel aktivite ile meme kanseri arasındaki ilişkinin BKİ, ER durumu, kilo alımı ve HRT'den bağımsız olduğunu göstermiştir. Riskin azaltılması için yoğun aktivitenin gerekebileceği de öne sürülmektedir, ancak bazıları hem premenopoz hem de postmenopoz meme kanseri için yürüme ve ev aktivitelerinin riskte azalma sağladığını göstermiştir (Ligibel ve ark., 2019).

Meme dansitesi memede daha çok glandüler doku yoğunluğunu ifade etmektedir. Meme dansitesi yüksek kadınların genel olarak meme kanseri riskinin gelişme potansiyelinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Meme kanseri özellikle glandüler dokudaki hücrelerden kaynaklandığından meme dansitesinin artışı kanser riskini de artırmaktadır. Artan meme dansitesi mamografide kanserini maskeleyebilir, tespitini

zorlaştırır. Genetik faktörler, yaş faktörü ve HRT meme dansitesinde etkileri olan diğer faktörlerdir. Yaşla birlikte meme dansitesinin azaldığı ve meme kanseri riskinin düştüğü, HRT ile meme dansitesinin arttığı dolayısıyla artan dens dokunun yüksek kanser riskiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Özbaş ve ark., 2012; Jansen ve ark., 2014).

Meme biyopsisi ile tanı konulan histolojik anormaliler, meme kanseri risk faktörlerinin önemli bir kategorisini temsil etmektedir. Lobular karsinoma in situ premenopozal genç kadınlarda görülen nispeten nadir bir durumdur. Titpk olarak biyopside rastlantısal bir bulgu olarak ortaya çıkmaktadır. Lobular karsinoma in situ bir meme kanseri olarak değil, daha ziyade meme kanseri duyarlılığının arttığı histolojik bir belirteç olarak kabul edilmektedir (Townsend ve ark., 2012).

2.5.2.Meme Kanseri Risk Sınıflandırması ve Tarama

Meme kanseri için risk sınıflandırması her kadın için bireysel bir sonuç elde etmek zor olsa da amaç erken tanıda tedavi seçenekleri, genel sağ kalım, hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır. En etkili olarak bilinen risk faktörleri kadın cinsiyet ve artan yaşır(Özbaş ve ark., 2012). Meme kanseri riskinin belirlenmesi kişinin gelecekte meme kanseri tanısı alma riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi demektir. Günümüzde kullanılan risk değerlendirme modelleri risk faktörlerinin farklı kombinasyonlarıyla klinik tahminler yapmaktadır. En sık kullanılan risk sınıflandırma modelleri: Gail Modeli, BRCAPRO Modeli, Claus Modeli, Jonker Modeli, IBIS veya Tyrer–Cuzick Modeli, BOADICEA Modeli sayılabilir(Özbaş ve ark., 2012).

Tarama için farklı ülkelerde farklı kılavuzlar kullanılmaktadır. En belirgin risk faktörü yaş olarak tanımlanmaktadır. Yirmi üç farklı kılavuzun dahil edildiği bir çalışmada kılavuzların büyük çoğunluğunun ortalama riskli bireyler için 40-74 yaş arasına tarama önerdiği görülmüştür. Dahil edilen tüm kılavuzlarda birincil tarama yöntemi olarak mamografi ile tarama yapılması önerilmektedir. Tarama aralıkları ise kılavuzlara göre değişkenlik göstermektedir(Ren ve ark., 2022).

Türkiye Meme Hastalıkları Federasyonu (TMHDF) 36 merkezde 20.000 hastanın dahil edildiği çalışmada meme kanseri için rutin taramanın 40 yaşında başlayarak 2 yılda 1 mamografi çekiminin yapılması önerilmektedir (Özmen ve ark., 2019). Ayrıca ülkemizde Kanser Tarama ve Eğitim Merkezlerince (KETEM) yapılan

mamografi çekiminin değerlendirilmesi, ileri tetkikler için genel cerrahi veya meme cerrahisi polikliniklerine sevk edilmesi önerilmektedir (Gürel Köksal, 2022).

Yüksek riskli hasta grubunda risk azaltıcı olarak yakın izlem (tarama), ilaçla önleme (kemoprevansiyon), cerrahi (Risk azaltıcı mastektomi, risk azaltıcı ooforektomi) yaklaşımları ve yaşam tarzı değişiklikleri yaklaşımları bulunmaktadır (Özbaş ve ark., 2012). American Cancer Society ve European Society of Breast Imaging manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) mamografiye üstünlüğünü gösteren çalışmalara dayanarak yüksek risk grubuna giren hastalarda MRG ile taramayı önermiştir (Saslow ve ark., 2007;Mann ve ark., 2019).

2.6.Meme Kanserinin Klinik Bulguları ve Görüntüleme

Meme kanserinin rutin taraması sırasında ortaya çıkan bulgularda genellikle ilk ve en yaygın olarak çıkan bulgu memede ele gelen yeni bir kitledir. Başvuru esnasında çoğunlukla kendi kendine muayene sırasında ortaya çıkabilir. Diğer olası klinik belirtileri meme ucu çekintisi, meme derisinde değişiklikler (kalınlaşma, ödem vs.), meme başı akıntısı, ağrı, meme başlarının pozisyonunda değişiklikler, aksillada ele gelen kitle olarak görülebilir (Niederhuber ve ark., 2020). Aksiller lenf nodlarıyla birlikte servikal, infra ve supraklavikular lenf nodları değerlendirmesi yapılmalıdır (Taşdelen, 2012).

Memede malign kitleler genellikle ağrısız, düzensiz sınırlı, hareketsiz ve cilde yapışık olma özelliği gösterebilir. Ancak bu özellikler tek başına yeterli ve güvenilir değildir. Meme kanserinden şüphelenilen hastada metastatik hastalık durumuna karşı hasta öyküsü alınmalıdır. Metastatik hastalıkta en sık görülen klinik bulgular istemsiz kilo kaybı, kemik tutulumuna bağlı kemik ağrısı, akciğer metastazı belirtisi olarak dispne, karaciğer tutulumuna bağlı sarılık, mide bulantısı, karın ağrısı bulgularıyla yakalanabilir (Niederhuber ve ark., 2020).

Meme kanserinde tanı amacıyla kanıtlanmış görüntüleme yöntemlerinden mamografi primer yöntem olsa da hastanın risk faktörleri değerlendirilerek meme ultrasonografisi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon mamografisi (PEM) gibi ileri görüntüleme teknikleri eklenebilir (Townsend ve ark., 2012).

2.6.1.Mamografi

Kullanım amacına göre asemptomatik kadınlarda tarama amaçlı ve meme kanserinden şüphelenilen hastada tanı mamografisi olarak kullanılır. Özel plakalar arasında meme komprese edilerek x ışınları ile görüntü alınmaktadır (Oktay, 2012).

Meme dansitesinin artışı mamografi duyarlılığıyla ters orantılıdır. Yağlı meme dokusunda mamografi hassaslığı yüzde yüze yakındır herhangi bir bulgu yoksa malignite ekarte edilebilir. Mamografi tüm kanser türlerini kapsamakla birlikte meme kanserinin tanısında güncelliği ve güvenilirliğini korumaktadır. Saptanan lezyona tanı konulabilmesi için biyopsi yapılarak patolojik tanı konulması gerekmektedir (Oktay, 2012).

2.6.2.Meme Ultrasonografisi (USG)

Meme kanseri tanı ve tedaviye yönelik yanıtın izlenmesinde diğer bir görüntüleme tekniği meme ultrasonografisidir. Mamografide saptanan lezyonların solid/kistik ayrımının yapılması ve dens dokusu yüksek kadınlarda mamografide tespit edilemeyen lezyonların görüntülenmesi yönüyle avantajlıdır. Genç kadınlarda, hamile ve emziren hastalarda ultrason ile görüntüleme ile daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir (Jafari ve ark., 2018).

2.6.3. Meme Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) meme kanserinde bir diğer önemli tanı araçlarındandır. Bu görüntüleme tekniği yüksek riskli hastaların izlenmesi, neoadjuvan tedaviye yanıtın izlenmesi, meme kanseri metastazının değerlendirilmesi ve tümör nüksünün değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Jafari ve ark., 2018). Ayrıca primer meme tümörünün mamografik kanıtı olmaksızın aksiller lenf adenopatisi ile başvuran hastada primer meme tümörünün belirlenmesinde etkilidir. Meme koruyucu cerrahi uygunluğunu belirlemek için bazı hekimler MRG önermektedir ancak rutin kullanımı destekleyen düzey 1 kanıt bulunmamaktadır (Townsend ve ark., 2012).

2.6.4.BI-RADS Değerlendirme Sistemi

Meme görüntüleme bulgularını standart hale getiren bir sistem olan Meme Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemi (BI-RADS) mamografi sonuçlarının kategorize edilmesinden oluşmaktadır. Kriterler geliştirilerek 4.baskıdan sonra USG ve MRG bulgularını da kapsamıştır (2024).

Tablo 2.2. American College of Radiology (ACR) BI-RADS Değerlendirme Kategorileri

Kategori	Değerlendirme	Malignite Olasılığı	Malignite Yönetimi
0	Tam olmayan değerlendirme, ek görüntülemeye ihtiyaç var.	n/a (bilinmiyor)	Ek görüntüleme / Görüntüleme tekrarı
1	Negatif	%0	Rutin tarama
2	Benign	%0	Rutin tarama
3	Olası benign	≤2%	Kısa süreli takip (6aylık)
4	Şüpheli	%2-95	Tanı netleştirmek için biyopsi
4A	Düşük şüpheli	%2-10	
4B	Orta şüpheli	%11-50	
4C	Yüksek şüpheli	%51-90	
5	İleri derece malignite düşündürülen	≥95%	Uygun tedavi
6	Biyopsi ile kanıtlanmış malignite	n/a (kesin malign)	Uygun tedavi

2.7. Meme Biyopsisi

Meme kanserinde girişimsel invaziv tanı yöntemleri kapsamında ince iğne aspirasyon biyopsisi, kalın iğne biyopsisi (tru-cut core biyopsi), eksizyonel biyopsi sayılmaktadır. En yaygın kullanılan araç ince iğne aspirasyonudur. Bu yöntemlere ek olarak mamografi, ultrasonografi ve MRG rehberliğinde kullanılması biyopsilerin güvenilirliğini artırmaktadır(Townsend ve ark., 2012).

2.8.Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması

Histopatolojik olarak meme karsinomları temelde invaziv ve non-invaziv (in situ karsinom) olarak iki kısma ayrılmaktadır. Histopatolojik özelliklerin bilinmesi meme kanserine uygun tedavinin seçilmesi için önemlidir (Zubair ve ark., 2020).

1) İn Situ Karsinom: İn situ karsinomlar duktus ve asinoslara lokalizedir. Çevre dokulara yayılım göstermemiştir, bazal membran ile sınırlı kalmaktadır.

2) İnvaziv Karsinom: Malign hücrelerin bazal membranı aşır çevre dokulara invaze olan, lenf bezlerine metastaz yapma eğilimi göstermektedir(Zubair ve ark., 2020).

Tablo.2.3. Primer Meme Kanserinin Sınıflandırılması

Primer Meme Kanserinin Sınıflandırılması
Non-İnvaziv Epitelyal Kanserler
Lobüler karsinoma in situ
Duktal karsinoma in situ ya da intraduktal karsinoma
• Papiller, kribriform, solid ve komedo tipleri
İnvaziv Epitelyal Kanserler (Toplam Yüzde)
İnvaziv lobüler karsinom (10%)
İnvaziv duktal karsinom
• İnvaziv duktal karsinom, başka şekilde tanımlanmamış (50%–70%)
•Tübüler karsinom (2%–3%)
•Müsinöz ya da kolloid karsinom (2%–3%)
• Medüller karsinom (5%)
• İnvaziv kribriform karsinom (1%–3%)
• İnvaziv papiller karsinom (1%–2%)
• Adenoid kistik karsinom (1%)
• Metaplastik karsinom
Mikst Konnektif Epitelyal Tümörler
Filloid Tümörler (benign ve malign)
Karsinosarkom
Anjiosarkom
Adenokarsinom

Sabiston Diseases of Breast'ten alınmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) meme tümörlerinin sınıflama sistemi en yaygın kullanılan sınıflamadır. İlk baskısı 1982 yılında yayımlanmış olup 2019'da güncellenerek 5.baskı kılavuzu yayımlanmıştır (Tan ve ark., 2020).

2.9. Meme Kanserinde Moleküler Alt Tipler

Meme kanseri hastanın moleküler alt tipine göre sınıflandırılması doğru tanı konulması, tümör davranışının, prognozunun ve spesifik hedefe yönelik tedavisinin belirlenmesinde fayda görebileceğinin tanımlanmasıdır (Eliyatkin ve ark., 2015). Geleneksel sınıflama tümörleri farklı davranış ve prognoza sahip ayrı kategorilere ayırmak için tümör morfolojisini kullanır. Moleküler sınıflama terimi ilk olarak 2000 yılında Perou ve Sorlie tarafından yapılan gen ekspresyon farklılıklarını gösteren

kapsamlı bir çalışma ile ortaya atılmıştır. Sonrasında yapılan birçok çalışma ile klinik olarak kullanıma temelde luminal A, luminal B, HER2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2) +, basal-benzeri (Triple-negatif) ve normal-benzeri 5 subtip olarak tanımlanmıştır. Gruplama sisteminde rutinde kullanılan biyobelirteçler ER, PR ve HER2 ve Ki-67 durumudur. (Eliyatkin ve ark., 2015; Tsang ve ark., 2020).

Tablo 2.4. Meme Kanserinin Major Moleküler Subtipleri

Luminal A	Luminal B	HER2/neu Zengin Tip	Triple-Negatif (Basal benzeri)
1) ER (+) , HER2(-) , Ki67 < %14 PR+/- (pozitif veya negatif olabilir)	1) ER (+) , HER2(-) Ki67 \geq %14, PR+/- (pozitif veya negatif olabilir) 2) HER+(luminal) HER 2 overekspresye PR+/- (pozitif veya negatif olabilir)	1) HER2(+) (ER ve/veya PR-negatif/HER2-pozitif) HER2 overekspresye	ER-, PR-, HER2- BRCA disfonksiyonu

Sınıflandırmada en yaygın olarak kullanılan ve tanımlanmış olan tipler Luminal A, Luminal B, HER2 zengin tip ve bazal benzeridir. Bu şekilde sınıflandırılan grupların daha ileri boyutta ayrıştırılması da mümkündür. Son çalışmalarla HER2 grubu farklı klinik özellikler ve prognoz gösteren üç gruba ayrılmıştır (Eliyatkin ve ark., 2015).

Meme tümörlerinde en yüksek prevalansı olan Luminal A grubu; proliferatif aktivitesi, mitotik indeksi ve histolojik derecesi düşük, HER2 negatif tümörleri kapsamaktadır. Luminal A ve Luminal B tiplerde ER (östrojen) reseptörü pozitif görülmektedir. Luminal B, Luminal A tümör grubuna göre daha agresif seyredir. HER2 zengin tip ve bazal benzeri (triple negatif) tiplerde ER reseptörü negatiftir ve genellikle kötü prognozludur (Tsang ve ark., 2020). Progesteron (PR) ve Ki-67 biyobelirteçlerin eklenmesi sınıflamada grupların ayırt edilmesi ve daha iyi prognoz bilgisine ulaşmak için önemlidir (Rakha ve ark., 2017). Luminal A ve Luminal B gruplarındaki tümörler PR pozitif veya negatif olabilir. Luminal B grubunda nükleer Ki-67 ekspresyonu Luminal A tümörlere göre daha yüksektir.

HER2 zengin tip tümörler immünohistokimyasal olarak insan büyüme faktörü 2 reseptörü (Cerb2) pozitifdir ya da tümör hücrelerinde human (insan) epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (Her-2) gen amplifikasyonu gösterilebilir. Klinikte genellikle kötü prognozlu olarak bilinmektedir (Ünçel ve ark., 2015). Tablo 2.4'te meme tümörleri immünohistokimya belirteçlerine göre moleküler subtipler özet şeklinde gösterilmektedir.

