



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

**MEME KANSERİ TANISIYLA NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIş
HASTALARDA, TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI TÜMÖR
PATOLOJİLERİNİN KARşILAşTIRILMASI İLE SUBTİPLEME
VE Ki67 DEğERLERİNİN FARKLILAşMASI SONUCUNDA
ADJUVAN TEDAVİ PROTOKOLLERİNDE DEğİşİM BEKLENİR
Mİ?**

Dr. şeyhmus Alpağat

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**MEME KANSERİ TANISIYLA NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ
HASTALARDA, TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI TÜMÖR
PATOLOJİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI İLE SUBTİPLEME
VE Ki67 DEĞERLERİNİN FARKLILAŞMASI SONUCUNDA
ADJUVAN TEDAVİ PROTOKOLLERİNDE DEĞİŞİM BEKLENİR
Mİ?**

Dr. Şeyhmus Alpağat

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fazilet Erzgen
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi asistanlığım süresince bilgi ve deneyimiyle eğitimime, cerrahi disiplin ve cerrahi nosyonuma katkıda bulunan klinik şefim ve değerli hocam Doç. Dr. Muzaffer Akıncı'ya;

Uzmanlık eğitimim, tez çalışmam ve tez yazım süresince desteğini ve bilgisini benden esirgemeyen Tez Danışmanım Prof. Dr. Fazilet Erözgen'e Tez Danışman yardımcım Dr. Hüda Ümit Gür'e;

Cerrahi sanatının inceliklerini öğrendiğim, yetişmemde emeği olan Haseki Genel Cerrahi Kliniğinde beraber çalıştığım bütün eğitim görevlisi, başasistan, uzman ağabey ve ablalarım;

Beş yıllık bu yorucu süreçte, sevgi ve saygı içinde çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma;

Bir ekip olarak çalışmaktan keyif aldığım servis, ameliyathane, endoskopi ünitesi ve poliklinik hemşire, personel ve sekreterlerine;

Son olarak hayatım boyunca her türlü destekleriyle yanımda olan değerli annem, babam, abim, sevgili eşim ve hayatıma neşe katan oğluma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 MEME	3
2.1.1 Tarihçe.....	3
2.1.2 Meme Embriyolojisi	4
2.1.3 Meme Histolojisi	5
2.1.4 Meme Fizyolojisi.....	6
2.1.5 Meme Anatomisi.....	7
2.1.5.1 Arteriyel Dolaşım	8
2.1.5.2 Venöz dolaşım	10
2.1.5.3 Sinir sistemi.....	11
2.1.5.4 Lenfatik Dolaşım	12
2.1.6 Aksilla	14
2.1.6.1 Aksilladaki Lenfatik Yapılar.....	16
2.2 MEME KANSERİ	18
2.2.1 Epidemiyoloji.....	18
2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri	20
2.2.3 Meme Kanserinde Tanı	21
2.2.3.1 Fizik Muayene	22
2.2.3.2 Görüntüleme Teknikleri	22
2.2.3.2.1 Mammografi	22
2.2.3.2.2 Ultrasonografi.....	24
2.2.3.2.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme	25
2.2.3.2.4 Pozitron Emisyon Tomografisi	26
2.2.3.3 Memede Biopsi Teknikleri.....	26
2.2.4 Meme Kanseri Türleri	27

2.2.4.1 Duktal Karsinoma İn Situ	28
2.2.4.2 Lobüler Karsinoma İn Situ	29
2.2.4.3 İnvaziv Duktal ve Lobuler Karsinom	29
2.2.4.4 Medüller Karsinom	30
2.2.4.5 Müsinöz Karsinom	30
2.2.4.6 Papiller Karsinom	31
2.2.4.7 Apokrin Karsinom	31
2.2.5 Meme Kanseriinde Moleküler Subtipler.....	31
2.2.6 Meme Kanseriinde Evreleme ve TNM Sınıflaması	34
2.2.7 Meme Kanseriinde Tedavi Yaklaşımları	37
2.2.7.1 Meme Kanseri Tedavisinde Cerrahi.....	40
2.2.7.1.1 Basit Mastektomi.....	40
2.2.7.1.2 Modifiye Radikal Mastektomi.....	40
2.2.7.1.3 Meme Koruyucu Cerrahi	40
2.2.7.1.4 Cilt Koruyucu Mastektomi.....	41
2.2.7.1.5 Subkutan Mastektomi.....	41
2.2.7.1.6 Onkoplastik Cerrahi	41
2.2.7.1.7 Meme Kanseriinde Aksillanın Cerrahi Değerlendirilmesi	42
2.2.7.2 Meme Kanseriinde Sistemik Tedavi	44
2.2.7.2.1 Kemoterapi	44
2.2.7.2.2 Endokrin Tedavi.....	47
2.2.7.2.3 Anti HER-2 Tedavi.....	47
2.2.7.3 Meme Kanseriinde Radyoterapi	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1 Çalışmanın Dizaynı	49
3.2 Etik Kurul	50
3.3 İstatiksel analiz	50
4.BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ.....	64
7. KAYNAKLAR.....	66

KISALTMALAR

NAKT	Neoadjuvan kemoterapi
AD	Aksiller disseksiyon
MMG	Mammografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
İİAB	İnce iğne aspirasyon biopsisi
DKİS	Duktal karsinoma in situ
LKİS	Lobüler karsinoma in situ
İDK	İnvaziv duktal karsinom
İLK	İnvaziv lobüler karsinom
HER2	İnsan epidermal büyüme faktörü-2
MKC	Meme koruyucu cerrahi
SLNB	Sentinel lenf nodu biopsisi
ER	Östrojen Reseptörü
PR	Progesteron Reseptörü
PET	Pozitron emisyon tomografisi
USG	Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Meme mamografi BIRADS (5.versiyon) sınıflaması	24
Tablo 2 : Meme Kanserinde Moleküler Sınıflandırma biyomarkerlar ve istatistikler(59)	33
Tablo 3 : American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 8. Versiyon TNM evrelemesi	35
Tablo 4 : American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 8. Versiyon Klinik ve Anatomik Evreleme	36
Tablo 5: NCCN kılavuzlarına göre adjuvan kemoterapi tedavi rejimleri	46
Tablo 6: Hastaların demografik ve klinik özellikleri	51
Tablo 7: Hastaların neoadjuvan tedavi öncesi tümör subtipler ve moleküler alt tipi	53
Tablo 8: Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası klinik , Ki67 ve subtipler karşılaştırması	54
Tablo 9: Neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişen ve değişmeyen gruplarda klinik, Ki67 ve subtipler karşılaştırılması.....	56
Tablo 10: Neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişen ve değişmeyen gruplarda moleküler subtipler karşılaştırması.....	59

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Memenin arterleri(18).....	9
Şekil 2 : Memenin venöz dolaşımı(22)	10
Şekil 3 : Memenin lenfatik drenaj yönü(27)	14
Şekil 4 : Türkiye’de Meme kanseri ve diğer kanserlerin verileri (36)	18
Şekil 5 : Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri - 2022 yılında ülkemizde kadınların kanser türlerine göre mortalite oranları.....	19
Şekil 6 : Ülkemizdeki 2008-2012 yılları arasında kanser teşhisi koyulmuş hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları	20
Şekil 7: Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası tümör boyutu ve aksilla tutulumu	52
Şekil 8: Neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişen ve değişmeyen grupta PR değişimi	57
Şekil 9: Neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişimi olan ve olmayan grupta Ki67 değişimi	58

ÖZET

AMAÇ

Meme kanseri tanısıyla neoadjuvan tedaviye yönlendirilen hastalarda amaç non-operabl hastaları operabl hale getirmek veya hastaya meme koruyucu cerrahi şansını sağlayabilmektir. Bu amaçla neoadjuvan tedaviye gönderilen hastalarda tümör boyutu ve aksiller tutulum regrese olurken özellikle subtiplerede bir takım değişiklikler meydana gelebilmektedir. Her hastanın neoadjuvan tedaviye yanıtı farklı olmakla birlikte, özellikle tümörlerin subtiplemesiyle ilgili farklılıklar gözlenebilmektedir. Bir kısmı tam regrese olurken bir kısmı bazen progrese olabilmektedir. Bu durumda subtiplemenin tedavi yanıtını etkilediği ve neoadjuvan tedavi sonrası bazı hastalarda subtiplemenin değiştiği gözlenmiştir. Örneğin bazı hastalarda neoadjuvan öncesi Hormon (+) ya da HER2 (+) hastalar neoadjuvan sonrası Tripple (-) olarak değişmekte ve operasyon sonrası Trastuzumab gibi bazı ilaçların kullanımının gerekliliği tartışma konusu olmaktadır. Bu çalışmada neoadjuvan öncesi ve sonrası patolojilerde subtiplemeler ve Ki67 değerleri karşılaştırılacaktır.

Bu çalışmada neoadjuvan öncesi ve sonrasında patolojiler karşılaştırılarak neoadjuvan tedavinin subtiplemeler üzerindeki değişimi ve adjuvan tedavi protokolüne etkisi araştırılacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif, randomize ve tek merkezli çalışmada Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne Temmuz 2020-Temmuz 2024 tarihleri arasında opere edilen 76 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmaya meme kanseri tanısı alıp neoadjuvan tedavi endikasyonu konulan, neoadjuvan tedavi alan ve neoadjuvan tedavi sonrası opere edilen hastalar dahil edilmiştir. Neoadjuvan tedaviye uygun olmayan hastalar, neoadjuvan tedaviyi kabul etmeyen hastalar, neoadjuvan tedavi sonrası operasyonu kabul etmeyen hastalar ve neoadjuvan tedaviye tam yanıt veren hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

BULGULAR

Belirtilen tarihlerde kliniğimize toplamda 245 meme kanseri hastası başvurdu ve bunlardan 76 hasta çalışmamız için uygun görüldü. Neoadjuvan tedavi sonrasında hastalar opere edildi ve neoadjuvan öncesi tümör boyutu, aksiller tutulum ve patolojik subtipler ile nihai patoloji sonucu tümör boyutu, aksiller tutulum ve subtipler karşılaştırıldı.

NAKT sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan tedavi sonrası tümör boyutu neoadjuvan tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. NAKT sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan tedavi sonrası aksiller tutulum oranı neoadjuvan tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. NAKT sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan tedavi sonrası ER pozitiflik oranı neoadjuvan tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. NAKT sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan tedavi sonrası PR pozitiflik oranı neoadjuvan tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. NAKT sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan tedavi sonrası KI67>%20 olanların oranı neoadjuvan tedavi öncesine göre anlamlı anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. NAKT sonrası HER2 değişimi olan ve olmayan gruplar arasında neoadjuvan tedavi sonrası Luminal A moleküler alt tipi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. NAKT sonrası HER2 değişimi olan ve olmayan gruplar arasında neoadjuvan tedavi sonrası Luminal B moleküler alt tipi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. HER2 değişimi olan ve olmayan gruplar arasında neoadjuvan tedavi öncesi, neoadjuvan tedavi sonrası tripple negatif moleküler alt tipi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. HER2 değişimi olan ve olmayan gruplar arasında neoadjuvan tedavi öncesi, neoadjuvan tedavi sonrası HER2 zengin moleküler alt tipi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

NAKT sonrası HER2 değişimi olmayan grupta neoadjuvan tedavi sonrası aksiller tutulum oranı neoadjuvan tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. NAKT sonrası HER2 değişimi olmayan grupta neoadjuvan tedavi sonrası ER pozitiflik oranı neoadjuvan tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. NAKT sonrası HER2 değişimi olmayan grupta neoadjuvan tedavi sonrası PR pozitiflik oranı neoadjuvan tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. NAKT sonrası HER2 değişimi olmayan grupta neoadjuvan tedavi

sonrası Ki67>%20 olanların oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. NAKT sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan tedavi öncesi Luminal A moleküler alt tipi neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişimi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. NAKT sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan tedavi öncesi Luminal B moleküler alt tipi neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişimi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü.

NAKT sonrası HER2 pozitiflik oranı tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir.

SONUÇ

Elde edilen bulgular, neoadjuvan tedavi sonrası tümör boyutu, aksiller tutulum, Ki67 ve moleküler subtiplerin değişebildiğini göstermektedir. HER2 durumunda değişikliklerin olması neoadjuvan tedavinin adjuvan tedavi planlamasını değiştirebileceğini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Meme kanseri,neoadjuvan kemoterapi, Ki67, HER2, moleküler subtipleme

ABSTRACT

AIM

In patients diagnosed with breast cancer and referred for neoadjuvant therapy, the primary aim is to render inoperable tumors operable or to provide the patient with the possibility of undergoing breast-conserving surgery. In patients who are referred for neoadjuvant therapy with this aim, while tumor size and axillary involvement tend to regress, certain changes may particularly occur in tumor subtyping. Although each patient's response to neoadjuvant therapy differs, notable differences are observed especially in relation to tumor subtypes. While some tumors regress completely, others may occasionally progress. In such cases, it has been observed that subtyping affects treatment response and that subtypes may change in some patients following neoadjuvant therapy. For instance, in some patients, those who were hormone receptor-positive or HER2-positive prior to neoadjuvant therapy may convert to triple-negative status afterward, leading to debates over the necessity of using drugs such as trastuzumab postoperatively. In this study, tumor subtypes and Ki67 indices before and after neoadjuvant therapy will be compared in pathological specimens.

This study aims to investigate the effect of neoadjuvant therapy on subtype alterations and its potential impact on adjuvant treatment protocols by comparing pre- and post-neoadjuvant pathological findings.

MATERIAL and METHODS

In this retrospective, randomized, single-center study, 76 patients who underwent surgery at the General Surgery Department of Haseki Training and Research Hospital between July 2020 and July 2024 were included. Patients who were diagnosed with breast cancer, had an indication for neoadjuvant therapy, received neoadjuvant treatment, and subsequently underwent surgery were included in the study. Patients who were not eligible for neoadjuvant therapy, those who declined neoadjuvant treatment, those who refused surgery after neoadjuvant therapy, and patients who showed a complete response to neoadjuvant therapy were excluded from the study.

RESULTS

A total of 245 patients with a diagnosis of breast cancer were admitted to our clinic within the specified dates, of whom 76 were deemed eligible for inclusion in the study. Following neoadjuvant therapy, these patients underwent surgery. Tumor size, axillary involvement, and molecular subtype data prior to neoadjuvant treatment were compared with corresponding parameters in the final postoperative pathology reports.

In the group of patients who exhibited HER2 status conversion after neoadjuvant therapy, both tumor size and axillary involvement showed a statistically significant decrease compared to the pre-treatment period ($p < 0.05$). However, the rate of estrogen receptor (ER) positivity did not change significantly following treatment ($p > 0.05$). In contrast, the rate of progesterone receptor (PR) positivity demonstrated a statistically significant decrease after treatment ($p < 0.05$). Furthermore, the proportion of patients with Ki-67 $> 20\%$ significantly decreased post-treatment in the same group ($p < 0.05$).

When comparing patients with and without HER2 status change, there was no statistically significant difference in the distribution of Luminal A, Luminal B, triple-negative, or HER2-enriched molecular subtypes after neoadjuvant therapy ($p > 0.05$ for all comparisons). Additionally, in the group without HER2 conversion, axillary involvement significantly decreased following treatment ($p < 0.05$), while ER and PR positivity rates remained statistically unchanged ($p > 0.05$). The proportion of patients with Ki-67 $> 20\%$ also decreased significantly post-treatment in this group ($p < 0.05$).

Interestingly, the pre-treatment rate of the Luminal A subtype was significantly higher ($p < 0.05$), and the rate of Luminal B was significantly lower ($p < 0.05$) in the group that later exhibited HER2 conversion, compared to those who did not.

Overall, the rate of HER2 positivity after treatment did not show a statistically significant change compared to pre-treatment values ($p > 0.05$).

CONCLUSION

The findings indicate that tumor size, axillary involvement, Ki67 index, and molecular subtypes may change following neoadjuvant therapy. Changes in HER2 status suggest that neoadjuvant therapy may alter the planning of adjuvant treatment.

KEYWORDS

Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, Ki67, HER2, molecular subtypes



GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, hem dünyada hem de ülkemizde kadınlarda en sık görülen ve en fazla ölüme neden olan bir kanser türüdür. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılı verilerine göre, tüm yaş ve cinsiyet grupları arasında teşhis edilen kanser vakalarının %11,7'sini meme kanseri vakaları oluşturmuş ve yıllık hasta sayısı 2.261.419'a ulaşmıştır. Aynı yıl içerisinde meme kanserine bağlı olarak 684.996 kişi (%6,9) yaşamını yitirmiş olup, bu durum meme kanserini kansere bağlı ölümler arasında en yaygın nedenlerden biri hâline getirmiştir (1).

Son 50 yıllık süreçte, meme kanseri tedavisinde geliştirilen yeni yöntemler sayesinde hastalığa bağlı mortalite oranlarının azaldığı izlenmiştir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre, ülkemizde meme kanseri insidansı 100.000 kişide 50'nin üzerindedir(2).

Meme kanserinde tanı ve tedavi alanındaki ilerlemeler, hastaların yaşam süresini uzatmaktadır. Bu gelişmeler, erken tanıya olanak sağlamış; hastalığın patolojik ve moleküler düzeyde daha ayrıntılı tanınmasına katkıda bulunmuş ve lokal ileri ya da metastatik olgularda dahi kür olasılığını artırmıştır. Sağkalımın uzaması, tedavi sürecindeki komplikasyonlar ile morbidite ve mortalite nedenlerinin tartışılmasına zemin hazırlamıştır.

Günümüzde meme kanseri cerrahisi yaygın biçimde uygulanmakta olup, morbidite ve komplikasyon oranları nedeniyle minimal invaziv cerrahi yaklaşımlara olan ilgi giderek artmaktadır. Bununla birlikte, hastalığın patolojik ve moleküler alt tiplerinin belirlenmesi sayesinde NAKT hasta merkezli olarak kişiselleştirilmiş ve kür sağlama olasılığı yükseltilmiştir.

Meme kanseri tanısıyla neoadjuvan tedaviye yönlendirilen hastalarda amaç non-operabl hastaları operabl hale getirmek veya hastaya meme koruyucu cerrahi şansını sağlayabilmektir. Bu amaçla neoadjuvan tedaviye gönderilen hastalarda tümör boyutu ve aksiller tutulum regrese olurken özellikle subtiplerede bir takım değişiklikler meydana gelebilmektedir. Her hastanın neoadjuvan tedaviye yanıtı farklı olmakla birlikte, özellikle tümörlerin subtiplmesiyle ilgili farklılıklar gözlenebilmektedir. Bir kısmı tam regrese olurken bir kısmı bazen progrese

olabilmektedir. Bu durumda subtiplenin tedavi yanıtını etkilediği ve neoadjuvan tedavi sonrası bazı hastalarda subtiplenin değiştiği gözlenmiştir. Örneğin bazı hastalarda neoadjuvan tedavi öncesi Hormon (+) ya da HER2 (+) hastalar neoadjuvan tedavi sonrası Tripple (-) olarak değişmekte ve operasyon sonrası Trastuzumab gibi bazı ilaçların kullanımının gerekliliği tartışma konusu olmaktadır. Bu çalışmada neoadjuvan öncesi ve sonrası patolojilerde subtipleneler ve Ki67 değerleri karşılaştırılacaktır ve meydana gelen değişikliklerin adjuvan tedavi protokolüne etkisi araştırılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 MEME

2.1.1 Tarihçe

Meme, anatomik konumu ve işlevsel özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, insanlar tarafından farklı kültürel, biyolojik ve psikolojik anlamlar yüklenmiş çok yönlü bir organdır. Meme patolojilerine ilişkin gözlemler, insanlık tarihinin erken dönemlerinden itibaren hekimler tarafından kaydedilmiştir. Meme hastalıklarına dair en eski yazılı kaynakların, M.Ö. 17. yüzyıla tarihlenen Antik Mısır papirüslerinde yer aldığı belirlenmiştir. 1862 yılında Thebes şehrinde ikamet eden Edwin Smith'in bu papirüsü satın almasıyla, Antik Mısır tıbbına dair önemli bilgiler gün yüzüne çıkmıştır. "Edwin Smith Papirüsü" olarak adlandırılan bu belge, meme hastalıklarına ilişkin çeşitli olgulara ve bu olgulara yönelik uygulanan tedavi yöntemlerine ayrıntılı biçimde yer vermektedir(3).

Meme hastalıklarının cerrahi yöntemlerle tedavi edilmesine ilişkin görüşler, Rönesans dönemine kadar, dönemin önde gelen cerrahları tarafından dahi sonuçsuz ve etkisiz girişimler olarak değerlendirilmiştir. Ancak zamanla, Giovanni Battista Morgagni'nin öncülük ettiği anatomik patoloji temelli yaklaşımlar ve cerrahi teknikler, meme hastalıklarının tedavisinde daha rasyonel ve yapılandırılmış bir sürecin başlamasını sağlamıştır. 19. yüzyılda anestezi uygulamalarının gelişmesi ve insan anatomisinin daha ayrıntılı anlaşılması ile; William Halsted ile Willy Meyer'in kendi radikal cerrahi tekniklerini tanımlamalarını mümkün kılmış ve bu gelişmeler, günümüz meme cerrahisinin temel taşlarını oluşturmuştur (4) (5).

