



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

METASTATİK MEME KANSERİ TANILI
HASTALARDA KOĞNİTİF FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BİYOMARKER İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. LAMİYA SADIRKHAHOVA

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ZEYNEP GÜLSÜM GÜÇ

İZMİR
OCAK – 2025

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

METASTATİK MEME KANSERİ TANILI
HASTALARDA KOGNİTİF FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BİYOMARKER İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. LAMİYA SADİRKHANOVA

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ZEYNEP GÜLSÜM GÜÇ

İZMİR

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca gösterdiği destek, anlayış, sabrından dolayı tez danışmanım Doç.Dr. Zeynep Gülsüm Güç hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini her zaman gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Servet Akar hocama ,

Bugüne kadar hep arkamda olan, desteğini esirgemeyen ve her zaman güvendiğim eşim Şüküre ,bana varlığıyla güç veren oğlum Cavide, Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Dr.Lamiya Sadirkhanova

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	III
Kısaltmalar.....	VII
Şekil listesi.....	IX
Tablo listesi.....	X
Etik kurulu onayı.....	11
1.Giriş-Amaç.....	12
2.Genel bilgiler.....	22
2.1 Meme kanseri	22
2.1.1 Risk faktörleri.....	23
2.1.2 Epidemiyoloji	27
2.1.3 Patofizyoloji	28
2.1.4 Histopatoloji	29
2.1.5 Anamnez ve fizik muayene.....	32
2.1.6 Evreleme.....	34
2.1.7 Tanı yöntemleri.....	44
2.1.8 Doku biyopsisi.....	46

2.1.10 Tedavi yöntemleri.....	47
2.1.10.1 Cerrahi tedavi	47
2.1.10.1.1 Primer Tümörün Cerrahi Evrelemesi.....	48
2.1.10.2 Neoadjuvan tedavi.....	49
2.1.10.3 Adjuvan tedavi	51
2.1.10.3.1 Östrogen reseptörü pozitif (ER+) Erken Evre Meme Kanseri için Adjuvan Tedavi.....	51
2.1.10.4 HER2-Pozitif Erken Evre Meme Kanseri için Neoadjuvan ve Adjuvan tedavi.....	53
2.1.10.5. Üçlü negatif erken evre meme kanseri için neoadjuvan ve adjuvan tedavi.....	54
2.1.10.5.1. Üçlü negatif erken evre meme kanseri için neoadjuvan ve adjuvan tedavide önerilen kemoterapi rejimleri.....	55
2.1.10.2 Radyoterapi.....	55
2.1.10.3 Metastatik Meme Kanseri Sistemik Tedavi.....	56
2.1.10.3.1 CDK 4/6 inhibitörlerinin yan etkileri.....	61
3. Kanser tedavisine bağlı kognitif fonksiyonlarda etkilenme.....	64

4. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)	
testi.....	66
5.Gereç ve yöntemler.....	68
5.1 Hasta Seçimi Ve Verilerin Toplanması.....	68
5.2. İstatiksel Verilerin Değerlendirilmesi.....	70
6.Bulgular.....	71
6.1 Hastaların Genel Özellikleri ve Demografik Veriler.....	71
7.Tartışma.....	95
8. Sonuç ve öneriler.....	104
9.Özet.....	106
10.Kaynaklar.....	110

KISALTMALAR

MK : Meme kanseri

MMK : Metastatik Meme Kanseri

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2 (İnsan Epidermal Büyüme faktörü reseptörü 2)

HR : Hormon Reseptörü

MoCA : Montreal Bilişsel Değerlendirme

HBB : Hafif Bilişsel Bozukluk

HALP: Hemoglobin, Albumin, Lenfosit, Trombosit Skoru

LCIS: Lobüler karsinoma in situ

DCIS : Duktal karsinoma in situ

ACOG: Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji

MRG : manyetik rezonans görüntüleme

CDK 4/6 inhibitörleri: siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri

RB1 : Retinoblastoma ilişkili protein 1

ER : Östrojen Reseptörü

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

HCG: insan koryonik gonadotropini

HRT: Hormon replasman tedavisi

OKS: Oral kontraseptif

IDC: İnvaziv (infiltratif) duktal karsinom

ILC: İnvazif lobüler karsinom

GnRH :Gonadotropin salgılatıcı hormon

LHRH :luteinize edici hormon salgılatıcı hormon

SERM :Seçici östrojen reseptör modölatörleri

d-NLR :türetilmiş nötrofil-lenfosit oranı

NLR :nötrofil-lenfosit oranı

SII :sistemik immün-inflamasyon indeksi

PNI :prognostik nütrisyonel indeks

CAR :CRP(C reaktif protein) ve albümin oranı

Aİ :Aromataz inhibitörleri

PI3K :Fosfatidilinositol-3–kinaz

KİKB :Kemoterapi ile ilişkili kognitif fonksiyonlarda bozukluklar

ROC skoru:Receiver Operating Characteristic score

GNRI: Geriatrik nutrisyonel risk indeks

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İlk kognitif değerlendirme ve HALP skoru arasında ROC analizi.....	85
Şekil 2. Kontrol kognitif değerlendirme ve kontrol HALP skoru arasında ROC analizi.....	86
Şekil 3. CDK altında progresyona göre GNR indeksinin ROC analizi.....	87
Şekil 4. CDK altında progresyona göre HALP değerinin ROC analizi.....	87
Şekil 5. Progresyonsuz sağkalım sağkalım süresi ve HALP skorunun Kaplan-Meier analizi ile değerlendirilmesi.....	92
Şekil 6. Progresyonsuz Sağkalım Süresi ve GNR İndeksin Kaplan-Meier analizi ile değerlendirilmesi	93
Şekil 7. Progresyonsuz Sağkalım Süresi ve Kognitif Fonksiyon Arasındaki İlişki.....	93
Şekil 8. Progresyonsuz Sağkalım Süresi ve HER2 Low Grup Arasındaki İlişki.....	94
Şekil 9. Progresyonsuz Sağkalım Süresi ve Menopoz Durumu Arasındaki İlişki.....	94

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. TNM sınıflama.....	34
Tablo 2. AJCC Anatomik Evre Grupları.....	41
Tablo 3. İnvaziv Kanser (Scarff-Bloom-Richardson [SBR] Derecelendirme Sistemi Nottingham Değişikliği).....	43
Tablo 4. Bİ-RADS SINIFLAMASI.....	45
Tablo 5.a. Hastaların genel özellikleri-1.....	71
Tablo 5.b. Hastaların genel özellikleri-2	72
Tablo 5.c. Hastaların genel özellikleri-3	74
Tablo 5.d. Hastaların genel özellikleri-4	76
Tablo 6. Kognitif Fonksiyonların Alt Gruplarında General Linear Model Repeated Measures Test Analizi.....	81
Tablo 7. Kognitif fonksiyonlar ile değişkenler arasındaki ilişki.....	83
Tablo 8. CDK 4/6 inhibitör tedavisi altında progresyon ile hasta özellikleri arasındaki ilişki.....	89

ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu' na sunulmuş olup, 17.10.2024 tarih ve Karar No:0125 sayılı kararı ile onay almıştır.



1.GİRİŞ-AMAÇ:

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve dünya çapında kadınlarda kanserden ölümlerin en sık ikinci nedenidir. (1)

Meme kanseri en sık duktal epitelde ortaya çıkarken meme lobüllerinde de orjin alabilir. Meme kanseri gelişimi konusunda iyi tanımlanmış risk faktörleri bulunmaktadır. Preventif Onkoloji kapsamında yapılan standart tarama tetkikleriyle çoğu kez erken tanı konması mümkünken gelişmekte olan ülkelerin çoğunda tanı , genellikle ortaya çıkan semptomlarla (memede ele gelen kitle veya anormal meme başı akıntısı) ile konmaktadır .[2]

Meme kanserinin tanısı fizik muayene, meme görüntülemesi ve doku biyopsisi ile konur. Verilecek tedavinin içeriği ve sırası evre ile patolojik alt tipe göre şekillenmekle birlikte tedavi seçenekleri arasında cerrahi, kemoterapi, ilaç-antikor konjugatları, radyoterapi, hormonal tedavi ve immünoterapiler yer almaktadır. Histoloji, evre, tümör belirteçleri ve genetik anormallikler gibi faktörler bireyselleştirilmiş tedavi kararlarına yön verir.

Meme kanseri tipleri farklı moleküler alt tiplere ayrılabilir:

- Luminal A: Hormon reseptörü pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER)-2 negatif
- Luminal B: Hormon reseptörü pozitif, HER-2 pozitif
- Bazal benzeri: Hormon reseptörü ve HER-2 negatif
- HER-2 zenginleştirilmiş: HER-2 pozitif, hormon reseptörü negatif

Bu moleküler alt tiplerin farklı metastaz davranışları, prognozları ve tedavi yöntemleri vardır [3].

Hormon reseptörü pozitif (HR+) meme kanserinde, kanser hücresi östrojen ve/veya progesteron hormon reseptörlerini eksprese eder. Meme kanserlerinin çoğu hormon reseptörü pozitifdir. Östrojen reseptörü (ER) östrojen tarafından uyarılır, hayatta kalma ve çoğalma sinyalleri sağlar. Östrojenden yoksun bırakılan veya östrojen reseptörü (ER) sinyali tedavi ile bloke edilen kanser hücrelerinde büyüme durdurabilir veya kanser hücresi öldürülebilir. Progesteron reseptörü (PR) progesteronu bağlar , hayatta kalma ve çoğalma sinyallerini sağlar.

Endokrin tedaviler prensip olarak , hormon reseptörü pozitif (HR+) meme kanserini tedavi etmek için östrojen veya progesteron blokajı yapar.(7)

Hormon reseptörü pozitif (HR+) meme kanserini tedavi etmek için seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM), tamoksifen ve

toremifen onaylanmıştır. Antiöstrojen fulvestrant, diğer antiöstrojenlerle tedavi sonrası progresyon göstermiş metastatik hormon pozitif meme kanseri tanılı postmenopozal hastalar için onaylanmıştır (8)

Aromataz inhibitörleri olarak tanımlanan anastrozol ve letrozol, hem adjuvan tedavide hem de metastatik evrede hormona duyarlı menopoiz sonrası kadınlara verilmek üzere onaylanmıştır (10, 11). Bu ilaçların her ikisi ve aromataz inhibitörü eksemestan, tamoksifen tedavisinden sonra hastalığı progrese olan postmenopozal ileri evre meme kanseri tanılı kadınların tedavisinde de onaylanmıştır (12). Aromataz inhibitörleriyle tedavi edilen meme kanseri olan erkeklere ve premenopozal kadınlara ayrıca GnRH agonisti de verilir.

Hormon duyarlı meme kanserinin tedavisinde kullanılan çeşitli stratejiler şöyledir:

Yumurtalık fonksiyonunun engellenmesi: Yumurtalıklar, menopoiz öncesi kadınlarda östrojenin ana kaynağı olduğundan, bu kadınlardaki östrojen seviyeleri, yumurtalık fonksiyonunun ortadan kaldırılması veya baskılanmasıyla azaltılabilir. Yumurtalık ablasyonu, yumurtalıkların çıkarıldığı bir operasyonla (ooferektomi) cerrahi olarak veya ovarian radyoterapi ile yapılabilir. Bu tip yumurtalık ablasyonu genellikle kalıcıdır.

Alternatif olarak, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri ile tedavi edilerek yumurtalık fonksiyonu geçici olarak baskılanabilir. Bu ilaçlara aynı zamanda luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri de denir. Bu ilaçlar GnRH'yi taklit ederek yumurtalıkların östrojen üretmesini uyaran sinyalleri engelleyen santral supresyona yol açan tedavilerdir. Bu ilaçlara goserelin ve löprolid örnek gösterilebilir.

Östrojen üretiminin engellenmesi: Aromataz inhibitörleri adı verilen ilaçlar, vücudun yumurtalıklarda ve diğer dokularda östrojen üretmek için kullandığı aromataz enziminin aktivitesini engellemek amacıyla kullanılır. Aromataz inhibitörleri postmenopozal kadınlarda kullanılır, çünkü menopoz öncesi kadınların yumurtalıkları, inhibitörlerin etkili bir şekilde bloke edemeyeceği kadar fazla aromataz üretir. Ancak bu ilaçlar, yumurtalık fonksiyonlarını baskılayan bir ilaçla birlikte verildiğinde menopoz öncesi kadınlarda da kullanılabilir. Aromataz inhibitörlerine örnek olarak aromatazı geçici olarak inaktif hale getiren anastrozol ve letrozol ile aromatazı kalıcı olarak inaktif hale getiren eksemestan verilebilir.

Östrojenin etkilerinin engellenmesi: Birkaç ilaç türü östrojenin meme kanseri hücrelerinin büyümesini uyarma yeteneğini engeller:

Seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler) östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenin bağlanmasını engeller. FDA

tarafından meme kanserinin tedavisi için onaylanan SERM örnekleri arasında tamoksifen ve toremifen bulunur. Östrojen reseptörlerine bağlandıkları için SERM'ler, östrojen aktivitesini engellemekle (östrojenin reseptörüne bağlanmasını önleyerek) kalmayıp, vücutta nerede bulunduklarına bağlı olarak östrojenin etkilerini de taklit edebilirler. Örneğin tamoksifen meme dokusunda östrojenin etkilerini bloke eder ancak uterus ve kemikte östrojen gibi davranmaktadır.

Fulvestrant gibi diğer anti-östrojen ilaçlar, östrojenin etkilerini engellemek için biraz farklı bir şekilde çalışırlar. Fulvestrant, SERM'ler gibi östrojen reseptörüne bağlanarak östrojen blokeri olarak görev yapar. Ancak SERM'lerin aksine fulvestrant östrojeni taklit etmez. Bu nedenle saf anti-östrojen olarak adlandırılır. Ayrıca fulvestrant östrojen reseptörüne bağlandığında reseptörün yıkımı hedeflenir.

Hormon reseptörü pozitif (HR+) hastalarda tamoksifen ve aromataz inhibitörlerine ek olarak siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri (CDK 4/6 inhibitörleri) de kullanılmaktadır. Palbosiklib, ribosiklib, abemasiklib CDK 4/6 inhibitörleri olup , bu ajanların endokrin tedaviyle birlikte kullanımlarının etkili olduğu gösterilmiştir (13,14).

Sikline bağımlı kinazların (CDK) aktivasyonu, kanser patolojik gelişiminin ayırt edici özelliği olan hücre döngüsü ilerlemesini sağlar. Hücre döngüsü, proliferasyonunun en önemli etkenleri olan CDK4/6 tarafından belirlenir (15). Siklin D, CDK4/6, retinoblastoma ilişkili

protein 1 (RB1) ve östrojen reseptörü (ER) sinyalizasyonu arasındaki çapraz bağlantı dinamik bir süreç olarak gerçekleşir ve sonuçta hücre proliferasyonu ile sonuçlanabilir.

Palbosiklib, başlangıç tedavisi olarak postmenopozal kadınlarda , hormon reseptörü pozitif (HR+), HER2-negatif ileri veya metastatik meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Aynı zamanda başka bir hormon tedavisiyle tedavi edildikten sonra hastalığı progrese olan, hormon reseptörü pozitif (HR+), HER2-negatif ileri veya metastatik meme kanseri tanılı postmenopozal kadınların tedavisinde fulvestrant ile birlikte kullanımı da tedavi seçenekleri arasındadır (16).

Abemasiklib, hormon tedavisiyle tedavi sonrasında hastalığı progrese olan hormon reseptörü pozitif (HR+) , HER-2 negatif ileri veya metastatik meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda fulvestrant ile birlikte kullanılmakta olup ayrıca hormon tedavisi ve metastatik hastalık için verilen önceki kemoterapi sonrasında hastalığı progrese olan hormon reseptörü pozitif (HR+) , HER2-negatif ileri veya metastatik meme kanseri olan kadın ve erkeklerde tek başına ve hormon reseptörü pozitif (HR+), HER2 negatif ileri veya metastatik meme kanseri olan menopoz sonrası kadınlarda birinci basamak hormon tedavisi olarak aromataz inhibitörleriyle birlikte kullanımı önerilmektedir (18,19).

Ribosiklib, hormon tedavisi almamış hormon reseptörü pozitif (HR+), HER2-negatif ileri veya metastatik meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörüyle birlikte aynı zamanda hormon tedavisi görmemiş veya hormon tedavisi sırasında hastalığı progrese olan, hormon reseptörü pozitif (HR+), HER2-negatif ileri veya metastatik meme kanseri olan menopoş sonrası kadınlarda fulvestrant ile birlikte kullanım da tedavi seçenekleri arasındadır (20, 21, 22) .

Kadınlarda en sık kanser olan meme kanserinin hem kendisi hem de tedavide kullanılan ilaçlara bağı olarak birtakım değişiklikler gözlenebilmektedir. Genç-erişkinlikten geriatric döneme kadar uzanan bu yelpazedeki hastalarda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi de büyük önem arz eder. Meme kanseri tanı hastalarda, meme kanseri olmayan kadınlara kıyasla, çalışma belleği, yürütücü işlev ve işlem hızında düşük performanslar gözlenmiştir [23]. Yeni tanı konmuş kanser hastalarının %20-30'unda bilişsel bozukluk bildirilmiştir, bu da kanserin kendisinin bilişsel işlevi etkileyebileceğini gösterir [24]. Kanser ve tedaviye bağı nöronal hasar, yetersiz onarım, oksidatif stres, kanser hastalarında bilişsel bozukluklar için öne sürülen mekanizmalardan bazılarıdır [25].

Bilişsel bozukluk dikkat, yürütücü işlev, bellek ve işlem hızını etkiler [26]. Hafif bilişsel bozuklukların demans ve Alzheimer hastalığının öncülleri olduğu bilinmektedir [27]. Bilişsel bozuklukların etkisi, üretkenlik, özerklik, kendine güven ve psikososyal yaşamı etkileyerek yıllarca sürebilir . Ayrıca, araştırmalar kemoterapi ve radyoterapinin meme kanseri hastalarında “kemobeyin” ya da kognitif etkilenme gibi yaygın bir yan etki ortaya çıkardığını göstermektedir(28,29,30,31)

Kanser hastalarında bilişsel fonksiyonları araştıran çalışmalarda, uygulanması saatler sürebilen kapsamlı ve uzun nöropsikolojik testler kullanılmıştır.(32,33) Ama pratikte ki hasta sayısı, çalışma koşulları ve hastanın ayıracağı zaman göz önünde bulundurularak farklı testler de çalışılmıştır. Rutin pratikte Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) gibi daha kısa tarama araçları sıklıkla tercih edilmektedir. Bu test aşağıdaki bilişsel alanları kapsayan maddelerden oluşur: görsel-uzamsal işlevler, yürütücü işlevler, adlandırma, bellek, dikkat, dil, soyutlama, gecikmeli hatırlama ve yönelim.(34) Bu testin kullanımı, hafif bilişsel bozukluğu (HBB) olan hastalarda klinik çalışmalarla doğrulanmıştır. Testin temelini kısa süreli hafıza, yönetici işlev, dikkat ve odaklanma oluşturmaktadır.

