



**T.C. İSTANBUL T CARET
ÜNİVERSİTESİ**

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ
ÖNCESİ UYGULANAN KEMOTERAPİ CEVABINI
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN LOJİSTİK REGRESYON VE
ROC ANALİZİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Atilla BOZDOĞAN

**Danışman
Prof. Dr. Özlem DENİZ BAŞAR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
İSTATİSTİK ANABİLİM DALI
İSTANBUL-2024**

KABUL VE ONAY SAYFASI

Atilla BOZDOĞAN tarafından hazırlanan “Lokal İleri Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi Öncesi Uygulanan Kemoterapi Cevabını Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon ve ROC Analizi ile Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması 06/02/2024 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri önünde başarı ile savunularak, İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İstatistik Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. Özlem DENİZ BAŞAR
İstanbul Ticaret Üniversitesi

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Seda BAĞDATLI KALKAN
İstanbul Ticaret Üniversitesi

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Selay GİRAY YAKUT
Marmara Üniversitesi

Onay Tarihi : 20.02.2024

İstanbul Ticaret Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsünün 20.02.2024 tarih ve 2024/410 numaralı Yönetim Kurulu Kararının 5. maddesi gereğince, ders yüklerini ve tez yükümlülüğünü yerine getirdiği belirlenen “Atilla BOZDOĞAN” adlı öğrencinin mezun olmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Doğan KAYA
Enstitü Müdürü

AKADEMİK VE ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

İstanbul Ticaret Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

20.02.2024

Atilla BOZDOĞAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
ÇİZELGELER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	3
3. MEME KANSERİ.....	6
3.1. Memenin Anatomisi.....	6
3.2. Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	7
3.3. Meme Kanseri Risk Faktörleri.....	7
3.4. Meme Kanseri Histopatolojisi.....	8
3.4.1. Noninvaziv meme kanseri.....	8
3.4.2. İnvaziv meme kanseri.....	9
3.5. Meme Kanserinde Evreleme.....	10
3.6. Meme Kanserinde Moleküler Alt Gruplar.....	11
3.7. Meme Kanserinde Tedaviler.....	12
3.7.1. Cerrahi tedaviler.....	12
3.7.2. Neoadjuvan kemoterapi.....	13
3.7.3. Adjuvan kemoterapi.....	14
3.7.4. Adjuvan radyoterapi.....	15
3.7.5. Endokrin tedavi.....	15
4. LOJİSTİK REGRESYON VE ROC EĞRİSİ ANALİZİ.....	16
4.1. Lojistik Regresyonda Kavramsal Çerçeve.....	16
4.2. Odds Oranı.....	18
4.3. Lojistik Regresyon Önemlilik Analiz Testleri.....	19
4.3.1. Olabilirlik oranı testi.....	20
4.3.2. Wald testi.....	20
4.3.3. Skor testi.....	21
4.4. Regresyon Modeli Uyum İyiliği.....	21
4.5. ROC Eğrisi Analizi ve Kavramları.....	22
4.5.1. Duyarlılık.....	23
4.5.2. Özgüllük.....	23
4.5.3. Pozitif tahmini değer.....	24
4.5.4. Negatif tahmini değer.....	24
4.5.5. Yanlış negatiflik oranı.....	24
4.5.6. Yanlış pozitif oranı.....	24
4.5.7. Doğru tanı oranı.....	24
4.5.8. ROC eğrisi.....	25
4.5.9. ROC eğrisi altında kalan alan.....	26
4.5.10. Optimum kesim noktasının belirlenmesi.....	27
5. UYGULAMA.....	29
5.1. Uygulamanın Amacı.....	29
5.2. Araştırma Anakütlesi.....	29
5.3. Veriler ve Değişkenler.....	30

5.4. İstatistiksel Analiz Yöntemi.....	31
5.5. Bulgular	31
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	56
EKLER	62
Ek A. Kurum İzin Belgesi.....	62
ÖZGEÇMİŞ.....	63



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ ÖNCESİ UYGULANAN KEMOTERAPİ CEVABINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN LOJİSTİK REGRESYON VE ROC ANALİZİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Atilla BOZDOĞAN

İstanbul Ticaret Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
İstatistik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Özlem DENİZ BAŞAR

2024, 65 sayfa

Günümüzde lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi (NAK) standart bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. NAK, meme koruyucu cerrahi tedavisini mümkün hale getirmek, hastayı gereksiz aksiller lenf nodu diseksiyonundan korumak ve hasta prognozunu iyileştirmek için uygulanmaktadır. NAK sonrası patolojik tam yanıt sağlanması hastalarda nüks riskini azaltmaktadır.

Bu araştırmada, lokal ileri meme kanserinde NAK yanıtına etki eden moleküler ve klinikopatolojik bağımsız faktörlerin lojistik regresyon ve ROC eğrisi yöntemleri kullanılarak belirlenmesi amaçlanmıştır. Araştırmaya Ocak 2018 ile Temmuz 2023 tarihleri arasında lokal ileri meme kanseri tanısı alan 507 kadın hasta verisi dahil edildi. Araştırmada patolojik tam yanıtı etki eden en önemli bağımsız değişkenlerin meme kanseri moleküler alt tipleri, klinik tümör evresi, östrojen reseptörü ve HER2 pozitifliği olduğu belirlendi. Bu araştırma ile luminal HER2 negatif tümörlerde neoadjuvan kemoterapiden en iyi fayda görecektir hasta grubu için Ki-67 proliferasyon indeksi sınırının %40 ve üzeri olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri meme kanseri, patolojik tam yanıt, meme kanseri moleküler alt grup.

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

EVALUATION OF FACTORS AFFECTING CHEMOTHERAPY RESPONSE TO PRE-SURGICAL CHEMOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER BY LOGISTIC REGRESSION AND ROC ANALYSIS

Atilla BOZDOĞAN

**Istanbul Ticaret University
Graduate School of Applied and Natural Sciences
Department of Statistics**

Supervisor: Prof. Dr. Özlem DENİZ BAŞAR
2024, 65 pages

Neoadjuvant chemotherapy (NAC) has become a standard treatment in locally advanced breast cancer. NAC is performed to make breast-conserving surgery possible, to protect from axillary lymph node dissection, and to improve the patient's overall survival. Pathological complete response after NAC reduces the risk of recurrence in patients.

This study aimed to determine the molecular and clinicopathological factors affecting the NAC response in locally advanced breast cancer. We used logistic regression and ROC curve methods for detecting the independent factors. Between January 2018 and July 2023, 507 female patients with locally advanced breast cancer were included in the study. It was determined that the most important independent factors affecting the pathological complete response were breast cancer molecular subtypes, clinical tumor stage, estrogen receptor and HER2 positivity. In the luminal HER2 negative group, whom will benefit most from neoadjuvant chemotherapy is that the group with a Ki-67 proliferation index of 40% and above.

Keywords: Neoadjuvant chemotherapy, locally advanced breast cancer, pathologic complete response, breast cancer molecular subgroup.

TEŞEKKÜR

Danışmanım Prof. Dr. Özlem DENİZ BAŞAR'a yüksek lisans tez sürecime bulunduğu katkılar için teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Münevver TURANLI, Prof. Dr. Ünal Halit ÖZDEN ve Doç. Dr. Seda BAĞDATLI KALKAN'a teşekkür ediyorum.

Tezimin tüm süreçlerinde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen meme cerrahisinin duayenleri olan Prof. Dr. Mahmut E. MÜSLÜMANOĞLU'na, Prof. Dr. Neslihan CABIOĞLU'na, Prof. Dr. Mustafa TÜKENMEZ'e, Prof. Dr. Beyza ÖZÇINAR'a ve Doç. Dr. Selman EMİROĞLU'na teşekkür ederim.

Tezin moleküler bulgularının yorumlanmasında katkı sağlayan Genetik Uzmanı Asmaa ABUAİSHA'ya, araştırma verilerinin tıbbi dokümantasyonunda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Fatma SEZEN ve Esra ÖZTÜRKAN'a teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında olduğu gibi tezimin bütün süreçlerinde bana sabırla destek olan sevgili eşim Türkan BOZDOĞAN ve sevgili çocuklarımız Abdullah Vahit ile Berfin Beyza BOZDOĞAN'a teşekkür ederim.

Atilla BOZDOĞAN
İSTANBUL, 2024

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 4.1. Lojistik regresyon eğrisi.....	17
Şekil 4.1. ROC eğrisi.....	25
Şekil 4.2. ROC eğrisi altında kalan alan(AUC)	27
Şekil 4.3. En yüksek doğruluk veren kesim(cut-off) noktasını belirleyen ROC eğrisi.....	28
Şekil 5.1. Tüm değişkenlerle NAK patolojik tam yanıtı için kurulan modelin ROC eğrisi.....	37
Şekil 5.2. Lüминаl HER2 negatif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıtı için kurulan modelin ROC eğrisi.....	42
Şekil 5.3. HER2 pozitif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan modelin ROC eğrisi.....	47
Şekil 5.4. Üçlü negatif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan modelin ROC eğrisi.....	51

ÇİZELGELER

	Sayfa
Çizelge 3.1. Diğer özel tip meme karsinomları	9
Çizelge 3.2. Meme kanseri TNM sınıflaması.....	10
Çizelge 4.1. Bir tanı testini değerlendirirken altın standart tarafından hatasız olarak değerlendirilen hastalık durumu örneği.....	23
Çizelge 5.1. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri	32
Çizelge 5.2. Meme kanseri moleküler sınıflamasına göre hasta dağılımı	33
Çizelge 5.3. NAK sonrası patolojik yanıt oranları	34
Çizelge 5.4. Moleküler sınıflamasına göre NAK patolojik yanıt oranları	34
Çizelge 5.5. Tüm değişkenlerle NAK patolojik tam yanıt için kurulan logit model sonuçları	35
Çizelge 5.6. Tüm değişkenlerle NAK patolojik tam yanıt için kurulan logit modelin sınıflama tablosu	36
Çizelge 5.7. Lüминаl HER2 negatif moleküler alt grup hasta demografik ve klinikopatolojik özellikleri	38
Çizelge 5.8. Lüминаl HER2 negatif grupta NAK sonrası patolojik yanıt oranları	39
Çizelge 5.9. Lüминаl HER2 negatif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan logit model sonuçları.....	40
Çizelge 5.10. Lüминаl HER2 negatif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan logit modelin sınıflama tablosu.....	41
Çizelge 5.12. HER2 pozitif grupta NAK sonrası patolojik yanıt oranları	44
Çizelge 5.13. HER2 pozitif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan logit model sonuçları.....	45
Çizelge 5.14. HER2 pozitif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan logit modelin sınıflama tablosu.....	46
Çizelge 5.15. Üçlü negatif moleküler alt grup hasta demografik ve klinikopatolojik özellikleri	47
Çizelge 5.16. Üçlü negatif moleküler alt grupta NAK sonrası patolojik yanıt oranları.....	49
Çizelge 5.17. Üçlü negatif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan logit model sonuçları.....	50
Çizelge 5.18. Üçlü negatif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan logit modelin sınıflama tablosu.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC	Adriamycin and Cyclophosphamide
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AUC	Area Under The Curve
BRCA	Breast Cancer Susceptibility
DKİS	Duktal Karsinoma İn-Situ
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
EKK	En Küçük Kareler
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hormon Reseptörü
IBM	International Business Machines
İMD	İstanbul Meme Derneği
LKİS	Lobüler Karsinoma İn-Situ
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
NAK	Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NY	New York
OR	Odds Ratio
ÖR	Östrojen Reseptörü
PR	Progesteron Reseptörü
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
ROC	Receiver Operating Characteristic
Sd	Serbeslik Derecesi
TMHDF	Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu
USA	United States of America

1. GİRİŞ

Kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseridir. Meme kanseri kadınlarda kanserden ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Klinik evre 2B ve üzeri meme kanserleri lokal ileri meme kanseri olarak tanımlanmaktadır. Lokal ileri meme kanserinde kemoterapi, cerrahi, radyoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik özel tedaviler kullanılmaktadır. Lokal ileri hastalıkta kemoterapi adjuvan verilebileceği gibi neoadjuvan olarak da verilmektedir (Urakçı vd., 2023).

Son yirmi yılda, meme kanseri için yeni terapötik kemoterapi ajanlarının sayısı çok artmıştır. Sistemik ajanların kullanımındaki bu büyüme beraberinde neoadjuvan kemoterapi (NAK) kullanımı da önemli ölçüde arttırmıştır. NAK, cerrahiye uygun olmayan meme kanserini cerrahi tedaviye uygun hale getirmek, meme koruyucu cerrahi tedavisini mümkün hale getirmek, hastayı gereksiz aksiller cerrahiden korumak ve hasta prognozunu iyileştirmek amaçlı uygulanmaktadır (Sener vd., 2019).

NAK, günümüzde lokal ileri evre meme kanserinde standart bir tedavi haline gelmiştir. Neoadjuvan tedaviden sonra rezidüel kanser yükü, hastalıksız ve genel sağkalım için güçlü bir prognostik faktördür (Symmans vd., 2007). NAK sonrası patolojik tam yanıtın sağlanmasıyla hastalara önemli ölçüde bir sağkalım avantajı sağlanmaktadır (Minckwitz vd., 2012). NAK sonrası patolojik tam yanıt alınamayan hastalarda nüks riski daha yüksektir (Morrow ve Khan, 2020).