Modern tıpta yaşanan gelişmeler sayesinde, meme dokusuna ait benign, premalign ve malign hastalıkların daha hassas tanımlanması sağlanmış; bu durum, tanı ve tedavi sürecinde kişiselleştirilmiş, multidisipliner yaklaşımların benimsenmesine zemin hazırlamıştır. Tarama yöntemleri sayesinde meme kanseri artık erken dönemde saptanabilmektedir. Günümüzde meme hastalıklarının yönetimi, hasta bazlı planlanan medikal ve/veya cerrahi yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Bu süreçte radyoloji,

patoloji, onkoloji, rekonstrüktif cerrahi ve genetik danışmanlık gibi birçok disiplinin iş birliği, etkin ve bütüncül bir tedavi yaklaşımını mümkün kılmaktadır.

2.1.2 Meme Embriyolojisi

Fetal gelişim sürecinde, meme gelişimi erkek ve kadın embriyolarında benzer şekilde ilerlemektedir. Embriyonal dönemin 5. veya 6. haftasında, iki ektodermal çıkıntıdan türeyen iki ventral bant oluşur; bu yapılara “süt çizgileri” adı verilir. Süt çizgilerinin büyük bir bölümü zamanla involüsyona uğrarken, üst üste birlik kısmı belirginleşerek meme taslağını meydana getirir. Bu taslak içerisinde, ektoderm tabakası mezenşime doğru invajinasyon göstererek primer doku tomurcuğunu oluşturur ve meme yapıları bu tomurcuktan gelişir.

Primer tomurcuk, ilerleyen süreçte 15–20 adet sekonder tomurcuğa farklılaşır. Sekonder tomurculardan gelişen epitelyal kordlar, mezenşim dokusu içerisine doğru büyüme gösterir. Bu gelişim süreci boyunca mamariyan çukur oluşur. Mamariyan çukura açılan majör duktus yapıları ise intrauterin yaşamın son üç ayında gelişimini sürdürür. Duktal yapılarda gözlenen dallanmalar, çevresindeki asinüs yapıların oluşumuna öncülük eder. Gebeliğin 35 ila 40. haftaları arasında ise lobüler ve alveoler yapılar gelişmeye başlar(6).

Yenidoğan döneminde, maternal hormonların etkisiyle yaşamın ilk haftalarında kolostral süt sekresyonu gözlenebilir. Ancak bu hormonların yenidoğanın dolaşım sisteminden elimine edilmesiyle birlikte sekresyon sona ermektedir. Puberte öncesi dönemde, yalnızca duktal yapılarda dallanma ve asinüslerde sınırlı düzeyde gelişim devam eder. Pubertal dönemde artan hormon seviyelerinin etkisiyle meme hacminde belirgin bir artış meydana gelir; areola ile meme başı daha koyu renkte ve belirgin bir görünüm kazanır.

Laktasyon sürecinde, meme dokusu prolaktin hormonunun etkisiyle maksimum hacmine ulaşır. Süt salınımı ise, areola altında yer alan longitudinal ve sirküler düz kasların oksitosin hormonuna yanıt olarak kasılmasıyla gerçekleşir(7).

2.1.3 Meme Histolojisi

Meme bezleri, t b loalveoler sistemin oluşturduğu çok sayıda lob l n birleşmesiyle meydana gelen glandüler bir yapıdır. Bu bezlerin histolojik yapısı, cinsiyete, yaşa ve bireyin fizyolojik durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Süt kanalları çok katlı küboidal epitel hücreleriyle döşelidir. Kanal lümenini çevreleyen bazal lamina ile salgı epiteli arasında, yıldız biçimli miyoepitelyal hücreler içeren basit küboidal bir epitel tabakası yer alır. Süt kanalları, vasküler yapılar bakımından zengin gevşek bağ dokusu matrisi içinde gömülü h lde bulunur. Farklı duktolob ler üniteler ise, hücresel ve vasküler öğeleri nispeten az, daha yoğun kıvamlı lifli bağ dokusu ile birbirinden ayrılır.

Areola derisi, vücudun diğer bölgelerine göre daha yüksek seviyede melanin pigmenti içerdiği için daha koyu renkli görünür ve süt kanallarının mukozası ile s rekli ik gösterir. Bu bölgede çok sayıda sebace bez ve yoğun duyu sinir uçları bulunur. Nipple bölgesi düz kas liflerince zengindir; bu liflerin kasılması, meme başının ereksiyonunu sağlar(8).

Puberte dönemine kadar meme dokusu her iki cinsiyette benzer morfolojik özellikler gösterir. Ergenlik döneminde, overlerden salınan östradiol ve progesteron hormonlarının yanı sıra, hipofiz bezinden salınan prolaktin hormonunun etkisiyle lobül ve duktus gelişimi başlar. Bu hormonların etkisiyle stromal alanda yer alan bağ dokusu ve yağ dokusunun miktarında artış meydana gelir ve meme dokusunda belirgin bir büyüme gözlenir.

Memenin gelişim süreci yaklaşık olarak 20 yaşında tamamlanmaktadır. Bu süreçten sonra menstrüel döngülere bağlı olarak meme dokusunda hafif düzeyde fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Menopoz süreci ise genellikle 40'lı yaşlarda başlamakta ve bu dönemde meme bezinin salgılayıcı birimleri ile birlikte duktal ve bağ dokusu elemanlarının bir kısmı atrofiye uğramaktadır. Bu atrofi süreci menopoz dönemi boyunca devam eder(9).

2.1.4 Meme Fizyolojisi

Meme yapısının oluşumu intrauterin dönemde başlamakta olup, doğum sonrasında meme dokusunun yapısal gelişimi devam etmektedir. Ancak esas meme gelişimi, puberte döneminde belirgin bir şekilde hız kazanmaktadır.

Menstürel döngüyle birlikte meme, hormonal etkiler altına girmektedir. Östrojen hormonunun etkisiyle meme dokusu proliferasyona uğramakta ve yağ dokusu açısından zenginleşmektedir. Menstürel döngü bir gebelikte sonuçlandığında, östrojen seviyesi daha da yükselmekte; ancak bu durumda meme dokusu süt üretimine yönelik olarak gelişimini sürdürmektedir. Plasentadan salgılanan yüksek düzeydeki östrojen, meme duktus yapılarının dallanmasına neden olurken, stromanın yağ dokusuyla zenginleşmesi meme hacminde artışa yol açmaktadır.

Meme kanal yapısının gelişimi yalnızca östrojen hormonuna bağlı değildir. Büyüme hormonu, glukokortikoidler, insülin ve prolaktin gibi hormonlar da duktal gelişimi önemli ölçüde etkilemektedir.

Memenin süt salgılayan bir organa dönüşebilmesi için progesteron hormonuna da ihtiyaç duyulmaktadır. Progesteron, östrojen ve diğer hormonlarla sinerjik bir etki oluşturarak, alveollerin tomurcuklanmasını ve alveol hücrelerinin sekresyon yeteneklerinin artmasını sağlamak; bu sayede meme lobüllerinde büyüme meydana gelmektedir.

Östrojen ve progesteron hormonlarının etkisiyle meme dokusu gelişirken, bu iki hormon aynı zamanda süt salgısını baskılamaktadır. Ancak hipofizden salgılanan prolaktin hormonunun etkisiyle meme dokusu süt üretmeye başlar. Prolaktin, doğumla birlikte en yüksek düzeyine ulaşır ve doğum sonrası kolostrum adı verilen, protein ve laktoz açısından zengin, ancak yağ içermeyen sütün salgılanmasını sağlar.

Doğumla birlikte östrojen ve progesteronun etkisinin ortadan kalkmasıyla, prolaktin düzeyi artarak süt üretimi devam eder. Doğumdan birkaç hafta sonra prolaktin seviyesi gebelik öncesi düzeylere yaklaşırsa da, her emzirme sırasında tekrar artış göstererek süt sekresyonunu sürdürür. Prolaktin salınımını takiben aktifleşen

oksitosin hormonu ise, miyoepitelyal hücrelerin kasılmasını tetikleyerek sütün dışarı atılmasına katkıda bulunur(9) (10).

2.1.5 Meme Anatomisi

Erişkin kadında meme, toraks ön duvarında ikinci ile altıncı interkostal aralıklar arasında, yüzeysel pektoral fasyanın yüzeysel ile derin yaprakları arasında konumlanan apokrin özellikli bir bezdir. Lateralde ön aksiller çizgi, medialde ise sternumun lateral kenarı ile sınırlıdır. “Spence’in aksiller kuyruğu” olarak adlandırılan üst dış kadrandaki uzantı, majör pektoral kasın lateral kenarı boyunca midaksiller çizgiye dek ilerler; bu durum, üst dış kadranda diğer kadranslara göre daha fazla doku bulunmasının temel nedenidir. Memenin tabanının yaklaşık üçte ikisi majör pektoral kas üzerinde, kalan kısmı serratus anterior kası üzerinde yer alır; nadiren küçük bir bölüm eksternal oblik kas fasyasının ön yüzünde bulunabilir.

Meme dokusunun boyutu yatay planda 6–7 cm’ye, dikey planda ise 12 cm’ye kadar ulaşabilir. Laktasyon döneminde ağırlık yaklaşık 500 g iken, laktasyon dışı dönemde 150–200 g arasında değişir. Bu ölçüler, bireyin yaşı, vücut kitle indeksi, gebelik ve laktasyon durumu gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir.

Nipple ve areola, çevredeki meme derisine göre daha fazla melanin içerdiği için hiperpigmente ve belirgindir; her ikisi de memenin eksenel orta hattında yer alır. Adolesan dönemde artan östrojen düzeyleri, bu hiperpigmentasyonu daha da belirgin hâle getirir. Nipple bölgesinde kıl folikülü bulunmamakla birlikte sebace bezler ve dermal papillalar yer alır; areolada ise sebace bezler, kıl folikülleri ve süt salgılayabilen “Montgomery bezleri” adı verilen aksesuar areolar seböse yapılar bulunur(11).

Astley Cooper tarafından tanımlanan ve bu nedenle “Cooper ligamanları” olarak adlandırılan fibröz bantlar, meme parankiminden dışa doğru uzanır. Bu ligamanlar dermisin yüzeysel fasyasından başlayarak pektoral fasyaya kadar ilerler ve meme dokusuna süspansiyon desteği sağlar. Bu ligamanların meme kanserli hastalarda gerilmeleri, deride noktasal çekintiler oluşturur; eşlik eden ödemle birlikte bu durum “peau d’orange” diye tanımlanan karakteristik görünüme yol açar(12).

Memenin glandüler parankim dokusu, meme başındaki ana süt kanallarından alveollere kadar uzanan kompleks, ağsı bir yapıdadır. Meme başına ortalama 5 ila 9 adet ana toplayıcı kanal açılır. Bu ana kanalların altında yaklaşık 20 adet duktusun sinüs şeklinde genişleyerek birleştiği ve meme ucuna boşaldığı bir sistem mevcuttur. Her bir laktiferöz duktus, bir lobun drenajını sağlar ve ortalama bir meme yaklaşık 20 lobdan oluşur.

Her lob, 20 ila 40 adet lobül içerir ve her lobülde 10 ila 100 arasında asinüs bulunur. Her asinüs, ilişkili olduğu terminal duktus ve intralobüler stroma ile birlikte terminal duktus lobüler ünitesi olarak adlandırılır. Meme kanserlerinin büyük çoğunluğu, bu terminal duktus lobüler ünitelerden köken alır(13) (14).

Erkeklerde meme dokusu, kadınlardakine kıyasla daha basit bir yapıya sahiptir. Bu yapı, sınırlı sayıda küçük kanaldan ve az miktarda yağ dokusundan oluşur. Erkek memesinde, kadınlardaki gibi fizyolojik koşullarda lobül gelişimi gerçekleşmez ve meme dokusu yaşam boyunca büyük ölçüde gelişmeden kalır.

Kadın memesine göre daha küçük olmakla birlikte, erkeklerde de nipple-areola kompleksi mevcuttur ve bu kompleks genellikle 4. interkostal aralık düzeyinde konumlanır(15).

2.1.5.1 Arteriyel Dolaşım

Memenin kanlanması esas olarak 3 ana arter ile sağlanmaktadır. Bunlar; internal torasik arter, aksiller arterin dalları ve posterior interkostal arterin lateral dallarıdır.

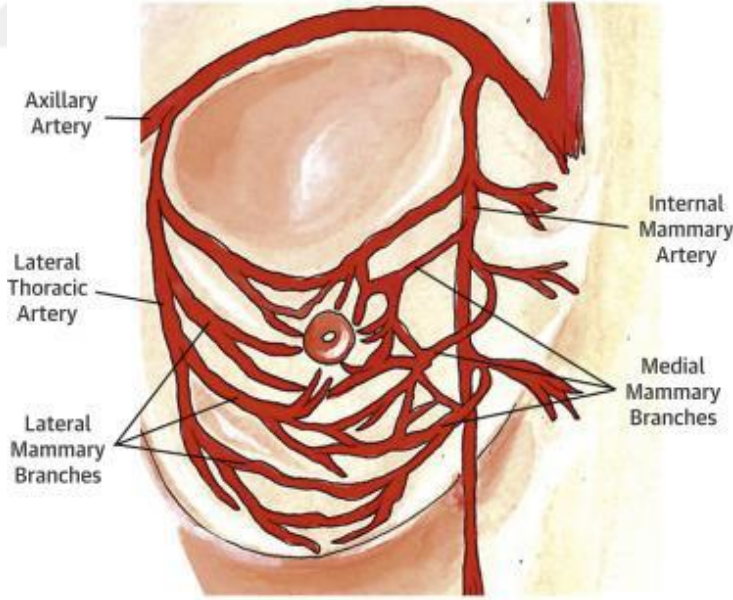
İnternal torasik arter subklavian arterin bir dalıdır. Sternumun lateral kenarı boyunca inferior yönde seyreder. Bu seyri sırasında 2., 3. ve 4. interkostal aralık seviyelerinden geçerek meme dokusuna dallar verir ve bu şekilde memenin kanlanmasına katkıda bulunur. Memenin santral ve mediale yakın yaklaşık üçte iki oranındaki kısmının kanlanması bu arter aracılığıyla sağlanmaktadır(16).

Aksiller arterin dalları arasında yer alan torakoakromial arter, lateral torasik arter ve süprematorasik arter, meme dokusuna kan akımını sağlayan temel damarlar arasında bulunmaktadır. Lateral torasik arter, aksiller arterden kaynaklanır ve

memenin lateral kısmına doğru ilerleyerek, pektoralis majör kasının dış kenarı boyunca uzanarak meme dokusuna ulaşır. Torakoakromial arter ise pektoralis minör kasının üst seviyesinde aksiller arterden ayrılır ve pektoral dalları aracılığıyla memenin vaskülarizasyonunu sağlar. Supremetorasik arter genellikle aksiller arterin en üst dalı olup, toraks duvarının beslenmesinde rol oynar; ayrıca memeye ulaşan bazı küçük dalları da mevcuttur.

Aksiller arterin en büyük dalı olan subskapular arter, lateral torasik duvar boyunca inferiora doğru ilerledikçe torakodorsal arter adını alır ve meme dokusunun kanlanmasına doğrudan katkıda bulunmaz. Bu arter, serratus anterior ve latissimus dorsi kaslarını besler. Aksiller diseksiyon sırasında cerrahın karşısına çıkabilecek önemli bir yapıdır ve korunması büyük önem taşır. Torakodorsal arter, santral ve skapular lenf nodlarıyla yakın anatomik ilişki içerisindedir(13) (17).

Posterior interkostal arterin lateral dalları, 2., 3. ve 4. interkostal aralıklardan geçen mammarian dalları aracılığıyla meme dokusunun lateral yarısının kanlanmasını sağlamaktadır.

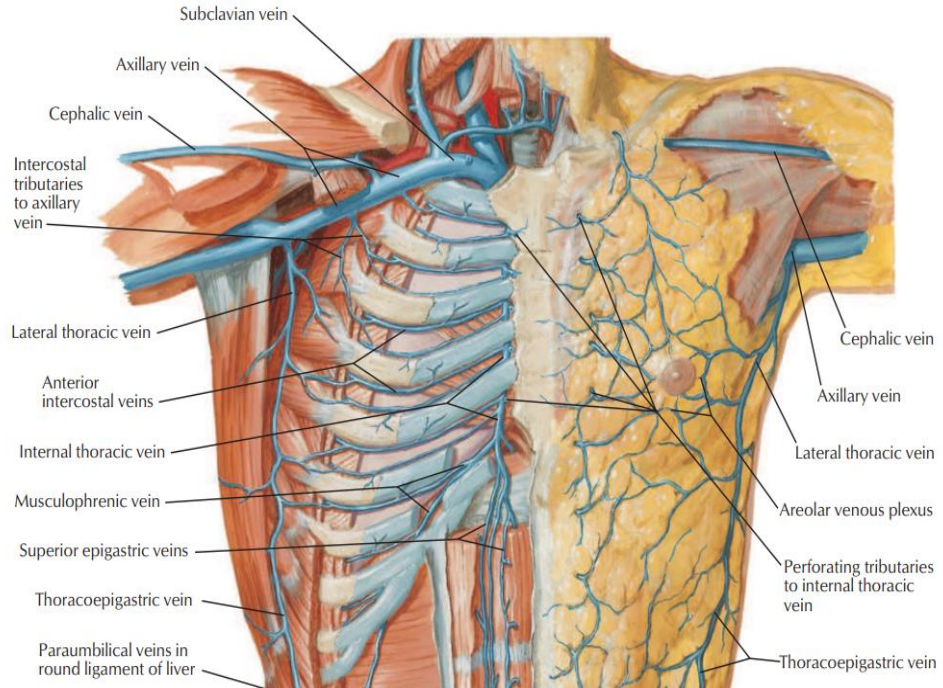


Şekil 1 : Memenin arterleri(18)

2.1.5.2 Venöz dolaşım

Memenin venöz drenajı, genellikle arteriyel dolaşıma paralel bir seyir izler ve v. axillaris, vv. thoracica interna ile vv. intercostales'e drene olur. İnterkostal venler, 2. ve 3. interkostal aralıklardan başlayarak 6. ve 7. interkostal aralık düzeyine kadar uzanır. Anterior interkostal venler, internal torasik vene katılırken; posterior interkostal venler, vertebral venöz sistem aracılığıyla sağ tarafta azigos venöz sistemine, sol tarafta ise hemiazigos venöz sistemine drenaj sağlar. Hemiazigos venöz sistemi, azigos sistemi ile bağlantı kurarken; azigos venöz sistemi, süperior vena cava ile devamlılık gösterir(19) (20).

Vertebra boyunca uzanan venöz yapı "Batson pleksusu" olarak adlandırılır. Bu pleksusta venöz kapakçıkların bulunmaması nedeniyle, sistemik venöz dolaşıma kıyasla daha düşük basınçlı bir akım söz konusudur. Bu düşük basınçlı sistem, henüz pulmoner metastaz gelişmeden vertebra, merkezi sinir sistemi ve kafatası gibi uzak bölgelerde metastaz oluşumunu açıklamaktadır. Bu görüş literatürde "Batson Teorisi" olarak bilinmektedir(21).



Şekil 2 : Memenin venöz dolaşımı(22)

2.1.5.3 Sinir sistemi

Memenin duysal innervasyonu esasen ikinci ila altıncı interkostal sinirlerin lateral ve kutanöz dalları tarafından sağlanmaktadır. Her ne kadar ikinci ve üçüncü interkostal sinirler memenin üst bölgesine sınırlı ölçüde duysal lifler gönderebilse de, temel innervasyonun büyük bölümü dördüncü, beşinci ve altıncı interkostal sinirlerden kaynaklanır. Ayrıca, memenin üst kadranına ait kutanöz alanın belirli bir kısmı, servikal pleksustan çıkan ve supraklaviküler sinirin anterior ile medial dalları aracılığıyla innerve edilmektedir(23).

İnterkostal sinirlerin lateral dalları, interkostal boşluktan çıktıktan sonra serratus anterior kasının içinden geçer ve bu kasın lifleri arasında seyrederek anterior ve posterior olmak üzere iki dala ayrılır. Bu dallardan anteriorda olanlar, yüzeysel fasyayı geçerek anterolateral torasik duvarın kutanöz innervasyonunu gerçekleştirir. Özellikle üçüncü ila altıncı interkostal sinirlerden ayrılan lateral dallar, "lateral meme dalları" olarak adlandırılır ve memenin duysal innervasyonunda görev alır.

İkinci interkostal sinirin lateral dalı, klinik açıdan özel bir öneme sahiptir. Aksiller diseksiyon sırasında tanımlanabilen bu sinir, kolun medial kutanöz siniriyle birleşir. Bu anatomik bağlantı nedeniyle, söz konusu sinirin cerrahi müdahale sırasında zedelenmesi halinde, kolun üst medial bölgesinde ve aksilla tabanında duyu kaybı gelişebilir. Bununla birlikte, interkostal sinirlerin anterior dalları da interkostal boşluklardan geçerek meme ile sternum arasındaki alandan yüzeysel dokuya ulaşır. Bu anterior dallar, torasik duvar boyunca medial ve lateral olarak ikiye ayrılır; lateral komponent, memenin medial bölgesinin duysal innervasyonunu sağlamaktadır(20).