Farklı kanser tiplerinde inflamatuvar parametrelerin farklı kombinasyonları, örneğin nötrofil-lenfosit oranı (NLR), türetilmiş nötrofil-lenfosit oranı (d-NLR),trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve hemoglobin, albümin, lenfosit, trombosit (HALP) skoru, sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), prognostik nütrisyonel indeks (PNI) (albümin, lenfosit) vb. oranlar prognozu tahmin etmek için kullanılmıştır (35,36)

Hemoglobin, Albumin, Lenfosit, Trombosit Skoru (HALP) çeşitli neoplazmalar bağlamında bir dizi klinik sonucu öngörmek için kullanılan yeni bir prognostik biyobelirteç olarak literatüre girmiştir. HALP, trombosit ve lenfosit sayısı gibi bağışıklık durumunun rutin olarak değerlendirilen birkaç değeri, albümin gibi beslenme durumunu değerlendiren ve anemi için bir belirteç olan hemoglobinle bütünleştiren yeni bir bağışıklık-beslenme skorlamasıdır. (37)

En yaygın iki indeks olan hemoglobin ve albümin, hastaların beslenme durumunu ve performansını yansıtır [38]. Anemi durumunda tümör dokusuna oksijen taşınması azaldığından, bazı gen ifadelerinde ve proteomik faktörlerde (örneğin vasküler endotelial büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, eritropoietin, glukoz taşıyıcıları ve glikolitik enzimler) değişiklikler meydana gelir. Bu, tümörlerin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve çevre dokulara yayılmasını hızlandırarak hasta için daha kötü bir prognoza neden olur [39,40]. Kanser

hastalarında yetersiz beslenme, düşük albümin seviyelerine neden olur. Albumin sadece beslenme durumunu göstermekle kalmaz, aynı zamanda vücutta taşıyıcı ve antioksidan olarak da görev yapar. Albumin negatif bir akut faz proteini olduğu için, azalması vücutta inflamasyonda bir artışa işaret edebilir [41]. Lenfositler tümör hücrelerinin tanınmasında ve dolaylı olarak tümör hücrelerinin inhibe edilmesinde ve öldürülmesinde rol oynar [42]. Trombositler anjiyogenezi pro-anjiyojenik büyüme faktörlerini serbest bırakarak uyarır.

Bu çalışma ile merkezimizde takip ve tedavi edilen hormon pozitif metastatik meme kanseri tanılı hastalar arasında CDK 4/6 inhibitörü kullanan hastaların kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla hastalara Montreal kognitif değerlendirilme testinin yapılması planlanmıştır. Test CDK 4/6 inhibitör tedavisine başlamadan önce ve sonrasında planlanmakta olup eş zamanlı bakılan kan tahlillerinde hemogram ve biyokimyasal verilerinde yapılacak oranlamalarla oluşan skorların kognisyona etkisi değerlendirilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 MEME KANSERİ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve dünya çapında kadınlarda kanserden ölümlerin en sık ikinci nedenidir (1)

Meme kanseri en sık duktal epitelde ortaya çıkarken meme lobüllerinde de orjin alabilir. Meme kanseri gelişimi konusunda iyi tanımlanmış risk faktörleri bulunmaktadır. Preventif Onkoloji kapsamında yapılan standart tarama tetkikleriyle çoğu kez erken tanı konması mümkünken gelişmekte olan ülkelerin çoğunda tanı, genellikle ortaya çıkan semptomlarla (memede ele gelen kitle veya anormal meme başı akıntısı) ile konmaktadır.[2]

Meme kanserinin tanısı fizik muayene, meme görüntülemesi ve doku biyopsisi ile konur. Verilecek tedavinin içeriği ve sırası evre ile patolojik alt tipe göre şekillenmekle birlikte tedavi seçenekleri arasında cerrahi, kemoterapi, ilaç-antikor konjugatları, radyoterapi, hormonal tedavi ve immünoterapiler yer almaktadır. Histoloji, evre, tümör belirteçleri ve genetik anormallikler gibi faktörler bireyselleştirilmiş tedavi kararlarına yön verir.

2.1.1 RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanseri gelişiminden sorumlu risk faktörleri şöyle tanımlanabilir:

Cinsiyet : Meme kanseri için birincil risk faktörü kadın cinsiyettir.

Kadınlarda yaşam boyu meme kanseri gelişme riski 1:8 iken erkeklerde bu oran 1:1000'dir. (46)

Yaş : Meme kanseri riski , yaş ilerledikçe artar . 40 yaşında risk 1:217 iken 80 yaşında meme kanseri gelişim riski 1:10'dur.

Boy : Menopoz öncesi ve sonrası uzun boylu kadınlarda risk biraz daha yüksektir ; bu riskin muhtemelen hormonal uyarımla ilişkili olduğu düşünülmektedir. (47)

Ağırlık : Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) postmenopozal kadınlar için bir risk faktörüdür, muhtemelen aromataz yoluyla östrojen üreten yağ dokusundan kaynaklanır. Yüksek VKİ, anovulasyon ve dolaşımdaki östrojen ve progesteronun azalması nedeniyle premenopozal meme kanseri riskini azaltabilir.(48)

Tıbbi geçmiş : Daha önceki meme biyopsi sonucu özellikle atipik epitel hücreleri içeren proliferatif değişiklikler gösteren ve meme, endometrium ya da over kanseri öyküsü olan hastalarda risk daha yüksektir

Fertilite : Erken yaşıta menarş (<12) ve geç yaşıta menopoz(>55) meme kanseri riskini artıran faktörlerdendir. Risk, yumurtlama döngülerinin kümülatif sayısı ile doğrusal olarak artar. Meme epitelinin çoğalması, ovulasyon siklusunun luteal fazında meydana gelir ve böylece başlatılan hücrelerin çoğalma riski artar.

İlk tam süreli doğumun geç yaşıta (>35) olması ve hiç doğum yapmamış olmak da meme kanseri riskini arttırır. Gebelik, dokuyu insan koryonik gonadotropinine (hCG) maruz bırakarak luminal hücrelerin terminal farklılaşmasını sağlar. Gebelikten sonra meme gen ekspresyonu kalıcı olarak değişir, DNA tamir yolları ve apoptozis üzerindeki kontrol artar. Ancak, gebeliğin kendisi, başlatılmış hücrelerde proliferasyonu teşvik eden östrojen ve progesteron maruziyetinin artması nedeniyle geçici bir meme kanseri riskine neden olur. İlk tam süreli doğumda geç yaş, karsinojenlere maruz kalma süresini arttırır. (49,50)

Maruziyet gemişı

Hormon replasman tedavisi : Kombine östrojen ve progesteron tedavisi, menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

Oral kontraseptifler (OKS) riski artırmaz. HRT'deki östrojen ve progesteron muhtemelen preneoplastik lezyonları başlatmaktan ziyade teşvik eder. OKS daha genç kadınlarda kullanıldığından, preneoplastik

lezyonların sayısı postmenopozal kadınlardan çok daha düşüktür(51,52)

Radyasyon : Meme dokusu radyasyonun kanserojen etkilerine duyarlıdır. Risk, gelişmekte olan memede en yüksektir ve menopozdan sonra risk artışı çok beklenmez(53)

Sigara: İlk elden sigara içilmesi, genç yaşta ve ilk tam dönemli hamilelikten önce kullanılması riski artırır. Sigara içmek, tütün kanserojenlerinin genç yetişkinlik ve hamilelik sırasında hormonal uyarımdan önce meme hücrelerinin proliferasyonunu başlatmasına izin verir. Sigara dumanı, meme hücrelerini kanser hücrelerine dönüştürdüğü bilinen en az 20 kanserojen içerir.(54,55)

Alkol : Alkolün, muhtemelen karaciğer metabolizmasını azaltarak, aromataz aktivitesini artırarak ya da adrenal seks hormonu üretimini artırarak, dolaşımdaki östrojen miktarını artırdığı gösterilmiştir.(56)

Aile öyküsü:

Birinci derece akrabalarda etkilenme : Etkilenen akraba sayısı arttıkça , özellikle erken yaşta meme kanseri, iki taraflı meme kanseri veya erkek meme kanseri varsa risk artar.

Kalıtsal meme ve over kanseri sendromu: Homolog DNA onarımında rol oynayan tümör baskılayıcı genler BRCA1 ve BRCA2’de ilişkili germ hattı mutasyonu meme kanseri gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

Li-Fraumeni sendromu : Erken başlangıçlı meme kanseri, sarkom, beyin tümörü, adrenal kortikal tümör ve akut lösemi ile karakterizedir. TP53 genindeki germ hattı mutasyonları ile ilişkilidir. (Yaşam boyu risk = %90)

Cowden sendromu : Yüksek oranda meme kanseri ve mukokutanöz bulgular, tiroid bozuklukları ve endometriyal karsinomlarla karakterizedir. PTEN genindeki germ hattı mutasyonları ile ilişkilidir. (yaşam boyu risk = %50) (57)

BRCA1/2 mutasyonları

Meme kanserlerinin %5-10'unun BRCA1 veya BRCA2 genlerindeki mutasyonların kalıtımıyla doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir. BRCA1/2 genlerinde mutasyon taşıyan kadınların yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski %50-80'dir. (58,59)

BRCA1 geni 17q21 kromozomunda bulunur ve tümör baskılayıcı gen olarak sınıflandırılır. Pleiotropik DNA hasarı tamir proteini olarak işlev görür. Mutasyonu meme kanserinin bazal benzeri fenotipi, yüksek dereceli III alt tipi, yüksek mitotik sayı ve üçlü negatif (ER/PR/HER2) karsinomlarla ilişkilidir.

BRCA2 geni kromozom 13q12'de bulunur ve tümör baskılayıcı gen olarak sınıflandırılır; BRCA1 geni ile homoloji paylaşmaz. Ancak, DNA hasarına yanıt yolunda BRCA1 ile bağlanabilir. BRCA2 proteini, homolog rekombinasyonun temel mekanizmasının bir aracı olarak

işlev görür. Mutasyonları, ER ve PR pozitif olan meme karsinomlarıyla bağlantılıdır. Nadiren bazal benzeri fenotiple ilişkili olsa da, yine de yaşla eşleştirilmiş sporadik vakalarla karşılaştırıldığında daha yüksek bir derece (II veya III) ile bağlantılıdır.

BRCA1/2'den yoksun hücreler iyonize radyasyona karşı çok daha duyarlıdır, bu da BRCA1/2'nin DNA hasar yanıtında (DDR), özellikle de iyonize radyasyonun neden olduğu en büyük lezyon olan çift iplik kopmalarının (DSB) tamirinde rol oynadığını düşündürmektedir.

2.1.2 Epidemiyoloji

İnvaziv meme kanseri, 2020 yılında yeni vakaların yaklaşık %11,7'sini oluşturarak dünya çapında kadınlar arasında en yaygın kanser olmaya devam etmektedir.[60] Meme kanseri insidans oranı yaşla birlikte artar, 20 ila 24 yaş arasındaki kadınlarda 100.000'de 1.5 vakadan 75 ila 79 yaş arasındaki kadınlarda 100.000'de 421.3 vakanın zirvesine; yeni vakaların% 95'i 40 yaş ve üstü kadınlarda görülür. Meme kanseri tanısı konduğunda kadınların ortalama yaşı 61'dir. 2000 yılına kadar meme kanseri insidansında hızlı bir artış görülmüş, bu tarihten sonra insidans azalmaya başlamıştır. 50 yaşından genç kadınlarda daha belirgin düşüşler görülmektedir.

2.1.3 Patofizyoloji

Çoğu meme kanseri sporadiktir (% 90-95), hastaların sadece % 5-10'unda tanımlanabilir bir genetik mutasyon vardır. [61] BRCA 1 ve 2 en sık görülen ilişkili genetik durumlardır. İnvaziv duktal ve invaziv lobüler karsinom, invaziv meme kanserinin en sık görülen patolojik formlarıdır. Karsinogenez, genetik ve çevresel risk faktörleri, hormonal etkiler ve hastayla ilişkili faktörlerin karmaşık etkileşimi nedeniyle oluşur. Patogenez, tedavi ve prognoz, meme kanserinin aşağıdaki moleküler alt tipleri ile yakından ilişkilidir:

- Luminal A: Hormon reseptörü pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER)-2 negatif
- Luminal B: Hormon reseptörü pozitif,
- HER-2 pozitif Bazal benzeri: Hormon reseptörü ve HER-2 negatif HER-2 zenginleştirilmiş:
- HER-2 pozitif, hormon reseptörü negatif

Hormon reseptörü pozitif tümörler (yani luminal A ve B) daha az agresif olma eğilimindedir ve sağkalım oranları daha iyidir.[62] HER-2 zenginleştirilmiş tümörler daha agresiftir ve kötü prognoza sahiptir. Hedefe yönelik anti-HER tedavisi (örn. trastuzumab) çağında paradigma değişmiştir. [63] Bazal benzeri tümörler moleküler

belirteçler için negatiftir ve kötü sağkalım oranları ile daha kötü prognoza sahip olma eğilimindedir.

2.1.4 Histopatoloji

İki ana meme kanseri türü vardır: İn situ ve invaziv veya infiltratif meme kanseri(64):

İn Situ Kanser : Duktal karsinoma in situ (DCİS) aynı zamanda duktal içi karsinom ve evre 0 meme kanseri olarak da adlandırılır. DCİS invaziv olmayan veya pre-invaziv bir meme kanseridir. Bu, kanalları kaplayan hücrelerin kanser hücrelerine dönüştüğü, ancak kanalların duvarlarından yakındaki meme dokusuna yayılmadığı anlamına gelir. DCİS, etrafındaki meme dokusuna yayılmadığı için, memenin dışına, vücudun diğer bölgelerine yayılarak metastaz yapamaz. DCİS, bazen invaziv kansere dönüşebildiği için kanser öncesi bir durum olarak kabul edilir.

Lobüler karsinoma in situ (LCİS) lobüler neoplazi olarak da adlandırılabilir. Bu meme değişikliğinde, kanser hücrelerine benzeyen hücreler memenin lobüllerinde büyür, ancak lobüllerin duvarından dışarı doğru büyümmezler.

İnvaziv meme kanseri, çevreleyen meme dokusuna yayılmış olan meme kanseri invaziv meme kanseri olarak bilinir. İnvaziv meme

kanserinin farklı türleri vardır. Bazı türleri diğerlerine göre daha yaygındır.

İnvaziv (infiltratif) duktal karsinom (IDC) en yaygın meme kanseri türüdür. İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık 10'da 8'i invaziv (veya infiltratif) duktal karsinomlardır (IDC). IDC, memedeki süt kanalını çevreleyen hücrelerde başlar, kanalın duvarını deler ve yakınlardaki meme dokularına doğru büyür. Bu noktada, lenf sistemi ve kan dolaşımı yoluyla vücudun diğer bölgelerine yayılarak metastaz yapabilir.

İnvaziv lobüler karsinom (ILC): İnvaziv lobüler karsinom (ILC) süt üreten bezlerde (lobüller) başlar. IDC gibi, vücudun diğer bölgelerine yayılarak metastaz yapabilir. İnvaziv lobüler karsinomun fiziksel muayenede ve mamogram gibi görüntüleme yöntemlerinde saptanması invaziv duktal karsinoma göre daha zor olabilir. Ve diğer invaziv karsinom türleriyle karşılaştırıldığında, ILC'li kadınların yaklaşık beşte birinde her iki memede de kanser olabilir.

Meme kanserinin invaziv karsinomun alt türleri olan bazı özel türleri vardır. Bunların bazıları standart invaziv infiltratif duktal karsinomdan daha iyi prognoza sahip olabilir. Bu alt tipler aşağıdakılardır:

- Adenoid kistik veya adenokistik karsinom

- Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom (bu bir metaplastik karsinom türüdür)
- Medüller karsinom
- Müsinöz (veya kolloid) karsinom
- Papiller karsinom
- Tübüler karsinom

Bazı alt tipler, standart invaziv infiltrate duktal karsinomla aynı veya belki daha kötü prognozlara sahiptir. Bu alt tipler aşağıdakılardır:

- Metaplastik karsinom (iğ hücresi ve skuamöz dahil çoğu tip, düşük dereceli adenoskuamöz karsinom hariç)
- Mikropapiller karsinom
- Karışık karsinom (hem invaziv duktal hem de lobüler özellikler taşır)

Daha Az Görülen Meme Kanseri:

İnflamatuvar meme kanseri, nadir görülen bir invaziv meme kanseri türüdür. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1 ila %5'ini oluşturur.

Meme başı Paget hastalığı , meme kanallarında başlar ve meme başı derisine ve sonra da areolaya yayılır. Nadir görülür ve tüm meme kanseri vakalarının yalnızca % 1-3'ünü oluşturur.

Filloid tümörleri nadir görülen meme tümörleridir. Kanallarda veya lobüllerde gelişen karsinomların aksine, memenin bağ dokusundan gelişirler. Çoğu iyi huyludur, ancak kötü huylu kanser olan başka türleri de vardır.

Anjiyosarkom-Göğüs sarkomları nadirdir ve tüm meme tümörlerinin %1'inden azını oluşturur. Anjiyosarkom, kan damarlarını veya lenf damarlarını kaplayan hücrelerde başlar. Göğüs dokusunu veya göğüs derisini etkileyebilir. Bazıları, o bölgedeki önceki radyasyon tedavisi ile ilişkili olabilir.