2.10.Meme Kanserinde Evreleme (TNM)

Meme kanseri tanısı konulmasıyla birlikte hastaya tedavi başlamadan önce klinik evreleme yapılmalıdır. Evreleme meme kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Meme kanserinin de dahil edildiği 1940'larda Pierre Denoix'in yaptığı çalışmasına dayanan Tümör - Lenf Nodu – Metastaz (TNM) evrelemesi dünya çapında bir araç haline gelmiştir (Cserni ve ark., 2018). Evrelemede (T) Tümör boyutunu, (N) bölgesel lenf nodu tutulumunu, (M) uzak metastaz bilgilerini temsil etmektedir. Yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer) (AJCC) ve Union for International Cancer Control (UICC) tarafından yayımlanan TNM sistemidir. Güncel olarak kullanılan 2016 yılında yayımlanan AJCC 8. Baskı kılavuzu kullanılmaktadır.

Güncel evreleme sisteminde bazı ön eklerle tanımlanan cTNM klinik evreleme ve pTNM patolojik evreleme belirlenmektedir. Klinik evreleme fiziki muayene ve görüntüleme teknikleri ile, patolojik evreleme ise cerrahi sonrası primer meme dokusunun ve bölgesel lenf nodlarının incelenmesi ile yapılmaktadır (Townsend ve ark., 2012; Cserni ve ark., 2018). Neoadjuvan kemoterapiden sonra cerrahi sonrası yapılan yeniden evrelemede “y” ön eki kullanılır. (yTNM). Cerrahiden sonra yapılan evrelemede ycTNM klinik evrelemeyi, ypTNM patolojik evrelemeyi temsil etmektedir.

2.10.1.Primer Tümör Boyutu Evrelemesi (T)

Primer tümör evrelemesi yapılırken fizik muayene, radyolojik tetkikler, ultrasonografi, mamografi ve manyetik rezonans görüntüleme klinik bulguları baz alınır ve cT olarak gösterilmektedir. Patolojik evrelemede ise gros ve mikroskopik inceleme baz alınarak patolojik bulgulara ile yapılır ve pT olarak gösterilmektedir. Hasta neoadjuvan sistemik ya da radyasyon tedavisi almışsa tedavi öncesi patolojik boyutu belirlemek imkansızdır. Bu sebeple tedavi öncesi cT olarak verilir. Tedavi

sonrası boyut (ypT) görüntüleme, makroskopik ve mikroskopik histolojik bulgulara göre belirlenmektedir (Akan ve ark., 2012). Tablo 2.5.'te AJCC 8. baskı TNM primer tümörün klinik ve patolojik evrelemesi gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Amerikan Kanser Komitesi TNM 8. Baskı Primer Tümör (cT ve pT) Evreleme Sistemi

T	T Kriteri
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör bulgusu yok.
Tis	İn situ Karsinom
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget's)	Memenin Paget hastalığı Meme ucunun Paget hastalığı, altta yatan meme parankiminde invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DCIS) ile ilişkili değildir. Paget hastalığı ile ilişkili meme parankimindeki karsinomlar, parankimal hastalığın boyutuna ve özelliklerine göre kategorize edilir, ancak yine de Paget hastalığının varlığı not edilmelidir.
T1	Tümör en geniş çapı ≤ 20 mm
T1mi	Tümör en geniş çapı ≤ 1 mm
T1a	Tümör > 1 mm, en geniş çapı ≤ 5 mm
T1b	Tümör > 5 mm, en geniş çapı ≤ 10 mm
T1c	Tümör > 10 mm, en geniş çapı ≤ 20 mm
T2	Tümör > 20 mm, en geniş çapı ≤ 50 mm
T3	Tümör en geniş çapı > 50 mm
T4	Göğüs duvarına ve/veya deriye (ülserasyon ya da deri nodülü) yayılan herhangi bir boyuttaki tümör (Tek başına dermis invazyonu T4 olarak kabul edilmez)
T4a	Göğüs duvarı invazyonu (Pektoral kaslara invazyon sayılmaz)
T4b	Meme cildindeki ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange da dahil) (inflamatuar meme karsinomu özellikleri olmadan)
T4c	T4a ve T4b kriterleri birlikte olduğunda
T4d	İnflamatuar meme karsinomu

2.10.2.Bölgesel Lenf Nodlarının Evrelemesi (N)

Bölgesel (rejyonel) lenf nodlarının klinik ve patolojik kategorizasyonu farklıdır. Klinik lenf nodu evrelemesi cN diye gösterilirken, neoadjuvan tedaviden sonra yapılan patolojik evrelemede ypN ile ifade edilmektedir. Aksiller, internal mammarian, infraklavikular, supraklavikular, intramammarian, interpektoral lenf nodları bölgesel lenf nodu olarak değerlendirilir. Servikal, kontralateral internal mammarian veya kontralateral aksiller lenf nodları da dahil olmak üzere herhangi bir lenf noduna metastaz uzak metastaz (M1) olarak sınıflandırılmaktadır (AJCC,2017). Tablo 2.6.'de bölgesel lenf nodu klinik evrelemesi ve Tablo 2.7.'de bölgesel lenf nodu patolojik evrelemesi gösterilmektedir.

Tablo 2.6. Amerikan Kanser Komitesi TNM 8. Baskı Bölgesel Lenf Nodu Klinik Evrelemesi (cN)

cN	N Kriteri
cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin daha önceden çıkartılmış)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (Görüntüleme ve klinik muayenede)
cN1	Hareketli ipsilateral, level I-II lenf nodu (nodları)
cN1mi	Mikrometastazlar (Yaklaşık 200 hücre> 0,2 mm, <2 mm)
cN2	İpsilateral level I-II lenf nodları veya ipsilateral internal mammarian lenf nodları (Aksilla metastazı yok)
cN2a	İpsilateral level I-II lenf nodu (nodları)
cN2b	İpsilateral internal mammarian lenf nodları (aksilla metastazı yok)
cN3	İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level III) veya internal mammarian lenf nodu ve level I-II aksiller lenf nodu veya supraklavikular lenf nodu tutulumu
cN3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level III) metastazı
cN3b	İpsilateral Internal mammarian lenf nodu + level I-II aksiller lenf nodu metastazı
cN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu tutulumu

Tablo 2.7. Amerikan Kanser Komitesi TNM 8. Baskı Bölgesel Lenf Nodu Patolojik Evrelemesi (pN)

pN	N Kriteri
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin daha önceden çıkarılmış)
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0(i+)	Histolojik lenf nodu tutulumu bulunmuyor, immünohistokimya (+)
pN0(mo I+)	Histolojik lenf nodu tutulumu yok, RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) ile pozitif moleküler bulgular
pN1	Mikrometastaz veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı ve en az 1 makrometastaz
pN1mi	Mikrometastaz var
pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz
pN1b	İpsilateral İnternal mammarian lenf nodunda mikroskopik metastaz
pN1c	pN1a + pN1b
pN2	4-9 aksiller lenf nodu tutulumu veya ipsilateral internal mammarian lenf nodunda klinik tutulum
pN2a	4-9 aksiller lenf nodu tutulumu
pN2b	İpsilateral internal mammarian lenf nodunda klinik tutulum (Patolojik aksiller lenf nodu tutulumu yok)
pN3	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu (level III) veya klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (level I-II) veya 3'ten fazla aksilla lenf nodu + internal mammarian arter mikrometastazı veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodları
pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu (level III)
pN3b	Klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (level I-II) veya 3'ten fazla aksilla lenf nodu + internal mammarian arter mikrometastazı 33
pN3c	İpsilateral supraklavikuler lenf nodunda metastaz

2.10.3.Uzak Organ Metastazı (M)

Tümör hücreleri lenfatik ve vasküler sistem ile vücuda yayılmaktadır. En yaygın dört tutulum bölgeleri kemik, akciğer, beyin ve karaciğerdir. Meme kanseri birçok başka bölgeye de metastaz yapma eğilimindedir. Klinik ve patolojik olarak metastaz saptanmamışsa M0, klinik ve /veya radyolojik yöntemlerle saptanan uzak organ metastazı M1 olarak gösterilmektedir (Cancer, 2017).

Neoadjuvan tedavi alan hastalar için M kategorisi, neoadjuvan tedaviye başlanmadan önceki tedavi öncesi klinik evre için atanan kategoridir. Bir hastanın kemoterapiden önce tespit edilebilir uzak organ metastazı (M1) belirlenmişse hasta, kemoterapi süresince M1 olarak tanımlanacaktır. Tedavi öncesi değerlendirmede metastaz saptanmayan durumlarda, tedaviye başlandıktan sonra uzak metastazların belirlenmesi hastalığın ilerlemesi olarak kabul edilir(Cancer, 2017). Tablo 2.8.'de uzak organ metastaz evrelemesi gösterilmektedir.

Tablo 2.8. Amerikan Kanser Komitesi TNM 8. Baskı Uzak Organ Metastaz Evrelemesi (M)

M	Kriterler
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Klinik ya da radyolojik olarak uzak organ metastazı yok
cM0(i+)	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaza ait bulgu yok, fakat metastaza ait semptom ya da işareti olmayan hastada kanda, kemik ilginde ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den büyük olmayan moleküler ya da mikroskopik boyutta depositler
cM1	Klinik ve radyolojik olarak saptanabilen uzak metastaz var
pM1	Histolojik olarak uzak organlarda veya reyonel olmayan nodlarda tanımlanmış 0,2 mm'den büyük tümör hücresi var

Tablo 2.9. Amerikan Kanser Komitesi TNM 8. Baskı Meme Kanseri Anatomik Evrelemesi

EVRE	T	N	M
EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE IA	T1	N0	M0
EVRE IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
EVRE IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EVRE IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EVRE IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
EVRE IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
EVRE IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
EVRE IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Neoadjuvan tedaviden sonra, patolojik tam yanıt (PTY) varsa pT0ypN0cM0 şeklinde gösterilerek herhangi bir evre belirtilmez. Tablo 2.9.'da meme kanseri anatomik evrelemesi gösterilmektedir.

2.11.Meme Kanserinde Tedavi

Meme kanserinde multidisipliner yaklaşım ile tedavilere bağlı başarı artmaktadır. Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya'da giderek daha merkezi ve multidisipliner ekipler tarafından tedavi sağlanmaktadır. Elde edilen gözlemsel kanıtlar mortalitede %11-17 azalma olduğunu göstermiştir (Kesson ve ark., 2012). Tedavi öncesi klinik evrelemeden sonra evresine ve moleküler alt tipine uygun neoadjuvan kemoterapi, cerrahi tedavi veya hormonal tedavi kararı verilmektedir. Klinik evrelemeye ek olarak klinik anatomik evrelemede hastaların tedavi ve takibinde Erken Evre Meme Kanseri, Lokal İleri Evre Meme Kanseri, Metastatik Meme Kanseri olarak sınıflandırılmaktadır. Evre 1A, Evre 1B, Evre 2A ve bazı Evre 2B erken evre meme kanseri olarak kabul edilmektedir. Evre 3A, Evre 3B, Evre 3C ve bazı Evre 2B hastalar lokal ileri meme kanseri olarak adlandırılmaktadır (Gradishar ve ark.,2022).

Erken evre meme kanserinde (Evre I ve IIA) cerrahi tedavi ve sentinel lenf biyopsisi ile tedaviye başlanabilir. Daha sonra adjuvan tedavilere (sistemik kemoterapi, radyoterapi, endokrin tedavi) karar verilir. Lokal ileri meme kanseri (Evre IIB veya III) tanısı almış hastalarda tedaviye sistemik tedavi ile başlanmasının kemoterapiye tümör cevabının in vivo olarak ölçülmesi, olası dolaşan tümör hücrelerinin yok edilmesi, tümörün evresini küçülterek meme koruyucu cerrahiye ve aksillanın korunmasına fırsat tanınması gibi önemli amaçları vardır. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalar ve lokal ileri meme kanseri hastaları için radyoterapi standart bir tedavi olarak uygulanmaktadır. Bazı mastektomi yapılan hastalar ile metastatik meme kanseri olan hastalarda da radyoterapi gerekmektedir. Meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %70'inde östrojen reseptörü pozitif olup, bu hastalara sistemik tedavi sonrası endokrin tedavi uygulanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020).

Multidisipliner yaklaşımın önemi meme kanseri hastalarının tedavisinde psikiyatri, psikoloji, beslenme, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, radyoloji, patoloji tıbbi genetik uzmanı gibi uzmanlıkların gerekliliği ile görülmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020).

2.11.1. Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi

Lokal ileri evre meme kanserinde (Evre IIB ve III) preoperatif dönemde ilk tanıda opere edilemeyecek, inflamatuvar veya memenin korunması istenen hastalarda neoadjuvan kemoterapi önerilmektedir.

Neoadjuvan kemoterapinin operasyondan sonra verilen adjuvan kemoterapinin sağlayamadığı birçok avantajı vardır. (Potter ve ark., 2021) Bu avantajlar arasında adjuvan tedavi sırasında oluşacak riske yönelik tedavi yanıtının erken değerlendirmesini yapmak, kemoterapinin in vivo etkinliğinin görülmesi, uygulanacak cerrahi genişliğini azaltarak primer tümörün küçülmesini sağlayarak iyi kozmetik sonuçlar elde edip memenin korunmasını sağlamak, erken dönemde ilacın metastatik küçük odaklara etki etmesi, tanıda pozitif olan aksillanın tedaviden sonra negatif olması ve aksiller diseksiyonu önlemek olarak sayılmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı,2020; Potter ve ark., 2021).

Neoadjuvan kemoterapi; ASCO kılavuzuna göre inflamatuvar meme kanseri olan, neoadjuvan tedavi ile meme koruyucu cerrahi yapılabilecek adaylar, başvuru sırasında rezeke edilemeyen veya lokal ileri evre meme kanseri hastaları için tercih edilen tedavidir. Rezidü tümör bulgusunun adjuvan tedaviyle ilgili önerilere rehberlik edeceği yüksek riskli HER2 pozitif veya triple negatif meme kanseri hastalarına neoadjuvan sistemik tedavi önerilmelidir (Korde ve ark., 2021).

Neoadjuvan kemoterapide antrasiklin ve taksan içeren rejimler antrasiklin içermeyen rejimlere göre daha çok kullanılmaktadır. Doksorubisin ve siklofosamid 2-3 haftada bir 4 siklus (AC-T) olarak verilmektedir. Ardından paklitaksel haftada bir 12 siklus olarak veya 2-3 haftada bir 4 siklus olarak verilmektedir. AC-T rejiminin çeşitli nedenlerle kullanılmadığı ya da tercih edilmediği klinik durumlarda (hasta tercihi, kardiyak komorbit durumlar v.b) ise taksan (dosetaksel) ve siklofosamid (TC) rejimi kullanılabilir. Paklitaksel içermeyen rejimlerde her 3 haftada bir 4 siklus dosetaksel kullanılır (Moo ve ark.2018; <https://www.nccn.org>, Erişim tarihi: 4 Şubat 2023). Yüksek riskli TNMK ve BRCA1/BRCA2 mutasyonu olan hastalarda neoadjuvan kemoterapide paklitaksele 5 veya 6 günde bir karboplatin eklenmesinin tedavi yanıtını artırdığı gösterilmiştir (Shien ve Iwata,2019).

Neoadjuvan tedavide HER2-pozitif hastalıkta, trastuzumab ve pertuzumab taksan ile birlikte verilmelidir. Kemoterapinin çok toksik olduğu lokal ileri meme kanserinde özellikle ileri yaşta ve komorbid hastalığı olanlarda HR güçlü pozitif, Ki67 düşük, HER-2 negatif ise neoadjuvan tedavi olarak en az 4 ay, tercihen 6 ay süre ile

endokrin tedavi düşünülebilir (McDonald ve ark., 2016). Diğer hastalarda, antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonlara ek olarak HER-2 pozitifliğinde anti-HER-2 tedavi eklenmelidir.