NAK sonrası patolojik tam yanıtı ön görmede hormon reseptörleri, insan epidermal büyüme faktörü reseptör-2 (HER2) durumu, histolojik grade, Ki-67 proliferasyon indeksi, tümör boyutu, yaş ve bazı laboratuvar ölçümleri gibi klinikopatolojik parametreler kullanılabilir. Araştırmalarda meme kanseri moleküler at gruplar ile NAK sonrası patolojik tam yanıt arasında bağımsız bir ilişki varlığı olduğu saptanmıştır. Östrojen reseptörü negatif (ÖR) tümörler için yaklaşık %30, HER2 pozitif için %40 ve ÖR pozitif tümörler için de %10 civarında patolojik tam yanıtın sağlandığı bilinmektedir Patolojik tam yanıtı ulaşmak, NAK tedavisi için en önemli nihai hedeftir. Meme kanserinde hedefe yönelik yeni sistemik tedavi ajanları geliştirildikçe patolojik tam yanıt oranlarının artması beklenmektedir (Gianni vd., 2011; Houssami vd., 2012). NAK sonrası tam yanıt sağlanan hastalar için cerrahi

işlemin yapılmaması seçeneğinin güvenli ve uygulanabilir olup olmadığını belirlemek için çeşitli prospektif klinik çalışmalar devam etmektedir (Kuerer vd., 2018; Kim vd., 2021). Bu araştırmada, lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi yanıtına etki eden moleküler ve klinikopatolojik bağımsız faktörlerin lojistik regresyon ve ROC eğrisi yöntemleri kullanılarak belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. LİTERATÜR ÖZETİ

Bi vd. (2019), neoadjuvan kemoterapi (NAK) sonrası klinik aksilla negatifliği sağlanan meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisinin yapılacağı en uyguna hasta grubunun belirlenmesinin amaçlandığı çalışmada, moleküler alt gruplara göre NAK patolojik yanıt oranları analiz edilmiştir. Araştırmaya lokal ileri meme kanseri tanısı alan 592 kadın hasta dahil edilmiş ve veri analizleri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) paket programı ile yapılmıştır. Araştırmada NAK sonrası patolojik tam yanıt oranları ile meme kanseri moleküler alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki varlığı bulunmuştur. Yapılan analizlerde toplam patolojik yanıtın en düşük olduğu moleküler alt grubun hormon reseptör (HR) pozitif, HER2 (epidermal büyüme faktörü reseptör) negatif grup olduğu bildirilirken; buna karşılık patolojik tam yanıtın en yüksek olduğu moleküler al grupların, üçlü negatif ve non-lüminal HER2 pozitif grup olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada HR+/HER2 (-) moleküler alt grup referans alındığında, anti HER2 tedavilerinin verildiği non-lüminal HER2(+) grubun patolojik tam yanıtı 5,26 kat arttırdığı saptanmıştır.

Resende vd. (2018), NAK sonrası meme, aksilla ve toplam patolojik yanıtın değerlendirildiği çalışmaya 310 meme kanseri tanısı alan hasta dahil edilmiştir. Araştırmada NAK sonrası toplam klinik yanıt oranı %50,6; patolojik yanıt oranı ise %13,9 olarak hesaplanmış olup; NAK sonrası klinik ve patolojik tam yanıtı etki eden bağımsız faktörlerin üçlü negatif grup, HER2 (+) moleküler alt grup ve ≥ 50 Ki67 ekspresyonu olduğu bildirilmiştir. Klinik ve patolojik tam yanıt ile ilişkili değişkenlerin belirlenmesinde tek ve çok değişkenli lojistik regresyon modelleri uygulanmış. Bütün hesaplamalar SPSS programı ile yapılmıştır.

Tang vd. (2022), östrojen reseptörü (ÖR) pozitif, HER2 negatif moleküler alt grupta, NAK patolojik tam yanıtı etkileyen faktörlerin araştırıldığı çalışmaya 273 hasta alınmıştır. Araştırmada ÖR(+)/HER2(-) meme tümörlerinde patolojik tam yanıtın sağlanma olasılığını tahmin etmek için bir nomogram geliştirilmiştir. Nomogramda kullanılan faktörler tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile belirlenmiştir. Analizler sonucunda; ÖR, progesteron reseptörü (PR), nötrofil/lenfosit oranı ve Ki67 ekspresyonunun patolojik tam yanıtı öngören bağımsız

değişkenler olduğu saptanmıştır. Araştırmada regresyon analizleri için SPSS, nomogram oluşumunda ise R açık kodlu yazılımından destek alınmıştır.

Joo vd. (2021), araştırmada meme kanserinde neoadjuvan kemoterapiye patolojik yanıtın tahmini için çok modlu derin öğrenme modelleri kullanılmıştır. Retrospektif olarak oluşturulan çalışma kohortuna, preoperatif NAK uygulanan invaziv meme kanserli 536 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada, meme kanserli hastalarda klinik bilgileri ve tedavi öncesi MR görüntülerini birleştiren çok modlu bir derin öğrenme modeli geliştirdi. Klasik modele kıyasla; klinik bilgi, T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntüleri ile eğitilen derin öğrenme modelinin patolojik tam yanıtı öngörmede daha iyi bir personamsa ($AUC=0,888$) sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma sonuçları, yapay zekâ ve derin öğrenme modellerinin meme kanserinde NAK yanıtını belirlemede uygun olduğunu göstermiştir.

Shi vd.(2022), eğitim setinde 378, doğrulama setinde 160 olmak üzere toplam 538 hastanın dahil edildiği çalışmada, sadece bir moleküler alt grupta değil; bütün NAK alan hastalarda klinik ve histopatolojik bulgularla patolojik tam yanıtın öngörülmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda eğitim setinde belirlenen ve doğrulama setiyle geçerliliği kanıtlanan beş bağımsız değişkenle bir nomogram oluşturulmuştur. NAK sonrası patolojik tam yanıtı en uygun performansla öngören bu değişkenler; ÖR, HER2 reseptörü, biyopsi ile verifiye meme tümör yanıtı, radyolojik meme ve aksiller tümör yanıtı olduğu bildirilmiştir. Araştırma verilerinin analizinde SPSS programı ve R açık kodlu yazılımı kullanılmıştır.

Esgueva vd.(2020), NAK uygulanan klinik T1-4, N0-2 meme kanseri tanısı alan 646 hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmanın birincil amacı, NAK sonrası daha düşük yoğunlukta bir cerrahi protokolün uygulanabileceği hasta popülasyonunun belirlenmesidir. Araştırmada 136 (%21,1) hastada patolojik tam yanıtın alındığı belirlenmiştir. Meme, aksilla ve her ikisinde patolojik tam yanıt sağlanan hastaların genel ve hastaliksız sağkalımlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir. Araştırmanın sonuçlarına göre NAK sonrası patolojik tam yanıtın meme koruyucu cerrahi ve sadece sentinel lenf nodu biyopsisi yapılma oranlarının arttırdığı belirlenmiştir.

Gentile vd.(2017), çalışmanın yapıldığı dönem göz önünde bulundurulduğunda lokal ileri meme kanserinde NAK sonrası mastektomi ve aksiller lenf nodu cerrahisinin cerrahlar tarafından tercih edildiği bilinmektedir. Bu çalışma ile yazarlar lokal ileri meme kanserinde NAK sonrası patolojik tam yanıt oranlarını belirlemek ve tedaviye iyi yanıt veren hasta grubunda sınırlı bir cerrahinin imkanı olup olmadığı araştırmıştır. Araştırmaya dahil edilen 321 hastanın %27'sinde patolojik tam yanıt olduğu bildirilmiştir. Patolojik tam yanıtın en yüksek olduğu (%48) moleküler alt grubun HER2 pozitif olduğu saptanmıştır. Araştırma bulguları, sınırlı bir cerrahi grubunun belirlenmesi için daha fazla fizibilite çalışmalarına ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

Cabioğlu vd. (2021), NAK öncesi klinik N1-3 olan NAK sonrası sadece sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 303 meme kanserli hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışma çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmanın önemi 303 hastanın 92'sinde NAK sonrası aksiller lenf nodlarında rezidüel tümör kalmasına rağmen sınırlı bir aksiller cerrahinin yapılmasıdır. Araştırma bulguları aksillada rezidü tümör kalıp kalmama durumunun hastaların genel ve hastalıksız sağkalımına herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Hastaların genel ve hastalıksız sağkalımı üzerinde etkisi olan değişkenlerin patolojik tam cevap sağlanma durumu, klinik tümör evresi ve moleküler alt grup sınıflaması olduğu görülmüştür. Araştırma verilerinin analizinde SPSS programından yararlanılmıştır.

Sikov vd. (2015), araştırmaya NAK alan üçlü negatif moleküler alt grup tümörü olan 443 hasta dahil edilmiştir. Açık etiketli, randomize faz II bir çalışma olarak tasarlanan araştırmanın birincil amacı üçlü negatif tümörlerde standart NAK rejimine karboplatin ve/veya bevacizumab rejimlerinin eklenmesinin patolojik tam cevaba katkısının belirlenmesidir. Araştırma sonuçları evre 2-3 üçlü negatif tümörlerde NAK rejimine karboplatin veya bevacizumab eklenmesinin patolojik tam yanıt oranlarını arttırdığı; fakat bu durumun hastalıksız veya genel sağkalımı iyileştirip iyileştirmeyeceğinin bilinmeyeceğinin ortaya koymuştur.

3.MEME KANSERİ

Meme kanseri, neredeyse tamamı kadınlarda görülen bir kanser türüdür. Fakat erkeklerde de meme kanseri az da olsa görülmektedir. İnsan vücudu hücrelerden oluşur. Kanser, hücrelerin içindeki DNA hasar gördüğünde ortaya çıkar. DNA her hücrenin içinde bulunur ve hücrenin işlevlerini kontrol eder. Normal hücreler hasarlı DNA'larını onarabilir veya ölürler. Kanserli hücreler hasarlı DNA'larını onarmaz ve ölmezler. Ölmeyen hücreler çoğalmaya ve daha fazla kanser hücresi oluşturmaya devam ederler. Bu kanser hücrelerinin çoğalması, memede zamanla yavaş gelişen tümörlerin büyümesine neden olur. Bütün meme tümörleri tehlikeli değildir. Bazıları iyi huyludur ve nadiren insan yaşamını tehdit eder. Fakat bazı tümörler kötü huyludur. Kötü huylu tümörler agresif bir yapıya sahip olup hızlı büyüyerek insan yaşamını tehdit ederler (Cullinane vd., 2020).

3.1. Memenin Anatomisi

Meme ön göğüs duvarında yer alır ve deri, cilt altı doku ve meme dokusundan oluşur. Meme dokusunun yaklaşık üçte ikisi pektoralis majör kası üzerinde dururken, kalan üçte biri serratus anterior kasının yanı sıra oblik kasının üst kısmında yer alır. Memenin anatomik sınırları ikinci kaburga üst kısım, altıncı kaburga ise alt kaburgadır. Memenin dokusu koltuk altına kadar uzanabilir. Memede lenfatik drenajın büyük bir kısmı koltuk altından geçer. Memenin geri kalanı, iç meme arterinin perforan dalları boyunca hareket eden lenfatikler yoluyla drene olur.

Meme dokusu epitelyal parankimal elementleri ve stroma'yı içerir. Epitel komponenti toplam meme hacminin yaklaşık %10 ila %15'ini kaplar ve hacmin geri kalanı stromal elemanlardan oluşur. Meme 15 ila 20 lobdan oluşur. Memenin lobları 20 ila 40 arasında değişen lobüllere bölünmüştür. Loblar arasındaki boşluk yağ dokusu ile doldurulur.

Meme üst iç, üst dış, alt iç ve alt dış kadranslara bölünmüştür. Meme hacminin büyük bir kısmı üst dış kadranda bulunur ve aynı zamanda meme tümörlerinin en sık yerleşim yeridir. Bireyler arasında memenin boyutu, konturu ve yoğunluğunda önemli farklılıklar vardır. Bireyler arasında meme büyüklüğündeki bir değişiklik,

epitel bileşeninin kendisinden ziyade loblar arasındaki yağ dokusunun hacminden kaynaklanır (Pandya ve Moore, 2011).

3.2. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, malign neoplazmların, 19,6 milyonu meme kanserinden kaynaklanmaktadır. Meme kanseri, 2020'de 2,26 milyon yeni vaka ile dünya çapında kadınlarda en sık teşhis edilen kanser olmuştur. Meme kanseri, dünya çapında kadınlarda kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir. Globocan 2020 analizleri incelendiğinde, meme kanseri insidansının yüz bin kişide 47,8 olarak bildirildiği görülmektedir. Meme kanseri insidans oranları gelişmiş ülkelerde daha yüksek olmasına rağmen, 2020 yılında Asya ve Afrika'daki ülkelerinde kadınlarda toplam ölümlerin %63'ü meme kanseri kaynaklıydı. Meme kanseri insidansı ve ölüm oranları son otuz yılda artmıştır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, yaşam tarzlarının batılılaşması (gecikmiş gebelikler, emzirmenin azalması, menarşta düşük yaş, fiziksel aktivite eksikliği ve kötü beslenme) ile meme kanseri insidansının da artması beklenmektedir (Łukasiewicz vd.,2021; Altu vd., 2023).

Ülkemizde meme kanseri oranı batı ülkelerine benzer bir seyir göstermekte olup, meme kanseri insidansı yüz bin kişide 46,6'dır. Meme kanseri oranlarımızın batı toplumları ile benzerlik göstermesinin temel sebebi, ülkemizde her geçen gün artan batı tarzı yaşam şekli ve beslenmedir. Batı toplumlarında genç yaş meme kanseri oranı %10'un altındayken; batı toplumlarından farklı olarak ülkemizde 40 yaş altı genç meme kanseri oranı (yaklaşık olarak %20) daha yüksektir (Özmen, 2014). Bu yükseklik ülkemiz genç yaş nüfusu ile açıklanabilir.

3.3. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri olgularının yaklaşık %50'sinde tanımlanmış olan risk faktörlerinin geçerli olduğu düşünülmektedir. Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörlerini şu şekilde sınıflamak etmek mümkündür (Nindrea vd., 2017):

- Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk vb.)
- Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, hamilelik yaşı, menapoz yaşı, laktasyon, infertilite, düşük yapma, kürtaj)

- Ailesel (ailede 1. dereceden bir yakının meme kanseri tanısı alması)/genetik faktörler (BRCA 1 veya BRCA2 mutasyonu)
- Çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey, vb.)
- Diğer faktörler (beden kitle indeksi, memede daha önce iyi huylu bir tümör saptanması, stres vb.)

