



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**GENEL CERRAHI KLİNİĞİ**

**METASTATİK MEME KANSERİ HASTALARINDA PRİMER  
TÜMÖR REZEKSİYONUNUN SAĞ KALIM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ  
VE NÖTROFİL:LENFOSİT ORANININ PROGNOSTİK DEĞERİ**

**Dr. Yaşar Çöpelci**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANTALYA/2019**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**GENEL CERRAHI KLİNİĞİ**

**METASTATİK MEME KANSERİ HASTALARINDA PRİMER  
TÜMÖR REZEKSİYONUNUN SAĞ KALIM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ  
VE NÖTROFİL:LENFOSİT ORANININ PROGNOSTİK DEĞERİ**

**Dr. Yaşar Çöpelci**

**Tez danışmanı: Doç. Dr. Umut Rıza Gündüz**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANTALYA/2019**

## TEŞEKKÜR

Genel cerrahi eğitimim süresince iyi bir cerrah olmam için tüm gücü ve enerjisini tereddütsüz sarf eden, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Tahir Oruç'a,

Her an bilgi ve tecrübesini bizlerle paylaşmaya hazır, bana asistanlığın sadece bilgi değil, bir aile de kazandırdığını öğreten sayın hocam Doç. Dr. Osman Zekai Öner'e

Tanıştığımız günden bu yana, her zaman ve her koşulda yanımda olan, karşılaştığım her zorlukta desteğini hissettiğim, aynı zamanda tez danışmanlığımı da yapan ağabeyim, sayın hocam Doç. Dr. Umut Rıza Gündüz'e

Uzmanlık eğitimimde çok büyük emek ve fedakarlıkları olan, haklarını ödeyemeyeceğim Doç. Dr. Burhan Mayir, Doç. Dr. Uğur Doğan, Uzm. Dr. Cemal Özben Ensari, Doç. Dr. İsmail Gömceli, Doç. Dr. Ümit Koç, Doç. Dr. Tuğrul Çakır, Doç. Dr. Barış Rafet Karakaş, Doç. Dr. Arif Aslaner, Doç. Dr. Bülent Dinç, Yard. Doç. Dr. Kemal Eyvaz, Uzm. Dr. Mehmet Nuri Koşar, Uzm. Dr. Mustafa Kemal Yavuz, Uzm. Dr. M. Kazım Kazan, Uzm. Dr. N. Haluk Belen, Uzm. Dr. Mehmet Aksoy, Uzm. Dr. Ayşe Merter, Uzm. Dr. Sami Kolsuz, Uzm. Dr. İrfan Dönmez, Uzm. Dr. Serkan Ceylan, Uzm. Dr. Hasan Özay Tuğutlu, Uzm. Dr. Ahmet Tan, Uzm. Dr. Alkan Sakar, Uzm. Dr. Abdurrahman Yıldırım ve Uzm. Dr. N. Ayper Öngen'e sonsuz teşekkür ederim.

Başta Murat Kağan Bilge ve Onur Özener olmak üzere, pek çok anıyı paylaştığımız, beraber çalışmaktan büyük gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Genel cerrahi eğitimime başladığım, eğitim ve sosyal hayatımda çok büyük emek ve katkıları olan, haklarını ödeyemeyeceğim başta sayın hocalarım Prof. Dr. M. Cem Terzi, Prof. Dr. A. Emre Canda ve Prof. Dr. Tarkan Ünek olmak üzere tüm Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'ndaki hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma sonsuz saygı ve sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Servis ve ameliyathane hemşire ve personellerine,

Hayatını bizlere adanmış, gülen yüzümüzü tek amaç edinmiş çok kıymetli annem Sıttıka Çöpelci'ye

Her zaman göğsümü kabartan, bir olup dik olduğumuz, güven kaynağım kardeşim Alihan Çöpelci'ye

İyi günde ve kötü günde her zaman yanımda olan, sonsuz anlayışı ve desteğini esirgemeyen, can yoldaşım, sırdaşım, hayat arkadaşım, sevgili eşim Meral'e

Hayatımın anlamları kızım İnci ve oğlum Hüseyin Yavuz'a sevgi ve saygılarımı sunar teşekkür ederim.

Ailemizin her şeyi, en büyük destekçim, yüreği sevgi ve hoşgörü ile dolu, bana insanlığı öğreten, anısını, sevgisini, saygısını her zaman içimde taşıyacağım, her sözü ruhuma işlemiş; asistanlığımın son yılında çok erken kaybettiğimiz babam Hüseyin Avni Çöpelci'ye sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Babama...

Dr. Yaşar Çöpelci

Antalya, 2019

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ .....	v
TABLOLAR DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	4
MEME KANSERİNİN TARİHİ.....	4
MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ .....	5
MEMENİN ANATOMİSİ .....	7
MEME GELİŞİMİ VE FONKSİYONU .....	13
MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	15
MEME KANSERİ GELİŞİMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ.....	16
MEME KANSERİ TARAMASI.....	20
MEME KANSERİ TANISI .....	22
MEME KANSERİ EVRELEMESİ.....	25
EVREYE GÖRE TEDAVİLER.....	29
İNFLAMASYON FİZYOLOJİSİ .....	37
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI .....	42
NLR’NİN KANSERDEKİ YERİ .....	44
NLR’NİN MEME KANSERİNDEKİ YERİ .....	44
HASTALAR VE YÖNTEM .....	46
BULGULAR.....	48
TARTIŞMA .....	52
SONUÇLAR .....	58
KAYNAKLAR .....	59
EKLER.....	76
ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ .....	78

## KISALTMALAR

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**BI-RADS:** Breast Imaging Report And Data System

**BRCA 1-2:** Breast Cancer Gene 1- 2

**CSF:** Koloni Stimulan Faktör

**DCIS:** Duktal Karsinoma İn situ

**ER:** Östrojen Reseptörü

**HER2/neu:** Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

**HR:** Hormon Reseptörü

**IL:** Interlökin

**İİAB:** İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

**LCIS:** Lobuler Karsinoma İn situ

**LRT:** Loko-Rejyonel Tedavi

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MRM:** Modifiye Radikal Mastektomi

**NLR:** Nötrofil/Lenfosit Oranı

**PR:** Progesteron Reseptörü

**PTR:** Primer Tümör Rezeksiyonu

**SLNB:** Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

**ST:** Sistemik Tedavi

**TAM:** Tümör İlişkili Makrofaj

**TDLU:** Terminal Duktal Lobuler Ünite

**VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

## TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

### TABLolar DİZİNİ

Tablo 1- Primer tümörün T sınıflaması.....	25
Tablo 2- Bölgesel lenf nodu N sınıflaması .....	26
Tablo 3- Patolojik lenf nodu N sınıflaması .....	26
Tablo 4- Metastaz durumu M sınıflaması .....	27
Tablo 5- Meme kanserinde AJCC evreleme sistemi.....	27
Tablo 6- Metastatik meme kanserinde hormonoterapi.....	34
Tablo 7- Metastatik meme kanseri tedavisinde temel terapötik ajanlar.....	35
Tablo 8 - Metastatik meme kanserinde kullanılan temel kombinasyonlar .....	36

### ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1- Memenin olağan anatomisi.....	7
Şekil 2- Meme dokusunun süperfisiyal katmanlar arasına yerleşimi.....	9
Şekil 3- Memenin lenfatik drenajı .....	12
Şekil 4- Cerrahi lenfatik seviyeleri .....	13
Şekil 5- Memenin gelişimi .....	14
Şekil 6- Kök hücre maturasyonunda yüzey antijenleri ve sitokinler .....	38
Şekil 7- Kanserin immün şekillendirilmesi.....	40
Şekil 8- Genel sağ kalım grafiği .....	48
Şekil 9- Operasyon/Genel sağ kalım grafiği .....	49
Şekil 10- HR pozitif, HER2 negatif hastalar/ Genel sağ kalım grafiği .....	50
Şekil 11- NLR/ operasyon grupları sağ kalım grafiği .....	51

## ÖZET

### AMAÇ

Çalışmamız; metastatik meme kanserli hastalarda primer tümör rezeksiyonunun sağ kalım üzerindeki etkisini araştırmayı ve NLR'nin bu hastaların prognozunu tahmin etmedeki gücünü saptamayı hedeflemektedir.

### HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamızda; SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi ve Onkoloji kliniklerinde 2003-2016 yılları arasında metastatik meme kanseri nedeniyle tedavi edilen 117 kadın hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizler IBM SPSS v.20 ile yapıldı. Sağ kalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile gerçekleştirildi. Çok değişkenli analizde, sağ kalım öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru seçim yöntemiyle Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. NLR'nin median değerinin sağ kalım üzerine etkisi log rank testi ile değerlendirildi. Tip 1 hata oranının %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 117 hastanın 55'i (%47) PTR grubunda, 62'si (%53) ST grubunda yer aldı. Tüm hastalarda genel sağkalım 41,4 ay olarak saptandı. PTR ve ST grubuna göre değerlendirildiğinde; PTR grubunda sağ kalım 43,5 ay, ST grubunda ise 30,7 ay olarak görüldü. İki grup arasında sağ kalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,054).

HR+, HER2 negatif hastaların alt grup analizlerinde; PTR yapılan hastaların sağ kalımı 55,4 ay, sadece ST alan grubun ise 41,8 ay olarak görüldü ve PTR grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0,02).

NLR<2,3 olan hastalarda; PTR grubunda genel sağkalım 56,1 ay, ST grubunda ise 25,2 ay olarak görüldü. Bu iki alt grup arasında sağ kalım, PTR lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0,03).

## SONUÇ

Yaptığımız çalışmanın sonuçları ile metastatik meme kanserli hastalarda seçilmiş hasta gruplarına primer tümör rezeksiyonunun yapılmasının sağ kalımı arttırabileceğini düşünmekteyiz. Metastatik meme kanserli hastaların primer tümör rezeksiyonu için seçiminde NLR önemli bir prediktif faktör olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** metastatik meme kanseri, primer tümör rezeksiyonu, NLR, sağ kalım



## **ABSTRACT**

### **AIM**

Our study aims to investigate the effect of primary tumor resection on survival in patients with metastatic breast cancer and to determine the ability of (neutrophil:lymphocyte ratio) NLR to predict the prognosis of these patients.

### **PATIENTS AND METHODS**

In this study, 117 women who were treated for metastatic breast cancer between 2003 and 2016 at the General Surgery and Oncology Clinics of SBU Antalya Training and Research Hospital were evaluated retrospectively.

Statistical analysis was performed with IBM SPSS v.20. Univariate analysis of survival was performed with the log-rank test. In multivariate analysis, independent factors for survival prediction were analyzed by Cox regression analysis using reverse selection method. Survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method. The effect of NLR on median value was evaluated by log rank test. The cases which the Type 1 error rate was below 5% was considered statistically significant.

### **RESULTS**

In the study, 55 patients (47%) were in the PTR group and 62 (53%) were in the ST group. Overall survival was 41,4 months in all patients. When evaluated according to PTR and ST groups; survival in the PTR group was 43,5 months and it was 30,7 months in the ST group. Survival difference between the two groups was not statistically significant (p: 0,054).

In the subgroup analysis of HR +, HER2 negative patients; The survival of the patients who underwent PTR was 55,4 months and 41,8 months for the ST group only and was significantly higher in the PTR group (p: 0,02).

In patients with NLR <2,3; Overall survival was 56,1 months in the PTR group and 25,2 months in the ST group. The survival of these two subgroups was statistically significantly higher in PTR group (p: 0,03).

## CONCLUSIONS

The results of our study suggest that primary tumor resection may increase survival in selected patient groups in patients with metastatic breast cancer. NLR can be used as an important predictive factor in the selection of patients with metastatic breast cancer for primary tumor resection.

**Key words:** metastatic breast cancer, overall survival, primary tumor resection, NLR

## GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser ve kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Ülkemizde kadınlardaki insidansı 43/100.000'dir. Tüm kanser hastalarının yaklaşık %25'i meme kanseri hastalarından oluşmakta ve her yıl yaklaşık 15.000 kadına meme kanseri tanısı konulmaktadır (1).

Ülkemizde, 40-69 yaş arasındaki kadınların her iki yılda bir mamografi ile taranması önerilmektedir. Meme kanserine yakalanma riski yüksek olan kadınlarda ise farklı tarama stratejileri kullanılabilir. Taramaların asıl amacı hastalığın tanısını asemptomatik dönemde koymak ve erken tanının getirdiği avantajlara sahip olmaktır. Tanı anındaki hastalık evresi mortalite ve sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerden biridir (2).

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında büyük değişiklikler olmuştur. Meme kanserinde güncel cerrahi tedavi, hastalıklı memenin kısmen veya tamamen çıkarılması yanında koltukaltı lenf nodlarının diseksiyonunu içerir. Bu yöntemle hem hastalığın bölgesel tedavisi hem de tümörün evrelemesi yapılabilmekte, hem de adjuvan tedavi gereksinimi olup olmadığı kararı verilebilmektedir.

Cerrahi tedaviden en yüksek faydalanmanın sağlanabilmesi için hastalığın klinik olarak ilerlememiş olması gerekmektedir. Meme kanserlerinde 10 yıllık sağkalım Evre 1'de %70 iken, Evre 3'te %20-30'lara kadar düşmektedir. Erken evrede tanı alan meme kanserli hastaların sağkalım yüzdelerinin, ileri evre meme kanserli hastalarından 2-3 kat fazla olması; hastalığın erken evrede yakalanmasının hayatta kalmayı arttırdığını göstermektedir (3).

2017 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri tanısı almış hastaların yaklaşık %6'sı metastatik olarak görülmüştür. Bilinen klasik kurama göre metastatik hastalık tedavi edilemez. Primer terapötik amaç; bu hastalarda sistemik tedavi ile hastalığın progresyonunu yavaşlatıp, yaşam kalitesini desteklemek olarak benimsenmiştir (4).

Metastatik meme kanserinin tedavisinde cerrahi semptomların tedavisi ile kısıtlıdır. Bu hastaların tedavisinde, son yıllarda sonuçları değerlendirilmeye başlanan tedavi yöntemi ise sistemik tedavinin yanında primer tümör rezeksiyonun da tedaviye eklenmesidir. Primer tümör rezeksiyonu yapılmış, ardından uygun sistemik tedavi almış hastalarda sağ kalım ve yaşam kalitesinin yükselebileceğini gösteren yakın zamanlı çalışmalar mevcuttur (5,6)

İnflamasyonun ve inflamatuvar durumu yansıtan belirteçlerin birçok hastalıkla ilişkisi uzun dönemdir araştırılmaktadır. İnflamasyon varlığında, inflamatuvar hücrelerin sayısı ve oranlarında değişiklikler olur. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt; nötrofil sayısında artış ve buna eşlik eden lenfosit sayısında göreceli bir düşüş şeklindedir. Bu fizyolojik mekanizma baz alınarak, nötrofil: lenfosit oranının (NLR) basit bir inflamasyon belirteci olarak görülebileceği öne sürülmektedir (7-9).

Yapılan çalışmalarda, artmış NLR'nin kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yakın tarihli NLR ile akut koroner sendromda mortaliteyi inceleyen çalışmada, NLR yükselmesinin mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Nötrofil sayısında düşmenin; akut miyokart enfarktüsü ile başvuran hastalarda, akut dekompanse kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, göreceli lenfopeninin de kalp yetmezliği ve mortalite için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir. NLR'nin gastroözefagial reflü, iskemik inme, akut apandisit gibi hastalıklarda da prediktif bir faktör olarak kullanılabileceğine yönelik araştırmalar mevcuttur (10-12).

Bir tümöral dokuda T lenfosit varlığı, o dokuya karşı gelişmiş immün cevabın göstergesidir. Son yıllarda önleyici ve küratif onkolojik araştırmaların en önemli hedefi immün sistem ve bunun malign hücreler ile arasındaki ilişkidir. Tümör-immünite ilişkisinin daha anlaşılır hale gelmesiyle, birçok yeni molekül tanımlanmış, etkinlikleri gösterilmiştir.

Yakın dönem bir çalışma; kolorektal kanserlerde düşük lenfosit sayısının, kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Preoperatif NLR'nin kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (13). Yine metastatik mide kanseri nedeni ile takip

edilen hastalarda NLR ve hematolojik parametrelerin tedavi öncesi prognoz ilişkisi incelenmiş; NLR'nin prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Aynı şekilde over, tiroid, mesane ve testis kanseri gibi birçok malignite üzerine de benzer ilişkiyi değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Metastatik meme kanseri olan hastalarda da NLR'nin sağ kalım ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur (14,15).

Metastatik meme kanserinin tedavisinde; lokorejyonel tedavinin sistemik tedaviye ek olarak uygulanması, sağ kalımı artırması açısından gelecek vaat etmektedir. Bu hastaların tedavisinin optimizasyonunda, uygun hasta seçiminde kullanılacak kriterlerin belirlenmesi sağ kalımın ve yaşam kalitesinin artırılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamız; metastatik meme kanserli hastalarda primer tümör rezeksiyonunun sağ kalım üzerine etkisini araştırmayı ve NLR'nin bu hastaların prognozunu tahmin etmedeki gücünü saptamayı hedeflemektedir.

## GENEL BİLGİLER

Meme; süt üretimi gibi özel bir ekzokrin görevi olan modifiye bir apokrin bezdir. Memenin şekil ve büyüklüğü intrauterin dönemden başlayarak sürekli bir değişim içindedir. Irk, yaş, emzirme gibi faktörlerin yanında; doğum, menstruasyon, gebelik ve menopoza gibi çeşitli fizyolojik dönemlerde değişiklik gösterir. Puberteden sonra, menstruel siklus, gebelik, laktasyon ve menopozda meme dokusunda involüsyon görülür. Bu farklı dönemlerde meme makroskopik ve mikroskopik seviyede farklı özellikler gösterir (16).

Memenin genel görünümü tanımlanırken; normalin ortaya konması güçtür. Başlıca dış görünüşü genetik etkenler belirler. Diskoid, hemisferik, konik ve benzeri biçimler görülebilir. Doğum yapmamış kadınlarda genelde koniktir. Doğum yapmış kadınlarda ve yaş ilerledikçe, belirgin yağlanma yoksa gevşer, daha sarkık bir hal alır. Pitozis her yaşta kadında görülebilir. Ortalama bir meme laktasyon dışında 150- 400 g ağırlığında, 10- 12 cm çapındadır. Kalınlığı orta kısımda 5- 7 cm'dir. Laktasyon döneminde bu ağırlık 500 gramın üzerine çıkabilir (17).

### MEME KANSERİNİN TARİHİ

Meme; insanlık tarihi boyunca hem fiziksel, hem psikolojik olarak kişi ve toplum bazında önemli yere sahip bir organdır. Modern tıp, yaklaşık üç yüz yıldır meme kanseri tedavisinde uzun yol kat etse de; antik tıbbın ilkel yöntemlerinde bile meme kanserinin tedavisiyle ilgilenildiği görülmektedir.

MÖ 3000'li yıllara ait Mısır papirüslerinde meme kanseri tanımlanmış, yine antik Yunan'da tedavisi ile uğraşıldığı günümüze ulaşan kayıtlarla ispatlamıştır.

Hipokrat, Galen, Leonides, İbn-i Sina, Ebu El Kasım El Zahravi, Henri de Mondeville, Guy de Chauliac, Vesalius gibi tıbbın gelişiminde birer kilometre taşı olmuş bilginler meme kanserinin kimi zaman sistemik, kimi zaman cerrahi hastalık olduğunu düşünüp, tedavisine çalışmışlardır (18-20).

Meme kanseri cerrahi tedavisi; modern şeklinin ilk halini 19.yüzyılın sonunda Halstead tarafından tanımlanması ile almıştır. Halstead, pektoralis majör kasını da içerecek şekilde tek parça halinde meme dokusunun çıkarılmasının; hem hastalığın

tedavisinde, hem de yayılım ve rekürrensın önlenmesinde etkili olduğunu belirtmiştir (21).

Patey ve Dyson tarafından modifiye edilmesine kadar, radikal mastektomi uzun bir dönem uygulanmıştır. Modifiye radikal mastektomide ise; pektoralis major kasının korunması önerilmiştir (22).

Bilgi ve teknolojiye yaşanan her gelişme meme kanserinin tedavisinde yeniliklere yol açmıştır. Bir dönem lenfatikler aracılığıyla yayıldığına görülmesinin ardından diseksiyonun supraklavikular lenf nodlarına kadar genişletilmesi standart kabul edilirken, günümüzde bu diseksiyonun sadece sentinel lenf nodları ile sınırlanmasına kadar minimal invaziv hale gelmiştir (23).

Meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğu tespit edilmesi sonrasında daha bütünsel bir yaklaşım benimsenerek, sadece cerrahi ile sınırlı olan tedavi genişlemiş; kemoterapi, reseptör hedefli tedaviler, radyoterapi gibi birçok yöntemin hastalığın tedavisinde etkinliği ispat edilmiştir (24).

Hormon duyarlı bir hastalık olduğu uzun zamandır bilinen meme kanserinde, tedaviye ooferektomi, kimyasal kastrasyon, hormon spesifik tedaviler eklenerek tedavinin gelişimi sürdürülmüştür.

Antik çağdan günümüze, meme kanseri tedavisinde yaşanan bu gelişmeler; doğası gereği bilimin her zaman deneye ve araştırmaya ihtiyaç duyduğunu, en iyi tedavi arayışı içinde en katı kuralların bile geride bırakılıp değişebileceğini göstermektedir.

## **MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ**

Meme gelişimi intrauterin 4.-7. haftalar arasında başlar. Bilateral aksilla anteriordan başlayıp pubise uzanan epitelyal meme başı çizgileri meydana gelir. Bu çizgiler kısa sürede kaybolur ve torasik bölgede bilateral birer kalıntı halini alır. Bu kalıntının olduğu alanda epitelyal kalınlaşma ile başlayan süreç, mezenkim içine uzanan sayıları 16 ila 24 arasında değişen tomurcuklanmaların oluşmasıyla devam eder. Gebeliğin devamıyla, plasental dolaşım ve hormonal kapasitenin artışı ile meme dokusu gelişimini sürdürür. Gestasyonun yirminci haftasından itibaren, meme

başı tomurcukları duktus oluşturacak şekilde organize olup, dallanır ve ileride meme başını meydana getirecek olan dokuya açılır hale gelir. Doğumla beraber, mezenkimal dokunun proliferasyonu ile meme başı normal anatomik şekline benzer hafif protrüze formuna kavuşur (25).

Duktusların mezenkimal penetrasyonunu takiben, yirminci gestasyonel haftadan sonra, areola altındaki mezenkim kaynaklı sirküler ve radyal düz kas katmanı ortaya çıkar. Bu yapının hemen üzerindeki areola, ektodermin proliferasyonu ile kalınlaşır ve epidermal sebace Montgomery glandlarını meydana getirir. Puberteye kadar meme dokusu benzer anatomide kalır. Puberte ile birlikte; hormonal stimulus ile duktusların mezenkimal tarafları gelişir, alveoler form alır. Alveolar yapı içinde sekretuar hücreler görülmeye başlar. Memenin glandüler komponenti; aslında modifiye apokrin bir ter bezidir. Sekresyon fizyolojisinin ter bezleri ile benzerlik göstermesi, ortak kökenden kaynaklanmaktadır (26).