Neoadjuvan tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi için tedavi öncesi yapılan radyolojik tetkikler tedavi sonrası da tekrarlanmalıdır. MRG tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Mamografi ve USG'ye göre üstündür (Moo ve ark.2018). Klinik muayene düzenli aralıklarla yapılmalıdır. Başlangıçta sistemik yayılımı olmayan ve tedaviye yanıt alınan hastalarda sistemik yayılımı yeniden araştırmaya gerek yoktur (T.C. Sağlık Bakanlığı,2020). Operasyon sonrası meme ve lenf nodlarında invaziv hastalığın yokluğu olarak tanımlanan patolojik tam yanıt (PTY), klinik karar verme sürecine rehberlik etmek ve tedavi yanıtı ölçmek için kullanılmaktadır (Kelly ve ark.,2009).

Neoadjuvan kemoterapi klinik lenf nodu negatif olan hastalarda NAKT sonrası aksiller metastaz oranını anlamlı olarak azaltır. Hastalarda NAKT sonrası hem memede hem aksillada patolojik tam yanıt oranının arttığı görülmüştür (Kelly ve ark.,2009).

Meme kanserinde adjuvan ve neoadjuvan kemoterapinin mortalite oranın değerlendirildiği çalışmalarda HER2 pozitif hastalıkta neoadjuvan dönemde anti HER2 tedavi başlanması patolojik tam yanıt varsa adjuvan KT ekmeden pertuzumab ve transtuzumab veya sadece transtuzumab ile adjuvan tedavisi önerilmektedir. Diğer hedefe yönelik tedavilerde pembrolizumab için neoadjuvan, abemaciclib için adjuvan olarak belirtilmiştir (Shien ve Iwata,2019).

NAKT uygulandıktan sonra hasta yaşı, tümör lokasyonu, tümör boyutu, meme çekilmesinin boyutu, kozmetik sonuç alınması gibi özellikler dikkate alınıp değerlendirilerek meme cerrahi seçenekleri meme koruyucu cerrahi veya mastektomi hastaya göre bireyselleştirilerek uygulanmaktadır (Townsend ve ark., 2012).

2.12.Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme kanseri tedavisinde prognostik ve prediktif faktörler kritik öneme sahiptir. Prognostik faktörler tanı anında hastalığın seyrini, hastanın genel prognozunu belirlemeye yardımcı olur. Prediktif faktörler ise tedavi yanıtını öngörmeye bilgi vermektedir.

Meme kanseri için en önemli prognostik göstergelerden biri tümör boyutudur. Yapılan bir çalışmada tümör boyutları <1 cm olan hastaların 5 yıllık genel sağ kalımı

%99'a yakinken, 1- 3 cm arasındaki tümörler için %89, 3-5 cm arasındaki tümörler için %86 olarak bildirilmiştir (Carter ve ark.,1989). Tümör boyutu arttıkça metastatik hastalığın gelişmesine kadar olan süre azalmaktadır (Cianfrocca ve Goldstein, 2004). Aksiller lenf nodu tutulumu daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Hastalarda tümör boyutundan (T) sonra yapılan lenf nodu gruplamasında lenf nodu negatif, 1-3 pozitif nod, 4-9 pozitif lenf nodu ve 10 veya daha fazla pozitif lenf nodunda 5 yıllık sağ kalımda sırasıyla %82,8, %73, %45,7 %28,4 olduğu belirtilmiştir. Bu veriler nüks riskinin yüksek olduğunu ve adjuvan sistemik tedaviyi gerektirecek kadar önemli olduğunu göstermektedir (Cianfrocca ve Goldstein, 2004).

Yaşın meme kanserinde etkisini değerlendiren birçok küçük çalışmada çelişkili sonuçlar bulunsa da nispeten büyük iki çalışmada diğer prognostik faktörler için düzeltmeler yapıldıktan sonra bile, 35 yaşın altında ve 65 yaşın üstündeki hastalarda prognozun daha kötü olduğunu göstermiştir (Cianfrocca ve Goldstein, 2004; Eaker ve ark., 2006).

Afrika kökenli Amerikalı meme kanseri kadınların sağ kalım oranı beyaz kadınlara kıyasla daha düşüktür. Bu eşitsizliğin kaynağı muhtemelen çok faktörlüdür; bakıma erişim eksikliği ve yüksek evrede tanı konulması gibi sorunlar da buna dahildir (Pierce ve ark.,1992).

İnvaziv meme kanserinde östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerinin varlığı hem prognostik hem prediktif bir faktördür. Adjuvan hormonoterapiye ER pozitif tümörler iyi yanıt verirken kemoterapiye yanıtları düşüktür. ER pozitif meme kanserinde 5 yıllık HSK %74 ve GSK'i %92 iken, ER negatif meme kanseri kadınların 5 yıllık HSK'si ve GSK'si sırasıyla %66 ve %82 olduğu görülmüştür.

c-erbB-2 (HER2/neu) proto-onkogeni 17q21 kromozomunda bulunur. Epidermal büyüme faktörü reseptörü ile ilişkilidir. Meme tümörlerinin ortalama %30'unda aşırı ekspresyon edilir (Slamon ve ark.,1987). Aşırı ekspresyon, lenf nodu pozitif hastalarda artan tümör agresifliği, artan nüks oranları ve artan mortalite ile ilişkilidir; lenf nodu negatif hastalarda ise etki daha değişken olduğu görülmüştür (Winstanley ve ark.,1991).

Kanser hücrelerinin ortak özelliği kontrolsüz çoğalmasındır. Meme kanseri hücrelerinde ki67 hücre proliferasyon biyobelirtecidir. Hücre bölünmesinde G0 hariç diğer fazlarda hücrede bulunmaktadır. Bu nedenle ki67 hücrelerin aktif olarak bölündüğünü göstermektedir. Yapılan çalışmalar ki67'nin erken evre meme

kanserinde prognostik olduğunu doğrulamaktadır (Nielsen ve ark.,2021; Dowsett ve ark.2011). Yüksek Ki-67 indeksi, daha agresif bir tümör davranışını ve daha kötü prognoz olduğunu göstermektedir (Stuart-Harris ve ark.,2008).

Yüksek BKİ'nin ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) özellikle postmenopozal kadınlarda artan mortalite ve nüks riskiyle ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Obezitenin meme kanserinin tekrarlama ve ölüm riskinde %35 ila %40 artış ve dolayısıyla daha kötü hayatta kalma sonuçlarıyla ilişkilidir. Bu en açık şekilde östrojen reseptörü pozitif meme kanseri için ortaya konmuştur; triple negatif ve HER2 pozitif alt tipleri arasındaki ilişki daha az kurulmuştur (Jiralerspong ve ark., 2016).

2.13.Prognostik Nutrisyonel İndeks

Kanser hastalarında beslenme durumu tedavi yanıtını ve postoperatif komplikasyon riskini etkilemektedir (Ravasco ve ark., 2003). Kılavuzlara göre tüm kanser hastaları, malnütrisyon riski veya varlığı açısından düzenli olarak taranmalıdır. Tüm hastalarda enerji ve substrat gereksinimleri, danışmanlıktan parenteral nütrisyonla kadar uygun olarak adım adım beslenme müdahaleleri sunularak karşılanmalıdır (Arends ve ark.,2017). Bireylerin nutrisyonel durumunun taranmasında beslenme durumunun saptanması ve malnütrisyon riskinin belirlenmesi amacıyla birçok farklı kriterlerde yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler şunlardır:

- Besin alımının (tüketim durumunun) saptanması,
- Laboratuvar testler (biyokimyasal ve hematolojik testler, biyofizik-fonksiyonel testler),
- Klinik belirtiler ve sağlık öyküsü,
- Antropometrik yöntemler
- Psikososyal veriler

Hastanede yatan hastalar için beslenme durumunun değerlendirilmesinde dört farklı aşamada hedefler yer almaktadır. İlk olarak hasta beslenme durumu açısından taranmalıdır. İkinci aşamada beslenme durumunun saptanması yöntemlerinden yararlanılarak hastalığın derecesi ve etkileri incelenir, sonrasında önlemler alınır ve son aşamada beslenme desteğine yanıt izlenir. Malnütrisyon durumunun taranmasında farklı kriterlerin birlikte kullanılmasıyla postoperatif morbidite ve mortaliteyi önceden, doğru olarak değerlendirmek ve önlemler alabilmek amacıyla çeşitli indeksler geliştirilmiştir. Günümüzde malnütrisyonlu hastaların veya

malnütrisyon riskinin tanımlanmasında altın standart olarak kabul edilmiş ve kullanılan bir yöntemi bulunmamaktadır. Çeşitli bilim kuruluşları farklı araçlar önermektedir (Baysal ve ark., 2014).

Postoperatif morbidite ve mortaliteyi önceden ve doğru olarak değerlendirmek ve önlemler alabilmek amacıyla indeksler geliştirilmiştir. Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNİ) kanser hastaları başta olmak üzere hastanede yatan hastalar için kullanılan, basit ve hesaplaması kolay, beslenme durumunu gösteren bir değerlendirme ölçütüdür. Rutinde ölçülen albümin ve total lenfosit değeriyle hesaplanan PNİ ($PNİ=10 \times \text{serum albümin (g/dL)} + 0.005 \times \text{periferal kanda total lenfosit sayısı (m}^3\text{)}$) ek maliyet gerektirmeyen pratik bir prognostik göstergedir. PNİ ile ilgili yapılan ilk çalışma Onodera ve arkadaşları tarafından yapılmış olup son dönem kolorektal kanser hastaları dahil edilmiştir. Onodera'nın PNİ'sinde preoperatif risk faktörü ve kolorektal kanserde cerrahi endikasyonun belirleyicisi olarak tanımlanmıştır (Onodera ve ark., 1984). Preoperatif PNİ'nin düşük olması çeşitli kanserlerde hem postoperatif komplikasyonlar için bir risk faktörü hem de kötü prognoz için bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Amacı

Beslenme durumunun kanser tedavisi üzerine etkisi bilinmektedir. Erken evrede tanı konulan neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli kadınlarda sağ kalımı öngörmek, iyileşmeyi sağlamak, hastayı doğru bilgilendirmek ve prognozunu doğru tahmin edilmesi önemlidir. Bunun için basit ve pratik bir formülle hesaplanabilen Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNİ)'in ve PNİ değişiminin neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarında hastalıksız sağ kalım ve patolojik tam yanıt ilişkisini değerlendirmek, ayrıca neoadjuvan kemoterapi öncesindeki PNİ ve PNİ değişimi skorunun kemoterapinin sebep olduğu yan etkiler ile ilişkisini açıklamak amaçlanmıştır.

3.2.Etik Kurul

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.02.2022 tarihli ve KAEK-48 sayılı kararı ile etik onayı alınmıştır. Araştırma verilerinin elde edilebilmesi için 28.09.2022 tarihli ve 465572 kayıt nolu hastane veri arşivi kullanım izni alınmıştır. Çalışma retrospektif yapılacağından Bilimsel Araştırma Fonuna ihtiyaç duyulmamıştır.

3.3.Hastalar ve Çalışma Planı

1 Ocak 2014-31 Aralık 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde / polikliniğinde meme kanseri tanısı alan Neoadjuvan Kemoterapi almış ve sonrasında cerrahi olmuş, eksiksiz tıbbi kayıt ve takip bilgilerine sahip olan 192 hasta MIA-MED hasta veri sistemi taranarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Prognostik Nutrisyonel İndeks hesaplaması için belirtilen verilere ulaşılamaması, cerrahi operasyon geçirmeyen, tedavinin yarım bırakılması veya dış merkezde tedaviye devam edilmesi sonucu yetersiz veri olan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4.İncelenen Parametreler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, menopoz durumuna bakılmıştır. Hastalık ile ilgili aksilla tutulumu, evresi, moleküler subtipi belirlemek için ER (östrojen reseptör) durumu, PR(progesteron reseptör) durumu, ki-67 proliferasyon indeksi durumu, neoadjuvan kemoterapi rejimi, neoadjuvan

kemoterapi başlama tarihi, cerrahi tarihi, hastanın klinik ve patolojik evrelemesi, sağ kalım durumları, nüks varlığı, patolojik tam yanıt durumu, neoadjuvan kemoterapi öncesi ve cerrahi öncesi laboratuvar testleri (Lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemogloblin (HGB), trombosit (PLT), albümin, CRP) incelenmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi süresince hematolojik toksisite (anemi, nötropeni, trombositopeni) durumları kayıt altına alınmıştır. Toksikitede advers olayların bildirimini için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterleri (CTCAE) esas alınmıştır.

Neoadjuvan kemoterapinin ilk küründen önceki 1 hafta içerisinde ölçülmüş PNİ skorundan (Pre NAKT-PNİ) neoadjuvan kemoterapi sonrası gerçekleştirilen operasyondan önceki 1 hafta içerisinde ölçülmüş PNİ değerinin (Post NAKT-PNİ) çıkarılmasıyla bulunduğu PNİ değişimi (Δ PNİ) parametrelerine bakıldı.

Patolojik tam yanıt, aksiller lenf nodundan bağımsız meme dokusunda rezidüel invaziv karsinom bulunmaması olarak tanımlandı.

Hastalısız sağ kalım, cerrahiden lokal relaps veya uzak metastaz tarihine kadar geçen süre (hangisi önceyse) olarak tanımlandı.

NAKT alan Evre 2 ve Evre 3 hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup evrelemede Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC) 8. Baskı evreleme kılavuzunda TNM evreleme sistemi esas alınmıştır (Gradishar ve ark.,2022).

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS version 25.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, medyan, frekans, yüzdelik, minimum, maksimum) kullanılarak verilerin özetlenmesi yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normallik testleri için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Kategorik iki değişken arasındaki bağımsızlık sınamaları için Pearson Ki-kare Bağımsızlık Testleri uygulanmıştır. İki grup arasındaki farklılıkların araştırılmasında göstermeyen verilerin karşılaştırılması için Mann Whitney U Testi uygulanmıştır. Bağımlı örneklem ortalamalar arası fark testi olarak Wilcoxon İşaret Testleri yapılmıştır. 2x2 çapraz tabloları oluşturan sınıflanmış değişkenler arasındaki ilişkiler ise Fisher's Exact testleri ile araştırılmıştır.

Sağkalım ve mortaliteyi etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla Kaplan Meier Yöntemi kullanılmıştır. Hastalısız sağkalımı öngörmede hastaları Pre NAKT PNI, Post NAKT PNI ve Δ PNI değerlerine göre kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve sonuçlar Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ile sunulmuştur. Grupların sağkalım oranlarının karşılaştırılmasında Log-Rank testi kullanılmıştır. Hastalısız sağ kalımı etkileyen faktörler Cox Regresyon Modeli kullanılarak mortalite riski açısından incelenmiştir.