Genetik faktörler, çevresel faktörler ve yaşam tarzı başta olmak üzere çeşitli faktörler meme kanseri insidansını etkilemektedir. Doğum, emzirme ve egzersiz gibi birçok faktör ise meme kanseri riskini azaltmada yardımcı olmaktadır (Momenimovahed ve Salehiniya, 2019).

3.4. Meme Kanseri Histopatolojisi

Meme kanserinin neredeyse tamamına yakını memenin süt kanalları ve süt bezlerinde oluşmaktadır. Oluşan yapıya meme karsinomu ismi verilmektedir. Meme karsinomları iki alt grupta incelenmektedir. Bunlar invaziv ve non-invaziv (in- situ) karsinomlardır.

3.4.1. Noninvaziv meme kanseri

Non-invaziv kanserlerin süt kanallarından kaynaklı tipi duktal karsinoma in situ (DKİS) olarak tanımlanmaktadır. DKİS süt kanallarında görülen ve invaziv kanserin ilk gelişim halidir. DKİS lezyonları tedavi edilmediğinde yaklaşık yarısı invazif kansere dönüşür. DKİS oluşumları çoğunlukla mamografi ile yapılan taramalarla tespit edilebilir. DKİS mamografide mikrokalsifikasyon denilen kireçlenme formları olarak görülür. Günümüzde radyolojik taramaların artması DKİS aşamasında meme kanseri tanısı konulma insidansını arttırmıştır. DKİS tanısı alan hastalara uygulanan temel tedavi cerrahidir (mastektomi veya MKC). Cerrahi işlem sonrası kemoterapiye gerek duyulmaz. Hastaların hormon reseptörleri pozitif ise cerrahi sonrası hastaya endokrin tedavileri uygulanır. MKC cerrahisi yapılan hastalara da cerrahi tedavi sonrası tümörün yaygınlığına göre radyoterapi uygulanabilir (Karabulut vd., 2013).

Non-invaziv kanserlerin süt bezlerinde oluşan tipi lobüler karsinoma in-situ (LKİS) olarak tanımlanır. LKİS lezyonlarının invaziv kansere dönüşme riski DKİS

lezyonlarına kıyasla daha düşüktür. LKİS lezyonlarının her iki memede görülme riski yüksektir (%20-60). DKİS lezyonlarına mamografi ile tanı koymak mümkünken; LKİS lezyonlarını mamografi ile belirlemek zordur. Çoğunlukla bu lezyonlar biyopsiler ile tesadüfen tanınır. LKİS tanısı sonrası hastaya uygulanan tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi sonrası gerekli hallerde hastaya endokrin tedavisi de verilmektedir (Wen ve Brogi, 2018).

3.4.2. İnvaziv meme kanseri

İnvaziv duktal karsinom: Herhangi bir özel morfoloji göstermeyen tüm invaziv karsinomlar bu grupta bulunur. İnvaziv kanserlerin yaklaşık olarak %70-80'inden sorumlu tümör tipidir (Makki, 2015).

İnvaziv lobüler karsinom: Bu tip tümörlerin sıklığı yaklaşık %2-15 arasında değişmektedir. Bu tümörler duktal karsinomlar gibi düzensiz sınırlı radyolojik görüntü oluşturabilirler. Fakat bazı durumlarda radyolojik düzenli sınır içinde de kendini gösterebilir. Bu lezyonların her iki memede kanser oluşturma potansiyelleri yüksektir (Karaca ve Demirer, 2012).

Diğer tümör tipleri: İnvaziv duktal ve lobüler karsinom dışındaki diğer özel tip meme karsinomları ayırıcı özellikleri ile aşağıdaki çizelgede verilmiştir (Karaca ve Demirer, 2012).

Çizelge 3.1. Diğer özel tip meme karsinomları

Prognozu iyi olan özel tipte meme karsinomları	Özellikleri
Tübüler karsinom	Tüm meme karsinomlarının yaklaşık %2'sini oluştururlar
Müsinöz karsinom	Tüm meme karsinomlarının yaklaşık %1-6'sını oluştururlar. Daha ileri yaş grubunda görülürler
İnvaziv kribriform karsinom	Küçük, düzenli epitelyal hücrelerden oluşmaktadır. İnvaziv duktal karsinoma kıyasla prognozu daha iyidir.
Prognozu kötü olan özel tipte meme karsinomları	Özellikleri
Metaplastik karsinom	Farklı derecede diferansiyasyon gösteren epitelyal ve sarkomatöz komponentleri bulunan heterojen bir gruptur. Tüm meme karsinomları içerisinde görülme sıklığı %0,5'in altındadır.

Taşlı yüzük hücreli karsinom	Dünya Sağlık Örgütü tarafından ayrı bir grup olarak sınıflandırılmıştır. Daha çok lobüler karsinom tümörlere eşlik etmektedir. Agresif bir klinik seyri vardır.
İnflamatuvar meme karsinomu	Görülme sıklığı %1-3 arasındadır. En agresif meme karsinomu olarak bilinmektedir. Daha çok postmenopozal dönemde olan kadınlarda görülür. Klinik ve histopatolojik değerlendirme kombinasyonu ile tanılanabilir.
Lipid-rich karsinom	Agresif bir yapıya sahip nadir bir tümör tipidir. Tanı anında genellikle aksiller lenf nodu tutulumu pozitifdir.
Meduller karsinom	İnvaziv karsinomların yaklaşık %5-7'sinden sorumludur. Daha önce iyi seyirli bir tümör tipi olarak bilinirken, yapılan çalışmalar ile kötü bir seyir gösterdiği bildirilmiştir.

3.5. Meme Kanseri Evreleme

Meme kanseri evrelendirmesinde tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı üçlü kombinasyonundan oluşan uluslararası bir konsensus ile kabul edilen TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamada tümör büyüklüğü T, lenf nodu tutulum sayısı N, ve uzak bir organda metastaz oluşum durumu ise M harfleri ile temsil edilir. Aşağıdaki çizelgede meme kanseri TNM sınıflaması AJCC 2018'e göre sunulmuştur (Giuliano vd., 2018).

Çizelge 3.2. Meme kanseri TNM sınıflaması

T Evresi	Tanım
Tx	Tümör boyutu bilinmiyor
T0	Memede tümör bulgusu yok
Tis	Memede DKİS veya DKSİS ile ilişkili Pageg oluşumu mevcut
T1a	Tümör çapı >1 mm, ≤5 mm
T1b	Tümör çapı >5 mm, ≤10 mm
T1c	Tümör çapı >10 mm, ≤20 mm
T2	Tümör çapı >20 mm, ≤50
T3	Tümör çapı >50
T4a	Toraks duvarında invazyon
T4b	Ciltte tutulum veya ödem
T4c	Toraks duvarında veya ciltte invazyon
N Evresi	Tanım
Nx	Lenf nodu tutulumu bilinmiyor
N0	Lenf nodu tutulumu yok
N1	Aksiller lenf nodlarında tutulum var
N1 mi	lenf nodu tutulumu mikrometastaz(>0,2 mm, < 2,0 mm)
N2a	Konglomere laplar
N2b	İnternal mammarian lenf nodu tutulumu

N3a	İnfraklavikular lenf nodu tutulumu
N3b	Mammarial ve aksiller lenf nodu tutulumu
N3c	Supraklavikular lenf nodu tutulumu
M Evresi	Tanım
M0	Uzak organ metastazı yok
M1	Uzak organ metastazı var

3.6. Meme Kanserinde Moleküler Alt Gruplar

Meme kanseri sınıflandırması basit ama kesin değildir. Heterojen bir yapı göstermektedir. Meme kanserlerinin ekspresyon profillemesine dayalı çeşitli moleküler sınıflamalar mevcuttur. Meme kanserinde en yaygın moleküler alt grup sınıflaması hormon reseptörleri (östrojen [ÖR], progesteron [PR], ve insan epidermal büyüme faktörü [HER2]) ve Ki-67 proliferasyon indeksine göre yapılmaktadır. Buna göre lüminal A, lüminal B, HER2 pozitif ve üçlü negatif (bazal-like) olmak üzere toplam dört ana moleküler alt grup tanımı yapılmıştır (Orrantia-Borunda vd., 2022).

Lüminal A : Bu moleküler alt grup, invaziv kanserler içerisinde yaklaşık %50-60 oranında bir yer tutmaktadır. Lüminal A grubunda ÖR ve/veya PR pozitif olup HER2 daima negatiftir. Lüminal A sınıflamasında Ki-67 proliferasyon indeks sınırı %20'inin altı kabul edilir. Klinik olarak bu grupta bulunan tümörler iyi seyirli olup büyümeleri yavaş ve sağkalımları yüksektir. Kemoterapiye yanıt bu grupta düşüktür. Bu tümörlerin hormon (endokrin) tedavilerine yanıtı yüksektir.

Lüminal B: Bu moleküler alt grupta bulunan tümörlerin ÖR ve/veya PR pozitif olup HER2 negatiftir. Bu grubu lüminal A gruptan ayıran temel fark Ki-67 sınırının %20 ve üzeri olmasıdır. Ayrıca Ki-67 proliferasyon indeksinden bağımsız olarak PR düzeyinin %20 ve daha az olması lüminal sınıflamanın oluşması için yeterlidir. Lüminal A tümörlerine göre B grubu tümörlerin histolojik grade düzeyi daha yüksektir. Bu gruptaki tümörlerin kemoterapiye cevabı tam netlik kazanmış değildir. Bu grubun kemoterapiye verdiği yanıt A grubundan daha iyidir. Bu grubun sağkalımı lüminal A'dan daha kötüdür. Lüminal A grupta olduğu gibi bu grupta da tümörlerin endokrin tedavilerine duyarlılığı yüksektir.

HER2 grup: Bu grupta HER2 pozitif olup, ER/PR negatif veya ER ve/veya PR pozitif olabilmektedir. Bu grupta ER ve/veya PR pozitif olma durumu lüminal

HER2 pozitif, ER/PR negatif olması ise non-lüminal HER2 pozitif grup olarak tanımlanmaktadır. HER2 pozitif grup, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %10-20'sini oluşturmaktadır. Bu grubun prognozu kötüdür. Fakat bu gruba özgü olarak verilen anti HER2 özel tedavileri kemoterapiye yanıtı arttırmış ve hasta sağkalımı iyileştirmiştir.

Üçlü negatif grup: Üçlü negatif meme kanseri ÖR, PR ve HER2 negatiftir. Bu grup tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturur. Bu alt grup 40 yaş altı kadınlarda görülme oranı yüksektir. Üçlü negatif grup agresif bir davranış gösterir ve sağkalımı kötüdür. Bu grupta erken nüks görülme oranı diğer gruplardan daha fazladır. Üçlü negatif tümörlerin histolojik grade derecesi ve Ki-67 proliferasyon indeks düzeyi yüksektir. Bu grupta ileri evrede tanı konulma oranı fazladır. Üçlü negatif tümörler kendi içinde de bazal benzeri, mezankimal, luminal androjen reseptörü ve immünomodülatör dahil olmak üzere birkaç ek alt gruba ayrılmaktadır (Orrantia-Borunda vd., 2022; Won ve Spruck, 2020).

3.7. Meme Kanseri Tedavileri

Genel olarak meme kanseri tedavilerini ki başlık altında toplamak mümkündür. Bunlar cerrahi ve sistemik tedavilerdir. Bu iki grup tedavinin bütün süreçleri Radyoloji, Onkoloji, Patoloji ve Meme Cerrahisi birimleri tarafından multidisipliner tıp yaklaşımı ile yürütülmektedir. Bu birimler tümör özelliklerine göre her hastaya özgü tedaviler planlamaktadır.

3.7.1. Cerrahi tedaviler

Meme cerrahisi memenin korunduğu, sadece meme içerisinden tümörün eksize edildiği MKC ve memenin tamamen alındığı mastektomi tedavilerinden oluşmaktadır. Mastektomi cerrahisi çeşitlilik arz etmektedir. Bu cerrahi yönteminde bazen tüm meme derisi ve dokusu çıkarılırken, bazı durumlarda meme derisi veya meme derisi ve meme başı korunabilmektedir. Meme derisinin veya deri ile meme başının korunduğu cerrahilerde hastaya implant ile rekonstrüksiyon işlemleri uygulanmaktadır. Rekonstrüksiyon işlemleri meme ameliyatı ile eş zamanlı olabileceği gibi bir sonraki seansta da yapılabilir. Meme kanserinde MKC yapılması, hastaya cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmasını gerekli kılar. MKC işlemine uygun olup; sosyal, ekonomik ve tıbbi nedenlerle radyoterapi alması güç

olan veya radyoterapiyi istemeyen hastalar mastektomi adayı olabilirler. Hem MKC hem de mastektomi işlemleri sırasında hastalık evrelemesi amaçlı aksiller lenf nodu biyopsisi veya gerekli durumda aksiller lenf nodu diseksiyonu cerrahi işlemleri yapılır. Aksiller lenf nodu diseksiyon cerrahisinin olumsuz tarafı cerrahi sonrası erken veya geç dönemde hastalarda lenf ödem komplikasyonu görülebilir. Meme cerrahisi sonrası postoperatif dönemde hastalarda seroma, kanama, yara yeri enfeksiyonu, doku nekrozu ve çok nadir olarak da pnömotoraks gibi komplikasyonlar görülebilir (Özmen, 2012).