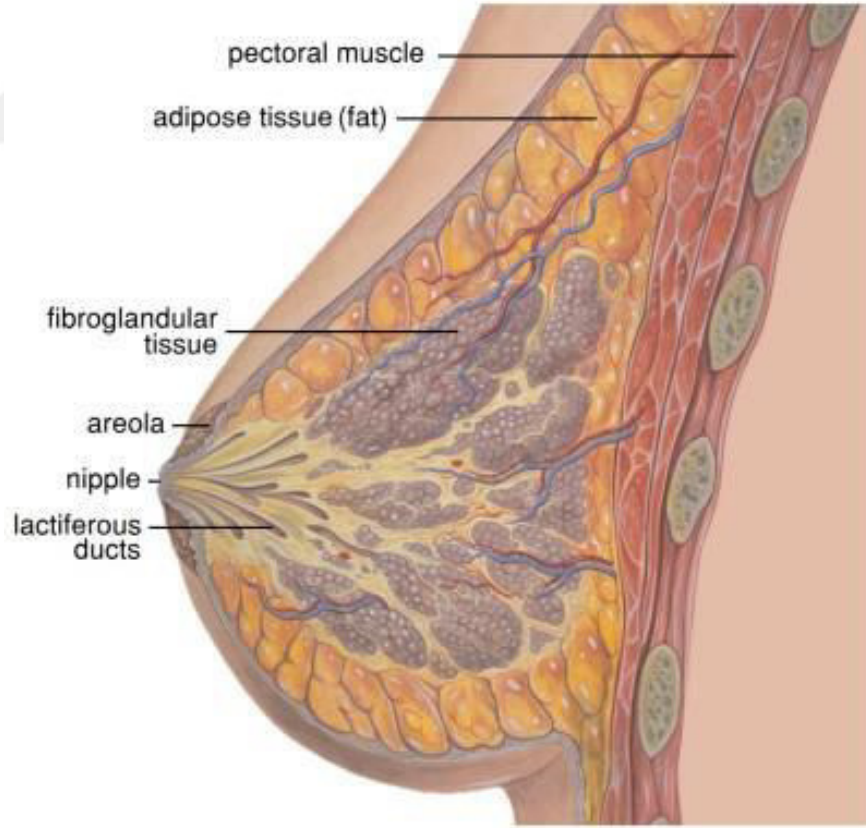
Memenin ve çevre dokuların embriyolojik gelişimindeki patolojilerden kaynaklanan bazı mamaryan anomaliler tarif edilmiştir (27) :

- **Politeli:** Süt çizgisi boyunca, herhangi bir noktada aksesuar meme başı bulunmasıdır. Süt çizgisinin involüsyonu sırasında artık kalan yapıların olgunlaşıp, meme başı şeklinde gelişmesidir.
- **Polimasti:** Süt çizgisi üzerinde herhangi bir noktada meme başı ve tam bir meme dokusunun gelişmesidir.
- **Konjenital Çökük Meme Başı:** Meme duktuslarının intrauterin dönemde açıldığı meme başı çukurunun altında mezenkimal hiperplazinin hiç olmaması veya yetersiz oluşu nedeniyle, meme başının dışta normal pozisyonunu alamamasıdır. Bu tablo, puberte ve sonrasında memenin yağ dokusunda veya glandüler gelişiminde hızlı artış nedeni ile oluşan meme başı çökmesi ile karışabilir.
- **Ateli:** Meme başı yokluğudur. Tek veya iki taraflı olabilir.
- **Amazi:** Meme başının varlığına rağmen meme dokusunun bulunmayışıdır.
- **Amasti:** Meme başı ve meme dokusunun her ikisinin olmamasıdır.

- **Aksesuar Meme Dokusu:** Normal pozisyondaki memenin yanı sıra, farklı lokalizasyonlarda cilt altı meme dokusu bulunmasıdır. En sık aksiller aksesuar meme dokusu şeklinde görülür.

## MEMENİN ANATOMİSİ

Meme; yuvarlak veya konik şekilli olup, toraks ön duvarında, genellikle üst sınırı ikinci ve alt sınırı ise yedinci kostalar seviyesi olacak şekilde konumlanır. Medialde sternuma, lateralde ön aksiller çizgiye kadar uzanır. Bazen aksiller fossa anterioruna kadar ilerleyen, aksiller proses veya Spence Kuyruğu olarak isimlendirilen yapı görülebilir (28). Meme; fonksiyonel glandüler komponent, meme başı ve areola kompleksi, memeyi forme eden bağ dokusu ve aralarındaki yağ dokusu katmanlarından oluşmaktadır (29).



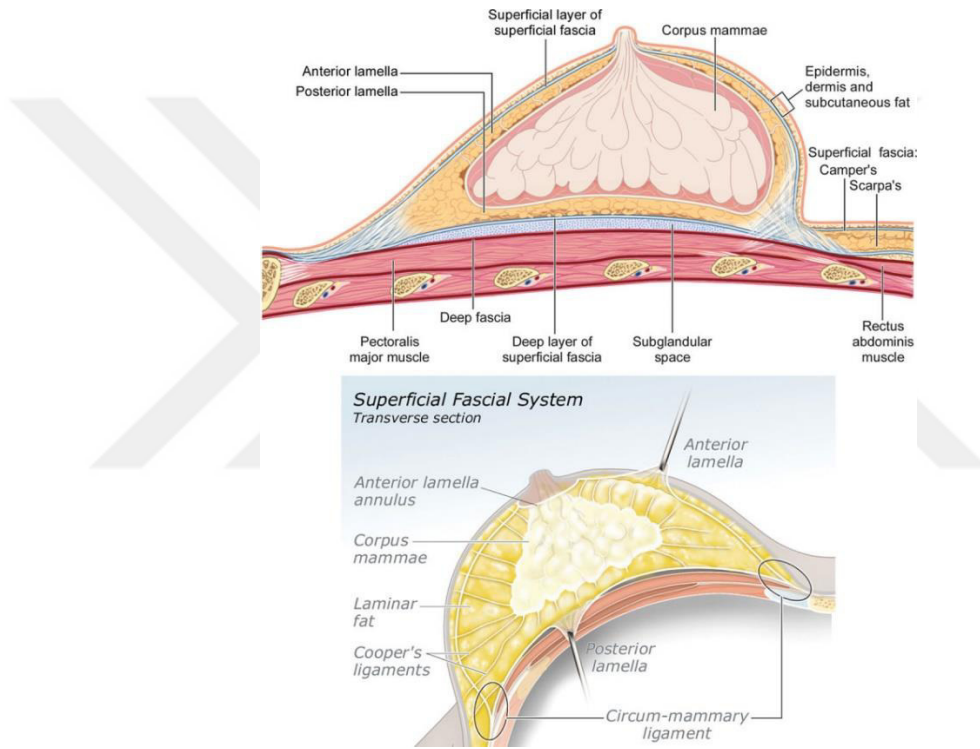
Şekil 1- Memenin olağan anatomisi

Memenin glandüler komponenti; 15 – 20 lobdan ve bu lobları oluşturan lobüllerden meydana gelir. Ayrıca süt sekresyonunu meme başına getirecek süt kanalları mevcuttur. Memenin sekretuar birimi miks tubuloasiner mikroskobik laktiferöz glandlardan oluşur. Bu glandlar bir alveoler boşluğa açılan asiner hücreler ve glandın sekresyonunu terminal duktusa ulaştıran tek katlı küboidal epitel yapısındaki kanaldan oluşur. Terminal ve interlobüler duktuslarla toplanan sekresyon ilgili lobu drene eden süt kanalına iletilip, areolaya taşınır. Duktuslar ve süt kanalları meme başına göre radyal konumlanır. Alveoller, tubuller ve süt kanallarında; epitel – bazal membran arasında konumlu miyoepitelyal hücre katmanı mevcuttur. Bu katman oksitosin uyarısı ile kontrakte olup, alveol ve duktuslardaki basıncı artırır ve süt sekresyonunun meme başına doğru hareket etmesini sağlar (30).

Meme başı ve areola kompleksi, pigmente keratinize ve esnek çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Bu epitelin altında yerleşik ter bezleri ve sebace Montgomery glandları bulunmaktadır. Bu glandlar sayesinde areolanın lubrikasyonu sağlanır ve emzirme esnasında bebeğin olfaktoryal yönelme stimülasyonunu sağlayan volatil ajanlar salgılanır (31). Areolanın altını bir plak şeklinde dolduran ve süt kanallarını saran, periduktal miyoepitelyal katmanla devamlılık gösteren sirküler ve radyal liflerden oluşan bir düz kas katmanı bulunmaktadır. Süt kanalları bu katman içinde genişleyip, laktifer sinüs olarak adlandırılan fusiform genişlemeleri oluşturur ve tekrar bir darlık oluşturduktan sonra meme başına açılır. Laktifer sinüslerin meme başına açıldığı orifislerde dıştan içe keratinize çok katlı yassı epitelden küboid epitele geçiş izlenir. Laktifer sinüslerde bu küboid epitel iki katman küboid hücreden oluşurken, proksimalinde kalan süt kanalları ve tübüllerde epitel tek katlı olarak devam eder (32).

Memenin cildi, torakal bölge cildiyle benzerdir. Karın duvarında yüzeyle Camper, derinde ise Scarpa fasyası olarak ayrılan cilt altı süperfisiyal fasya, meme içinde de iki katmana ayrılır. Dışta meme ve onu çevreleyen yağ dokusunu saran, retiküler dermis ile gevşek bağlantıları olan yüzeyle katman bulunmaktadır. Ters yönde ise memenin posterior sınırını oluşturan, m. pectoralis major anterior fasyası ile sık bağlantıları olan derin fasya katmanı bulunmaktadır. Bu katman ile pektoral fasya arasında subglandüler veya retromammaryan aralık olarak adlandırılan, seyrek bağ dokusu içeren sınır katmanı bulunmaktadır (33,34). Süperfisiyal fasyanın derin

ve yüzeysel katmanları klavikula anteriorunda birleşip, boyun süperfisiyal muskuler aponörotik sistem katmanı olarak devam eder. Süperfisiyal fasyanın memeyi saran ve sınırlayan iki katmanı arasında, çoğunlukla anterior-posterior yönde uzanım gösteren, iki fasya katmanını birbirine bağlayan asıcı Cooper ligamanları bulunmaktadır. Bu ligamanlar birbiri arasında da bağlantılar oluşturup, memeye konik şeklini veren, iç iskelet görevini üstlenen, mamaryan lobları ayıran bir bağ dokusu ağı oluşturur (35).



Şekil 2- Meme dokusunun süperfisiyal katmanlar arasına yerleşimi

### Arteriyel Anatomi:

Memenin arteriyel kan akımı temel olarak üç kaynaktan sağlanmaktadır. Birincil kaynak sternumun posterolateralinde vertikal seyirli a. thoracica (mammaria) interna'dan kaynaklanan ve anterolateral yönde meme dokusunda yayılan perforan arterlerdir. Bu dallar memenin santrali ve medial yarısını besler. A. thoracica interna'nın ipsilateral epigastrik arterler ile anastomoz yapması ve retrosternal konumu nedeni ile meme cerrahisi sırasında kanama kontrolü en hassas arteriyel

kaynak konumundadır. Memenin lateral kanlanması a. axillaris'ten kaynaklanan ve anterior aksiller çizgi boyunca memenin lateralinde toraks duvarı üzerinde seyreden a.thoracica lateralis'ten ve aynı zamanda eksternal interkostal arterlerin (a.vertebralis) kutanöz dallarından kaynaklanan lateral mamaryan dallar tarafından sağlanır.

Memenin posterior sınırının arteriyel dolaşımına ise internal interkostal arterlerden (a. vertebralis ve a. thoracica interna) kaynaklanan ince dallar katılmaktadır. A.thoracoacromialis'in m. pectoralis major'u perfor eden dalları bazen subglandüler aralığı ve süperfisiyal fasyanın derin katmanını aşır, memenin posterior sınırı kanlanmasına katılırlar. Bu arterin dalları aynı zamanda interkostal arterler (a. vertebralis ve a. thoracica interna) ve a. thoracica lateralis ile anastomozlar oluşturup, mastektomi sırasında hemostaz açısından önem taşır (25).

#### **Venöz Anatomi:**

Memenin venöz kanı temel olarak arteriyel sistemi takip eden venler aracılığıyla drene olur. Medial mamaryan venler v. thoracica interna'ya drene olur. Lateral mamaryan venöz sistem ise v. thoracica lateralis aracılığıyla v. axillaris'e katılır. Memenin posterior sınırının venöz akımı ise interkostal venler aracılığıyla yine v. thoracica interna ve Batson'un vertebral venöz pleksusuna katılır. Batson pleksusuna olan venöz drenaj, meme kanserinin hematogen yolla vertebra, kranium, pelvis ve santral sinir sistemine metastaz yapması için bir yolak oluşturmaktadır (36).

#### **İnervasyon:**

Memenin derin ve santral inervasyonu iz düşüme uygun olarak ikinci ila altıncı interkostal sinirler (T2-T6) tarafından sağlanmaktadır. Bu sinirler ayrıca arteriyel ve areolar düz kas dokusunun otonomik innervasyonundan sorumludur. Yüzeysel duyu ise, superior segmentlerde n. supraclavicularis'in (C3-C4) medial, intermediate ve lateral süperfisiyal dalları tarafından sağlanır. İinferior, lateral ve areolar duyu da yine iz düşümsel olarak interkostal sinirler (T2-T6) tarafından sağlanmaktadır (37).

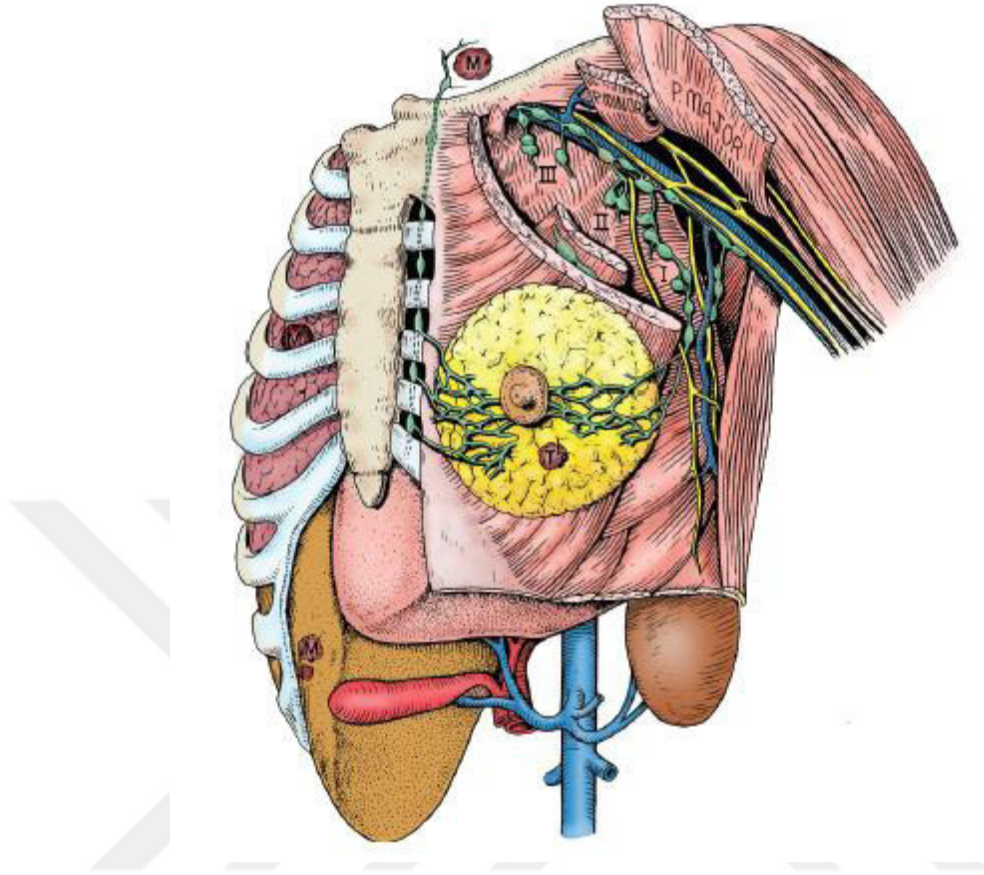
#### **Meme Lenfatikleri:**

Meme lenfatikleri; kanser bilimi, evrelendirme ve cerrahi açıdan çok önemli bir tümör yayılım yolağı olması nedeni ile yoğunlukla araştırmalara konu olmuş

yapılardır. Buna rağmen, lenf sisteminin vücut gelişimine göre adaptasyon ve varyasyon göstermesi nedeni ile meme lenfatiklerinin anatomik sınırlamaları kesin olarak kaydedilememektedir (25,26).

Meme lenfatikleri drenaj alanlarına göre altı ayrı lenf nodu grubuna ayrılmaktadır:

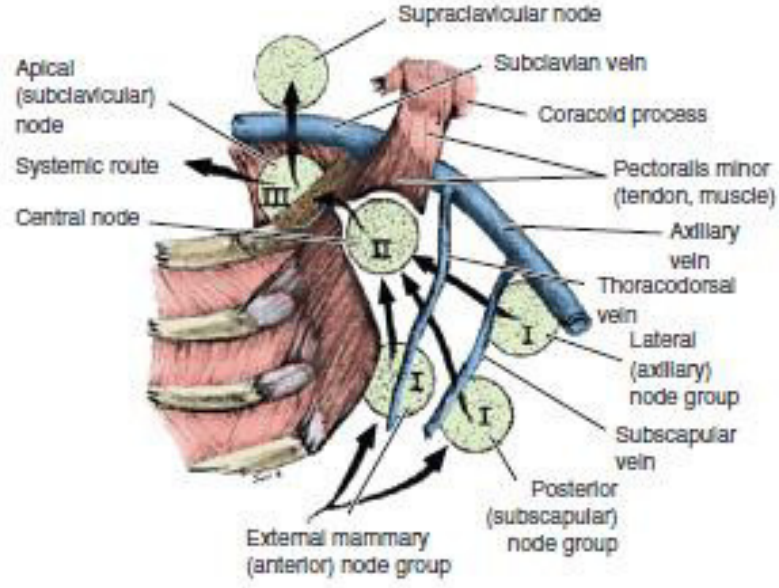
- Üst ekstremitte lenf akımının çoğunu alan, aksiller ven çevresindeki lenf nodları (4-6 nod)
- Lateral lenf akımını karşılayan eksternal mamaryan grup (5-6 nod). Bu nodlar m. pectoralis minor inferolateral sınırında, a. thoracica lateralis anteriorunda, m. pectoralis major lateral sınırı posteriorundaki olukta bulunmaktadır.
- Aksilla posterior sınırında bulunan subskapuler lenf nodları (7 nod). Bu nodlar memeden çok boyun alt kısım, omuz ve sırt lenfatik akımını karşılar.
- Üç ila dört lenf nodu grubundan oluşan santral lenf nodları. Bu lenfatikler aksiller yağ doku içine yerleşik olup; aksiller grup, eksternal mamaryan grup ve subskapuler lenfatiklerin yanı sıra, doğrudan memeden de lenf akımı alan en büyük aksiller lenf nodu topluluğudur.
- Geri kalan aksiller lenfatiklerin lenf akımını toplayan ve altı ila on iki lenf nodu grubundan oluşan subklavikuler lenf nodları. Bu lenfatikler m. pectoralis minor posterosuperiorunda bulunmaktadır.
- Meme dokusundan doğrudan lenfatik drenaj alan interpektoral lenf nodları (1-4 nod). Bu lenf nodları m. pectoralis major ve m. pectoralis minor arasında yerleşmiştir. Bu nodları asan lenf akımı santral ve subklavikuler lenfatiklere yönelmektedir.



Şekil 3- Memenin lenfatik drenajı

Aksiller lenf nodları cerrahi anatomi açısından ve m. pectoralis minor ile ilişkilerine göre üç ayrı gruba ayrılmıştır (26) :

- **Level I:** M. pectoralis minor alt sınırının altında veya lateralindeki lenf nodları. Bu gruba aksiller ven grubu, eksternal mamaryan grup ve subskapuler grup dâhildir.
- **Level II:** M. pectoralis minor üzerinde (süperfisiyal) veya arkasında (derin) bulunan santral ve interpektoral lenf nodu grupları.
- **Level III:** M. pectoralis minor üst sınırının medialinde veya süperiorunda subklavikuler lenf nodu grubu.



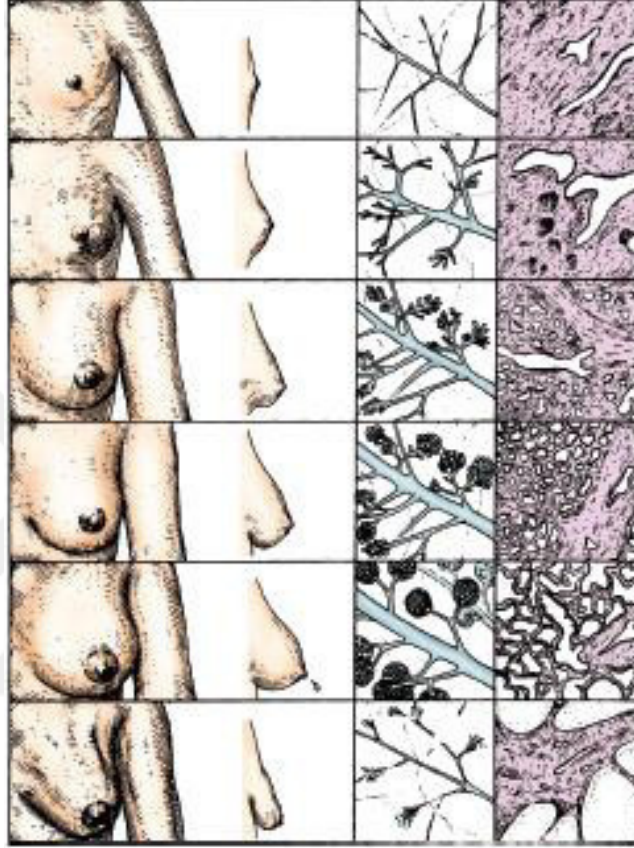
Şekil 4- Cerrahi lenfatik seviyeleri

Memenin glandüler lenf akımı interlober lenfatikler aracılığıyla subareolar lenfatik pleksusa ulaşır. Bu lenf akımının %75'lik bölümü aksiller lenf nodlarına, çoğunlukla da öncelikle eksternal mamaryan lenf nodlarına olmaktadır. Kalan %25'lik bölümü ise perforan arterler boyunca uzanan medial lenfatik ağ ile doğrudan parasternal yerleşimli internal torasik (mamaryan) lenf nodlarına ve buradan kısa bir yol kat ederek ipsilateral lenfatik duktus aracılığıyla sistemin venöz dolaşıma karışır (38).

## **MEME GELİŞİMİ VE FONKSİYONU**

Puberteye kadar iki cinsiyette de meme dokusu aynı gelişimsel evrede kalır. Bu dönemde trofik etkili hormonların veya steroid yapıları hormonların etkisi ile meme dokusu fonksiyonel forma doğru gelişimine başlar. Erkeklerde androjenlerin hâkimiyeti ile memenin mezenkimal gelişimi puberteden itibaren ömür boyu baskılanmakta ve meme rudimenter organ olarak kalmaktadır. Hayatın herhangi bir evresinde meydana gelebilecek yetersiz androjenik baskılanma meme dokusunun gelişimi ve jinekomasti ile sonuçlanır. Pubertede obezite veya androjenik inhibisyonun geç başlaması nedeni

ile erkeklerde minimal mezenkimal gelişim gözlenebilir (39). Kadınlarda ise östrojen ve progesteron başta olmak üzere hormonal uyarı ile meme gelişimi başlar. Büyüme hormonu ve tiroid hormonları da sağlıklı meme gelişimi için gerekli önemli faktörlerdendir (25).



Şekil 5- Memenin gelişimi

Pubertedeki meme boyutu artışı esas olarak interlober adipöz dokunun gelişmesi ile meydana gelir. Tubuller ve süt kanalları uzayıp, gevşek mezenkimal bağ dokusu içinde dallanır ve terminal duktuslarla sonlanan tubuloalveolar glandüler yapının taslağı gelişir. Meme başı ve areola kompleksinin gelişimi ile meme başı protrüde hale gelip, areolar keratinize çok katlı yassı epitelin pigmentasyonu artar. Memenin hayat boyu olan gelişim aşamaları için Tanner sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre meme gelişimi puberte öncesi, puberte, yetişkin (reproduktif dönem), gebelik, laktasyon dönemi ve postmenopozal olarak 6 aşamaya ayrılır (26).

Yetişkin kadında, gebeliğe kadar meme dokusu inaktif fazda kalır. Gebelik sürecinde ise Corpus Luteum ve plasenta kaynaklı östrojen ve progesteron indüksiyonu, artmış pitüiter prolaktin uyarısı ve adrenal gonadokortikoidlerin etkisi ile memenin matürasyonu başlar. İnterlobüler duktuslar ve terminal duktuslarda dallanma artar ve asiner hücre artışı ile alveoler glandüler yapı ortaya çıkar. Areola genişler, kalınlaşır ve cilt pigmentasyonu azami düzeye ulaşır. Subareolar alanda, laktifer sinüsleri saran sirküler ve radyal düz kas katmanı hipertrofiye uğrar. Gebelik sonunda gland epitel hücrelerinde sekretuar veziküller bulunmakta olup, yüksek progesteron seviyeleri nedeni ile süt salgısı gerçekleşmemektedir (40).