Meme kanseri moleküler alt tiplere göre Pre-NAKT PNI, Post-NAKT PNI ve Δ PNI değerlerinin hastalısız sağ kalım üzerinde belirleyici olma durumlarını incelemek amacıyla ROC Curve Analizleri yapılmıştır. Yapılan tüm testler için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmamıza meme kanseri tanısı alıp neoadjuvan kemoterapi tedavisi sonrasında cerrahi tedavi uygulanmış, eksiksiz tıbbi kayıtlarına ulaşılan 192 kadın hasta dahil edilmiştir. Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması $48,81 \pm 10,37$ 'dir. Tanı anında hastaların %53,1'i premenopozal, %46,9'u postmenopozal dönemde olduğu, %83,9'unun ECOG performansının "0" olduğu, %16,1'inin ECOG performansının "1" olduğu ECOG 2 ve ECOG 3 performans skorunda hasta olmadığı görülmüştür. Neoadjuvan kemoterapi öncesinde hastaların moleküler subtiplerine göre dağılımı incelendiğinde %43,2'sinin Luminal-B, %25,5'nin Luminal-A, %18,8'inin HER2 pozitif ve %12,5'inin triple negatif meme kanseri olarak saptanmıştır.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve NAKT Öncesi Tümör Özellikleri

Parametreler	n=192
Yaş,yıl	
Ortalama \pm ss	48,81 \pm 10,37
Tanıda Menopoz Durumu n (%)	
Premenopoz	102 (53,1)
Postmenopoz	90 (46,9)
ECOG Performansı	
ECOG 0	161 (83,9)
ECOG 1	31 (16,1)
ECOG 2	-
ECOG 3	-
Moleküler Alt Tipleri	
Luminal A	49 (25,5)
Luminal B	83 (43,2)
HER2 +	36 (18,8)
Triple Negatif	24 (12,5)

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve NAKT Öncesi Tümör Özellikleri (Devamı)

Parametreler	n=192
cT Evresi, n (%)	
T1	25 (13,0)
T2	101(52,6)
T3	28 (14,6)
T4	38 (19,8)
Tanıda Aksilla Tutulumu, n (%)	
Var	30 (15,6)
Yok	162 (84,4)
cN Evresi, n(%)	
N0	33 (17,2)
N1	92 (47,9)
N2	35 (18,2)
N3	30 (15,6)
NX	2 (1,0)
cTNM Evreleme n(%)	
Evre 1A	3 (1,6)
Evre 2A	34 (17,7)
Evre 2B	56 (29,2)
Evre 3A	39 (20,3)
Evre 3B	31 (16,1)
Evre 3C	29 (15,1)

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir.

Tüm hastaların tanı anındaki AJCC 8. Baskı TNM anatomik evrelemesine göre sırayla %29,2'si 56 hasta Evre 2B, %20,3'ü 39 hasta Evre 3A, %17,7'si 34 hasta Evre 2A, %16,1'i 31 hasta Evre 3B, %15,1'i 29 hasta Evre 3C olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların %84,4'ünün tanı anında aksilla tutulumu olduğu görülmüştür.

Tablo 4.2. Hastaların NAKT Sonrası Patolojik Evre Dağılımı

Parametreler	Sayı (%)
pT Evresi	
T0	68 (35,4)
Tmic	3 (1,6)
T1	65 (33,9)
T2	37 (19,3)
T3	13 (6,8)
T4	6 (3,1)
pN Evresi, n(%)	
N0	110 (57,3)
Nmic	1(0,5)
N1	47 (24,5)
N2	23 (12,0)
N3	11(5,7)
pTNM Evreleme n(%)	
Tam Yanıt	63 (32,8)
Evre 1A	34 (17,7)
Evre 1B	4 (2,1)
Evre 2A	30 (15,6)
Evre 2B	17 (8,9)
Evre 3A	28 (14,6)
Evre 3B	4 (2,1)
Evre 3C	12 (6,3)

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi sonrasında yapılan patolojik evrelemede 63 hasta (%32,8) patolojik tam yanıtı (T0N0M0), 34 hasta (%17,7) Evre1A, 4 hasta (%2,1) Evre 1B, 30 hasta (%15,6) Evre 2A, 17 hasta (%8,9) Evre 2B, 28 hasta (%14,6) Evre 3A, 4 hasta (%2,1) Evre 3B, 12 hasta (%6,3) Evre 3C idi.

Tablo 4.3. Hastaların Neoadjuvan KT Rejimi Dağılımı

Değişkenler	Sayı (%)
Neoadjuvan Kemoterapi Rejimi, n(%)	
AC/T	156 (81,3)
AC/T+Karboplatin	17 (8,9)
T+Karboplatin	1 (0,5)
AC	3 (1,6)
CAF/T	13 (6,8)
Taksan Grubu	2 (1,0)
Neoadjuvan KT Rejimi Antrasiklin Durumu, n (%)	
Antrasiklinli Rejim	188 (97,9)
Antrasiklinsiz Rejim	4 (2,1)
Neoadjuvan HER2 Hedefli Tedavi Alma Durumu, n(%)	
Alan	70 (36,5)
Almayan	122 (63,5)
Neoadjuvan HER2 Hedefli Tedavi Rejimi, n (%)	
HER2 tedavisi almadı	122 (63,5)
Trastuzumab	31 (16,1)
Trastuzumab+Pertuzumab	39 (20,3)

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir.

AC: Adriamisin – Siklofosfamid

AC/T: Adriamisin – Siklofosfamid / Taksan

TC: Taksan – Siklofosfamid

CAF / T: Siklofosfamid-Adriamisin-Fluorourasil / Taksan

Çalışmaya katılan meme kanseri hastalarına farklı neoadjuvan kemoterapi rejimleri uygulanmıştır. Hastaların %97,9’unda antrasiklin içeren rejimler tercih edilmiştir. En sık kullanılan rejim %81,3 ile Adriamisin-Siklofosfamid / Taksan rejimi olup 2.sıklıkla tercih edilen kemoterapi rejimi %8,9’una Adriamisin-Siklofosfamid/Taksan ve karboplatin kombinasyonudur. Hastaların %63,5’i Neoadjuvan HER2 hedefli tedavi almış olup %36,5’i ise almamıştır. Neoadjuvan HER2 hedefli tedavi

alanlardan 39 hastaya transtuzumab pertuzumab kombinasyonu, 31 hastaya ise sadece transtuzumab verilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların Patolojik Tam Yanıt, Nüks Durumu ve PNİ Durumu Dağılımı

Değişkenler	Sayı, Yüzde
Patolojik Tam Yanıt pTY, n (%)	
Var	126 (65,6)
Yok	66 (34,4)
Nüks Durumu, n (%)	
Var	28 (14,6)
Yok	164 (85,4)
Sağ Kalım Durumu, n (%)	
Sağ	177 (92,2)
Exitus	15 (7,8)
Pre NAKT PNİ, n (%)	
Yüksek	87 (45,5)
Düşük	104 (54,5)
Post NAKT PNİ, n (%)	
Yüksek	20 (10,5)
Düşük	171 (89,5)
ΔPNİ, n (%)	
Yüksek	18 (9,5)
Düşük	172 (90,5)

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların cerrahi sonrası patolojik yanıt durumu değerlendirildiğinde %65,6'sı patolojik tam yanıtı, %34'ünün patolojik tam yanıt vermediği görüldü. Patolojik tam yanıt, aksiller lenf nodundan bağımsız meme dokusunda rezidüel invaziv karsinom bulunmaması olarak tanımlandı. Hastaların %85,4'ünde nüks görülmedi. Neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi sonrası takiplerde hastaların %7,8'inde ölüm gözlemlendi.

Neoadjuvan kemoterapi öncesi hesaplanan PNİ skoru (PreNAKT PNİ) kesme noktası 45,61 belirlenmiş olup düşük ve yüksek olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada PreNAKT PNİ skoru yüksek olan 87 hasta (%45,5), düşük olan 104 hasta (%54,5) vardır. Neoadjuvan kemoterapi sonrası hesaplanan PNİ skoru (Post NAKT PNİ) kesme noktası 46,51 belirlenmiş olup yüksek post NAKT PNİ skoru olan 20 hasta (%10,5), yüksek post NAKT PNİ skoru olan 171 hasta (%89,5) bulunmaktadır.

Pre NAKT PNI değerinden Post NAKT PNI'inin çıkarılması ile elde edilen PNI değişimi (Δ PNI) kesme noktası 7,6 olarak analiz edilmiş olup yüksek ve düşük olarak iki gruba ayrılmıştır. Yüksek Δ PNI skoru olan 18 hasta (%9,5), düşük Δ PNI skoru olan 172 hasta (%90,5) vardır.

4.2. Hastaların Neoadjuvan Kemoterapi Öncesi ve Sonrası PNI'ye Göre Bulguları

Tablo 4.5. Pre NAKT PNI Gruplarında Hastaların Klinik Özellikleri

Parametreler (n=192)	Düşük Pre PNI	Yüksek Pre PNI	p değeri
Yaş,yıl			
Ortanca (min-maks)	47,50 (25-74)	48,66 (24-75)	0,995
Tanıda Menopoz Durumu n (%)			
Premenopoz	61 (59,8)	41 (40,2)	0,145
Postmenopoz	43 (48,3)	46 (51,7)	
Tanıda Aksilla Durumu n (%)			
Negatif	16 (53,3)	14 (46,7)	0,925
Pozitif	88 (54,7)	73 (45,3)	
Klinik Evre			
Evre 2A	0 (0)	3 (100)	0,184
Evre 2B	22 (64,7)	12 (35,3)	
Evre 3A	31 (56,4)	24 (43,6)	
Evre 3B	16 (59)	15 (41)	
Evre 3C	12 (41,4)	17 (58,6)	
Moleküler Subtip n(%)			
Luminal A	30 (61,2)	19 (38,8)	0,451
Luminal B	42 (51,2)	40 (48,8)	
HER2+	17 (47,2)	19 (52,8)	
Triple Negatif	15 (62,5)	9 (37,5)	
Nüks Durumu, n(%)			
Var	14 (51,9)	13 (48,1)	0,836
Yok	90 (54,9)	74 (45,1)	
Sağ Kalım Durumu, n(%)			
Sağ	100 (56,5)	77 (43,5)	0,05
Exitus	4 (28,6)	10 (71,4)	

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 4.5.'te verilen sonuçlara göre, sağ kalım durumu ile Pre NAKT PNI grupları arasında anlamlı ilişki vardır (p değerleri \leq 0,05). Düşük PreNAKT PNI skoruna sahip olan hastalarda ölüm oranı yüksek olanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Diğer değişkenlerle PreNAKT PNI grupları arasında anlamlı ilişkiler yoktur.

Tablo 4.6. Δ PNI Gruplarında Hastaların Klinik Özellikleri

Parametreler (n=192)	Düşük Δ PNI	Yüksek Δ PNI	p
Yaş,yıl			
Ortanca (min-maks)	47 (24-74)	54 (39-75)	0,023
Tanıda Menopoz Durumu n (%)			
Premenopoz	95 (95)	5 (5)	0,045
Postmenopoz	77 (85,6)	13 (14,6)	
Tanıda Aksilla Durumu n (%)			
Negatif	27 (90)	3 (10)	0,966
Pozitif	145 (90,6)	15 (90,4)	
Klinik Evre			
Evre 1A	2 (66,7)	1 (33,3)	0,448
Evre 2A	32 (94,1)	2 (5,9)	
Evre 2B	48 (88,9)	6 (11,1)	
Evre 3A	35 (89,7)	4 (10,3)	
Evre 3B	30 (96,8)	1 (3,2)	
Evre 3C	25 (86,2)	4 (13,8)	
Moleküler Subtip n(%)			
Luminal A	43 (97,8)	6 (12,2)	0,043
Luminal B	76 (93,8)	5 (6,2)	
HER2+	29 (80,6)	7 (19,4)	
Triple Negatif	24 (100)	0 (0)	
Nüks Durumu, n(%)			
Var	25 (89,3)	3 (10,7)	0,733
Yok	147 (90,7)	15 (9,3)	
Sağ Kalım Durumu, n(%)			
Sağ	160	15	0,157
Exitus	12	3	

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test

Tablo 4.6'da verilen sonuçlara göre, yaş, tanıda menopoz durumu ve moleküler subtipleri ile Δ PNI grupları arasında anlamlı ilişki vardır (p değerleri \leq 0,05). Yüksek Δ PNI hastalarının düşük olanlara göre medyan yaşları daha yüksektir.

Premenopoz hastaların yüksek oranda düşük Δ PNİ değerlerine sahip oldukları, postmenopoz olan hastalarda ise yüksek Δ PNİ oranının da yükseldiği görülmektedir. Yüksek Δ PNİ görünen hastalarda triple negatif meme kanseri görülmezken, HER2+ moleküler alt tipi olanlarda yüksek Δ PNİ olma oranı yükselmektedir. Daha sonra Luminal A moleküler subtipi gelmektedir.

Tablo 4.7. Hastalarda NAKT Sonrası T evresi Değişimi

Parametreler	Post - NAKT						
	Pre - NAKT	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4	tmic
cT1, n (%) n=25		11 (44)	7 (28)	5 (20)	1 (4)	1 (4)	0 (0)
cT2, n (%) n=101		39 (38,61)	35 (34,65)	19 (18,81)	2 (1,98)	3 (2,97)	3 (2,97)
cT3, n (%) n=28		10 (35,71)	10 (35,71)	5 (17,86)	3 (10,71)	0 (0)	0 (0)
cT4, n (%) n=38		8 (21,05)	13 (34,21)	8 (21,05)	7 (18,42)	2 (5,26)	0 (0)

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların NAKT öncesi cT evre dağılımları ve NAKT sonrası pT evre dağılımlarının değişimlerini Tablo 4.7’de gösterilmektedir.

Tablo 4.8. Hastalarda NAKT Sonrası N evresi Değişimi

Parametreler	Post - NAKT					
	Pre - NAKT	pN0	pN1	pN2	pN3	nmic
cN0, n (%) n=33		21(63,64)	10(30,30)	1(3,03)	1(3,03)	0 (0)
cN1, n (%) n=92		57(61,96)	20(21,74)	10(10,87)	4(4,35)	1(1,09)
cN2, n (%) n=35		20 (51,14)	6(17,14)	7(20,0)	2 (5,71)	0 (0)
cN3, n (%) n=30		11(36,67)	11(36,67)	4(13,33)	4(13,33)	0 (0)
cNX, n (%) n=2		1(50)	0 (0)	1(50)	0 (0)	0 (0)

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların NAKT öncesi cN evre dağılımları ve NAKT sonrası pN evre dağılımlarının değişimleri Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.9.Hastaların NAKT Sırasında Hematolojik Toksikite Sonuçlarının Pre-PNİ Durumuna Göre Karşılaştırması

Değişkenler	Düşük Pre NAKT PNİ	Yüksek Pre NAKT PNİ	p
Anemi			
Grade0	30 (47,6)	33 (52,4)	0,302
Grade1	53 (54,6)	44 (45,4)	
Grade2	13 (65)	7 (35)	
Grade3	8 (72,7)	3 (27,3)	
Grade4	--	--	
Nötropeni			
Grade0	60 (53,6)	52 (46,4)	0,572
Grade1	6 (37,5)	10 (62,5)	
Grade2	11 (57,9)	8 (42,1)	
Grade3	14 (63,6)	8 (36,4)	
Grade4	13 (59,1)	9 (40,9)	
Trombositopeni			
Grade0	100 (54,6)	83 (45,4)	0,739
Grade1	-	-	
Grade2	2 (66,7)	1 (33,3)	
Grade3	2 (40)	3 (60)	
Grade4	-	-	

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test

Tablo 4.9’da hastaların NAKT aldığı süre boyunca anemi, nötropeni ve trombositopeni sonuçları pre NAKT PNİ gruplarına göre karşılaştırılmalı analizinde elde edilen p değerleri 0,05’ten büyük olduğundan, satırda bulunan değişkenlere ait gruplar ile pre NAKT PNİ düşük ve yüksek grupları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.10. Hastaların NAKT Sırasında Hematolojik Sonuçlarının Post-PNİ Durumuna Göre Karşılaştırması

Değişkenler	Düşük Post NAKT PNİ	Yüksek Post NAKT PNİ	p
Anemi			
Grade0	54 (85,7)	9 (14,3)	0,406
Grade1	87 (89,7)	10(10,3)	
Grade2	19 (95)	1 (5)	
Grade3	11 (100)	-	
Grade4	-	-	
Nötropeni			
Grade0	105 (93,8)	7 (6,3)	0,002*
Grade1	10 (62,5)	6 (37,5)	
Grade2	18 (94,7)	1 (5,3)	
Grade3	18 (81,8)	4 (18,2)	
Grade4	20 (90,9)	2 (9,1)	
Trombositopeni			
Grade0	163 (89,1)	20(10,9)	0,614
Grade1	-	-	
Grade2	3 (100)	-	
Grade3	5 (100)	-	
Grade4	-	-	

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test

Tablo 4.10'da hastaların NAKT aldığı süre boyunca anemi ve trombositopeni sonuçları ile post NAKT PNİ gruplarına göre karşılaştırılmalı analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Düşük post NAKT PNİ grubunda nötropeni görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki vardır. (p=0,002).