3.7.2. Neoadjuvan kemoterapi

Neoadjuvan kemoterapi (NAK) lokal olarak ilerlemiş meme kanseri tümörlerinin tedavilerinde yaygın ve standart bir tedavi yöntemidir. NAK ile amaç cerrahi tedaviler öncesinde büyük olan tümörün küçültülerek, hastanın MKC'ye uygun hale getirilmesidir. NAK ile baştan aksilla lenf nodu tutulumu olan tümörler NAK sonrası negatif hale gelebilmektedir. Böylelikle hasta gereksiz lenf nodu diseksiyonlarından kurtulmuş olup, cerrahi sonrası gelişebilecek olan bir lenf ödem komplikasyonunun önüne geçilmiş olunacaktır. Lenf ödem gelişim riski önlenen hastaların yaşam kalitesine de katkı sağlanmış olunacaktır (Haddad ve Goetz, 2015).

Cerrahi öncesi verilen kemoterapi rejimleri ile cerrahi sonrası verilen rejimler büyük ölçüde benzerdir. NAK rejimleri günümüzde genellikle taksan içerikli rejimlerdir. Taksan rejimleri çoğunlukla antrasiklin içerikli bir rejimle kombine olarak verilmektedir. Antrasiklin tedavileri içerisinde en yaygın olarak kullanılan doksurubisin ve siklofosfamid (AC) birleşimden oluşan rejimdir. AC rejimine taksan olarak, haftalık paklitaksel veya dosetaksel eklenmektedir. HER2 reseptörü pozitif olan tümörlerde cerrahi öncesi anti HER2 tedavileri uygulanmaktadır. Anti HER2 tedavisi olarak trastuzumab verilmektedir. Yaygın olmamakla beraber trastuzumab tedavisine pertuzumab tedavisi de eklenebilmektedir (NCCN, 2023).

Neoadjuvan tedaviye yanıt ve yanıtın değerlendirilmesi: NAK sonrası patolojik tam yanıt sağlanması hastanın prognozu açısından son derece önemlidir. Tam yanıt sağlanan tümörlerin genel ve hastalıksız sağkalımı daha iyidir. Tam yanıtın değerlendirilmesinde birden fazla değerlendirme sınıflamaları mevcuttur. Klinik

olarak NAK yanıtının değerlendirildiği RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) sınıflaması bu sınıflamalardan biridir. Bu sınıflamaya göre:

- Tam yanıt: Meme tümörünün ve aksilladaki pozitif lenf nodlarının tamamen kaybolmasıdır.
- Kısmi yanıt: Meme veya aksillada rezüdü (kalıntı) tümör kalıntılarının kalması durumudur.
- Progresyon: NAK öncesine göre tümörde büyümenin (en az %20) olması durumudur. NAK rejimlerinin başarısız olduğu bir durumdur.
- Stabil hastalık: NAK öncesine göre tümör boyutunda herhangi bir değişiklik olmaması durumudur (Eisenhauer, vd., 2009).

NAK sonrası patolojik değerlendirme için Miller-Payne skorlaması kullanılmaktadır. Buna göre:

- Grade 1:Tümör hücrelerinde değişimin çok düşük olması durumudur.
- Grade 2:Tümörde yaklaşık %30 civarında bir yanıt sağlanması durumudur.
- Grade 3:Tümör hücrelerin %30-90 arasında bir yanıtın sağlanması durumudur.
- Grade 4: Tümör hücrelerinin %90 üzerinde kaybolma durumudur.
- Grade 5:Tümör hücrelerinin tamamen kaybolma durumudur. Tümörde DKİS varlığı olması da bu grubu dahildir (Ogston vd., 2003).

3.7.3. Adjuvan kemoterapi

Cerrahi tedavi sonrası uygulanan tedavilerdir. NAK rejimlerine benzer tedaviler uygulanmaktadır. Adjuvan tedavilerde temel amaç tümörün nüksünün önlenmesidir. Tümörün büyüklüğü, metastatik lenf nodu sayısı, hormon reseptör durumu, hastanın demografik özellikleri gibi faktörler göz önünde bulundurularak hastaya adjuvan kemoterapi uygulanma kararı verilir. Bazı tümörlerde adjuvan kemoterapinin faydası çok az olduğundan uygulanmasına gerek yoktur. Bazı tümörlerde adjuvan kemoterapi kararını vermek zordur. Bu durumlarda Oncotype Dx gibi genetik analiz yöntemlerinden faydalanılır. Bu analizler sonucu hastanın nüks risk skorları ve kemoterapiden göreceği fayda tahmin edilir (Karadeniz Çakmak, 2019).

3.7.4. Adjuvan radyoterapi

Meme kanserinde MKC sonrası hemen hemen tüm hastalara radyoterapi uygulanmaktadır. Mastektomi yapılan hastalarda ise eğer lenf nodunda patolojik metastaz varsa radyoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapi ile memede lokal ve bölgesel nüksün engellenmesidir (Karadeniz Çakmak, 2019). NAK tedavisinden iyi yanıt alınamayan bazı tümörlerde ek olarak neoadjuvan radyoterapi verilebilir (NCCN, 2023).

3.7.5. Endokrin tedavi

Hormon reseptör pozitifliği olan tümörlerde endokrin tedavileri uygulanmaktadır. Endokrin tedavileri hem lokal hem de sistemik nükslerin engellenmesinde önemli bir katkı sağlar. Hastanın menopozal durumu uygulanacak endokrin tedavi türünü belirlemektedir. Premenopozal hastalarda tamoksifen ve beraberinde LHRH (luteinize edici hormon salgılatıcı hormon) agonistleri uygulanırken; postmenopozal hastalarda letrozol, anastrozol gibi aromataz inhibitörleri uygulanmaktadır. Premenopozal hastalarda menopozal durum sağlandığında LHRH tedavisi kesilip aromataz inhibitörlerine geçilebilmektedir. Endokrin tedavilerinin genel olarak uygulanma süresi beş yıl olup bu süre hastanın riskine göre on yıla kadar çıkabilmektedir (Lumachi vd., 2011).

4. LOJİSTİK REGRESYON VE ROC EĞRİSİ ANALİZİ

4.1. Lojistik Regresyonda Kavramsal Çerçeve

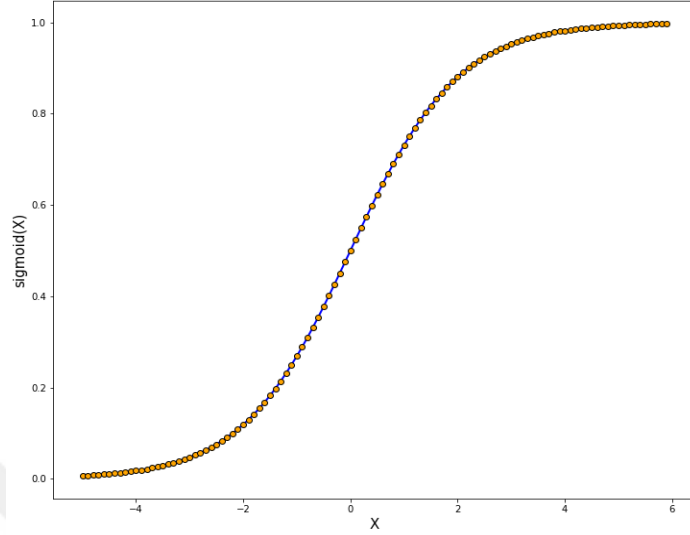
İki veya daha fazla değişkenin ilişkili olup olmadığını, söz konusu değişkenler arasındaki korelasyonun yönünü ve gücünü anlamak ve değişkenleri tahmin etmek için matematiksel bir model oluşturmak için regresyon analizi kullanılmaktadır. Geleneksel regresyon analizinde, model tahminleri yapılırken bağımlı değişken sürekli bir yapıda olması gerekir. Bağımlı değişken kategorik bir değişken olduğunda, log-doğrusal bir model gereklidir. Lojistik regresyon, kategorik bağımlı değişkeni tahmin etmek için kullanılan yöntemlerden biridir. Lojistik regresyon analizi, bağımlı değişkenin kategorik yapıda olduğu veriler için uygundur (Huang, 2021).

Bağımlı ve bağımsız değişken ayrımının yapıldığı çok değişkenli bir modelde, bağımlı değişken nominal ölçekli bir değişken olduğunda en küçük kareler (EKK) yöntemi ile hesaplanacak tahminler yeterli olmayacaktır. Bunun altındaki temel neden EKK yöntemi bağımlı değişkenin normal dağılım gösterdiği varsaymaktadır. Bağımlı değişkenin nominal olduğu durumda bu varsayım gerçekleşmez. Lojistik regresyon bağımlı değişkenin ikili, üçlü ve çoklu kategoride olduğu durumlarda açıklayıcı değişkenlerle, sonuç ilişkisinin belirlenmesinde faydalanan bir istatistikî yöntemdir. (Kalaycı, 2010).

Lojistik fonksiyon veya lojistik eğri 1845 yılında Pierre François Verhulst tarafından popölasyon büyümesinde sigmoid eğri olarak ilk kullanıldı. Bazı popölasyon büyümelerinde ise S şekli modeli olarak kullanılmıştır. Lojistik regresyon analizi Lojistik fonksiyon kullanır. Lojistik fonksiyonun regresyonun tercih nedeni, fonksiyonun 0 ile 1 arasında bir değışim aralığına sahip olmasıdır. Lojistik fonksiyonun başarısı olasılık ve açıklayıcılar arasındaki eğrinin S şeklinde olmasıdır. Bu durum daha iyi tahmin edicileri sağlar. Basit bir lojistik fonksiyon aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$P(t) = \frac{1}{1+e^{-t}} \quad (4.1)$$

Bu fonksiyonda; P popölasyonu t zamanı göstermektedir. t değeri için $-\infty$ ve $+\infty$ aralığında olacağı gerçek değerler, S eğrisini oluştur. Aşağıdaki şekilde Lojistik regresyon eğrisi görüldüğü gibidir (Çelik, 2011).



Şekil 4.1. Lojistik regresyon eğrisi

Regresyon analizinin bir formu olan lojistik regresyon, yanıt değişkeni olan bağımlı değişkenin ikili (binary) olduğu durumda kullanılır. Lojistik regresyon yöntemi bir oran logiti üzerinde oluşturulmuştur. Bu durum şu şekilde yazılabilir (Çelik, 2011):

$$\text{Logit}(p) = \ln \frac{p}{1-p} \quad (4.2)$$

Burada p, 0'a eğilim gösterdiğinde; $\text{logit}(p)$ $-\infty$ 'a eğilim gösterir. p, 1'e eğilim gösterdiğinde; $\text{logit}(p)$ $+\infty$ 'a eğilim gösterir. Logit (p)'nin fonksiyonu, sigmoid eğri olup, $p=0.5$ için simetriktir.

Bu tip regresyon için;

$$\ln \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p \quad (4.3)$$

Burada $p = \text{Pr}(\text{bağımlı değişken}=1)$ ve $x_1, x_2, \dots, x_p$ açıklayıcı değişkenlerdir.

Yukarıdaki model tek bağımsız değişken için aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$\ln \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 x_1 \quad (4.4)$$

$$p = \frac{1}{1+e^{-(\beta_0+\beta_1 X_1)}} \quad (4.5)$$

p olma olasılığı ise , olmama olasılığı (1-p) şu şekilde yazılabilir:

$$p = \frac{1}{1+e^{\beta_0+\beta_1 X_1}} \quad (4.6)$$

Bu değerler kullanılarak:

$$\frac{p}{1-p} = \frac{1+e^{\beta_0+\beta_1 X_1}}{1+e^{-(\beta_0+\beta_1 X_1)}} = e^{\beta_0+\beta_1 X_1} \quad (4.7)$$

Bu eşitliğin her iki yanının logaritması alındığında:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 \quad (4.8)$$

Bu değerin ilk yazılan değere eşit olduğu görülmektedir.

Çok değişkenli lojistik regresyon modeli de $Z = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$ biçiminde olmaktadır. Burada $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ lojistik regresyonun katsayılarıdır. Regresyon katsayı hesaplamaları aşağıda gibi yazılabilir (Karagöz, 2021).

$$\frac{P(Y)}{Q(Y)} = \frac{P(Y)}{1-P(Y)} = \frac{e^Z / (1+e^Z)}{1-e^Z / (1+e^Z)} = e^Z = e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p} \quad (4.9)$$

olarak bulunur. Üstünlük oranı eşitliğin her iki tarafın doğal logaritması alınırsa,

$$\ln\left(\frac{P(Y)}{Q(Y)}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p \quad (4.10)$$

bulunur.

4.2. Odds Oranı

Bilimsel çalışmalarda kısaca OR olarak gösterilen odds oranı, retrospektif (*case-control*) çalışmalarında kullanılan bir istatistik terimidir. Bu tip çalışmalarda hastalıklı veya sağlıklı bireylerden oluşan iki grupta risk etmeninin var olup olmadığı sorgulanır. Odds, her grupta risk etkeni olanların sayısının olmayanlara oranıdır. Odds terimi, İngilizce 'de olasılık anlamına gelen bir terimdir. Ancak olasılık tanımından farklı olarak, risk etkenine sahip olan deneklerin sayısının

toplam denek sayısına değil, risk etkenine sahip olmayan deneklerin sayısına oranı olarak tanımlanır (Özdemir, 2006).