Torakodorsal sinir, brakial pleksusun posteriorundan köken alır ve aksiller vasküler yapıların posteriorundan geçerek torakodorsal arter ve ven ile birlikte lateral ve inferior yönde seyreder. Bu seyri sırasında latissimus dorsi kasına ulaşır ve aynı zamanda skapular ve santral aksiller lenf nodu gruplarının komşuluğundan geçer. Söz konusu lenf düğümleri sıklıkla metastatik tutulum gösterebildiğinden, cerrahi endikasyonlar doğrultusunda torakodorsal sinir gerektiğinde kesilebilir ve bu durum çoğunlukla klinik açıdan anlamlı bir fonksiyon kaybına yol açmaz.

Uzun torasik sinir (nervus thoracicus longus), brakial pleksusun beşinci, altıncı ve yedinci spinal sinir köklerinden çıkarak servikoaksiller kanalı geçer ve aksiller fossaya girer. Aksiller diseksiyon sırasında bu sinirin korunması büyük önem arz eder; zira cerrahi manipölasyon sırasında hasar görmesi, innervasyonunu sağladığı serratus anterior kasında paralizye neden olur. Bu durumda ortaya çıkan tablo, klinikte “skapula alata” (kanat skapula) olarak tanımlanır. Sonuç olarak, omuz fonksiyonlarında belirgin azalma meydana gelir ve özellikle kolun 90 derecenin üzerine abdüksiyonu anlamlı şekilde kısıtlanır(24).

2.1.5.4 Lenfatik Dolaşım

Meme, geniş kapsamlı bir lenfatik ağı sahiptir. Bu yüzden meme kanserinin başlıca metastaz rotası lenfatik sistem aracılığıyla gerçekleşir. Lenfatik dolaşım süreci, ilk olarak lenfatik kapiller damarlarla başlar. Bu kapiller yapılar birbirleriyle anastomozlar kurarak daha geniş çaplı lenfatik damarlara dönüşürler. Bu damarlar içerisinde yer alan lenf sıvısı, yalnızca tek yönlü bir akış gösterir. Lenf damarları kapaksızdır. Lenfatik sistem, meme dokusunda yüzeysel ve derin olmak üzere iki temel kategoriye ayrılmaktadır(24).

Günümüzde, meme lenfatik drenajının aksilla apeksinde yer alan lenf düğümlerine ulaşmasını sağlayan iki temel yol tanımlanmıştır. Bunlardan ilki, transpektoral lenfatik yol olarak adlandırılmaktadır. Bu yol üzerindeki lenf düğümleri, Rotter lenf nodları olarak bilinir ve pektoralis majör ile pektoralis minör kasları arasında yer alır. Transpektoral yol, drenajını retromamaryen pleksus bölgesinden başlatır; buradan itibaren pektoralis majör kasını penetre eder, pektoral fasya ile meme dokusu arasındaki düzlemde ilerler ve torakoakromial arterin seyri doğrultusunda devam ederek son olarak subklaviküler lenf nodu grubuna drene olur.

İkinci lenfatik drenaj yolu olan retropektoral yol, memenin özellikle üst iç kadrantlarının lenfatik boşaltımından sorumludur. Bu bölgedeki lenfatik damarlar, pektoralis majör ve pektoralis minör kaslarının arka ve iç yüzeyleri boyunca ilerleyerek lenfatik sisteme katılır ve sonlanma noktası olarak subklaviküler lenf nodu grubuna ulaşır. Bu drenaj yolu, popülasyonun yaklaşık üçte birinde saptanabilmekte

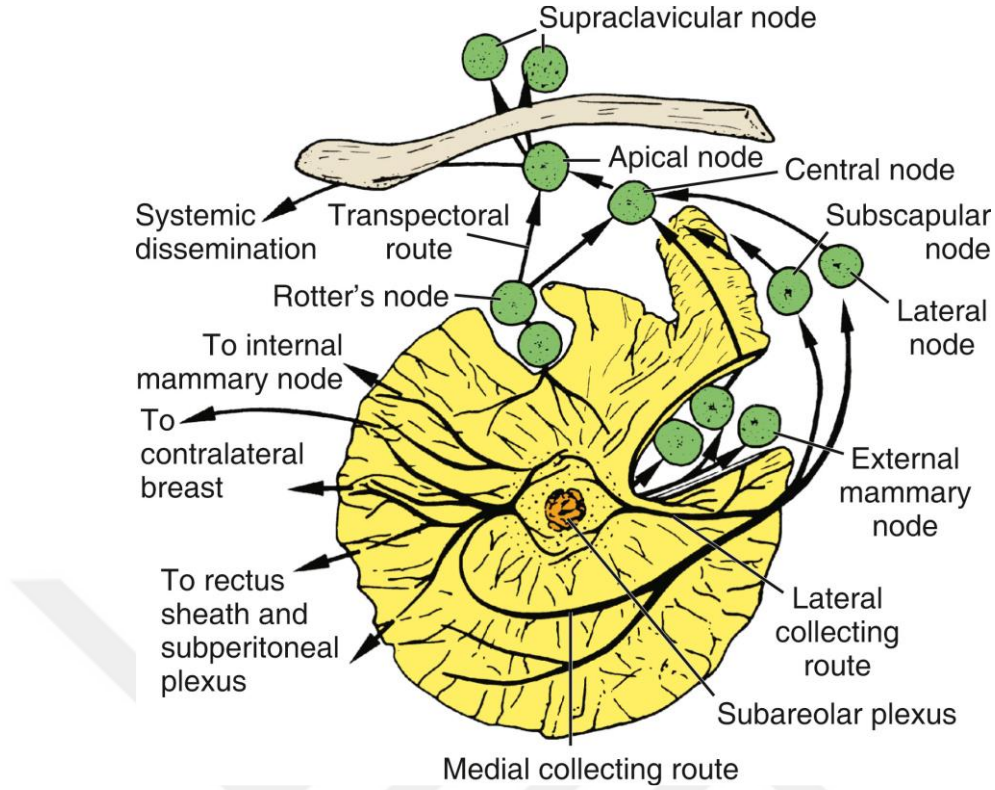
olup, lenf akışının daha doğrudan ve kısa mesafeli bir mekanizması olarak değerlendirilir(25).

Meme derisine ait lenfatik yapılar, ektodermal kökenli dokulardaki lenfatik sistem özelliklerine benzer şekilde değerlendirilmekte olup, bu yönüyle vücudun diğer bölgelerindeki dermal lenfatik mimariyle benzerlik göstermektedir. Anatomik olarak iki temel pleksus halinde sınıflandırılır: subepitelyal pleksus, valv sistemine sahip olup tek yönlü lenf akışını mümkün kılarken; subdermal lenfatik pleksus, kapakçık içermemesi nedeniyle çift yönlü akıma izin verebilmektedir. Meme başı ve areola kompleksinin lenfatik drenajından sorumlu olan subareolar pleksus (Sappey pleksusu), bu anatomik bölgede yer alan lenfatik sıvının toplanması ve yönlendirilmesinde temel rol oynamaktadır(5) (25).

Aksiller lenf nodları ile mamma interna lenfatikleri, memenin tüm kadranslarından lenf toplamaktadır. Bununla birlikte, memenin herhangi bir kadransından çıkan lenfin yalnızca tek bir yöne drene olmadığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Halsell, lenfanjiyografi yöntemiyle yaptığı incelemelerde, meme içerisindeki lenfatiklerin areola bölgesinden başlayarak santrifugal bir yönde aksiller bölgeye doğru ilerlediğini ortaya koymuştur.

Hultborn ve çalışma arkadaşları, meme dokusuna radyoaktif altın (Au198) enjeksiyonu yaparak lenf nodlarındaki radyoaktivite düzeylerini ölçmüşlerdir. Bu çalışma sonucunda, meme lenfinin yaklaşık %97'sinin aksiller lenf nodlarına, %3'ünün ise internal mammarian zincire yöneldiği belirlenmiştir. Günümüzde ise, meme içerisindeki lenf akımının derin subkutanöz doku ve intramammarian lenfatik damarlar aracılığıyla santrifugal bir şekilde aksiller ve mamma interna lenf nodlarına doğru ilerlediği kabul görmektedir.

Memenin lenfatik dolaşımı, subepitelyal pleksusta başlamakta olup, intraparankimal lenfatik damarlar yoluyla aksiller veya parasternal (internal mammarian) bölgelere yönelmektedir. Aksiller bölgedeki lenf drenajı, sırasıyla Level I, II ve III lenf nodlarına doğru ilerlerken, lenf sıvısının son durağı sol tarafta torasik duktus, sağ tarafta ise sağ lenfatik trunkus olmaktadır(26).



Şekil 3 : Memenin lenfatik drenaj yönü(27)

2.1.6 Aksilla

Aksilla, piramidal yapıda bir anatomik kompartman olup, apeksini servikoaksiller kanal oluşturur. Anterior sınırda; m. pectoralis major, m. pectoralis minor, klavipektoral fasya ve klavikula bulunur. Posterior sınırda m. subscapularis, m. teres major, m. teres minor ve skapula yer alır. Medial sınırda, m. serratus anterior ile 1,4. kosta vardır. Lateral sınır, m. latissimus dorsi'nin bağlandığı humerus'un intertuberküler sulkusu, m. coracobrachialis ve m. biceps brachii ile sınırlanır. Bu yapılar birlikte aksillayı fonksiyonel ve cerrahi açıdan önemli bir bölge haline getirir.

Aksiller arter, aksiller ven ve brakial pleksus aksiller kılıf içerisinde bu bölgede bulunan önemli anatomik yapılardır(28) (29).

Aksiller arter, anatomik olarak üç bölüme ayrılmaktadır. Birinci bölüm, m. pectoralis minor kasının medialinde yer almakta olup, bu seviyede torasik duvarı besleyen supremetorasik arter adı verilen tek bir dal verir. İkinci bölüm, pectoralis

minor kasının arkasında konumlanır ve burada iki önemli dal mevcuttur: torakoakromiyal arter ve lateral torasik arter. Torakoakromiyal arter; klavikular, deltoid ve pektoral dallara ayrılırken, lateral torasik arter pectoralis minor kasının lateralinde seyrederek özellikle lateral meme dallarını besler. Bu arterlerin pektoral dalları, pektoral kasların vaskülarizasyonundan sorumlu olup, aksiller cerrahi sırasında dikkatle tanımlanmalıdır. Üçüncü bölüm ise pectoralis minor kasının lateralinde yer almakta olup, üç dal verir: anterior sirkumfleks humeral arter, posterior sirkumfleks humeral arter ve subskapüler arter. Subskapüler arter, aksiller arterin en büyük dalı olup, aksilla cerrahisinde özenle korunması gereken önemli bir yapıdır(30) (31).

Aksiller venin dalları, genellikle aksiller arterin dallarıyla paralel bir seyir izler. Sefalik ven, m. deltoideus ile m. pectoralis major kasları arasında yer alan sulkustan geçerek, klavipektoral fasyayı delip aksiller vene drene olur. Bu anatomik ilişki, özellikle üst ekstremité cerrahilerinde dikkate alınması gereken önemli bir özelliktir.

Brakiyal pleksusun aksilla içerisindeki bölümleri, aksiller arterle yakın anatomik ilişkiler içerisinde bulunur ve bu bölgede çok sayıda dal verir. Bu dallar arasında özellikle n. thoracicus longus (Bell siniri) ile torakodorsal sinir önem arz eder. N. thoracicus longus, m. serratus anterior'u; torakodorsal sinir ise m. latissimus dorsi'yi innerve eder. Torakodorsal sinir, aksiller diseksiyon sırasında korunması güç olan, ancak kesildiğinde ciddi fonksiyon kaybı yaratmayan bir sinirdir. Bu sinirin hasarı genellikle sadece kolun iç rotasyon ve adduksiyon hareketlerinde hafif düzeyde bir yetersizliğe neden olur.

N. thoracicus longus aksillanın üst kısmında damar-sinir demetinin arkasından çıkar ve AD sırasında korunması kritik öneme sahiptir. Bu sinirin yaralanması, m. serratus anterior kasının felcine ve buna bağlı olarak "kanat skapula" (scapula alata) olarak bilinen deformiteye yol açar. Bu durum, hastalarda omuz gücünde belirgin azalma ile birlikte kolun 90 derecenin üzerinde kaldırılmasında kısıtlanmaya neden olur(32).

2.1.6.1 Aksilladaki Lenfatik Yapılar

Memenin lenfatik drenajında temel yol, aksiller lenf nodları üzerinden gerçekleşmektedir. Aksiller lenfatik sistem anatomik olarak tek bir yapı olmasına rağmen, meme kanserinin yayılım derecelerini değerlendirmek ve bu yapının anatomik tarifini kolaylaştırmak amacıyla altı farklı grup halinde sınıflandırılarak incelenmektedir(33).

1.Eksternal meme nodları (anterior veya pektoral nodlar):

Memedeki lenfatik drenajın büyük bir bölümünü toplayan bu lenf nodları, m. pectoralis minor kasının alt sınırı boyunca, lateral torasik damarların komşuluğunda yer alır. Genellikle 5-6 lenf nodundan oluşur. Genellikle santral lenf düğümlerine drene olur.

2.Scapular nodlar (posterior ya da subscapular nodlar):

Boyun, omuz ve sırt bölgesinden gelen lenfatik drenajı toplayan bu lenf nodları, skapulanın lateralinde, aksillanın posterior duvarında yer alır ve genellikle 6-7 lenf nodundan oluşur. Bu gruptan çıkan lenf, öncelikle santral lenf nodlarına, ardından subklaviküler lenf nodlarına drene olur.

3.Santral nodlar:

Pectoralis minör kasının arkasında aksillanın merkezinde yer alan bu grup genellikle 3-4 lenf nodundan oluşur. Diğer lenf gruplarından ve doğrudan meme dokusundan gelen lenfatik akımı toplayan bu lenf nodları, metastazların en sık izlendiği grup olarak bilinmektedir.

4.İnterpektoral nodlar (Rotter Nodları):

M. pectoralis major ile m. pectoralis minor kasları arasında konumlanan bu lenf nodları, genellikle 1-4 lenf nodundan oluşur. Lenfatik drenajları, öncelikli olarak santral ve subskapular lenf nodlarına iletilir.

5. Aksillar ven nodları (lateral nodlar):

Üst ekstremité lenfinin drene olduğu lenf nodlarıdır. 4-6 lenf nodundan oluşur

6. Subklavikular nodlar (apikal nodlar):

Pektoralis minorun arkasında bulunur ve aksiller venin mediyaline uzanır. Subklavien trunkusa drene olur.

Aksiller lenf nodları pektoralis minor kası ile olan anatomik pozisyonuna bakılarak üç gruba ayrılır.

I. Level I lenf nodları: Pektoralis minörün lateralindeki lenf nodlarıdır.

Eksternal mammarian, aksiller ven nodları ve scapular nodları içerir.

II. Level II lenf nodları: Pektoralis minör posteriorundaki lenf nodlarıdır.

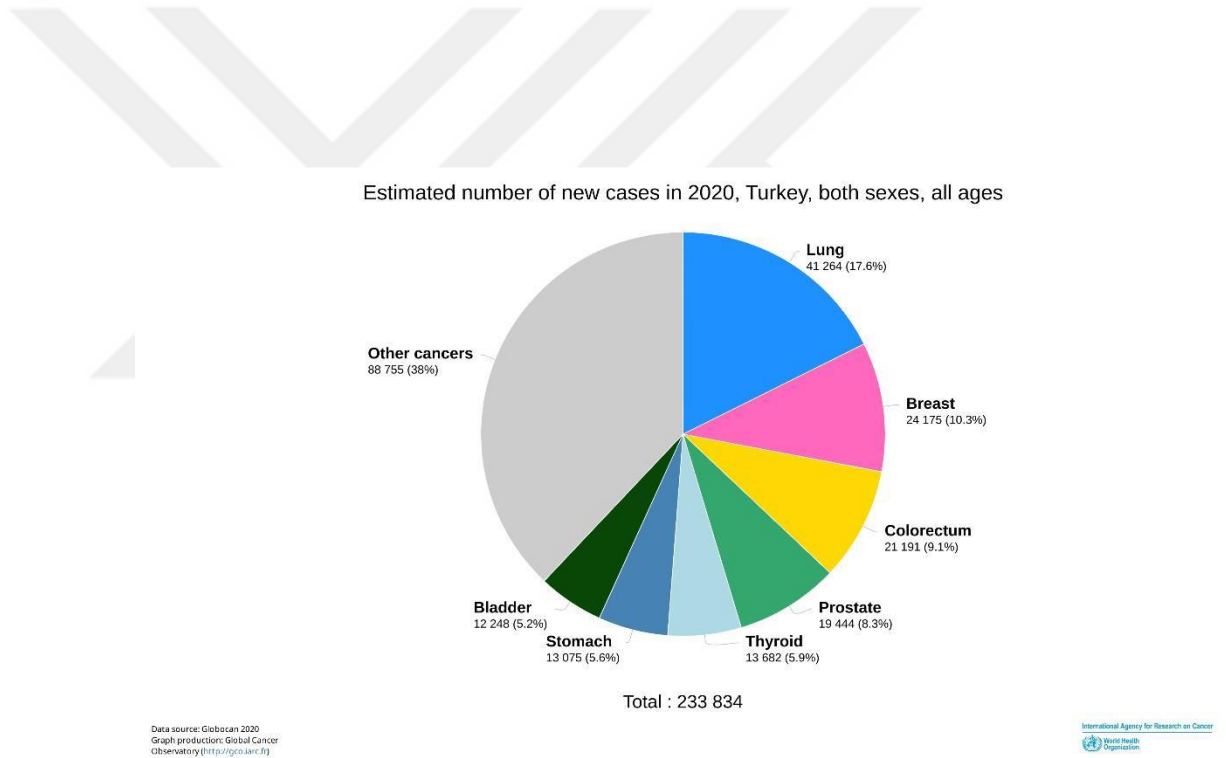
Santral nodlar ile bir kısım subclavicular nodları barındırır.

III. Level III lenf nodları: Pektoralis minörün süpero-medialindeki lenf nodlarıdır(34).

2.2 MEME KANSERİ

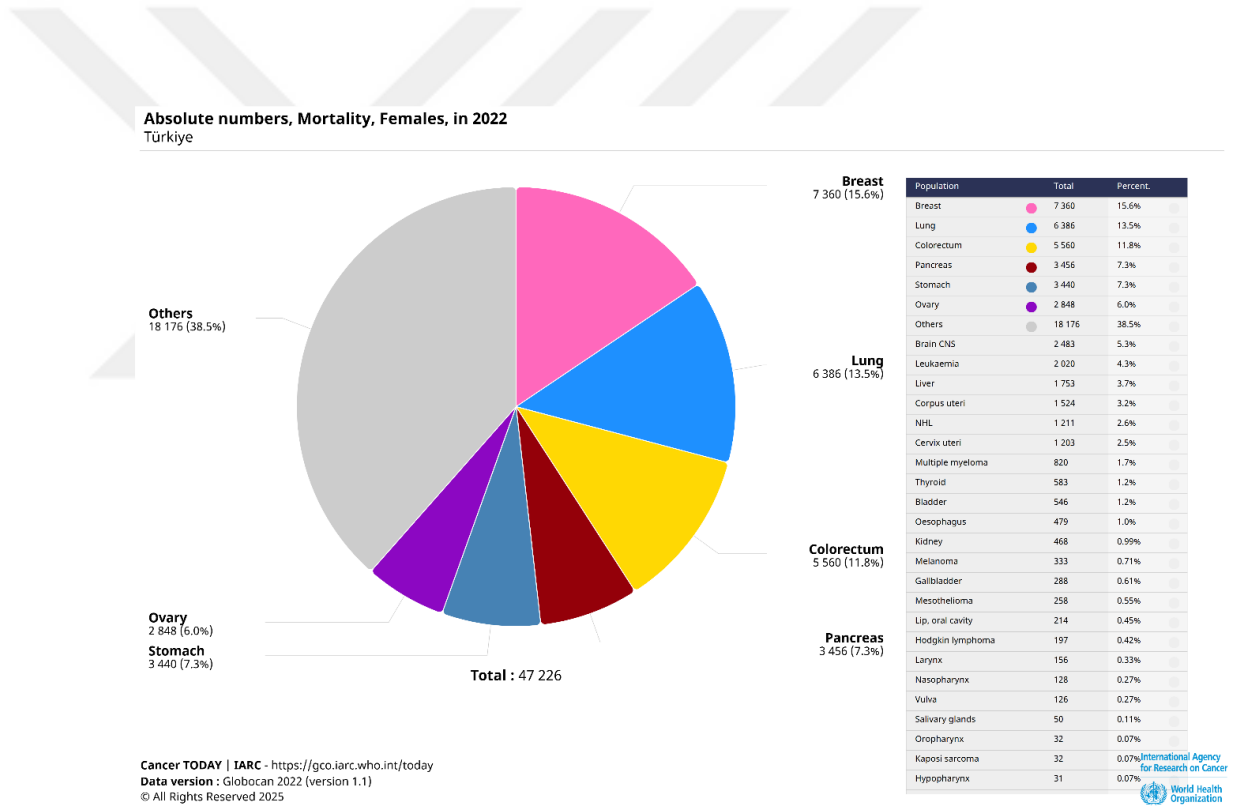
2.2.1 Epidemiyoloji

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Aynı zamanda kadınlarda kansere bağlı ölümlerde de ilk sıralarda yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 yılı verilerine göre, yaklaşık 2,3 milyon yeni vaka ile tüm kanser türleri arasında %11,7 oranıyla en sık rastlanan kanserdir. Türkiye'de ise yıllık 24.175 yeni vaka ile kadınlarda en yaygın görülen kanser türü konumundadır(35).