Tablo 4.11. Hastaların NAKT Sırasında Hematolojik Sonuçlarının Δ PNİ Durumuna Göre Karşılaştırması

Değişkenler	Düşük ΔPNİ	Yüksek ΔPNİ	p
Anemi			
Grade0	57 (89,1)	7 (10,9)	0,632
Grade1	87 (91,6)	8 (8,4)	
Grade2	19 (95)	1 (5)	
Grade3	9 (81,8)	2 (18,2)	
Grade4	-	-	
Nötropeni			
Grade0	102 (91,9)	9 (8,1)	0,232
Grade1	15 (93,8)	1 (6,3)	
Grade2	17 (89,5)	2 (10,5)	
Grade3	21 (95,5)	1 (4,5)	
Grade4	17 (77,3)	5 (22,7)	
Trombositopeni			
Grade0	165 (90,7)	17 (9,3)	0,284
Grade1	-	-	
Grade2	2 (66,7)	1 (33,3)	
Grade3	5 (100)	0 (0)	
Grade4	-	-	

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test

Tablo 4.11’de hematolojik toksisiteler gradelerine göre sınıflandırılarak ayrılmış olup Δ PNİ düşük ve yüksek grupları arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.12’de NAKT’den önce (pre NAKT) ve NAKT’de sonra (post NAKT) sonra ölçülen laboratuvar sonuçları karşılaştırılmıştır. Trombosit ortalamaları arasında fark yokken ($p=0,390$) diğer değişkenlere (monosit, hemoglobin, albümin ve CRP) ait ortalamalar arasında NAKT öncesi ve sonrası için farklılıklar vardır ($p<0,05$). Albümin ortalaması dışında diğer laboratuvar sonuçlarına ait pre NAKT ortalamaları post NAKT ortalamalarından daha yüksektir. Albüminin post NAKT ortalaması pre NAKT ortalamasına göre daha fazladır.

Tablo 4.12. Hastaların NAKT Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Sonuçları Karşılaştırması

Lab. Sonuçları	Pre-NAKT	Post-NAKT	p
Lökosit	8,05±2,44	6,55±6,75	0,000
Nötrofil	5,07±2,04	4,16±6,30	0,000
Lenfosit	0,49±0,19	0,47±0,21	0,000
Monosit	12,83±1,35	11,30±1,22	0,030
Hemoglobin	295,73±81,22	281,32±91,70	0,000
Trombosit	4,52±0,31	4,21±0,36	0,390
Albumin	1,13±3,12	1,90±4,06	0,000
CRP	45,26±0,09	42,14±3,61	0,000

Bulgular ort±SS gösterilmiştir. Wilcoxon Testi

Tablo 4.13'te Pre NAKT PNİ ve ΔPNİ gruplarının NAKT öncesi laboratuvar sonuçları ile karşılaştırması yapılmıştır. Hemoglobin (HGB) ve albümin pre NAKT PNİ düşük ve yüksek grupları arasında anlamlı farklar vardır. (p<0,05) HGB ve albüminin her ikisinde de yüksek PNİ grubunda ortalamanın daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde ΔPNİ için HGB ve albümin ortalamaları arasında farklar anlamlıdır ve yüksek ΔPNİ grubuna ait HGB ve albümin ortalamaları düşük ΔPNİ grubuna göre daha yüksektir (p<0,05).

Tablo 4.13. Pre-PNİ ve PNİ Değişimi Gruplarında NAKT Öncesi Laboratuvar Sonuçları Karşılaştırması

	Pre-PNİ		p	ΔPNİ		p
	Yüksek	Düşük		Yüksek	Düşük	
HGB	13,05±1,29	12,63±1,38	0,020	13,42±1,01	12,77±1,37	0,049
Lökosit	8,09±2,29	7,99±2,58	0,457	8,42±2,19	8,00±2,47	0,278
PLT	292,22±75,65	298,98±86,17	0,890	303,11±77,41	295,40±82,15	0,789
Nötrofil	5,05±1,71	5,07±2,28	0,402	5,59±1,59	5,01±2,07	0,085
Lenfosit	2,35±0,76	2,12±0,72	0,074	2,34±0,65	2,21±0,76	0,357
Monosit	0,50±0,17	0,49±0,20	0,402	0,50±0,16	0,49±0,19	0,722
Albumin	4,77±0,20	4,32±0,22	0,000	4,90±0,34	4,48±0,27	0,000
CRP	0,94±2,05	1,29±3,80	0,951	1,95±3,61	1,05±3,07	0,279

Bulgular ort±SS ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test

Tablo 4.14. Post-PNİ ve PNİ Değişimi Gruplarında NAKT Sonrası Laboratuvar Sonuçları Karşılaştırması

	Post-PNİ		p	ΔPNİ		p
	Yüksek	Düşük		Yüksek	Düşük	
Hemoglobin	11,99±0,82	11,21±1,12	0,278	11,41±1,33	11,29±1,10	0,907
Lökosit	6,11±2,68	6,58±7,10	0,085	6,60±2,23	6,57±7,10	0,231
Trombosit	288,15±87,43	280,45±92,66	0,357	283,61±137,73	281,95±85,99	0,801
Nötrofil	3,80±2,15	4,18±6,64	0,722	4,13±1,93	4,183±6,63	0,218
Lenfosit	1,60±0,65	1,53±0,61	0,049	1,73±0,80	1,52±0,60	0,266
Monosit	0,44±0,25	0,48±0,20	0,789	0,57±0,20	0,46±0,21	0,025
Albumin	4,77±0,10	4,15±0,32	0,000	3,81±0,44	4,26±0,33	0,000
CRP	1,90±4,10	1,87±4,06	0,279	3,21±6,55	1,78±3,73	0,980

Bulgular ort±SS ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test

Tablo 4.14'te Post-PNİ ve PNİ değişimi gruplarında NAKT sonrası laboratuvar sonuçları karşılaştırılmıştır. Lenfosit ve albüminin post PNİ düşük ve yüksek grupları arasında anlamlı farklar vardır. (sırasıyla p=0,049; p=0,00) Her ikisinde de yüksek pre PNİ ortalamaları düşük olana göre daha fazladır. ΔPNİ için ise yüksek ve düşük gruplara göre monosit ve albümin ortalamaları arasında farklar anlamlıdır (p=0,025 ve p=0,00). Yüksek ΔPNİ grubunda monosit ortalaması düşük ΔPNİ grubuna göre daha fazla iken, yüksek ΔPNİ grubuna ait albümin ortalaması düşük ΔPNİ grubuna göre daha azdır (p=0,025 ve p=0,00).

Tablo 4.15. ΔPNİ, Pre NAKT PNİ ve Post NAKT PNİ Gruplarında Patolojik Tam Yanıt ve Nüks Durumu İlişkisi

	ΔPNİ		p	Pre-PNİ		p	Post-PNİ		p
	Düşük	Yüksek		Yüksek	Düşük		Yüksek	Düşük	
Patolojik Tam Yanıt									
Var	57 (89,1)	7 (10,9)	0,401	34 (51,5)	32 (48,5)	0,330	60 (90,9)	6 (9,1)	0,427
Yok	115 (91,3)	11 (8,7)		70 (56)	55 (44)		111 (88,8)	14 (11,2)	
Nüks Durumu									
Var	25 (89,3)	3 (10,7)	0,514	14 (51,9)	13 (48,1)	0,465	23 (82,1)	5 (17,9)	0,147
Yok	147 (90,7)	15 (9,3)		90 (54,9)	74 (45,1)		148 (90,8)	15 (9,2)	

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 4.15'te verilen Δ PNİ, pre NAKT PNİ ve post NAKT PNİ ile patolojik tam yanıt ve nüks durumu ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı değildir (p değerleri>0,05).

Tablo 4.16. Patolojik Yanıt Gruplarında NAKT Öncesi Klinik Özellikler

Parametreler (n=192)	Patolojik Tam Yanıt Yok (n=126)	Patolojik Tam Yanıt Var (n=66)	p
Yaş,yıl			
Ortanca (min-maks)	48 (25-74)	46 (24-75)	0,723
Tanıda Menopoz Durumu n (%)			
Premenopoz	61 (59,8)	41 (40,2)	0,049
Postmenopoz	65 (72,2)	25 (27,8)	
Tanıda Aksilla Durumu n (%)			
Negatif	17 (56,7)	13 (43,3)	0,179
Pozitif	109 (67,3)	53 (32,7)	
Klinik Evre			
Evre 2A	1 (33,3)	2 (66,7)	0,048
Evre 2B	21 (61,8)	13 (38,2)	
Evre 3A	30 (53,6)	26 (46,4)	
Evre 3B	26 (66,7)	13 (33,3)	
Evre 3C	26 (66,7)	5 (16,1)	
Moleküler Subtip n(%)			
Luminal A	36 (73,5)	13 (26,5)	0,027
Luminal B	58 (69,9)	25 (30,1)	
HER2+	16 (44,4)	20 (55,6)	
Triple Negatif	16 (66,7)	8 (33,3)	
Nüks Durumu, n(%)			
Var	104 (63,4)	60 (36,6)	0,087
Yok	22 (78,6)	6 (21,4)	
Sağ Kalım Durumu, n(%)			
Sağ	112 (63,3)	65 (36,7)	0,013
Exitus	14 (93,3)	1 (6,7)	

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 4.16’da patolojik yanıtın varlığına göre yaş, tanıda aksilla tutulumu ve nüks durumu arasında bir ilişki bulunmazken (p değerleri>0,05); menopoz durumu, klinik evre, sağ kalım durumu ve moleküler subtip ile ilişkileri anlamlıdır (p değerleri<0,05). Postmenopoz döneminde meme kanseri hastalarında NAKT’ye verilen patolojik tam yanıtın daha az olduğu görülmektedir (p=0,049). Evre 2A hastalarda patolojik tam yanıtı hastaların diğer evrelere göre yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,048). Hastalar moleküler subtiplerine göre sınıflandırıldığında Her2+ olan grupta patolojik tam yanıtı olan hasta oranının diğerlerinden fazla olduğu görülmektedir (p=0,027). Exitus olan hastalarda patolojik tam yanıtı olma durumunun sağ olanlara göre yüksek olduğu anlaşılmıştır (p=0,013).

4.3. Hastalıksız Sağkalım Sonuçları

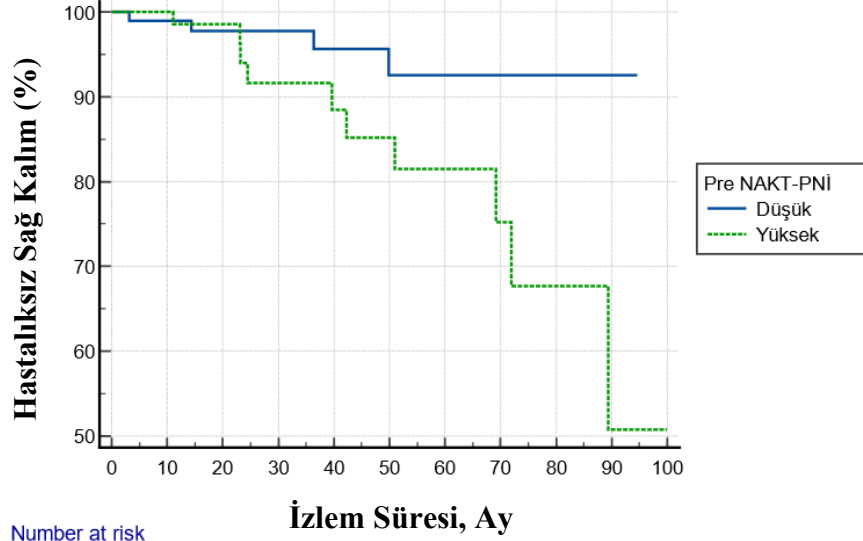
Çalışmaya katılan 192 hastanın ortalama izlem süresi 40,96 ay, medyan sağkalım süresi 25,5 ay olarak bulunmuştur.

Hastalıksız sağ kalımı etkileyen faktörler tek değişkenli olarak Cox Regresyon modeli uygulandığında Δ PNI ve nüks değişkenine ait no HR değeri anlamlı çıkmaktadır (p değerleri<0,05). Bu değişkenlerin hepsi Cox Regresyon modeline dahil edildiğinde ise sadece nüksün olmadığı referans grubuna göre nüksün varlığı farklılık göstermiştir. Buna göre nüks olan hastaların mortalite riski artmaktadır.

Tablo 4.17.Hastaliksız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişkenler	HR (%95 CI)	p değeri	HR (%95 CI)	p değeri
Yaşı	0,965 (0,912-1,022)	0,221	-	-
Neoadjuvan tedavi yanıtı				
Tam yanıt var	0,031(0-6,16)	0,198	-	-
Tam yanıt yok	Referans	-	-	-
Neoadjuvan tedavisi				
AC/T	568,441	0,956	-	-
AC/T+Karboplatin	1735,06	0,949	-	-
T+Karboplatin	0,939	0,999	-	-
AC	0,987	0,999	-	-
CAF/T	1,012	0,999	-	-
Taksan Grubu	Referans	-	-	-
Moleküler Subtip				
Luminal A	2,646 (0,322-21,75)	0,365	-	-
Luminal B	1,40 (0,165-11,71)	0,763	-	-
HER2 +	0,785 (0,049-12,57)	0,864	-	-
Triple Negatif	Referans	-	-	-
Düşük Pre- PNI	2,92 (0,90-9,46)	0,073	-	-
Düşük Post-PNI	2,06 (0,63-6,74)	0,229	-	-
Düşük ΔPNI	3,85 (1,03-14,29)	0,044	0,787 (0,113-5,47)	0,808
ΔAlbumin	0,977 (0,237-4,02)	0,974	-	-
Nüks				
Var	60,70 (7,98-461,99)	0,000	68,42 (54,20-459,7)	0,000
Yok	Referans	-	-	-
Lenfosit	1,37 (0,60-3,16)	0,465	-	-
Albumin	1,527 (0,369-6,31)	0,559	-	-
CRP	0,802 (0,392-1,64)	0,547	-	-
Anemi	1,064 (0,363-3,12)	0,910	-	-
Nötropeni	1,075 (0,775-1,49)	0,666	-	-
Trombositopeni	1,332 (0,656-2,705)	0,428	-	-

Tek değişkenli analizde p<0,1 olan faktörler çok değişkenli modele dahil edilmiştir.



Number at risk

Group: Düşük

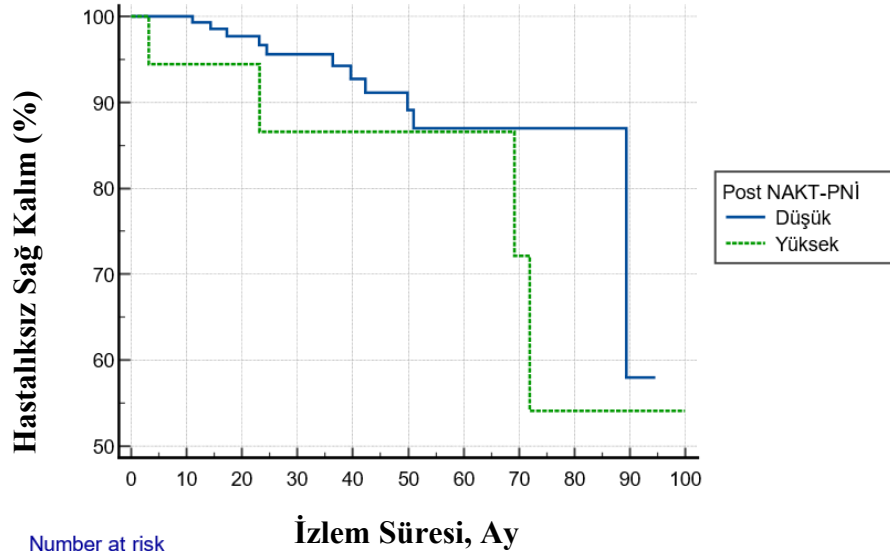
103	88	70	56	42	30	21	8	4	1	0
-----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

Group: Yüksek

85	73	49	37	27	23	17	12	7	2	0
----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

Şekil 4.1. Pre NAKT-PNİ Gruplarına Göre Hastaliksız Sağ Kalım Analizi

Kaplan Meier eğrilerine göre düşük ve yüksek pre NAKT PNİ değerlerine göre hastaliksız sağ kalımları arasında fark yoktur (log rank testi p değeri $0,0614 > 0,05$). Buna rağmen p değerinin $0,05$ 'e çok yakın olduğu görülmekte olup $0,10$ 'luk bir değerle sağkalımları arasında fark olduğu görülmektedir.