Araştırmalarda önemli olan bir konu da etken veya etkenlerle hastalık arasındaki ilişkinin risk yönünden incelenmesidir. Lojistik regresyon analizi değişkenlerin risk katsayılarını hesaplayarak bir risk analizi gibi kullanılması nedeniyle çokça tercih edilmektedir. Bağımlı değişken sonuç ve bağımsız değişkenlere de bazen risk faktörleri denilmektedir. Logit modelde Odds ve Odds oranı önemli kavramlardır. Odds oranının diğer bir yorumu; 1’den büyük bir odds oranı olayın gerçekleşmesinin olabilirliğini arttığı, 1’den küçük bir odds oranı ise olayın gerçekleşmesinin olabilirliğini azaldığını gösterir. Odds oranı aşağıdaki gibi yazılabilir (Özdemir, 2006; Çelik, 2011):

$$\text{Odds oranı(OR)} = \frac{P}{1-P} = e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k} \quad (4.11)$$

Buradaki “ P ” bir olayın gözlenme veya başarı olasılığı, “ $1-P$ ” ise olayın görülme veya başarısızlık olasılığıdır. Odds oranı, bir olayın görülme olasılığının görülme olasılığına oranı olarak tanımlanabilir. Odds 0 ile $+\infty$ aralığında bir değer alır. OR ise iki odds oranının birbirine oranıdır (Sroka vd., 2018). Bir lojistik regresyon hesaplamasında, regresyon katsayısının (β_1) regresyon üstel fonksiyonu, maruziyetteki bir birimlik artışla ilişkili olasılık oranıdır (Cummings, 2009).

4.3. Lojistik Regresyon Önemlilik Analiz Testleri

Lojistik modeli tahmin ettikten sonra, lojistik modelin anlamlılığını değerlendirmek gerekir. Bağımsız değişkenler ile bağımlı değişken arasındaki ilişki düzeyinin istatistiksel olarak anlamlılığının değerlendirmesinde üç adet yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler :

- Olabilirlik Oran Testi
- Wald Testi
- Skor Testi

olarak sıralanabilir. Bu yöntemlerden en yaygın olarak kullanılanı Olabilirlik Oran Testi’dir.

4.3.1. Olabilirlik oranı testi

Olabilirlik oran testi iki modeli karşılaştırmak için kullanılmaktadır. Bağımsız bir değişkenin önemine karar vermek için, modelde bağımsız değişkenin yer aldığı ve almadığı durumdaki D değerleri kıyaslanır. Olabilirlik oranı testi asimptotik olarak bir ki-kare dağılımını takip eder.

$$D = -2\ln \left[\frac{\text{Şu andaki modelin olabilirliği}}{\text{Doymuş modelin olabilirliği}} \right] \quad (4.12)$$

eşitliğindeki parantez içerisinde verilen ifade olabilirlik oranı olarak isimlendirilir. Bağımsız bir değişkenin önemli olup olmadığına karar vermek için, kurulan denklemde bağımsız değişkenin olduğu ve olmadığı durumlardaki D değeri kıyaslanır. Bağımsız değişkenin denklemde olması durumunda D değerindeki değişim aşağıdaki gibi olmaktadır:

$$G = D (\text{Değişkensiz Model için}) - D (\text{Değişkenli Model için})$$

G değerini hesaplamak için farkı alınacak D değerlerinin her ikisi içinde doymuş modelin olabilirliği ortak olduğundan, G istatistiği aşağıda olduğu gibi şekillenir.

$$G = -2\ln \left[\frac{\text{Şu andaki Değişkensiz modelin olabilirliği}}{\text{Değişkenli modelin olabilirliği}} \right] \quad (4.13)$$

Buradaki durum, tüm değişkenleri kapsayan model ile tahmin edilen model olabilirlik oran farkının ki-kare dağılacağı düşüncesinin sınanmasıdır. Bir başka ifadeyle, iki model arasındaki parametre sayısı farkına eşit serbestlik derecesine sahip bir ki-kare rastgele değişken olarak dağılmaktadır (Karagöz, 2021; Woolf, 1957).

4.3.2. Wald testi

Wald χ^2 istatistiği, modeldeki katsayıların test edilmesi için geliştirilmiştir. Wald istatistiği:

$$\text{Wald} = \left(\frac{K}{SE_K} \right)^2 \quad (4.14)$$

Bu denklemde K, regresyon katsayısını SE_K ise regresyon katsayısı standart hatasını ifade etmektedir.

Formülle bulunan değer serbestlik derecesi 1 olan χ^2 dağılımı ile kıyaslanarak karar verilmektedir. Wald istatistiğinin hesaplanması kolay olmasına rağmen güvenilirliği tartışmalıdır. Bu durum özellikle küçük örnekler için ortaya çıkmaktadır. Katsayıları büyük tahmin eden veriler, standart hatayı genelde büyütür. Bu durumun anlamı daha küçük Wald istatistiği demektir. Böylelikle açıklayıcı değişken yanlışlıkla modelde kalmasının önemsiz olduğu bir durum ortaya çıkar (Aksaraylı ve Saygın, 2011; Çelik, 2011).

4.3.3. Skor testi

Skor testi, açıklayıcı değişken için lojistik regresyon modelinin parametresinin 0'a eşit olup olmadığını ($\beta_1=0$) belirlemek için kullanılır. Skor testi matris hesaplamasını gerekli kılar. Her bir değişkenin uygunluğunu ayrı ayrı değerlendirir ve değişkenin lojistik modele dahil edilmesi için bir kriter görevi görür. Skor testi:

$$ST = \frac{\sum_{i=1}^n x_i(y_i - \bar{y})}{\sqrt{y_i(1-\bar{y})\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \quad (4:15)$$

normal dağılıma uygun olarak elde edilir. İstatistiğin karesi alındığı zaman dağılım χ^2 dağılımı göstermektedir (Hosmer ve Lemeshow, 1989; Aksaraylı ve Saygın, 2011). En çok olabilirlik kestiriminin hesaplamasına gerek duymadığı için skor testi hesaplamada kolaylık sağlamaktadır (Alpar, 2020).

4.4. Regresyon Modeli Uyum İyiliği

Model uyum iyiliği kavramı, bağımlı değişkeni açıklama amaçlı kurulan en uygun model etkinliğinde bir ölçü birimidir. Regresyon modelinin uyum iyiliğinin değerlendirilmesinde sınıflama tablosu ve Hosmer ve Lemeshow test istatistiği yöntemleri kullanılmaktadır. Hosmer ve Lemeshow test istatistiğinde serbestlik derecesi ile ki-kare tablo değerinden küçük ise modelin uyumun yeterli olduğuna sonucuna varılır. Sınıflama tablosunda bağımlı değişkenin gözlenen ve kestirilen logit olasılıklarında türetilen “0” ve “1” değerleri bulunur. Türetilen bağımlı değişken değerlerinin elde edilmesi 0,5 kestirim sınırı kullanılır. Kestirilen olasılık değeri, 0,5’i aştığında türetilen bağımlı değişken 1, tersi bir durumda ise 0 değerini almış olacaktır (Aksaraylı ve Saygın, 2011).

4.5. ROC Eğrisi Analizi ve Kavramları

ROC analizi, 1950'lerin başında elektronik sinyal algılama teorisi ile ortaya çıkmıştır. II. Dünya savaşı sırasında radar imajlarının analizi için geliştirilen bir yöntem olan ROC analizi, radar operatörleri tarafından, gelen bir imajın dost veya düşman kuvvetlerine ait olup olmadığının ayırt edilmesinde kullanıldı. ROC analizi sinyal belirleme teorisine dayanmaktadır. Sinyal belirleme teorisi tıp alanında tanı testlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla önem kazandı. Sinyal algılama teorisinde alıcı işletim karakteristiği, Receiver Operating Characteristic (ROC) ya da ROC eğrisi olarak tanımlanır. ROC bire eşit olduğunda, pozitifler negatiflerden ayrılmış demektir. ROC sıfıra eşit olduğu durumda ise herhangi bir pozitif değer bulunamadı demektir. ROC basta tıp olmak üzere birçok alanda uzun zamandır kullanılmaktadır. Psikologlar ise 1950'lerin başında fiziksel uyaranların özellikleri ile psikolojik deneyimin nitelikleri (duyusal veya algısal) arasındaki ilişkiyi belirlemek için ROC metodolojisini psikolojiye uyarladılar. Günümüzde ise veri madenciliği ve makine öğrenme modellerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Hajian-Tilaki, 2013; Çelik, 2011).

Tanı testlerinin değerlendirilmesi, modern tıpta sadece hastalığın varlığını doğrulamak için değil, aynı zamanda sağlıklı bireylerde hastalığı ekarte etmek için de kullanılmaktadır. İkili durum (pozitif ve negatif test sonuçları) tanısal testlerde, tanısal test değerlendirmesinin geleneksel yaklaşımı, altın standart duruma kıyasla testin doğruluk ölçütü olarak duyarlılık ve özgüllük kullanır. Test sonuçlarının sıralı ve sürekli ölçek olarak kaydedildiği durumlarda, duyarlılık ve özgüllük tüm olası eşik değerlerinde hesaplanabilir. Bu nedenle, duyarlılık ve özgüllük farklı eşikler arasında değişir ve duyarlılık özgüllük ile ters orantılıdır. Duyarlılık ve 1-özgüllük grafiği, ROC eğrisi olarak adlandırılır. ROC eğrisi altındaki alan (AUC), etkili bir doğruluk ölçüsü olarak deneklerin gerçek durumlarını ayırt etmek için testlerin tanısal yeteneğinin değerlendirilmesinde, optimal kesme değerlerinin bulunmasında merkezi bir rol oynar. Geleneksel olarak, bir tanı testinin doğruluğunu tanımlamanın standart bir yolu 2x2 tablodur. Bu tablo test sonuçları ikili sonuçlar (pozitif ve negatif) olarak kaydedildiğinde gerçekleştirilir. Bir 2x2 tabusunda altın standart tarafından hatasız olarak değerlendirilen hastalık durumu örneği aşağıdaki çizelgede sunulmuştur (Hajian-Tilaki, 2013).

Çizelge 4.1. Bir tanı testini değerlendirirken altın standart tarafından hatasız olarak değerlendirilen hastalık durumu örneği

Tanı testi sonucu	Gerçek hastalık durumu		Toplam
	Pozitif (+)	Negatif (-)	
Pozitif (+)	A(DP)	B(YP)	A+B
Negatif (-)	C(YN)	D(DN)	C+D
Toplam	A+C	B+D	A+B+C+D

A: Gerçek pozitifler içinde, tanı testi ile saptanan pozitif olgular (Doğru pozitif, DP)

B: Gerçek negatifler içinde, tanı testinin hatalı olarak pozitif saptadığı olgular (Yanlış pozitif, YP)

C: Gerçek pozitifler içinde, tanı testinin hatalı olarak negatif saptadığı olgular (Yanlış negatif, YN)

D: Gerçek negatifler içinde, tanı testi ile saptanan negatif olgular (Doğru negatif, DP)

4.5.1. Duyarlılık

Duyarlılık, tanı testinin, gerçek hastalar arasından hastaları ayırma yeteneği olarak tanımlanabilir. Doğru pozitif oranı olarak da adlandırılır. Duyarlılık oranı

$$\text{Duyarlılık} = \frac{\text{Doğru pozitif}}{\text{Toplam pozitif sayısı}} = \frac{DP}{DP+YN} = \frac{A}{A+C} \quad (4:16)$$

biçiminde hesaplanmaktadır.

4.5.2. Özgüllük

Özgüllük, tanı testinin gerçek sağlam olan olgular içinden sağlamları ayırabilme olasılığıdır. Doğru negatif oranı olarak da adlandırılan özgüllük oranı

$$\text{Özgüllük} = \frac{\text{Doğru negatif}}{\text{Toplam negatif sayısı}} = \frac{DN}{DN+YP} = \frac{D}{B+D} \quad (4:17)$$

biçiminde hesaplanmaktadır.

4.5.3. Pozitif tahmini değer

Tanı testinin, hasta olarak belirlediği olguların, gerçekte ne kadarının hasta olduğunu gösterir. Pozitif tanımlama oranı olarak da adlandırılan pozitif tahmini değer

$$PTD = \frac{DP}{DP+YP} = \frac{A}{A+B} \quad (4:18)$$

biçiminde hesaplanmaktadır.

4.5.4. Negatif tahmini değer

Tanı testinin, sağlam olarak belirlediği olguların, gerçekte ne kadarının sağlam olduğunu gösterir. Negatif tanımlama oranı olarak da adlandırılan negatif tahmini değer

$$NTD = \frac{DN}{YN+DN} = \frac{C}{C+D} \quad (4:19)$$

biçiminde hesaplanmaktadır.

4.5.5. Yanlış negatiflik oranı

Gerçek hasta olan olgular içerisinde tanı testinin hatalı olarak sağlam olarak değerlendirdiği olgulardır. Yani tanı testinin gerçekte hasta olan kişileri sağlam olarak belirleme oranıdır. Yanlış negatif oran

$$YNO = \frac{YN}{DN+YN} = \frac{C}{C+D} \quad (4:20)$$

biçiminde hesaplanmaktadır.

4.5.6. Yanlış pozitif oranı

Tanı testinin gerçekte sağlam olan kişileri hasta olarak belirleme oranıdır. Yanlış pozitif oran

$$YPO = \frac{YP}{DP+YP} = \frac{B}{A+B} \quad (4:21)$$

biçiminde hesaplanmaktadır.

4.5.7. Doğru tanı oranı

Doğruluk oranı; uygulanan tanı testin, gerçekten hasta olanları ve hasta olmayanları doğru belirleme oranıdır. Doğru tanı oran

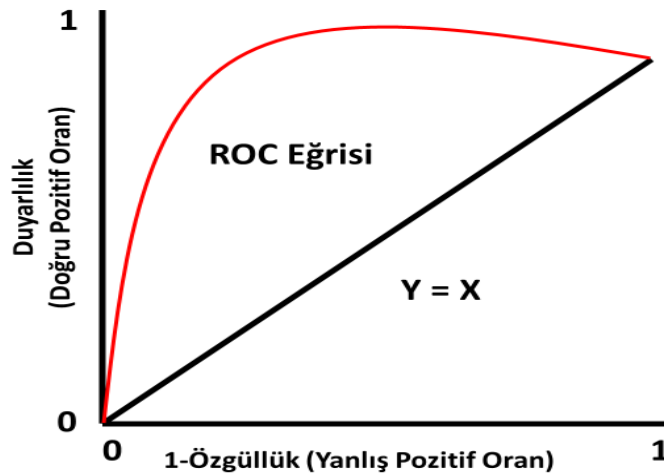
$$\text{Doğru tanı oranı} = \frac{DP+DN}{DP+YP+YN+DN} = \frac{A+D}{A+B+C+D} \quad (4.22)$$

Kesinlik olarak tanımlanan doğruluk, tanısal kesinlik ölçütü olarak kullanılması doğru değildir. Çünkü doğruluk oranı hastalığın prevalansından etkilenmektedir (Dirican, 2001; Karagöz, 2021).