Süt sekresyonu gebeliğin sonlanması, prolaktin seviyesinin düşmesi ve adenohipofizer prolaktin uyarısının başlaması ile meydana gelir. Nörohipofizer oksitosinin uyarısı ile de tüm miyoepitelyal katman ve subareolar düz kaslarda kontraksiyon gerçekleşir ve sütün ejeksiyonu meydana gelir. Aktif memenin asiner gland hücrelerindeki süt komponentleri sekresyonu iki mekanizma ile gerçekleşir. Proteinler merektin, yağlar ise apokrin mekanizma ile sekrete edilir. Süt proteinleri granüler endoplazmik retikulum tarafından sentezlenip, golgi aparatında modifiye edilir. Golgiden üzerindeki plazma membranı ile tomurcuklanıp, serbestleşen protein içerikli vezikül apikal membrana doğru hareket eder. Apikal membrana birleşen vezikül, protein içeriğini hücre dışına bırakır. Üretilen lipidler ise sitoplazmada lipid damlacıkları şeklinde birikir ve apikal membrana yanaşıp, lümene doğru tomurcuklanıp, etraflarını çevreleyen bir miktar sitoplazma ve en dışta plazma membranı katmanı ile beraber sekresyonun içinde serbest hale gelir (38).

Menopozda, ovaryan hormonal uyarının gerilemesi ile glandüler yapı atrofiye uğrar. Asiner hücre kaybı ile alveol yerini terminal duktusa bırakır. Stromada fibroblast, kollajen ve elastik lif kaybı izlenir ve memenin iskeleti gevşeyip, şekli değişir (30).

## **MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ**

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık tanısı konan malignitedir ve kansere bağlı ölümün ikinci sık sebebidir (41). Ülkemizde de meme kanseri meme kanseri insidansı 100 binde 43 olup her yıl yaklaşık 15.000 kadın meme kanserine

yakalanmaktadır. Türkiye Kanser İstatistiği 2017 verilerine göre, kanser tanısı alan her 4 kadından biri meme kanseridir ve bu oranın gün geçtikçe artacağı düşünülmektedir. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'i 50-69 yaş arasında, %40,4 ü ise 25-49 yaş aralığında yer almaktadır (42).

Tanı; asemptomatik dönemde yapılan taramalar ile ya da en sık olarak ağrısız ele gelen kitle ile seyreden semptomatik dönemde yapılan tetkikler ile konulur. Meme derisinde kalınlaşma ve portakal kabuğu görünümü, ödem, ülserasyon, areolada renk değişikliği, çekilme, spontan unilateral meme başı akıntısı gibi daha birçok tablo ile prezente olabilir. Glandüler doku üst dış kadranda daha fazla olduğundan, meme kanseri de daha çok burada oluşur (43).

## **MEME KANSERİ GELİŞİMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ**

Meme kanseri oluşumu için risk oluşturan birçok çevresel ve bireysel veya herediter faktör bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinin mevcudiyetinin belirlenmesi, hastaya göre en uygun tarama ve izlem planını geliştirmek için gereklidir. Birden çok tedavi seçenekleri bulunması durumunda yapılacak tercihler de yine bu risk faktörleri temel alınarak belirlenen tedavi protokollerine göre gerçekleşir (44,45).

### **Yaş ve Cinsiyet:**

Meme kanseri risk değerlendirmesinde ilk dikkate alınan kriterler yaş ve cinsiyettir. Erkek meme kanserinin nadir olması ve kadın cinsiyete göre yaklaşık 1/100 oranında görülmesi, bu hastalığın tedavisinin kadınlar üzerinde odaklanmasına neden olmaktadır. Meme kanseri yirmi yaşın altında nadiren görülmektedir. 30 yaş altındaki meme kanseri vakaları ise toplam vakaların %2'lik bölümünü oluşturmaktadır. 80 yaş üzerindeki kadınlarda meme kanseri görülme olasılığı %10'dur (46,47).

### **Hormonal Riskler:**

Meme dokusunun endojen östrojene maruziyeti, meme kanseri oluşma riskini arttırmaktadır (48). Aynı şekilde bu maruziyetin herhangi bir şekilde azaltılması, meme kanseri oluşum riskini düşürür. Östrojene maruziyeti temsil eden biyolojik olaylardan biri de menstruel siklustur. Yaşam boyu meydana gelen menstruel siklus

sayısı, meme kanseri riski ile orantılıdır. Bu nedenle toplam menstruel siklus sayısını arttıran erken menarş, nulliparite, laktasyonun olmaması veya kısa bir dönemde olması, geç menopoz gibi etkenler meme kanseri oluşum riskini artırır. Tam tersi, geç menarş, erken menopoz, multiparite, uzun emzirme dönemleri gibi etkenler de bu riski düşürür. Orta yoğunluktaki egzersizin bazal östrojen düzeyini düşürerek meme kanseri oluşum riskini azalttığı, sedanter hayat ve obezitenin ise arttırdığı gösterilmiştir (49-52). Hormon replasman tedavisi gibi dışarıdan eklenen hormonal yükün de meme kanseri insidansını arttırdığı ortaya konmuştur. Yirminci yüzyıl sonuna kadar bu insidans yükselişi genel olarak hormon replasmanına bağlanıyor iken, son iki dekada yapılan araştırmalarla, uzun süreli kullanım söz konusu olsa bile, tek başına düşük doz östrojenin kullanımında belirgin artmış risk tespit edilmemiştir. Fakat progesteronla kombine haldeki preparatları kullananlarda hem meme kanseri insidansında, hem bu kansere bağlı mortalitede, hem de kanserin lenfatik yayılımında artmış risk tespit edilmiştir (53,54).

#### **Non-Hormonal Edinilen Riskler:**

İyonizan radyasyona maruziyet, diğer birçok kanserde olduğu gibi meme kanseri oluşumu için de bilinen bir risk faktörüdür. Bu etkene maruziyetin adölesan çağda, meme dokusunun gelişim döneminde olması etkiyi şiddetlendirmektedir. Yağlı gıda tüketimi riski artırırken alkol, tüketim miktarı ile orantılı olarak kandaki bazal östrojen düzeyini arttırarak, hormonal kaynaklı riske katkıda bulunur (55).

#### **Herediter Geçiş ve Genetik Riskler:**

Ailede meme kanseri hikayesinin olması en önemli risk faktörlerindedir. Ailedeki vaka sayısına oranla risk artmaktadır. Bu risk faktörüne sahip kişilerin ailesinde birden fazla nesilde meme kanseri bulunması herediter geçiş olasılığını güçlendirirken, bunların arasında genç yaşta kanser vakası oluşumu izlendiğinde risk doruk noktasına ulaşır (56,57).

Birinci derecede bir akrabada meme kanseri görülmesi, riski iki katına çıkarır. Aynı derecede iki ayrı akrabada meme kanseri görülmesi ise riski 3 katına çıkarır. Birinci derece erkek akrabalarda meme kanseri tanısı olması riski arttırmakla beraber, bunun için bir oran belirlenememiştir. Meme kanseri tanılı kadınların

%15'inde meme kanseri tanılı akraba bulunmaktadır. Buna göre meme kanseri vakalarının %85'i sporadik olarak meydana gelmektedir (56).

BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonları, meme kanseri ile ilişkileri ortaya konmuş en önemli iki genetik faktördür. BRCA genleri ve bu genlerin protein ürünleri tümör supresyonunda görev alırlar. BRCA'nın görevi özetle DNA hasarının onarımını sağlamak, mümkün olmuyorsa da hücreyi apoptoza sevk etmektir. BRCA gen mutasyonu, artmış meme ve over kanseri riski ile sonuçlanır. Her iki gende mutasyon olması yaşam boyu meme kanseri oluşum riskini %50-70 oranına çıkarmaktadır. Tek mutasyon söz konusu olduğunda ise BRCA-1 için bu oran %45 iken, BRCA-2 için %35'dir. Erkeklerde BRCA-2 mutasyonu, BRCA-1 mutasyonuna göre daha yüksek meme kanseri riski taşımaktadır (58-60).

Risk değerlendirmesinin amacı, yüksek riskli kadınlar ile ortalama riskli kadınları ayırmaktır. Birçok risk değerlendirme modeli mevcuttur. Herediter meme kanseri işareti olanlarda Breast Cancer Gene (BRCA) 1 veya 2 gen mutasyonu saptanması, aynı akrabada hem over hem meme kanseri görülmesi, birinci derece akrabada senkron bilateral meme kanseri olması, erkekte meme kanseri olması ve 40 yaş altında en az bir birinci dereceden akrabada meme kanseri görülmesi halinde genetik mutasyon varlığını araştıran analizler önerilir. Non-herediter meme kanseri riski değerlendirebilmek için başlıca Gail ve Claus modellerinden bahsedilebilir. İki testin de hitap ettiği nüfus farklı olduğundan ilk vizitte hangisinin kullanılacağı detaylı bir anamnez ile belirlenmelidir (61,62).

- **Gail Modeli:** Yalnızca 35 yaş üstü kadınlarda, kuvvetli aile öyküsü olanlarda kullanılabilirken, daha önce invaziv ya da non-invaziv meme kanseri tanısı almış kişilerde kullanılamamaktadır. Sorguladığı değişkenler; ırk, birinci derece akrabalarından meme kanseri öyküsü olanların sayısı, menarş yaşı, ilk doğum yaşı, yapılmış meme biyopsisi sayısı ve atipik hiperplazi varlığı. Bu modellemeye internet ortamından ücretsiz olarak erişilebilmektedir (63) (<https://bcrisktool.cancer.gov/index.html>.)
- **Claus Modeli:** Meme kanserinde genetik yatkınlığı işaret eder, yüksek geçişli genlerin prevalanslarını baz alır. Kuvvetli aile öyküsü olan ama mutasyon saptanmamış kişilerde kullanılır. Sadece aile öyküsünü detaylı

inceler, diğer değişkenleri göz ardı eder. Sorguladığı değişkenler; yaş, meme kanseri olan birinci ve ikinci derece akraba sayısı ve bu akrabaların tanı yaşlarıdır (64).

### **Histolojik Risk Faktörleri**

Memenin atipisiz proliferatif lezyonları kanser gelişimi açısından düşük risk taşımaktadır. Yapılan histopatolojik incelemelerde bu proliferasyonun yanı sıra hücresel atipi görülmesi riski arttırmaktadır. Tubuloasiner veya duktal birimlerdeki histopatolojik incelemede hücre morfolojisi değişmeden meydana gelen hafif hiperplazi, epitelyal adenozis, apokrin metaplazi veya duktal ektazi gibi değişiklikler kanser gelişme riski taşımayıp, benign bulgular sayılmaktadır. Atipisiz yoğun hiperplazi, papillom gelişimi veya sklerozan adenozis görüldüğünde, meme kanseri oluşum riski 1,5 ila 2 katına çıkmıştır. Duktal veya lobüler hiperplazi alanında hücresel atipi izlenmesi, riski 4-5 katına çıkarmaktadır (65-69).

Patolojik sınıflandırmada in situ kanser olarak tanımlanan Lobüler Karsinoma İn Situ(LCIS), güncel yaklaşımda invaziv kanser riski artışının histolojik işareti olan atipik intralüminal bir epitelyal TDLU hiperplazisidir ve invaziv kanser prekürsörü olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. LCIS hücreleri TDLU lümenini dolduran üniform nükleusa sahip, yuvarlak homojen büyük nükleuslu hücreler kümesidir. Morfolojik olarak invaziv lobüler karsinom hücrelerine benzerlik gösterirler. Büyük nükleuslu olmalarına rağmen, sitoplazmik müsin birikimi nedeni ile nükleus/sitoplazma oranı normal epitel hücreleri ile aynıdır. Kitle etkisi olmayıp, yapılan mamografik taramada bazen komşu dokuda meydana gelen kalsifikasyon izlenebilir (70). LCIS'a ait görüntüleme bulgusu tanımlanmamıştır. Çoğunlukla insidental olarak, başka bir lezyona yönelik yapılan biyopsi veya rezeksiyon materyalinde tespit edilir. Bir biyopsi, segmenter veya tam mastektomi spesimeninde LCIS saptanması durumunda, her iki memede dahil olmak üzere kalan tüm meme dokusunda 10 yıllık invaziv kanser gelişme riski %7'dir (71).

## **MEME KANSERİ TARAMASI**

### **Kendi Kendine Meme Muayenesi ve Klinik Meme Muayenesi:**

Kendi kendine meme muayenesi, 20 yaşından itibaren menopoz öncesi dönemde her ay menstruasyonun 7-10. günlerinde menopozdan sonra ise her ayın belirli bir gününde yapılmalıdır. Emzirme döneminde ise emzirmeden sonra uygulanır.

Önce iyi aydınlatılmış bir odada ayna karşısında, eller kalçada, yanda salınırken, havada, önde avuçlar sıkılıyken ve vücut öne doğru serbest eğilmişken memede şişkinlik, portakal kabuğu görünümü, meme ucu çekintisi, kızarıklık, asimetri vs. bulguları gözlenir. En son meme ucu hafifçe sıkılarak akıntı kontrol edilir.

Elle muayenede ise, yatay olarak sternumun ortasından aksillaya kadar, dikey olarak ise klavikula ile memenin birkaç cm altının arasında kalan bölge, elin orta üç parmağının iç kısımları ile dairesel, dikey ya da merkezden dışa hem yatarak hem de ayakta yapılır. Yatarak yaparken incelenen meme tarafındaki omzun altına ince yastık yerleştirilir ve kol başın altına konur, ayakta ise incelenen meme tarafındaki el enseye yerleştirilir, aynı şekilde muayene edilir. Duşta eller sabunlu iken yapılması önerilir. Her memede hafif, orta ve şiddetlice bastırılarak üç kere tekrarlanır.

Klinik meme muayenesi, hekim tarafından yapılan muayenedir. Muayene ayakta, otururken ve yatar pozisyonda ayrı ayrı değerlendirilir. En uygun zaman menstruasyondan sonraki 7-10. günler arasındadır (72).

### **Mamografi, Ultrasonografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Bilateral çift yönlü, kraniokaudal ve mediolateral oblik çekilen mamografi günümüzde tarama programlarında kullanılır. Duyarlılığı %93-100'dür. Ultrasonografi yaş gruplarına göre duyarlılığı değişse de genelde mamografi ile kombine edilebilmektedir (73).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin seçiciliği %81-99'dür. Yapılan çalışmalarda mamografi ile ultrasonografinin birlikte duyarlılığı %52 fakat mamografi ve MRG birlikteliğinde duyarlılık %92,7 olarak bulunmuştur. Bu yüzden yüksek riskli hastalarda mamografiye ek olarak ultrasonografi yerine MRG tercih

edilmelidir. Ayrıca ultrasonografiye bir üstünlüğü de kanseri duktal karsinoma in situ aşamasında saptayabilmesidir (73,74).

### **Breast Imaging Reporting and Data Systems:**

Breast Imaging Reporting and Data Systems (BI-RADS), meme görüntüleme tetkiklerinde kullanılan ve içinde lezyon için şüphe derecesini, biyopsi yapılması gerekliliğini, takip-tedavi yönünden tavsiyeleri barındıran standardize ortak bir dil olması amacıyla American Collage of Radiology tarafından geliştirilmiştir. Meme yoğunluğu, simetrisi, kitle varsa şekli / kenar düzeni / yoğunluğu / eko paterni, kalsifikasyon varsa yeri/şekli/dağılımı gibi birçok özelliğin değerlendirilmesi sonucunda meme tetkik sonuçlarını 7 kategoriye ayırır.

- Kategori 0: Ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç var (tek yöntem ile kesin karar verilemeyen olgular)
- Kategori 1: Negatif
- Kategori 2: Benign bulgular
- Kategori 3: Muhtemelen benign bulgular (malignite riski <%2)
- Kategori 4: şüpheli bulgular (malignite riski %2-95)
- Kategori 4A: Malignite için düşük derecede şüpheli (malignite riski % 2-10)
- Kategori 4B: Malignite için orta derecede şüpheli (malignite riski % 10-50)
- Kategori 4C: Malignite için ileri derecede şüpheli (malignite riski % 50-95)
- Kategori 5: Yüksek olasılık ile malignite düşündüren bulgular (malignite riski % 95- 99)
- Kategori 6: Malign olduğu bilinen olgular (doku tanısı ile kanıtlanan malignite varlığı) (75).

### **Doku tanısı**

Muayene ve görüntüleme yöntemleri ile bir ön tanı oluşturulsa da kesin tanı doku tanısı ile konur.

### **Türkiye’de Meme Kanseri Tarama Programı**

Türkiye Kanser Kontrol Planı 2013-2018’de kadınların 40-69 yaş arasında her iki yılda bir mamografi ile rutin taramaya alınması önerilmektedir. Ülkemizde toplum tabanlı taramalar KETEM tarafından yürütülmekte, fırsatçı taramalar ise

hastaneye başvuran kişilere yapılmaktadır. Ayrıca Gezici Mamografi Projesi ile ulaşım nedeniyle başvuramayan kişilere hizmet verilmektedir.

Türkiye Kanser Kontrol Planı 2013-2018’de tarama için sadece iki yılda bir mamografi çekilmesinden söz edilir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2015 yılında yayınlanan Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri kitapçığında; mamografiye ek olarak 20 yaş üstü kadınlara kendi kendine meme muayenesi, 20-40 yaş arası kadınların birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olanlarda yılda bir; olmayanlarda iki yılda bir hekim tarafından rutin klinik meme muayenesi yapılması önerilmektedir (76,77).

## **MEME KANSERİ TANISI**

### **Meme Kanseri Histopatolojik Sınıflandırması**

#### **Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS):**

Memenin duktoglandüler biriminin en sık rastlanan prekanseröz lezyonudur. Terminal duktustan, laktifer sinüse kadar duktal ağın her yerini tutabilir. Duktal epitelde hiperplazi ve hücrel atipi izlenir. Erken evrede duktal lümende daralma ve glandüler ve hatta lobüler genişleme izlenirken, ileri evrede duktusun tamamen obstrükte olması, ileri derecede kalınlaşan epitelin apikal yüzeyinde nekroz ve kalsifikasyon görülür. Glandüler dilatasyon ve duktusa geçemeyen sekretuar materyal de zamanla kalsifiye olur. Bu kalsifikasyon odakları sayesinde DCIS lezyonlarının çoğu mamografik olarak saptanabilmektedir (78-80).

DCIS hücreleri mitoz hızını yansıtan düşük nükleer grade ve yüksek nükleer grade olarak iki gruba ayrılır. Yüksek nükleer grade, daha çok sayıda mitotik aktivite gösteren nükleus varlığına işaret etmektedir. Aynı şekilde “Komedo” nekroz bulunması, hızlı mitotik aktivite ve malignite lehine bir bulgudur ve bu odaklardan invaziv kanser gelişme riski diğerlerine göre daha yüksektir. DCIS odakları hücrelerin duktal lümende yerleşim şeklinde göre solid, papiller, mikropapiller, kribriform ve miks olarak sınıflandırılır (81,82).

DCIS tanısı sonrası tedavi alan hastalarda %97 ve üzeri uzun dönem sağkalım beklentisi bulunmaktadır. Cerrahi ve radyoterapi ile gerektiğinde

antihormonal tedavi eklenerek, başarılı şekilde tedavi edilebilir. Yapılan bir çalışma ile DCIS tanısı ile tedavi altına alınan hastaların on yıllık mortalitesi %2 bulunmuştur. İnvaziv kanser gelişimi, DCIS odağının olduğu meme kadranında veya en azından aynı memede meydana gelir. DCIS tanısı alan hastalarda, invaziv karsinom gelişme riskinin yüksek veya düşük olduğunu belirleyen faktörler, doku örnekleme ve histopatolojik inceleme ile ölçülen tümör belirteçleridir (83-86).

#### **İnvaziv Duktal Karsinom:**

İnvaziv tümörlerin %70 ila %80'ini oluşturan, en sık karşılaşılan malign meme tümörüdür. Tümör çevresinde oluşan desmoplastik reaksiyon tümörü palpe edilebilen sert kitle haline getirirken, mamografik olarak görüntülenmesine de olanak sağlar. Tümör dokusu ve hücreleri iyi diferansiye olup, tubul formasyonu içerebildiği gibi, tamamen indiferansiye anaplastik hücre yığından oluşan solid tümörler şeklinde de karşımıza çıkabilir. Tümör sınırları belirsiz olup, lenfovasküler invazyon odakları izlenebilir. Bu özellikler olumsuz sitoloji ve artmış metastaz riski olarak değerlendirilir. Ortalama üçte ikisi östrojen veya progesteron reseptörü (ER ve PR) içerir. Üçte biri ise bir epidermal büyüme faktörü reseptörü olan HER2/neu içerir. Bu üç reseptör; tümörün antihormonal ve kemoterapötik tedaviye yanıtını belirleyen en önemli kriterdir (87,88).

#### **Medüller Karsinom:**

Memenin nadir bir invaziv tümörüdür. Meme karsinomlarının %1'den daha küçük bölümünü oluşturur. Mikroskopik görünümü, meme dokusunda iyi sınırlanmış anaplastik hücre yığınları şeklindedir. Palpasyon ve görüntüleme bulgusu fibroadenom ile karışabilir. Memede kısa sürede meydana gelmesi ve hızlı büyümesi ile ön tanıda ayırım yapılabilir. Histopatolojik incelemede tümör dokusuna lenfosit infiltrasyonu izlenir. BRCA-1 mutasyonu olan kadınlarda daha sık görülür ama buna rağmen vakaların çoğunda BRCA mutasyonuna rastlanmaz. Hormon reseptörü (ER ve PR) ve HER2/neu overekspresyonu görülmez (triple negatif). Genç, Afrika ve Asya kökenli kadınlarda insidansı daha yüksek bulunmuştur (89-92).

#### **Kolloid (Müsinöz) Karsinom:**

Nadir bir meme karsinomu türüdür. Tümör hücreleri tarafından salgılanan bol miktardaki ekstrasellüler müsinöz materyalin meme stromasına taşması ve stromayı

disseke etmesi ile mikroskopik tanı konur. Medüller karsinom gibi sağlam dokuya belirgin sınırlarla invaze tümör hücresi yığınları şeklinde görülmekte olup, klinik bulguları fibroadenom ile karışabilir. Yumuşak yapılı, belirgin sınırlı tümörler olarak palpe edilirler. Hormon reseptörü içermelerine karşın, HER2/neu ekspresyonu nadirdir (93).

#### **İnvaziv Lobüler Karsinom:**

Mikroskopik yapısı LCIS'da görülen intraglandüler yuvarlak nükleuslu hücre kümesine benzer. Üçte ikisinde ipsilateral veya kontrilateral memede eşlik eden LCIS bulunmaktadır. Tüm meme karsinomlarının %20'sini oluşturur (87).

Tümör hücreleri stromayı tek tek invaze edip, stromal katmanlar içinde sıralı dizilim veya hücre zinciri formasyonu oluştururlar. Bunun e-kadherin sentez yoksunluğundan veya disfonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. İnvaziv lobüler tümörlerin çoğu desmoplastik reaksiyon oluşturur ve palpable olup, mamografik görüntülemeye yansıyan bulgulara sahiptir. Küçük bir bölümü ise tamamıyla diffüz bir şekilde meme dokusu içinde yayılır ve desmoplastik reaksiyon oluşturmayıp, geç evreye kadar klinik bulgu vermez. İnvaziv lobüler karsinomun metastaz paterni diğer tümörlerden farklıdır. Metastatik odakları çoğunlukla beyin-omurilik sıvısı (BOS), serozal yüzeyler, gastrointestinal trakt, ovaryum, uterus ve kemik iliğinde görülür. Lobüler karsinom vakalarının %10 ila %20'lik bölümü multisentrik ve bilateral tümörlerden oluşur. Hemen hemen her zaman hormon reseptörü içerip, HER2/neu ekspresyonu nadir görülür (94-99).

#### **Tubuler Karsinom:**

Nadiren palpable tümörler oluşturan, tarama amaçlı görüntülemelerde saptanan bir santimetreden küçük karsinomların %10'unu oluşturan, diğer karsinom alt tiplerine göre en iyi prognoza sahip meme karsinomudur. Mikroskopik görüntüsü iç içe geçmiş tubuler yumaklardan ibarettir. Lenfatik metastazı nadirdir. Medüller karsinom gibi hormon reseptörüne sahip olup, HER2/neu ekspresyonu nadirdir (100-103).