2.1.5 ANAMNEZ VE FİZİK MUAYENE

Meme kanseri risk değerlendirmesi için hasta geçmişinin periyodik olarak gözden geçirilmesi Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG) tarafından önerilmektedir. [65]. Meme kanseri hastalarının çoğu asemptomatiktir ve lezyonlar rutin meme muayenesi veya tarama mamografisi sırasında keşfedilir. Boyut arttıkça hasta elle hissedilen bir kitle fark edebilir. Meme ağrısı, vakaların %5'inde görülen nadir bir semptomdur.[66] Daha ileri hastalık portakal kabuğu görünümü, açık ülserasyon, aksiller lenfadenopati veya uzak metastaz belirtileri ile ortaya çıkabilir. İleri bir meme kanseri formu olan inflamatuvar meme kanseri, meme apsesine

benzer klinik özelliklere sahip olabilir (örneğin, şişlik, kızarıklık ve diğer lokal iltihap belirtileri). [67]

Kapsamlı bir fizik muayene meme kanseri klinik değerlendirmesinin önemli bir parçasıdır. Her iki meme de oturma, ayakta durma ve sırtüstü yatma pozisyonlarında, kol abduksiyonda, ekstansiyonda ve eksternal rotasyonda muayene edilmelidir. Palpasyonla deri değişiklikleri, meme başı akıntısı, ödem, portakal kabuğu görünümü ve ülserasyon not edilmelidir. Lenfadenopati için bölgesel lenf düğümü havzalarının dikkatli palpasyonu da gereklidir. Bazı toplumlar (örneğin Amerikan Kanser Derneği) asemptomatik, düşük riskli kadınlarda rutin klinik meme muayenesini artık önermese de, ACOG bu kadınlara rutin klinik meme muayenesinin önerilebileceğini, ancak zorunlu olmadığını belirtmektedir. Ayrıca, ACOG, 25-39 yaş arası kadınlar için her 1-3 yılda bir, 40 yaş üstü kadınlar için ise her yıl meme muayenesi yapılması durumunda uygun olduğunu önermektedir. Bununla birlikte, klinik meme muayenesi yapılması durumunda, 40 yaş üstü kadınlar için her yıl meme muayenesi yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte, yüksek riskli kadınlar ve semptomatik kadınlar için her zaman klinik meme muayenesi yapılmalıdır. (68)

2.1.6 Evreleme

Meme kanseri evrelemesi klinik ve histolojik olarak belirlenir. Klinik meme kanseri evrelemesi, tedaviden önce fizik muayene ve görüntüleme çalışmalarına dayanır. Histopatolojik meme kanseri evrelemesi, kesin cerrahi tedaviden sonra primer tümör ve bölgesel lenf nodlarının patolojik incelemesiyle belirlenir. Evreleme, hastaları benzer prognoza sahip hastalar için prognozu tanımlayan ve tedavi önerilerini yönlendiren risk kategorilerine ayırmak için yapılır.

En yaygın olarak kullanılan AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu, Sekizinci version (2017) TNM skarlama sistemidir (69):

Tablo 1. TNM sınıflama

T	PRİMER TÜMÖR
Tx	Primer tümör değeriendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	Altta yatan meme parankiminde invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DCIS) ile ilişkili olmayan meme başı Paget hastalığı. Meme parankimindeki karsinomlar Paget hastalığı ile ilişkili olarak parankimal hastalığın boyutu ve özelliklerine

	göre sınıflandırılır, ancak Paget hastalığının varlığı yine de not edilmelidir.
T1	Tümör 2 cm (20 mm) veya daha küçüktür • T1m1 :En büyük boyutta tümörü ≤ 1 mm • T1a: Tümörü > 1 mm ancak en büyük boyutta ≤ 5 mm (yuvarlak herhangi bir ölçüm $> 1.0-1.9$mm için 2mm) • T1b:Tümörü > 5 mm ancak en büyük boyutta ≤ 10 mm • T1c:Tümörü > 10 mm ancak en büyük boyutta ≤ 20 mm
T2	Tümör > 20 mm ama en büyük boyutta ≤ 50 mm.
T3	Tümör > 50 mm
T4	Göğüs duvarına ve/veya deriye doğrudan yayılım gösteren (ülserasyon veya makroskopik nodüller) her boyuttaki tümör; tek başına dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilmez. T4a:Göğüs duvarına uzanma; göğüs duvarı yapılarının invazyonu olmadan pektoralis kasına invazyon veya yapışma

	T4b:Ülserasyon ve/veya aynı tarafta makroskopik uydu nodülleri ve/veya derinin ödemi (portakal kabuğu görünümü dahil) inflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan tip. T4c:Hem T4a hem de T4b mevcut T4d:İnflamatuvar karsinom
N	Bölgesel Lenf Bezleri (N) Klinik (cN)
cNX*	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin daha önce çıkarılmış).
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (görüntüleme veya klinik muayene ile)
cN1	Hareketli ipsilateral seviye I, II aksiller lenf nodu(lar)a metastazlar cN1mı: Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, ancak hiçbirisi 2,0 mm'den büyük değil)
cN2	Klinik olarak sabit veya matlaşmış olan ipsilateral seviye I, II aksiller lenf nodlarında; aksiller lenf nodu metastazlarının yokluğunda ipsilateral internal mammary nodlarında; veya aksiller lenf nodlarında metastazların yokluğunda ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında.

	cN2a: İpsilateral seviye I, II aksiller lenf nodlarında birbirine (mat) veya diğer yapılara yapışık metastazlar cN2b: Aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda sadece ipsilateral internal mammary nodlarında metastazlar mevcut.
cN3	İpsilateral infraklaviküler (seviye III aksiller) lenfte metastazlar, seviye I, II aksiller lenf nodu tutulumu olan veya olmayan düğüm (ler); veya seviye I, II olan ipsilateral internal meme lenf düğümlerinde aksiller lenf nodu metastazları; veya ipsilateral supraklaviküler lenf düğümlerinde metastazlar veya aksiller veya internal meme lenf nodu tutulumu olmadan • cN3a İpsilateral infraklaviküler lenf nodunda/nodlarında metastazlar • cN3b İpsilateral internal mammary lenf nodunda/nodlarında ve aksiller lenf nodunda/nodlarında metastazlar • cN3c İpsilateral supraklaviküler lenf nodunda/nodlarında metastazlar.
(pN)	Patolojik
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (örneğin patolojik inceleme için alınmamış veya önceden alınmış).
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı saptanmadı veya sadece ITC'ler.

	pN0(i+):Yalnızca ITC'ler (0,2 mm'den büyük olmayan habis hücre kümeleri) Bölgesel lenf nodüllerinde pN0(mol+):Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular; hiçbir ITC saptanmadı.
pN1	Mikrometastazlar; veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz; ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile mikrometastazlar veya makrometastazlar ile klinik olarak negatif internal mammary nodlar. PN1mi: Mikro metastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük, ancak hiçbirisi 2.0 mm'den büyük değil) PN1a:11-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir metastaz 2.0 mm'den büyük. PN1b: İpsilateral internal mammarik sentinel nodlarda metastazlar, ITC'ler hariç. PN1c:pN1a ve pN1b birleştirildi.
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz; veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda görüntüleme ile pozitif ipsilateral internal mammary lenf nodunda metastaz. pN2a:4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az bir tümör depoziti 2.0 mm'den büyük)

	PN2b: Klinik olarak saptanan iç meme lenf nodlarında mikroskopik doğrulama olsun veya olmasın metastazlar; patolojik olarak negatif aksiller nodlar.
pN3	0 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf düğümlerinde; veya pozitif ipsilateral iç meme lenf düğümleri bir veya daha fazla pozitif seviye I, II varlığında görüntüleme aksiller lenf düğümleri; veya üçten fazla aksiller lenf düğümünde ve sentinel lenf yoluyla mikrometastazlar veya makrometastazlar klinik olarak negatif ipsilateral internalde düğüm biyopsisi meme lenf düğümleri; veya ipsilateral supraklaviküler lenf düğümlerinde pN3a: 10 veya daha fazla koltuk altı lenf nodunda metastaz (en az bir tümör depoziti 2.0 mm'den büyük); veya infraklaviküler (seviye III aksiller lenf) nodlarında metastaz. pN3b: cN2b varlığında pN1a veya pN2a (pozitif dahili görüntüleme ile meme düğümleri); veya pN1b varlığında pN2a PN3c:İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastazlar.
M	Uzak Metastaz

M0	Uzak metastazlara ilişkin klinik veya radyolojik kanıt yok.
cM0(i+)	Uzak olduğuna dair klinik veya radyografik kanıt yok. metastazlar mikroskobik olarak veya tespit edilen 0,2 mm'den büyük değil
cM1	Klinik ve radyografik yöntemlerle saptanan uzak metastazlar.
pM1	Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış metastazlar; veya bölgesel olmayan lenf düğümlerinde, 0.2 mm'den büyük metastazlar.

Not: (sn) ve (f) sonekleri sırasıyla sentinel nod biyopsisi veya ince iğne aspirasyonu/çekirdek iğne biyopsisi ile metastazın doğrulanmasını belirtmek için N kategorisine eklenmelidir. *cNX kategorisi, daha önce bölgesel lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarıldığı veya aksilla fizik muayene bulgularının belgelenmediği durumlarda kullanılır. **cN1mi nadiren kullanılır, ancak tümör rezeksiyonundan önce sentinel nod biyopsisinin yapıldığı durumlarda uygun olabilir, büyük olasılıkla neoadjuvan tedavi ile tedavi edilen vakalarda ortaya çıkar. (sn) ve (f) son ekleri sırasıyla sentinel nod biyopsisi veya FNA/çekirdek biyopsisi ile metastazın doğrulanmasını belirtmek için N kategorisine eklenmelidir, nodların daha fazla rezeksiyonu olmadan.

Tablo 2. AJCC Anatomik Evre Grupları

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

Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1
---------	------------	------------	----

Derece:

Derece, tümör hücrelerinin ne kadar anormal olduğunu açıklar.

Yüksek dereceli kanserler düşük dereceli kanserlerden daha hızlı büyümeye ve yayılmaya eğilimlidir(70).

Histolojik Derece (G) Tüm invaziv meme karsinomlarına histolojik derece verilmelidir. Nottingham kombine histolojik derece (SBR derecelendirme sisteminin Nottingham modifikasyonu) önerilir ve Amerikan Patologlar Koleji tarafından kullanılması öngörülür. Tümörün derecesi morfolojik özellikler (tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm ve kalibre edilmiş mitotik sayım) değerlendirilerek, 1 (olumlu) ile 3 (olumsuz) arasında bir değer atanarak belirlenir. Her özellik için puanlama ve üç kategorinin puanlarının toplanması. 3-5 puan arası toplam puan 1. derece olarak belirlenir; 6-7 puan arası toplam puan 2. derece olarak belirlenir; 8-9 puan arası toplam puan 3. derece olarak belirlenir. Tek başına subjektif derecelendirmenin kullanılması önerilmez.

Tablo 3. İnvaziv Kanser (Scarff-Bloom-Richardson [SBR] Derecelendirme Sistemi, Nottingham Değişikliği)

GX	Notu değerlendirilemez
G1	Düşük kombine histolojik derece (uygun); SBR puanı 3-5 puan
G2	Orta dereceli kombine histolojik derece (orta derecede olumlu); SBR skoru 6-7 puan
G3	Yüksek dereceli kombine histolojik derece (olumsuz); SBR skoru 8-9 puan Duktal Karsinoma in situ: Nükleer Derece Duktal karsinom in situ için kullanılması gereken derece nükleer derece 1'dir.

2.1.7 TANI YÖNTEMLERİ

Meme kanserinin taranması ve tanısı için en sık kullanılan yöntem mamografidir. [72] Mamografide anormal bulgular arasında kitle lezyonları, kalsifikasyonlar veya mimari distorsiyon yer alır. Tarama mamografisinde tespit edildiğinde, birkaç görüntü ile daha yüksek kalitede görüntüleme kullanan tanısal mamografi endikedir. Mamografi, yoğun göğüslü hastalarda, genç hastalarda ve gerekli olan göğüs kompresyonuna tahammül edemeyenlerde sınırlı yararlıdır. Bu gibi durumlarda meme ultrasonu veya kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir.

Meme ultrasonu, mamografiye benzer duyarlılıkta olup görüntü kılavuzluğunda biyopsi elde etmek için kullanılabilir.

MR en hassas görüntüleme yöntemi olmasına rağmen zaman alıcıdır, sınırlı kullanılabilirliğe sahiptir ve pahalıdır. [73] MR endikasyonları arasında aksiller lenf nodu hastalığı ve gizli primer malignite, Paget hastalığı, multifokal veya bilateral kanserler, neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel hastalık ve kemoterapi sonrası nüks yer alır.

Meme görüntüleme bulguları, görüntüleme bulgularını altta yatan malignite olasılığı ile ilişkilendiren ve geniş bir tedavi stratejisi

öneren Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) kategorisine göre sınıflandırılır. BI-RADS kategorileri 0 ile 6 arasında değişir.(74)

Tablo 4. Bİ-RADS SINIFLAMASI

Kategori	Bulgular	Öneriler	Kanser olasılığı
0	Yetersiz	Tekrar görüntüleme	N/A
1	Negativ	Rutin taramaya devam edin	0% 'a yakın
2	Benign	Rutin taramaya devam edin	0% 'a yakın
3	Muhtemel benign	6 ila 12 ay içinde takip edin.	<2%
4	Şüpheli (4a, 4b ve 4c olarak alt bölümlere ayrılmıştır)	Biyopsi	% 2'den %95'e
5	Yüksek ihtimalle malign	Biyopsi	>95%

6	Biyopsi ile kanıtlanmış malign		100%
---	--------------------------------------	--	------

2.1.8 DOKU BİYOPSİSİ

Şüpheli bir lezyon tespit edildiğinde, stereotaktik çekirdek iğne biyopsisi ile doku biyopsisi görüntüleme rehberliğinde yapılır. (75,76,77). Çekirdek iğne biyopsisi ince iğne aspirasyonundan üstündür ve mümkün olduğunda yapılmalıdır(78). Klinik olarak pozitif bölgesel lenf nodülü olan hastalarda ultrasonografi eşliğinde kor iğne biyopsisi yapılır. Radyografik olarak tanımlanabilir belirteçler, lezyonun daha sonra tanımlanmasına ve lokalizasyonuna yardımcı olmak için hem primer kanserde hem de lenf nodu havzasında biyopsi sırasında bölgeyi işaretlemek için yerleştirilmelidir. Meme dokusu, hormon ve Herceptin reseptör testleri de dahil olmak üzere patolojik inceleme için gönderilmelidir.

2.1.9 Evreleme Görüntüleme

Sistemik hastalık için rutin laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme, semptomların yokluğunda ameliyat edilebilir meme

kanseri için önerilmez. İlişkili semptomlar varsa, belirtildiği gibi beyin MRI , Toraks BT taraması, kemik taraması, karın ve pelvis BT'si yapılabilir. Neoadjuvan kemoterapi planlanırsa, karaciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere, temel kan sayımı ve kapsamlı metabolik panel endikedir. Klinik olarak ilerlemiş meme karsinomu (örneğin, inflamatuvar meme kanseri, göğüs duvarı veya deri tutulumu ve büyük aksiller lenfadenopati) için, kemik taraması veya FDG-PET taraması ile birlikte göğüs, karın ve pelvis BT'si sıklıkla kullanılır. (79)

2.1.10 TEDAVİ YÖNTEMLERİ

2.1.10.1 Cerrahi tedavi

Meme kanserinin ameliyat edilebilir olması, tedaviye çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Bir malign tümörün varlığı biyopsi ile doğrulandıktan sonra, tedavi yöntemi seçilmeden önce aşağıdaki cerrahi tedavi seçenekleri hasta ile tartışılabilir:

- Meme koruyucu cerrahi.
- Modifiye radikal mastektomi (I ve II. düzey aksiller diseksiyonla birlikte tüm memenin alınması) meme rekonstrüksiyonu ile veya olmadan.

Neoadjuvan veya adjuvan tedavinin seçimine rehberlik etmek için, tümörün evresi, derecesi ve moleküler durumu dahil olmak üzere birçok faktör (örneğin, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü tip 2 reseptörü (HER2) veya üçlü negatif durum dikkate alınır.(80,81)

2.1.10.1.1 Primer Tümörün Cerrahi Evrelemesi

Lokal bir tedavi yaklaşım seçimi aşağıdakilere bağlıdır: (82)

- Tümörün yeri ve boyutu.
- Mamogram ve/veya manyetik rezonans görüntüleme veya ek görüntüleme analizi.
- Meme boyutu.
- Hastanın memeyi koruma isteği.

Primer tümörün cerrahi tedavisi için seçenekler şunlardır:

- Meme koruyucu cerrahi (radyoterapi ile birlikte)

İnvazif meme kanserinin tüm histolojik tipleri meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilebilir.[83] Bununla birlikte,

inflamatuvar meme kanserinin varlığı, histolojik alt tipinden bağımsız olarak, meme koruyucu tedavi için bir kontrendikasyondur. Memede multifokal hastalığın varlığı ve kollajen vasküler hastalık öyküsü, meme koruyucu tedavi için göreceli kontrendikasyonlardır. Memeye daha önce radyoterpi uygulanması, daha önce meme koruyucu cerrahiye bir kontrendikasyon olarak kabul ediliyordu. Ancak araştırmalar, tekrarlanan radyoterapinin meme koruyucu cerrahiye engel olmadığını giderek daha fazla göstermektedir(84).

- Meme rekonstrüksiyonu olan veya olmayan mastektomi

2.1.10.2 Neoadjuvan tedavi

2.1.10.2.1 Hormon reseptörü pozitif(HR+) erken evre meme kanserinde neoadjuvan tedavi

Neoadjuvan tedavinin amacı, ameliyattan önce tümör yanıtını uyarmak ve memenin korunmasını sağlamaktır. Neoadjuvan tedavi için genellikle kemoterapi tercih edilir. Ancak bazı durumlarda (özellikle kemoterapi alamayan postmenopozal hastalarda ve çoklu komorbiditeleri olan hastalarda) endokrin tedavisi düşünülebilir. Ön tedavide cerrahi uygulanan hastalar, Oncotype DX, MammaPrint veya

Prosigna gibi gen ekspresyon profiline göre adjuvan kemoterapiye hak kazanabilirler. ER+ (özellikle ER ekspresyonu > %10 olan) meme kanseri olan hemen hemen tüm hastalar adjuvan endokrin tedavisi için değerlendirilmelidir. Nüks riski yüksek olan hastalar CDK4/6 inhibitörleri ile adjuvan tedavi için değerlendirilmelidir. Tekrarlama riski yüksek olan postmenopozal kadınlar, hormon replasman tedavisi ile tedavi edilebilir.(85)

Neoadjuvan endokrin tedavi:

Neoadjuvan endokrin tedavisi genellikle kemoterapi adayı olmayan ancak neoadjuvan tedaviden fayda görecektir postmenopozal kadınlar için ayrılmıştır: Letrozol veya anastrozol tedavileri önerilmektedir.