Bir testin özgüllük, duyarlılık ve tanı değeri büyük önem taşımaktadır. Eğer yanlış hastalık tanısı daha ileri tekniklerle düzeltilemiyorsa testin özgüllük oranının daha yüksek olması istenmektedir. Eğer tanı testi, tarama amaçlı kullanılıyorsa duyarlılık oranının daha yüksek olması istenir. Bir hastalık tanısı konulduğunda bu tanı (AIDS, kanser gibi) kişisel veya toplumsal bir tahribat yapma durumu varsa tanı testinin pozitif tanımlama oranının yüksek olması gerekir (Özdamar, 2001).

4.5.8. ROC eğrisi

ROC eğrisi yöntemi; bir testin ayırıcılığının belirlenmesinde, testlerinin etkinliklerinin kıyaslanmasında, uygun olan bir pozitif kestirim sınırının belirlenmesinde ve tıbbi laboratuvar sonuçlarının kalite kontrolünde kullanılmaktadır. ROC eğrisi y koordinatında tanı testinin gerçek pozitif değeri (duyarlılık), x ekseninde ise yanlış pozitiflik (1-özgüllük) değeri bulunur. Şekil 4.1’de görüldüğü üzere, tanı testi ne kadar güçlü olursa ROC eğrisi o kadar yukarıya (yüksek duyarlılık bölgesi) ve sol bölgeye doğru düşer (Tomak ve Yüksel, 2009; Çelik, 2011).



Şekil 4.1. ROC eğrisi

ROC eğrisi farklı kesim noktaları için duyarlılığın yanlış pozitifliğe oranının bir fonksiyonudur.

ROC eğrisi yöntemi (Dirican, 2001):

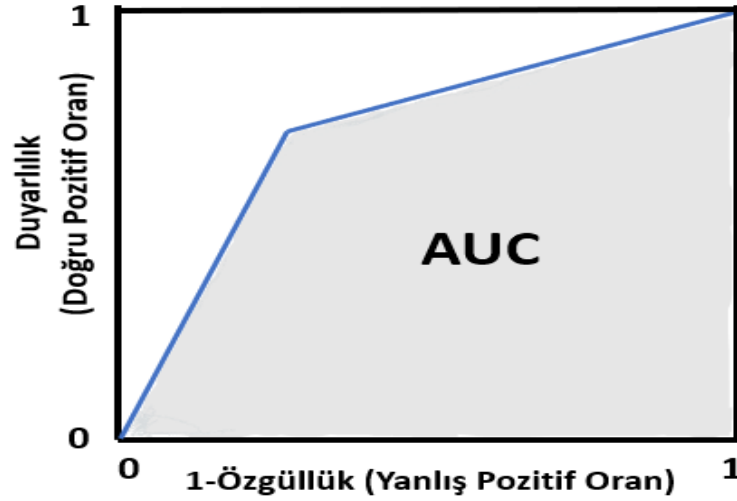
- Testin ayırt etme gücünün belirlenmesi,
- Tanı testlerinin etkinliklerinin karşılaştırılmasında,
- Uygun kestirim sınırının belirlenmesinde,
- Laboratuvar, biyokimya çıktılarının kalitesinin takibinde,
- Uygulayıcının gelişiminin izlenmesinde,
- Farklı uygulayıcıların etkinliklerinin kıyaslanmasında kullanılmaktadır.

4.5.9. ROC eğrisi altında kalan alan

ROC eğrileri ayırt ediciliği göstermekle birlikte, farklı testlerin performans açısından kıyaslanmasında, eğri altında kalan alan (AUC) değerine ihtiyaç duyulur. AUC değeri tanısal belirteçlerin etkinliği için bir ölçü olarak sıklıkla kullanılır (Faraggi ve Reiser, 2002).

AUC, rastgele seçilen hastalısız ve hastalıklı birey çiftinde, tanısal test değerinin hastalıklı birey için daha yüksek olma olasılığıdır. Bir tanı testi için ROC eğrisi altında kalan alan etkinlik düzeyine bağlı olarak 0,50 ile 1,00 arasında değerler alır. AUC değeri ne kadar yüksek bir değer alırsa tanı testinin ayırım gücü o kadar artar. AUC değerlerinin 1'e yakın olması testin yüksek tanısal doğruluğuna işaret eder. (Gonçalves vd., 2014).

AUC, fiziksel bir yorumlamaya sahiptir. Hastalıklı popülasyondan seçilmiş bir kişinin kriter değerinin, hastalısız bir popülasyondan seçilen bir kişinin kriter değerinden daha fazla olması olasılığıdır (Şekil 4.2). AUC değeri %80 olan bir durumda hastalık bulunan gruptan tesadüfi olarak seçilmiş bir kişi %80 ihtimalle, sağlam gruptan seçilmiş bir kişiye göre eşik değer açısından daha yüksek bir test sonucu verir. Eşik değeri aynı kalsa dahi, hastalıklı ve sağlıklı popülasyonların sahip olduğu değerler birbirinden uzaklaştığında ROC eğrisindeki değişim incelenirse, hastalıklı ve sağlıklı popülasyonların kriter değerleri (grup dağılışı ortalamaları) birbirinden uzaklaştıkça ROC eğrisinin alanının arttığı görülür (Tomak ve Yüksel, 2009).



Şekil 4.2. ROC eğrisi altında kalan alan(AUC)

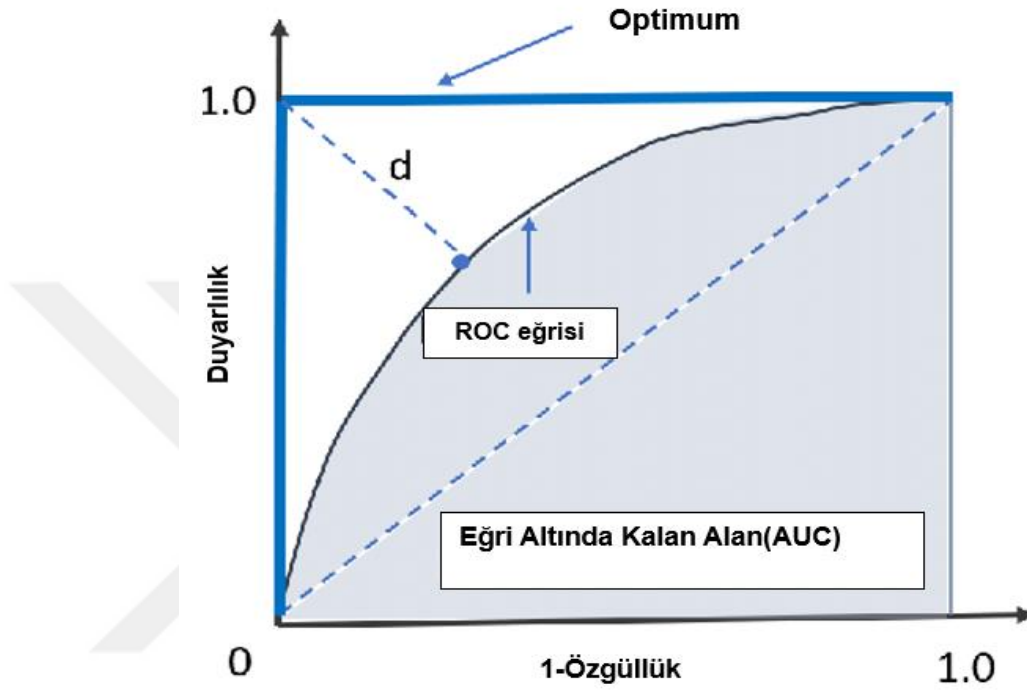
ROC eğrisi altında kalan alanın yüksek olma durumu tanı testinin iyi ölçüm sonucu verdiğinin kanıtıdır. ROC eğrisi altında kalan alan 0 ile 1 arasında değişmekle birlikte, bu alanın 0,5 ile 1 arasında olması beklenir. ROC eğrisi altında kalan alanın 0,5'ten az olması verilerin ters kodlandığını gösterir. Kodlama düzeltildiğinde eğri altındaki alan 0,5'ten yüksek çıkacaktır. ROC eğrisi altında kalan alanlar aşağıda verildiği şekliyle yorumlanabilir (Bahadır ve Kalender, 2018):

- 0,90-1,00 = mükemmel
- 0,90-0,80 = iyi
- 0,80-0,70 = orta
- 0,70-0,60 = zayıf
- 0,60-0,50 = kötü

4.5.10. Optimum kesim noktasının belirlenmesi

Tıbbi araştırmalarda, ROC eğrileri tanısal testlerde pozitif ve negatif test sonuçları arasında ayırım için en iyi eşik değerini saptamak için kullanılmaktadır. Tanısal test duyarlılık ve özgüllük arasında bir denge yöntemidir. ROC eğrisi bu dengeyi açıklayan bir grafik gösterimi sağlar. ROC eğrisi en yüksek doğruluk veren kesim (cut-off) noktasını belirlemektedir. Her ROC eğrisi için yalnızca bir AUC değeri vardır. Eğri ile duyarlılık ve özgüllük arasında optimal bir ilişki ile cut off değerlerinin saptanmasını sağlar (Hoo vd., 2017).

ROC eğrisi ile en iyi kesin noktasının belirlenmesinde iki ayrı yöntemden yararlanılır. Yöntemlerin ilkinde eğrinin grafiğin sol köşesine yani (0,1) koordinatlarına en yakın olduğu noktayı kesim noktası almaktır(Şekil 4.3). İkinci yöntemde duyarlılık ve özgüllük değer toplamalarının en yüksek bulunduğu nokta en iyi pozitif kesim noktası olarak kabul edilir (Kılıç, 2013).



Şekil 4.3. En yüksek doğruluk veren kesim (cut-off) noktasını belirleyen ROC eğrisi

Kusursuz kesinlikte ideal test eğrisi dikey olarak (0,0) noktasından (0,1) noktasına ve yatay olarak grafiğin en sağ üstündeki (1,1) noktasına doğru çizilir. Rastgele tahminden daha iyi olmayan bir test grafiği ise (0,0) noktasından (1,1) noktasına doğru köşegen üzerinde yer alır. Uygun bir test bu iki ekstrem eğrinin arasında grafiğin sol üst tarafına yakın bir eğri gösterilir. Test eğrisi alçak ve sağa yakın ise test doğru sonuçtan çok yanlış sonuç vermektedir. Test tam tersi yönde geliştirilmelidir (Karagöz, 2021).

5.UYGULAMA

Uygulama bölümünde araştırmanın amacı, uygulamaya yapılan anakütlenin özellikleri, uygulamada kullanılan veriler ve değişkenler, istatistiksel analiz yöntemi ve analizler sonucu elde edilen bulgular incelenmiştir.

5.1. Uygulamanın Amacı

NAK, lokal ileri meme kanseri veya inoperabl meme kanseri hastaları için standart bir tedavi yöntemidir. Patolojik tam yanıt, hastalara uygulanan NAK'ın en önemli belirleyicisidir. Birçok klinik çalışmada NAK sonrası patolojik tam yanıtın alternatif bir prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir (Kim vd., 2019). Patolojik tam yanıt elde edilen hastaların sağkalımlarında iyileşme görülmektedir. NAK sonrası patolojik tam yanıt oranları meme kanseri moleküler alt gruplarına göre farklılık göstermektedir (King ve Morrow, 2015; Haque vd., 2018). Lüminal, HER2 negatif alt grupta patolojik tam yanıt düşüktür. Buna karşılık üçlü negatif ve HER2 pozitif grupta tam yanıt daha yüksektir. Bu çalışmada birincil amaç moleküler alt grup ayrımı olmaksızın NAK sonrası patolojik tam yanıt ile ilişkili bağımsız değişkenlerin belirlenmesidir. Çalışmanın ikincil amacı ise meme kanseri moleküler alt gruplarında neoadjuvan kemoterapiden potansiyel olarak en iyi fayda sağlanan alt popülasyonları belirlemektir.

5.2. Araştırma Anakütlesi

Araştırma retrospektif kesitsel ve tanımlayıcı çalışma tasarımı ile planlandı. Araştırmanın evrenini, Ocak 2018 ile Temmuz 2023 tarihleri arasında Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF), İstanbul Meme Derneği (İMD), Meme Hastalıkları Veri Tabanına kayıtlı olan 2961 meme kanseri tanısı almış hasta oluşturdu. Araştırmanın örneklemi evrenin içinden araştırma kriterlerini karşılayan 507 neoadjuvan kemoterapi almış lokal ileri meme kanseri tanılı hasta oluşturdu. Mevcut tarihler arasında tüm neoadjuvan kemoterapi alan hastalar araştırmaya dahil edildiğinden araştırma için bir örneklem hesaplaması yapılmadı. Araştırma örneklem sayısına ulaşmak için 04 Eylül ile 08 Eylül 2023 tarihleri arasında detaylı bir veri taraması yapıldı. Hasta veri tabanına erişim için TMHDF ve İMD kurumlarından gerekli izin alındı (Ek A). Araştırmaya dahil edilme ve araştırmadan dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Kadın olmak,
- Evre 2B ve üzeri lokal ileri meme kanseri tanısı,
- Klinik aksilla pozitif (N1-3) olması,
- Hasta klinik, patolojik ve tedavi verilerinin eksiksiz olması,

olarak belirlendi.