Şekil 4 : Türkiye’de Meme kanseri ve diğer kanserlerin verileri (36)

Meme kanserine bağlı ölüm oranları, 1970’li yıllardan bu yana azalma göstermektedir. Bu düşüş, meme kanseri tarama programlarındaki yaygınlaşma ve adjuvan tedavi yaklaşımlarındaki gelişmelerle ilişkilendirilmektedir. Meme kanserinin erken evrede tespit edilip tedavi edilmesi, mortaliteyi azaltmaktadır. Bu durum, 40 ila 69 yaş aralığındaki kadınlar arasında yürütülen organize mamografi taramalarına katılımın etkisini inceleyen öncü bir çalışmada açıkça ortaya konmuştur. Söz konusu çalışmada, taramaya katılan kadınların meme kanseri tanısını takiben 10 yıl içinde hastalıktan ölüm riskinin %60, 20 yıl içinde ise %47 oranında daha düşük olduğu belirlenmiştir(37).



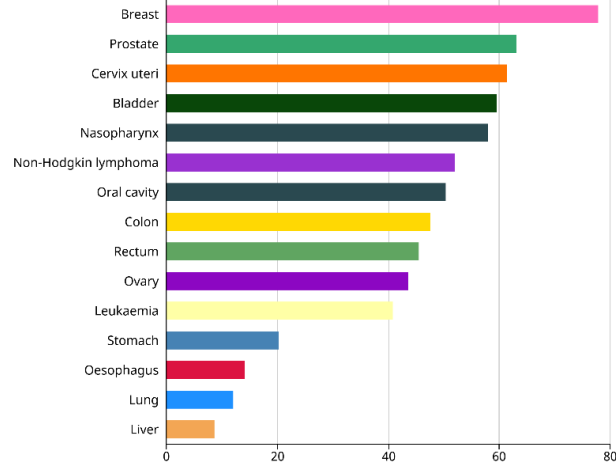
Şekil 5 : Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri - 2022 yılında ülkemizde kadınların kanser türlerine göre mortalite oranları

Meme kanseri, 5 yıllık sağ kalım oranı en yüksek kanserlerdendir. Ülkemizdeki 2008-2012 yılları arasında kanser teşhisi konulmuş hastalarda 1 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında yine meme kanseri birinci sıradadır.

Observed survival, 5-year, both sexes, cases diagnosed 2008–2012

Türkiye*, Observed survival

* Median survival estimate for the country



IARC - All Rights Reserved 2025

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Şekil 6 : Ülkemizdeki 2008-2012 yılları arasında kanser teşhisi koyulmuş hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları

2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri insidansı, kadınların reproduktif dönemlerinde yaşla birlikte hızla artmakta; ancak ortalama menopoz yaşı olan 50 yaşından sonra bu artış daha yavaş bir seyir izlemektedir.

Meme kanseri risk faktörleri arasında menarş yaşı ve menstrüel siklus özellikleri, gebelik durumu ve ilk gebelik yaşı, emzirme süresi, menopoz, endojen hormon düzeyleri, oral kontraseptif kullanımı, hormonal tedaviler, alkol tüketimi, beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımı, fiziksel aktivite düzeyi, aile öyküsü ve genetik etkenler yer almaktadır.

Çocuk sahibi olmanın meme kanseri riskine yönelik çift yönlü bir etkisi bulunmaktadır. Doğum sonrası erken dönemde risk artış gösterse de, zamanla bu risk azalarak uzun vadede koruyucu bir etki göstermektedir. En az bir tam süreli gebelik geçirmiş kadınlarda, doğum yapmamış kadınlara kıyasla meme kanseri riskinin ortalama olarak %25 oranında azaldığı bildirilmektedir. Ayrıca, ilk gebelik yaşının genç olması meme kanseri gelişme riskini azaltıcı bir faktör olarak gösterilmiştir.

Emzirme süresi uzadıkça meme kanseri riskinde azalma eğiliminin olduğu da gözlemlenmiştir(38) (33).

Menarş yaşının ileri olması, meme kanseri gelişme riskini azaltan bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Diğer yandan, geç yaşta menopoza giren kadınlarda meme kanseri riski, erken menopoza giren kadınlara göre daha yüksektir. Menopoz yaşındaki her bir yıllık gecikme, meme kanseri riskini yaklaşık %3 oranında artırmaktadır(39).

Kombine oral kontraseptiflerin sürekli kullanılması meme kanseri riskini %25 arttırmaktadır(40).

Günümüze kadar, meme kanserine yatkınlık oluşturan en az beş farklı germ hattı mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar BRCA1, BRCA2, P53, PTEN ve ATM genlerinde meydana gelmektedir. Özellikle BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar, meme kanseri ve over kanseri gelişiminde belirgin düzeyde artmış risklerle ilişkilendirilmektedir(41).

2.2.3 Meme Kanseri Tanı

Meme kanseri tanısı almadan önce hastaların yaklaşık %30'u, memelerinde palpe ettikleri kitlesel bir lezyon nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır. Ancak meme kanserine ait semptomlar yalnızca kitle ile sınırlı değildir. Meme asimetrisi, meme başında morfolojik değişiklikler, retraksiyon ya da sekresyon, meme derisinde eritem veya ülserasyon ve aksiller bölgede palpe edilen kitleler de klinik bulgular arasında yer almaktadır.

Meme kanserinden şüphelenilen bir olguda ayrıntılı anamnez alınması büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamda hastanın yaşı, gebelik öyküsü, ilk gebelik yaşı ve

menstrüel durumu sorgulanmalıdır. Ayrıca, önceden yapılmış meme biyopsileri, geçirilmiş cerrahi müdahaleler, daha önce tanı almış malign hastalıklar, ailede meme veya over kanseri öyküsü ile hormon replasman tedavisi kullanımı mutlaka değerlendirilmelidir. Bunun yanı sıra, hastada veya ailesinde bulunan genetik rahatsızlıklar da sorgulanmalıdır(6) (42).

2.2.3.1 Fizik Muayene

Fizik muayenede ilk adım inspeksiyon olmalıdır. Bu aşamada hekim, hastayı farklı pozisyonlarda değerlendirir; kollar yanda, havada ve kalçalar üzerinde olacak şekilde, pektoral kas kasılarak ve gevşetilerek gözlem yapılır. İnspeksiyon sırasında dikkat edilmesi gereken bulgular arasında belirgin boyutta büyümüş kitle, meme asimetrisi, ödem, ciltte eritem, meme cildi veya meme başında retraksiyon yer almaktadır.

İnspeksiyonun tamamlanmasının ardından palpasyon aşamasına geçilir. Öncelikle, hasta oturur pozisyonda iken hekimin desteğiyle kolu kaldırılarak aksiller bölge palpe edilir. Daha sonra hasta sırtüstü yatırılır ve ellerini başının üzerine yerleştirir. Bu pozisyonda, meme dokusu sistematik bir şekilde palpasyonla değerlendirilir(6).

2.2.3.2 Görüntüleme Teknikleri

2.2.3.2.1 Mammografi

Mamografi, meme dokusunun sıkıştırılmasıyla X ışınları kullanılarak elde edilen bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem, klasik direkt grafi tekniklerinden bazı yönleriyle farklılık göstermektedir. En dikkat çekici farklılığı ise, üst üste binmiş yumuşak doku yapılarını birbirinden ayırt edebilme yeteneğidir.

Meme kanserinin tarama ve tanısında MMG, ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmektedir. Normal meme yapısına ilişkin standart bir görüntü tanımlanamasa da, mamografinin temel amacı patolojik bulguların tespit edilmesidir. Bu bulgular arasında mikrokalsifikasyonlar ve belirgin sınırlı dansite artışları yer almaktadır. Özellikle duktal karsinoma in situ olgularında erken evrede ortaya çıkan

tek bulgu çoğunlukla mikrokalsifikasyon kümeleridir. Bu durum, mamografinin meme kanserinin erken tanısındaki önemini açıkça ortaya koymaktadır(43).

Amerikan Kanser Derneği, 40 yaş ve üzerindeki kadınlara, ayrıca belirgin risk faktörleri taşıyan daha genç yaştaki kadınlara, herhangi bir semptomları bulunmasa dahi tarama amaçlı MMG yaptırmalarını önermektedir. Tarama mamografisinin temel amacı, meme kanserine bağlı mortalite oranlarını azaltmaktır(44).

Mamografinin duyarlılığı, özellikle yoğun meme dokusuna sahip bireylerde, hormon replasman tedavisi kullananlarda, radyoterapi sonrası dönemde ve silikon protezi bulunan hastalarda belirgin şekilde azalabilmektedir. Robertson ve çalışma arkadaşlarının gerçekleştirdiği araştırmada, mamografinin sensitivitesi %64 ila %67 arasında, spesifisitesi ise %85 ile %97 arasında rapor edilmiştir. Bu nedenle, meme ultrasonografisi ve meme manyetik rezonans görüntüleme gibi tamamlayıcı görüntüleme yöntemlerine olan gereksinim vurgulanmaktadır(45).

Mamografik bulguların tüm dünyada standart ve evrensel bir biçimde raporlanabilmesi amacıyla “Breast Imaging Reporting and Data System” (BIRADS) sistemi geliştirilmiştir.

Tablo 1: Meme mamografi BIRADS (5.versiyon) sınıflaması

KATEGORİ	TANIM	AÇIKLAMALAR
0	Ek inceleme gereklidir.	Mevcut bulgular tanı için yetersiz. Ek görüntüleme yöntemleri gerekir.
1	Negatif	Normal meme hiçbir lezyon bulunmamaktadır. Memeler simetrik kitle, distorsiyon veya şüpheli ~~kalsifikasyon~~ yoktur. Yıllık takip önerilir.
2	~~Benign~~ bulgular	Kalsifiye ~~fibroadenom~~ , multipl ~~sekreteruar~~ kalsifikasyonlar, yuvarlak kalsifikasyonlar, lipom yağ kisti gibi yağ içerikli lezyonlar, ~~galaktoseal~~ gibi ~~mükat~~ içerikli ~~hamartomlar~~ gibi ~~benign~~ bulgular mevcuttur. Hastanın yaşına göre takip planlanır. Yıllık takip uygundur.
3	Olası ~~benign~~	Kesin tanısal olmamakla birlikte ~~benign~~ özellikler gösteren ~~non~~ , kalsifiye yuvarlak ~~solid~~ kitleler, fokal asimetri ve ~~punktat~~ ~~mikrokalsifikasyon~~ kümeleri benzeri ~~mikrokalsifikasyonlar~~ Bu gruptaki lezyonların 6 ay sonra tekrar mamografi çekilir. %2 den az da olsa malignite ~~şüpheli~~ vardır. Değişiklik yok ise yıllık mamografi takibi yapılır. Takipteki amaç, ~~benign~~ morfolojiye sahip ~~malign~~ kitleleri erken tanımak ve gereksiz biyopsi yapılmasını engellemektir.
4	Şüpheli	Kategori 3'e göre artmış ~~malignite~~ ihtimali vardır. ~~Palpa~~ edilmeyen fakat biyopsi yapılan ~~birçok~~ kitle bu gruptadır. Malignite ihtimali %2-95'tir
5	Yüksek ihtimalle ~~malign~~	Düzensiz ~~ışınal~~ sınırlı kitle, ~~pleomorfik~~ kalsifikasyon kümeleri ~~özellik~~ olarak verilebilir. Kitleler, ~~malign~~ görünümündedir. Malignite ihtimali %95 ve üzeridir. Kesin biyopsi yapılmalıdır.
6	~~Malign~~	Biyopsi ile doğrulanmış ~~malign~~ kitledir.

2.2.3.2.2 Ultrasonografi

Mamografiden sonra en sık başvurulmuş görüntüleme yöntemidir. Özellikle şüpheli bulguların değerlendirilmesinde, kistik-solid kitle ayrımında fayda sağlamaktadır. Ayrıca, yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda, hormon replasman tedavisi görenlerde ve radyoterapi alan hastalarda mamografik görüntülemeyi tamamlayan, erişimi kolay, radyasyon içermeyen bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Çok küçük lezyonlar, mikrokalsifikasyonlar ve duktal karsinoma in situ gibi durumların gösterilmesinde yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca, operatöre bağımlı bir yöntem olması nedeniyle standardizasyonu bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda,

mamografi ile birlikte kullanıldığında maligniteyi saptama oranının arttığı gösterilmiştir(6).

2.2.3.2.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, elektromanyetik radyo dalgalarının güçlü bir manyetik alan içerisinde vücuda iletilmesi ve geri dönen sinyallerin bilgisayar aracılığıyla işlenerek görüntüye dönüştürülmesi esasına dayanan bir radyolojik inceleme yöntemidir. MRG'nin başlıca avantajları arasında yumuşak doku yapılarını ayrıntılı olarak görüntüleyebilmesi ve radyasyon içermemesi bulunmaktadır. Bununla birlikte, menstruel siklusun sekretuar fazında meme parankiminde kontrastlanmanın artması, yalancı pozitif bulgulara neden olabilmektedir. Bu sebeple, daha doğru bir değerlendirme yapılabilmesi adına görüntülemenin siklusun ikinci haftasında gerçekleştirilmesi tavsiye edilmektedir.

MRG Endikasyonları:

- Meme koruyucu cerrahi planlanan hastalarda, memede başka tümöral odakların varlığının araştırılması amacıyla
- Mamografik ya da ultrasonografik olarak malignite saptanamayan ancak aksiller lenfadenopatide malign özellikler gösteren olgularda
- Meme protezi bulunan hastalarda, lezyon değerlendirilmesinde ultrasonografinin yetersiz kaldığı durumlarda
- BRCA mutasyonu gibi genetik açıdan yüksek risk taşıyan bireylerin rutin takibinde
- Hastanın uygulanan kemoterapi veya radyoterapiye verdiği yanıtın izlenmesinde
- Özellikle multisentrite riski yüksek olan invaziv lobüler karsinom vakalarında MRG endikasyonu vardır(46).

MRG'de üç farklı kontrastlanma eğrisi tipi tanımlanmaktadır. Tip 1 kontrast eğrisinde, lezyonda giderek artan kontrast tutulumu izlenir ve bu patern genellikle benign özellikli kitlelerle ilişkilidir. Tip 2 kontrast eğrisinde ise sinyal intensitesinde sürekli ancak daha yavaş bir artış gözlenir; bu patern %75 özgüllük ve %40 duyarlılıkla malign lezyonlarda izlenebilmektedir. Tip 3 kontrast eğrisi ise lezyonun

hızla kontrastlanmasını takiben kontrast maddeyi hızlı bir şekilde bırakmasıyla karakterizedir. Bu kontrastlanma paterni yüksek duyarlılıkla malign kitlelerde görülmektedir(47).

2.2.3.2.4 Pozitron Emisyon Tomografisi

PET, nükleer bir görüntüleme yöntemidir. Pozitron yayan radyoizotoplarla gerçekleştirilir. Bu teknik; oksijen, karbon, azot veya flor gibi elementlerin radyoaktif izotopları aracılığıyla normal ya da patolojik dokuların fonksiyonel ve metabolik durumlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Diğer görüntüleme yöntemleri çoğunlukla tümörlerin yoğunluk, hacim ve şekil gibi anatomik ya da morfolojik özelliklerini incelemeye yönelikken, PET'in temel avantajı, bu yapısal sınırlamaların ötesine geçerek metabolik aktiviteyi analiz edebilmesidir. Özellikle kitlelerin yalnızca morfolojik özelliklerine dayanarak malign ya da benign olarak kesin biçimde sınıflandırılmadığı klinik durumlarda, metabolik değerlendirme sağlayan PET önemli bir tanısal üstünlük sunmaktadır(48).

2.2.3.3 Memede Biopsi Teknikleri

Görüntüleme yöntemleri ve fizik muayene ile malignite şüphesi taşıyan kitlelerin kesin tanısının konulabilmesi amacıyla, histopatolojik inceleme yapılmak üzere biyopsi uygulanmaktadır. Bu işlem; İİAB, kor iğne biyopsisi ve cerrahi biyopsi olmak üzere üç temel yöntemle gerçekleştirilebilmektedir.

İİAB, meme dokusundan histolojik değil sitolojik örneklerin elde edildiği bir biyopsi yöntemidir. Günümüzde meme lezyonlarının değerlendirilmesinde daha çok kor iğne biyopsisi yönteminin tercih edilmesi nedeniyle, İİAB'nin meme için kullanım sıklığı azalmıştır. Bu yöntemin düşük maliyetli olması, komplikasyon riskinin minimal düzeyde bulunması ve hızlı sonuç alınabilmesi gibi avantajları olsa da; doku örneği sağlamaması nedeniyle tümör evrelemesi ile cerrahi planlama ve uygun neoadjuvan tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından yeterli bir yöntem değildir. Bununla birlikte, aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde etkili bir yöntem olarak kullanılabilir. Literatürde, İİAB'nin aksiller lenf nodu değerlendirmesindeki özgüllüğü %100, duyarlılığı ise %90 olarak bildirilmiştir(25).

Kor iğne biyopsisi, günümüzde tarama ve tanısal amaçlı değerlendirmelerde şüpheli meme lezyonlarına patolojik tanı koymak için en sık kullanılan yöntemdir. İşlemin kısa sürede tamamlanabilmesi, daha iyi kozmetik sonuçlar sağlaması ve iş gücü kaybını minimal düzeyde tutması gibi avantajları nedeniyle cerrahi biyopsiye kıyasla daha fazla tercih edilmektedir. Kor iğne biyopsisi, görüntüleme eşliğinde gerçekleştirilen bir tekniktir; mamografi, ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme rehberliğinde uygulanabilir. Bu yöntem aracılığıyla malign lezyonların histolojik alt tipi, derecesi ve hormon reseptör durumu daha ayrıntılı ve güvenilir şekilde belirlenebilmektedir(25).

Cerrahi biopsi , günümüzde meme kanseri tanısında ilk basamakta tercih edilen yöntem değildir. Ancak, kor iğne biyopsisinin yetersiz kaldığı ya da kesin tanı konulmasında güçlük yaşandığı durumlarda cerrahi biyopsiye başvurulabilir. Özellikle kor iğne biyopsisi ile atipik hiperplazi saptanan olguların yaklaşık %20'sinde DKİS bulunabileceği için, bu hastalarda cerrahi eksizyon gerekebilir. Benzer şekilde, hücresel fibroadenom tespit edilen lezyonlarda filloides tümör olasılığını dışlamak amacıyla da cerrahi biyopsi uygulanması uygun olabilir(49).

2.2.4 Meme Kanseri Türleri

Meme malignitelerinin büyük bir kısmı duktal yapılardan kaynaklanmakta olup, daha küçük bir bölümü ise lobüler epitel ile ilişkilidir. Kanser hücrelerinin bazal membranı geçmediği durumlarda tümör noninvaziv olarak tanımlanırken, bazal membranı aşmaları halinde invaziv kanser olarak adlandırılır. Meme kanserleri, aynı zamanda multisentrik veya multifokal yerleşim gösterebilir. Multisentrik meme kanseri, primer malign tümörün bulunduğu kadrandan farklı bir kadranda, genellikle 4–5 cm'den daha uzak mesafede yerleşen sekonder malign odakların bulunmasıyla tanımlanır. Multifokal meme kanseri ise, primer malign tümör ile aynı kadranda ve aralarında 4–5 cm'den daha az mesafe bulunan birden fazla tümör odağının varlığı olarak kabul edilir. İnvaziv olmayan meme kanserleri, başlıca duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.

2.2.4.1 Duktal Karsinoma İn Situ

DKİS, duktal epitelde gelişen ve bazal membranı invaze etmeyen memenin primer malign neoplazilerinden biridir. Tüm meme kanserleri içerisinde görülme sıklığı %0,8 ile %5 arasında değişmektedir. Mamografinin tarama aracı olarak yaygın biçimde kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, asemptomatik olgularda DKİS insidansında belirgin bir artış gözlenmiştir. DKİS olgularının yaklaşık %30'u multisentrik yerleşim göstermekte olup, %60'ından fazlası ise yaygın lezyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır.

DKİS, tümöral epitel hücrelerinin morfolojik özelliklerine göre komedo, kribriform, papiller, solid ve mikropapiller olmak üzere beş alt tipe ayrılmaktadır. Bu alt tipler arasında komedo karsinom en malign seyirli olanıdır ve lezyon içerisinde mikrokalsifikasyonların daha sık görülmesiyle karakterizedir. Komedo alt tipinin belirleyici özelliği, yaygın santral nekroz alanları içeren, yüksek nükleer grade'e sahip tümör hücrelerinden oluşmasıdır(50).

DKİS olgularının tamamı invaziv meme karsinomuna dönüşmemekle birlikte, DKİS varlığı ipsilateral memede invaziv karsinom gelişme riskini artırmaktadır. Çoğunlukla mamografide izlenen mikrokalsifikasyonlar ile şüphelenilir. Ultrasonografi ile de saptanabilir, ancak duyarlılığı sınırlıdır. Manyetik rezonans görüntüleme ise %73 ila %100 arasında değişen duyarlılık oranlarına sahiptir. Tanı amacıyla ilk basamakta kor iğne biyopsisi önerilmektedir. Ancak bu yöntem yalancı negatif sonuçlar verebileceği için, en güvenilir sonuçlar genellikle stereotaktik vakum yardımcı biyopsi ile elde edilmektedir.