Neoadjuvan kemoterapi rejimleri:

Doz yoğun doksorubisin ve siklofosfamid ardından paklitaksel rejimi önerilmektedir. Tıbbi gereklilik durumlarında (örneğin aşırı duyarlılık reaksiyonu) alternatif taksanlar (örneğin dosetaksel, albümine bağlı paklitaksel) idame olarak kullanılabilir.

2.1.10.3 Adjuvan tedavi:

Adjuvan tedavi, birincil cerrahiden sonra mikrometastazları öldürmek veya engellemek amacıyla ek tedavi uygulanmasıdır.

2.1.10.3.1 Östreojen reseptörü pozitif (ER+) Erken Evre Meme Kanseri için Adjuvan Tedavi

Adjuvan endokrin tedavisi ER+ veya progesteron reseptörü pozitif (PR+) invaziv meme kanseri olan hastalar, tamoksifen veya aromataz inhibitörleri (AI) ile adjuvan endokrin tedavisi için düşünülmelidir. Seçim hususları aşağıdaki gibidir:

Ajanların seçimi menopoz durumuna ve yan etki profiline (örneğin, tamoksifen ile tromboz, AI'ler ile kemik kaybı) bağlıdır. Tamoksifen'in nüks riskini yaklaşık %40, ölüm riskini ise yaklaşık %30 azalttığı gösterilmiştir, hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda etkilidir ve tek başına ya da kemoterapiden sonra kullanılabilir. [86] AI, postmenopozal kadınlarda etkilidir, tamoksifene kıyasla yaklaşık %20 oranında nüks riskini azaltır. (87,88,89,90) Nonsteroidal AI (anastrozol, letrozol) ve steroidal AI (eksemestan) benzer etkinlik ve yan etkilere sahiptir.

Menopoz öncesi hastalar için tedavi: Tamoksifen ,Tamoksifen veya Aİ'ya eklenen bir gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti (goserelin)

Menopoz sonrası hastalar için rejimler: Aİs, tek başına veya 2-5 yıl tamoksifen tedavisinden sonra sırayla: anastrozol veya letrozol veya exemestan

2.1.10.3.2 Adjuvan CDK4/6 inhibitör tedavisi

Adjuvan CDK4/6 inhibitörleri, nüks riski yüksek olan hastalarda aşağıdaki gibi önerilir:

- Abemaciclib 2 yıl, endokrin tedavisi ile birlikte
- Ribosiklib günlük endokrin tedavisi ile birlikte 3 yıl boyunca
- Palbociclib ilk endokrin bazlı tedavi olarak aromataz inhibitörü ile kombinasyon halinde ve endokrin tedaviyi takiben hastalık ilerlemesi olan erkek veya kadınlarda fulvestrant ile kombinasyon halinde kullanılır(91,92)

Adjuvan poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitör tedavisi:
Tekrarlama riski yüksek olan BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan
meme kanseri hastaları için olaparib önerilir.(93)

2.1.10.4 HER2-Pozitif Erken Evre Meme Kanseri için

Neoadjuvan ve Adjuvan tedavi

T2 ve üzeri veya nod pozitif olan tümörler neoadjuvan tedavi için düşünülmelidir. Bu yaklaşım birçok avantaj sunar, en belirgin olanı tümörün neoadjuvan tedaviye yanıtının nüks olasılığını öngörmede yardımcı olmasıdır. Bu, adjuvan tedavinin uyarlanmasına izin verir. Trastuzumab içeren rejimler:

- Paklitaksel artı trastuzumab
- Yoğun doz doksorubisin (Adriamisin) ardından paklitaksel (AC-P)
- AC-dosetaksel artı trastuzumab
- Dosetaksel (Taxotere)/karboplatin/trastuzumab (Herceptin) (TCH)
- TCH artı pertuzumab
- Dosetaksel/siklofosfamid artı trastuzumab
- Paklitaksel/trastuzumab/pertuzumab

- Trastuzumab sonrası adjuvan tedavi için neratinib, trastuzumab temelli adjuvan tedaviyi takiben erken evre HER2-aşırı eksprese/amplifiye meme kanserinin genişletilmiş adjuvan tedavisi için neratinib endikedir
- Ado-trastuzumab emtansin, hastanın bir taksan ve trastuzumab içeren neoadjuvan tedavi aldığı ve ameliyat sırasında çıkarılan dokuda rezidüel hastalık olduğu durumlarda HER2-pozitif erken meme kanseri için adjuvan tedavi olarak onaylanmıştır. (95)

2.1.10.5. Üçlü negatif erken evre meme kanseri için neoadjuvan ve adjuvan tedavi:

Üçlü negatif erken evre meme kanseri için neoadjuvan ve/veya adjuvan tedavi T1c ve üzeri veya nod pozitif olan tümörler neoadjuvan tedavi için düşünülmelidir. Bu yaklaşım birçok avantaj sunar, en önemlisi tümörün neoadjuvan tedaviye yanıtının nüksetme olasılığını öngörmeye yardımcı olmasıdır. Bu, adjuvan tedavinin uyarlanmasına olanak sağlar.

Ameliyat öncesi pembrolizumab artı kemoterapi ve ardından adjuvan pembrolizumab kullanımına ait çalışma verileri bulunmaktadır. [96]

2.1.10.5.1. Üçlü negatif erken evre meme kanseri için neoadjuvan ve adjuvan tedavide önerilen kemoterapi rejimleri:

- Yoğun doz doksorubisin ardından paklitaksel rejimi önerilir.
- Tıbbi gereklilik durumlarında (örneğin aşırı duyarlılık reaksiyonu) alternatif taksanlar (örneğin dosetaksel, albümine bağlı paklitaksel) idame olarak kullanılabilir.
- Doksorubisin/siklofosfamid ile takip edilen paklitaksel uygulama sırasının değiştirilmesi kabul edilebilir.
- Dosetaksel (Taxotere) artı siklofosfamid (TC) tedavisi
- Kapesitabin Adjuvan oluparib monoterapisi (BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan meme kanseri hastaları için)
- Neoadjuvan talazoparib tedavisi(BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan meme kanseri olan hastalar için) [97]

2.1.10.2 Radyoterapi

Radyasyon tedavisi, erken evrelerden ileri evre lokal hastalığa kadar meme kanseri tedavisinde kilit taşıdır ve ayrıca metastatik hastalık için de gereklidir. Şu anda, erken evrelerde meme kanseri olan hastalar, konservatif cerrahi artı radyoterapi ile tedavi edilmelidir(98,99).

İleri evre hastalığı olan hastalarda radyoterapi de tedavinin önemli bir bileşenidir. Radyoterapi ayrıca kemik, beyin ve yumuşak doku metastazları dahil olmak üzere meme kanseri metastazlarının tedavisinde de kullanılmaktadır (100). Radyasyon tedavisi de palyatif bakımda olumlu sonuçlar vermekte, semptomları daha erken gidermekte ve diğer tedavilere kıyasla daha etkin bir şekilde fonksiyonel iyileşmeyi göstermektedir. Ayrıca, kemik metastazları için tek fraksiyonlu palyatif radyoterapi, ağrı kesici ilaç ve kemoterapiden daha uygun maliyetli ve daha etkilidir (101,102)

2.1.10.3 Metastatik Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Metastatik meme kanserinde sistemik tedavi , metastazın yerine, tümörün yüküne, tümörün biyolojik özelliklerine, hastanın performansına, aldığı tedavilere ,tedavilere verdiği yanıtlara ve ek hastalıkların olup olmasına göre ,belirlenmektedir. Metastazdan alınan biyopsilerde yaklaşık %20 oranda primer tümörden farklı HR ve/veya HER2 görülebilir . Bu yüzden tedavi kararı metastazdan alınan biyopsi sonucunu da göz önünde bulundurularak verilmelidir (51,52).

Hormon reseptörü pozitif (HR+) meme kanserini tedavi etmek için seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM), tamoksifen ve

toremifen onaylanmıştır. Antiöstrojen fulvestrant, diğer antiöstrojenlerle tedavi sonrası progresyon göstermiş metastatik hormon pozitif meme kanseri tanılı postmenopozal hastalar için onaylanmıştır (8)

Aromataz inhibitörleri olarak tanımlanan anastrozol ve letrozol, hem adjuvan tedavide hem de metastatik evrede hormona duyarlı menopoiz sonrası kadınlara verilmek üzere onaylanmıştır (10, 11). Bu ilaçların her ikisi ve aromataz inhibitörü eksemestan, tamoksifen tedavisinden sonra hastalığı progrese olan postmenopozal ileri evre meme kanseri tanılı kadınların tedavisinde de onaylanmıştır (12). Aromataz inhibitörleriyle tedavi edilen meme kanseri olan erkeklere ve premenopozal kadınlara ayrıca GnRH agonisti de verilir.

Hormon duyarlı meme kanserinin tedavisinde kullanılan çeşitli stratejiler şöyledir:

Yumurtalık fonksiyonunun engellenmesi: Yumurtalıklar, menopoiz öncesi kadınlarda östrojenin ana kaynağı olduğundan, bu kadınlardaki östrojen seviyeleri, yumurtalık fonksiyonunun ortadan kaldırılması veya baskılanmasıyla azaltılabilir. Yumurtalık ablasyonu, yumurtalıkların çıkarıldığı bir operasyonla (ooferektomi) cerrahi olarak veya ovarian radyoterapi ile yapılabilir. Bu tip yumurtalık ablasyonu genellikle kalıcıdır.

Alternatif olarak, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri ile tedavi edilerek yumurtalık fonksiyonu geçici olarak baskılanabilir. Bu ilaçlara aynı zamanda luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri de denir. Bu ilaçlar GnRH'yi taklit ederek yumurtalıkların östrojen üretmesini uyaran sinyalleri engelleyen santral supresyona yol açan tedavilerdir. Bu ilaçlara örnek olarak goserelin ve löprolid verilebilir.

Östrojen üretiminin engellenmesi: Aromataz inhibitörleri adı verilen ilaçlar, vücudun yumurtalıklarda ve diğer dokularda östrojen üretmek için kullandığı aromataz enziminin aktivitesini engellemek amacıyla kullanılır. Aromataz inhibitörleri postmenopozal kadınlarda kullanılır çünkü menopoz öncesi kadınların yumurtalıkları, inhibitörlerin etkili bir şekilde bloke edemeyeceği kadar fazla aromataz üretir. Ancak bu ilaçlar, yumurtalık fonksiyonlarını baskılayan bir ilaçla birlikte verildiğinde menopoz öncesi kadınlarda da kullanılabilir. Aromataz inhibitörlerine örnek olarak aromatazı geçici olarak inaktif hale getiren anastrozol ve letrozol ile aromatazı kalıcı olarak inaktif hale getiren eksemestan verilebilir.

Östrojenin etkilerinin engellenmesi: Birkaç ilaç türü östrojenin meme kanseri hücrelerinin büyümesini uyarma yeteneğini engeller: Seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler) östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenin bağlanmasını engeller. FDA

tarafından meme kanserinin tedavisi için onaylanan SERM örnekleri arasında tamoksifen ve toremifen bulunur. Östrojen reseptörlerine bağlandıkları için SERM'ler, östrojen aktivitesini engellemekle (östrojenin reseptörüne bağlanmasını önleyerek) kalmayıp, vücutta nerede bulunduklarına bağlı olarak östrojenin etkilerini de taklit edebilirler. Örneğin tamoksifen meme dokusunda östrojenin etkilerini bloke eder ancak uterus ve kemikte östrojen gibi davranmaktadır.

Fulvestrant gibi diğer anti-östrojen ilaçlar, östrojenin etkilerini engellemek için biraz farklı bir şekilde çalışırlar. Fulvestrant, SERM'ler gibi östrojen reseptörüne bağlanarak östrojen blokeri olarak görev yapar. Ancak SERM'lerin aksine fulvestrant östrojeni taklit etmez. Bu nedenle saf anti-östrojen olarak adlandırılır. Ayrıca fulvestrant östrojen reseptörüne bağlandığında reseptörün yıkımı hedeflenir.

Hormon reseptörü pozitif (HR+) hastalarda tamoksifen ve aromataz inhibitörlerine ek olarak siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri (CDK 4/6 inhibitörleri) de kullanılmaktadır. Palbosiklib, ribosiklib, abemasiklib CDK 4/6 inhibitörleri olup , bu ajanların endokrin tedaviyle birlikte kullanımlarının etkili olduğu gösterilmiştir (13,14).

Sikline bağımlı kinazların (CDK) aktivasyonu, kanser patolojik gelişiminin ayırt edici özelliği olan hücre döngüsü ilerlemesini sağlar. Hücre döngüsü, proliferasyonunun en önemli etkenleri olan CDK4/6 tarafından belirlenir (15). Siklin D, CDK4/6, retinoblastoma ilişkili

protein 1 (RB1) ve östrojen reseptörü (ER) sinyalizasyonu arasındaki çapraz bağlantı dinamik bir süreç olarak gerçekleşir ve sonuçta hücre proliferasyonu ile sonuçlanabilir.

Palbosiklib , başlangıç tedavisi olarak postmenopozal kadınlarda , hormon reseptörü pozitif (HR+) ,HER2-negatif ileri veya metastatik meme kanserinin tedavisinde aynı zamanda başka bir hormon tedavisiyle tedavi edildikten sonra kanseri progrese olan, hormon reseptörü pozitif (HR+) , HER2 negatif ileri veya metastatik meme kanseri olan menopoz sonrası kadınların tedavisinde fulvestrant ile birlikte kullanımı da tedavi seçenekleri arasındadır.(16)

Abemasiklib , hormon tedavisiyle tedavi sonrasında hastalığı progrese olan hormon reseptörü pozitif (HR+) , HER-2 negatif ileri veya metastatik meme kanseri olan menopoz sonrası kadınlarda fulvestrant ile birlikte kullanılmakta olup ayrıca hormon tedavisi ve metastatik hastalık için verilen önceki kemoterapi sonrasında hastalığı progrese olan hormon reseptörü pozitif (HR+) , HER2-negatif ileri veya metastatik meme kanseri olan kadın ve erkeklerde tek başına ve hormon reseptörü pozitif (HR+), HER2 negatif ileri veya metastatik meme kanseri olan menopoz sonrası kadınlarda birinci basamak hormon tedavisi olarak aromataz inhibitörleriyle birlikte kullanımı önerilmektedir (18,19).

Ribosiklib , hormon tedavisi almamış hormon reseptörü pozitif (HR+) , HER2 negatif ileri veya metastatik meme kanseri olan menopoz sonrası kadınlarda aromataz inhibitörüyle birlikte aynı zamanda hormon tedavisi görmemiş veya hormon tedavisi sırasında hastalığı progrese olan, hormon reseptörü pozitif (HR+), HER2 negatif ileri veya metastatik meme kanseri olan menopoz sonrası kadınlarda fulvestrant ile birlikte kullanım da tedavi seçenekleri arasındadır (20, 21, 22)

2.1.10.3.1 CDK 4/6 İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ

CDK 4/6 inhibitörlerin yaygın yan etkiler arasında yorgunluk ve mide-bağırsak rahatsızlıkları, örneğin bulantı, ishal ve kusma bulunur. Anemi ve trombositopeni daha az yaygın olmakla birlikte, nötropeni ve lökopeni ile sonuçlanan kemik iliği baskılanması da görülebilir. Genel olarak, CDK4/6 inhibitör tedavisi ile ilişkili yan etkiler kemoterapi ile yaşananlardan daha az şiddetlidir.(103)

Abemaciclib için ön planda görülen yan etki diyare (%87,1) iken, Palbociclib için nötropeni (%84,1), Ribociclib için QT uzaması (%12,5) ve karaciğer üzerine toksik etki görülmektedir (%27,5). (104)

Bu ilaçlar sitokrom P450 (CYP) enzimi ile metabolize oldukları için bu enzimi indükleyen ilaçlar ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Bu enzimi inhibe eden ilaçlarla beraber kullanımı da önerilmese de elzem durumlarda doz azaltımı önerilir.(105)

2.1.10.3.2 Meme kanserinde hedefe yönelik tedavi ajanları aşağıdakileri içerir:

CDK4 / 6 inhibitörleri (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) hormon reseptörü pozitif(HR+), HER2-negatif ileri ve metastatik meme kanserinin başlangıç ve ikinci basamak tedavisi için onaylanmıştır; ribociclib ayrıca yüksek nüks riski taşıyan evre II ve III erken meme kanseri için onaylanmıştır ve abemaciclib ayrıca düğüm-yüksek nüks riski taşıyan pozitif erken meme kanserinde kullanılabilmektedir (106)

Fosfatidilinositol-3–kinaz (PI3K) inhibitörleri (alpelisib, inavolisib) - Endokrin bazlı bir rejimde veya sonrasında ilerlemeyi takiben HR pozitif, HER2 negatif, PIK3CA mutasyona uğramış, ilerlemiş veya metastatik meme kanserinin tedavisi için fulvestrant ile kombinasyon halinde onaylanmıştır

PI3K/Akt/ rapamisin (mTor) inhibitörleri (everolimus) hedefi -- Şu anda sadece evre IV meme kanseri için onaylanmıştır

Poli (adenozin difosfat [ADP] riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri] (olaparib) zararlı veya şüpheli zararlı germline brca'nın mutasyona uğramış, HER2-negatif yüksek riskli erken veya metastatik meme kanserinin ikinci basamak tedavisi için onaylanmıştır (107).