Araştırma dışlanma kriterleri:

- Erkek cinsiyet durumu,
- Klinik aksilla negatifliği (N0),
- Bilateral meme kanseri tanısı,
- İnflamatuvar meme kanseri tanısı,
- Primer tanının metastatik meme kanseri olması,
- Hastanın primer başka bir kanser tanısının olması,

olarak belirlendi.

5.3. Veriler ve Değişkenler

Araştırmada kullanılan veriler için TMHDF yönetim kurulundan (25.05.2023 yönetim kurulu toplantısı kararı) gerekli kurum izni alınmıştır. Hastaların demografik (yaş, menopoz durum ve aile kanser öyküsü) ve klinikopatolojik özellikleri [klinik TN evresi, tümör tipi, tümör lokalizasyonu, hormon reseptör (östrojen, progesteron) durumu, HER2 durumu, KI-67 proliferasyon indeksi, meme kanseri moleküler alt tip sınıflaması, NAK rejimi ve NAK yanıt durumu] istatistiksel analizler için kayıt altına alındı. Klinik TN evrelemesi AJCC 7 versiyonuna göre, moleküler alt tip tanımlaması ise St Gallen 2013 konsensüs önerilerine göre yapılmıştır (Goldhirsch vd., 2013). NAK yanıtı, patolojik tam yanıt ve kısmi yanıt olarak gruplandırıldı. Patolojik olarak tam yanıt, hem meme hemde aksillada invaziv kanser olmaması olarak tanımlandı. Memede sadece, duktal karsinoma in situ varlığı da patolojik tam yanıt olarak kabul edildi. Araştırmada veriler kayıt altına alınırken hasta isimleri yerine birer sayısal kod kullanılmıştır.

5.4. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Sürekli her bir değişkenden elde edilen puanların normal dağılıp dağılmadığı betimsel, grafiksel ve istatistiksel yöntemlerle incelenmiştir. İstatistiksel yöntem ile sürekli bir değişkenden elde edilen puanların normalliğini test etmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanılmıştır. Araştırmanın nicel değişkenleri olan yaş, östrojen, progesteron reseptörleri ve KI-67 proliferasyon indeksinin kategorik değişkenlere dönüştürülmesi değişkenlerin çeyrekler açıklığı ölçüm birimi (Inter Quantile Range) yardımı ile yapıldı.

Kategorik değişkenler frekans (n, %) olarak, sürekli değişkenler ortanca, en az ve en çok değer olarak sunuldu. Meme kanseri moleküler alt grup sınıflamasına göre NAK patolojik yanıt oranlarının karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi kullanılmıştır.

Araştırmanın bağımlı değişkeni olan patolojik tam yanıt sağlanma durumu 1, sağlanmama durumu ise 0 olarak kodlandı. Bağımlı değişken ile ilişki bağımsız değişkenlerin belirlenmesi amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi (logit model) uygulandı. Logit modelinde patolojik tam cevaba etkisi olan demografik (yaş, menopozal durum ve aile kanser öyküsü), klinik (klinik T, N evresi, tümör lokalizasyonu ve alınan kemoterapi rejimi) ve patolojik (tümör tipi, tümör hormon reseptörleri ve Ki-67 proliferasyon indeksi) değişkenler kullanıldı. Logit modelinin uyumunu değerlendirmek için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi ve logit model sınıflama tablosundan yararlanıldı. Sonuçlar; %95 güven aralığında anlamlılık ise $p < 0,05$ altında değerlendirildi. Bütün istatistiksel hesaplamalar SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı versiyon 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı.

5.5. Bulgular

Hastalara ait demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerin dağılımı Çizelge 5.1’de sunulmuştur.

Çizelge 5.1. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri

Değişkenler	N(%)
Bütün	507(100,0)
Yaş	
Ortanca (en az- en çok)	47(21-76)
Yaş grup	
< 50 yıl	298(58,8)
≥ 50 yıl	209(41,2)
Menopozal durumu	
Premenopozal	295(58,2)
Postmenopozal	212(41,8)
Ailede kanser öyküsü	
Negatif	268(52,9)
Meme kanseri	136(26,8)
Diğer kanserler	103(20,3)
Tümör lokalizasyonu	
Sağ meme	243(47,9)
Sol meme	264(52,1)
Tümör tipi	
İnvaziv duktal karsinom(İdk)	455(89,7)
Diğer	52(10,3)
Klinik T evresi	
T1	50(9,9)
T2	328(64,7)
T3	58(11,4)
T4	71(14,0)
Klinik N evresi	
N1	452(89,2)
N2	36(7,1)
N3	19(3,7)
Östrojen reseptörü (ÖR) (%)	
Negatif	149(29,4)
1-80	135(26,6)
81-90	106(20,9)
>90	117(23,1)
Progesteron reseptörü(PR)(%)	
Negatif	204(40,2)
1-20	84(16,6)
21-60	88(17,4)
>60	131(25,8)
HER2 reseptörü	
Negatif	322(63,5)
Pozitif	185(36,5)
Ki-67 ekspresyonu(%)	
Ortanca (en az- en çok)	30(3-95)
Ki-67 ekspresyonu(%) grup	
<40	284(56,0)
≥40	223(44,0)
NAK rejimi	
AC+Paklitaksel	434(85,6)
AC+Doksetaksel	73(14,4)

Araştırmaya dahil edilen 507 meme kanseri tanısı alan hastaların tamamının cinsiyeti kadındır. Hastaların ortalama yaşı 47 yıl olup; yaşların 21 ila 76 yıl aralığında değiştiği belirlendi. Hastaların %58,8'inin 50 yaş altı grupta olduğu, %58,2'sinin premenopozal dönemde bulunduğu, %26,8'inin ailesinde meme kanseri, %20,3'ünün alisinde meme dışında bir kanser tanısı almış bir bireyin bulunduğu saptanmıştır.

Tümörlerin %52,1'i sol, %47,9'u sağ meme yerleşimliydi. Tümörlerin %89,7'sinin histolojik tipi invaziv duktal karsinomdu. Klinik tümör (T) evresi hastaların %64,7'sinde T2, klinik aksilla evresi hastaların %89,2'sinde N1 düzeyindeydi. Reseptör düzeyleri incelendiğinde, hastaların östrojen, progesteron ve HER2 reseptör pozitiflik oranları sırasıyla %70,6, %59,8 ve %36,5 olduğu saptandı. Tümör Ki-67 ekspresyon düzeyi ortalama %30 olarak hesaplanırken en düşük Ki-67 düzeyi %3, en yüksek düzeyi de %95 idi.

NAK rejimi olarak hastaların tamamına AC (siklofosfamid+ adriamisin) protokolü uygulandı. AC protokolüne ek olarak 434 hastaya haftalık dozlarda paklitaksel ve 73 hastaya da dosetaksel tedavileri uygulandı. Ayrıca HER2 reseptörü pozitif olan 185 hastaya anti HER2 tedavisi (trastuzumab) uygulandı.

Hastaların meme kanserinin moleküler alt tiplerine göre dağılımları Çizelge 5.2'de sunulmuştur.

Çizelge 5.2. Meme kanseri moleküler sınıflamasına göre hasta dağılımı

Moleküler alt grup	N(%)
Luminal HER2 negatif	255(50,3)
Luminal HER2 pozitif	107(21,1)
Lüminal olmayan HER2 pozitif	78(15,4)
Üçlü Negatif	67(13,2)

Yukarıdaki bulgulara göre meme kanseri lüminal HER2 negatif moleküler alt grubunda 255 (%50,3), lüminal HER2 pozitif grupta 107 (%21,1), lüminal olmayan HER2 pozitif grupta 78(%15,4) ve üçlü negatif grupta 67 (%13,2) hasta vardı.

NAK sonrası tedaviye verilen patolojik meme, aksilla ve toplam yanıt oranları Çizelge 5.3'te sunulmuştur.

Çizelge 5.3. NAK sonrası patolojik yanıt oranları

Patolojik Yanıt	N(%)
Meme	
Tam	160(31,6)
Kısmi	347(68,4)
Aksilla	
Tam	216(42,6)
Kısmi	291(57,4)
Toplam	
Tam	132(26,0)
Kısmi	375(74,0)

NAK sonrası patolojik olarak 160 (%31,6) hastada memede, 216 (%42,6) hastada aksillada, 132(%26) hastada hem meme hem de aksillada tedaviye tam yanıt alınmıştır.

Meme kanseri moleküler alt grup sınıflamasına göre hastaların NAK sonrası meme ve toplam patolojik yanıt oranlarının karşılaştırıldığı analiz sonuçları Çizelge 5.4'te sunulmuştur.

Çizelge 5.4. Moleküler sınıflamasına göre NAK patolojik yanıt oranları

Değişken	Patolojik Tam Yanıt			
	Meme		Toplam	
	Evet n(%)	Hayır n(%)	Evet n(%)	Hayır n(%)
Moleküler alt grup				
Luminal HER2 negatif	35(13,7)	220(86,3)	18(7,1)	237(92,9)
Luminal HER2 pozitif	48(44,9)	59(55,1)	47(43,9)	60(56,1)
Non-Lüminal HER2 pozitif	44(56,4)	34(43,6)	40(51,3)	38(48,7)
Üçlü negatif	33(49,3)	34(50,7)	27(40,3)	40(59,7)
Test değeri(χ^2)	78,327^a		98,364^a	
sd	3		3	
P-değeri	<0,001*		<0,001*	

* $p<0,001$; $a(\chi^2)$: Pearson Ki-Kare Testi

Meme kanseri moleküler alt grup sınıflamasına göre hastaların NAK sonrası meme ve toplam patolojik yanıt oranlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark olduğu saptandı. Luminal HER2 negatif alt grupta NAK sonrası hem memede hem de toplamda tedaviye yanıt oranları diğer alt gruplara göre düşüktü ($p<0,001$).

Tüm değişkenlerle NAK sonrası patolojik tam yanıt için kurulan logit model sonuçları Çizelge 5.5'te sunuldu. Modelde NAK sonrası tam yanıt olma ve olmama

durumu bağımlı değişken olarak ele alındı. Modelin %5 önem düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($\chi^2=141,665$; $p<0,001$). Modelde bağımsız değişkenler, bağımlı değişkendeki toplam değişimin, Nagelkerke'ye göre %35,7'sini açıklamaktadır. Logit model analiz sonuçlarına göre patolojik yanıt bağımlı değişkeni ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunan bağımsız değişkenlerin; klinik tümör evresi, östrojen reseptörü, HER2 reseptörü ve Ki-67 proliferasyon indeksi olduğu saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Çizelge 5.5. Tüm değişkenlerle NAK patolojik tam yanıtı için kurulan logit model sonuçları

Değişkenler	Kategori	Tahmin (B)	SH	z-değeri	p-değeri	Odds (%95 GA)
Yaş grup	< 50 yıl	-0,418	0,435	-0,961	0,337	0,659(0,281-1,544)
	≥ 50 yıl					1 (referans)
Menopozal durumu	Premenopozal	0,544	0,435	1,250	0,211	1,723(0,734-4,045)
	Postmenopozal					1 (referans)
Ailede kanser öyküsü	Negatif	0,211	0,334	0,633	0,527	1,235(0,642-2,376)
	Meme kanseri	0,313	0,377	0,830	0,406	1,367(0,653-2,862)
	Diğer kanserler					1 (referans)
Tümör lokalizasyonu	Sağ meme	-0,042	0,246	-0,169	0,866	0,959(0,592-1,554)
	Sol meme					1 (referans)
Tümör tipi	İdk	0,505	0,543	0,929	0,353	1,657(0,571-4,808)
	Diğer					1 (referans)
Klinik T evresi	T1	1,809	0,569	3,179	0,001**	6,106(2,001-18,627)
	T2	1,123	0,470	2,389	0,017***	3,073(1,223-7,721)
	T3	0,770	0,578	1,333	0,183	2,161(0,696-6,707)
	T4					1 (referans)
Klinik N evresi	N1	-0,317	0,656	-0,483	0,629	0,728(0,201-2,635)
	N2	-0,763	0,810	-0,942	0,346	0,466(0,095-2,282)
	N3					1 (referans)
ÖR	Negatif	1,758	0,544	3,232	0,001**	5,803(1,998-16,852)
	1-80	1,001	0,432	2,318	0,020***	2,722(1,167-6,348)
	81-90	0,165	0,489	0,336	0,737	1,179(0,452-3,075)
	>90					1 (referans)
PR	Negatif	-0,002	0,502	-0,003	0,998	0,998(0,373-2,671)
	1-20	0,534	0,440	1,213	0,225	1,706(0,720-4,043)
	21-60	0,433	0,438	0,989	0,323	1,542(0,654-3,641)
	>60					1 (referans)
HER2 reseptörü	Negatif					1 (referans)
	Pozitif	1,650	0,256	6,440	<0,001*	5,209(3,152-8,607)
Ki-67 ekspresyonu	<40					1 (referans)
	≥40	0,913	0,253	3,606	<0,001*	2,492(1,517-4,093)
NAK rejimi	AC+Paklitaksel	0,177	0,349	0,507	0,612	1,194(0,603-2,365)
	AC+Doksetaksel					1 (referans)
Sabit		-4,992	1,086	-4,599	<0,001*	0,007(0,001-0,057)
Model özeti	Method	Tam model				
	Model	$\chi^2=141,665$; sd=20; $p<0,001$				
	Nagelkerke R ²	R ² _N =0,357				
	Bağımlı değişken	Patolojik tam cevap				
		(1=evet, 0=hayır)				

* $P<0,001$, ** $P<0,01$, *** $p<0,05$, SH: Standard hata, GA:Güven aralığı.