DKİS tedavisine multidisipliner bir yaklaşımla karar verilmesi gerekmektedir. Günümüzde, daha çok meme koruyucu yöntemler tercih edilmekte olup, lezyonun en az 2 mm'lik temiz cerrahi sınır ile eksize edilmesi önerilmektedir. 2021 yılında National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarafından yayımlanan kılavuzda, tedavi algoritmasının hastaya özel olarak belirlenmesi gerektiği vurgulanmış ve öncelikli olarak cerrahi tedavi önerilmiştir. Radyoterapi, kemoterapi ve aksiller diseksiyon gibi ek tedavi seçeneklerine ise bireysel hasta özelliklerine göre karar verilmelidir(25) (51).

2.2.4.2 Lobüler Karsinoma İn Situ

LKİS, lobüllerdeki atipik hücrelerin varlığı ile tanımlanan bir karsinom alt türüdür. DKİS ile karşılaştırıldığında, mamografide mikrokalsifikasyonlara genellikle rastlanmaz. LKİS çoğunlukla memede tespit edilen kitlelere yönelik yapılan biyopsiler sırasında tesadüfen belirlenir. Tüm malign meme lezyonları arasında görülme sıklığı %1 ila %6 arasında değişir ve genellikle multifokal ya da bilateral özellik taşır. Premenopozal dönemde görülme olasılığı daha yüksektir. İnvaziv karsinom gelişme riski yaklaşık %20 civarındadır ve bu risk yıllar sonra dahi ortaya çıkabilir. LKİS tanısı konulan hastalarda, ilerleyen süreçte infiltratif duktal veya infiltratif lobüler karsinom gelişme riski normal popülasyona kıyasla dokuz kat artmış olarak bildirilmiştir. Bu nedenle LKİS saptanan hastalar, uzun dönem izlem gerektiren yüksek riskli grupta değerlendirilir(52).

2.2.4.3 İnvaziv Duktal ve Lobuler Karsinom

Duktal karsinom, meme kanserleri arasında en sık rastlanan türlerden biridir. Terminal duktus lobüler segmentte bazal membranı aştığında invaziv karsinom olarak değerlendirilir. Epitelyal ve stromal bileşenlerden oluşan bu karsinom tipi, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %65 ila %75'ini oluşturur.

İnvaziv duktal karsinom prognozu en olumsuz seyreden meme kanseri türü olarak tanımlanır. Kitle boyutunun büyümesine paralel olarak vasküler invazyon ve metastaz riski de artış göstermektedir. İDK histolojik derecelendirilmesinde en yaygın şekilde kullanılan yöntem, modifiye Bloom-Richardson sistemidir. Bu derecelendirme sistemi, tümörün agresiflik düzeyini ve hastalığın prognozunu belirlemede önemli bir rol oynamaktadır.

İnvaziv lobüler karsinom, meme malignitelerinin %10'undan daha azını oluşturmakla birlikte, invaziv duktal karsinomdan sonra en sık rastlanan meme kanseri türü olarak bilinmektedir. Tek memede İLK tanısı konulan hastalarda, karşı memede de malignite gelişme riski yüksektir. Lobüler karsinoma in situ'da olduğu gibi, multifokalite ve multisentrisite özellikleri bu tümörde sıkça görülmektedir.

Histopatolojik incelemelerde, invaziv lobüler karsinomun solid, alveolar ve tubülobüler gibi çeşitli alt tipleri tanımlanmıştır. Taşlı yüzük hücreli karsinom alt tipi, geniş müsinöz vakuoller içermesi nedeniyle en kötü prognoza sahip form olarak bilinmektedir. Bu hücrelerin infiltratif özellik göstermesi, invaziv lobüler karsinomun klinik ve mamografik olarak saptanmasını güçleştirir ve bu durum tanının genellikle geç konulmasına yol açar.

Patolojik değerlendirmelerde genellikle östrojen reseptörlerinin pozitif olduğu saptanırken, HER-2 amplifikasyonunun ise bulunmadığı gözlemlenir(53).

2.2.4.4 Medüller Karsinom

Medüller karsinom, özel tip meme kanserleri arasında yer almakta olup tüm meme kanserlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır. Vakaların yaklaşık %20'sinde her iki memede de gelişim gösterebilmektedir. Fizik muayenede, meme dokusunun derininde yerleşimli, düzgün sınırlı, yumuşak ve fikse olmayan bir kitle şeklinde bulgu verebilir. Medüller karsinomun kesin tanısı yalnızca histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Patolojik alt tipleri arasında atipik medüller karsinom ile medüller özellik taşıyan İDK yer almaktadır. Atipik medüller karsinom, tipik medüller karsinom ile kıyaslandığında daha kötü bir prognoz sergiler. Meme kanserleri arasında en hızlı büyüme eğilimlerinden birine sahip olmasına rağmen, medüller karsinomun beş yıllık sağkalım oranı İDK'ya kıyasla daha yüksektir(6) (53).

2.2.4.5 Müsinöz Karsinom

Müsinöz karsinom, invaziv duktal karsinomun ekstrasellüler müsin üretme özelliğine sahip özel bir alt tipidir ve genellikle 50 yaş üzerindeki bireylerde görülmektedir. Lenf nodu metastazı oranı yaklaşık %33'tür ve bu kanser tipinde beş yıllık sağkalım oranı %73 civarındadır. MRG'de, T2 ağırlıklı kesitlerde lezyon hiperintens olarak izlenir; bu tipik görünüm, tümörün müsinöz içeriğinden kaynaklanmaktadır. Kesin tanının konulabilmesi için mutlaka histopatolojik değerlendirme yapılması gerekmektedir(54) (53).

2.2.4.6 Papiller Karsinom

Papiller karsinom, diğer özel tip meme kanserlerinden biri olup tüm meme kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Histolojik olarak villöz yapıdaki papiller çıkıntılara sahip olması nedeniyle bu ismi almıştır. Nadir görülen bir invaziv duktal karsinom varyantı olarak tanımlanır. Genellikle yedinci dekatta bulunan kadın hastalarda rastlanmaktadır. Papiller karsinomlar çoğunlukla küçük boyutlu olup yapılan görüntüleme incelemelerinde intrakistik özellik gösterebilirler. Beş ve on yıllık sağkalım oranları, tübüler ve müsinöz karsinomlarla benzerlik göstermektedir(55).

2.2.4.7 Apokrin Karsinom

Tüm vakaların yaklaşık %1 ila %4'ünü oluşturan bu alt tipte, tümör hücrelerinin en az %90'ında apokrin farklılaşma izlenmektedir. Apokrin karsinomlar, yuvarlak veziküler çekirdeklere ve belirgin nükleollere sahip, iyi diferansiye kanser hücrelerinden oluşur. Bu karsinomlar, agresif bir büyüme paterni sergileyebilir. Genellikle yüksek histolojik dereceye sahip olan bu alt tip, kötü prognoz ile ilişkilidir ve geniş bir yaş grubunu etkileyebilmekle birlikte daha çok postmenopozal kadınlarda görülmektedir(6) (56).

2.2.5 Meme Kanseri Moleküler Subtipler

Meme kanseri hücrelerinde bulunan çok sayıda moleküler yapı, hastalığın tedavisini ve klinik sonuçlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Meme kanseri hastalarının büyük bir bölümü erken evrede tanı almakta ve tedavi şansı elde edebilmektedir. Ancak bazı hastalar ileri evre tümörler veya yüksek rekürrens riski taşıyan hastalıklarla karşı karşıya kalabilmektedir. Tümörün moleküler alt yapısının önceden belirlenmesi, sağkalım oranlarını artıran önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Moleküler belirteçlerin kullanımıyla, tedavi yaklaşımları daha kişiselleştirilmiş hale gelmiş ve hasta odaklı tedavi planları uygulanmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda özellikle östrojen reseptörü (ER) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER-2) üzerine odaklanılmıştır(57).

Son 15 yıl içerisinde, meme kanserinin dört temel moleküler alt tipi ayrıntılı olarak karakterize edilmiştir(52).

Luminal A moleküler alt tip, meme kanserleri arasında en sık görülen alt tip olarak tanımlanmaktadır ve tüm vakaların yaklaşık %40 ila %60'ını oluşturmaktadır. Bu tümörlerde ER ve PR pozitif iken, HER2 durumu negatiftir. Histolojik grade genellikle düşüktür ve Ki67 proliferasyon genlerinin ekspresyon düzeyi de düşük seviyelerde bulunur. Bu özellikler, luminal A ve B alt tiplerinin diğer moleküler alt tiplere kıyasla daha düşük nüks oranına ve daha uzun sağkalım sürelerine sahip olmasını açıklamaktadır.

Luminal B alt tipi, meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Luminal A ile ortak özelliği, ER pozitifliği ve luminal sitokeratin ekspresyonudur. Ancak daha agresif seyreden ve prognozu daha kötü olan bir alt tiptir. Bu grupta Ki67 proliferasyon geninin ekspresyon düzeyi daha yüksektir. PR durumu ve HER2 durumu ise değişkenlik gösterebilmektedir. Sonuç olarak, luminal B alt tipinin kemoterapiye yanıt oranı oldukça yüksekken, anti-östrojenik tedaviye yanıtı luminal A alt tipine kıyasla daha düşüktür. Öte yandan, luminal A alt tipinde kemoterapiye yanıt sınırlı olmakla birlikte anti-östrojenik tedaviye yanıt daha yüksektir.

HER2 zengin grup, meme kanseri alt tiplerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Bu alt tipte proliferatif gen ekspresyonu ve genomik instabilite belirgin şekilde hakimdir. HER2 pozitifliği, kemosenitiviteyi artırmasına rağmen, genel olarak kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. HER2 pozitifliği yüksek olan olguların yaklaşık %70'inde HER2 proteininin aşırı ekspresyonu bulunurken, kalan %30'luk grupta ise histolojik olarak pozitif görünmesine rağmen klinik açıdan negatif özellik gösteren tümörler yer almaktadır.

Bazal benzeri grup, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15 ila %25'ini oluşturan bir alt tiptir. Bu alt tipte proliferasyon oranı yüksek olup p53 mutasyon sıklığı da artmış olarak saptanmaktadır. ER, PR ve HER2 ekspresyonu negatif olduğundan bu alt tip “üçlü negatif” olarak da tanımlanmaktadır. BRCA-1 pozitif meme kanserleri de bu grup içerisinde yer almaktadır. Bazal benzeri alt tipler kemoterapiye duyarlı olmakla birlikte kötü prognoz özelliği taşımaktadır(58) (57).

Tablo 2 : Meme Kanserinde Moleküler Sınıflandırma biyomarkerlar ve istatistikler(59)

Moleküler Subtipler	Luminal A	Luminal B (Her2-)	Luminal B (Her2+)	Her 2+	Üçlü Negatif
Biyomarkerlar	ER+ PR+ HER2- Ki67 Düşük	ER+ PR- Her2- Ki67 Yüksek	ER+ PR-/ + HER2+ Ki67 düşük/yüksek	ER- PR- Her2+ Ki67 yüksek	ER- PR- Her2- Ki67 yüksek
Görülme Yüzdesi	%40-50	%20-30	%20-30	%15-20	%10-20
Histolojik Evre	İyi Diferansiye (grade 1)	Orta Diferansiye (Grade2)	Orta Diferansiye (Grade 2)	Az Diferansiye (Grade 3)	Az Diferansiye (Grade 3)
Prognoz	İyi	Orta	Orta	Kötü	Kötü
Cevap verdiği tedavi	Endokrin	Endokrin + kemoterapi	Endokrin + kemoterapi+ hedefe yönelik tedavi	Hedefe yönelik tedavi + kemoterapi	Kemoterapi+Parp inhibitörleri

2.2.6 Meme Kanserinde Evreleme ve TNM Sınıflaması

Meme kanserinin evrelemesinde TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM sistemi; tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarına yayılım (N) ve uzak organ metastazı (M) olmak üzere üç temel bileşene dayanır. Tümör evresi, hastalarda tedavi planlamasında yol gösterici olmakla birlikte önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. TNM evreleme sistemi, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından ilk kez 1959 yılında tanımlanmış olup hastalığın prognozunu değerlendirmede ve tedavi stratejisine karar vermede yaygın olarak kullanılmaktadır. Standardizasyon amacıyla American Joint Committee on Cancer, 2018 yılında TNM evreleme sisteminin 8. versiyonunu yayımlamıştır. Bu güncelleme ile anatomik evreleme yaklaşımında bazı değişiklikler yapılmış; ayrıca tümörün hangi meme kanseri alt tipine uyduğu bilgisi de evreleme sürecine dâhil edilmiştir. Bunun yanı sıra, hastanın histolojik biyobelirteç skoru da evreleme kriterlerine eklenerek tedavi planlamasında daha hassas bir yaklaşım sağlanmıştır(53) (60).

Tablo 3 : American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 8. Versiyon TNM evrelemesi

TÜMÖR EVRESİ (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör yok
Tis	DCIS ya da DCIS ile ilgili Paget hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm T1a: Tümörün en büyük çapı > 1 mm ve ≤ 5 mm T1b: Tümörün en büyük çapı > 5 mm fakat ≤ 10 mm T1c: Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün çapı >20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümörün çapı >50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt ülserasyonu ya da cilt nodülleri tutulumu T4a: Göğüs duvarı tutulumu T4b: Ciltte ülserasyon , uydu nodüller veya ödem mevcut (Peaud orange mevcut) T4c: T4a + T4b T4d: İnflamatuvar meme karsinomu
LENF NODU EVRESİ (N)	
Nx	Lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Lenf nodu metastazı var. cNmi: Mikro metastaz var (>0.2 mm < 2 mm)
N2	Konglomere aksiller lenf nodu metastazı ya da ipsilateral internal mammarian lenf nodların metastaz var N2a: Konglomere fiks veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı N2b: Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var
N3	İnfraklavikuler lenf nodu metastazı veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak metastaz ya da aksiller veya supraklavikuler nodlarda metastaz N3a: İpsilateral infraklavikuler lenf nodlarında metastaz N3b: İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı N3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
UZAK METASTAZ (M)	
M0	Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok
cM0(i+)	Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var.
M1	Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz var.

Tablo 4 : American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 8. Versiyon Klinik ve Anatomik Evreleme

EVRE	TNM
Evre 0	TisN0M0
Evre 1A	T1N0M0
Evre 1B	T0NmicM0 T1NmicM0
Evre 2A	T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0
Evre 2B	T2N1M0 T3N0M0
Evre 3A	T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1M0 T3N2M0
Evre 3B	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0
Evre 3C	T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0
Evre 4	T1-4 N0-3M1

2.2.7 Meme Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Meme kanserinin tedavisi, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi çeşitli yaklaşımları kapsayan çok yönlü bir süreçtir. Tanı konulan hastalarda tedaviye başlamadan önce, planlanan tedavi yöntemleri hakkında hasta ile cerrah arasında açık bir iletişim kurulması ve fikir birliğine varılması büyük önem taşımaktadır. Meme kitlesi saptandığında, %1 ila %3 oranında diğer memede de senkron tümör gelişme riski bulunduğundan her iki meme dikkatle değerlendirilmelidir. Tanı kesinleştirildikten sonra uygulanacak tedavi yöntemi, hastalığın evresine ve hastaya özgü faktörlere göre ayrıntılı biçimde planlanmalıdır.

İn-situ Meme Kanseri (Evre 0 – Tis); Lobüler karsinoma in situ, invaziv meme kanseri için doğrudan bir öncü lezyon olarak değerlendirilmekten ziyade, her iki meme için de artmış riskin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu risk artışı bilateral olup her iki memeyi eşit derecede etkiler. LKİS tedavisinde temel amaç, %25 ila %35 oranında gelişme riski bulunan invaziv meme kanserini erken evrede saptamak veya bu riski azaltmaktır. Tedavi seçenekleri arasında bilateral mastektomi veya kemoprevensiyon yer almaktadır. Kemoprevensiyon amacıyla en sık tercih edilen ajan tamoksifendir. Lobüler karsinoma in situ kitlesinin cerrahi olarak çıkarılması da uygulanabilen bir yöntemdir. Ancak, kitle eksize edildikten sonra dahi artmış meme kanseri riski devam ettiğinden, kemoprevensiyon tedavisinin sürdürülmesi büyük önem taşımaktadır(61).

Geçmişte DKİS tanıları genellikle 4 cm'den büyük lezyonlar şeklinde konulduğundan, tedavi seçeneği olarak mastektomi ön planda tercih edilmekteydi. Günümüzde ise gelişen tarama yöntemleri sayesinde DKİS çok daha erken evrede saptanabilmekte ve bu durum tedavi seçeneklerinin çeşitlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle MKC ve adjuvan radyoterapi de tedavi seçeneklerine eklenmiştir. NSABP-17 çalışmasında, yalnızca lumpektomi uygulanan hastalar ile lumpektomi sonrası radyoterapi alan hastalar karşılaştırılmış ve radyoterapi uygulanan grupta lokal rekürrens oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 2016 yılında yayımlanan bir konsensusta, DKİS tanısı alarak lumpektomi ve radyoterapi planlanan

hastalarda en yakın cerrahi sınır genişliğinin 2 mm olmasının yeterli kabul edildiği bildirilmiştir.

DKİS hastalarında tedavi yöntemi, tümör boyutu, derecesi, mamografik görünüm ve hastanın tercihlerine göre belirlenmektedir. DKİS tedavisinde lokal rekürrens oranı ve mortalitenin düşük olması nedeniyle altın standart yaklaşım hâlen mastektomi olarak kabul edilmektedir. Mastektomi uygulanan hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması da önerilmektedir. Ancak invaziv kanser varlığı söz konusu olmadığından, yalnızca lumpektomi planlanan hastalarda SLNB yapılmasına gerek duyulmamaktadır(62) (63).

Erken Evre İnvaziv Meme Kanseri; Evre I ve Evre IIA olgularında cerrahi tedavi, tümörün çıkarılmasını ve aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Ameliyat sırasında temiz cerrahi sınır elde edebilmek amacıyla, genellikle kitlenin çevresinden yaklaşık 1 cm mesafe bırakılarak rezeksiyon gerçekleştirilir. Society of Surgical Oncology (SSO) ve American Society of Radiation Oncology (ASTRO) tarafından benimsenen ortak görüşe göre, spesimen sınır değerlendirmesi yapılırken preparat boyanıp kesit alındığında tümör dokusu üzerinde boya bulunmaması (“no ink on tumor” prensibi), cerrahi sınırın negatifliği için yeterli kabul edilmektedir. İnvaziv meme kanseri olgularında, cerrahi sınırda DKİS bulunması, sınır negatifliğinin sağlanması açısından engel teşkil etmemektedir.

Aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesi amacıyla, radyolojik görüntüleme aksiller metastaz saptanmayan hastalarda SLNB yapılmalıdır. Öte yandan, radyolojik olarak aksiller metastaz tespit edilen hastalarda uygulanacak tedavi yöntemleri ilerleyen bölümlerde ele alınacaktır(64).

Lokal İleri Meme Kanseri (Evre IIB ve Evre III); Tedavi sürecinde, cerrahi öncesinde NAKT uygulanması tercih edilebilmektedir. Bu hastalarda NAKT sağkalımı arttırmasa da tümör boyutunda küçülme sağlayarak, başlangıçta MKC planlanamayan olgularda cerrahiye uygunluk kazandırabilmektedir. Ancak bu durum her hasta için geçerli değildir; cerrahi yaklaşım, hastanın kararı, tümörün alt tipi ve boyutu ile nodal metastaz durumu gibi faktörlere göre şekillendirilmektedir. Bu nedenle, hasta bazlı kişiselleştirilmiş kemoterapi planlaması büyük önem taşımaktadır.

Üçlü negatif meme kanseri olgularında yaklaşık %40, HER-2 pozitif meme kanserlerinde ise %60'a varan tam yanıt oranlarına ulaşılabilir.

Lokal ileri meme kanseri hastalarında tedavi planlanırken mutlaka multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir. NAKT öncesinde tümörün mutlaka işaretlenmesi ve aksillada metastaz mevcutsa aksiller işaretleme de yapılmalıdır. NAKT ile birlikte aksillaya yönelik yaklaşım da değişmektedir. NAKT uygulanan hastada aksillada metastatik lenf nodu bulunmuyorsa ameliyat öncesinde aksiller görüntüleme yapılması önerilmez; operasyon sırasında SLNB yapılması yeterlidir. Öte yandan, aksillada NAKT öncesinde metastaz saptanan olgularda NAKT sonrasında yeniden görüntüleme yapılması ve ameliyat sırasında mutlaka SLNB uygulanması gerekmektedir. Bazı hastalarda neoadjuvan kemoterapinin yeterli yanıt vermediği durumlar olabilir. Bu gibi durumlarda mümkünse doğrudan cerrahi planlanmalı ve ardından uygun bir rejimde adjuvan tedavi uygulanmalıdır(65).