## MEME KANSERİ EVRELEMESİ

Meme kanserinde kullanılan evreleme sistemi Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemidir. TNM sisteminde; T, primer tümörü; N, bölgesel lenf nodlarını; M, uzak metastazı temsil etmektedir. Mevcut evreleme sistemi 2017 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından güncellenmiştir (104) (Tablo 1-5).

Tablo 1- Primer tümörün T sınıflaması

<b>TX</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor
<b>T0</b>	Primer tümöre ait kanıt yok
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ
<b>Tis (DCIS)</b>	Duktal karsinoma in situ
<b>Tis (LCIS)</b>	Lobüler karsinoma in situ
<b>Tis (Paget)</b>	Meme başının, altta yatan meme dokusunun invaziv karsinomu ve/veya karsinoma in situ (DCIS ve/veya LCIS) tanısıyla ilişkili olmayan Paget hastalığı. Altta yatan parenkimin Paget hastalığı ile ilişkili karsinomları, boyuta göre sınıflandırılmalı ancak Paget hastalığının varlığı işaret edilmelidir.
<b>T1</b>	Tümörün en büyük çapı $\leq 20$ mm
<b>T1mi</b>	Tümörün en büyük çapı $\leq 1$ mm
<b>T1a</b>	Tümörün en büyük çapı $>1$ mm fakat $\leq 5$ mm
<b>T1b</b>	Tümörün en büyük çapı $>5$ mm fakat $\leq 10$ mm
<b>T1c</b>	Tümörün en büyük çapı $>10$ mm fakat $\leq 20$ mm
<b>T2</b>	Tümörün en büyük çapı $>20$ mm fakat $\leq 50$ mm
<b>T3</b>	Tümörün en büyük çapı $>50$ mm
<b>T4</b>	Herhangi bir boyuttaki tümörün direkt göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu vardır. Tek başına dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilmez.
<b>T4a</b>	Yalnızca pektoral kas yapışıklığını/invazyonunu içermeyen göğüs duvarı tutulumu vardır.
<b>T4b</b>	İnflamatuar karsinom için gerekli olan özellikleri karşılamayan, cilt ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodülleri ve/veya ödemi (peau d'orange dahil) vardır
<b>T4c</b>	Hem T4a hem de T4b
<b>T4d</b>	İnflamatuar karsinom

Tablo 2- Bölgesel lenf nodu N sınıflaması

<b>NX</b>	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış, vs.)
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b>	İpsilateral mobil level I, II aksiller lenf nod(lar)a metastaz
<b>N2</b>	İpsilateral, klinik olarak fikse veya yığın yapmış level I, II aksiller lenf nodu metastazı veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp ipsilateral internal mammarian nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz.
<b>N2a</b>	İpsilateral birbirlerine veya diğer yapılara fikse level I, II aksiller lenf nodu metastazı
<b>N2b</b>	Klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp sadece ipsilateral internal mammarial nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz
<b>N3</b>	Level I, II aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikular (level III aksiller) lenf nod(lar)a metastaz veya klinik olarak level I, II aksiller lenf nodu metastazı kanıtı ile birlikte ipsilateral internal mammarial nod(lar)da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklavikular nod(lar)a metastaz.
<b>N3a</b>	İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)a metastaz
<b>N3b</b>	İpsilateral internal mammarial nod(lar)a ve aksiller lenf nod(lar)a metastaz
<b>N3c</b>	İpsilateral supraklavikular nod(lar)a metastaz

Tablo 3- Patolojik lenf nodu N sınıflaması

<b>pNx</b>	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir
<b>pN0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak tanımlanmamıştır.
<b>pN0 (i-)</b>	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, IHK negatif.
<b>pN0(i+)</b>	Bölgesel lenf nod(lar)da 0,2 mm daha büyük olmayan malign hücreler
<b>pN0 (mol-)</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak yok, moleküler bulgular negatiftir.
<b>pN0 (mol+)</b>	Moleküler bulgular pozitifdir, ancak bölgesel lenf nodu metastazı saptanmamıştır.
<b>pN1</b>	Mikrometastazlar veya 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı ve/veya SLNB ile saptanmış ancak klinik olarak saptanmamış, int mammarian lenf nodu metastazı var.
<b>pN1mi</b>	Mikrometastazları vardır (0,2 mm'den büyük ve/veya hiçbiri 2,0 mm'den daha büyük olmayan 200'den fazla hücre)
<b>pN1a</b>	1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı, 2,0 mm'den daha büyük olan en az bir adet metastazı vardır
<b>pN1b</b>	İnt. mammarian nodlarında mikrometastazları veya SLNB'de saptanan fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır
<b>pN1c</b>	1-3 adet aksiller lenf nodu ve int. mammarial lenf nodu mikrometastazları veya SLNB'de saptanan fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır
<b>pN2</b>	4-9 adet aksiller lenf nodu veya aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış int mammarial lenf nodu metastazı vardır.
<b>pN2a</b>	4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı (2 mm'den daha büyük en az bir tümör depoziti)
<b>pN2b</b>	Aksiller lenf nodu negatif, klinik olarak saptanmış int mammarial lenf nodu metastazı
<b>pN3</b>	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu veya infraklavikular (level III aksiller) lenf nodu veya bir veya daha fazla pozitif level I, II aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu veya 3'ten daha fazla aksiller lenf nodu mikrometastazı veya sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazları vardır.
<b>pN3a</b>	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu (2,0 mm'den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti) veya infraklavikular (level III aksiller) lenf nodu metastazı vardır
<b>pN3b</b>	Bir veya daha fazla aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış, ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu ve internal mammarial lenf nodu mikrometastazı veya SLNB ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır
<b>pN3c</b>	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazları vardır

Tablo 4- Metastaz durumu M sınıflaması

<b>M0</b>	Uzak metastazın klinik veya radyografik kanıtı yok
<b>cM0(i+)</b>	Klinik veya radyografik uzak metastaz kanıtı yoktur fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri vardır.
<b>M1</b>	Klasik klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış 0,2 mm'den büyük saptanabilir uzak metastazlar vardır.

Tablo 5- Meme kanserinde AJCC evreleme sistemi

<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre IA</b>	T1	N0	M0
<b>Evre IB</b>	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
<b>Evre IIA</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Evre IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Evre IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>Evre IIIB</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>Evre IIIC</b>	Herhangi T	N3	M0
<b>Evre IV</b>	Herhangi T	Herhangi N	M1

## **PROGNOSTİK FAKTÖRLER:**

**Yaş ve Menopozal Durum:** Yaş ve menopozal durum diğer prognostik faktörlere göre daha az belirleyici faktörlerdir. Bir çalışmada 45-49 yaş arasındaki hastaların en iyi prognoza sahip olduğu tespit edilmiştir. 35 yaş altı ve çok ileri yaşlarda prognoz daha kötü olduğu tespit edilmiştir (105,106).

**Aksiller Lenf Nodu Tutulumu:** Aksiller lenf nodu tutulumu meme kanserinde bilinen en güçlü prognostik faktördür. Aksiller lenf nodu tutulumu ile uzak metastaz arasında ilişki vardır. Hastalısız yaşam süresi, nüks, nüks hızı ve tedaviye yanıtı pozitif aksiller lenf nodu sayısı ile orantılı bulunmuştur (107-109).

N0: Lenf düğümü negatif; 5 yıllık sağkalım %82,8

N1: 1-3 lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %73

N2: 4-9 lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %45,7

N3: 10 ve fazla lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %28,4 (110).

**Tümör Boyutu:** Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda en güçlü prognostik belirteç tümör büyüklüğüdür. Tümör boyutu arttıkça aksiller nod tutulumundan bağımsız olarak nüks riski artmaktadır (111).

**Histolojik ve Nükleer Grade:** Histolojik grade önemli bir prognostik faktördür. Üç morfolojik özellik değerlendirilerek grade belirlenmektedir (tubul formasyonu, nükleer pleomorfizm, mitoz sayısı). Grade arttıkça prognoz kötüleşmektedir (112-114).

**Lenfovasküler İnvazyon:** Lenfovasküler invazyon lenf düğümü tutulumu ile ilişkilidir. Lenf düğümü tutulumundan bağımsız kötü prognostik faktördür (115).

**Histolojik Tip:** SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) programı ile 160.000 invaziv meme kanser hastası incelenmiş, hastaların %68'i invaziv duktal karsinom, %6'sı invaziv lobüler karsinom, %4 tubuler, %3 medüller, %2 müsinöz, %0,5 inflamatuvar karsinom olarak tespit edilmiştir. Alt tiplere göre 5 yıllık sağ kalımları sırasıyla %79, %84, %96, %82, %95, %18'dir (116).

**Hormon Reseptörleri:** ER/PR pozitif olan hastalar, aynı evreli ER/PR negatif hastalarla karşılaştırılmış. Reseptörü pozitif olan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalımlarının artmış olduğu tespit edilmiştir (115).

**HER2:** HER2 amplifikasyonu veya overekspresyonu ER reseptör negatifliği, yüksek tümör gradı, tümör proliferasyonunun yüksek düzeyleri ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (115).

## **EVREYE GÖRE TEDAVİLER**

Tanıya yönelik meme biyopsisi yapmadan önce; kanser açısından kuşkulu kitlenin ya da mamografi bulgusunun, cerrahi girişim ve ek tedaviler gerektirebileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Meme kanseri tanısı konulduktan sonra hastaya önerilecek tedavi şekli hastalığın evresine göre belirlenir. Tedaviye başlamadan önce hem hasta hem de cerrahın mutlaka planlanan tedavi yönetimi konusunda ortak bir net bakış açısı olmalıdır.

## **MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE CERRAHİ TEKNİKLER**

**İğne lokalizasyonu ile eksizyonel biyopsi:** Eksizyonel biyopsi meme lezyonunun normal meme dokusu sınırına kadar bütünüyle çıkarılmasını ifade eder. Günümüzde palpable lezyonlar için tru-cut önerilen biyopsi metodu olmasına rağmen patolojik ve klinik diskordans olduğu zaman eksizyonel biyopsi tercih edilir. En iyi cerrahi skarlar sirkumareolar insizyonla elde edilir. Memenin herhangi bir yerinde olan lezyonları çıkarmak için kullanılan insizyonlar Langer's çizgilerine paralel olmalıdırlar. Kuşkulu meme lezyonu eksizyonundan sonra spesmen süturlar ve klipler kullanılarak patolojik oryante edilmelidir. Palpable olmayan lezyonların eksizyonu için çıkarılacak olan lezyonun yeri radyolojik yöntemler kullanılarak işaretlenmelidir ve iğne rehberliğinde lezyon çıkarılmalıdır. Lezyonun tam olarak uygun sınırla çıkarıldığı radyolojik yöntemlerle kontrol edilmelidir.

**Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB):**Sentinel lenf nodu diseksiyonu genel olarak görüntüleme ve fizik muayene sonucu aksiller lenf nodlarının metastatik olmadığı düşünülen hastalarda aksiller bölgenin değerlendirilmesi için kullanılır (117-120).

T3N0 tümörleri olan kadınların %75 inde palpe edilemeyen aksiller lenf nodu metastazı bulunmaktadır. Meme koruyucu tedavinin mümkün olabilmesi için neoadjuvan tedavi alan kadınlarda sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanabilir (121). Bu işlem palpe edilebilir lenf nodu varlığında, daha önce aksiller cerrahi geçirenlerde, radyoterapi alanlarda ve multifokal meme kanserlerinde kontrendikedir.

Sentinel lenf nodu hipotezine göre memenin tümör hücreleri öncelikle birkaç lenf noduna metastaz yapar. Kanıtların gösterdiğine göre enjeksiyon yerine bakılmaksızın tüm memenin lenfatik drenajı ilk önce birkaç lenf noduna olur. Bu lenf nodları sentinel lenf nodu olarak adlandırılır ve memenin tüm lenfatik drenajı hakkında bilgi verir (122).

Sentinel lenf nodu biyopsisi meme kanserinde aksiller durumun değerlendirilmesi için ilk defa Giuliano ve Krag tarafından 1993 ve 1994 yıllarında yapılmıştır. Birçok çalışmada SLNB'nin yaklaşık % 5-10 yanlış negatif sonuçla etkili ve kolay uygulanan bir yöntem olduğu gösterilmiştir (122-124).

**Meme Koruyucu Cerrahi:** Meme koruyucu tedavi, primer meme kanserinin bir miktar normal meme dokusu ile birlikte rezeksiyonuna, adjuvan radyoterapi yapılmasını ve aksiller lenf nodu değerlendirilmesini içerir. Primer meme kanserinin eksizyonu; segmental rezeksiyon, lumpektomi, parsiyel mastektomi ve tilektomi olarak adlandırılır. Meme koruyucu tedavi Evre 1 ve Evre 2 meme kanserleri tedavisinde standart tedavidir. Meme koruyucu cerrahi ile mastektomi arasında standart onkolojik tedavilere sadık kalındığında sağ kalım açısından fark bulunmamaktadır (125-127).

**Mastektomi ve Aksiller Diseksiyon:** Deri koruyucu mastektomi ile tüm meme dokusu, meme başı areola kompleksi ve eksize edilen skarların çevresindeki 1 cm'lik deri çıkartılır. T1-T3 kanserlerde deri koruyucu mastektomi uygulandığında rekürrens oranı %2'den azdır. Total mastektomide tüm meme dokusu meme başı areola kompleksi ve deri çıkartılır. Genişletilmiş basit mastektomide ise basit mastektomiye ek olarak düzey 1 lenf nodları da çıkartılır. Bir dizi biyolojik ekonomik ve psikolojik nedenlerden dolayı bazı kadınlar memenin korunmasındansa mastektomiyi tercih eder. Kozmetik konusunda fazla kaygısı olmayan hastalar radyoterapinin verdiği komorbiditelerden kurtardığı için mastektomiyi makul tedavi

seçeneği olarak görmektedir. Primer meme kanserinde yaygın intraduktal komponenti olan kadınlar, ipsilateral memede memenin korunmasından sonra son derece yüksek rekürrens riski nedeniyle mastektomiyi tercih edebilirler. Subareolar ve memenin santral bölümünü tutan büyük tümörü olanlar ile multisentrik primer kanseri olan kadınlarda da mastektomi uygulanabilir (128,129).

**Modifiye Radikal Mastektomi (MRM):**İlk kez 1948'de Patey ve Dyson tarafından yapılmıştır (130,131). Tüm meme dokusu, m.pektoralis major'un fasyası, m.pektoralis minor ve aksiller lenf dokusu çıkarılır. Auchincloss ve Madden, m.pektoralis minor'u bırakarak bu yöntemi modifiye etmişlerdi. Modifiye radikal mastektomi de level 1 ve 2 lenf nodları çıkarılırken, level 3 lenf nodlarına müdahale edilmez.

Modifiye radikal mastektomi anatomik sınırları lateralde latissimus dorsi kasının anterior kenarı, medialde sternum kenarı, üstte subklavius kası ve altta meme kıvrımının 2-3 cm kadar aşağısıdır. Deri flep kalınlığı vücut yapısına göre değişir ancak deri ve tele subkutonezanın 7-8 mm'lik kısmını kapsar. Deri flepleri tam olarak havalandırıldıktan sonra pektoralis majör kasının fasyası ve üstteki meme dokusu alttaki kas tabakasından ayrılarak meme dokusunun tamamı eksize edilir.

Daha sonra aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılır. Aksiller ven en lateral kısımdan ortaya konur venin anterior ve inferior yüzeyleri temizlenirken lateral aksiller boşluktaki areolar dokular disseke edilir. Torakodorsal pedikülün korunması için dikkatli olunmalıdır. Takiben diseksiyon mediale doğru ilerler ve level 2 lenf nodları disseke edilir ve n. thorasicus longus siniri serratus anterior kasının fasyasına girdiği yere kadar disseke edilir. Bu sinirin korunması için çaba gösterilir. Aksi takdirde serratus anterior denervasyonu olması kanat skapula ve omuz ekleminde zayıflığa neden olmaktadır.

**Radikal Mastektomi (RM) (Halsted ameliyatı):**İlk defa Halsted tarafından 1882 yılında uygulanmıştır (21). Modifiye radikal mastektomide çıkarılanların haricinde m. pectoralis major da çıkarılır. Tüm aksiller lenfatikler, interpektoral lenf nodu (Rotter ganglionu) çıkarılır. Radikal mastektominin, tarihsel önemi dışında uygulama alanı hemen hemen hiç kalmamıştır (131).

**Tuvalet Mastektomi:** Ciltte ülsere yol açmış veya olma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini düzeltmek amacı ile yapılan mastektomidir (131).

**Rekonstrüktif Cerrahi:** Rekonstrüksiyon işlemleri; latissimus dorsi flebi, transversus abdominis myokutan (TRAM) flebi ve sentetik protezlerle yapılan rekonstrüksiyonlar olarak sıralanabilir. Burada önemli nokta rekonstrüksiyon için onkolojik cerrahi ilkelerinden taviz verilmemesi ve adjuvan tedavilerin bu nedenle geciktirilmemesidir (132).

### **İn situ meme kanserinde ( Evre 0 ) tedavi**

Hem LCIS hem de DCIS'ı atipik hiperplaziden ya da invaziv meme kanserinden ayırt etmesi zordur. Tüm olgularda uzman patoloğun görüşü alınması önerilir. İn situ kanserin boyutlarını belirlemek ve karşı memeyi değerlendirmek amacıyla karşı memeye de mamografi yapmak gereklidir. LCIS, invaziv hastalık için bir prekürsörden çok riskte artışı ifade eden bir belirteç olarak kabul edildiğinden günümüzde LCIS tedavisindeki güncel yaklaşım gözlem, kemoprevensiyon veya bilateral total mastektomi şeklindedir. Tedavinin hedefi bu hastalarda %25-35 oranında gelişecek invaziv kanseri erken evrede saptamak ya da önlemektir. LCIS'in eksizyonunun sağ kalım açısından katkısı yoktur, çünkü bu hastalık yaygın bir şekilde her iki memeyi de tutar ve invaziv meme kanseri gelişme riski her iki meme içinde eşittir. Risk azaltıcı bir strateji olarak tamoksifen kullanılması LCIS tanısı alan kadınlarda mutlaka dikkate alınmalıdır.

DCIS da yaygın hastalık olduğu zaman (>4 cm veya 2 kadran veya fazlasında hastalık) mastektomi gereklidir. Sınırlı hastalık bulunan hastalarda lumpektomi ve radyoterapi tavsiye edilmektedir. Eğer non-palpable lezyon tespit edilmişse görüntüleme yöntemleri kullanılarak rezeksiyon yapılmalıdır. DCIS tedavisinde altın standart; meme koruyucu cerrahiye karşı mastektomidir. Mastektomi ile tedavi edilen DCIS'lı hastalarda mortalite ve lokal rekürrens oranı %2'den küçüktür. DCIS'da meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile mastektomiye karşılaştıran yeterince randomize kontrollü çalışma yoktur.

### **Erken evre invaziv meme kanserinde ( Evre 1, 2a ve 2b ) tedavi**

NSABP B-06 çalışmasında Evre 1 ve 2 meme kanseri tedavisinde radyoterapi ile birlikte ya da tek başına lumpektomi ile total mastektomi karşılaştırılmıştır. Beş ve sekiz yıllık takip periyotlarında radyoterapi ile birlikte ya da tek başına lumpektomi için hastaliksız sağ kalım süresi total mastektomi yapılanlarla aynıdır. Fakat meme dokusundaki rekürrens insidansı radyoterapi görmeyen hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular Evre 1 ve Evre 2 meme kanserlerinde lumpektomi ve adjuvan radyoterapi yapılmasını desteklemektedir (133,134).

### **Lokal ileri meme kanserinde ( Evre 3a ve 3b ) tedavi**

Evre 3a ve 3b meme kanseri bulunan kadınlarda ileri evre meme kanserinden bahsedilir. Ancak klinik olarak saptanmış uzak metastaz yoktur. Optimum hastaliksız sağ kalımı elde etmek için bu hastalarının tedavileri cerrahi radyoterapi ve kemoterapi birlikte olmalıdır. Evre 3a hastalığı bulunan kadınlarda cerrahi tedavi genellikle modifiye radikal mastektomi ve ardından adjuvan kemoterapi ve radyoterapi şeklindedir. Adjuvan kemoterapi uzak hastaliksız sağ kalımı etkilerken lokorejyonel rekürrensi önlemek için radyoterapi kullanılır. Seçilmiş Evre 3a hastalarda tümörün çapını azaltmak ve meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamak amacıyla neoadjuvan kemoterapi kullanılır. Evre 3a ve 3b hastalarda meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi lokorejyonel kanser yükünü azaltmak ve sonradan lokorejyonel kontrol sağlamak üzere yapılacak ameliyata olanak vermek için uygulanır. Bu koşullarda ameliyatı adjuvan kemoterapi ve adjuvan radyoterapi izler.

### **Metastatik hastalıkta (Evre 4) tedavi**

Evre 4 meme kanserinin tedavisi şifa sağlamaya yönelik değildir, ancak sağ kalımı uzatabilir ayrıca hastanın yaşam kalitesini artırır (135). Sitotoksik kemoterapi yerine toksisitesi daha düşük hormonal tedaviler tercih edilir. Primer hormon tedavisi için uygun olan adaylar, hormon reseptörü pozitif kadınlar; sadece kemik ya da yumuşak doku metastazı olanlar ve sınırlı ve asemptomatik viseral metastazları olanlardır. Sistemik kemoterapi hormon reseptör negatif dirençli viseral metastazları bulunan ya da hormon tedavisine dirençli hastalarda endikedir. Kemik metastazı olan kadınlarda kemoterapiye ve hormon terapiye ek olarak bifosfonatlar düşünülmelidir.

### **Metastatik Meme Kanserinde Hormonal Terapi:**

Metastatik hastalıkta tedavi amacı hastanın yaşam kalitesini artırmak ve komplikasyonları önlemektir. Hastada sadece kemik ve yumuşak doku tutulumu varsa, asemptomatikse, tümör büyüme hızı yavaşsa, hasta adjuvan antiöstrojen tedavi almamış ya da adjuvan hormonal tedaviyi 1 yıldan önce almışsa hormonal tedavi önerilmektedir (136-139).

Premenopozal hastalarda östrojeni azaltmak amacıyla over ablasyonu (ooferektomi) veya LHRH agonistleri kullanılarak over supresyonu yapılabilir. LHRH agonisti olarak goserelin, leuprolide ve triptorelin kullanılır. SERM olarak ise tamoksifen kullanılmaktadır.

Tablo 6- Metastatik meme kanserinde hormonoterapi

<b>ER veya PR pozitif metastatik meme kanseri</b>			
<b>Premenopozal</b>		<b>Postmenopozal</b>	
1 yıl içinde endokrin tedavi almış	1 yıl içinde endokrin tedavi almamış	1 yıl içinde endokrin tedavi almış	1 yıl içinde endokrin tedavi almamış
-Over ablasyonu/supresyonu -Over supresyonu+ endokrin tedavi	-Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) -Over supresyonu+ endokrin tedavi	-Nonsteroidal aromataz inhibitör -Steroidal aromataz inhibitörleri -Fulvestrant -Tamoksifen -Megesterol -Ethinil estradiol	-Aromataz inhibitörleri -Selektif östrojen reseptör modülatörleri -Selektif östrojen down regülatörü

Aromataz inhibitörleri steroidal (exemestane) ve nonsteroidal (anastrozole, letrozole) olarak iki alt grupta yer alır. Postmenopozal metastatik meme kanserli hastaların 1. basamak ya da ardışık tedavisinde tercih edilmektedir. Özellikle exemestane; anastrozole ve letrozole sonrası progrese olan vakalarda kullanılabilir. Adjuvan dönemde aromataz inhibitörü almış veya aromataz inhibitörü alıp progrese olan hastalarda başka grup aromataz inhibitörüne geçiş, tamoksifen veya fulvestrant tedavisi de birer seçenek oluşturabilir.

### **Metastatik Meme Kanserinde Kemoterapi:**

Kemoterapi hormon reseptörü negatif kemik ve/veya yumuşak doku metastazları olan hastalarda, hızlı ilerleyen yaygın hastalıkta, viseral metastaz ve tümör ile ilgili semptomları olan hastalarda tercih edilmektedir.