Number at risk

Group: Düşük

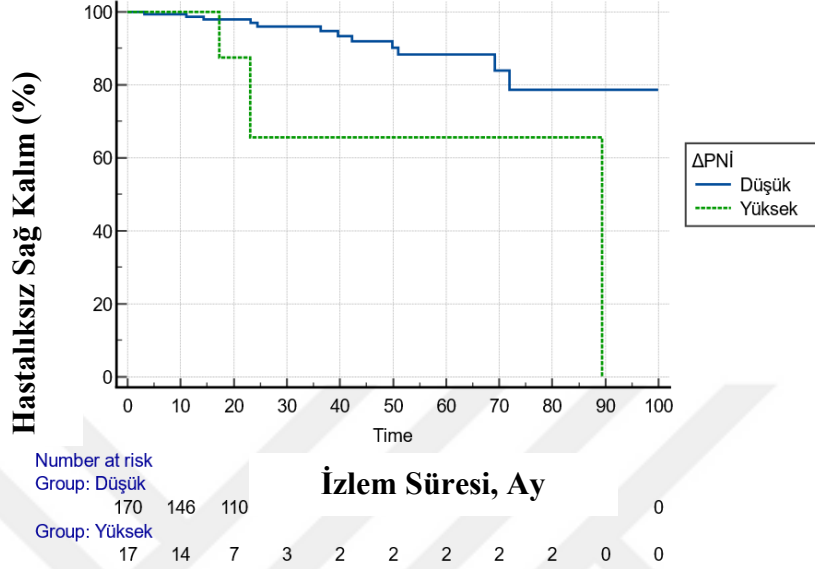
168	147	107	84	60	44	31	15	8	1	0
-----	-----	-----	----	----	----	----	----	---	---	---

Group: Yüksek

20	14	12	9	9	9	7	5	3	2	0
----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---

Şekil 4.2. Post NAKT-PNİ Gruplarına Göre Hastaliksız Sağ Kalım Analizi

Şekil 4.2’de gösterildiği üzere Kaplan Meier eğrilerine göre düşük ve yüksek post-PNİ değerlerine göre hastaliksız sağ kalımları arasında anlamlı fark yoktur (log rank testi p değeri 0,2207>0,05). Ancak düşük post-PNİ olan grubun survival olasılığı daha düşüktür.



Şekil 4.3. ΔPNİ Gruplarına Göre Hastaliksız Sağ Kalım Analizi

Kaplan Meier eğrilerine göre düşük ΔPNİ olan hastaların hastaliksız sağ kalım süresi yüksek olanlara göre oldukça yüksektir ve arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri=0,0315 (logrank test). HR: 9,85 %95 güven aralığı (1,23; 79,21).

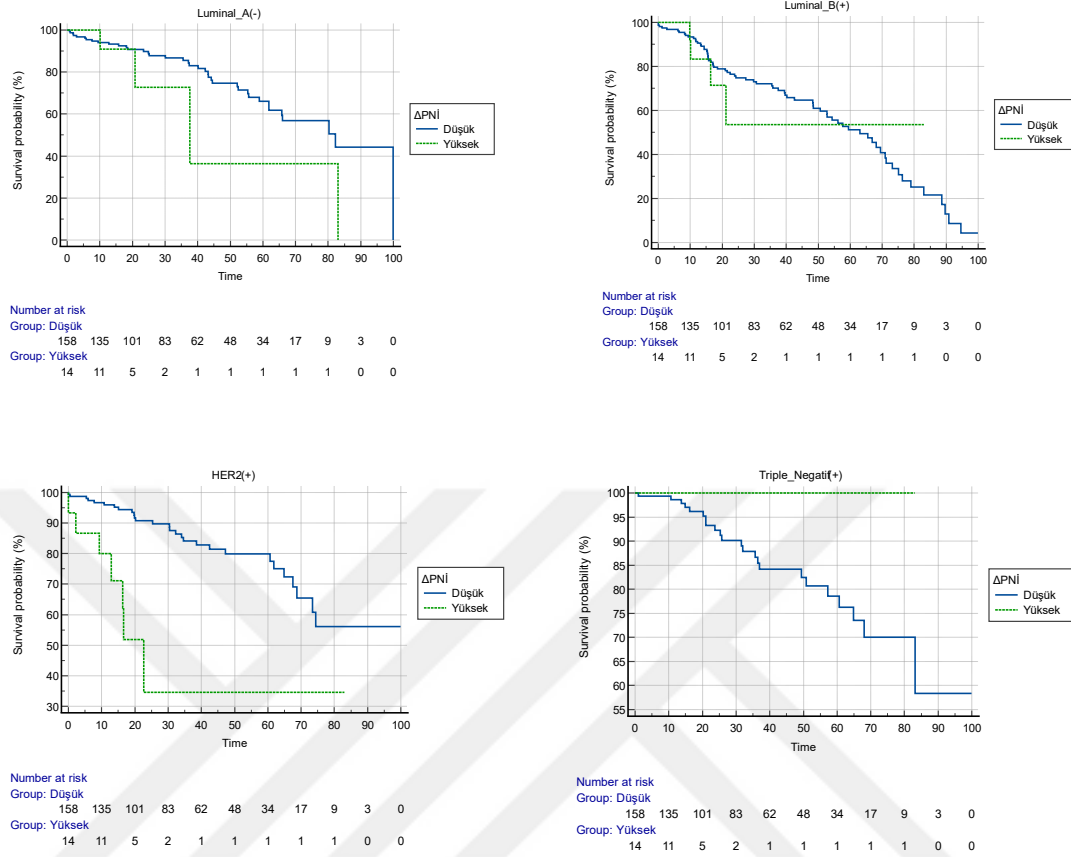
P değeri 0,05’ten küçük olduğundan ΔPNİ farkının düşük veya yüksek olması survival oranını değiştirmektedir. Yüksek ΔPNİ grubunun sağkalımının daha az olduğu görülmektedir.

Tablo 4.18. Hastaliksız Sağkalımı Belirlemede ΔPNİ Cox Regresyon Modeli

Değişken	Model Katsayısı	SE	Wald	df	p değeri	Exp(B)
ΔPNİ	-1,35	0,67	4,04	1	0,044	0,260

Kaplan Meier sonuçlarına göre ΔPNİ sonucunun neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarında hastaliksız sağ kalım üzerinde belirleyici olduğu bulunmuştur. ΔPNİ değişkeni ile Cox Regresyon Modeli yapıldığında elde edilen tablo 4.18’de sonuçlara göre, ΔPNİ modeldeki katsayısı negatif olduğu görülmektedir. Buna göre pre ile post PNİ değerleri yüksekten düşüğe geçerken hastaların ölüm riskinin

yükseldiği, 1 birimlik azalmanın hastalarda ölüm riskini %26 arttırdığı (odds oranı) görülmektedir.



Şekil 4.5. Moleküler Subtiplerin ΔPNI Gruplarına Göre Hastaliksız Sağ Kalım Sonuçları

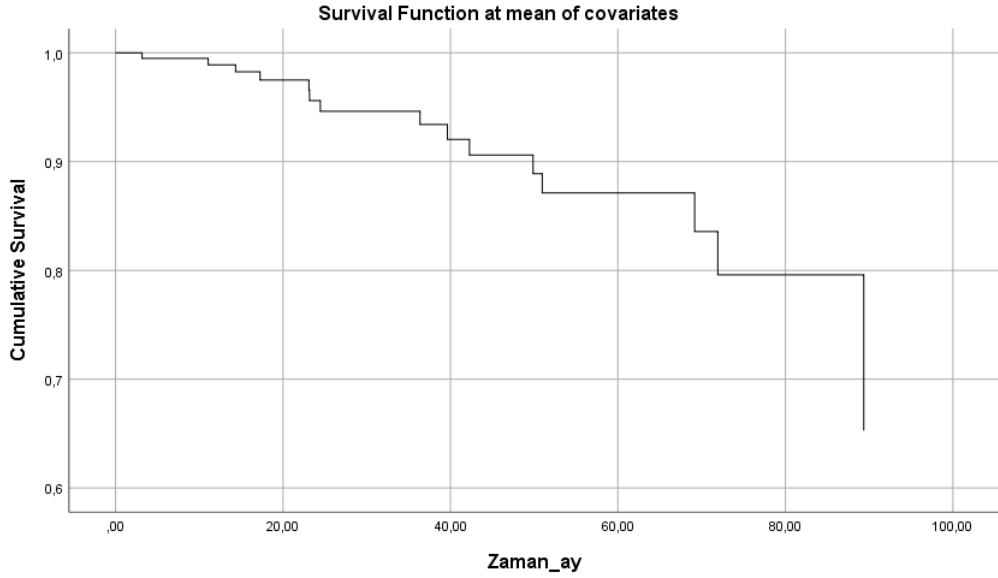
Luminal A için (Düşük ΔPNI n=43; Yüksek ΔPNI n=5) $p = 0,126$ HR (Hazard Ratio) :2,42; %95 güven aralığı (0,78; 7,51). p değeri 0,05'ten büyük olduğundan luminal A olan hastalarda ΔPNI skorunun düşük veya yüksek olması survival oranını değiştirmemektedir.

Luminal B (Düşük ΔPNI n=76; Yüksek ΔPNI n=5) $p = 0,830$; HR: 1,19; %95 güven aralığı (0,386; 3,25). P değeri 0,05'ten büyük olduğundan luminal B olan hastalarda ΔPNI skorunun düşük veya yüksek olması sağkalım oranını değiştirmemektedir.

HER2+ (Düşük ΔPNI n=29; Yüksek ΔPNI n=7) $p = 0,0001$; HR: 22,49; %95 güven aralığı (4,95; 102,24) p değeri 0,05'ten küçük olduğundan HER2+ meme kanseri hastalarında ΔPNI skorunun düşük veya yüksek olması survival oranını değiştirmektedir. Yüksek olanların hastaliksız sağkalım oranının düşük olduğu görülmektedir.

Triple Negatif (Düşük Δ PNİ n=24; Yüksek Δ PNİ n=0) Burada triple negatif meme kanseri olan hastaların hiçbirinde yüksek Δ PNİ görünmediğinden HR oranı hesaplanmamıştır. Düşük olanlar için survival oranının hızlı şekilde azaldığı anlaşılmaktadır.

Şekil 4.4'te gösterildiği üzere sağkalım grafiğine göre, Δ PNİ değişkeni azaldıkça yaklaşık 90 aylık periyotta hayatta kalma %63,3'e kadar düşmektedir.



Şekil 4.5. Δ PNİ'ye Göre Hastalısız Sağkalım

Tablo 4.16'da verilen Wilcoxon İşaret Testi sonucuna göre pre NAKT PNİ ile post NAKT PNİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p değeri<0,05). Hastalara ait post NAKT PNİ skoru ortalaması pre NAKT PNİ ortalamasına göre daha yüksektir.

Tablo 4.19. Pre NAKT PNİ ve Post NAKT PNİ Arasındaki İlişki

	Pre NAKT PNİ	Post NAKT PNİ	p
Ortalama±ss	45,26±3,09	42,12±3,61	0,000

Bulgular ort±SS ile gösterilmiştir. Wilcoxon Testi

Pre NAKT PNİ ile post NAKT PNİ arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan Fisher'in Tam Test sonucuna göre, pre ile post PNİ sınıfları olan düşük ve yüksek arasında anlamlı ilişki vardır (p değeri<0,05). Tablo 4.20.'de gösterilen düşük pre NAKT PNİ skoruna sahip olan hastaların çok büyük kısmının yine düşük post NAKT PNİ skoru aldıkları ve yüksek pre NAKT PNİ değerine sahip olan hastaların düşük post PNİ değerine geçme oranının da önemli şekilde yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 4.20. Pre NAKT PNİ ve Post NAKT PNİ Grupları Arasında İlişki

		Post NAKT PNİ, n (%)		
		Düşük	Yüksek	p
Pre NAKT PNİ, n (%)	Düşük	99 (95,2)	5 (4,8)	0,005
	Yüksek	71 (82,6)	15 (17,4)	

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Fisher's Exact test.

Tablo 4.21. Hastalısız Sağkalımı Belirlemede Pre NAKT PNİ, Post NAKT PNİ ve ΔPNİ için ROC Analizleri Sonuçları

Değişken	AUC (%95 GA)	P değeri	Kesim noktası	Duyarlılık	Seçicilik
Pre PNİ	0,594 (0,521-0,664)	0,166	≤45,6	73,33	56,50
Post PNİ	0,542 (0,468-0,614)	0,634	≤46,51	26,67	90,96
ΔPNİ	0,503 (0,430-0,576)	0,96	≥7,60	80	8,47

Elde edilen ROC Analizleri sonuçlarına göre AUC (eğri altında kalan alan) büyüklüğü anlamlı şekilde yeteri kadar büyük değildir (p değerleri>0,05). Ancak kesim noktalarına, duyarlılık ve seçicilik oranlarına göre, pre PNİ testi doğru ise, yani 45,6'dan küçük ise, mortalite oranının yükseldiği (%73,33) görülmektedir. Post PNİ testi doğru değilse, yani 46,51'den büyük ise, hastanın hayatta kalma şansı yükselmektedir (%90,96). ΔPNİ testi doğru ise, yani 7,60'dan büyük ise mortalite oranının yükseldiği (%80) anlaşılmaktadır.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, meme hücrelerinin anormal ve kontrolsüz proliferasyonu sonucu gelişen, çeşitli alt tiplerden oluşan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 verilerine göre meme kanseri dünyada en sık görülen kanserdir. (Cao ve ark., 2021). Meme kanserinde hastalığın prognozunu ve sağkalımını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden yaş, cinsiyet, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, ER ve PR reseptör durumu, ki67 indeksi sayılabilir. Son beş yılda 7,8 milyon kanser tanısı almış kadın bulunmaktadır. Ülkemizde 2018 yılı Türkiye Kanser İstatistiklerine göre kadınlarda görülen en sık kanser türü meme kanseridir (Cao ve ark., 2021). Çalışmamızda dahil edilen tüm hasta grubu kadın cinsiyetten oluşmaktadır.

Meme kanserinde yaşın prognostik etkisini araştıran çalışmalarda 35 yaşın altında ve 65 yaşın üstündeki hastalarda prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir (Cianfrocca ve Goldstein, 2004; Eaker ve ark., 2006). Ülkemizde 5000 meme kanseri hastası üzerinde yapılan çalışmada hastaların medyan yaşı 45 bulunmuştur (Eroğlu ve ark.,2010). NAKT alan meme kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 51.2 ± 10.4 , daha geniş çaplı yapılan bir diğer çalışmada ise yaş ortalaması 47 olarak bulunmuştur (Chen ve ark., 2021; Oba ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların yaş ortalaması $48,81 \pm 10,37$ 'dir. Çalışmamızda Kaplan Meier sağkalım analizinde yaş anlamlı bir faktör olarak bulunmamıştır.