Metastatik (Evre IV) Meme Kanseri Tedavi; Meme kanserinde uzak organ metastazı bulunan hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %30'un altında kalmaktadır. Tedavi alanındaki gelişmelere rağmen, erken evre meme kanseri hastalarının yaklaşık %20 ila %30'unda zaman içerisinde metastaz gelişebileceği öngörülmektedir. Gelişmiş ülkelerde tanı anında metastatik meme kanseri oranı %6 ila %10 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, adjuvan tedavilere yönelik yenilikler ve ilerlemeler, metastatik hastalarda yaşam süresinin belirgin biçimde uzamasına katkıda bulunmuştur. Bu durum, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak ve yaşam kalitesini artırmak açısından önemli bir gelişme olarak değerlendirilmektedir(66).

Metastatik meme kanseri tedavisinde, primer kitlenin cerrahi olarak çıkarılmasına ilişkin iki karşıt hipotez bulunmaktadır. İlk hipoteze göre, primer kitlenin çıkarılması bağışıklık sistemini uyararak tümör yükünü azaltabilir ve hastalığın gerilemesine katkıda bulunabilir. Buna karşıt görüşü savunan hipotez ise, primer kitlenin çıkarılması durumunda tümörden salınan anti-anjiyogenik faktörlerin azalacağı, ayrıca cerrahi işlem ve anestezinin bağışıklık sistemini baskılayarak bu olumlu etkinin sınırlanabileceği düşüncesini öne sürmektedir(67).

Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun MF07-01 çalışması, bu alandaki önemli araştırmalardan biridir. Bu çalışmada, evre 4 meme kanseri olan

hastalarda organ veya kemik metastazı bulunan olgulara uygulanan primer cerrahi müdahalenin sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu, metastatik meme kanserinde cerrahi yaklaşımın, seçilmiş hasta gruplarında daha belirgin bir yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir(68).

2.2.7.1 Meme Kanser Tedavisinde Cerrahi

Meme kanseri tedavisinde mastektomi, tüm meme dokusunun cerrahi olarak çıkarılmasını ifade etmektedir. Halsted, 1844 yılında tanımladığı radikal mastektomi tekniğiyle, meme dokusunun tamamını pektoralis major ve minor kasları ile birlikte ve aksiller lenf nodlarının tamamını içerecek şekilde çıkarmıştır; ancak bu yöntem günümüzde yalnızca tarihsel bir değer taşımaktadır.

Modern yaklaşımlarda mastektomi, daha az invaziv ve hasta merkezli tekniklerle uygulanmaktadır. Günümüzde kullanılan mastektomi yöntemleri arasında; modifiye radikal mastektomi , basit mastektomi, cilt koruyucu mastektomi ve subkutanöz mastektomi yer almaktadır(69).

2.2.7.1.1 Basit Mastektomi

Basit mastektomide aksillaya herhangi bir cerrahi müdahale yapılmaz. Bu teknikte yalnızca meme dokusunun tamamı, cilt ve nipple-areola kompleksi dâhil olmak üzere, pektoralis major kasının fasyasıyla birlikte çıkarılmaktadır.

2.2.7.1.2 Modifiye Radikal Mastektomi

Bu yöntem, Patey ve Dyson tarafından 1948 yılında tanımlanmıştır. Bu teknikte pektoralis major kası korunur ve yalnızca kasın fasyası çıkarılır. Daha sonra pektoralis minor kasının da korunması gerektiği anlaşılarak bu teknik daha az invaziv bir yöntem olarak yeniden tanımlanmıştır.

2.2.7.1.3 Meme Koruyucu Cerrahi

MKC, ilk olarak Geoffrey Keynes tarafından tanımlanmış olup segmental mastektomi, lumpektomi, geniş lokal eksizyon ve tilektomi gibi cerrahi yöntemleri kapsamaktadır. Bu yaklaşımın temel amacı, meme görünümünü korumak, kanserli dokuyu güvenli cerrahi sınırlarla çıkarmak ve hastada mümkün olduğunca az yara dokusu oluşturarak konforu artırmaktır. MKC'deki en önemli sorunlardan biri, lokal rekürrens oranlarının yüksek olabilmesidir ve bu konu geniş kapsamlı altı farklı

çalışmada ele alınmıştır. Ancak bu çalışmaların çoğunda cerrahi sınırlarla ilgili bir standardizasyon bulunmadığı için lokal rekürrens oranları yüksek saptanmış; bu nedenle lokal nüksün önlenmesi amacıyla adjuvan radyoterapi uygulanması önerilmiştir(70).

MKC’de amaç, memedeki kitleyi çevresindeki en az 1 cm sağlıklı meme dokusuyla birlikte çıkararak patolojik incelemede “no tumor on ink” prensibini sağlamaktır. Kılavuzlara göre, DCIS olgularında 2 mm, invaziv meme karsinomlarında ise 1 mm’lik temiz cerrahi sınır yeterli kabul edilmektedir(71).

2.2.7.1.4 Cilt Koruyucu Mastektomi

Bu yöntemde tüm meme dokusu ile birlikte nipple-areola kompleksi çıkarılır; ancak memenin geri kalan cilt dokusu korunur. Bu yaklaşımın amacı, eş zamanlı ya da ilerleyen dönemde protez ile rekonstrüksiyon yapılmasına olanak sağlamaktır.

2.2.7.1.5 Subkutan Mastektomi

Bu teknikte nipple-areola kompleksi ve meme cildi tamamen korunmakta, yalnızca cilt altındaki meme dokusu tamamen çıkarılmaktadır. Bu yaklaşımın amacı, eş zamanlı ya da ilerleyen dönemde protezle rekonstrüksiyon yapılmasına imkân tanımadır. Özellikle kanser riski yüksek olan veya genetik pozitifliği bulunan bireylerde profilaktik olarak tercih edilen bir yöntemdir.

2.2.7.1.6 Onkoplastik Cerrahi

Onkoplastik cerrahi, onkolojik prensiplerden ödün vermeksizin memenin korunmasını ve aynı zamanda estetik olarak tatmin edici sonuçların elde edilmesini amaçlayan bir yaklaşımdır. Tedavi alanındaki gelişmeler sayesinde hastaların yaşam sürelerinin uzaması, hem hastalar hem de cerrahlar arasında onkoplastik tekniklerin kullanımını artırmıştır.

Bu cerrahi yöntemde, tümörün cerrahi sınırlarının negatif olduğundan emin olunduktan sonra lezyon çıkarılmakta; oluşan boşluk ise çevredeki meme dokularının serbestleştirilmesiyle veya büyük kavitelerde otolog kas flepleri kullanılarak kapatılabilmektedir. Kavitenin uygun şekilde değerlendirilmesi ve gelecekte planlanacak radyoterapi için yönlendirme sağlanabilmesi amacıyla, cerrahi sırasında boşluğun ön, arka, üst ve alt bölümlerinin titanyum klipslerle işaretlenmesi önerilmektedir.

2.2.7.1.7 Meme Kanserinde Aksillanın Cerrahi Değerlendirilmesi

Meme kanserinde birçok prognostik faktör bulunmakla birlikte, en önemlisi aksilladaki metastatik lenf nodu sayısıdır. Aksillada metastaz bulunmayan hastalarda on yıllık hastalıksız sağkalım oranı %70 ila %80 arasında değişirken, lenf nodlarında metastaz saptanan olgularda bu oran %30'lara kadar düşebilmektedir. Ayrıca metastatik lenf nodu sayısının artması, kanser nüksü görülme sıklığını da önemli ölçüde artırmaktadır. Bu nedenle meme kanseri tedavisinde aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Geçmişte, meme kanseri hastalarında rutin olarak ALND uygulanırken, günümüzde SLNB yöntemi yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

ALND cerrahi bir prosedür olarak; pektoralis majör ile latissimus dorsi kası arasında yer alan lenf nodlarının, aksiller bölgedeki meme dokusunun alt sınırından aksiller vene kadar çıkarılmasını kapsamaktadır. Ancak daha sonra yapılan gözlemler, ALND'nin erken evre meme kanseri olgularında önemli bir morbidite kaynağı olduğunu ortaya koymuştur. Akut dönemde bu prosedür; ağrı, parestezi, hastanede yatış süresinin uzaması ve omuz ekleminde hareket kısıtlılığı gibi sorunlara yol açabilmektedir. Kronik dönemde ise ipsilateral kolda lenfödem, uyuşukluk, kronik ağrı, seroma, yara yeri enfeksiyonları ve omuz ekleminde hareket kısıtlılığı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

ALND, mastektomi uygulanan hastalarda genellikle aynı insizyondan gerçekleştirilebilmektedir. Ancak MKC yapılan hastalarda sekonder bir insizyon gerekebilmektedir. Bu yöntemde amaç, seviye I (pektoralis minör kasının lateralindeki) ve seviye II (pektoralis minör kasının arkasındaki) lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Minimum 10 lenf nodunun çıkarılması yeterli kabul edilmektedir. Genellikle seviye I lenf nodlarında metastaz saptanmaması durumunda, seviye II lenf nodlarında metastaz görülme olasılığı oldukça düşüktür.

ALND'nin temel hedefleri; aksilladaki lokal hastalığın kontrol altına alınması, prognozun belirlenmesi ve adjuvan tedavi planlamasına yönelik gerekli bilgilerin sağlanmasıdır.

SLNB temel amaç, memedeki primer tümör dokusunun çıkarılmasının ardından aksillada sentinel lenf nodunun eksize edilerek aksiller bölgeye daha seçici bir yaklaşım sağlamaktır. SLNB, aksiller cerrahi sırasında doğru evrelemeyi mümkün kılarken aynı zamanda morbiditeyi azaltmak amacıyla geliştirilmiştir. Primer lenfatik drenaj bölgesinden aksillaya yönelen lenf akımını ilk karşılayan lenf noduna sentinel lenf nodu adı verilir. Tümör dokusunun aksiller lenf nodlarına yayılması durumunda, metastazın ilk olarak bu sentinel lenf noduna ulaşacağı kabul edilmektedir. Dolayısıyla, sentinel lenf nodunda tutulum saptanmaması durumunda diğer aksiller lenf nodlarında da metastatik tutulumun olmadığı varsayılmaktadır.

Günümüzde, klinik olarak aksiller metastazı bulunmayan meme kanserli hastalara standart yaklaşım olarak SLNB önerilmektedir. Klinik olarak aksiller metastazı saptanan hastalarda da SLNB'nin uygulanması önerilmekte; hatta bu olgularda SLNB'nin özellikle dual yöntem kullanılarak yapılması tavsiye edilmektedir. Genellikle mavi boya ve radyoaktif madde ile gerçekleştirilen SLNB'de, kullanılan maddelere bağlı bazı kontrendikasyonlar söz konusu olabilmektedir. Mavi boya alerjik reaksiyon riski taşıdığı için gebelerde kontrendikedir. Buna karşılık, radyoaktif madde ise gebelerde düşük dozlarda kullanılabilir.

Aksilladan 2 ila 3 sentinel lenf nodunun çıkarılması önerilmektedir. Daha az sayıda lenf nodu çıkarılması durumunda tümöral yayılımın atlanma riski artabilirken, gereğinden fazla lenf nodu çıkarılması ise morbiditeyi artırabilmektedir. Hastanın neoadjuvan kemoterapi almış olması durumunda ise en az 3 sentinel lenf nodunun çıkarılması tavsiye edilmektedir. Yapılan araştırmalar, üç sentinel lenf nodu çıkarılmasının yanlış negatiflik oranını azalttığını göstermektedir. Öte yandan, üçten fazla lenf nodu çıkarılması yanlış negatiflik oranında anlamlı bir değişiklik sağlamamaktadır(72) (73).

NAKT sonrası SLNB hâlen tartışmalı bir konudur. Klinik evrelemede aksilla negatif olarak değerlendiriliyorsa, NAKT sonrasında SLNB uygulanabilir ve bu durum cerrahın tercihinə bırakılmaktadır. SLNB negatif sonuçlanırsa ileri bir aksiller tetkik yapılmasına gerek duyulmaz. Ancak SLNB pozitif olduğunda, eğer bir veya iki lenf nodunda pozitiflik tespit edilirse, aksillayı kapsayacak şekilde radyoterapi uygulanması ya da ALND yapılması önerilmektedir(74) (75).

2.2.7.2 Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

2.2.7.2.1 Kemoterapi

Kemoterapi, invaziv meme kanseri hastalarında kür sağlamak veya tümör evresini küçültmek amacıyla uygulanmaktadır. Evre I, IIa ve IIb hastalığı bulunan, 70 yaş altı kadınlarda adjuvan kemoterapi uygulanması, lokal veya sistemik rekürrens riskini azaltmakta ve sağkalım oranlarını artırmaktadır. Ancak, 70 yaş üstü hastalar için kesin sonuçlar ortaya koyan yeterli çalışma bulunmadığından, bu yaş grubunda tedavi kararı net değildir. Lenf nodu negatif olan ve tümör boyutu 0,5 cm'nin altında olan hastalarda adjuvan KT genellikle önerilmemektedir. Buna karşılık, lenf nodu negatif fakat tümör boyutu 0,6–1 cm arasında olan olgularda, adjuvan kemoterapi gerekliliği prognostik faktörler dikkate alınarak belirlenmektedir. Bu prognostik faktörler arasında hormon reseptör negatifliği, HER2 ekspresyonu, yüksek histolojik grade, yüksek nükleer grade ile tümörün vasküler veya lenfatik invazyon durumu yer almaktadır.

American Society of Clinical Oncology (ASCO), belirli klinik ve patolojik özelliklere sahip hastalarda adjuvan kemoterapi uygulanmasını uygun görmektedir. Bu özellikler; lenf nodu pozitifliği, HER2 pozitif tümör varlığı, grade 3 tümörler, lenf nodu negatif olmakla birlikte tümör boyutunun 5 mm'den büyük olması, üçlü negatif moleküler alt tipe sahip olunması ve lenfovasküler invazyon olmasıdır(76) (77).

Cerrahi tedavi planlanan hastalarda, neoadjuvan dönemde genellikle antrasiklin veya taksan grubu ajanları içeren kemoterapi rejimleri tercih edilmektedir. Hastada hormon reseptörü pozitifliği söz konusu ise tedavi protokolüne endokrin tedavi eklenebilir; HER2 pozitif olgularda ise protokole anti-HER-2 tedavisi (trastuzumab) dahil edilebilmektedir.

Neoadjuvan tedavide hedefler:

- Olası ileri evre hastalığın tedavi edilmesini sağlamak,
- Tümörün kemoterapiye duyarlılığını değerlendirmek,
- Tümör kitlesini küçültmek,
- Başlangıçta cerrahi olarak çıkarılamayacak durumda olan tümörleri rezektabl hale getirmek,
- Lumpektomi uygulanmasına olanak tanımak ve cerrahi sonrası kozmetik sonucu iyileştirmek,
- Tanı anında aksiller lenf nodu tutulumu saptanan tümörlerde nodal regresyon sağlamak(78).

Neoadjuvan tedavi sonrası aksiller bölgeye yönelik cerrahi yaklaşımlar, güncel çalışmaların sonuçları doğrultusunda zamanla değişiklik göstermektedir. Mevcut veriler, NAKT alan hastalarda aksiller lenf nodlarının tümör invazyonuna bağlı olarak SLNB sonucunda yalancı negatiflik oranlarının artabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle aksillaya yönelik SLNB'nin dual yöntemle yapılması önerilmektedir. Ayrıca, literatürde tedavi öncesinde pozitif saptanan aksiller lenf noduna klip yerleştirilmesi gerektiği belirtilmektedir. İki veya daha fazla sentinel lenf nodunun çıkarılması ve intraoperatif frozen kesit değerlendirmesine göre ALND uygulanması tavsiye edilmektedir(79).

Her ne kadar invaziv lobüler karsinomlar kemoterapiye sınırlı yanıt verse de, endokrin tedaviye daha iyi yanıt verebildikleri bilimsel çalışmalarla ortaya konulmuştur. Ayrıca, aromataz inhibitörlerinin neoadjuvan tedavi protokollerinde kullanımının tümör boyutunu küçültmede etkili olduğu da çeşitli araştırmalarla kanıtlanmıştır(80).

NCCN kılavuzlarına göre önerilen uygulanabilir adjuvan tedavi rejimleri aşağıda sıralanmıştır.

Tablo 5: NCCN kılavuzlarına göre adjuvan kemoterapi tedavi rejimleri

HER- 2 Negatif	HER-2 Pozitif
Tercih edilen • Yoğun doz adriamycin +siklofosfomid ardından haftalık veya iki haftada bir paklitaksel • Docetaksel + siklofosfomid Diğer rejimler • Siklofosfomid + Metotreksat+5- fluorourasil • Adriamycin +siklofosfomid ardından üç haftada bir docetaksel veya haftalık paklitaksel • Docetaksel + adriamycin +siklofosfomid	Tercih edilen • Adriamycin +siklofosfomid ardından paklitaksel + transtuzumab (veya pertuzumab) • Docetaksel + Karboplatin+ Transtuzumab ya da pertuzumab Diğer Rejimler • Adriamycin +siklofosfomid ardından docetaksel + transtuzumab (veya pertuzumab) • Docetaksel + siklofosfamid+ transtuzumab • 5-flurourasil + epirubisin+ siklofosfomid ardından Docetaksel + Transtuzumab+ Pertuzumab • 5-flurourasil + epirubisin+ siklofosfomid ardından Paklitaksel + Transtuzumab+ Pertuzumab • Paclitaksel + Transtuzumab • Paclitaksel + Transtuzumab + pertuzumab sonrasında 5-flurourasil + epirubisin+ siklofosfomid • Docetaksel + Transtuzumab + pertuzumab sonrasında 5-flurourasil + epirubisin+ siklofosfomid

2.2.7.2.2 Endokrin Tedavi

Patolojik değerlendirmede hormon reseptör pozitifliği saptanan hastalarda endokrin tedavi uygulanmaktadır. Bu sayede hem sistemik hem de lokal nüks riskinin azaltılması hedeflenmektedir. Genellikle kemoterapi tamamlandıktan sonra endokrin tedaviye geçilmektedir; ancak radyoterapi planlanan hastalarda endokrin tedavi, radyoterapi ile eşzamanlı olarak da başlanabilmektedir.

Tamoksifen, östrojen reseptörlerine bağlanarak meme tümör hücrelerinde östrojen alımını yavaşlatmaktadır. Tamoksifen tedavisi, ER pozitif hastalarda %60'ın üzerinde yanıt oranı sağlarken, ER negatif olgularda bu yanıt oranı %10'un altındadır. Yapılan çalışmalar, beş yıl süreyle tamoksifenle uygulanan adjuvan tedavinin, takip edilen ilk 15 yıllık dönemde meme kanserine bağlı mortaliteyi yaklaşık üçte bir oranında azalttığını göstermiştir(81).

2.2.7.2.3 Anti HER-2 Tedavi

Yeni tanı alan tüm meme kanseri hastalarında HER2 gen ekspresyonunun değerlendirilmesi önerilmektedir. HER2 durumu, lenf nodu metastazı bulunsa da bulunmasa da adjuvan tedavi planlamasında önemli bir belirleyici olarak kullanılmaktadır. HER2 geni, intrinsik tirozin kinaz aktivitesi yoluyla kontrolsüz hücre proliferasyonu ve büyümesine neden olmaktadır. Bu alanda geliştirilen ilk anti-HER2 ajan trastuzumab'dır.

Yapılan çalışmalarda, trastuzumab tedavisinin mortaliteyi azalttığı ve üç yıllık sağkalım oranlarını artırdığı gösterilmiştir. Trastuzumab, çoğunlukla antrasiklin grubu kemoterapötik ajanlarla kombine edilerek uygulanmıştır. Siklin bazı kemoterapötiklerle birlikte kullanıldığında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarını artırdığı ortaya konulmuş olmakla birlikte, konjestif kalp yetmezliği ve lösemi gibi ciddi yan etkilere yol açabileceği de gözlenmiştir. Bu nedenle, günümüzde trastuzumab siklin grubu kemoterapötiklerle artık kombine edilmemektedir(82).

Genellikle bir yıllık tedavi süresi standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı çalışmalar, iki yıllık tedavi uygulamasının daha etkin sonuçlar sağladığını göstermiştir(83).

Neoadjuvan tedavi sürecinde de trastuzumabın etkinliği kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, 5-florourasil, siklofosfamid ve epirubisin ile kombine edilen trastuzumabın, patolojik tam yanıt oranını %25'ten %66,7'ye kadar artırdığı gösterilmiştir. Günümüzde HER2 pozitif metastatik meme kanserli hastalarda adjuvan tedavide HER2 hedefli ajan olarak onaylanmış tek seçenek trastuzumabdır(84).

2.2.7.3 Meme Kanserinde Radyoterapi

Pek çok kanser türünde tedavi protokollerinde yer alan radyoterapi, meme kanseri olgularında hem tedavi edici hem de palyatif amaçla uygulanabilmektedir. Radyoterapi endikasyonları; tümör evresi, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır durumu ve tümörün moleküler alt tipine göre belirlenmektedir. MKC uygulanan hastalarda radyoterapi standart bir tedavi basamağıdır. Total mastektomi yapılan olgularda ise T3 veya T4 tümör varlığında, üçten fazla lenf nodu tutulumu söz konusu olduğunda ya da cerrahi sınırda tümör saptandığında radyoterapi endikedir. Ancak T1 ve T2 tümörlerde ve aksiller bölgede yalnızca 1–3 lenf nodu pozitifliği mevcutsa radyoterapi uygulaması tartışmalıdır. Hastalığın metastatik olduğu durumlarda ise radyoterapi, metastazlara yönelik palyatif amaçla uygulanabilir. Radyoterapinin en sık görülen akut yan etkileri dermatit ve özofajit olup; nadir görülen kronik yan etkileri arasında ise spinal kord üzerinde olumsuz etkiler, kardiyak dokuda hasar ve akciğer parankiminde toksisite yer almaktadır(85).