Performans durumu iyi olan, düşük tümör yükü olan, viseral organ tutulumu az olan, adjuvan tedaviyi takiben uzun hastalısız dönem geçiren hastalar kemoterapiye daha iyi yanıt vermektedirler (140).

Metastatik meme kanseri hastalarında artmış toksisite oranına rağmen, yapılan birçok randomize çalışmada kombinasyon tedavilerinin tek ajan tedavisine oranla ciddi sağkalım yararı sağladığı tespit edilmiştir (141,142). İlk seçimde kombinasyon rejimi seçilmeli, progresyonda tek ajanlar tercih edilmelidir.

Metastatik meme kanserinde kullanılan kemoterapötik ajanlar Tablo 7’de, yaygın olarak kullanılan kombinasyon tedavileri Tablo 8’de özetlenmiştir (139).

Tablo 7- Metastatik meme kanseri tedavisinde temel terapötik ajanlar

<b>ANTRASİKLİNLER</b>		
<b>AJAN</b>	<b>DOZ</b>	<b>YAN ETKİ</b>
Doksorubisin	60-75 mg/m <sup>2</sup>	Kardiyotoksosite
Epirubisin	60-90 mg/m <sup>2</sup>	Miyelosupresyon
Pegile lipozomal doksorubisin	50 mg/m <sup>2</sup>	Bulantı/kusma/Alopesi
<b>TAKSANLAR</b>		
<b>AJAN</b>	<b>DOZ</b>	<b>YAN ETKİ</b>
Paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup>	Alopesi, tırnak değişiklikleri
Dositaksel	60-100 mg/m <sup>2</sup>	Miyelosupresyon
Non-paklitaksel	260 mg/m <sup>2</sup>	Nöropati/Hipersensitivite
<b>ANTİ-METABOLİTLER</b>		
<b>AJAN</b>	<b>DOZ</b>	<b>YAN ETKİ</b>
5-FU ve türevleri	2-2,5 gr /m <sup>2</sup>	Mukozit, ishal
Kapesitabin	2500 mg/m <sup>2</sup>	Bulantı/Kusma
UFT	300 mg/m <sup>2</sup>	El-ayak sendromu
Gemsitabin	Çeşitli protokoller	Miyelosupresyon
<b>VİNKA ALKALOİDLERİ</b>		
<b>AJAN</b>	<b>DOZ</b>	<b>YAN ETKİ</b>
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup>	Nöropati, Miyelosupresyon
Vinblastin	Çeşitli protokoller	Alopesi
<b>ALKİLLEYİCİ AJANLAR</b>		
<b>AJAN</b>	<b>DOZ</b>	<b>YAN ETKİLER</b>
Siklofosfamid	Çeşitli protokoller halinde tek veya kombine halde uygulama	Miyelosupresyon, alopesi, nöropati, siklofosfamid: mesane toksisitesi, cisplatin: nefrotoksosite, mitomisin: HÜS
Sisplatin		
Karboplatin		
Mitomisin		
<b>DİĞERLERİ</b>		
<b>AJAN</b>	<b>DOZ</b>	<b>YAN ETKİ</b>
Etoposid	Çeşitli protokoller	Bulantı/Kusma
Oksabepilon	40 mg/m <sup>2</sup>	Miyelosupresyon

Tablo 8 - Metastatik meme kanserinde kullanılan temel kombinasyonlar

<b>KOMBİNASYONLAR</b>	
CAF	Siklofosfamid+ Doksorubisin+ Fluorourasil
FEC	Fluorourasil+ Epirubisin+ Siklofosfamid
FAC	Fluorourasil+ Doksorubisin+ Siklofosfamid
AC	Doksorubisin+ Siklofosfamid
EC	Epirubisin+ Siklofosfamid
AT	Doksorubisin+ Paklitaksel
CMF	Siklofosfamid+ Metotreksat+ Fluorourasil
	Dositaksel+ Kapesitabin
	Gemsitabin+ Paklitaksel
	Gemsitabin+ Sisplatin

Metastatik meme kanserli hastalarda ardışık üç kemoterapiye hiç cevap alınmadığında veya ECOG performans durumu 3 veya üzeri olduğunda kemoterapi tedavisi kesilip destek tedavisine geçilmesi önerilmektedir (6).

#### **HER2 Pozitif Metastatik Meme Kanserinde Tedavi:**

HER2 gen ekspresyonu invaziv meme kanserlerinin %18-25'inde pozitif bulunur (143-147). HER2/neu ekspresyon eden tümörler agresif seyirlidir. Bu hastalar trastuzumab veya lapatinib gibi HER2'yi hedefleyen ilaçlar ile tedavi edilebilir (148,149).

En sık görülen yan etkisi %5 ile kardiyak disfonksiyondur (150).

Trastuzumab, tek başına veya taksanlar, kapesitabin, vinorelbin, platinyum bileşikleriyle kullanıldığında iyi yanıt alınmıştır. Trastuzumab ve antrasiklin kombinasyonundan artmış kardiyotoksisite oranı nedeniyle kaçınılmalıdır (151-156).

Metastatik meme kanseri hastalarında trastuzumab tedavisinin progresyona kadar uygulanması önerilir. Bazı çalışmalarda progresyon gelişse bile trastuzumab kullanımının devam etmesinin mantıklı olacağı yönünde sonuçlar vardır (157,158).

## **İNFLAMASYON FİZYOLOJİSİ**

İnflamasyon, organizmanın endojen veya eksojen uyarılara karşı başlattığı, yaşamın devamı için gerekli fakat spesifik olmayan yanıttır. Bu yanıtın biyolojik amacı, uyarının neden olduğu hücresele yaralanmayı tamir etmek, hücre ve yabancı cisim atıklarını temizlemek, bakteri ve/veya uyarıyı sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri engellemektir. İnflamasyonun tetiklenmesi gerek enfeksiyöz, gerekse enfeksiyöz olmayan birçok farklı mekanizma ile olsa da bu uyarılara verilen cevap aynıdır. İnflamasyonun şekillenmesinde vücudumuzdaki beyaz kan hücreleri kilit rol oynamaktadır. Lökositlerin herhangi bir uyarı ile teması yani aktivasyonu bu hücrelerden inflamasyonda önemli rol alan mediatörlerin salgısına neden olur (159,160).

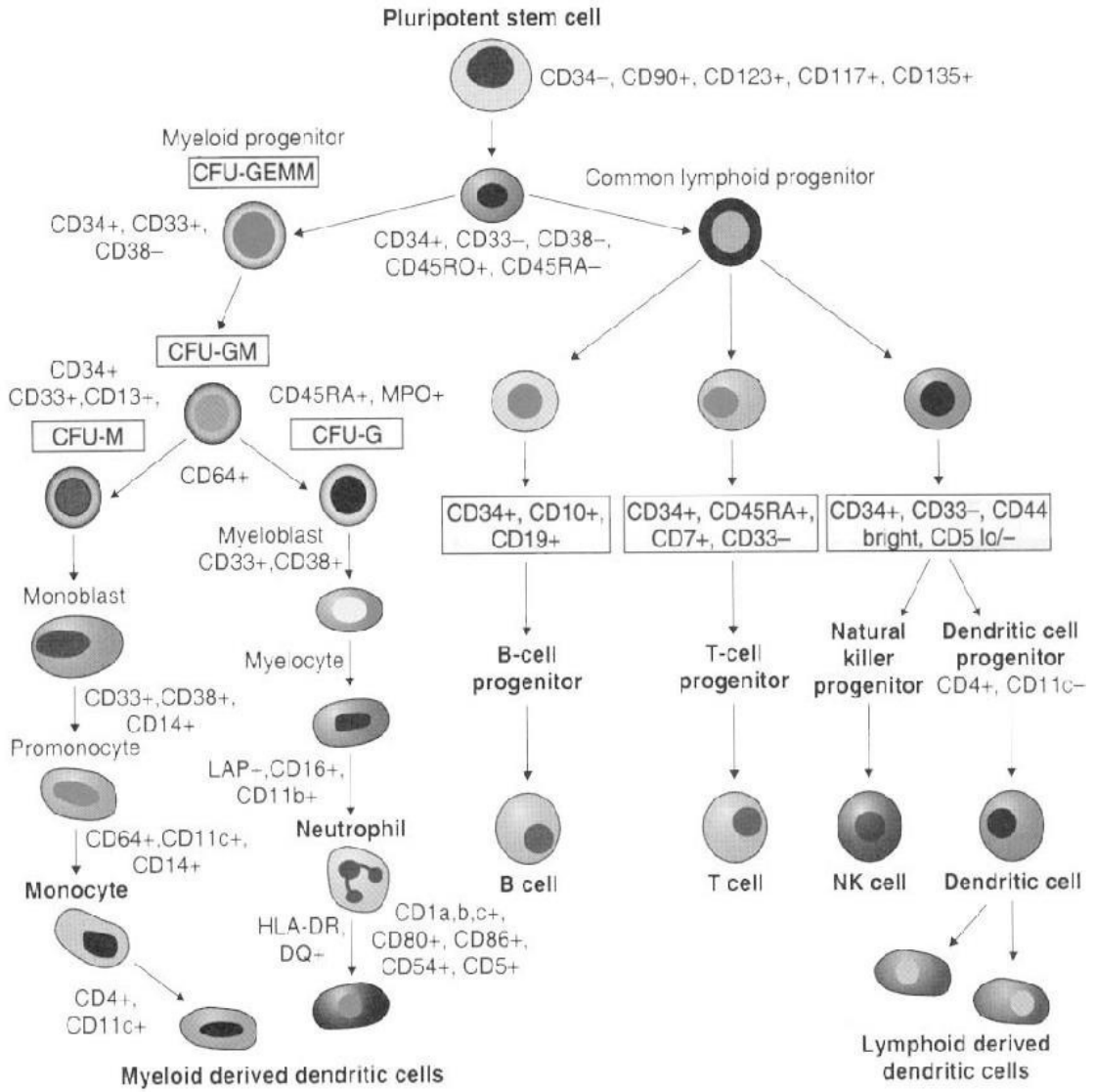
Dolaşımda polimorf nükleer lökositler olarak da isimlendirilen nötrofiller beyaz kan hücrelerinin çoğunluğunu oluşturmakta ve inflamatuvar reaksiyonların erken fazını oluşturmaktadır. Spesifik granüller lizozim, kollagenaz ve elastaz, azurofilik granüller ise enzimler, defensin ve katelisin gibi mikrobiyal granüller içermektedir. Antimikrobiyal aktivitenin yanı sıra farklı hücrelerden sitokin ve kemokin üretiminin modülasyonu ve efektör hücrelere kemoatraktan özellik sağlamaktadır (161).

Lenfositler farklı antijenik determinantlara klonal olarak çeşitlilik gösteren, antijen reseptörleri ekspres eden edinsel immün yanıtın hücreleridir. Her bir lenfosit klonu tek bir hücreden köken almakta ve tek bir spesifiliteye sahip antijen reseptörü taşımaktadır. Lenfositlerin farklı fonksiyon, yüzey reseptörleri ve sitokin salınımlarına göre farklı alt tipleri bulunmaktadır. B lenfositler antikor üretiminden sorumludur ve olgunlaşmalarının erken evreleri kemik iliğinde gerçekleşmektedir. Hücresele immünitinin yapı taşı olan T lenfositleri kemik iliğinden köken almakta ve timusta olgunlaşmaktadır (162).

## **İNFLAMATUAR SİTOKİN VE GÖREVLİ HÜCRELER**

Hematopoetik etki gösteren sitokinler arasında sayılan Kök Hücre Faktörü (Stem cell factor) kemik iliği stromal hücreleri tarafından sentezlenmekte ve kemik iliği kök hücrelerinin diğer koloni stimulan faktörlere cevap vermesini

sağlamaktadır. IL-7, T ve B lenfositlere farklılaşacak olan olgun olmayan öncüllerin ekspansiyonunu ve sağ kalımını destekleyen bir sitokindir. CD4+ T hücrelerden salgılanan IL-3 olgun olmayan kemik iliği öncül hücrelerine etki ederek bilinen tüm olgun hücrelerin gelişimine yardımcı olmaktadır. Aktive T hücreleri, makrofaj, endotel hücre ve kemik iliği stromal hücrelerinden salgılanan granulosit makrofaj stimulan faktör (GM-CSF), M-CSF ve G-CSF ise kemik iliği öncüllerinden inflamatuvar lökositlerin gelişiminden sorumludur. Bu grupta yer alan IL-11 ise megakaryositopoezi stimüle etmektedir (163).



Şekil 6- Kök hücre maturasyonunda yüzey antijenleri ve sitokinler

## İNFLAMASYON KANSER İLİŞKİSİ

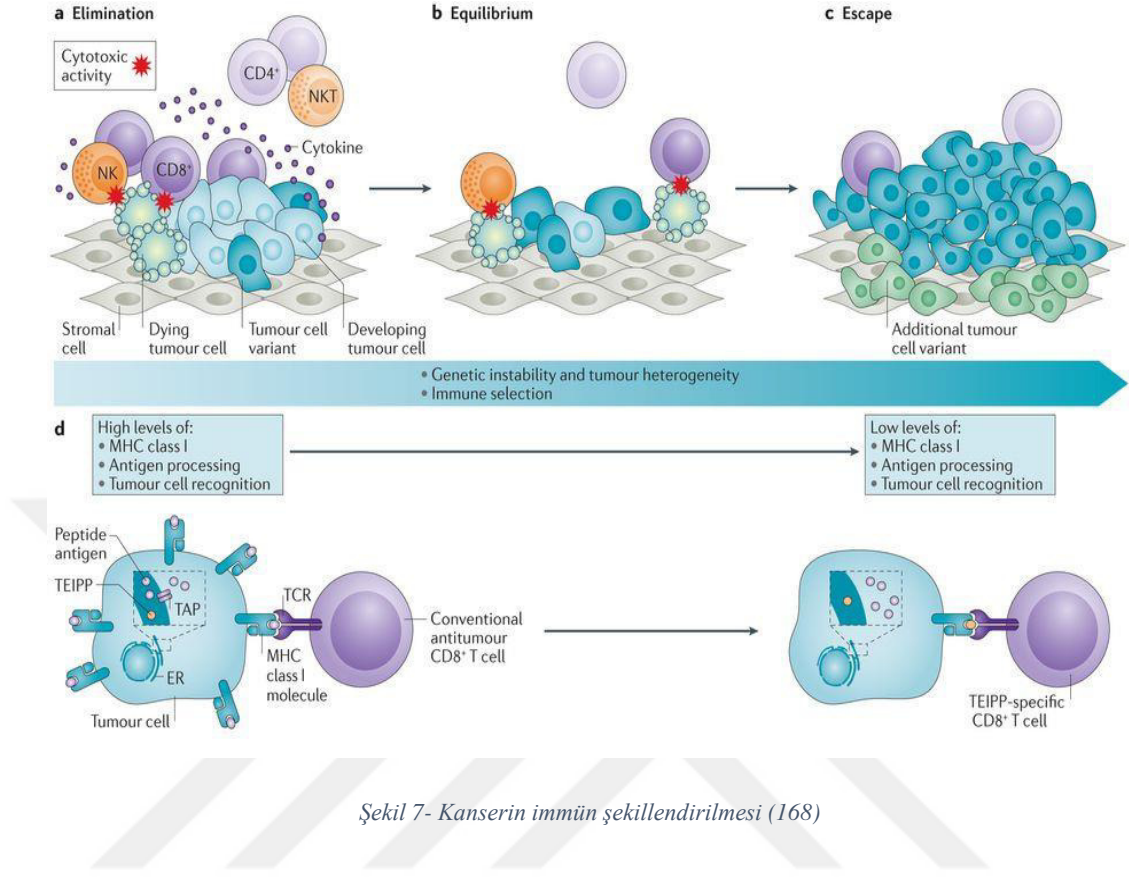
İmmün sistem; enfeksiyon ajanları, tümörlere ve transplante edilen dokulara karşı immün yanıt oluşturmaktadır (164).

Rudolf Virchow 1863 yılında; tümörlerin lökositlerle infiltre edildiğini fark ederek tümör hücreleri ile lökositler arasında bir ilişki olabileceğini vurgulamıştır. 20. yüzyılın ortalarında, Nobel ödüllü bilim adamı Sir Mac Farlane Burnet ve daha sonraki yıllarda Thomas Lewis “immün gözetim” kavramını tanımlamışlardır (165). “İmmün gözetim” immün sistem hücrelerinin tümör oluşumunu kontrol etmesine verilen isimdir.

İmmün sistemin baskılandığı farelerle yapılan deneylerde, bu kobaylarda daha sık ve daha hızlı tümör oluştuğu tespit edilmiştir. INF-  $\gamma$ 'nın baskılanması veya INF- $\gamma$  ile ilişkili sinyal yollarının bloke edilmesiyle birlikte bazı tümör tiplerinin oluşumundaki artış immün sistemin tümör hücrelerine karşı savunma oluşturabildiğinin kanıtlanmasını sağlamıştır (166).

Bu deneyler; immün sistemin tümörlere karşı yalnızca koruyucu rol oynamadığı, tümör belirli bir aşamaya geldikten sonra tümör oluşumunu kolaylaştırdığı anlaşılmıştır. Böylece immün sistem ve tümör ilişkisini tanımlamak için kullanılan “immün gözetim” terimi yerine Kanserin İmmün Şekillendirilmesi (Immunoediting) kavramı kabul edilmiştir (167).

Kanserin immün şekillendirilmesinin Bertaraf etme (Eliminasyon), Dengeleme (Equilibrium) ve Kaçış (Escape) olmak üzere üç evresi vardır (167).



Şekil 7- Kanserın immün şekillendirilmesi (168)

**Bertaraf Etme Evresi (Eliminasyon evresi):** İmmün gözetim evresidir.

İmmün sistem hücreleri tümör hücrelerine ait yabancı antijenleri tespit ederek yanıt oluşturur. Doğal immün sistem hücrelerinden Natural Killer (NK) üzerindeki NKG20 reseptörü, tümör hücrelerine ait yabancı antijenleri tanır ve aktive olur (169). NK ve Doğal öldürücü T hücreler [Nature Killer T cells (NKT)] tarafından salgılanan  $INF-\gamma$ ; anjiogenezisi ve tümör hücrelerinin büyümesini durdurur, kaspazların ifade edilmesini artırarak apoptozisi uyarır.  $INF-\gamma$ , Tip1 yardımcı T hücre (Th1) dönüşümüne neden olarak, sitotoksik T lenfosit (CTL) matürasyonunu ve makrofaj aktivasyonunu kolaylaştırır. Gao ve ark. tarafından T-hücrelerinin önemli bir  $INF-\gamma$  kaynağı olduğu gösterilmiştir. Endojen olarak üretilen Tip-1  $INF$ 'ların tümöre karşı koruyucu görev aldığı gösterilmiştir.  $INF-\gamma$  ve tip 1  $INF$  immün cevabın baskılanmasına yol açan  $CD4^+ CD25^+$  regülatuar T-hücre (Treg) oluşumunu ve/veya aktivasyonunu da azaltmaktadır (170-174).

Kontrol altına alınan tümör hücresi dendritik hücreler tarafından lenf nodlarına taşınarak lenfositlere sunulur. Tümör antijenlerini tanıyan T lenfositler çoğalarak tümörün bulunduğu yere gider. CD8+ sitotoksik T-hücreler; perforin, granzim B gibi granüllerini ortama salarak veya tümörlerle Fas-FasL bağlantısı kurarak tümörün lizisine neden olurlar. CD4+ T hücreler ise sitokin salgılayarak inflamatuvar yanıtın devamını sağlar. B hücreleri de antikor salgılayarak savunmaya katılır (175). Savunmada yer alan hücrelerin, moleküllerin baskılanması sonucu tümör oluşumunda meydana gelen artışlar; bertaraf etme evresinin varlığını kanıtlamaktadır (176).

**Denge Evresi:** Tümör hücreleri, immün sistem hücreleri tarafından dengede tutulmaktadır. Bu evre üç şekilde sonuçlanabilir. Tümör bertaraf edilebilir, tümör yaşam boyu dengede kalabilir veya tümör kaçış fazına geçerek ilerleyebilir (164).

**Kaçış Evresi:** Genetik karakteri değişen hücre, immün sistem tarafından daha az tanınır. Tanınan tümör hücreleri immün sistem tarafından elimine edilir ve geriye immün sistem tarafından tanınmayan tümör hücreleri kalır. Bu olaya tümörün immün sistem tarafından kazanması denir (166). Tümör hücreleri, antijen sunumunda görevli bazı moleküllerini kaybederek antijenlerini sunamaz hale gelir (177). Ayrıca, IFN- $\gamma$  reseptörleri veya bu reseptörle ilişkili sinyal yolu moleküllerinde de kayıplar olması sebebiyle antiproliferatif ve apoptotik sinyalleri alamaz (176). Ayrıca tümör hücresi; vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ), Prostaglandin E2 (PGE2), interlökin-10 (IL-10), COX2 gibi immün sistemi baskılayan mediatörler salgılamaya başlar (177,178). TGF- $\beta$ , perforin ve granzim B yapımı ile lenfosit proliferasyonunu durdurur. Dendritik hücrelerin matürasyonunu engeller. İmmatür dendritik hücrelerin T hücrelerine antijen sunumu sonucu anerji gelişir ve efektör T hücreleri Treg'lere dönüşür. IL10 gibi sitokinler, T Helper 1 (Th1) yanıtının T Helper 2 (Th2) yanıtına dönüşümüne neden olmaktadır. Bu durum da tümöre karşı savaşa engel olmaktadır (179,180).

Tümör mikroçevresinde bulunan, granülosit ve makrofaj kolonilerini uyaran faktör [granulocyte macrophage colony stimulating factor (GMCSF)] makrofajların Tip 2 makrofajlara [tumor associated macrophages (TAM)] dönüşümüne neden olur. TAM'lar ortama VEGF salarak tümör çevresinde diğer TAM'ların toplanmasına

yardımcı olur. Ayrıca TAM'lar düşük IL12, yüksek IL10 salgılamaktadır (181). TAM'lar intraselüler patojenleri öldürmede nispeten zayıftır ve tümör büyümesi, angiogenezis, lenfanjiogenezis ve immünsupresyonda rol alırlar (182).

Tümör mikroçevresinde bulunan sitokinler, tümör alanına regülatuar hücrelerin gelmesine veya tümör alanındaki efektör hücrelerin regülatuar hücreye dönüşmesine neden olmaktadır. Bunun en iyi örneği Regülatuar T hücreleri (Treg)'dir. Regülatuar T hücreleri (Treg), IL-10 ve TGF-  $\beta$  gibi sitokinler salarak efektör T-hücre yanıtını baskılamaktadır. Tümör hücrelerinden salınan PGE2 lökosit fonksiyonlarını bozarak immün sistemi baskılamaktadır (176).

Tümör mikroçevresinde bulunan bir diğer hücre grubu da miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücrelerdir [myeloid derived supressor cells (MDS)]. Miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler (MDS); granülosit, monosit, makrofaj ve değişik farklılaşma evresinde olan miyeloid öncüllerin bir arada bulunmasıyla oluşmaktadır. Reaktif nitrojen ve oksijen radikalleri üreterek T-hücre aktivasyonunun ve proliferasyonunun baskılanmasına neden olduğu bildirilmektedir (183). Bu hücreler, TAM'lara kaynak oluşturduğu bildirilmektedir. Ayrıca immün tedavilerin başarısızlıkla sonuçlanmasına da yol açtıkları bildirilmektedir (184).

Son zamanlarda kanser prognozunda; inflamasyonun rolünün aydınlatılması büyük ilgi çekmektedir. C-reaktif Protein, trombositoz, nötrofil ve lenfopeni gibi belirteçler ile kanser prognozunun ilişkisi araştırılmaktadır (185). C-reaktif protein ve albümin kombinasyonu kullanılarak elde edilen Değiştirilmiş Glasgow Prognostik skorunun akciğer, gastrointestinal tümör ve renal kanserlerde tümör evresinden bağımsız prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (186,187).

## **NÖTROFİL LENFOSİT ORANI**

Son yıllarda inflamasyonun ve inflamatuvar durumu yansıtan biyobelirteçlerin birçok hastalıktaki ilişkisi araştırılmıştır. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (188,190).

Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri ortama salar. İnflamatuar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye rölatif lenfopeni eşlik eder. NLR inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir (10,12).

NLR'nin prognostik faktör olarak en yaygın kullanıldığı alanlardan biri kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Lökosit sayısı ve alt tiplerinin oranları kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun bir belirteci olarak kabul edilmektedir.