Hastaların tanı anındaki evresi hastalığın tedavi için yol haritası oluşturmak, prognozu öngörmek açısından oldukça kritiktir. Neoadjuvan kemoterapi genellikle lokal ileri evre meme kanseri hastalarında tercih edilen bir tedavi yöntemi olduğundan çalışmamızdaki hastalar AJCC 8. Baskı TNM evreleme kılavuzuna göre klinik evrelemede Evre I,II ve III hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamızda Evre 2A hastalarda patolojik tam yanıtın diğer evrelere göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu görülmüştür. Tek değişkenli yapılan analizde hastalığın evresi ile hastalısız sağkalım arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonucun yorumlanmasında çalışmamıza sadece lokal ileri evre neoadjuvan kemoterapi tedavi alan meme kanseri hastalarının dahil edilmesi kriteri dikkate alınmalıdır.

Moleküler alt tip sınıflamasına göre çalışmamızda hastalar temel olarak ER, PR, HER2 reseptör durumu ve ki67 indeksine göre 4 alt tipe ayrıldı. Luminal A, Luminal B, HER2 zengin tip ve Triple Negatif meme kanseri olarak gruplandırıldı. NAKT sonrası patolojik tam yanıt üzerine etki eden faktörlerin incelendiği bir araştırmada 183 meme kanseri hastası dahil edilmiş ve %47'sinde patolojik tam yanıt elde edilmiştir. Luminal B meme kanseri hastalarında patolojik tam yanıt şansı daha düşük bulunmuştur, HER 2+ alt tipte ise en yüksek patolojik tam yanıt oranı görülmüştür (Müller ve ark., 2021). Von Minckwitz ve arkadaşları ve Harbeck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda HER 2 pozitif tümörlerin, hormon reseptör durumu negatif olduğunda NAKT'ye özellikle iyi yanıt verdiğini gözlemlemiştir (Von Minckwitz ve ark., 2012; Harbeck ve ark., 2017) Bizim çalışmamızda da bu çalışmalar ile benzer olarak HER2+ meme kanseri grubunda patolojik tam yanıt olan hasta oranının diğerlerinden anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi olarak hedefe yönelik HER2 tedavi ajanlarının kullanımı olabileceği düşüncesindeyiz.

Hastanın beslenme durumunun saptanması için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunların arasında biyokimyasal ve laboratuvar testleri yer almaktadır. Serum proteinlerinin ana bileşenlerinden biri olan albümin sistemik inflamasyon gelişiminde rol oynadığı kanıtlanmıştır ve kanser hastalarında beslenme durumunu ve hastalık şiddetini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Li ve ark.,2023). Fizyolojik stres, metabolizmanın artması ve bazı malign tümörlerde albümin katabolizması artmaktadır. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde yetişkin bireylerde <3.0 g/100mL serum albüminin yetersiz düzeyde olduğunu göstermektedir (Baysal ve ark., 2014). Düşük albümin seviyesi genellikle birçok kanser türünde yüksek mortalite ve nüks oranları ile ilişkili bulunmuştur (Ikeda ve ark., 2017; L i ve ark., 2015). Ülkemizde Oymak ve arkadaşları tarafından yapılan kemoradyoterapi ile tedavi edilen 139 serviks kanseri hastanın dahil edildiği bir çalışmada serum albüminin anlamlı bir prognostik gösterge olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Oymak ve ark.,2023). Bizim çalışmamızda da serum albüminin tek değişkenli cox regresyon analizinde hastaliksız sağkalım için prognostik bir gösterge olmadığı görülmüştür. NAKT öncesi ve sonrası için yapılan analizde albümin değerinin NAKT sonrası yüksek olduğu görülse de iki durumda da ortalamaları normalin çok altında kalmıştır.

Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNİ) kanser hastaları başta olmak üzere hastanede yatan hastalar için kullanılan, basit ve hesaplaması pratik olan beslenme durumunu gösteren bir değerlendirme ölçütüdür. PNİ ile ilgili yapılan ilk çalışma Onodera ve arkadaşları tarafından 1984 yılında yapılmıştır. Çalışmaya son dönem kolorektal kanser hastaları dahil edilmiştir. Onodera'nın çalışmasında PNİ preoperatif risk faktörü ve kolorektal kanserde cerrahi endikasyonun belirleyicisi olarak tanımlanmıştır (Onodera ve ark., 1984). PNİ için belirli bir kesme noktası olmamakla birlikte Onodera makalesinde <40, 40-45 ve >45 olarak üç gruba ayırmıştır. PNİ 40'ın altında ve toplam lenfosit sayısı 1.000/mm³'ün altında kalırsa, hastaların iki ay içinde ölüm riskinin yüksek olduğu bulunmuştur. PNİ skoru >45 olduğunda güvenle kullanılabilmesi ancak 40-45 arasında operasyonun kontraendike olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda NAKT'den önce (Pre NAKT PNİ), NAKT'den sonra (Post NAKT PNİ) ve PNİ skorları arasındaki fark (Δ PNİ, Pre-Post) için yapılan ROC analizinde belirlenen kesme noktasına göre düşük ve yüksek olarak gruplandırıldı. Kesme noktaları Pre NAKT PNİ için 45,6; Post NAKT PNİ için 46,51; Δ PNİ için 7,60 olarak analiz edildi. Hastalar; düşük Pre NAKT PNİ (\leq 45,60), yüksek Pre NAKT PNİ (>45,60) ve düşük Post NAKT PNİ (\leq 46,51), yüksek Post NAKT PNİ (>46,51) olarak gruplara ayrıldı. Ayrıca düşük Δ PNİ (\leq 7,60), yüksek Δ PNİ (>7,60) gruplarına ayrıldı.

Yapılan araştırmalarda preoperatif PNİ'nin düşük olması mide, kolorektal, akciğer, pankreas ve renal hücreli kanser dahil olmak üzere çeşitli malign tümörleri olan hastalarda hem postoperatif komplikasyonlar için bir risk faktörü hem de kötü prognoz için bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (Oba ve ark.,2020). Yang ve arkadaşlarının 3396 mide kanseri hastasını dahil ettiği güncel meta-analiz çalışmasında düşük PNİ'nin postoperatif komplikasyonlar ile anlamlı bir ilişkisi olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada düşük PNİ'nin kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Yang ve ark., 2016).

Shoji ve arkadaşlarının küçük hücre dışı akciğer kanserinde preoperatif PNİ'nin cerrahi sonrası nüks için prediktif bir faktör olduğu bulunmuştur. 141 küçük hücre dışı akciğer kanseri hastasının dahil edildiği retrospektif çalışmada düşük PNİ skoruna sahip hasta grubunda anlamlı düzeyde daha kısa nüksüz sağkalım görülmüştür (Shoji ve ark., 2016).

Zhang ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı güncel meta-analiz çalışmasında PNİ'nin meme kanserinde cerrahiye dayalı sistematik tedavi sonrası izlemde

prognostik değeri analiz edilmiştir. Toplamda 7 çalışmanın dahil edildiği araştırmada tedaviden önce yüksek PNI skoruna sahip hastalar daha iyi genel sağkalım göstermiştir. Hastalısız sağkalım açısından yüksek ve düşük PNI grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Moleküler alt tiplerine göre analiz yapıldığında ise genel sağkalım için tüm alt tiplerde yüksek PNI'nin düşük PNI'ye göre cerrahi sonrası için hayatta kalmanın anlamlı oranda uzun olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Hastalısız sağkalım için NAKT uygulanan hastaların da dahil edildiği analizde PNI ile HSK arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür (Zhang ve ark., 2023). Bizim çalışmamızda ise Pre NAKT PNI skoru düşük grubun hastalısız sağ kalımı daha düşük seyrettiği görülse de gruplar arasında HSK için anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,00614$). Düşük Pre NAKT PNI skoruna sahip hastalarda ölüm oranı yüksek olanlara göre daha fazla olduğu görülmektedir. Yapılan birçok çalışmadan farklı olarak meme kanseri hastalarında NAKT sonrasında da ölçülen Post NAKT PNI skoruna ve Δ PNI'ye göre patolojik tam yanıt (PTY) ve HSK analizleri yapılmıştır.

Kanser hastalarında Δ PNI'nin prognostik önemini gösteren çalışmalar meme, mide, akciğer, pankreas kanserleri, kolorektal kanser ve hepatoselüler karsinoma üzerinde yapılmıştır (Peng ve ark.,2016; Oh ve ark.,2019; Kim ve ark.,2020; Oba ve ark.,2020; Chen ve ark.,2022; Fang ve ark.,2022; Cheng ve ark.,2023; Zhang ve ark.,2024).

Neoadjuvan kemoterapiyi takiben rezekte edilen pankreatik duktal adenokarsinom hastalarının retrospektif analizinde yüksek Δ PNI ($\geq -1,94$) ve düşük Δ PNI ($< -1,94$) karşılaştırıldığında yüksek Δ PNI grubunda daha uzun genel sağkalım olduğu, hastalısız sağkalım için bir fark olmadığı görülmüştür. Çok değişkenli analizde Δ PNI'nin genel sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olduğu ancak hastalısız sağkalım için sonucun anlamlı olmadığı ortaya çıkmıştır.

Oba ve arkadaşlarının retrospektif ve tek merkezli yaptıkları çalışmada 191 NAKT alan meme kanseri hastası dahil edilmiştir. Hastaların NAKT öncesi ve sonrası PNI ölçümü alınmış ve Δ PNI skorunun hastalısız sağkalım analizleri yapılmıştır. Yapılan analizde yüksek Δ PNI ($>5,26$) grubu, düşük Δ PNI ($\leq 5,26$) grubuna göre daha kötü hastalısız sağkalım eğilimi göstermiş olup her bir alt tipte hasta sayısının az olması nedeniyle farklar anlamlı bulunmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla yüksek Δ PNI'nin, NAKT alan meme kanseri hastalarında hastalısız sağkalımın güvenilir bir prognostik faktörü olduğunu gösteren ilk çalışmadır (Oba ve ark.,2020). Bizim

çalışmamızda da benzer şekilde $\Delta\text{PNİ}$ 'ye göre hastalar düşük $\Delta\text{PNİ}$ ($\leq 7,60$), yüksek $\Delta\text{PNİ}$ ($> 7,60$) olarak gruplandırılarak patolojik tam yanıt, hastalıksız sağ kalım ve hematolojik yan etkilerin ilişkisi tanımlandı. Meme kanseri hastalarında tüm moleküler alt tiplerin dahil edildiği NAKT öncesi ve sonrası PNİ skorunun hesaplanarak $\Delta\text{PNİ}$ 'nin bulunarak Kaplan Meier hastalıksız sağkalım analizi, patolojik tam yanıt ve hematolojik yan etkilerin ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma olduğu kanaatindeyiz. Oba ve ark. moleküler alt tiplerin $\Delta\text{PNİ}$ gruplarına göre HSK'ı analiz ettiklerinde düşük $\Delta\text{PNİ}$ daha kısa süre hastalıksız sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da tüm alt tipler dahil edildiğinde yüksek $\Delta\text{PNİ}$ grubunda daha düşük hastalıksız sağkalım görülmektedir. Aynı şekilde HER2 pozitif meme kanserinde yüksek $\Delta\text{PNİ}$ grubundaki hastaların hastalıksız sağkalım oranının düşük olduğu görülmektedir. Diğer moleküler alt tipler için sonuçlar anlamlı değildir. Bunun nedeni olarak hasta sayısının alt tipler için yeterli düzeyde olmaması göz önünde bulundurulmalıdır.

Liu ve arkadaşlarının mide kanseri hastaları üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada hastalar, PNİ kesme noktasına göre yüksek PNİ grubuna ($\geq 47,7$) ve düşük PNİ grubuna ($< 47,7$) ayrılmış ve adjuvan kemoterapinin ciddi toksik yan etkilerinin görülme sıklığı ve genel sağkalım süresi karşılaştırılmıştır. Düşük PNİ grubundaki hastalarda ciddi hematolojik toksik yan etkilerin görülme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür (Liu ve ark.,2021). NAKT alan 785 meme kanseri hastasının dahil edildiği bir çalışmada NAKT sonrası yaygın hematolojik gastrointestinal toksisiteler görülmüştür. Toksikite değerlendirmesinde, PNİ kesme noktası 51 alındığında anemi, lökopeni ve miyelosupresyon dışında toksisitelerde herhangi bir fark olmadığını gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda düşük post NAKT PNİ grubunda nötropeni görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki vardır. ($p=0,002$). Hastaların NAKT aldığı süre boyunca anemi, nötropeni ve trombositopeni sonuçları pre NAKT PNİ ve $\Delta\text{PNİ}$ gruplarına göre karşılaştırılmalı analizinde elde edilen p değerleri 0,05'ten büyük olduğundan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri ülkemizde ve dünyada en sık görülen kanserdir. Klinik, patolojik ve moleküler özellikleri ile biyolojik olarak farklı heterojen bir hastalık grubudur. Neoadjuvan tedavi erken evre ve lokal ileri hastalıkta, cerrahi öncesi mikrometastatik hastalık kontrolü ve primer tümör yanıtı için verilen sistematik tedavidir. Özellikle lokal ileri hastalık grubunda neoadjuvan tedavi standart hale gelmiştir. Neoadjuvan dönemde meme kanseri hastalarında beslenme durumunun saptanması, yetersizlikleri önlemek, beslenme durumunu korumak ve/veya iyileştirmek daha iyi bir prognoz sağlar.

Δ PNİ, PNİ skoruna göre daha dinamik ve güvenilir bir gösterge olduğunu düşünmekteyiz. Meme kanseri hastalarında PNİ hastaliksız sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olmasa da Δ PNİ'nin tek değişkenli analizinde sonuç anlamlı bulundu (HR: 0,787; %95 CI; 0,113-5,47; p=0,044). Düşük Δ PNİ olan grubun hastaliksız sağ kalım süresinin daha yüksek olduğu görüldü (p = 0,0315).

PNİ'nin pratik, maliyetli olmayan ve tekrarlanabilir olması dolayısıyla meme kanseri hastalarının NAKT döneminde rutin değerlendirmesine eklenmesi faydalı olacaktır. NAKT öncesi ve sonrası ölçülen PNİ sonucu elde edilen Δ PNİ için anlamlı sonuçlar elde edilmesi bu konuda önem arz etmektedir. Bu doğrultuda, PNİ skorlarındaki farklar hastalar için tedavi planlamasında yol gösterici ve prognozu öngörmede önemli olduğunu düşünmekteyiz. Hematolojik toksisiteler ile ilgili araştırmamızda sadece Post NAKT PNİ grupları arasında nötropeni görülme sıklığında anlamlı bir fark görülmüştür.