3. KANSER TEDAVİSİNE BAĞLI KOGNİTİF FONKSİYONLARDA ETKİLENME

Kognitif fonksiyon bozuklukları, santral sinir sistemindeki zihinsel işlevlerin alt yapısı olan sinir sistemleri, yani limbik-paralimbik yapılar ve heteromodal asosiasyon kortekslerinde bulunan geniş alanlar ve subkortikal bağlantıları çok boyutlu nörobilişsel ağların seçici olarak tutulduğu patolojik süreçlerin klinik gösterileridir. (108)

Kanserden kurtulanlarda kemoterapi ile ilişkili kognitif fonksiyonlarda bozukluklar (KİKB) ve ya da “kemo-beyin” olarak adlandırılan durum, alınan kemoterapi tedavisine bağlı olarak görülebilir.(109) Kemoterapi tedavisi gören meme kanseri hastalarında %83’e kadar çeşitli kognitif fonksiyon bozuklukları görülebilir. Bu vakalarda görülen kognitiv fonksiyon bozuklukların etkileri nadiren de olsa uzun sürebileceği görülmektedir.(10 yıla kadar)

Bu hastalarda bilgi işlem hızı,tepki verme hızı/ süresi gibi ve organizasyon becerileri gibi kognitif işlevlerde azalma görülebilir

Kognitif Fonksiyon değişikliğinin belirtileri:

- Kişinin hatırlamasının kolay olduğu şeyleri hatırlayamamak

- Dikkat(odaklanmak) problemi yaşamak
- İsim ve tarih gibi detayları hatırlamakta zorluk çekmek
- Birden fazla görevi yerine getirme yeteneğinin kaybı (örneğin telefonla konuşurken yemek yapmak)
- Görevleri normale göre daha geç tamamlamak



4. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) testi

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), bilişsel bozukluğu tespit etmek için yaygın olarak kullanılan bir tarama değerlendirmesidir (110)

MoCA çeşitli bilişsel alanları değerlendirir(111):

- Kısa süreli bellek hatırlama görevi (5 puan) beş ismin iki öğrenme denemesini ve yaklaşık beş dakika sonra gecikmeli hatırlamayı içerir.
- Görsel-uzamsal yetenekler, bir saat çizme görevi (3 puan) ve üç boyutlu bir küp kopyalama (1 puan) kullanılarak değerlendirilir.
- Yönetici işlevin birden fazla yönü, iz sürme B görevinden uyarlanmış bir değişim görevi (1 puan), bir fonemik akıcılık görevi (1 puan) ve iki maddelik bir sözel soyutlama görevi (2 puan) kullanılarak değerlendirilir
- Dikkat, konsantrasyon ve çalışma belleği, sürekli dikkat görevi (dokunarak hedef belirleme; 1 puan), seri çıkarma görevi (3 puan) ve ileri ve geri rakamlar (her biri 1 puan) kullanılarak değerlendirilir.
- Dil, az tanıdık hayvanlarla (aslan, deve, gergedan; 3 puan) üç maddelik yüzleşme adlandırma görevi, iki söz dizimsel karmaşık

cümlenin tekrarı (2 puan) ve yukarıda bahsedilen akıcılık görevi kullanılarak değerlendirilir

- Soyut akıl yürütme, bir dizi soyut kavramın (örneğin, “özgürlük”, “adalet”, “eşitlik”) tanımlanmasıyla değerlendirilir.

Testten alınabilecek en yüksek puan 30’dur. Toplam puanın 21 ve üzerinde olması katılımcının normal sınırlar içinde olduğunu gösterir

5.GEREÇ VE YÖNTEMLER:

5.1 Hasta Seçimi Ve Verilerin Toplanması:

Çalışmamızda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde metastatik hormon pozitif meme kanseri tanısıyla CDK 4/6 inhibitörü ve hormonoterapi kullanmakta olan 73 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamız prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmamız için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'dan 17.10.2024 tarih ve Karar No:0125 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır. Hastaların tamamından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Hastaların takipleri sırasında bakılan standart laboratuvar parametreleri ile demografik verilerine Tıbbi Onkoloji arşivinden ulaşılmıştır. Bilinen beyin metastazı olan, aktif antidepresan kullanan, antipsikotik kullanımı olan, iskemik ya da hemorajik inme öyküsü olan, mental retardasyon tanısı olan hastalar kognitif fonksiyon ölçümleri etkileneceğinden çalışma dışında bırakılmıştır. Hemogram ve biyokimya değerlerinde değişikliğe neden olabilecek aktif enfeksiyon varlığı, lökositoz, lökopeni, trombositopeni vb. periferik kan değerlerini etkileyecek hematolojik hastalık varlığı, antiinflamatuvar ya da immunsupresif kullanımı gerektiren romatolojik hastalık varlığı ve ciddi komorbiditesi

olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı yaşı, menopoz durumu, hastalığın histolojik alt tipi, hormon reseptörlerinin durumu, metastaz tarihi,-metastaz yerleri, aldığı CDK 4/6 inhibitör tedavisi, tedaviye eşlik eden hormonoterapi, tedavi yanıtı ve son durumu onkoloji arşivinden kaydedilmiştir. Hastaların onamlarının alınmasının ardından eğitim durumu, gelir durumu, çalışma durumu hastalara uygulanan anketle dökümanite edilmiştir. Biyokimyasal olarak lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit, albümin, vücut kütle indeksi değerleri kaydedilmiştir. Onay veren hastalarda hekimle yüz yüze olacak şekilde CDK 4/6 inhibitörü tedavisi öncesinde ve tedavinin en erken 6. ayında olacak şekilde yaklaşık yarım saat süre içinde soru-cevap şeklinde Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) Testi uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki kognitif fonksiyonları ile standart laboratuvar parametreleriyle hesaplanan Hemoglobin Albümin Lenfosit Platelet Skoru (HALP skoru) ve Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi (GNRI) kaydedilmiştir.

HALP: [(Hemoglobin g/L x Albümin g/L x Lenfosit $10^3/uL$) / Platelet $10^3/uL$]

GNRI: $[1,519 \times \text{albumin (g/L)}] + [41,7 \times (\text{kilo/ ideal kilo})]$

Kullanılan inflamatuvar ve nütrisyonel belirteçlerin hesaplamaları belirtilen formüllere göre gerçekleştirilmiştir.

5.2. İstatiksel Verilerin Değerlendirilmesi:

Veriler SPSS 22.0 paket programında değerlendirilmiştir. Öncelikle, çalışmada incelenen değişkenlerin dağılımını belirlemek için tanımlayıcı istatistikler yapılmış olup değerlendirmede ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi, Pearson Ki Kare Testi, One-Way ANOVA Testi, General Linear Model Repeated Measures Testi ve progresyonsuz sağkalım için Kaplan Meier analizi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edilmiştir.

6.BULGULAR:

6.1 Hastaların Genel Özellikleri ve Demografik Veriler:

Çalışmamıza dahil edilen 73 hastanın %97,3'i (71 hasta) kadın, %2,7'i(2 hasta) erkekti, kadın:erkek oranı 36:1 olarak bulundu. Ortalama yaş 60.1 yıl olarak tespit edilirken çalışmaya dahil edilen en genç hasta 32 yaşında, en ileri yaş hasta ise 93 yaşındaydı. Hastaların demografik verileri Tablo-5'da özetlenmiştir.

Tablo 5.a. Hastaların genel özellikleri-1

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	71	97,3
Erkek	2	2,7
Yaş		
≥65 yaş	30	41
<65 yaş	43	59
Patolojik grup		

İDK	52	71,2
İLK	11	15,1
Mikst	7	9,6
Diğer	3	4,1
Total	73	100
PR		
Negativ	10	13,7
Pozitif	63	86,3
Total	73	100

Tablo 5.b. Hastaların genel özellikleri-2

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
HER2		
Negatif	63	4.1
1+	7	71.2
2+	3	24,7

Total	73	100
Grade		
Grade 1	3	4.1
Grade 2	52	71.2
Grade 3	18	24.7
Total	73	100
Kemik metastazı		
Yok	26	35,6
Var	47	64,4
Total	73	100
Karaciğer metastazı		
Yok	66	90,4
Var	7	9,6
Total	73	100
Akciğer metastazı		
Yok	57	78,1
Var	16	21,9
Total	73	100

Nonlejyonel lenf nodu metastazı		
Yok	39	53.4
Var	34	46,6
Total	73	100

Tablo 5.c. Hastaların genel özellikleri-3

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Menopoz durumu		
Premenopozal	17	23,3
Postmenopozal	56	76,7
Total	73	100
HRT tipi grup		
Letrozol	39	53,4
Letrozol+Goserelin	16	21,9
Fulvestrant	18	24,7
Total	73	100

Doz reduksyonu		
Yok	72	98,6
Var	1	1,4
Total	73	100
CDK 4/6 inhibitor altında progresyon		
Yok	56	76,7
Var	17	23,3
Total	73	100
CDK 4/6 inhibitor tipi		
Ribosiklib	58	79,5
Palbosiklib	15	20,5
Total	73	100

Tablo 5.d. Hastaların genel özellikleri-4

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Son durum		
Yaşıyor	71	97,3
Ex	2	2,7
Total	73	100
Meslek bilgisi		
Ev hanımı	58	79,5
Emekli	11	15,1
Çalışan	1	1,4
İşsiz	3	4,1
	73	100
Eğitim durumu		
Okur-yazar	12	16,4
İlköğretim	35	47,9
Lise	17	23,3

Lisans	9	12,3
Total	73	100
Maddi durumu		
Gelir giderden az	51	69,9
Gelir gidere eşit	18	24,7
Gelir giderden fazla	4	5,5
Total	73	100

Hastaların menopoz durumu değerlendirildiğinde 17 hasta premenopozal ve 56 hasta postmenopozal olarak görülmektedir.

Çalışma durumlarına göre değerlendirildiğinde 58 hasta ev hanımı, 11 hasta emekli, 1 hasta çalışan, 3 hasta işsiz olarak görülürken maddi olarak 51 hastanın gelir durumun düşük ,18 hastanın gelir durumun orta, 4 hastanın maddi durumunun ortalamının üstünde olduğu görüldü

Hastaların eğitim durumlarını incelediğimizde 12 hastanın okuryazar olduğu görüldü. Diğer hastaların eğitim düzeylerinde bakıldığında 35 hastanın ilköğretim, 17 hastanın lise, 9 hastanın lisans düzeyde eğitim aldığı görülmektedir.

Hastaların patolojik özellikleri değerlendirildiğinde invaziv duktal karsinom, invaziv lobuler karsinom, mikst tip ve diğerleri olarak 4 ana gruba ayrıldı. Hastalarımızda en sık gözlenen patolojik alt tip %71,2 oranla invaziv duktal karsinom saptanmış olup bunu invaziv lobuler karsinom % 15,1 ile takip etmektedir. İnvaziv mikropapiller tip meme kanseri ise en nadir görülen patolojik alt tipi oluşturmaktadır. Hastaların tümünde östrojen reseptör pozitifliği izlenirken progesteron reseptörü %86,3 hastada pozitif, %13,7 hastada negatif olarak raporlanmıştır. HER2 reseptör durumu incelendiğinde %71,2 hastada immunhistokimyasal olarak cERBB2 +1, %24,7 hastada cERbb2 +2 ve %4,1 hastada negatif olarak görülmektedir

Hastaların patoloji raporlarındaki gradeleri değerlendirildiğinde 3 hastanın en düşük grade olan grade 1, 52 hastanın grade 2 ve 18 hastanın grade 3 invaziv meme kanserine sahip olduğu görüldü.

73 hastanın tümü metastatik meme kanseri tedavisi almaktaydı. Metastaz yerlerine göre yapılan sınıflamada 47 hasta ile en fazla tutulan yerin kemik metastazı olduğu, 7 hastada karaciğer metastazı gözleendiği, 16 hastada akciğer metastazı olduğu ve 34 hastada non-lejyonel lenf nodu metastazı saptandığı görüldü. Aynı hastada birden fazla metastatik tutulum varlığı gözleendi.

Hastalar menopoz durumuna göre değerlendirildiğinde 17 hastanın premenopozal ve 56 hastanın postmenopozal olduğu gözlendi. Premenopozal hastaların tedavisine LHRH eklendiği görüldü.

CDK 4/6 inhibitörü tedavisi alan hastalardan 58'i ribosiklib kullanmaktayken 15 hasta palbosiklib tedavisi almaktaydı. Hastalardan yalnızca birinde (%1,4) doz redüksiyonu yapıldığı görüldü. Hastaların tamamı CDK inhibitörlerini hormonoterapi ile kombine olarak kullanmaktaydı. Hormon tedavi alt grupları gözden geçirildiğinde 39 hastada letrozol, 16 hasta letrozol+goserelin, 8 hastada fulvestrant tedavisi kullanıldığı görüldü.

Tedavi yanıtları için yapılan değerlendirmede 17 hastanın (%23,3) tedavi altında progrese olduğu gözlendi.

İzlem süresi boyunca hastaların 2'si (%2,7) eksitus olup 71 hastanın (%97,3) yaşıadığı görüldü.

6.2 Hastaların Kognitif Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi:

Hastalarda CDK 4/6 inhibitörü tedavisi altında kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla 6 ay arayla Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) Testi yapıldı. Testin içerisindeki alt kırımlar Türkçe validasyon modeline uygun olarak puanlandı. Alt kırımların isimlendirmesi ve puanlanması şu şekilde değerlendirildi:

- Görsel Mekansal ve Yürütücü İşlevler: 5 puan
- Adlandırma: 3 puan
- Dikkat: 6 puan
- Lisan: 3 puan
- Soyut Düşünme: 2 puan
- Gecikmeli Hatırlama: 5 puan
- Yönelim: 6 puan

Hastaların CDK 4/6 inhibitörü öncesi ve sonrası anketleri alt grup analizleri ile birlikte kaydedildi. Kognitif fonksiyonların tedavi öncesi ve sonrası kendi içindeki değerlendirmesi General Linear Model Repeated Measures Testi ile yapıldı. 1. ve 6. ayda yapılan testin sonucunda toplam anket puanında %14 azalma olduğu ve hastaların istatistiksel anlamlı kognisyon kaybı yaşadığı görüldü. ($p < 0.001$) Bu kaybın hastalarda görsel mekânsal ve yönetici işlevlerde, dikkatte, yönelimde ve gecikmeli hatırlamada istatistiksel anlamlı olarak etkilendiği gözlenmiştir. (Tablo 5)

Tablo 6. Kognitif Fonksiyonların Alt Gruplarında General Linear Model Repeated Measures Test Analizi (p<0.001)

Kognitif alt gruplar ve anket puanı	CDK 4/6 İNH. ÖNCESİ ORTANCA DEĞER	CDK 4/6 İNH. SONRASI ORTANCA DEĞER	P değeri
Görsel mekânsal ve yönetici işlevler	4,0863	3,6164	<0.05
Adlandırma	2,6575	2,6027	0.159
Dikkat	4,1096	3,054	<0.05
Lisan	2,4932	2,4658	0.159
Soyut düşünme	1,4520	1,4247	0.159
Yönelim	1,4520	1,4247	<0.05
Gecikmeli hatırlama	4,1233	3,2329	<0.05
Anket puanı	24,5753	21,1096	<0.05

Anketin cut off değeri olan 21 puana göre hastalar gruplandırıldığında tedavi sonrası 38 hastada kognitif fonksiyon kaybı izlendi. Kognitif fonksiyon kaybını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi için yapılan

Ki-kare analizinde (ikiden fazla değişken için One Way ANOVA testi yapıldı) premenopozal hastalardaki kognitif fonksiyon düşüşünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ($p<0.001$).

Hormon replasman tipi ve kognitif fonksiyon düşüşü arasında ilişki değerlendirildiğinde letrozol+goserelin tedavisi alan hastalarda kognitif fonksiyonların daha fazla düştüğü görüldü ve bulgular istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi($p<0.01$).

Diğer değişkenler olarak cinsiyet, patoloji grup, PR pozitifliği, kemik metastazı varlığı, akciğer metastazı varlığı, non-lejyonel lenf nodu metastazı varlığı, kullanılan CDK tipi, CDK altında progresyon varlığı, doz redüksiyonu yapıp yapılmaması , HER2 reseptör durumu, ki67 yüzdesi, tümörün histolojik grade'i ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişkiyi değerlendirmek amaçlı yapılan analizlerde bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$).Veriler tablo 6.da gösterilmiştir.

Tablo 7. Kognitif fonksiyonlar ile değişkenler arasındaki ilişki

Kognitif fonksiyon				
		Düşük	Normal	P değeri
		n	n	
Cinsiyet	erkek	2	0	0.2
	kadın	36	35	
Patoloji grup	İDK	26	26	0.5
	İLK	6	5	
	Mikst	4	3	
	diğer	2	1	
PR	negatif	6	4	0.4
	pozitif	32	31	
Kemik metastazı	yok	13	13	0.4
	var	25	22	
Karaciğer metastazı	yok	37	29	<0.05
	var	1	6	
Nonlejyonel lenf nodu metastazı	yok	19	20	0.3
	var	19	15	

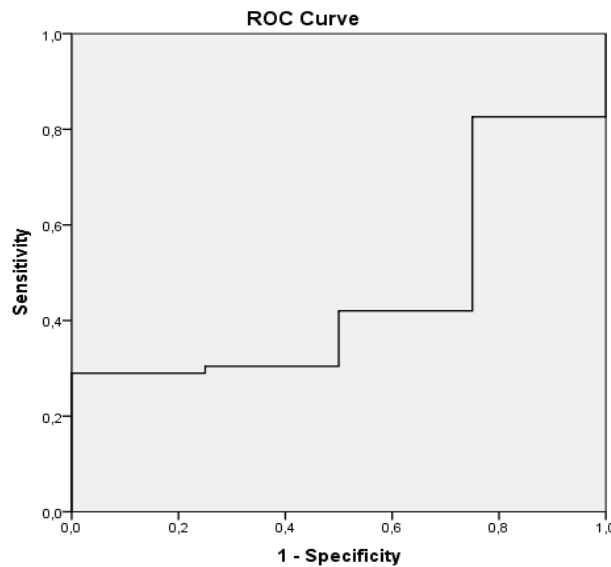
Akciğer metastazı	yok	28	29	0.2
	var	10	6	
CDK tipi	Ribosiklib	29	29	0.3
	Palbosiklib	9	6	
Menapoz durumu	premenopozal	17	0	<0.01
	postmenopozal	21	35	
HRT tipi grup	Letrozol	14	25	<0.01
	Letrozol+Goserelin	16	0	
	Fulvestrant	8	10	
Doz reduksiyonu	yok	37	35	0.5
	var	1	0	
CDK altında progresyon	yok	30	26	0.4
	var	8	9	
HER 2 grup	negatif	33	30	0.5
	low	5	5	
Ki 67 grup	düşük	9	12	0.2
	yüksek	29	23	
Grade grup	1 ve 2	27	28	0.2
	3	11	7	

PR: Progesteron reseptörü; CDK: Siklin Depended Kinase; HRT: Hormon replasman tedavisi

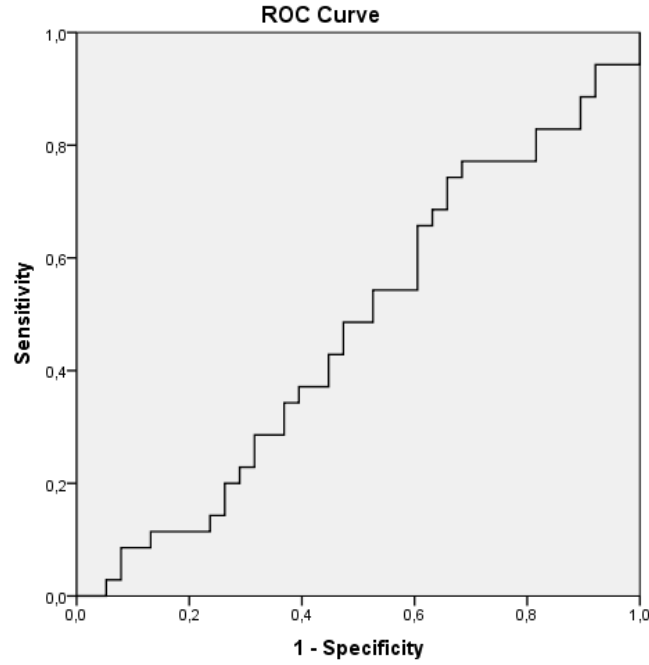
İkiden fazla değişken için One Way ANOVA testi yapıldı

Kognitif etkilene ile HALP skoru ve GNRI indeksi arasında ROC analizi yapıldı. Bu analiz için ilk kognitif değeri değerlendirme ve ilk HALP skorunun cut off değeri 3,9192 bulunurken GNRI için cut off değeri 1,9934 olarak hesaplandı. Cut off değeri altında ve üzerinde kalan hastalarda yapılan analizde inflamatuvar skorlar ile kognitif fonksiyon arasında anlamlı istatistiksel ilişki gözlenmedi. ($p>0.05$).Analizler şekil 1 ve 2’de gösterilmiştir.