Buna paralel olarak kalp yetmezliğinde, stabil angina pektoriste, akut koroner sendromlarda prognozun bağımsız bir belirteci olduğu ortaya konulmuştur. Rölatif lenfopeninin prognostik faktör olarak kullanılmasından sonra koroner arter by-pass grefti ve kronik kalp yetmezliğinde NLR kullanılmaya başlanmıştır (14,190).

NLR'nin prognostik faktör olarak kullanıldığı bir diğer hasta grubu akut iskemik inme nedeni ile izlenen hastalardır. Nötrofil sayısında ve NLR'de artış, özellikle büyük damar hastalığı alt tipi ve inme şiddeti için iyi bir gösterge olarak kabul görmüştür. Yapılan çalışmalarda parankimal lezyonu olan, serebral ven trombozlu hasta grubunda, erken dönem nötrofil değerleri ile NLR, kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek saptanmıştır. Buna göre serebral ven trombozu olan hastalarda başvuru sırasındaki inflamasyonun düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki saptanmış ve bu ilişki tedavi ve prognoz açısından yol gösterici olarak değerlendirilmiştir.

Benzer şekilde kronik obstrüktif akciğer hastalığında da NLR'nin atak şiddeti, asidoz durumu, solunum fonksiyonları ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, prognostik faktör olarak kullanıma girmiştir (191,192).

Yine literatürde ankilozan spondilit, gastroözefagial reflü, sekonder açık açılı glokomun en sık nedeni olan psödoeksfolyasyon sendromu gibi hastalıklar üzerinde NLR'nin prognostik değeri açısından çalışmalar yapılmış. Ancak bu hastalık gruplarında prognostik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

## **NLR’NİN KANSERDEKİ YERİ**

Yeni araştırmalarda bağışıklık sisteminin önemli üyelerinden olan lenfosit sayısının azlığının kanser sonuçlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir (193). Araştırmalarda NLR yüksek olan kanser hastalarında tedavi sonuçlarının daha kötü olduğu, yaşam sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle lenfositlerin güçlendirilmesi için bazı yaşamsal değişiklikler ve desteklerden yardım alınması konusunda çalışmalar başlatılmıştır. NLR’nin birçok klinik durumda sağkalım tahmininde yararlı olduğunu gösteren kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır.

Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Preoperatif NLR’nin kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (13). Yine NLR akciğer, over, böbrek, mesane ve hepatoma için karaciğer nakli uygulanmış malignite olgularında araştırılmış ve kansere özgül ve toplam yaşam süresiyle orantılı olduğu saptanmıştır (15,194).

Periferik kanda NLR inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kullanılmaktadır.

Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)’nin prognostik rolü kolon, over, üroepitelyal, pankreas, böbrek kanserlerinde gösterilmiştir (195-199). Ayrıca renal hücreli karsinom, metastatik melanom ve ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda tedavi öncesi yüksek NLR’nin kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (178,179,200).

## **NLR’NİN MEME KANSERİNDEKİ YERİ**

Son çalışmalarda; meme kanserinde tümör gelişimi ve kanser progresyonunda konakçının immün cevabının rolü kanıtlanmıştır (201). Meme kanserli hastalarda, artmış nötrofil sayısı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (202). Nötrofiller ekstrasellüler matriksi yeniden şekillendirerek ve immün sistemin sitolitik aktivitesini baskılayarak ve mutasyon oranını artıran reaktif oksijen radikalleri, NO ve arjinaz sekresyonu sağlayarak tümör büyümesi ve metastaza yardımcı olduğu

gösterilmiştir (203-206). Önceki çalışmaların sonuçları, tümör infiltrate nötrofillerin tümör büyümesini, angiogenezis ve tümör hücresi intravazasyonu artırabileceğini göstermektedir (207-210). Ek olarak, dolaşımdaki nötrofillerin, tümör büyümesini sağlayan inflamatuvar mediatörleri ürettiği ve kanser prognozuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aksine, tümörde lenfositlerin varlığı, meme kanserinde kemoterapiye daha iyi yanıt ve daha iyi prognoz ile ilişkilidir (211). Tümör infiltrate lenfositler; tümörün büyümesine ve migrasyonuna engel olarak organizmayı tümör hücrelerinden korumaktadır (212). Ayrıca, dolaşımdaki yüksek lenfosit oranı birçok kanser tipinde uzun yaşam süresi ile ilişkili iken dolaşımdaki düşük lenfosit sayısı kanser progresyonu ve kötü prognozla ilişkendirilmiştir (213-217).

Tümör hücreleri veya mikro çevresindeki hücrelerden salınan IL1, IL3, IL6 gibi inflamatuvar sitokinler megakaryositleri stimüle ederek platelet artışına neden olmaktadır (218). Trombositler; trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), platelet faktörü 4 (PF4) ve VEGF gibi bazı büyüme faktörleri salgılayarak tümör hücrelerinin proliferasyonunu, adezyonunu, angiogenezisi artırarak tümör büyümesi ve metastazı sağlar (219).

Bilgiler ışığında; metastatik meme kanserinde primer tümör rezeksiyonun sağ kalıma etkisi ve NLR'nin prognozu tahmin etmedeki gücü tedavide önemli yer alabilir.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada; SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi ve Onkoloji kliniklerinde 2003-2016 yılları arasında metastatik meme kanseri nedeniyle tedavi edilen 117 kadın hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya; meme kanseri nedeniyle hastanemize başvuran tanı anında metastatik olan ve öncesinde mevcut hastalıklarıyla ilgili herhangi bir tedavi almamış hastalar dahil edilmiştir. Hastalar primer tümör rezeksiyonu ardından sistemik tedavi alanlar (PTR) ve sadece sistemik tedavi (ST) alanlar olmak üzere iki grupta incelenmiştir.

Çalışmanın PTR grubuna; rezeksiyon öncesinde herhangi bir sebeple kemoterapi, hormonoterapi, radyoterapi alan hastalar, metastatik hastalık tanısı tedavi başladıktan sonra alan hastalar dahil edilmedi. ST grubuna ise; herhangi bir nedenle öncesinde mastektomi yapılmış hastalar dahil edilmedi. Her iki grupta da nötrofil, lenfosit sayılarını etkileyeceği için aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışmadan hariç tutuldu.

Hasta bilgilerine hastane bilgi yönetim sistemi (SARUS) ve klinik arşivlerde File Maker Pro 7 arşivleme programı aracılığıyla tutulan veriler ve T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ölüm Bildirim Sistemi ([www.obs.saglik.gov.tr](http://www.obs.saglik.gov.tr)) kullanılarak ulaşılmıştır.

Hastaların tümü kadındı. Yaş, ilk tanı zamanı, metastaz sahaları, menopoz durumu, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2 ve ki-67 durumu, ilk tanıda alınan hemogram değerleri kaydedildi.

Hastalara uygulanan cerrahi; uygun endikasyonlarla primer tümörün sağlam cerrahi sınır ile rezeksiyonunu içerecek şekilde meme koruyucu cerrahi, modifiye radikal mastektomi ve basit mastektomi olarak sınıflandırıldı. Onkolojik tedavi ve takip, ilgili klinik tarafından uygun protokoller çerçevesinde yapıldı.

Genel sağ kalım; ilk tanı anından, ÖBS’de kaydedilen ölüm tarihleri arasındaki sürenin ay cinsinden değerlendirilmesi ile kaydedildi. Çalışmada veri toplama Kasım 2018’de sonlandırıldı. Veri toplama bitiminde sağ olan hastalar için Kasım 2018 son muayene tarihi olarak alındı.

Çalışmanın ikinci hedefi olan nötrofil: lenfosit oranı için; herhangi bir tedavi başlamadan önce ilk tanıda alınan kan örneği ile çalışılan hemogram değerlerindeki nötrofil lenfosit sayıları kaydedilip, oranlandı.

İstatistiksel analizler IBM SPSS v.20 ile yapıldı. Sağ kalımın tek değerkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile gerçekleştirildi. Çok değerkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağ kalım öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru seçim yöntemiyle Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. NLR’nin median değerinin sağ kalım üzerine etkisi log rank testi ile değerlendirildi. Tip 1 hata oranının %5’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

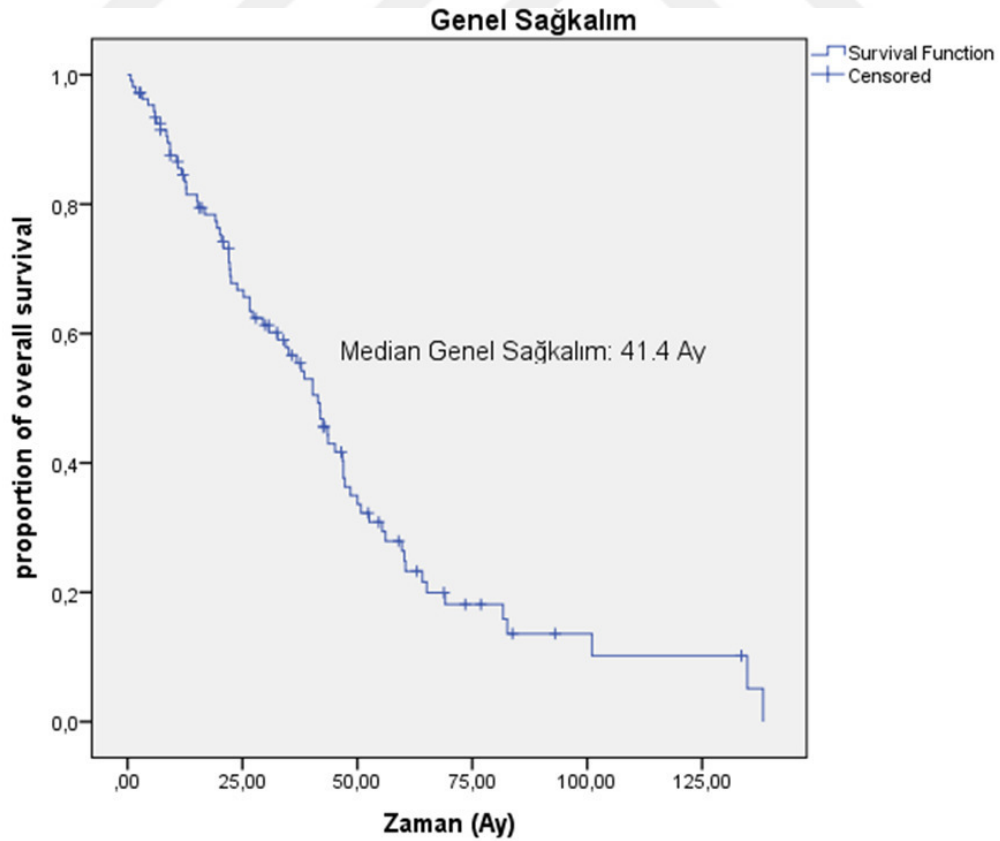
Çalışmaya tamamı kadın olan toplam 117 hasta dahil edildi. Ortanca yaş 54, en küçük 26, en büyük 86 yaş olarak saptandı.

Hastaların 38'i (%32,5) premenopozal, 79'u (%67,5) postmenopozal olarak görüldü.

Primer meme tümörünün metastaz sahaları incelendiğinde 52 (%44,4) hastada kemik, 27 (%23,1) hastada viseral, 38 (%32,5) hastada kemik ve viseral saha metastazı saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 117 hastanın 55'i (%47) çalışmanın PTR grubunu, 62'si de (%53) ST grubunu oluşturdu.

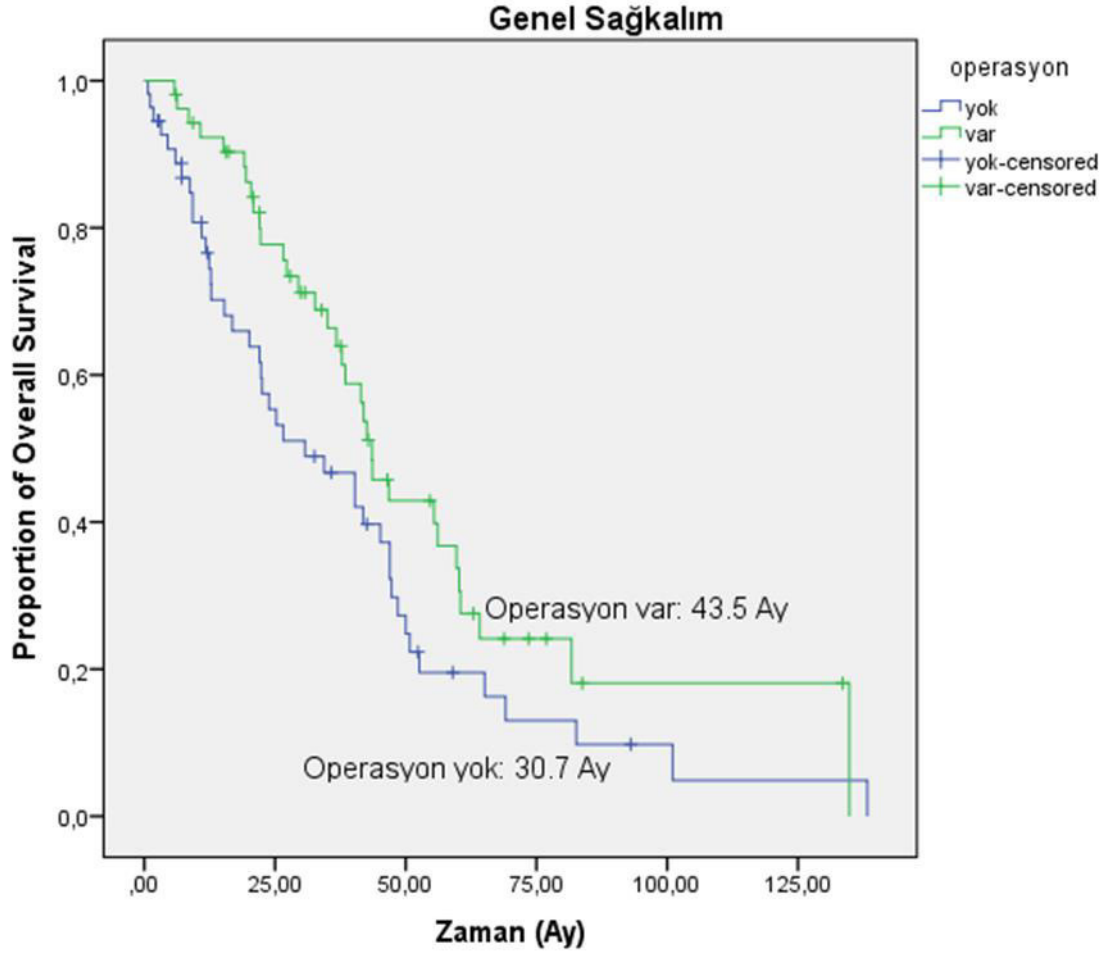
Tüm hastalarda genel sağkalım 41,4 ay olarak saptandı.



Şekil 8- Genel sağ kalım grafiği

Tüm hastalar PTR ve ST grubuna göre değerlendirildiğinde; PTR grubunda sağ kalım 43,5 ay, ST grubunda ise 30,7 ay olarak görüldü.

Her ne kadar PTR grubunda görülen sağ kalım, ST grubundan uzun olsa da, bu sağ kalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,054).

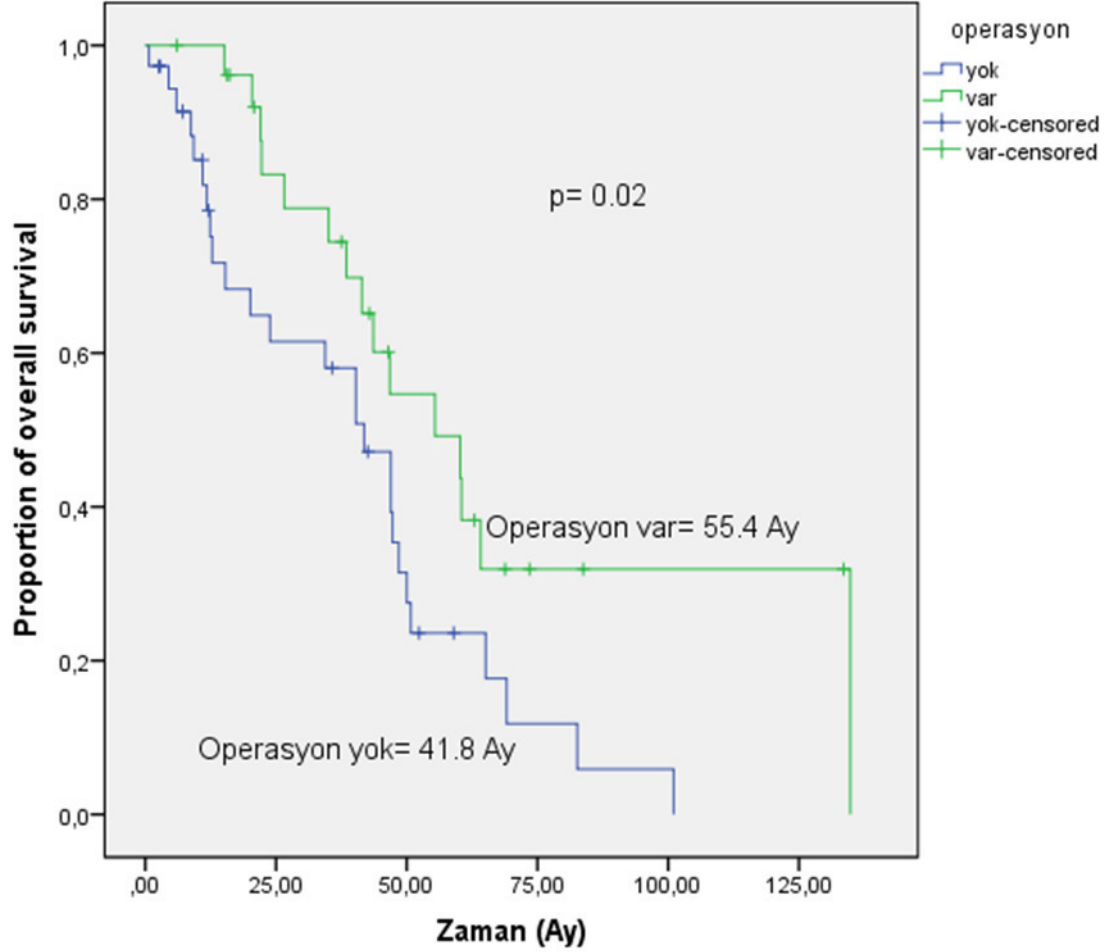


Şekil 9- Operasyon/Genel sağ kalım grafiği

Hormon reseptör pozitif, HER 2 negatif olan 64 hasta mevcuttu. Bu gruptaki hastaların alt grup analizlerinde; PTR yapılan hastaların sağ kalımı 55,4 ay, ST alan grubun ise 41,8 ay olarak saptandı.

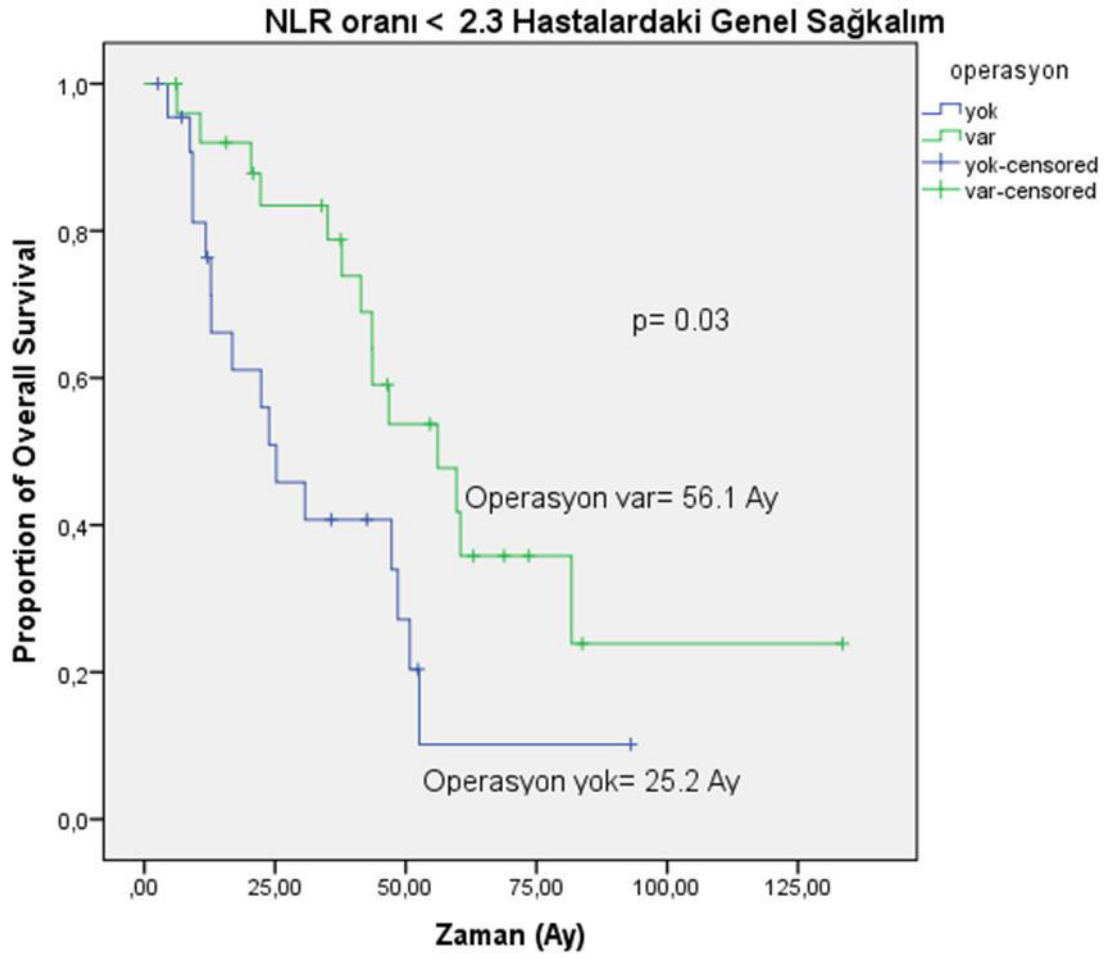
Hormon reseptör pozitif, HER2 negatif olan hastaların alt grup analizi sonucunda, bu hastalardan PTR grubundakilerin sağ kalımları, ST grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0,02).

### Hormon reseptörü pozitif ve HER2 negatif metastatik meme kanserli hastalarda genel sağ kalım



Şekil 10- HR pozitif, HER2 negatif hastalar/ Genel sağ kalım grafiği

Tüm hastaların NLR'leri değerlendirildiğinde, NLR için median değer 2,3 olduğu görüldü. NLR<2,3 olan hastaların alt grup analizinde; PTR grubunda genel sağ kalım 56,1 ay, ST grubunda ise 25,2 ay olarak görüldü. Bu iki alt grup arasında sağ kalım, PTR lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0,03).



*Şekil 11- NLR/ operasyon grupları sağ kalım grafiği*

Univariate cox regresyon analizinde genel sağ kalım ile: yaş, menopoz durumu, operasyon durumu ve metastaz durumu arasında anlamlı ilişki saptanamazken; hormon reseptör durumu ve nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,006).

Multivariate analizde NLR ve hormon reseptör durumu istatistiksel anlamlılığını korudu (p= 0.009).

## TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen 117 hastanın verileri incelendiğinde ortalama sağ kalım 47,7 ay olarak saptandı. Median sağ kalım ise 41,1 ay olarak görüldü. PTR yapılan grupta sağ kalım (43,5 ay), ST alan gruptaki sağ kalımdan (30,7 ay) daha uzun saptandı. Her ne kadar PTR grubundaki sağ kalım, ST grubundan uzun olsa da, iki grup arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p:0,054). Fakat alt grup analizlerinde; HR+, HER2 negatif meme kanseri olan hastalara PTR yapılmasının sağ kalıma anlamlı katkısı olduğu görüldü (p:0,02).