Tüm tedavi kararlarının, hastanın yaşam kalitesini en az düzeyde etkileyecek, ancak hastalıksız sağkalımı veya genel sağkalımı artıracak şekilde planlanabilmesi için birden fazla uzmanın görüşüne başvurulması gerekebilir. Bu nedenle, meme kanseri olgularında multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesi büyük önem taşımaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Dizaynı

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği ve Polikliniği'ne Temmuz 2020-Temmuz 2024 tarihleri arasında başvurmış, patolojik olarak meme kanseri tanısı almış ve tanı sonrasında neoadjuvan tedavi uygulanmış ve neoadjuvan sonrasında da opere edilmiş hastalar dahil edilmiştir.

Meme kanseri tanısı almış, patoloji tarafından moleküler subtipler belirlenmiş ve neoadjuvan tedaviye uygun görülen hastalar, neoadjuvan tedavi sonrasında opere edilmiş; ardından nihai patoloji raporları üzerinden subtipler yeniden değerlendirilerek neoadjuvan tedavi öncesi ve operasyon sonrası subtipler karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, NAKT öncesi tümör boyutu ve aksiller LN tutulumu, patolojik tanı için alınan tru-cut biopsi sonucunda ER, PR, Ki67, HER-2 değerleri ve NAKT sonrasında tümör boyutu, aksiller LN tutulumu ER, PR, Ki67, HER-2 değerleri kaydedildi. Hastaların tru-cut biopsi sonucu ile nihai patoloji sonucu karşılaştırıldı.

Vakaların çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Patoloji ile verifiye edilmiş meme kanseri tanısı almış hastalar
2. Meme kanseri tanısı aldıktan sonra hastanemiz meme konseyinde değerlendirilmiş ve neoadjuvan tedaviye uygun görülmüş hastalar
3. Neoadjuvan tedavi sonrasında opere olan hastalar

Vakaların çalışmaya alınmama/çalışmadan çıkarılma kriterleri

1. Meme kanseri tanısı almış fakat neoadjuvan tedaviye uygun görülmemiş hastalar
2. Neoadjuvan tedaviyi kabul etmeyen hastalar
3. Neoadjuvan tedavi sonrasında operasyonu kabul etmeyen hastalar

4. Neoadjuvan tedaviye radyolojik ve patolojik tam yanıt veren hastalar

3.2 Etik Kurul

Çalışma, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik kurulunun 10/05/2023 tarih ve 92 sayılı onayı ile yapılmıştır. Çalışma retrospektif ve tek merkezli olarak tasarlanmıştır.

3.3 İstatiksel analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Bağımlı nitel verilerin analizinde MC Neman test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

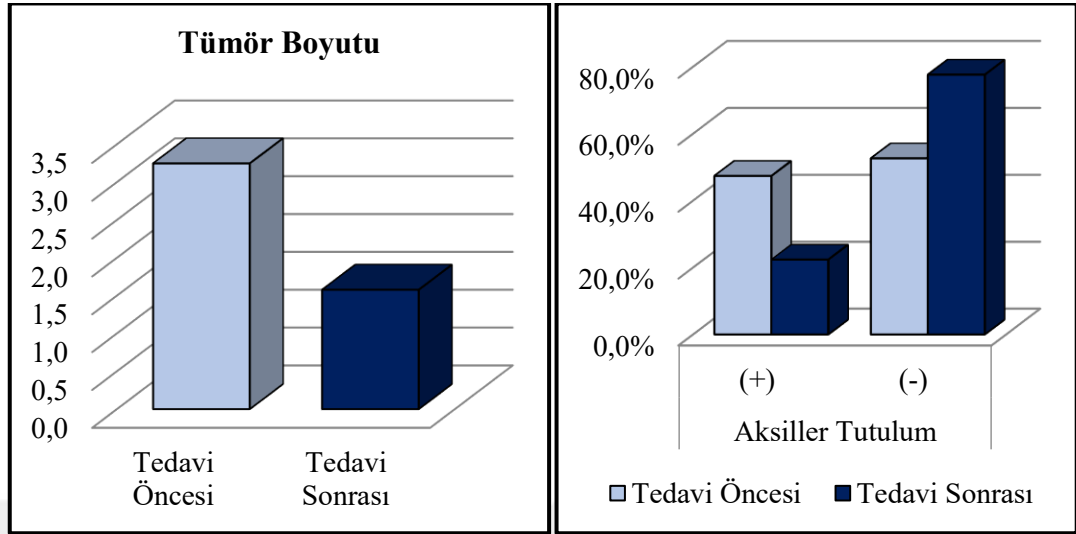
4. BULGULAR

Çalışmaya Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne Temmuz 2020-Temmuz 2024 arasında meme kanseri tanısı alıp neoadjuvan tedavi endikasyonu konulan, neoadjuvan tedavi alan ve neoadjuvan tedavi sonrası opere edilen 76 hasta dahil edilmiştir. Hastalara uygulanan neoadjuvan tedavi için NCCN kemoterapi protokolü uygulanmıştır.

Hastaların demografik özellikleri tablo 6 da özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 66 (%86.8) hasta 40 yaşın üzerindeyken, 10 (%13.2) hasta 40 yaşın altında idi. 74 (%97.4) hasta kadın olmakla beraber 2 (%2.6)'si erkek hasta idi. Çalışmaya katılan hastalar arasında en genç hasta 27 yaşında iken en yaşlı hasta 74 yaşında idi. 31 (%40.8) hastanın tümörü sağ memede, 45 (%59.2) hastanın tümörü sol memede idi. Tümör boyutu ortalama $3.2 \text{ cm} \pm 1.6$ idi. Aksiller tutulum 36 (%47.4) hastada pozitif iken, 40 (%52.6) hastada aksiller tutulum negatif idi.

Tablo 6: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	>40			66 86.8%
	<40			10 13.2%
Cinsiyet	Kadın			74 97.4%
	Erkek			2 2.6%
Tümör Lokalizasyonu	Sağ Meme			31 40.8%
	Sol Meme			45 59.2%
Tümör Boyutu		1.0 - 8.0	3.0	3.2 ± 1.6
Aksiller Tutulum	(+)			36 47.4%
	(-)			40 52.6%



Şekil 7: Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası tümör boyutu ve aksilla tutulumu

Tedavi sonrası tümör boyutu tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası aksiller tutulum oranı tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir.

Hastaların neoadjuvan tedavi öncesi tümör subtipler ve moleküler alt tipi tablo 7 de özetlenmiştir. 64 (%84.2) hastada ER pozitif , 12(%15.8) hastada ER negatifti. 63(%82.9) hastada PR pozitif, 13(%17.1) hastada PR negatifti. Ki67 değeri 68(%89.5) hastada %20 üzerinde pozitif iken, 8(%10.5) hastada %20 nin altındaydı.HER2 değeri 44(%57.9) hastada pozitif(skor2-3) iken, 32(%42.1) hastada negatifti(skor 0-1).Çalışmaya katılan hastaların 27(%35.5)'si Luminal A , 39(%51.3)'u Luminal B , 5(%6.6)'i Tripple negatif, 5(%6.6)'i HER2 zengin grupta yer aldı.

Tablo 7: Hastaların neoadjuvan tedavi öncesi tümör subtipler ve moleküler alt tipi

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
ER	Pozitif			64 84.2%
	Negatif			12 15.8%
PR	Pozitif			63 82.9%
	Negatif			13 17.1%
Kİ67	>%20			68 89.5%
	<%20			8 10.5%
HER2	Pozitif			44 57.9%
	Negatif			32 42.1%
Moleküler Alt Tip	Luminal A			27 35.5%
	Luminal B			39 51.3%
	Tripple Negatif			5 6.6%
	HER2 Zengin			5 6.6%

Tedavi sonrası tümör boyutu tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası aksiller tutulum oranı tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir.

Tedavi sonrası ER pozitiflik oranı tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası PR pozitiflik oranı tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir.

Tedavi sonrası Kİ67>%20 olanların oranı tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası HER2 pozitiflik oranı tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir.

Tedavi sonrası Luminal A moleküler alt tipi tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası Luminal B moleküler alt tipi tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası tripple negatif moleküler alt tipi tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası HER2 zengin moleküler alt tipi tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir.

Tablo 8: Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası klinik , Ki67 ve subtipleme karşılaştırması

		Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Tümör Boyutu		3.2 ± 1.6	3.0	1.6 ± 1.0	1.5	0.000 ^W
Aksiller Tutulum	(+)	36	47.4%	17	22.4%	0.000 ^N
	(-)	40	52.6%	59	77.6%	
ER	Pozitif	64	84.2%	61	80.3%	0.453 ^N
	Negatif	12	15.8%	15	19.7%	
PR	Pozitif	63	82.9%	48	63.2%	0.001 ^N
	Negatif	13	17.1%	28	36.8%	
Ki67	> %20	68	89.5%	39	51.3%	0.000 ^N
	< %20	8	10.5%	37	48.7%	
HER2	Pozitif	44	57.9%	49	64.5%	0.486 ^N
	Negatif	32	42.1%	27	35.5%	
Moleküler Alt Tip						
Luminal A		27	35.5%	19	25.0%	0.186 ^N
Luminal B		39	51.3%	42	55.3%	0.719 ^N
Tripple Negatif		5	6.6%	8	10.5%	0.508 ^N
HER2 Zengin		5	6.6%	7	9.2%	0.687 ^N

^WWilcoxon test / ^N MC Nemar test

Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan ve olmayan gruplar arasında neoadjuvan öncesi, neoadjuvan sonrası aksiller tutulum oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olmayan grupta neoadjuvan sonrası aksiller tutulum oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan sonrası aksiller tutulum oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir.

Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan ve olmayan gruplar arasında neoadjuvan öncesi, neoadjuvan sonrası ER pozitiflik oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olmayan grupta neoadjuvan sonrası ER pozitiflik oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan sonrası

ER pozitiflik oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir.

Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan ve olmayan gruplar arasında neoadjuvan öncesi, neoadjuvan sonrası PR pozitiflik oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olmayan grupta neoadjuvan sonrası PR pozitiflik oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan sonrası PR pozitiflik oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir.

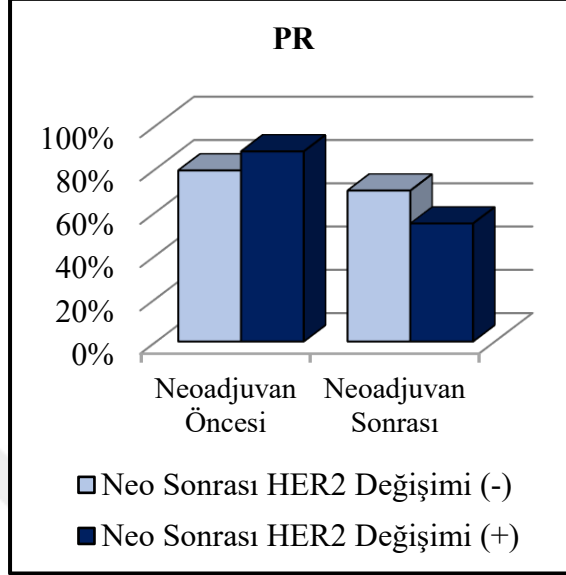
Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan ve olmayan gruplar arasında neoadjuvan öncesi, neoadjuvan sonrası KI67>%20 olanların oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olmayan grupta neoadjuvan sonrası KI67>%20 olanların oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan sonrası KI67>%20 olanların oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir.

Tablo 9: Neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişen ve değişmeyen gruplarda klinik, Ki67 ve subtipleme karşılaştırılması

		Neoadjuvan Sonrası				p
		HER2 Değişimi (-) (n:43)		HER2 Değişimi (+) (n:33)		
		n	%	n	%	
Aksiller Tutulum						
Neoadjuvan Öncesi	(+)	20	46.5%	16	48.5%	0.864 ^{X²}
	(-)	23	53.5%	17	51.5%	
Neoadjuvan Sonrası	(+)	11	25.6%	6	18.2%	0.443 ^{X²}
	(-)	32	74.4%	27	81.8%	
<i>Grup İçi Değişim p</i>		0.004 ^N		0.002 ^N		
ER						
Neoadjuvan Öncesi	Pozitif	35	81.4%	29	87.9%	0.442 ^{X²}
	Negatif	8	18.6%	4	12.1%	
Neoadjuvan Sonrası	Pozitif	35	81.4%	26	78.8%	0.777 ^{X²}
	Negatif	8	18.6%	7	21.2%	
<i>Grup İçi Değişim p</i>		1.000 ^N		0.375 ^N		
PR						
Neoadjuvan Öncesi	Pozitif	34	79.1%	29	87.9%	0.312 ^{X²}
	Negatif	9	20.9%	4	12.1%	
Neoadjuvan Sonrası	Pozitif	30	69.8%	18	54.5%	0.173 ^{X²}
	Negatif	13	30.2%	15	45.5%	
<i>Grup İçi Değişim p</i>		0.289 ^N		0.001 ^N		
Kİ67						
Neoadjuvan Öncesi	>%20	38	88.4%	30	90.9%	0.721 ^{X²}
	<%20	5	11.6%	3	9.1%	
Neoadjuvan Sonrası	>%20	23	53.5%	16	48.5%	0.665 ^{X²}
	<%20	20	46.5%	17	51.5%	
<i>Grup İçi Değişim p</i>		0.000 ^N		0.000 ^N		

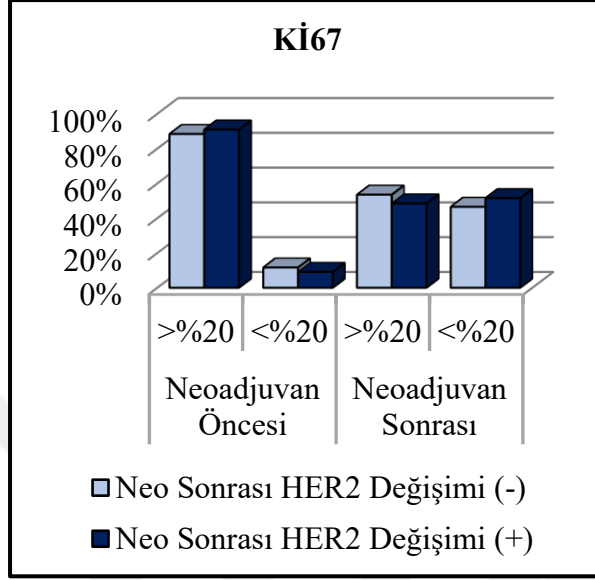
^{X²} Ki-kare test / ^NMc Nemar test

Neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan tedavi sonrası PR pozitiflik oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir.



şekil 8: Neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişen ve değişmeyen grupta PR değişimi

HER2 değişimi olmayan grupta neoadjuvan sonrası Ki67>%20 olanların oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan sonrası Ki67>%20 olanların oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir.



Şekil 9: Neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişimi olan ve olmayan grupta Ki67 değişimi

Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan öncesi Luminal A moleküler alt tipi neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan ve olmayan gruplar arasında neoadjuvan sonrası Luminal A moleküler alt tipi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan öncesi Luminal B moleküler alt tipi neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan ve olmayan gruplar arasında neoadjuvan sonrası Luminal B moleküler alt tipi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

HER2 değişimi olan ve olmayan gruplar arasında neoadjuvan öncesi, neoadjuvan sonrası tripple negatif moleküler alt tipi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

HER2 değişimi olan ve olmayan gruplar arasında neoadjuvan öncesi, neoadjuvan sonrası HER2 zengin moleküler alt tipi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 10: Neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişen ve değişmeyen gruplarda moleküler subtipleme karşılaştırması

	Neoadjuvan Sonrası				p
	HER2 Değişimi (-) (n:43)		HER2 Değişimi (+) (n:33)		
	n	%	n	%	
Moleküler Alt Tip					
Luminal A					
Neoadjuvan Öncesi	9	20.9%	18	54.5%	0.002 ^{X²}
Neoadjuvan Sonrası	10	23.3%	9	27.3%	0.689 ^{X²}
Luminal B					
Neoadjuvan Öncesi	28	65.1%	11	33.3%	0.006 ^{X²}
Neoadjuvan Sonrası	25	58.1%	17	51.5%	0.565 ^{X²}
Tripple Negatif					
Neoadjuvan Öncesi	3	7.0%	2	6.1%	0.873 ^{X²}
Neoadjuvan Sonrası	3	7.0%	5	15.2%	0.250 ^{X²}
HER2 Zengin					
Neoadjuvan Öncesi	3	7.0%	2	6.1%	0.873 ^{X²}
Neoadjuvan Sonrası	5	11.6%	2	6.1%	0.405 ^{X²}

^{X²} Ki-kare test

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Aynı zamanda kadınlarda kansere bağlı ölümlerde de ilk sıralarda yer almaktadır (35).

Meme kanseri tanısı alan hastalarda neoadjuvan tedavinin temel amacı; radyolojik ve patolojik değerlendirmelerle tümör yükünü azaltmak, hastalığın klinik evresini düşürmek ve böylece cerrahi müdahalenin daha az invaziv yöntemlerle gerçekleştirilebilmesine olanak tanımaktır. Son yıllarda, tümörün biyolojik özelliklerine özgü olarak planlanan neoadjuvan kemoterapi rejimleri, tedavi yanıtı açısından daha başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır.

Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan hastaların; neoadjuvan tedavi öncesi tümör boyutu aksilla tutulumu ve tümör subtiplerleri (ER, PR, KI67, HER2), post operatif patolojide tümör boyutu aksilla tutulumu ve tümör subtiplerleri ile karşılaştırılmıştır. HER2 amplifikasyonu değişen ve değişmeyen hastalar karşılaştırılmıştır. Neoadjuvan tedavi ile HER2 amplifikasyonu değişen hastaların adjuvan tedavi protokollerindeki değişim incelenmiştir.

Literatürdeki çalışmalar meme kanseri görülme insidansının premenapozal dönemde 4,1/100.000, postmenapozal dönemde 48,9/100.000 olduğunu ve post menapozal dönemde riskin yaklaşık 10 kat arttığını göstermektedir(86). Çalışmaya dahil edilen hastaların 66(%86.8)'sı 40 yaşın üzerindeyken ;10(%13.2) hastanın 40 yaşın altında olduğu görüldü ve bu literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Kadın cinsiyette meme dokusunun gelişmiş dukt ve lobül yapıları, östrojen ve progesteron hormonu, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi gibi nedenlerle meme kanseri erkek cinsiyete göre daha sık görülmektedir. Literatürde insidans ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır(87). Çalışmaya dahil edilen 76 meme kanseri hastasının 74'ü kadın, 2'si erkek olmak üzere literatür ile uyumludur.

Literatürde meme kanseri lokalizasyonu ile ilgili net bir çalışma bulunmamaktadır ancak; 2023 yılında Nature dergisinde yayınlanan bir çalışmada 881.000 hasta incelenmiş ve meme kanserinin %50.8'inin sol tarafta, %49.2 sinin sağ

tarafına olduğu belirlenmiştir. Bu fark nispeten küçük görünse de, büyük vaka gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(88). Çalışmamıza dahil edilen meme kanseri olgularında 45(%59.2) hastanın sol meme kanseri olduğu , 31(%40.8) hastanın sağ meme kanseri olduğu görüldü ve yapılan bu çalışma ile uyumlu olduğu görüldü.

Meme kanseri olgularında neoadjuvan kemoterapi ve tedavi sonrası surveyin önemli bileşenlerinden biri aksilla tutulumudur. Literatürde neoadjuvan tedavi sonrasında aksilla tutulumun azaldığı bildirilmektedir(89). Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrasında aksilla tutulumunda anlamlı azalma görüldü.

Literatürde meme kanseri hastalarının neoadjuvan tedavi öncesi patolojisi ile post operatif piyes patolojisinin subtiplerlerinin karşılaştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. 2023 yılında 481 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %15'inin neoadjuvan tedavi sonrası ER değerinin değiştiği ve genellikle pozitiften negatife dönüşüm olduğu bildirilmiştir(90). Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişimi olan ve olmayan gruplar arasında neoadjuvan öncesi, neoadjuvan sonrası ER pozitiflik oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Çalışmamızın sonucunda çıkan istatistiksel bilgi bu konuda literatür ile örtüşmemektedir.

Wang ve ark.ları(91) tarafından 2025 yılında gerçekleştirilen çalışmada, meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi sonrasında progesteron reseptör (PR) durumunun %16 oranında değiştiği ve bu değişimin büyük ölçüde PR pozitifliğinden negatife yöneldiği saptanmıştır. Aynı çalışmada, HER2 durumunda da anlamlı düzeyde değişim gözlemlenmiş olup, HER2 statüsündeki dönüşümün PR ekspresyonundaki değişimle istatistiksel olarak ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişimi olmayan grupta neoadjuvan sonrası PR pozitiflik oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Neoadjuvan sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan sonrası PR pozitiflik oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiş olup literatür ile uyumludur.