Şekil 1. İlk kognitif değerlendirme ve HALP skoru arasında ROC analizi ($p=0.7$)

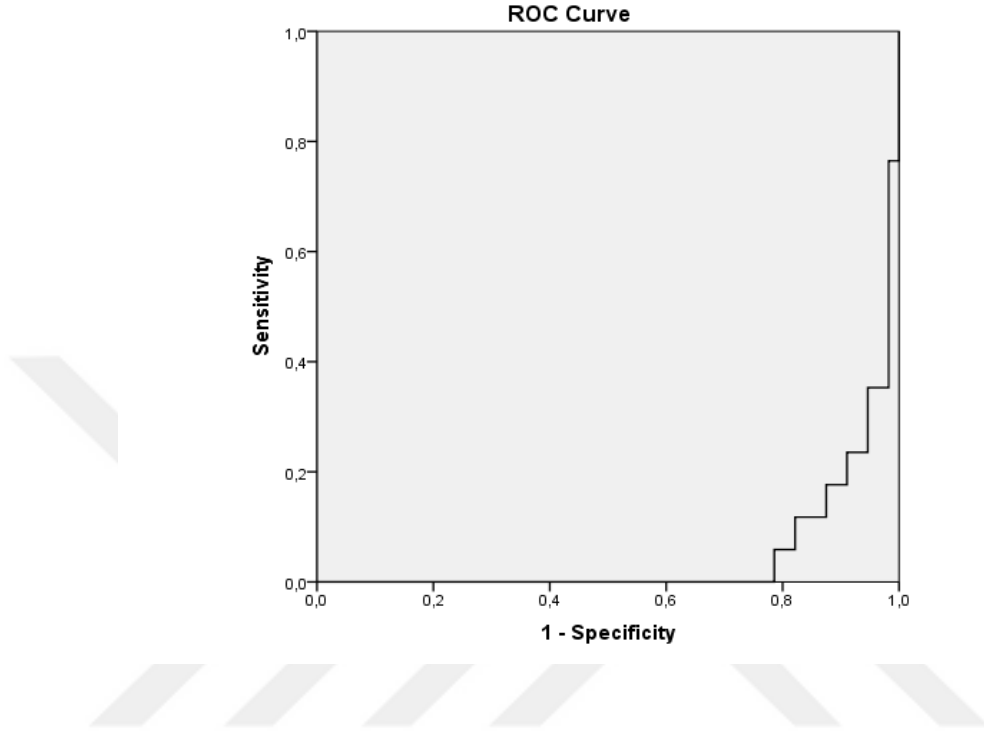


Şekil 2. Kontrol kognitif değerlendirme ve kontrol HALP skoru arasında ROC analizi (p=0.7)

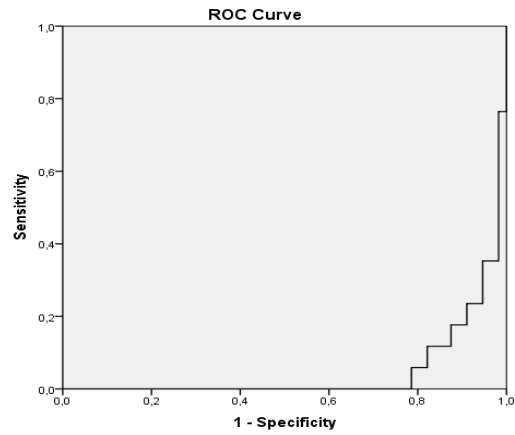


CDK altında progresyon varlığına göre HALP skoru ve GNRI indeksinin ROC analizi yapıldı. HALP skorunun bu analiz için cut off değeri 1,9934; GNR indeksinin cut off değeri ise 630,7758 olarak hesaplandı. Değerlerin altındaki ve üstündeki grupla progresyon varlığı arasındaki ilişki gözden geçirildiğinde HALP skoru ve GNRI skoru düşük olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla progrese oldukları görüldü($p<0.05$). Analizler şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir

Şekil 3. CDK altında progresyona göre GNR indeksinin ROC analizi($p<0.05$).



Şekil 4. CDK altında progresyona göre HALP değerinin ROC analizi($p<0.05$)



CDK altında progresyon ve değişkenler arasında ki-kare analizi yapıldı. Hastaların maddi durum tablosuna göre veriler değerlendirildiğinde düşük gelir durumu olan hastalarda CDK altında progresyon oranı daha düşüktü ve bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0.05$).

CDK 4/6 İnhibitörleri ile tedavi edilen ve hastalık progresyonu gözlenen hastaların özellikleri analiz edildiğinde HALP skorunda ve GNR indeks değerinde düşüklük gözlenen hastaların daha fazla progrese olduğu görüldü, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). (Tablo 8)

Tablo 8. CDK 4/6 inhibitör tedavisi altında progresyon ile hasta özellikleri arasındaki ilişki

CDK altında progresyon				
		yok	var	
		n	n	
Cinsiyet	erkek	2	0	0.5
	kadın	54	17	
Patoloji grup	İDK	41	1	0.4
	İLK	7	4	
	Mikst	5	2	
	diğer	3	0	
PR	negatif	9	1	0.2
	pozitif	47	16	
Kemik metastazı	yok	19	7	0.3
	var	37	10	
Karaciğer metastazı	yok	51	15	0.5
	var	5	2	
Nonlejyonel lenf nodu metastazı	yok	31	8	0.3
	var	25	9	
Akciğer metastazı	yok	42	15	0.2
	var	14	2	
CDK tipi	Ribosiklib	43	15	0.2
	Palbosiklib	13	2	
	premenopoz	13	4	0.6

Menapoz durumu	postmenopoz	43	13	
HRTT tipi grup	Letrozol	43	12	0.4
	Fulvestrant	13	5	
Doz reduksiyonu	yok	55	17	0.7
	var	1	0	
Kognitif 1	düşük	4	0	0.3
	normal	52	17	
Kognitif 2	düşük	30	8	0.4
	normal	26	9	
HER 2grup	negatif	46	17	<u>0.057</u>
	low	10	0	
Ki67 grup	düşük	19	2	0.067
	yüksek	37	15	
Grade grup	1 ve 2	41	14	0.3
	3	15	3	
Eğitim durumu	Okuryazar	11	1	0.4
	İlköğretim	25	10	
	lise	14	3	
	lisans	6	3	

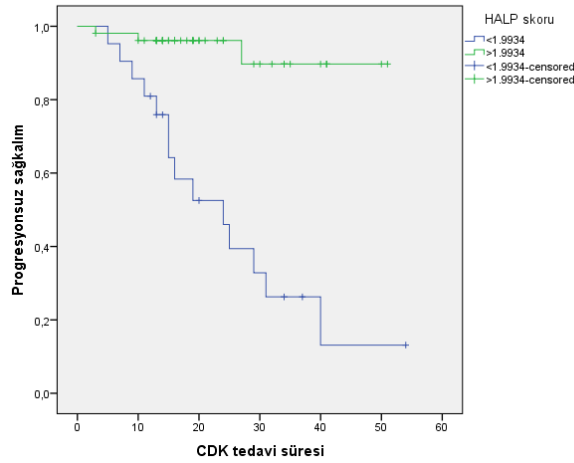
Maddi durum	gelir<gider	43	8	<0.05
	gelir=gider	12	6	
	gelir>gider	1	3	
Meslek	ev hanımı	46	12	0.2
	emekli	8	3	
	çalışan	0	1	
	işsiz	2	1	
Son durum	yaşıyor	56	15	0.052
	exitus	0	2	
Yaş grupları	50 yaş>	14	8	0.078
	50 yaş<	42	9	
GNRI progresyon	altında	4	16	<0.05
	üstünde	52	1	
HALP progresyon	altında	7	14	<0.05
	üstünde	49	3	

İki değişkenli analizler için Ki-kare; İkiden fazla değişken için One Way ANOVA testi yapıldı

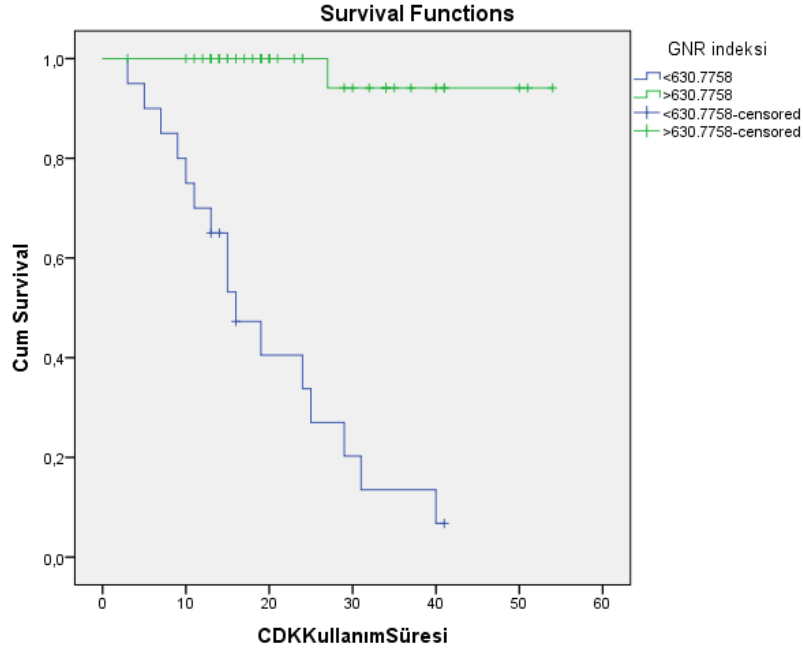
Hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri ile HALP skorları arasındaki değerlendirmede düşük HALP skoruna sahip hastaların daha kısa sürede progrese olduğu yani HALP skoru düşüklüğünün kötü tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu görüldü. ($p<0.001$) Benzer şekilde düşük GNR indeks değerlerine sahip hastaların da

progresyonsuz sağkalım sürelerinin kısa olduğu ve Kaplan-Meier analizinde istatistiksel anlamlı olduğu görüldü. Hastaların kognitif fonksiyonlarının; histolojik olarak HER2 low grupta olmalarının ve menopoz durumlarının progresyonsuz sağkalım süreleri ile istatistiksel ilişkisi bulunamadı.

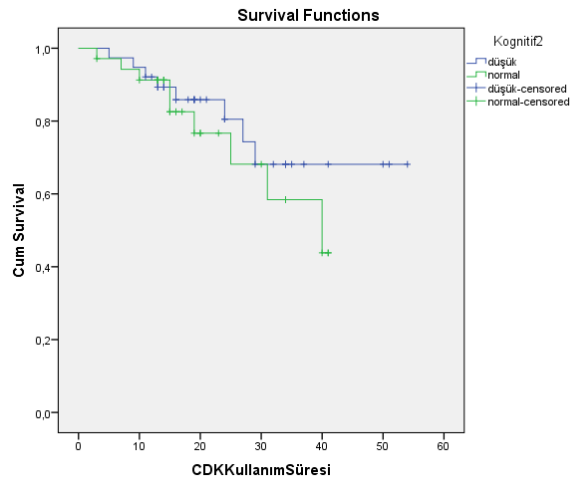
Şekil 5. Progresyonsuz Sağkalım Süresi ve HALP Skorunun Kaplan-Meier analizi ile değerlendirilmesi ($p < 0.05$, log rank)



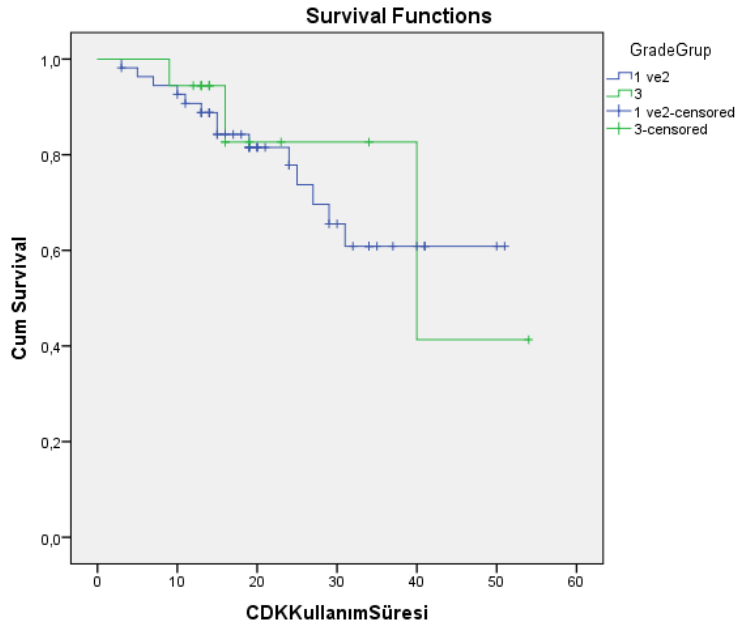
Şekil 6. Progresyonsuz Sağkalım Süresi ve GNR İndeksin Kaplan-Meier analizi ile değerlendirilmesi ($p<0.05$, log rank)



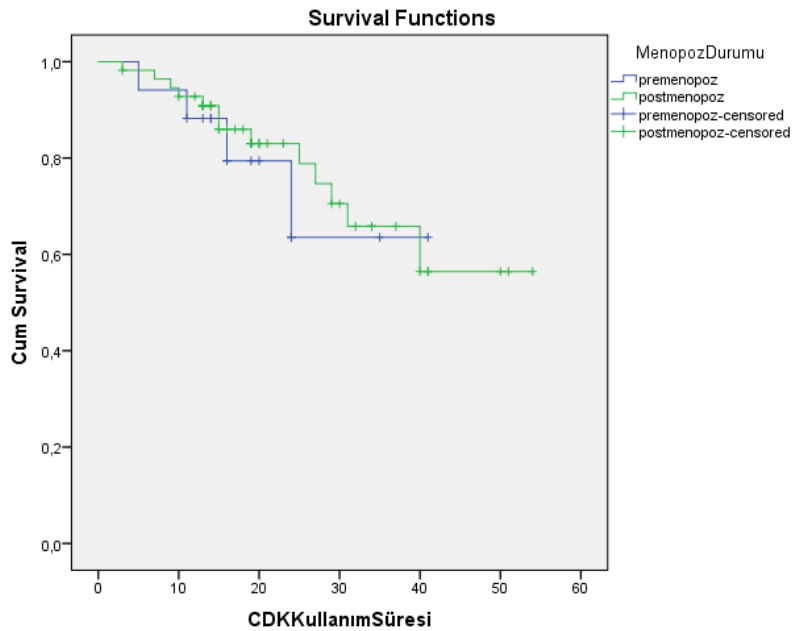
Şekil 7. Progresyonsuz Sağkalım Süresi ve Kognitif Fonksiyon Arasındaki İlişki ($p<0.05$, log rank)



Şekil 8 Progresyonsuz Sağkalım Süresi ve HER2 Low Grup Arasındaki İlişki ($p<0.05$, log rank).



Şekil 9. Progresyonsuz Sağkalım Süresi ve Menopoz Durumu Arasındaki İlişki ($p=0.6$, log rank)



7.TARTIŞMA

Kadınlarda en sık görülen kanser olan ve kansere bağılı ölümlerde dünyada 2.sırada yer alan meme kanseri tedavisi için halen pek çok klinik çalışma devam etmektedir. Amaç hem hastalığın tedavi edilmesi, uzun yaşıan sürelerinin eldesiyken bir yandan da en az yan etki gösteren, yaşıam kalitesini en az etkileyen tedavilerin kullanılması hedeflenmektedir.

Günümüzde meme kanseri tanılı hastalarda verilecek tedavinin içeriğı ve sırası evre ile patolojik alt tipe göre şekillenmekle birlikte tedavi seçenekleri arasında cerrahi, kemoterapi, ilaç-antikor konjugatları, radyoterapi, hormonal tedavi ve immünoterapiler yer almaktadır. Histoloji, evre, tümör belirteçleri ve genetik anormallikler gibi faktörler bireyselleştirilmiş tedavi kararlarına yön verir.

Yeni tanı konmuş kanser hastalarının %20-30'unda tedavilerden bağımsız bilişsel bozukluk varlığı bildirilmiştir, bu da kanserin kendisinin bilişsel işlevi etkileyebileceğini gösterir [24]. Kanser ve tedaviye bağılı nöronal hasar, yetersiz onarım, oksidatif stres, kanser hastalarında bilişsel bozukluklar için öne sürülen mekanizmalardan bazılarıdır [25].

Bilişsel bozukluk dikkat, yürütücü işlev, bellek ve işlem hızını etkiler [26]. Hafif bilişsel bozukluk varlığının demans ve Alzheimer hastalığının öncülleri olduğı bilinmektedir [27]. Bilişsel bozuklukların

etkisi, üretkenlik, özerklik, kendine güven ve psikososyal yaşamı etkileyerek yıllarca sürebilir. Ayrıca, araştırmalar kemoterapi ve radyoterapinin meme kanseri hastalarında “kemobeyin” ya da kognitif etkilenme gibi yaygın bir yan etki ortaya çıkardığını göstermektedir. (28,29,30,31)

Kanser hastalarında bilişsel fonksiyonları araştıran çalışmalarda, uygulanması saatler sürebilen kapsamlı ve uzun nöropsikolojik testler kullanmıştır. (32,33) Ama pratikte ki hasta sayısı, çalışma koşulları ve hastanın ayıracağı zaman göz önünde bulundurularak farklı testler de çalışılmıştır. Rutin pratikte Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) gibi daha kısa tarama araçları sıklıkla tercih edilmektedir. Bu test şu bilişsel alanları kapsayan maddelerden oluşur: görsel-uzamsal işlevler, yürütücü işlevler, adlandırma, bellek, dikkat, dil, soyutlama, gecikmeli hatırlama ve yönelim.(34) Bu testin kullanımı, hafif bilişsel bozukluğu (HBB) olan hastalarda klinik çalışmalarla doğrulanmıştır. Testin temelini kısa süreli hafıza, yönetici işlev, dikkat ve odaklanma oluşturmaktadır.