Çalışmamızda ayrıca, hastaların tedavi öncesi ilk başvurularında alınan hemogram değerlerindeki nötrofil ve lenfosit sayıları, Nötrofil/Lenfosit oranları da her hasta için hesaplanarak kaydedilmiştir. NLR ile sağ kalım arasındaki ilişki irdelendi. NLR için median değer 2,3 olarak hesaplandı. NLR<2,3 olan hastalarda; PTR yapılan grubun sağ kalımı (56,1 ay), ST alan grubunkine (25,2 ay) oranla daha yüksek bulunmuştur (p:0,03). Genel sağ kalımla; yaş, menopoz, operasyon durumu, metastaz bölgeleri ilişkili saptanmazken, hormon reseptör durumu ve NLR istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (p:0,006).

Metastatik meme kanserinin tedavisinde; PTR ardından ST verilmesi ile sadece ST verilmesinin sağ kalım üzerindeki etkilerini karşılaştıran çok sayıda retrospektif ve yakın zamanlı sonuçları yayınlanmış iki prospektif çalışma vardır.

Rapiti ve ark.'nın metastatik meme kanserinde primer tümör rezeksiyonunun öneminin vurgulanması konusunda öneme sahip, bu konuya tekrar dikkatleri toplayan 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında; 1977-1996 yılları arasında tanı ve tedavi alan 300 metastatik meme kanserli hasta değerlendirilmiştir. Metastatik meme kanserli hastalarda primer tümör rezeksiyonu yapılmasının, kanser nedenli ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, sadece kemik metastazı olan hastalarda primer tümör cerrahisi yapılmasının sağ kalıma istatistiksel olarak anlamlı katkısı olduğu gösterilmiştir (220).

Lang ve ark. 74,2 aylık sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında PTR grubu hastaların toplam sağ kalımlarını daha uzun bulmuşlardır. PTR grubundaki hastaların daha yüksek oranda radyoterapi aldığını ve aradaki farkın oluşmasında radyoterapinin de bir faktör olabileceğini vurgulamışlardır (221).

Blanchard ve ark.'nın çalışmasında 395 Evre 4 meme kanserli hasta sağ kalım açısından incelenmiş; definitif cerrahi uygulanan hastalarda, uygulanmayanlara oranla daha uzun sağ kalım gösterilmiştir ( $p<0,0001$ ). Ayrıca multivariate analizlerinde; cerrahi tedavi, yaş, cinsiyet, hormon reseptörü durumu, metastaz alanı sayısı, viseral organ metastazı sağ kalımla ilişkili bağımsız faktörler olarak görülmüştür ( $p:0,006$ ) (222).

Tanı anında metastatik olan 728 hastanın sonuçlarını retrospektif olarak araştıran Ruiterkamp ve ark. ; primer tümör için opere olan hastaların median sağ kalımlarını, olmayanlarla karşılaştırmış 31 ay ve 14 ay olarak opere olanlar lehine istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. 5 yıllık sağ kalım oranları da %24,5 ve %13,1 olarak opere olanlarda daha yüksek görülmüştür. Ayrıca yapılan analizlerde; yaş, tümör boyutu, metastaz yerinin sayısı, metastaz lokalizasyonu, ek hastalık bulunup bulunmadığı da çalışmada sağ kalımla ilişkili bulunmuştur. Fakat bu çalışmada tümör karakteristiği olarak reseptör durumları araştırılmamıştır (223).

Babiera ve ark.'nın retrospektif çalışmasında; tek saha metastazı ve HER2 gen mutasyonu negatif olan hastaların opere edilmesiyle istatistiksel olarak sağ kalımda anlamlı fark görülmesi de, daha uzun sağ kalım trendi yakalandığı ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda HR+, HER2 negatif metastatik meme kanseri hastalarının opere edilmesinin sağ kalıma anlamlı şekilde katkı yaptığı görülmektedir ( $p:0,02$ ). Bu çalışma; primer tümör rezeksiyonunun artmış metastaz progresyonsuz sağ kalımla ilişkili olduğunu göstermiştir (224).

Gnerlich ve ark.'nın 1988-2003 yılları arasını kapsayan 9734 metastatik meme kanserli hastayı inceleyen retrospektif çalışmasında; cerrahi uygulanan hastalarda sağ kalım, uygulanmayan hastalara göre daha iyi bulunmuştur. Bu çalışmada da Babiera çalışmasına benzer şekilde cerrahi uygulanan grupta uygulanmayan gruba oranla %37 daha az ölüm saptandığı görülmektedir (225).

Metastaz sahasının sağ kalımla ilişkisini araştıran Fields ve ark'nın çalışmasında ise metastatik meme kanserli hastalarda primer tümör rezeksiyonunun sadece kemik metastazı olanlarda değil diğer sahalara da metastazı olan hastalarda da ölüm görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Bizim alışmamızda ise metastaz sahasının genel sağ kalımla ilişkisi saptanmamıştır (226).

2010 yılında yayınlanan, tanı anında metastatik meme kanseri saptanan 157 hastayı inceleyen retrospektif çalışmalarında Leung ve ark.; zıt görüş bildirerek, PTR'nin sağ kalımda etkisinin olmadığını, çalışmaya dahil edilmiş metastatik meme kanserli hastalarda sağ kalımı artıran tek faktörün kemoterapi olduğunu multivariate analizlerin sonuçlarıyla rapor etmişlerdir (227).

Metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde, PTR'nin ST ile karşılaştırılmasında önemli bir çalışma da Badwe ve ark.'nın 2015 yılında sonuçlarını yayınladıkları prospektif randomize kontrollü çalışmadır. 2005-2013 yılları arasında metastatik meme kanseri nedeniyle başvuran toplam 350 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve genel sağ kalımları açısından incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda PTR yapılan ve ST alan hastalar arasında genel sağ kalımda fark saptanmadığı rapor edilmiştir. Dahası; alt grup analizlerinde menopoz durumunun, metastaz alanlarının, östrojen ve progesteron reseptör veya HER2 reseptör durumunun genel sağ kalım üzerinde anlamlı fark yaratmadığı belirtilmiştir.

Fakat bu çalışmada sonuçları etkileyen önemli faktörler bulunmaktadır. Hastalar; bizim çalışmamızın tam aksine, çalışmaya dahil edilmeden önce kemoterapiye alınmış ve yanıt vermiş metastatik meme kanserli olan hastalardan seçilmiş daha sonra randomize edilmiştir. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen 350 hastanın 107'sinde (%31) HER2 reseptör pozitif hastalık olmasına rağmen, bu hastaların sadece %8'i finansal kısıtlamalar nedeni HER2 reseptör hedefli tedavi alabilmiştir. Tedavi etkinliği ve sağ kalım üzerine önemli etki yapabilecek bu faktörlerin varlığı, sağ kalım sonuçları karşılaştırılırken akılda bulundurulmalıdır (228).

İlk sonuçları 2016 yılında yayınlanan, 2018'de ise 5 yıllık takip sonuçları rapor edilen multisentrik, faz III, randomize kontrollü MF07-01 adlı çalışmalarında Soran ve ark. , 2007-2012 yılları arasında çalışmaya dahil edilen 274 metastatik

meme kanserli hastayı lokorejyonel tedavinin ardından sistemik tedavi alan ve sadece sistemik tedavi alan olmak üzere iki gruba randomize etmiş ve seçilen tedavileri genel sağ kalıma etkileri açısından değerlendirmiştir.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde; seçilen hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce herhangi bir ön tedavi almamışlardır. Soran ve ark.'nın 5 yıllık takip sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında; istatistiksel olarak anlamlı fark olacak şekilde LRT yapılan grupta %41,6, ST alan grupta %24,2 hastanın sağ olduğu rapor edilmiştir. LRT grubunda, ST grubuna oranla ölüm riski %34 daha düşük bulunmuştur. Ayrıca bizim çalışmamızla benzer olarak; alt grup analizinde HR+, HER2 negatif, sadece kemik metastazı olan ve 55 yaş altı hastalarda genel sağ kalım, LRT yapılan grupta ST alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Sadece kemik metastazı bulunan LRT grubundaki hastalarda, ST grubundakilere göre 14 ay daha uzun sağ kalım saptanmıştır (229).

Çalışmamız; literatür incelendiğinde metastatik meme kanserli hastalarda primer tümör rezeksiyonunun sağ kalıma etkisini ve NLR'nin prediktif önemini değerlendiren ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. NLR < 2,3 olan hasta grubunda PTR yapılan hastalarda genel sağ kalım 56,1 ay, ST alan hastalarda ise 25,2 ay olarak saptanmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (p:0,03).

NLR'nin diğer kanserlere benzer şekilde meme kanserinde de prognostik bir değer olabileceğini gösteren ve son dönemde sayılarında artış görülen birçok çalışma mevcuttur. NLR ve meme kanserindeki yeri üzerine yapılan birçok çalışma; metastatik meme kanserli gruptaki değerini spesifik olarak incelememiştir. Bizim çalışmamız literatürdeki çalışmalardan, spesifik olarak sadece metastatik meme kanserli hastalarda NLR'nin prognostik değerinin incelenmesi nedeniyle ayrılmaktadır.

Ethier ve ark.'nın 2017 yılında sonuçlarını yayınladıkları sistematik derleme ve meta-analizde, meme kanserinde NLR'nin prognostik rolü araştırılmış ve median değeri NLR>3'ün üstünde olan erken evre veya metastatik meme kanseri hastalarında sağ kalım ve hastalısız sağ kalımın daha kötü olduğu görülmüştür. Yüksek NLR'nin genel sağ kalım ve DFS'de negatif etkisi gösterilmiş ve NLR kolay ulaşılabilir bir prognostik marker olarak belirtilmiştir (230).

Takuwa ve ark.'nın 2018 yılında sonucunu yayınladıkları retrospektif çalışmalarında; 171 metastatik meme kanserli hastanın sonuçları incelenmiş, yüksek NLR'nin bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (231).

2017 yılında yayınlanan, 18 çalışmanın sonuçlarını inceleyen meta analizlerinde Liu ve ark. meme kanserli hastalarda tedavi öncesinde elde edilen NLR değerinin prognostik değerini araştırmışlar ve yüksek NLR'nin meme kanserli hastalarda kötü prognozla korele olduğunu göstermişlerdir (232).

Chen ve ark. 2015 yılında sonuçlarını yayınladıkları meta analizde 4293 meme kanserli hastanın sonuçlarını değerlendirilmiş; NLR ile OS, DFS, RFS ve CSS arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, yüksek NLR'nin güçlü bir negatif prediktör olarak görülmesi önerilmiştir (233).

Nozomi ve ark. yaptığı; endokrin terapiye alınan 34 Evre 4 meme kanserli hastayı retrospektif olarak inceleyen yakın tarihli çalışma; düşük NLR'nin, tedavi başarısızlığı oranlarında azalma, progresyonsuz sağ kalım ve toplam sağ kalımda artma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Multivariate analizlerde tedaviye yanıtın ve düşük NLR'nin daha iyi bir prognoz için bağımsız faktörler olduğu gösterilmiş ve NLR'nin Evre 4 meme kanserinde endokrin tedaviye yanıtın prediktif markeri olarak kullanılabileceği önerilmiştir (234).

Basem Azad ve ark.'nın 2012 yılında yayınlanan, 2004-2006 yılları arasında tanı ve tedavi almış hastaların sonuçlarını inceledikleri gözlemsel çalışmalarında; tüm evrelerdeki meme kanserli hastalar NLR açısından incelenmiş ve  $NLR > 3,3$  olan hasta grubunun birinci ve beşinci yıl mortaliteleri en yüksek grup olduğu rapor edilmiştir.  $NLR < 1,8$  olan grup ise en düşük mortalite oranına sahip grupta yer almaktadır.  $NLR > 3,3$  olması mortalite için bağımsız bir prediktör olarak gösterilmiştir (235).

Çalışmamızın, bazı kısıtlamaları mevcuttur. Öncelikli olarak, retrospektif bir çalışma olması en önemli kısıtlamadır. Ayrıca tek merkezli olması da diğer önemli bir kısıtlayıcı faktördür. Retrospektif çalışmalarda karşılaşılabilecek birçok limit çalışmamıza da yansımaktadır. Adjuvan terapi rejimlerinin kayıtlarının düzenli olmaması, seçilen cerrahi yöntemin hangi sebeple seçilmiş olduğunun

kaydedilmemiş olması gibi faktörler mevcuttur. Son dönemde yapılan ve veri toplanması devam eden prospektif çalışmaların yaygınlaşp, tüm ülke çapında multisentrisite kazanması ile metastatik meme kanserinde primer tümör rezeksiyonunun önemi daha kesin şekilde anlaşılacaktır.

Çalışmamız; uzun zaman aralığında, denk sayıda çalışma gruplarının olması, multidisipliner tedavilerin izlenmiş olması, “Metastatik meme kanserinde cerrahinin yeri palyatiftir” bilgisinin sorgulanması, primer tümör rezeksiyonunun metastatik meme kanserinde sağ kalım üzerine etkisinin araştırılıp, uygun hasta seçimine katkı sağlamak için NLR'nin kullanılabileceğini öneren literatürdeki ilk çalışma olması açısından önemlidir.



## SONUÇLAR

Yaptığımız çalışma ile PTR yapılan metastatik meme kanserli hastaların sağ kalımlarının 43,5 ay, sadece ST alan grubun ise 30,7 ay olduğu görüldü.

PTR grubundaki sağ kalım ST grubuna göre daha uzun olsa da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,054).

HR pozitif, HER2 negatif hastalarda PTR yapılmasının sağ kalıma anlamlı katkı yaptığı görüldü (p:0,02).

Tedavi öncesi NLR<2,3 olan hastalara, PTR yapılmasının ST verilmesine göre daha uzun sağ kalımla ilişkili olduğu görüldü (p:0,03).

Genel sağ kalımla; yaş, menopoz, operasyon durumu ve metastaz bölgeleri arasında ilişki saptanmadı.

Elde ettiğimiz veriler ile seçilmiş metastatik meme kanserli hastalarda primer tümör rezeksiyonu yapılmasının sağ kalımı arttırabileceğini düşünmekteyiz. Metastatik hastalıkta tedavi yöntemi seçilirken; uzun sağ kalımla anlamlı ilişkisi olan düşük NLR'nin önemli bir kriter olarak kullanılabilmesi kanaatindeyiz.

Daha uzun takip süreleri olan, geniş katılımlı ve iyi dizayn edilmiş prospektif çalışmalar ile yapılacak ileri araştırmalar; PTR ve ST grubu arasındaki sağ kalım farklarının daha net değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Bu çalışmaların dizaynı ile NLR'nin bu hasta grubundaki prediktif değeri daha iyi anlaşılabilir.

Metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde primer tümör rezeksiyonunun sağ kalım üzerine etkisini araştıran ve tedavi öncesinde elde edilen nötrofil: lenfosit oranının prediktif değerini ölçen ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Türkiye Kanser Kontrol Planı 2013-2018, Meme Kanseri Taramaları.  
[http://kanser.gov.tr/Dosya/NCCP\\_2013-2018.pdf](http://kanser.gov.tr/Dosya/NCCP_2013-2018.pdf).
2. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016 [ İnternet]. Türkiye Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/13183,sy2016turkcepdf.pdf?0>.
3. Sant, M., Allemani, C. , Capocaccia Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int. J. Cancer*, 106: 416-422. doi:10.1002/ijc.11226.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7-30.
5. Mediget Teshome, *Surg Clin N Am* 98 (2018) 859–868.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 1.2012, Available from: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
7. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
8. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:471-76.
9. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869- 75.
10. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil- lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008; 395(1-2): 27–31.
11. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, et al. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1998;97:19-22.
12. Acanfora D, Gheorghide M, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001;142:167-73.
13. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophil- lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg On col* 2005, 91:181-4.
14. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002;20:361-5.
15. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.

16. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50(1):7-33.
17. Silva OE, Zurrída S. (Çeviri: V. Çelik). Meme kanseri uygulama kılavuzu. İstanbul: Elsevier Saunders; 2007:26-105.
18. Breasted JH, Ed. The Edwin Smith Surgical papyrus. Chicago, Illinois: The University Chicago Press, 1930; special edition, 1984.
19. Ariel IM. Breast cancer, a historic review: is the past prologue? In: Ariel IM, Cleary JB, Eds. *Breast Cancer Diagnosis and Treatment*. New York: McGraw-Hill, 1987. Pp. 3–26.
20. Lyons AS, Petrucelli RJ. *Medicine - An illustrated history*. New York: Harry N. Abrams Publishers, 1978. Pp. 294–317.
21. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hospital Reports*, Baltimore, 1894–95; 4:297–350.
22. Special Report: Treatment of primary breast cancer. *N Engl J Med* 1979; 301:340.
23. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320:8.
24. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, Saccozzi R, Del Vecchio M, Zucali R, et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26:671–3.
25. Ellis, H., G.L. Colborn, and J.E. Skandalakis, *Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures*. *Surg Clin North Am*, 1993. 73(4): p. 611-32.
26. Sabel, M.S., *Essentials of Breast Surgery: A Volume in the Surgical Foundations Series*. 2009: Elsevier Health Sciences.
27. Sadler, T.W., *Langman's Medical Embryology*. 2014: Lippincott Williams and Wilkins.
28. Okubo, M., et al., A case of breast cancer in the axillary tail of Spence - enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography for diagnostic differentiation and preoperative treatment decision. *World J Surg Oncol*, 2013. 11: p. 217.
29. Ellis, H., G.L. Colborn, and J.E. Skandalakis, *Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures*. *Surg Clin North Am*, 1993. 73(4): p. 611-32.
30. Pawlina, W. and M.H. Ross, *Histology: With Correlated Cell and Molecular Biology*. 2015: Lippincott Williams & Wilkins.

31. Doucet, S., et al., The secretion of areolar (Montgomery's) glands from lactating women elicits selective, unconditional responses in neonates. *PLoS One*, 2009. 4(10): p. e7579.
32. Kumar, V., A.K. Abbas, and J.C. Aster, *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2014: Elsevier Health Sciences.
33. Osanai, T., et al., Endoscopic resection of benign breast tumors: retromammary space approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2002. 12(2): p. 100-3.
34. Nakano, Y., et al., Importance of the retro-mammary space as a route of breast cancer metastasis. *Breast Cancer*, 2002. 9(3): p. 203-7.
35. THOMAIDIS, V., *Cutaneous Flaps in Head and Neck Reconstruction: From Anatomy to Surgery*. 2014: Springer Berlin Heidelberg. 379.
36. Onuigbo, W.I., Batson's theory of vertebral venous metastasis: a review. *Oncology*, 1975. 32(3-4): p. 145-50.
37. Rovere, G.Q., J.R. Benson, and M. Nava, *Oncoplastic and Reconstructive Surgery of the Breast*. 2010: CRC Press.
38. Rosen, P.P., *Rosen's Breast Pathology*. 2009: Wolters Kluwer Health.
39. Cameron, J.L. and A.M. Cameron, *Current Surgical Therapy*. 2013: Elsevier Health.
40. Hall, J.E., *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 2015: Elsevier - Health Sciences Division.
41. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
42. Türkiye Kanser İstatistikleri-2017 [ İnternet]. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu [http://kanser.gov.tr/Dosya/ca\\_istatistik/2014-RAPOR.\\_uzun.pdf](http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf).
43. Yarış F, Şahin MK, Dikici MF. Aile Hekimliğinde Meme Kanserlerine Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics* 2014;5(2):46-54.
44. Parkin, D.M., L. Boyd, and L.C. Walker, 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*, 2011. 105 Suppl 2: p. S77-81.
45. Sakorafas, G.H., E. Krespis, and G. Pavlakis, Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective. *Surg Oncol*, 2002. 10(4): p. 183-92.
46. Bast, R.C., et al., *Cancer Medicine E.5*. 2000: Decker.
47. Olson, J.S., *Bathsheba's breast : women, cancer, and history*. 2002, Baltimore: Johns Hopkins University Press.

48. Key, T.J., et al., Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer*, 2011. 105(5): p. 709-22.
49. Bernstein, L., et al., Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst*, 1994. 86(18): p. 1403-8.
50. Pujol, P., F. Galtier-Dereure, and J. Bringer, Obesity and breast cancer risk. *Hum Reprod*, 1997. 12 Suppl 1: p. 116-25.
51. Blackburn, G.L., et al., Diet and breast cancer. *J Womens Health (Larchmt)*, 2003. 12(2): p. 183-92.
52. Wynder, E.L., et al., Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst*, 1997. 89(11): p. 766-75.
53. Chlebowski, R.T., et al., Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, 2003. 289(24): p. 3243-53.
54. Rossouw, J.E., et al., Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002. 288(3): p. 321-33.
55. Goss, P.E. and S. Sierra, Current perspectives on radiation-induced breast cancer. *J Clin Oncol*, 1998. 16(1): p. 338-47.
56. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C., 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. 358(9).
57. Pharoah, P.D., et al., Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 1997. 71(5): p. 800-9.
58. Malone, K.E., et al., BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. *JAMA*, 1998. 279(12): p. 922-9.
59. Malone, K.E., et al., Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res*, 2006. 66(16): p. 8297-308.
60. Weiss, J.R., K.B. Moysich, and H. Swede, Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(1): p. 20-6.
61. Breast Cancer Risk Assessment Tool. <https://www.cancer.gov/bcrisktool/> .

62. Güllüoğlu BM. Meme hastalıklarına yaklaşım:—Meme kanseri için risk değerlendirmesi ve tarama stratejileri. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi 2008;12:9-17.
63. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Shairer C, Mulvihill JJ: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 81(24):1879-86, 1989.
64. 2004, Friedenon B. Assessing and managing breast cancer risk: clinical tools for advising patients. MedGenMed. ve 15., 6(1):8. Published 2004 Jan.
65. Zhou, W.B., et al., The influence of family history and histological stratification on breast cancer risk in women with benign breast disease: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol, 2011. 137(7): p. 1053-60.
66. Hartmann, L.C., et al., Atypical hyperplasia of the breast--risk assessment and management options. N Engl J Med, 2015. 372(1): p. 78-89.
67. Buckley, E., et al., Risk profile of breast cancer following atypical hyperplasia detected through organized screening. Breast, 2015. 24(3): p. 208-12.
68. McEvoy, M.P., et al., Breast Cancer Risk and Follow-up Recommendations for Young Women Diagnosed with Atypical Hyperplasia and Lobular Carcinoma In Situ (LCIS). Ann Surg Oncol, 2015. 22(10): p. 3346-9.
69. Boughey, J.C., et al., Evaluation of the Tyrer-Cuzick (International Breast Cancer Intervention Study) model for breast cancer risk prediction in women with atypical hyperplasia. J Clin Oncol, 2010. 28(22): p. 3591-6.
70. Afonso, N. and D. Bouwman, Lobular carcinoma in situ. Eur J Cancer Prev, 2008.17(4): p. 312-6.
71. Chuba, P.J., et al., Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. J Clin Oncol, 2005. 23(24): p. 5534-41.
72. Kapıcıbaşı EA. Çalışan Kadınlarda Meme Kanseri Tarama Davranışları Ve Sağlık İnançları. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2016:29-31.
73. Demirkazık FB. Yüksek Riskli Kadınlara Yaklaşım: Risk Nedir? Nasıl Hesaplanır? Yüksek Riskte Ne Yapılmalı? Türk Radyoloji Seminerleri 2014;2:206-16.
74. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. Ann Intern Med 2008;148:671-9.
75. ACR BI-RADS Atlas Fifth Edition. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/BIRADS-Poster.pdf> ( tarihi: 16.01.2018).

76. TC Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi, Dördüncü Basım, Damla Matbaası 2015:1:85-116.
77. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri 2015.  
<http://arsiv.adanasm.gov.tr/uploads/files/30062015.pdf> .
78. Hindle, W.H., Breast Care: A Clinical Guidebook for Women's Primary Health Care Providers. 2012: Springer New York.
79. Sinn, H.P. and H. Kreipe, A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. BreastCare (Basel), 2013. 8(2): p. 149-54.
80. Welch, H.G., S. Woloshin, and L.M. Schwartz, The sea of uncertainty surrounding ductal carcinoma in situ--the price of screening mammography. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(4): p. 228-9.
81. Virnig, B.A., et al., Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS). Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2009(185): p. 1-549.
82. Brunnicardi, F., et al., Schwartz's Principles of Surgery, 10th edition. 2014: McGraw-Hill Education.
83. Kerlikowske, K., Epidemiology of ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst Monogr, 2010. 2010(41): p. 139-41.
84. Zhang, Z.D., [Whole organ giant section histopathologic studies on breast cancer-- I. Multi-centric lesions]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 1991. 13(5): p. 356-8.
85. Tunon-de-Lara, C., et al., Analysis of 676 cases of ductal carcinoma in situ of the breast from 1971 to 1995: diagnosis and treatment--the experience of one institute. Am J Clin Oncol, 2001. 24: p. 531-6.
86. Wilkinson, J.B., et al., Twenty-year outcomes after breast-conserving surgery and definitive radiotherapy for mammographically detected ductal carcinoma in situ. Ann Surg Oncol, 2012. 19: p. 3785-91.
87. Lebeau, A., et al., [Invasive breast cancer: the current WHO classification].Pathologie, 2014. 35(1): p. 7-17.
88. Walker, R.A., The complexities of breast cancer desmoplasia. Breast Cancer Res,2001. 3(3): p. 143-5.
89. Tavassoli, F. and P. Devilee, World Health Organization Classification of Tumors, Tumors of the Breast and Female Genital Organs (2003). Lyon, France: IARC Press.