Çalışmamızda göz ardı edilemeyecek çeşitli sınırlamalar vardır. Öncelikle retrospektif bir çalışma tasarımıdır ve tek merkezde yapılmıştır. Meme kanserinin heterojen doğası sebebiyle sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilmiştir. PNİ hesaplamalarında belirgin ve kanıtlanmış bir kesme noktası bulunmadığından yapılan birçok çalışmada kesme noktaları birbirinden farklıdır. Meme kanseri hastalarında hastaliksız sağkalım için optimal bir PNİ bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olan PNİ kesme değeri kullanılarak düşük ve yüksek olarak hastaları gruplandırıldı. Kesin bir değer tanımlanmış ve doğrulanmış olsaydı çalışmaların karşılaştırması daha doğru olabilirdi. Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri

hastalarında PNI skorunun prognoza etkisi verilerin doğrulanması için çok merkezli, daha fazla hastanın dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



EKLER



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

07.03./2022

Sayı : 70904504/ 61
Konu : Kurul Kararı

Sayın
Doç.Dr.Ali Murat TATLI
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz, "Neoadjuvan Kemoterapi Alan Meme Kanseri Hastalarında Prognostik Beslenme İndeksi (PNI) ve PNI Değişiminin Prognostik Önemi" adlı çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Ardan KATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ekte Etik Kurul Kararı

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA
Tel : (242) 249 69 54
Faks : (242) 249 69 63
e-posta : etik@akdeniz.edu.tr

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2022

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Ali Murat TATLI	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nenadjuvan Kemoterapi Alan Meme Kanseri Hastalarında Prognostik Beslenme İndeksi (PNI) ve PNI Değişiminin Prognostik Önemi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:KAEK- 48	Tarih: 16.02.2022
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılacağı merkez/merkezlerden veri kullanımı için izin alındıktan sonra yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİ'NE

Çalışmanın Adı: Neoadjuvan Kemoterapi Alan Meme Kanseri Hastalarında Prognostik Beslenme İndeksi (PNI) ve PNI Değişiminin Prognostik Önemi

Yürütücü: Doç. Dr. Ali Murat Tatlı

Çalışmanın Amacı: Neoadjuvan kemoterapi cerrahi öncesi yapılan bir medikal tedavidir. Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) basit ve pratikliği nedeniyle beslenme durumunu belirlemede kanser hastalarında yaygın kullanılan bir ölçüttür. PNI değişimi ise son çalışmalarda anlamlı bulunan bir diğer göstergedir, daha güvenilir ve dinamik bir değişken olduğunu düşünüyoruz. Amacımız Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Onkoloji bölümüne başvuran ve neoadjuvan kemoterapi tedavisi almış tüm meme kanseri hastalarını neoadjuvan dönemde PNI ve PNI değişimi ile tedavi yanıtı, genel sağ kalım, hastaliksız sağ kalımı ilişkisini ve kemoterapinin neden olduğu yan etkilerle ilişkisini tanımlamaktır.

Prognostik nutrisyonel indeks skoru albümin ve total lenfosit değeriyle hesaplanan bir parametre ölçümü kolay ve maliyeti etkindir. Neoadjuvan dönemde PNI skorunun ve değişiminin meme kanserinde prognostik bir gösterge olabileceğine odaklandık.

Çalışmanın Süresi: 1 yıl

Veri Kullanım Süre Aralığı: Haziran 2022 – Haziran 2023

Yürütücülüğünü yapmakta olduğum yukarıda ismi yazılı proje ile ilgili olarak belirttiğim tarihler arasında hastane veri arşivini kullanmak istiyorum.

Gereğinin yapılmasını arz ederim.

BAŞHEKİMLİK

Sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Ali Murat Tatlı tarafından yürütülecek olan yukarıda adı yazılı çalışma için belirtilen tarihler aralığında hastane veri kullanım izni verilmiştir.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Cemre	Uyruğu	T.C.
Soyadı	ÖZ	Tel no	-
Doğum tarihi		E-posta	

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	Metin-Nuran Çakallıklı Anadolu Lisesi	2015
Lisans	Hacettepe Üniversitesi – Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2019
Yüksek Lisans		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Büro Personeli	Antalya Valiliği – Akseki Kaymakamlığı	1 yıl

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YÖKDİL	56

KAYNAKLAR

- Akan A, Demirer S. Meme kanserinde evreleme. In Meme hastalıkları kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012, p. 289-295.
- Akça T, Karadeniz Çakmak G ,Emre AU. Genel cerrahi. In Memenin anatomisi, fizyolojisi ve değerlendirilmesi. 2019.
- Altekruse S, Kosary C, Krapcho M, Neyman NA, R.; Waldron, & et al. Seer cancer statistics review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute.2010; 7.
- American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
- Aranda-Gutierrez A ,Diaz-Perez HM. Mammary glands. In Histology. StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017;36(1):11-48.
- Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Mercanligil SM, Merdol KT, Pekcan G, Yıldız E. Nutritional practices. In: Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Mercanligil SM, Merdol KT, Pekcan G, Yıldız E, editors. Diyet El Kitabı. 9th ed. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2014. p. 124-137.
- Bazira PJ, Ellis H ,Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. Surgery (Oxford). 2022; 40: 79-83.
- Beral V ,Million Women Study C. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. Lancet. 2003; 362: 419-427.
- Bistoni G ,Farhadi J. Anatomy and physiology of the breast. In Plastic and reconstructive surgery. 2015, p. 477-485.
- Bland KI, Copeland EM ,Klimberg VS. Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites. In The breast. 2018, p. 20-36.e22.
- Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A ,Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: An analysis accounting for family structure. Breast Cancer Res Treat. 2017; 165: 193-200.
- Cabioğlu N. Memenin anatomisi ve fizyolojisi. In PDV Özmen (Ed.), Meme hastalıkları kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012, p. 3-13.

- Cao W, Chen H-D, Yu Y-W, Li N, Chen W-Q. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chinese Medical Journal*. 2021;134(07):783-91.
- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7.
- Chen L, Bai P, Kong X, et al. Prognostic Nutritional Index (PNI) in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy as a Useful Prognostic Indicator. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:656741. Published 2021 Mar 30.
- Cheng X, Wang C, Liu Y, et al. Effects of different radical distal gastrectomy on postoperative inflammatory response and nutritional status in patients with gastric cancer. *Front Surg*. 2023;10:1112473. Published 2023 Mar 15.
- Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004;9(6):606-16.
- Cody HS, 3rd. Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: Worthwhile or irrelevant? *Surg Oncol Clin N Am*. 2010; 19: 507-517.
- Cserni G, Chmielik E, Cserni B ,Tot T. The new tnm-based staging of breast cancer. *Virchows Arch*. 2018; 472: 697-703.
- Devericks EN, Carson MS, McCullough LE, Coleman MF ,Hursting SD. The obesity-breast cancer link: A multidisciplinary perspective. *Cancer Metastasis Rev*. 2022; 41: 607-625.
- Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(22):1656-64.
- Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L. Differences in management of older women influence breast cancer survival: Results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med*. 2006;3(3)
- El-Sabban ME, Abi-Mosleh LF ,Talhok RS. Developmental regulation of gap junctions and their role in mammary epithelial cell differentiation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2003; 8: 463-473.
- Eliyatkin N, Yalcin E, Zengel B, Aktas S ,Vardar E. Molecular classification of breast carcinoma: From traditional, old-fashioned way to a new age, and a new way. *J Breast Health*. 2015; 11: 59-66.

- Eroğlu C, Eryılmaz MA, Cıvcık S, Gurbuz Z. Meme Kanseri Risk Değerlendirmesi: 5000 Olgu. *International Journal of Hematology & Oncology/UHOD: Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi*. 2010;20(1).
- Fang Q, Yu J, Luo J, et al. Combination of Baseline and Variation of Prognostic Nutritional Index Enhances the Survival Predictive Value of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor. *Clin Med Insights Oncol*. 2022;16:11795549221137134. Published 2022 Nov 14.
- Gürel Köksal N. Meme kanserinde tarama ve erken tanı. *Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2022; 2: 50-56.
- Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(6):691-722
- Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., ve ark. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002; 87: 1234-1245.
- Harbeck N, Gluz O. Neoadjuvant therapy for triple negative and HER2-positive early breast cancer. *Breast*. 2017;34:S99–S103. doi: 10.1016/j.breast.2017.06.038.
- Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K ,Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer*. 1990; 46: 796-800.
- i Q, Meng X, Liang L, Xu Y, Cai G, Cai S. High preoperative serum globulin in rectal cancer treated with neoadjuvantive chemoradiation therapy is a risk factor for poor outcome. *Am. J. Cancer Res*. 2015;5(9):2856–2864
- Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, ve ark. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol*. 2018; 233: 5200-5213.
- Jansen LA, Backstein RM ,Brown MH. Breast size and breast cancer: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014; 67: 1615-1623.
- Javed A ,Lteif A. Development of the human breast. *Semin Plast Surg*. 2013; 27: 5-12.

- Jiralerspong S, Goodwin PJ. Obesity and breast cancer prognosis: evidence, challenges, and opportunities. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4203-16.
- Johnson MC ,Cutler ML. Anatomy and physiology of the breast. In *Management of breast diseases*. 2016, p. 1-39.
- Kaminska M, Ciszewski T, Lopacka-Szatan K, Miotla P ,Staroslawska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny*. 2015; 14: 196-202.
- Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, ve ark. Global increase in breast cancer incidence: Risk factors and preventive measures. *Biomed Res Int*. 2022; 2022: 9605439.
- Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022;83(2):1-7.
- Kellokumpu-Lehtinen P, Johansson RM ,Pelliniemi LJ. Ultrastructure of human fetal mammary gland. *Anat Rec*. 1987; 218: 66-72.
- Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy: Systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol*. 2009;16(5):551-563.
- Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13,722 women. *BMJ*. 2012;344
- Kim KH, Hwang HK, Kang IC, Lee WJ, Kang CM. Oncologic impact of preoperative prognostic nutritional index change in resected pancreatic cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Pancreatology*. 2020;20(2):247-253.
- Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1485-1505.
- Li J, Zhu N, Wang C, You L, Guo W, Yuan Z, Qi S, Zhao H, Yu J, Huang Y. Preoperative albumin-to-globulin ratio and prognostic nutritional index predict the prognosis of colorectal cancer: a retrospective study. *Sci Rep*. 2023 Oct 12;13(1):17272. doi: 10.1038/s41598-023-43391-5. PMID: 37828259; PMCID: PMC10570287.

- Li Q, Meng X, Liang L, Xu Y, Cai G, Cai S. High preoperative serum globulin in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation therapy is a risk factor for poor outcome. *Am. J. Cancer Res.* 2015;5(9):2856–2864.
- Ligibel JA, Basen-Engquist K, Bea JW. Weight management and physical activity for breast cancer prevention and control. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019; 39: e22-e33.
- Liu JY, Dong HM, Wang WL, et al. The Effect of the Prognostic Nutritional Index on the Toxic Side Effects of Radiochemotherapy and Prognosis After Radical Surgery for Gastric Cancer. *Cancer Manag Res.* 2021;13:3385-3392. Published 2021 Apr 16.
- McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. *J Nucl Med.* 2016;57(Supplement 1):9S-16S.
- Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast imaging reporting and data system. In *Statpearls.* Treasure Island (FL); 2024.
- Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced mri for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging.* 2019; 50: 377-390.
- Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin.* 2018 Jul;13(3):339-354. doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.006. PMID: 30100074; PMCID: PMC6092031.
- Müller C, Schmidt G, Juhasz-Böss I, et al. Influences on pathologic complete response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(4):1065-1071. doi:10.1007/s00404-021-06018-6
- Niederhuber JE, Markovitz V. Abeloff's clinical oncology, cancer of the breast. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Abeloff's Clinical Oncology.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. pp. 1560-1602.
- Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, Denkert C, Ellis MJ, Fineberg S, Flowers M, Kreipe HH, Laenkholm AV, Pan H, Penault-Llorca FM, Polley MY, Salgado R, Smith IE, Sugie T, Bartlett JMS, McShane LM, Hayes DF. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):808-819.

- Oba T, Maeno K, Takekoshi D, et al. Neoadjuvant chemotherapy-induced decrease of prognostic nutrition index predicts poor prognosis in patients with breast cancer. *BMC Cancer*. 2020;20:160.
- Oh SE, Choi MG, Seo JM, et al. Prognostic significance of perioperative nutritional parameters in patients with gastric cancer. *Clin Nutr*. 2019;38(2):870-876.
- Oktay A. Mamografi. In *Meme hastalıkları kitabı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012, p. 109-116.
- Onodera T, Goseki N, Kosaki G. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984;85(9):1001-1005.
- Oymak E, Guler OC, Onal C. Prognostic significance of albumin and globulin levels in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(1):19-25. Published 2023 Jan 3. doi:10.1136/ijgc-2022-003768
- Özbaş S, Boylu Ş ,Soyder A. Meme kanserinde risk faktörleri In *Meme hastalıkları kitabı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012.
- Özmen V, Özmen T ,Dogru V. Breast cancer in turkey; an analysis of 20.000 patients with breast cancer. *Eur J Breast Health*. 2019; 15: 141-146.
- Pandya S ,Moore RG. Breast development and anatomy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011; 54: 91-95.
- Peng W, Li C, Wen TF, et al. Postoperative prognostic nutritional index change is an independent predictor of survival in patients with small hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*. 2016;212(1):122-127.
- Potter DA, Herrera-Ponzanelli CA, Hinojosa D, Castillo R, Hernandez-Cruz I, Arrieta VA, Franklin MJ, Yee D. Recent advances in neoadjuvant therapy for breast cancer. *Faculty Rev*. 2021;10:2.
- Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER ,Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67: 378-397.
- Pierce L, Fowble B, Solin LJ, et al. Conservative surgery and radiation therapy in black women with early stage breast cancer: Patterns of failure and analysis of outcome. *Cancer*. 1992;69(12):2831-2841.
- Rakha EA ,Green AR. Molecular classification of breast cancer: What the pathologist needs to know. *Pathology*. 2017; 49: 111-119.
- Ravasco P, Grillo IM, Vidal P, Camilo M. Nutritional deterioration in cancer: The role of disease and diet. *Clin Oncol*. 2003;15(7):443-450.

- Ren W, Chen M, Qiao Y ,Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *Breast*. 2022; 64: 85-99.
- Rojas K, Stuckey A. Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016; 59: 651-672.
- Rosen PR. Rosen's breast pathology. 2nd ed. Philadelphia: PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
- Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, ve ark. American cancer society guidelines for breast screening with mri as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57: 75-89.
- Schlenz I, Rigel S, Schemper M ,Kuzbari R. Alteration of nipple and areola sensitivity by reduction mammaplasty: A prospective comparison of five techniques. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 115: 743-751; discussion 752-744.
- Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2020;50(3):225-229.
- Shoji F, Morodomi Y, Akamine T, et al. Predictive impact for postoperative recurrence using the preoperative prognostic nutritional index in pathological stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2016;98:15-21.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-182.
- Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008;17(4):323-334.
- Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, ve ark. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*. 2017; 13: 1387-1397.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. Ankara: Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı; 2020. pp. 82-86.
- Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, ve ark. The 2019 world health organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020; 77: 181-185.
- Taşdelen İ. Meme hastalıklarında belirtiler. In Meme hastalıkları kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012, p. 33-46.

- Townsend MC, Klimberg S ,Hunt K. Diseases of breast. In Sabiston textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice. 19th ed., Amsterdam: Elsevier Inc; 2012, p. 809-855.
- Tsang JYS ,Tse GM. Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020; 27: 27-35.
- Ünçel M, Aköz G, Yıldırım Z, Pişkin G, Değirmenci M, Solakoğlu Kahraman D, ve ark. Evaluation of clinicopathological features of breast cancer according to the molecular subtypes. *Journal of Tepecik Education and Research Hospital.* 2015.
- Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30:1796–1804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595
- Weir ML, Oppizzi ML, Henry MD, Onishi A, Campbell KP, Bissell MJ, ve ark. Dystroglycan loss disrupts polarity and beta-casein induction in mammary epithelial cells by perturbing laminin anchoring. *J Cell Sci.* 2006; 119: 4047-4058.
- Winstanley J, Cooke T, Murray GD, Platt-Higgins A, George WD, Holt S, Myskov M, Spedding A, Barraclough BR, Rudland PS. The long term prognostic significance of c-erbB-2 in primary breast cancer. *Br J Cancer.* 1991;63(3):447-450.
- Woodward WA, Chen MS, Behbod F ,Rosen JM. On mammary stem cells. *J Cell Sci.* 2005; 118: 3585-3594.
- Zhang L, Liu C, Yan Q, Cai X. Impact of prognostic nutritional index change on prognosis after colorectal cancer surgery under propofol or sevoflurane anesthesia. *BMC Anesthesiol.* 2024;24(1):12. Published 2024 Jan 3.
- Zhang X, Liu Y, Mu D. Influence of Prognostic Nutritional Index on the Surveillance After Surgery-Based Systematic Therapy for Breast Cancer. *Am Surg.* 2023;89(12):6157-6171.
- Zubair M, Wang S ,Ali N. Advanced approaches to breast cancer classification and diagnosis. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 632079.