Kadınlarda en sık kanser olan meme kanserinin hem kendisi hem de tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak birtakım değişiklikler gözlenebilmektedir. Genç erişkinlikten geriatrik döneme kadar uzanan bu yelpazedeki hastalarda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi de büyük önem arz eder. Meme kanseri tanılı hastalarda, meme kanseri olmayan

kadınlara kıyasla, çalışma belleği, yürütücü işlev ve işlem hızında düşük performanslar gözlenmiştir [23].

Onkoloji alanında yapılan güncel çalışmalar sonrasında hormon pozitif metastatik meme kanseri tanılı hastalarda visseral kriz yoksa hem Avrupa hem de Amerika kılavuzlarında (ESMO; NCCN) önerilen 1.basamak tedavi CDK 4/6 inhibitörleri ve hormonoterapi kombinasyonudur. Bu çalışmada amacımız, oldukça yoğun kullanılan CDK4/6 inhibitörü+hormonoterapinin kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır. Kognitif fonksiyonun değerlendirilmesi için tedavi başlangıcında ve 6.ayında Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi kullanılmıştır. Bu amaçla yapılan prospektif gözlemsel çalışmamızda verilen tedaviyle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kognisyon kaybının gözlemlendiği; en fazla kaybın ise premenopozal dönemdeki hastalarda görüldüğü gösterilmiştir.

Bilişsel işlevlerde östrojenlerin rolü hakkında artan bilgiye dayanarak, östrojen seviyelerini azaltan östrojen tedavilerinin kognitif bozulmayla ilişkili olabileceği beklenmektedir. Östrojenler, normal kognitif işlev için gerekli olduğu bilinen çeşitli biyolojik sistemlerde rol oynar. Luine ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada östrojenlerin sağlıklı kadınlarda menstrual döngüyü, menopoza geçişini ve menopoz sırasında bilişsel işlevleri etkilediğini göstermişlerdir.(112) Östrojenlerin nöral plastisite ve nöroproteksiyon

üzerinde olumlu bir etkisi olduğu bilinmektedir. (113,114) Östrojenler, nöroplastisiteyi hem doğrudan hem de dolaylı olarak uyarır.

Ayrıca östrojenler kognisyon ve ruh halinde önemli bir rol oynayan beynin kolinerjik ve serotoninergik sistemleri de dahil olmak üzere çeşitli nörotransmitterlerle etkileşime girdiği çalışmalarca ortaya konmuştur.(115,116)

Boele ve arkadaşları, sistemik tedavi görmeyen meme kanseri hastalarına ve kanser olmayan kontrollere kıyasla tamoksifen kullanan postmenopozal meme kanseri tanılı hastalarda sözel bellekte daha fazla etkilenme ve bildirilen kognitif şikayetlerde artış olduğunu ortaya koymuşlardır.(117) Meme kanseri için verilen hormonoterapiden sonra en fazla etkilenen kognitif fonksiyonun sözel bellek olduğu aynı çalışma sonuçlarında ortaya konmuştur. Sözel bellek, östrojen reseptörünün yaygın ekspresyonu olan beyin bölgeleriyle ilişkilidir.(118) Birkaç randomize kontrollü çalışma, tamoksifen kullanımının aromataz inhibitörlerine kıyasla daha sık bilişsel gerileme ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Bizim yaptığımız çalışma sonucuna göre tek başına CDK 4/6 inhibitörü+letrozol kullanan hastalara göre CDK 4/6 inhibitörü+letrozol+goserelin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda kognitif kötüleşme istatistiksel olarak daha anlamlı yüksekti ve bulgular literatür tarafından desteklenir nitelikteydi.

CDK4/6 inhibitörlerinin son zamanlarda yaygın olarak kullanılması nedeniyle, CDK4/6 inhibitörlerinin meme kanser tanılı hastalarda kognisyon üzerindeki olası etkileri neredeyse hiç araştırılmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, bugüne kadar resmi bilişsel ölçümler içeren hiçbir çalışma yürütülmemiştir. Palbosiklib (PALOMA-3) ve abemaciclib (MONARCH 2) ile yapılan iki yeni randomize kontrollü çalışmada, kognisyon üzerine etki incelenmiş ve CDK4/6 inhibitörlerinin hem premenopozal hem de postmenopozal metastatik meme kanserli hastalarda ek bir etkisi olmadığını öne sürmüştür. PALOMA-3'te, hem kombine östrojen tedavisi grubunun hem de tek başına östrojen tedavisi grubu, dikkat ve bellekte önemli bozulma olduğunu bildirilmiştir. (119)

Menopoz durumu, endokrin tedavilerin bilişsel işlevler üzerindeki etkisinde önemli bir rol oynayabilir, ancak menopoz durumunun etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. TAILORx çalışmasının bir alt grup analizinde, endokrin tedavilerin kullanıldığı premenopozal meme kanseri olan kadınlarda, postmenopozal meme kanseri olan kadınlara göre daha sık bilişsel gerileme bildirilmiştir.(125) Endokrin tedavilerden sonra östrojen seviyelerinde büyük ve ani değişiklikler olması nedeniyle etkilerin premenopozal hastalarda daha güçlü olması mümkündür. Bizim çalışmamızda da premenopozal hastalardaki

kognitif fonksiyon düşüşü postmenopozal hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür.

Birkaç randomize kontrollü çalışma (RCT), tamoksifen kullanımının aromataz inhibitörlerinden daha sık bilişsel gerilemeyle ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Nöropsikolojik testlerin postmenopozal meme kanseri hastalarında kullanıldığı TEAM çalışmasında, tamoksifen kullanıcıları kansersiz kontrollerden daha düşük sözlü bellek ve yönetici işlev puanları almıştır.(126) Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve sonrasında yapılan MoCA testi alt grup analizlerinde en belirgin düşüşün literatür ile uyumlu şekilde dikkat ve bellek alt gruplarında olduğu görülmüştür. Ayrıca yönelimde, yürütücü işlevlerde ve görsel mekânsal fonksiyonlarda da istatistiksel anlamlı etkilenme olduğu gözlenmektedir. CDK 4/6 inhibitörlerinde ribosiklib ve palbosiklib arasında kognitif etkilenme açısından anlamlı fark gözlenmedi. Literatüre bakıldığında benzer çalışmaya rastlanılmadı.

CDK4/6 inhibitörlerinin bilişsel fonksiyonlar için önemli olan biyolojik sistemleri etkilediği görülmektedir. CDK4/6 inhibitörlerinin neden olduğu hücre bölünmesindeki durma, halihazırda bilişsel sorunlar ve yorgunlukla ilişkilendirilen sitokin salgılanmasını artırır.(127)

CDK4/6 inhibitörleri hücreye özgü değildir. Bu, ajanların yalnızca kanser hücrelerinin hücre döngüsüne değil, aynı zamanda sağlıklı

hücrelerin, özellikle de beyindeki progenitor hücreler gibi hızlı büyüyen sağlıklı hücrelerin hücre döngüsüne de müdahale edebileceği anlamına gelir.(128) Beyindeki progenitor hücreler, yeni nöronların üretimi olan nörogenezde önemli bir rol oynar. Siklin D'nin de nörogenezde, özellikle de nöral farklılaşmada rol oynadığı görülmektedir. CDK4/6 inhibitörleri, öğrenme ve hafıza zorlukları gibi bozulmuş nörogeneze ve sonrasında bilişsel sorunlara yol açabilen Siklin D'yi inhibe eder. Literatür tarandığında CDK inhibitörü kullanan hastalarla yapılan ilk kognisyon çalışmasının tarafımızca yapıldığı görülmektedir.

Serum albümini hastalarda nütrisyonel durumu gösteren iyi bir belirteçtir. Aynı zamanda kanser tanılı hastaların progresyonunu ve prognozunu göstermede prediktif bir belirteç olarak bilinmekte ve kullanılmaktadır (129). Lenfositler bilindiği gibi apoptozu arttırmakta, kanser invazyon ve çoğalmasını azaltmaktadır. Bu yüzden lenfositopeni tümör artış ve büyümesine katkı sağlar. Anemi kemik iliğinin sitokinler aracılığıyla supresyonu sonucu oluşabilir. Birçok malignitede aneminin hastalardaki surveye etkisi yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur(130). Plateletlerin uyarılmasının metastaz ile ilişkisi ve plateletlerin kanser hücrelerini immun ataktan koruyucu olduğu da çeşitli araştırmalarda ortaya konmuştur. Hem inflamatuvar hem de nütrisyonel bir belirteç olan HALP skoru ise serum albümin,

hemoglobin, lenfosit ve platelet değerleri ile hesaplanan skor olup çeşitli malignitelerde prognostik ve prediktif bir gösterge olarak kullanılabilirliği ortaya konmuştur (131).

Düşük HALP skorunun çeşitli nörovasküler ve nörodejenratif hastalıklarda normal HALP skoruna sahip olan hastalara kıyasla kognisyonu daha fazla etkilediği çalışmalarla desteklenmiştir(120,121). Fakat alışmamızda düşük HALP skoru ile kognitif etkilenme arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

2024 yılında yapılan bir meta-analizde, meme kanserli hastalarda, HALP skorunun hem total sağkalımın hem de progresyonsuz sağkalımın bağımsız prediktörü olduğu ortaya çıkmıştır(122). Çalışma sonucumuza göre düşük HALP skoru ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ve bulgular literatürle uyumludur.

Sağkalım ile ilişkilendirilen bir başka değişken nutrisyonel risk indeksi olup, sağkalımın bağımsız prediktörü olduğu çalışmalarca desteklenmiştir (123,124). Bizim yaptığımız çalışmanın sonucuna göre GNRI indeksi düşük olan hastalarda tedavi altında klinik progresyon istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ve bulgular literatür ile uyumludur.

Çalışmamızın en büyük limitasyonu kontrol grubu olmaksızın dizayn edilmesi, örneklem sayımızın fazla olmaması(Bilinen beyin metastazı olan, aktif antidepresan kullanan, antipsikotik kullanımı olan, iskemik ya da hemorajik inme öyküsü olan, mental retardasyon tanısı olan hastalar kognitif fonksiyon ölçümleri etkileneceğinden çalışma dışında bırakılmıştır) ve uzun dönem takiplerinin yapılmamış olmasıdır. Ancak bu veriler ön data olarak sunulmuş olup tedaviye devam eden ve progresyon gelişmeyen hastalarda 12, 24 ay ve ötesi kognitif fonksiyon ölçümlerine devam edilmesi planlanmıştır. Bu konuda kontrol grubuna sahip daha fazla örneklem sayısının alındığı ve kandan biyomarker bakılarak desteklendiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri sıklık ve mortalite oranları açısından dünya nüfusunda önemli sağlık sorunu olmaktadır. Bu hastalarda zamanla çalışma belleği, yürütücü işlev ve işlem hızı gibi kognitif fonksiyonlarda düşüşler gözlenmiştir. Bu da akla ‘bu hastalarda kognisyon nasıl etkilenmektedir? Kognisyona etki eden faktörler nelerdir?’ sorularını getirmektedir. Bu sorulara cevap aramak için metastatik meme kanseri alt grubunun en sık görülen patolojik tipi olan hormon pozitif hasta grubunda son yıllarda en sık tercih edilen tedavi olan CDK 4/6 inhibitörlerinin kullanımıyla ilgili çalışmamız gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız sonucunda CDK 4/6 inhibitörleri+hormonoterapi kullanan hastalarda tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavinin 6. ayında kognitif fonksiyonlarda anlamlı ölçüde düşüş gözlemlendiği gösterilmiştir. Bu düşüş özellikle premenopozal hastalarda belirgin bulunurken kognisyonun dikkat ve gecikmeli hatırlama alt gruplarında azalmanın belirgin olduğu gözlenmiştir.

Nutrisyonel parametreler ve inflamatuvar skorlar onkoloji alanında hem tedavi yanıtlarını hem de prognozu belirleme amaçlı farklı kanser türlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda kognitif fonksiyonlarla HALP skoru ve GNR indeks arasında ilişki

gözlenmezken her iki skorun da düşük olması ile daha kısa progresyonsuz sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.



ÖZET

Giriş ve amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Tarama tetkikleri ve toplumun bilinçlenmesi ile erken tanı alan hastalar artsa da halen hastaların çoğu metastatik evrede karşımıza çıkmaktadır. Hormon pozitif HER2 negatif meme kanseri grubunda dünya çapında tüm kılavuzlarda önerilen tedavi CDK 4/6 inhibitörleri ile endokrin tedavilerin kombinasyonu şeklindedir. Bu tedavileri kullanan hastalar uzun yıllar yaşamakta; oral kullanılan ilaçlar sayesinde günlük işlerine ve çalışma hayatlarına devam etmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda ilaçların hematolojik, nefrolojik, kardiyolojik vb yan etkileri belirtilse de bu tedavilerin kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmada amacımız, CDK4/6 inhibitörü+endokrin tedavilerin kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde metastatik hormon pozitif meme kanseri tanısıyla CDK4/6 inhibitörü+endokrin tedavi kullanan; Bilinen beyin metastazı, aktif antidepresan-antipsikotik kullanımı, iskemik ya da hemorajik inme öyküsü ya da mental retardasyon tanısı olmayan hastalara tedavi başında ve tedavinin 6. ayında kognitif fonksiyonları değerlendirmek üzere MoCa testi uygulanmıştır. Eş zamanlı hastaların demografik ve patolojik özellikleri; HALP ve GNR indeks gibi inflamatuvar/nutrisyonel skorları hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 73 hastanın 56'sı postmenopozaldi. CDK 4/6 inhibitörü olarak hastalardan 58'i ribosiklib 15'i palbosiklib tedavisi almaktaydı. En sık görülen metastaz yeri %64,4 ile kemikti. Tedavi sırasında 17 hastada progresyon gözlemlendi. Hastaların tedavi öncesi ve 6. ayında yapılan MoCA testi ile kognitif fonksiyon değerlendirilmesinde hem cut off değere göre hem de General Linear Model Repeated Measures Test Analizinde kognitif fonksiyonlarda anlamlı azalma gözlemlendi. ($p<0.001$) Yapılan alt grup analizlerinde en belirgin azalmanın dikkat ve gecikmeli hatırlamada olduğu gözlemlendi. Kognitif fonksiyonlardaki azalma premenopozal hastalarda, LHRH ile kombine hormonoterapi alanlarda ve karaciğer metastazı olanlarda istatistiksel anlamlı bulundu. HALP skoru ve GNR indeksin kognisyonla anlamlı ilişkisi gözlenmezken her iki belirteçteki düşüklüğün daha kısa progresyonsuz sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu görüldü.

Sonuç: Bulgular değerlendirildiğinde metastatik hormon pozitif meme kanseri hastalarında oldukça sık kullanılan CDK 4/6 inhibitörleri+endokrin tedavilerin anlamlı

düzeyde kognisyon kaybına neden olabileceği ve bu kaybın özellikle dikkat ve gecikmeli bellek üzerinde olduğu gösterilmiştir. Bakılan standart tetkiklerle kolaylıkla hesaplanabilen HALP skoru ve GNR indeks kognitif fonksiyonla ilişkili bulunmazken progresyonsuz sağkalımı öngördürmede kullanılabilecek bir belirteçtir.

Anahtar Kelimeler: kognitif fonksiyon, cdk 4/6 inhibitörü, endokrin tedavi, progresyonsuz sağkalım, inflamatuvar skor



ABSTRACT

Introduction and purpose: Breast cancer is the most common cancer in women.

Although the number of patients diagnosed early is increasing with screening tests and public awareness, most patients still appear in the metastatic stage.

In the hormone-positive HER2-negative breast cancer group, the treatment recommended in all guidelines worldwide is the combination of CDK 4/6 inhibitors and endocrine therapies.

Patients who use these treatments live for many years and continue their daily work and working lives thanks to oral medications. Although clinical studies have indicated hematological, nephrological, cardiological, etc. side effects of drugs, the effects of these treatments on cognitive functions are unknown. Our aim in this study is to investigate the effects of CDK4/6 inhibitor + endocrine treatments on cognitive functions.

Materials and methods: MoCa test was applied to patients diagnosed with metastatic hormone positive breast cancer, using CDK4/6 inhibitor+endocrine therapy; without known brain metastasis, active antidepressant-antipsychotic use, history of ischemic or hemorrhagic stroke or mental retardation, at the beginning of treatment and at the 6th month of treatment to evaluate cognitive functions in the Medical Oncology Clinic of İzmir Atatürk Education and Research Hospital. Simultaneously, demographic and pathological characteristics of the patients; inflammatory/nutritional scores such as HALP and GNR index were calculated.

Results: Of the 73 patients included in the study, 56 were postmenopausal. 58 of the patients were receiving ribociclib and 15 were receiving palbociclib treatment as CDK 4/6 inhibitors. The most common metastatic site was bone (64.4%). The mean follow-up period of the patients was 35 months and the mean duration of CDK use was 21 months. Progression was observed in 17 patients during treatment. In the evaluation of cognitive function with the MoCA test performed before and at the 6th month of treatment, a significant decrease in cognitive functions was observed both according to the cut-off value and in the General Linear Model Repeated Measures Test Analysis. ($p < 0.001$) In the subgroup analyses performed, the most significant decrease was observed in attention and delayed recall. The decrease in cognitive functions was found to be statistically significant in premenopausal patients, those receiving combined hormonotherapy with LHRH and those with liver metastases. While no significant relationship was observed between HALP score and GNR

index and cognition, decreases in both markers were found to be associated with shorter progression-free survival times.

Conclusion: When the findings were evaluated, it was shown that CDK 4/6 inhibitors + endocrine treatments, which are frequently used in metastatic hormone-positive breast cancer patients, can cause significant cognitive loss and this loss is especially on attention and delayed memory. HALP score and GNR index, which can be easily calculated with standard examinations, are not found to be related to cognitive function, but are a marker that can be used to predict progression-free survival.