90. Linda, A., et al., Rare breast neoplasms: is there any peculiar feature on magnetic resonance mammography? *Radiol Med*, 2007. 112(6): p. 850-62.
91. Kuroda, H., et al., Immunophenotype of lymphocytic infiltration in medullary carcinoma of the breast. *Virchows Arch*, 2005. 446(1): p. 10-4.
92. Fong, M., et al., Inter- and intra-ethnic differences for female breast carcinoma incidence in the continental United States and in the state of Hawaii. *Breast Cancer Res Treat*, 2006. 97(1): p. 57-65.
93. Baretta, Z., et al., Resistance to trastuzumab in HER2-positive mucinous invasive ductal breast carcinoma. *Clin Breast Cancer*, 2013. 13(2): p. 156-8.
94. Varga, Z. and E. Mallon, Histology and immunophenotype of invasive lobular breast cancer. daily practice and pitfalls. *Breast Dis*, 2008. 30: p. 15-9.
95. Lee, J.-H., et al., Clinicopathological features of infiltrating lobular carcinomas comparing with infiltrating ductal carcinomas: a case control study. *World Journal of Surgical Oncology*, 2010. 8: p. 34-34.
96. Machado, A.B., et al., Central nervous system metastases from breast carcinoma. A clinical and laboratorial study in 47 patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 1998. 56(2): p. 188-92.
97. Harris, M., et al., A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer*, 1984. 50(1): p. 23-30.
98. Harake, M.D., A.J. Maxwell, and S.A. Sukumar, Primary and metastatic lobular carcinoma of the breast. *Clin Radiol*, 2001. 56(8): p. 621-30.
99. Rosen, P.P., et al., Immunohistochemical detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. A study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. *Cancer*, 1995. 75(6): p. 1320-6.
100. Wagner, T.D., et al., Pure tubular breast carcinoma: a 34 year study of outcomes. *Breast J*, 2008. 14(5): p. 512-3.
101. Javid, S.H., et al., Tubular carcinoma of the breast: results of a large contemporary series. *Am J Surg*, 2009. 197(5): p. 674-7.
102. Romano, A.M., et al., Tubular carcinoma of the breast: Institutional and SEER database analysis supporting a unique classification. *Breast Dis*, 2015. 35(2): p. 103-11.
103. Min, Y., et al., Tubular Carcinoma of the Breast: Clinicopathologic Features and Survival Outcome Compared with Ductal Carcinoma In Situ. *Journal of Breast Cancer*, 2013. 16(4): p. 404-409.

104. American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.
105. Margolase RG, Fisher B, Hortobagyi GN, Bloomer WD. Neoplasms of the breast. In: Holland, Frei, Bast, Kufe, Pollock, Weichselbaum (eds), Cancer Medicine. Ed 5, 1733-1822. B.C Decker Inc, Canada 2000.
106. Thor AD, Jeruss JS. Prognostic and predictive markers in breast cancer. In: Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM (eds), Text Book of Breast Cancer. Ed 2,63-84. Martin Dunitz United, Kingdom 2001.
107. Coşkun HŞ. Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji Özel Dergisi 5. Cilt 2. Sayı Meme Kanseri Özel Sayısı 2012.
108. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. Semin Surg Oncol 1989; 5(2): 102-10.
109. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, Vana J, Murphy GP. Breast cancer in the medial half; results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. Cancer 1983; 51(8): 1333-8.
110. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. Cancer 1983; 52(9): 1551-7.
111. Elkin EB, Hudis C, Begg CB, Schrag D. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. Cancer 2005; 104(6): 1149-57.
112. Pegram MD, Casciato DA. Chapter 10: Breast Cancer. Casciato DA, Territo MC. Manual of Clinical Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2009. p.237-64.
113. Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. Cancer 2006; 106(4): 743-50.
114. Warwick J, Tabar L, Vitak B, Duffy SW. Timedependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. Cancer 2004; 100(7): 1331-6.
115. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Chapter106: Malignant tumors of the breast. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.p.
116. Berg JW, Hutter RVP. Breast Cancer. Cancer 1995; 75: 257-269.
117. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, et al. Lymphatic Mappingand Sentinel Lymph Node Biopsy. Breast J. 1999; 5:288-295.

118. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg*. 2001;67:513-519; discussion 519-521.
119. Dupont E, Cox C, Shivers S, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. *J Surg Res*. 2001;97:92-96.
120. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1988;339:941-946.
121. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg*. 2009;250:558-566.
122. Chagpar A, Martin RC 3rd, Chao C, et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139:614.
123. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel.
124. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg*. 2004;24.
125. Fisher B. Lumpectomy (segmental mastectomy and axillary dissection). In: Bland KI, Copeland EMI, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 1998:917.
126. Newman LA, Washington TA. New trends in breast conservation therapy. *Surg Clin North Am*. 2003;83:841-883.
127. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA*. 1991;265:391-395.
128. Bland KI, Chang HR. Modified radical mastectomy and total (simple) mastectomy. In: Bland KI, Copeland EMI, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 1998:881.
129. Simmons RM, Adamovich TL. Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am*. 2003;83:885-899.
130. Donegan WL. History of Breast Cancer in Breast Cancer DJ Winchester, DP Winchester, CA Hudis and L. Norton. Editors. DC Decker Inc. Ontario 2006, p.1-14.
131. Kalaycı G. “ Genel Cerrahi Cilt-1” 2002; 41:533-630.
132. McKierman J, Coyne J, Cahalane S. Histology of breast development in early life. *Arch Dis Child* 1988; 63:136-139.
133. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1444-1455.

134. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year followup of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-1232.211. Fyles AW, McCready DR, Manchul.
135. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, et al. Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? *Breast J*. 2001;7:131-137.
136. Bodmer A, Castiglione-Gertsch M. Role of hormonal manipulations in patients with hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47 Suppl 3: S28-37.
137. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(11): 2797-803.
138. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Onco.
139. Alanko A, Heinonen E, Scheinin T, Tolppanen EM, Vihko R. Significance of estrogen and progesterone receptors, disease-free interval, and site of first metastasis on survival of breast cancer patients. *Cancer* 1985; 56(7): 1696-700.
140. Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1: 776-86.
141. Sledge GW, Neuberger D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588-92.
142. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3950-7.
143. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every- 3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 non overexpressors: final results of Cancer a.
144. Wilking U, Skoog L, Elmberger G, Wilking N, Bergh J. HER2 gen amplification (HER2) and hormone receptor expression (ER/PR) in early and metastatic breast cancer (MBC) in the same patient. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Ann Meet Proc Part I 2007; 25(18S).
145. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(9): 714-27.

146. Schaefer NG, Pestalozzi BC, Knuth A, Renner C. Potential use of humanized antibodies in the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(7): 1065-74.
147. Tokunaga E, Oki E, Nishida K, Koga T, Egashira A, Morita M, et al. Trastuzumab and breast cancer: developments and current status. *Int J Clin Oncol* 2006; 11(3): 19-208.
148. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-82.
149. Hynes NE. Amplification and overexpression of the erbB-2 gene in human tumors: its involvement in tumor development, significance as a prognostic factor, and potential as a target for cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 1993; 4: 19-26.
150. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic diseases.
151. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized Phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line therapy.
152. Gori S, Colozza M, Mosconi AM, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline and taxane pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 36 -40.
153. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3246 -50.
154. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter Phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac toxicity.
155. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, et al. Results of two open-label, multicenter Phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 759 -69.
156. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783 -92.
157. Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2- targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009; 35(2): 121-36.

158. Guarneri V, Barbieri E, Dieci MV, Piacentini F, Conte P. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(Suppl 3): S62-6.
159. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil induced parenchymal injury. *J Leukoc Biol* 1997;61:647-53.1.
160. Tapper H. The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. *J Leukoc Biol* 1996;59:613-22.
161. Kuby J: Overview of the immune system. *Immunology* 3rd edition, W. H. Freeman and Company, New York. 1009, 3-24.
162. Abbas AK, Lichtman AH. Hümorale immün yanıtlar: B lenfosit aktivasyonu ve antikor üretimi Çeviri editörleri: Camcıoğlu Y, Deniz G. *Temel immünoloji: İmmün sistemin işlev ve bozuklukları. İstanbul Tıp Kitabevi, 2007:123-142.*
163. Doan T, Melvoid R, Visell S, waltenbaugh C. Lymphocyte activation. *İmmunology*. 2.edition. Series Editor Harvey RA Walter Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins. 2013:123-140.
164. Güc D. Kanserde İmmün Yanıt. *Türkiye Klinikleri J Hem Oncol*. 2009; 2(1): 74-8.
165. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5(4): 263-74.
166. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004; 21(2): 137-48.
167. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002; 3(11): 991-8.
168. Nature Reviews Cancer elimination.
169. Buckland J. Tumour Immunology. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2: 813.
170. Smyth MJ, Crowe NY, Hayakawa Y, Takeda K, Yagita H, Godfrey DI. NKT cells-conductors of tumor immunity? *Curr Opin Immunol*. 2002; 14(2): 165-71.
171. Xu X, Fu XY, Plate J, Chong AS. IFN-gamma induces cell growth inhibition by Fas-mediated apoptosis: requirement of STAT1 protein for up-regulation of Fas and FasL expression. *Cancer Res*. 1998; 58(13): 2832-7.
172. Luster AD, Leder P. IP-10, a -C-X-C- chemokine, elicits a potent thymus-dependent anti-tumor response in vivo. *J Exp Med*. 1993; 178(3): 1057-65.
173. Gao Y, Yang W, Pan M, Scully E, Girardi M, Augenlicht LH, et al. Gamma delta T cells provide an early source of interferon gamma in tumor immunity. *J Exp Med* 2003; 198(3): 433-42.

174. Dunn GP, Bruce AT, Sheehan KC, Shankaran V, Uppaluri R, Bui JD, et al. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. *Nat Immunol.* 2005; 6(7): 722-9.
175. Yu P, Fu YX. Tumor-infiltrating T lymphocytes: friends or foes? *Lab Invest.* 2006; 86(3): 231-45.
176. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(11): 836-48.
177. Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol.* 2002; 3(11): 999-1005.
178. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer.* 2005; 93: 273-8.
179. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 1950-8.
180. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(10): 15-27.
181. Lee CC, Liu KJ, Huang TS. Tumor-Associated Macrophage: Its role in tumor angiogenesis. *J Cancer Mol.* 2006; 2(4): 135-40.
182. Gratchev A, Kzhyshkowska J, Köthe K, Muller-Moliniet I, Kannookadan S, Utikal J, et al. M $\phi$ 1 and M $\phi$ 2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. *Immunobiology.* 2006; 211(6-8): 473-86.
183. Otsuji M, Kimura Y, Aoe T, Okamoto Y, Saito T. Oxidative stress by tumor-derived macrophages suppresses the expression of CD3 zeta chain of T-cell receptor complex and antigen-specific T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93(23): 19-24.
184. Kusmartsev S, Gabrilovich DI. Role of immature myeloid cells in mechanisms of immune evasion in cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2006; 55(3): 237-45.
185. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2011; 13: 499-503.
186. D.C. McMillan, An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc.* 2008; 67(3): 257-262.
187. D.C. McMillan Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009; (12)3: 223-226.

188. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
189. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
190. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
191. Sin Don D, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation* 2000;107:1511-9.
192. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin Don D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
193. Kanoko M, *Oncology*, 2012;82:261-8.
194. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:55-60.
195. Mallappa S, Sinha A, Gupta S, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2013; 15(3): 323–328. doi: 10.1111/codi.12008.
196. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58(1): 15–23. doi: 10.1007/s00262-008-0516-3.
197. Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urology.* 2012; 79(5): 1085–91. doi: 10.1016.
198. An X, Ding PR, Li YH, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers.* 2010; 15(6): 516–22.
199. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, et al. Clinical variables for predicting metastatic renal cell carcinoma patients who might not benefit from cytoreductive nephrectomy: neutrophil-to-lymphocyte ratio and performance status. *Int J Clin Oncol.* 2014; 19(1): 139.
200. Négrier S, Escudier B, Gomez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol.* 2002; 13: 1460-8.

201. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88(1): 218–30.
202. Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *J Breast Cancer*. 2013; 16: 55–9. 0.
203. De Larco JE, Wuertz BR, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clinical Cancer Research*. 2004; 10(15): 4895-900.
204. Rodriguez PC, Ernstoff MS, Hernandez C, Atkins M, Zabaleta J, Sierra R, et al. Arginase I-producing myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma are a subpopulation of activated granulocytes. *Cancer research*. 2009; 69(4): 1553-60.
205. Müller I, Munder M, Kropf P, Hänsch GM. Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes: strange bedfellows or brothers in arms? *Trends in immunology*. 2009; 30(11): 522-30.
206. El-Hag A, Clark R. Immunosuppression by activated human neutrophils. Dependence on the myeloperoxidase system. *The Journal of Immunology*. 1987; 139(7): 2406-13.
207. Houghton AM. The paradox of tumor-associated neutrophils: fueling tumor growth with cytotoxic substances. *Cell cycle*. 2010; 9(9): 1732-7.
208. Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, Nordmark M, Lundbeck F, von der Maase H. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2009; 27(28): 4709-17.
209. Bekes EM, Schweighofer B, Kupriyanova TA, Zajac E, Ardi VC, Quigley JP, et al. Tumor-recruited neutrophils and neutrophil TIMP-free MMP-9 regulate coordinately the levels of tumor angiogenesis and efficiency of malignant cell intravasation. *The American j*.
210. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*. 2003; 6(4): 283-7.
211. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(1): 105–113.
212. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal ACA. *Cancer*. *J Clin*. 2015; 65: 87-108.
213. Leitch E, Chakrabarti M, Crozier J, McKee R, Anderson J, Horgan P, et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2007; 97(9): 1266.

214. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, Davoli C, et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas*. 2006; 32(1): 22-8.
215. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer research*. 2009; 69(13): 5383-91.
216. Ege H, Gertz MA, Markovic SN, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study. *British journal of haematology*. 2008; 141(6): 792-8.
217. Nieto Y, Nawaz S, Shpall EJ, Bearman SI, Murphy J, Jones RB. Long-term analysis and prospective validation of a prognostic model for patients with high-risk primary breast cancer receiving high-dose chemotherapy. *Clinical cancer research*. 2004; 10(8): 260.
218. Alexandrakis M, Passam F, Perisinakis K, Ganotakis E, Margantinis G, Kyriakou D, et al. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. *Respiratory medicine*. 2002; 96(8): 55.
219. Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE, Michel LV, Connors S, Oenick M, et al. VEGF, PF4 and PDGF are elevated in platelets of colorectal cancer patients. *Angiogenesis*. 2012; 15(2): 265-73.
220. Complete Excision of Primary Breast Tumor Improves Survival of Patients With Metastatic Breast Cancer at Diagnosis Elisabetta Rapiti, Helena M. Verkooijen, *J Clin Oncol* 24:2743-2749. © 2006 by American Society of Clinical Oncology.
221. Primary Tumor Extirpation in Breast Cancer Patients Who Present with Stage IV Disease is Associated with Improved Survival Julie E. Lang, MD, FACS<sup>1,5</sup>, Welela Tereffe, *Ann Surg Oncol* (2013) 20:1893–1899.
222. Association of Surgery With Improved Survival in Stage IV Breast Cancer Patients D. Kay Blanchard, MD, (*Ann Surg* 2008;247: 732–738).
223. Ruitkamp et al. *BMC Surgery* 2012, 12:5 <http://www.biomedcentral.com/1471-2482/12/5>  
SUBMIT: Systemic therapy with or without up front surgery of the primary tumor in breast cancer patients with distant metastases at initial presentation.
224. Gildy V. Babiera Effect of Primary Tumor Extirpation in Breast Cancer Patients Who Present With Stage IV Disease and an Intact Primary Tumor , *Annals of Surgical Oncology*, 13(6): 776)782 DOI: 10.1245/ASO.2006.03.033.
225. Jennifer Gnerlich, Surgical Removal of the Primary Tumor Increases Overall Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer: Analysis of the 1988–2003 SEER Data , *Annals of Surgical Oncology* 14(8):2187–2194 DOI: 10.1245/s10434-007-9438-0.

226. Ryan C. Fields, MD, Surgical Resection of the Primary Tumor is Associated with Increased Long-Term Survival in Patients with Stage IV Breast Cancer after Controlling for Site of Metastasis, *Annals of Su* 3345–3351 DOI: 10.1245/s1043.
227. Anna M. Leung, M.D. Effects of Surgical Excision on Survival of Patients with Stage IV Breast Cancer *Journal of Surgical Research* 161, 83–88 (2010) doi:10.1016/j.jss.2008.12.030.
228. Rajendra Badwe, Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial *Lancet Oncol* 2015; 16: 1380–88 Published Online September 10, 2015 <http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045>.
229. Atilla Soran, Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01 *Ann Surg Oncol* <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6494-6>.
230. Josee-Lyne Ethier Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis Ethier et al. *Breast Cancer Research* (2017) 19:2 DOI 10.1186/s13058-016-0794-1.
231. Low neutrophil-lymphocyte ratio correlates with extended survival in patients with metastatic breast cancer who achieved clinically complete response following multidisciplinary therapy: A retrospective study HARUKO TAKUWA, *ONCOLOGY LETTERS* 15: 6681-6687,.
232. Xu Liu, Prognostic role of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in breast cancer patients A meta-analysis *Medicine* (2017) 96:45(e8101) <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000008101>.
233. Jie Chen, Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer *FEBS Open Bio* 5 (2015) 502–507 <http://dx.doi.org/10.1016/j.fob.2015.05.003>.
234. Nozomi Iimori, Clinical Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Endocrine Therapy for Stage IV Breast Cancer, *in vivo* 32: 669-675 (2018) doi:10.21873/invivo.11292.
235. Basem Azab, MD Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Short- and Long-Term Mortality in Breast Cancer Patients *Ann Surg Oncol* (2012) 19:217–224 DOI 10.1245/s10434-011-1814-0.

## EKLER

### EK 1: Tez onay formu

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Metastatik Meme Kanseri Hastalarda Primer Tümör Rezeksiyonu ve Nötrofil/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerindeki Etkisi" 2018- 192
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü. ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Varlık Mah. Kazım Karabekir Cad. Muratpaşa /ANTALYA
	TELEFON	0242 2494400 - 4217
	FAKS	
	E-POSTA	etik.kurul.07@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Umut Rıza GÜNDÜZ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Genel Cerrahi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ ANTALYA SUAM		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>	
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Yöntem Karşılaştırma Çalışması				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
BELGE	Belge Adı			Açıklama		

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Aysel UYSAL

İmza:

*Aysel Uysal*  
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	<b>"Metastatik Meme Kanseri Hastalarda Primer Tümör Rezeksiyonu ve Nötrofil/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerindeki Etkisi" 2018- 192</b>		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
SİGORTA	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2/007	Tarih: 24/01/2019
Çalışma, 29.11.2018 tarih ve E. 206442 sayılı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun yazısı gereği tekrar incelenmiş olup, etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Aysel UYSAL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aysel UYSAL	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Yeşim ÇEKİN	Tıbbi Mikrobiyoloji	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz. Dr. Buket GÜNGÖR	Tıbbi Farmakoloji	Antalya İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa Deniz YILMAZ	KBB	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Uzm.Dr. İshak Abdurrahman İŞİK	Çocuk Gastroenteroloji	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Dr. Öğr. Üyesi Fatih SELVİ	Acil Tıp	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk KILIÇARSLAN	Ortopedi	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Shu. Rüstem Ali ÖZER	Sosyal Hizmetler	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müh. Yusuf YETKİN	Biyomedikal Müh.	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Uz.Dr.Mestan EMEK	Halk Sağlığı	Antalya İl Sağlık Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Ecz. Özlem BATU	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Mehmet ORAKÇI	Hukuk	Antalya İl Sağlık Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Aysel UYSAL  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

## ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı.....: Yaşar ÇÖPELCİ  
Doğum yeri ve tarihi: Antalya / 27.10.1988  
Uyruğu.....:Türkiye Cumhuriyeti  
Medeni durumu.....: Evli  
Askerlik durumu.....: Tecilli  
İletişim adresi.....: dryasarcopelci@gmail.com  
Yabancı dili.....:İngilizce

### II- Eğitimi (yeniden eskiye doğru)

SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Antalya  
DEÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, İzmir  
ESOGÜ Tıp Fakültesi, Eskişehir  
Metin Nuran Çakallıklı Anadolu Lisesi, Antalya  
Atatürk Ortaokulu, Antalya  
Gazi Mustafa Kemal Atatürk İlkokulu, Antalya

### III- Ünvanları (eskiden yeniye doğru)

Öğrenci  
Pratisyen Hekim  
Araştırma Görevlisi

### IV- Mesleki Deneyimi

Yozgat Yenifakılı İlçe Devlet Hastanesi'nde 2 yıl pratisyen hekimlik ve hastane başhekimliği

DEÜ ve Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 5 yıl genel cerrahi uzmanlık öğrenciliği

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Cerrahi Derneği  
European Society of Surgical Oncology

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

Early postoperative changes of sphingomyelins and ceramides after laparoscopic sleeve gastrectomy <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0917-z> Lipids in Health and Disease J

Bariatrik Cerrahinin Kan Glukoz Regülasyonu Üzerine Etkisi, Expo Health Congress Antalya 2016-Sözlü bildiri

Laparoskopik Kolesistektomi Sonrası Karaciğer Fonksiyon Testleri Ve İndirekt Bilirubin Yüksekliği, Expo Health Congress 2016- Sözlü bildiri

Multi Segment Karaciğer Yaralanmasına Konservatif Yaklaşım, Travma 2016 Kongresi-Sözlü bildiri

Nonpalpable Meme Lezyonlarının Tanısında Multidisipliner Yaklaşım-14.Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi-Sözlü bildiri

The Effect Of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy On Helicobacter Pylori Infection-5. Ulusal Ve 3. Akdeniz Obezite Ve Metabolik Hastalıklar Cerrahi Kongresi-Sözlü bildiri

İzole Sistik Kanal Kisti Olgu Sunumu: Todani Tıp 6 Olmalı Mı?- 13. Türk Hepatopankreatobilier Cerrahi Kongresi-Poster bildiri

Zorlu Bir Vaka: Kolesistokolik Fistül- 13. Türk Hepatopankreatobilier Cerrahi Kongresi-Poster bildiri

Colonoscopy Findings İn Patients Who Have Positive Fecal Occult Blood Test For Colorectal Cancer Screening Turk J Colorectal Dis 2018;28:27-30

Laparoskopik Sleeve Gastrektominin Obez Hastalarda Karaciğer Fonksiyon Testleri Ve Kolestaz Enzimleri Üzerine Etkisi-Sözlü bildiri

Sleeve Gastrektomiye Doğru Yapılıyor Muyuz? Resleeve Gastrektomi Yapılan Bir Olgu Sunumu- Sözlü bildiri

Spontan Rüptüre Direkt İnguinal Herni Ve İnce Barsak Mezo Ayrışması- Poster bildiri

Nadir Adli Vakalar: Kokain İçerikli Vücut Paket Sendromlu İki Olgu- Poster bildiri

Literatürde İlk; Sleeve Gastrektomi Sonrası İntraabdominal Abse Etkeni: Rothia Mucilaginosa- Poster bildiri

## **VII- Bilimsel Etkinlikleri**

## **VIII- Diğer Bilgiler**

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

- 16. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi 2019
- 15. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi 2017
- 21. Ulusal Cerrahi Kongresi 2018
- 20. Ulusal Cerrahi Kongresi 2016
- 11. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi 2017
- EXPO International Health Congress 2017
- 14. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi 2017