Ki-67, hücre proliferasyonunu gösteren bir nükleer proteindir. Özellikle tümör biyolojisinde hücre döngüsünün aktif fazlarında eksprese edilir. Bu nedenle Ki-67, bir hücre popülasyonundaki aktif bölünen hücrelerin oranını yansıtır ve proliferatif aktivitenin immünohistokimyasal bir göstergesidir. Literatürde Ki-67 ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Lethet ve ark.ları (92) tarafından 2025 yılında yapılan İsveç merkezli çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası Ki-67'nin medyan değerinde anlamlı bir düşüş yaşandığı görüldü. Ki-67 değerinde değişim olan hastalar iyi prognostik faktör grubunda değerlendirilirken, Ki-67 değeri değişmeyen hastalara kötü prognostik faktör grubunda yer verildi. Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişimi olmayan grupta neoadjuvan sonrası Ki67>%20 olanların oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişimi olan grupta neoadjuvan sonrası Ki67>%20 olanların oranı neoadjuvan öncesine göre anlamlı anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir ve literatür ile uyumludur.

HER2; hücre büyümesi, bölünmesi ve onarımını düzenleyen bir tür tirozin kinaz reseptörüdür. Meme kanseri başta olmak üzere birçok kanser türünde önemli bir biyolojik ve klinik belirteçtir. HER2 pozitif tümörler daha hızlı büyüme, daha yüksek metastaz potansiyeli ve daha agresif biyolojik davranışa neden olur. HER2, meme kanseri biyolojisinde anahtar rol oynayan bir reseptördür. Hem prognostik hem de prediktif değeri nedeniyle HER2 durumu, tanı anında mutlaka değerlendirilmelidir. HER2 pozitifliği, günümüzde yüksek etkinlikte hedefe yönelik tedaviler ile sağkalım avantajı sağlayan en önemli biyobelirteçlerden biridir. Literatürde HER2 ile ilgili yapılan birçok çalışma vardır. Zhang ve ark.ları(93) tarafından 2025 yılında 316 hasta ile yapılan bir çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası hastaların 84'ü (%26.6) patolojik tam yanıt olarak değerlendirildi. Kalan 232 hastanın %36'sında HER2 değerinde değişim görüldü ve bu durum hastaların %19'unda tedavi planında değişikliklere yol açtı. Çalışmada HER2 değişiminin genel olarak pozitiften negatife döndüğü belirtildi. Çalışmamıza katılan hastaların neoadjuvan tedavi öncesi 44'ü HER2 pozitif, 32'si HER2 negatifti. Neoadjuvan tedavi sonrasında 33 hastada HER2 değişimi izlenirken, 43 hastada HER2 değişikliği izlenmedi. Neoadjuvan tedavi sonrası 49 hasta HER2 pozitif, 27 hasta HER2 negatif oldu. Bu bulgular ışığında HER2 pozitif hasta grubuna

5 hasta daha eklenmiş ve sonuç olarak bu hastaların tedavisine trastuzumab eklenmesi endikasyonu doğmuştur.

Meme kanseri, heterojen biyolojik yapısı nedeniyle klinik seyir ve tedavi yanıtı açısından değişkenlik gösteren bir malignitedir. Moleküler düzeyde yapılan sınıflandırmalar, bu heterojenliği anlamada ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirmede önemli rol oynamaktadır. Bu bağlamda, özellikle ER, PR, HER2 ekspresyonu ve Ki-67'nin değerlendirilmesiyle tanımlanan luminal alt tipler, özellikle endokrin tedaviye yanıtın öngörülmesinde ve kemoterapi gerekliliğinin belirlenmesinde klinik karar alma süreçlerini doğrudan etkileyen temel bir biyolojik parametre haline gelmiştir. Literatürde bu konuyla ilgili çalışmalar mevcuttur. 2025 yılında yapılan bir çalışmada meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi sonrası Luminal B hastaların anlamlı bir kısmının Luminal A 'ya dönüşümü görüldü(94).

Çalışmamıza katılan hastaların %35,5'i Luminal A, %51,3'ü Luminal B, %6,6'sı triple negatif ve %6,6'sı HER2 zengin moleküler alt tipe sahipti. Neoadjuvan tedavi sonrasında ise bu oranlar sırasıyla %25 Luminal A, %55,3 Luminal B, %10,5 triple negatif ve %9,2 HER2 zengin grup olarak değişiklik gösterdi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, meme kanseri tanısıyla neoadjuvan sistemik tedavi almış hastalarda tedavi öncesi ve sonrası tümör patolojileri karşılaştırılarak, moleküler alt tipler (ER, PR, HER2) ile Ki-67 proliferasyon indeksi değişikliklerinin adjuvan tedavi protokollerine olası etkileri incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 76 hastanın preoperatif ve postoperatif immünohistokimyasal özellikleri değerlendirildiğinde, neoadjuvan tedavinin tümör biyolojisi üzerinde belirgin etkiler oluşturduğu gözlenmiştir.

Özellikle Ki67 değerinde azalma izlenmiş olup, moleküler alt tipler düzeyinde de pozitif ya da negatif yönde değişiklikler saptanmıştır. Bu değişimler, neoadjuvan tedavinin tümörün proliferatif kapasitesini azaltabildiğini ve reseptör düzeyinde farklılaşmalara neden olabileceğini düşündürmektedir. HER2 değişimi istatistiksel olarak anlamsız çıkmış olsada, bazı hastalarda HER2 durumunda meydana gelen değişiklikler nedeniyle adjuvan tedaviye ek ilaç (trastuzumab) eklenme gerekliliği ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda 76 hastanın 5'inde HER2 değeri negatiften pozitif geçtiğinden tedavi protokolünde değişiklik yapılmıştır.

Trastuzumab, HER2 pozitif meme kanserinin hem erken evresinde hem de metastatik formunda sağkalım avantajı sağlayan, iyi tolere edilen ve hedefe yönelik tedaviler arasında çığır açıcı bir ajan olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, neoadjuvan tedavi sonrasında HER2 durumunda meydana gelen değişimlerin saptanması, trastuzumab gibi anti-HER2 tedavilerin adjuvan dönemde uygulanabilirliğini değerlendirmek açısından büyük önem taşımaktadır.

Elde edilen bulgular, neoadjuvan tedavi sonrası özellikle HER2 durumundaki değişikliklerin adjuvan tedavi planlamasını etkileyebileceğini göstermektedir. Bu değişimin altında yatan nedenler araştırıldığında; yaş ve cinsiyet gibi özelliklerin anlamlı bir etkisinin bulunmadığı, tümör biyolojisinin belirleyici faktör olduğu anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak, daha geniş hasta serileriyle yapılacak çok merkezli çalışmalar, neoadjuvan tedavi sonrası tümör biyolojisinde meydana gelen değişimlerin klinik

anlamını daha net ortaya koyacak ve adjuvan tedavi planlamasında yol gösterici olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, vd. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. Mayıs 2021;71(3):209-49.
2. Wickerham DL, O'Connell MJ, Costantino JP, Cronin WM, Paik S, Geyer CE, vd. The half century of clinical trials of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project. Semin Oncol. Ekim 2008;35(5):522-9.
3. Breasted JH. The Edwin Smith Surgical Papyrus. 1930. bs. University of Chicago Press;
4. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Ann Surg. Kasım 1894;20(5):497-555.
5. Brunicaudi F., Andersen D. Schwartz's principles of surgery. 11th ed. New York, N.Y: McGraw-Hill Education LLC; 2018. 2069 s.
6. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Kao LS. Schwartz's principles of surgery. Eleventh edition. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
7. Smeele HP, Bijkerk E, van Kuijk SMJ, Lataster A, van der Hulst RRWJ, Tuinder SMH. Innervation of the Female Breast and Nipple: A Systematic Review and Meta-Analysis of Anatomical Dissection Studies. Plast Reconstr Surg. 01 Ağustos 2022;150(2):243-55.
8. Mescher AL, Junqueira LCU. Junqueira's basic histology: text and atlas. Fifteenth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
9. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's essential histology: with correlated histopathology. third edition. Philadelphia: Elsevier; 2021.
10. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 14th edition. Philadelphia: Elsevier; 2021.
11. Akkuzu M, Küçüköner M, Irtegun S, Akdeniz N, Urakçı Z, Kaplan MA, vd. Meme Kanseriinde Brca-1 ve Brca-2'de Sık Görülen Polimorfizm Mutasyonların Bölgemizde Varlığı. Dicle Med J. 15 Aralık 2019;46(4):623-31.
12. Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites | Request PDF. İçinde: ResearchGate [Internet]. [a.yer 02 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/322171905_Anatomy_of_the_Breast_Axilla_Chest_Wall_and_Related_Metastatic_Sites
13. Brennan PA, Standring S, Wiseman S. Gray's Surgical Anatomy: Gray's Surgical Anatomy. Elsevier Health Sciences; 2019.

14. Breast Embryology, Anatomy, and Physiology | Request PDF. İçinde: ResearchGate [Internet]. [a.yer 02 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/318862932_Breast_Embryology_Anatomy_and_Physiology
15. Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites | Request PDF. İçinde: ResearchGate [Internet]. [a.yer 02 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/322171905_Anatomy_of_the_Breast_Axilla_Chest_Wall_and_Related_Metastatic_Sites
16. Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland Surg.* Şubat 2016;5(1):32-6.
17. Embryology and Anatomy of the Breast. İçinde: ResearchGate [Internet]. [a.yer 02 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/278714851_Embryology_and_Anatomy_of_the_Breast
18. Quispe R, Al-Rifai M, Di Carlo PA, Michos ED, Amin NP, Kianoush S, vd. Breast Arterial Calcium: A Game Changer in Women's Cardiovascular Health? *JACC Cardiovasc Imaging.* Aralık 2019;12(12):2538-48.
19. Hovanessian Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and treatment. *AJR Am J Roentgenol.* Ağustos 2009;193(2):574-81.
20. Gray's Anatomy For Students. 4th Ed : Free Download, Borrow, and Streaming : Internet Archive [Internet]. [a.yer 03 Temmuz 2025]. Erişim adresi: <https://archive.org/details/grays-anatomy-for-students.-4th-ed/Gray%27s%20Atlas%20of%20Anatomy/page/n2229/mode/2up>
21. Baysal H. Is Sentinel Lymph Node Biopsy Necessary in Patients with Ductal Carcinoma in situ of the Breast? *BOĞAZİÇİ TIP DERGİSİ.* 2023;242-52.
22. Frank H. Netter. *Atlas of Human Anatomy.* 2019. 269 s.
23. Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases* [Internet]. Elsevier Inc; 2017 [a.yer 03 Temmuz 2025]. Erişim adresi: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85054333590&partnerID=8YFLogxK>
24. Lemaine V, Simmons PS. The adolescent female: Breast and reproductive embryology and anatomy. *Clin Anat N Y N.* Ocak 2013;26(1):22-8.
25. Bland and Copeland's *The Breast* [Internet]. 2023 [a.yer 02 Temmuz 2025]. Erişim adresi: <https://shop.elsevier.com/books/bland-and-copelands-the-breast/bland/978-0-323-83365-3>

26. Lemaine V, Simmons PS. The adolescent female: Breast and reproductive embryology and anatomy. Clin Anat N Y N. Ocak 2013;26(1):22-8.
27. Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites | Request PDF. İçinde: ResearchGate [Internet]. [a.yer 03 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/322171905_Anatomy_of_the_Breast_Axilla_Chest_Wall_and_Related_Metastatic_Sites
28. Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites | Request PDF. İçinde: ResearchGate [Internet]. [a.yer 02 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/342386320_Anatomy_of_the_Breast_Axilla_Chest_Wall_and_Related_Metastatic_Sites
29. Moore KL, II AFD, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. Wolters Kluwer Health; 2017. 3104 s.
30. Embryology and Anatomy of the Breast. İçinde: ResearchGate [Internet]. [a.yer 02 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/278714851_Embryology_and_Anatomy_of_the_Breast
31. Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS. Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites. İçinde: The Breast [Internet]. Elsevier Inc.; 2018 [a.yer 01 Temmuz 2025]. s. 20-36.e2. Erişim adresi: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85054322612&partnerID=8YFLogxK>
32. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. Eylül 1994;220(3):391-8; discussion 398-401.
33. Duncan AM, Al Youha S, Joukhadar N, Konder R, Stecco C, Wheelock ME. Anatomy of the Breast Fascial System: A Systematic Review of the Literature. Plast Reconstr Surg. 01 Ocak 2022;149(1):28-40.
34. Boutas I, Kontogeorgi A, Dimitrakakis C, Kalantaridou SN. Soy Isoflavones and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. Vivo Athens Greece. 2022;36(2):556-62.
35. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, vd. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. Mayıs 2021;71(3):209-49.
36. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [a.yer 03 Temmuz 2025]. Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/>
37. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. Ocak 2021;71(1):7-33.

38. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* Mart 2001;2(3):133-40.
39. memekanserikrrevizyon20240611pdf.pdf [İnternet]. [a.yer 02 Temmuz 2025]. Erişim adresi: <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/50088/0/memekanserikrrevizyon20240611pdf.pdf>
40. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergström R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer.* 05 Mayıs 1999;81(3):339-44.
41. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* Mart 2001;2(3):133-40.
42. Fried GM. Textbook of surgery. The biological basis of Modern Surgical Practice. *Can J Surg.* Haziran 1998;41(3):252-3.
43. Robertson C, Arcot Ragupathy SK, Boachie C, Dixon JM, Fraser C, Hernández R, vd. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of different surveillance mammography regimens after the treatment for primary breast cancer: systematic reviews registry database analyses and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* Eylül 2011;15(34):v-vi, 1-322.
44. Sickles EA, D'Orsi CJ. How should screening breast US be audited? The BI-RADS perspective. *Radiology.* Ağustos 2014;272(2):316-20.
45. Lee E, Doanvo N, Lee M, Soe Z, Lee AW, Van Doan C, vd. Immigration history, lifestyle characteristics, and breast density in the Vietnamese American Women's Health Study: a cross-sectional analysis. *Cancer Causes Control CCC.* Şubat 2020;31(2):127-38.
46. Kuhl CK. MRI of breast tumors. *Eur Radiol.* 2000;10(1):46-58.
47. Koçak FÜ. Meme kitlelerinin Konvansiyonel MRG ve Difüzyon MRG ile değerlendirilmesi. 2010 [a.yer 03 Temmuz 2025]; Erişim adresi: <https://hdl.handle.net/20.500.12395/6658>
48. Ozdemir A, Voyvoda NK, Gultekin S, Tuncbilek I, Dursun A, Yamac D. Can core biopsy be used instead of surgical biopsy in the diagnosis and prognostic factor analysis of breast carcinoma? *Clin Breast Cancer.* Ekim 2007;7(10):791-5.
49. Patani N, Cutuli B, Mokbel K. Current management of DCIS: a review. *Breast Cancer Res Treat.* Eylül 2008;111(1):1-10.
50. Karabulut Gül Ş, Oruç AF, Mayadağlı A. Ductal carcinoma in situ. *South Clin Istamb EURASIA.* 2013;24(2):130-5.
51. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 01 Mayıs 2019;17(5.5):552-5.

52. Abdalla AS, Lazarevska A, Omer MM, Tan E, Asaad A, Sathananthan S. Metastatic Breast Cancer to the Cervix Presenting with Abnormal Vaginal Bleeding During Chemotherapy: A Case Report and Literature Review. *Chir Buchar Rom* 1990. 2018;113(4):564-70.
53. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, vd. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. Mart 2017;67(2):93-9.
54. Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, vd. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast Edinb Scotl*. Şubat 2020;49:87-92.
55. Tay TKY, Tan PH. Papillary neoplasms of the breast-reviewing the spectrum. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. Haziran 2021;34(6):1044-61.
56. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? ResearchGate [Internet]. [a.yer 03 Temmuz 2025]; Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/345024446_Histological_and_molecular_classification_of_breast_cancer_what_do_we_know
57. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, vd. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 Ağustos 2000;406(6797):747-52.
58. Cadoo KA, Traina TA, King TA. Advances in molecular and clinical subtyping of breast cancer and their implications for therapy. *Surg Oncol Clin N Am*. Ekim 2013;22(4):823-40.
59. Nascimento RGD, Otoni KM. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology*. 2020;30:e20200024.
60. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. Temmuz 2018;25(7):1783-5.
61. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, vd. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Nisan 2016;34(10):1072-8.
62. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, vd. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Şubat 1998;16(2):441-52.
63. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, vd. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for

Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(5):287-95.

64. Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J, Haiderali A, Cortés J, Ramsey SD, vd. Association of Pathologic Complete Response with Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Res*. 15 Aralık 2020;80(24):5427-34.
65. Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. Nisan 2021;28(4):2111-9.
66. Retsky M, Bonadonna G, Demicheli R, Folkman J, Hrushesky W, Valagussa P. Hypothesis: Induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients. *Breast Cancer Res BCR*. 2004;6(4):R372-374.
67. R B, R H, N N, R K, V P, S S, vd. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. Ekim 2015 [a.yer 03 Temmuz 2025];16(13). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26363985/>
68. Eroglu C, Eryilmaz MA, Covicik S, Gurbuz Z. Breast Cancer Risk Assessment: 5000 Cases. *Int J Hematol Oncol*. 35(1):027-33.
69. Jc B, Vj S, Ea M, Gm A, Lg W, B T, vd. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* [Internet]. 10 Eylül 2013 [a.yer 03 Temmuz 2025];310(14). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101169/>
70. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, vd. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(5):287-95.
71. Tang SSK, Kaptanis S, Haddow JB, Mondani G, Elsberger B, Tasoulis MK, vd. Current margin practice and effect on re-excision rates following the publication of the SSO-ASTRO consensus and ABS consensus guidelines: a national prospective study of 2858 women undergoing breast-conserving therapy in the UK and Ireland. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Ekim 2017;84:315-24.
72. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, vd. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 09 Şubat 2011;305(6):569-75.

73. Qiu SQ, Zhang GJ, Jansen L, de Vries J, Schröder CP, de Vries EGE, vd. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. Mart 2018;123:83-94.
74. Simons JM, Maaskant-Braat AJG, Luiten EJT, Leidenius MHK, van Nijnatten TJA, Boelens PG, vd. Patterns of axillary staging and management in clinically node positive breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy: Results of a survey amongst breast cancer specialists. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. Ocak 2020;46(1):53-8.
75. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, vd. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. Eylül 2010;252(3):426-32; discussion 432-433.
76. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, vd. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Haziran 2022;40(16):1816-37.
77. Henry NL, Somerfield MR, Dayao Z, Elias A, Kalinsky K, McShane LM, vd. Biomarkers for Systemic Therapy in Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 Eylül 2022;40(27):3205-21.
78. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE, vd. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 Kasım 2012;30(32):3960-6.
79. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, vd. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Ağustos 2005;23(22):5108-16.
80. Suman VJ, Ellis MJ, Ma CX. The ALTERNATE trial: assessing a biomarker driven strategy for the treatment of post-menopausal women with ER+/Her2-invasive breast cancer. *Chin Clin Oncol*. Eylül 2015;4(3):34.
81. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 27 Ağustos 2011;378(9793):771-84.
82. Barish R, Gates E, Barac A. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. *Cardiol Clin*. Kasım 2019;37(4):407-18.

83. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, vd. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 21 Eylül 2013;382(9897):1021-8.
84. Au B, Vj S, F MB, Am L, Mj E, Jc B, vd. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. Aralık 2013 [a.yer 03 Temmuz 2025];14(13). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24239210/>
85. T S, L W, M L, I O, T W, L R. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* [Internet]. 16 Mart 2004 [a.yer 03 Temmuz 2025];170(6). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15023926/>
86. Berkel C, Cacan E. Half of most frequently mutated genes in breast cancer are expressed differentially between premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Cancer Genet*. 01 Ağustos 2024;286-287:11-7.
87. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. Ocak 2025;75(1):10-45.
88. DeMarco C. MD Anderson Cancer Center. [a.yer 29 Temmuz 2025]. Is breast cancer more common on the left side? Erişim adresi: <https://www.mdanderson.org/cancerwise/is-breast-cancer-more-common-on-the-left-side.h00-159621012.html>
89. Cipolla C, Gebbia V, D'Agati E, Greco M, Mesi C, Scandurra G, vd. Comprehensive Axillary Management of Clinically Node-Positive (cN+) Breast Cancer Patients: A Narrative Review on Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancers*. Ocak 2024;16(19):3354.
90. Bo J, Yu B, Bi R, Xu X, Cheng Y, Tu X, vd. Conversion of ER and HER2 Status After Neoadjuvant Therapy in Chinese Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. Haziran 2023;23(4):436-46.
91. Wang J, Long X, Tang M, Xiao X. HER2 and hormone receptor conversion after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Front Oncol*. 2025;15:1522460.
92. Nyqvist-Streng J, Helou M, Helou K, Chamalidou C, Kovács A, Parris TZ. The prognostic value of changes in Ki67 following neoadjuvant chemotherapy in residual triple-negative breast cancer: a Swedish nationwide registry-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2025;210(3):719-36.

93. Zhang RZ, Liu D, Ke Y, Cai WQ, Zheng LH, Wu CY, vd. A study on the impact of neoadjuvant therapy on molecular subtype conversion in breast cancer. *World J Surg Oncol*. 22 Nisan 2025;23(1):155.
94. Denkert C, Rachakonda S, Karn T, Weber K, Martin M, Marmé F, vd. Dynamics of molecular heterogeneity in high-risk luminal breast cancer—From intrinsic to adaptive subtyping. *Cancer Cell*. 10 Şubat 2025;43(2):232-247.e4.