Keywords: cognitive function, cdk 4/6 inhibitor, endocrine therapy, progression-free survival, inflammatory score

8.KAYNAKLAR

1. Watkins EJ. Overview of breast cancer. JAAPA. 2019 Oct;32(10):13-17.
2. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, Zaguia A, Koundal S, Belay A. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. Biomed Res Int. 2022;2022:9605439.
3. Roulot A, Héquet D, Guinebretière JM, Vincent-Salomon A, Lerebours F, Dubot C, Rouzier R. Tumoral heterogeneity of breast cancer. Ann Biol Clin (Paris). 2016 Dec 01;74(6):653-660.
4. van Denderen B.J., Thompson E.W. Cancer: The to and fro of tumour spread. Nature. 2013;493:487–488. doi: 10.1038/493487a.
5. Williams E.D., Gao D., Redfern A., Thompson E.W. Controversies around epithelial-mesenchymal plasticity in cancer metastasis. Nat. Rev. Cancer. 2019;19:716–732. doi: 10.1038/s41568-019-0213-x.
6. Caswell-Jin J.L., Plevritis S.K., Tian L., Cadham C.J., Xu C., Stout N.K., Sledge G.W., Mandelblatt J.S., Kurian A.W. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. JNCI Cancer Spectr. 2018;2:pkv062. doi: 10.1093/jncics/pkv062
7. NCCN Guidelines Breast Cancer, NCCN clinical practice guidelines in oncology,2024
8. Howell A, Pippen J, Elledge RM, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: A prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. Cancer 2005; 104(2):236–239.
9. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10063):2997-3005.
10. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncology 2010; 11(12):1135–1141.
11. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. Journal of Clinical Oncology 2003; 21(11):2101–2109.

12. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JPA. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: Meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98(18):1285–1291.
13. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ.(2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303. PMID: 27959613.
14. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. (2018). Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909. PMID: 29860922.
15. Caldon, C.E.; Daly, R.J.; Sutherland, R.L.; Musgrove, E.A. Cell cycle control in breast cancer cells. *J. Cell. Biochem*. 2006,97, 261–274.
16. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(20):1925–1936.
17. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2016; 17(4):425–439.
18. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(25):2875–2884.
19. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase II Study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2017; 23(17):5218–5224.
20. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2018; 19(7):904–915.

21. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2019; 381(4):307–316.
22. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(24):2465–24
23. Breast Cancer Gopal Menon, Fadi M. Alkabban¹, Troy Ferguson²In: StatPearls . Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2024 Feb 25. National Library of Medicine
24. Lepage C, Smith AM, Moreau J, Barlow-Krelina E, Wallis N, Collins B, et al. A prospective study of grey matter and cognitive function alterations in chemotherapy-treated breast cancer patients. *Springerplus*. 2014;3(1):1–10.
25. Castel H, Denouel A, Lange M, Tonon MC, Dubois M, Joly F. Biomarkers associated with cognitive impairment in treated cancer patients: Potential predisposition and risk factors. *Front Pharmacol*. 2017;8:138.
26. Lange M, Joly F. Cognitive complaints in breast cancer patients treated with chemotherapy: a reality? *Transl Cancer Res*. 2017;6(Suppl 3):S461–3.
27. Fornazzari L. Mild cognitive impairment. *Behav Neurol Elder*. 2013:279–86.
28. Vitali M, Ripamonti CI, Roila F, et al. Cognitive impairment and chemotherapy: a brief overview. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:7–14
29. Hermelink K, Untch M, Lux MP, et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer*. 2007;109(9):1905–13.
30. Wang XM, Walitt B, Saligan L, et al. Chemobrain: a critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine*. 2015;72(1):86–96.
31. Hermelink K, Buhner M, Sckopke P, et al. Chemotherapy and post-traumatic stress in the causation of cognitive dysfunction in breast Cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(10):dix057.
32. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP (2011) Either called Bchemobrain^or Bchemofog^, the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *J Pain Symptom Manag* 41(1):126–139

33. Vardy J, Rourke S, Tannock IF (2007) Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. *J Clin Oncol Off J Am Soc ClinOncol* 25(17):2455–2463.
34. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53(4):695–699
35. Christian Mark Farag¹, Ryan Antar¹, Sinan Akosman¹, Matthew Ng² and Michael J. Whalen¹ Department of Urology, George Washington University School of Medicine, Washington, DC 20052, USA ,December 25, 2022
36. Ding Y, Zhang S, Qiao J. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma: Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine(Baltimore)*.2018 Jul 1;97(30).
37. Singh R, Mishra MK, Aggarwal H. Inflammation, immunity, and cancer. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:6027305.
38. Huang XZ, Yang YC, Chen Y et al. Preoperative anaemia or low haemoglobin predicts poor prognosis in gastric cancer patients: A meta-analysis. *Dis Markers* 2019; 2019:7606128.
39. Roma-Rodrigues C, Mendes R, Baptista PV, Fernandes AR. Targeting tumour microenvironment for cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):840.
40. Kim S, McClave SA, Martindale RG, Miller KR, Hurt RT. Hypoalbuminemia and clinical outcomes: what is the mechanism behind the relationship? *Am Surg*. 2017;83(11):1220–7.
41. Zhang X, Zhao W, Yu Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of platelet-lymphocyte ratio (PLR) in gastric cancer: an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):191. 10. 1186/s12957-020-01952-2.
42. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30(1):95–108.
43. Watkins EJ. Overview of breast cancer. *JAAPA*. 2019 Oct;32(10):13-17.
44. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:3-7.

45. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, Zaguia A, Koundal S, Belay A. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int.* 2022;2022:9605439.
46. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 Feb;73(2):141-55. doi:10.1016/j.critrevonc.2009.04.003. Epub 2009 May 7
47. Karin B Michels ¹, Kathryn L Terry, Walter C Willett , Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer ,2006 Nov 27;166(21):2395-402.
48. Jiyoung Ahn ¹, Arthur Schatzkin, James V Lacey Jr, Demetrius Albanes, Rachel Ballard-Barbash, Kenneth F Adams, Victor Kipnis, Traci Mouw, Albert R Hollenbeck, Michael F Leitzmann , Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk ,2007 Oct 22;167(19):2091-102.
49. Irma H Russo ¹ Jose Russo , Russo IH, Russo J.Pregnancy-induced changes in breast cancer risk J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2011 Sep;16(3):221-33. doi: 10.1007/s10911-011-9228-y. , 2011 Sep;16(3):221-33.
50. Pepper Schedin, Pregnancy-associated breast cancer and metastasis, 2006 Apr;6(4):281-91.
51. Breast Cancer Treatment (PDQ®),Health Professional Version,PDQ Adult Treatment Editorial Board.,Published online: December 6, 2024.
52. Jason A Mouabbi, MD, MS Assistant Professor, Department of Breast Medical Oncology, Assistant Professor, Department of General Oncology, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; Assistant Professor, Department of Hematology/Medical Oncology, Division of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch School of Medicine
53. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 10. 386 (10):942-950.
54. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17. 375 (20):1925-1936.
55. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019. 5:5.
56. FDA approves ribociclib with an aromatase inhibitor and ribociclib and letrozole co-pack for early high-risk breast cancer. U.S. Food & Drug Administration. . September 17, 2024; Accessed: October 10, 2024.
57. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Feb 9. 366(6):520-9.
58. Rohini Roy ¹, Jarin Chun, Simon N Powell , BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection , 2011 Dec 23;12(1):68-78.

59. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
60. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001 Oct 27;358(9291):1389-99.
61. Roulot A, Héquet D, Guinebretière JM, Vincent-Salomon A, Lerebours F, Dubot C, Rouzier R. Tumoral heterogeneity of breast cancer. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016 Dec 01;74(6):653-660.
62. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Díez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015 Nov;24 Suppl 2:S26-35.
63. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, Anderson B, Burstein HJ, Chew H, Dang C, Elias AD, Giordano SH, Goetz MP, Goldstein LJ, Hurvitz SA, Isakoff SJ, Jankowitz RC, Javid SH, Krishnamurthy J, Leitch M, Lyons J, Mortimer J, Patel SA, Pierce LJ, Rosenberger LH, Rugo HS, Sitapati A, Smith KL, Smith ML, Soliman H, Stringer-Reasor EM, Telli ML, Ward JH, Wisinski KB, Young JS, Burns J, Kumar R. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Jun;20(6):691-722.
64. Czajka ML, Pfeifer C. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Feb 8, 2023. Breast Cancer Surgery.
65. Practice Bulletin Number 179: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. *Obstet Gynecol*. 2017 Jul;130(1):e1-e16.
66. Baines CJ. Physical examination of the breasts in screening for breast cancer. *J Gerontol*. 1992 Nov;47 Spec No:63-7.
67. Menta A, Fouad TM, Lucci A, Le-Petross H, Stauder MC, Woodward WA, Ueno NT, Lim B. Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer. *Surg Clin North Am*. 2018 Aug;98(4):787-800.
68. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer Version
69. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, Anderson B, Burstein HJ, Chew H, Dang C, Elias AD, Giordano SH, Goetz MP, Goldstein LJ, Hurvitz SA, Isakoff SJ, Jankowitz RC, Javid SH, Krishnamurthy J, Leitch M, Lyons J, Mortimer J, Patel SA, Pierce LJ, Rosenberger LH, Rugo HS,

Sitapati A, Smith KL, Smith ML, Soliman H, Stringer-Reasor EM, Telli ML, Ward JH, Wisinski KB, Young JS, Burns J, Kumar R. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Jun;20(6):691-722.

70. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA.(2010). Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist*. 2010;15(11):1164-8. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0059.PMID:21041379.
71. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, Harbeck N, Aguilar Lopez B, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Boers-Doets CB, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, Curigliano G, Diéras V, El Saghir NS, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Johnston SRD, Kaufman B, Koppikar S, Krop IE, Mayer M, Nakigudde G, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Paluch-Shimon S, Penault-Llorca F, Prat A, Rugo HS, Sledge GW, Spence D, Thomssen C, Vorobiof DA, Xu B, Norton L, Winer EP. (2018).4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1634-1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192. PMID: 30032243..
72. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ.(2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303. PMID: 27959613.
73. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. (2018). Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909. PMID: 29860922.
74. Caldon, C.E.; Daly, R.J.; Sutherland, R.L.; Musgrove, E.A. Cell cycle control in breast cancer cells. *J. Cell. Biochem*. 2006;97, 261–274.
75. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. (2019).OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012. PMID: 30689707.
76. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, Rugo HS, Hurvitz S, Gonçalves A, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roché H, Im YH, Markova D, Bhattacharyya H, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL, Litton JK.(2018). Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported

outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol*. 2018 Sep 1;29(9):1939- 1947. doi: 10.1093/annonc/mdy257. PMID: 30124753.

77. Fisher B, Fisher ER, Redmond C, et al.: Tumor nuclear grade, estrogen receptor, and progesterone receptor: their value alone or in combination as indicators of outcome following adjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 7 (3): 147-60, 1986.
78. Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, et al.: Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. *J Clin Oncol* 23 (33): 8313-21, 2005.
79. Abrams JS, Phillips PH, Friedman MA: Meeting highlights: a reappraisal of research results for the local treatment of early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 87 (24): 1837-45, 1995.
80. Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ, et al.: Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (5): 941-7, 1992.
81. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, et al.: Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 6 (1): 75-82, 2020.
82. Jason A Mouabbi, MD, MS Assistant Professor, Department of Breast Medical Oncology, Assistant Professor, Department of General Oncology, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; Assistant Professor, Department of Hematology/Medical Oncology, Division of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch School of Medicine
83. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998. 351:1451-67.
84. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20. 28(3):509-18.
85. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010 Dec. 11(12):1135-41.
86. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Sep 7. 97(17):1262-71.

87. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20. 26(12):1948-55.
88. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Apr. 17 (4):425-439.
89. Llombart-Cussac A, et al; PARSIFAL Steering Committee and Trial Investigators. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Dec 1. 7 (12):1791-1799.
90. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al., OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24. 384 (25):2394-2405.
91. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1. 37 (31):2916-2946.
92. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al., KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14. 380 (7):617-628.
93. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998. 351:1451-67.
94. Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, Adrada BE, Murthy RK, Damodaran S, et al. Neoadjuvant Talazoparib for Patients With Operable Breast Cancer With a Germline BRCA Pathogenic Variant. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10. 38 (5):388-394.
95. Crit Rev Oncol Hematol 2010 Feb;73(2):141-55.doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.04.003. Epub 2009 May 7
96. Karin B Michels ¹, Kathryn L Terry, Walter C Willett, Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer ,2006 Nov 27;166(21):2395-402. 101.. Crit Rev Oncol Hematol 2010 Feb;73(2):141-55. doi:10.1016/j.critrevonc.2009.04.003. Epub 2009 May 7
97. Jiyoung Ahn ¹, Arthur Schatzkin, James V Lacey Jr, Demetrius Albanes, Rachel Ballard-Barbash, Kenneth F Adams, Victor Kipnis, Traci Mouw, Albert R Hollenbeck, Michael F Leitzmann , Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk , 2007 Oct 22;167(19):2091-102.
98. Irma H Russo ¹, Jose Russo , Pregnancy-induced changes in breast cancer risk , 2011 Sep;16(3):221-33.
99. 103.Pepper Schedin Pregnancy-associated breast cancer and metastasis ,2006 Apr;6(4):281-91.

- 100.1. Piezzo, M., Chiodini, P., Riemma, M., Cocco, S., Caputo, R., Cianniello, D., Di Gioia, G., Di Lauro, V., Rella, F. D., Fusco, G., Iodice, G., Nuzzo, F., Pacilio, C., Pensabene, M., & De Laurentiis, M. (2020). Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6400.
101. Can O, Cihan Ş. Siklin bağımlı kinaz (Cdk) 4/6 inhibitörlerinin yan etkileri ve ilaç etkileşimleri. Aliustaoğlu M, editör. Hedefe Yönelik Ajanların İlaç Etkileşimleri ve Yan Etkileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.55-60.
102. Orçun CAN^a, Şener CİHAN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE
103. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10. 386 (10):942-950.
104. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17. 375 (20):1925-1936.
105. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019. 5:5.
106. FDA approves ribociclib with an aromatase inhibitor and ribociclib and letrozole co-pack for early high-risk breast cancer. U.S. Food & Drug Administration. September 17, 2024; Accessed: October 10, 2024.
107. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10. 377 (6):523-533.
108. KOGNİTİF BOZUKLUKLARIN AYIRICI TANISINA ALGORİTMİK YAKLAŞIMI. Hakan Gürvit İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
109. Araş. Gör. Fzt. Ferdiye ZABİT, Yrd. Doç. Dr. Gözde İYİGÜN Doğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Gazimağusa, KKTC
110. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–699.
111. Maust, Donovan; Cristancho, Mario; Gray, Laurie; Rushing, Susan; Tjoa, Chris; Thase, Michael E. (2012-01-01). "Psychiatric rating scales". *Neurobiology of Psychiatric Disorders. Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 106. pp. 227–237.
112. Luine VN. Estradiol and cognitive function: past, present and future. *Horm Behav* 2014;66(4):602-18.
113. Arevalo M-A, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors. *Nat Rev Neurosci* 2015;16(1):17.
114. Fester L, Prange-Kiel J, Jarry H, Rune GM. Estrogen synthesis in the hippocampus. *Cell Tissue Res* 2011;345(3):285.

115. Dumas J, Hancur-Bucci C, Naylor M, Sites C, Newhouse P. Estrogen treatment effects on anticholinergic-induced cognitive dysfunction in normal postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(9):2065-78.
116. Henderson JA, Bethea CL. Differential effects of ovarian steroids and raloxifene on serotonin 1A and 2C receptor protein expression in macaques. *Endocr J* 2008;33(3):285-93.
117. Boele FW, Schilder CM, de Roode M-L, Deijen JB, Schagen SB. Cognitive functioning during long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause* 2015;22(1):17-25.
118. Zwart W, de Leeuw R, Rondaij M, Neefjes J, Mancini MA, Michalides RJ. The hinge region of the human estrogen receptor determines functional synergy between AF-1 and AF-2 in the quantitative response to estradiol and tamoxifen. *J Cell Sci* 2010;123(8):1253-61.
119. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, Andre F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016;27(6):1047-54.
120. N. Gürbüz ve ark. *Cureus*. 2024 Sep 11;16(9):e69148. doi: [10.7759/cureus.69148](https://doi.org/10.7759/cureus.69148) Inflammatory Burden Index (IBI) and Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score in Alzheimer's Disease: A Retrospective Comparative Study
121. M. Xu ve ark. *Neurol Sci* 2023 Jan;44(1):237-245. doi: [10.1007/s10072-022-06414-z](https://doi.org/10.1007/s10072-022-06414-z). Epub 2022 Oct 4. The HALP (hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet) score is associated with early-onset post-stroke cognitive impairment
122. *Cancer Cell Int* 2024 Jul 2;24(1):230. doi: [10.1186/s12935-024-03419-w](https://doi.org/10.1186/s12935-024-03419-w). T. Jiang ve ark. Prognostic significance of hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score in breast cancer: a propensity score-matching study
123. *Front. Nutr.*, 13 January 2022 Sec. Clinical Nutrition, L. Chen ve ark. Nutritional Risk Index Predicts Survival in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy
124. F. Lin ve ark. A Prognostic Model Based on Nutritional Risk Index in Operative Breast Cancer. *Nutrients* 2022, 14(18), 3783; <https://doi.org/10.3390/nu14183783>
125. Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA, Whelan TJ, Garcia SF, Yanez B, et al. Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women With Early Breast Cancer Randomly Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results From TAILORx. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1875-86
126. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1294-300.
127. Klein ME, Kovatcheva M, Davis LE, Tap WD, Koff A. CDK4/6 inhibitors: the mechanism of action may not be as simple as once thought. *Cancer Cell* 2018;34(1):9-20.
128. Liu D-Z, Ander BP. Cell cycle inhibition without disruption of neurogenesis is a strategy for treatment of aberrant cell cycle diseases: an update. *Sci World J* 2012;2012:491737
129. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2010;9(1):69
130. Keeler BD, Mishra A, Stavrou CL, Beeby S, Simpson JA, Acheson AG. A cohort investigation of anaemia, treatment and the use of allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *Ann Med Surg*. 2015 Mar 1;6:6-11.

131. Jiang H, Li H, Li A, Tang E, Xu D, Chen Y, et al. Preoperative combined hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet levels predict survival in patients with locally advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016 Nov 11;7(44):72076.