Çizelge 5.5'teki modelde bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki düzeyi incelendiğinde; klinik T4 tümörler referans alındığında, klinik T1 tümörlerin patolojik tam yanıt olasılığını $e^{1,809}=6,106$ (%95 GA:2,001-18,627) kat, klinik T2 tümörlerin $e^{1,123}=3,073$ (%95 GA:1,223-7,721) kat arttırmaktadır ($p=0,001$ ve $p=0,017$).

Östrojen reseptör pozitiflik düzeyi %90 üzeri olma durumu referans alındığında, östrojen reseptörünün negatif olması tam yanıt olasılığını $e^{1,758}=5,803$ (%95 GA: 1,998-16,852) kat, östrojen reseptörünün %1-%80 arasında pozitif olması ise tam yanıtı $e^{1,001}=2,722$ (%95 GA: 1,167-6,348) arttırmaktadır ($p=0,001$ ve $p=0,020$).

HER2 reseptör pozitifliği patolojik tam yanıt olasılığını $e^{1,650}=5,209$ (%95 GA: 3,152-8,607) kat, Ki-67 ekspresyonu %40 ve üzeri olması ise $e^{0,913}= 2,492$ (% 95 GA: 1,517-4,093) kat arttırmaktadır ($p<0,001$).

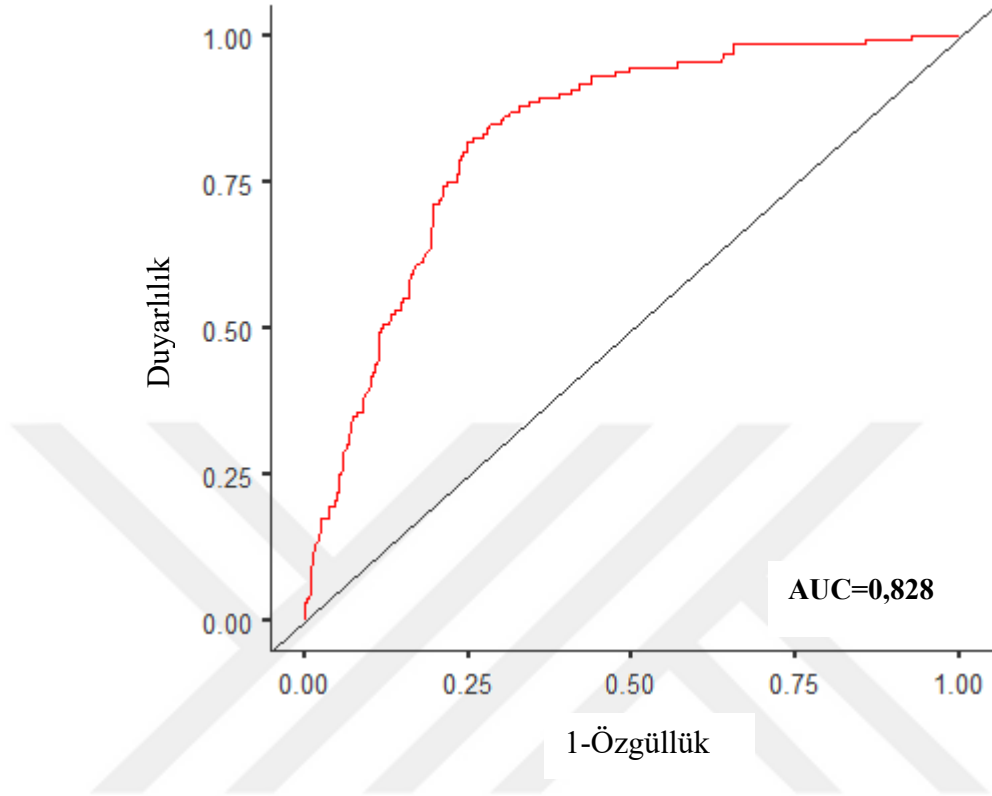
Modelde yaş, menopozal durum, ailede kanser öyküsü varlığı, tümör lokalizasyonu, progesteron reseptörü, klinik aksilla tutulum derecesi (N evresi) ve alınan NAK tedavi rejiminin patolojik tam yanıtın ön görülmesi üzerindeki etkinin istatistiksel olarak önemsiz olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).

Çizelge 5.6. Tüm değişkenlerle NAK patolojik tam yanıtı için kurulan logit modelin sınıflama tablosu

Klinik gözlem	Gerçek Patolojik Durum		Toplam
	Tam yanıt	Kısmi yanıt	
Tam yanıt	58	41	99
Kısmi yanıt	74	334	408
Toplam	132	375	507
Tanı testleri			
Duyarlılık	%43,9		
Özgüllük	%89,1		
Pozitif prediktif değer (PPD)	%58,6		
Negatif prediktif değer (NPD)	%81,9		
Doğruluk	%77,3		

Çizelge 5.6'da modelin sınıflama tablosu sunulmuştur. Modelin patolojik tam yanıtı belirlemede duyarlılığı %43,9, özgüllüğü %89,1 ve doğruluğu %77,3 olarak hesaplandı. Model klinik bulgularla patolojik yanıtı yüksek özgüllük ve doğruluk ile belirlemiştir.

Modelin tüm değişkenlerle patolojik yanıtı belirlemedeki uyumunu değerlendirmek için ROC eğrisi çizilmiştir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Tüm değişkenlerle NAK patolojik tam yanıtı için kurulan modelin ROC eğrisi

Yukarıdaki şekilde görüldüğü gibi ROC eğrisi altında kalan alan 0,828 olarak belirlenmiştir. Bu değer $0,8 \leq AUC \leq 0,9$ aralığında olması modelin iyi derecede bir ayırım gücüne sahip olduğunu göstermektedir. Modeldeki klinik bulgularla NAK sonrası patolojik tam yanıt olan hastalar ile tam yanıt sağlanamayanlar yaklaşık olarak %83 oranında doğru tahmin edilmiştir.

Lüminal HER2 negatif moleküler alt grup hastalarına ait demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerin dağılımı Çizelge 5.7’de sunulmuştur.

Çizelge 5.7. Lüminal HER2 negatif moleküler alt grup hasta demografik ve klinikopatolojik özellikleri

Değişkenler	n(%)
Bütün	255(100,0)
Yaş	
Ortanca (en az- en çok)	47(27-73)
Yaş grup	
< 50 yıl	152(59,6)
≥ 50 yıl	103(40,4)
Menopozal durumu	
Premenopozal	149(58,4)
Postmenopozal	106(41,6)
Ailede kanser öyküsü	
Negatif	131(51,4)
Meme kanseri	71(27,8)
Diğer kanserler	53(20,8)
Tümör lokalizasyonu	
Sağ meme	114(44,7)
Sol meme	141(55,3)
Tümör tipi	
İnvaziv duktal karsinom(İdk)	217(85,1)
Diğer	38(14,9)
Klinik T evresi	
T1	22(8,6)
T2	163(63,9)
T3	28(11,0)
T4	42(16,5)
Klinik N evresi	
N1	226(88,6)
N2	18(7,1)
N3	11(4,3)
Östrojen reseptörü (ÖR) (%)	
1-80	81(31,8)
81-90	82(32,2)
>90	92(36,1)
Progesteron reseptörü(PR)(%)	
Negatif	34(13,3)
1-20	59(23,1)
21-60	62(24,3)
>60	100(39,2)
Ki-67 ekspresyonu(%)	
Ortanca (en az- en çok)	25(4-80)
Ki-67 ekspresyonu(%) grup	
<40	171(67,1)
≥40	84(32,9)
Neoadjuvant kemoterapi (NAK) rejimi	
AC+Paklitaksel	229(89,8)
AC+Doksetaksel	26(10,2)

Yukarıdaki çizelgede verildiği üzere araştırmaya 255 lüminal HER2 negatif moleküler alt tipe sahip meme kanserli hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı

47 yıl, yaş aralığının 27 ila 73 yıl arasında olduğu saptandı. Hastaların %59,6'sının 50 yaş altı grupta olduğu, %58,4'ünün premenopozal dönemde bulunduğu, %27,8'inin ailesinde meme kanseri, %20,8'inin alisinde ise meme dışında bir kanser tanısı almış bir bireyin bulunduğu saptanmıştır.

Lüminal HER2 negatif tümörlerin %55,3'ü sol, %44,7'si sağ memede bulunuyordu. Bu moleküler alt grupta tümörlerin %85,1'inin histolojik tipi invaziv duktal karsinom, %63,9'unun klinik tümör evresi T2 ve %88,6'sının klinik aksilla evresi N1 idi. Reseptör düzeyleri incelendiğinde, 81(%31,8) hastanın östrojen reseptör pozitiflik düzeyi %1-80, 82(%32,2) hastanın %81-90 aralığında ve 92(%36,1) hastanın %90 üzeri olduğu saptanırken; progesteron reseptör düzeyinin 34(%13,3) hastada negatif olduğu saptandı. Lüminal HER2 negatif meme kanseri moleküler alt grupta Ki-67 ekspresyon düzeyi ortalıca %25 (aralık:4-80) idi.

NAK rejimi olarak hastaların tamamına AC (siklofosfamid+ adriamisin) protokolü uygulandı. AC protokolüne ek olarak 229 hastaya haftalık dozlarda paklitaksel ve 26 hastaya da dosetaksel tedavileri uygulandı.

Lüminal HER2 negatif grupta NAK sonrası tedaviye verilen patolojik yanıt oranları Çizelge 5.8'de sunulmuştur.

Çizelge 5.8. Lüminal HER2 negatif grupta NAK sonrası patolojik yanıt oranları

Patolojik Yanıt	N(%)
Meme	
Tam	35(13,7)
Kısmi	220(86,3)
Aksilla	
Tam	44(17,3)
Kısmi	211(82,7)
Toplam	
Tam	18(7,1)
Kısmi	237(92,9)

Lüminal HER2 negatif grupta NAK sonrası patolojik olarak 35 (%13,7) hastada memede, 44 (%17,3) hastada aksillada, 18 (%7,1) hastada hem meme hem de aksillada tedaviye tam yanıt alınmıştır.

Lüminal HER2 negatif grupta NAK sonrası patolojik tam yanıt için kurulan logit model sonuçları Çizelge 5.9’da sunuldu. Modelde NAK sonrası patolojik tam yanıt olma ve olmama durumu bağımlı değişken olarak ele alındı. Modelin %5 önem düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($\chi^2=30,304$; $p=0,007$). Modelde bağımsız değişkenler, bağımlı değişkendeki toplam değişimin, Nagelkerke’ye göre %28’ini açıklamaktadır. Logit model analiz sonuçlarına göre patolojik yanıt bağımlı değişkeni ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunan bağımsız değişkenlerin; östrojen reseptörü ve Ki-67 proliferasyon indeksi olduğu saptanmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,05$).

Çizelge 5.9. Lüminal HER2 negatif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan logit model sonuçları

Değişkenler	Kategori	Tahmin (B)	SH	z-değeri	p-değeri	Odds (%95 GA)
Yaş grup	< 50 yıl	-0,462	0,803	-0,575	0,565	0,630(0,131-3,041)
	≥ 50 yıl					1 (referans)
Menopozal durumu	Premenopozal	-0,611	0,810	-0,754	0,451	0,543(0,111-2,658)
	Postmenopozal					1 (referans)
Aile kanser öyküsü	Negatif	0,129	0,571	0,225	0,822	1,137(0,372-3,480)
	Pozitif					1 (referans)
Tümör lokalizasyonu	Sağ meme	-0,198	0,573	-0,347	0,729	0,820(0,267-2,519)
	Sol meme					1 (referans)
Tümör tipi	İdk	0,476	1,136	0,419	0,676	1,609(0,174-14,919)
	Diğer					1 (referans)
Klinik T evresi	T1/2	0,522	0,723	0,722	0,470	1,686(0,409-6,958)
	T3/4					1 (referans)
Klinik N evresi	N1	-1,080	0,790	-1,367	0,172	0,340(0,072-1,597)
	N2/3					1 (referans)
ÖR	1-80	1,720	0,771	2,231	0,026**	5,586(1,232-25,322)
	81-90	1,068	0,793	1,347	0,178	2,910(0,615-13,780)
	>90					1 (referans)
PR	Negatif	-0,045	0,809	-0,056	0,955	0,956(0,196-4,662)
	1-20	-1,195	0,961	-1,243	0,214	0,303(0,046-1,993)
	21-60	0,523	0,710	0,736	0,461	1,687(0,420-6,780)
	>60					1 (referans)
Ki-67 ekspresyonu	<40					1 (referans)
	≥40	2,253	0,677	3,326	<0,001*	9,513(2,522-35,879)
NAK rejimi	AC+Paklitaksel	-0,657	0,889	-0,739	0,460	0,519(0,091-2,963)
	AC+Dosetaksel					1 (referans)
Sabit	-	-3,581	1,775	-2,018	0,044**	0,028(0,001-0,902)
Model özeti	Method	Tam model				
	Model	$\chi^2=30,304$; $sd=14$; $p=0,007$				
	Nagelkerke R ²	R ² _N =0,280				
	Bağımlı değişken	Patolojik tam yanıt				
		(1=evet, 0=hayır)				

* $P<0,001$, ** $P<0,01$, *** $p<0,05$, SH: Standard hata, GA:Güven aralığı.

Çizelge 5.9'daki modelde lüminal HER2 negatif grupta bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki düzeyi incelendiğinde; östrojen reseptör pozitiflik düzeyi %90 üzeri olma durumu referans alındığında, östrojen reseptörünün %1-%80 arasında pozitif olması patolojik tam yanıtı $e^{1,720}=5,586$ (%95 GA: 1,232-25,322) arttırmaktadır ($p=0,026$).

Ki-67 ekspresyon pozitiflik düzeyi %40 altı olma durumu referans alındığında, Ki-67 ekspresyon düzeyinin %40 ve üzeri pozitif olması patolojik tam yanıtı $e^{2,253}=9,513$ (%95 GA: 2,522-35,879) kat arttırmaktadır ($p=0,005$).

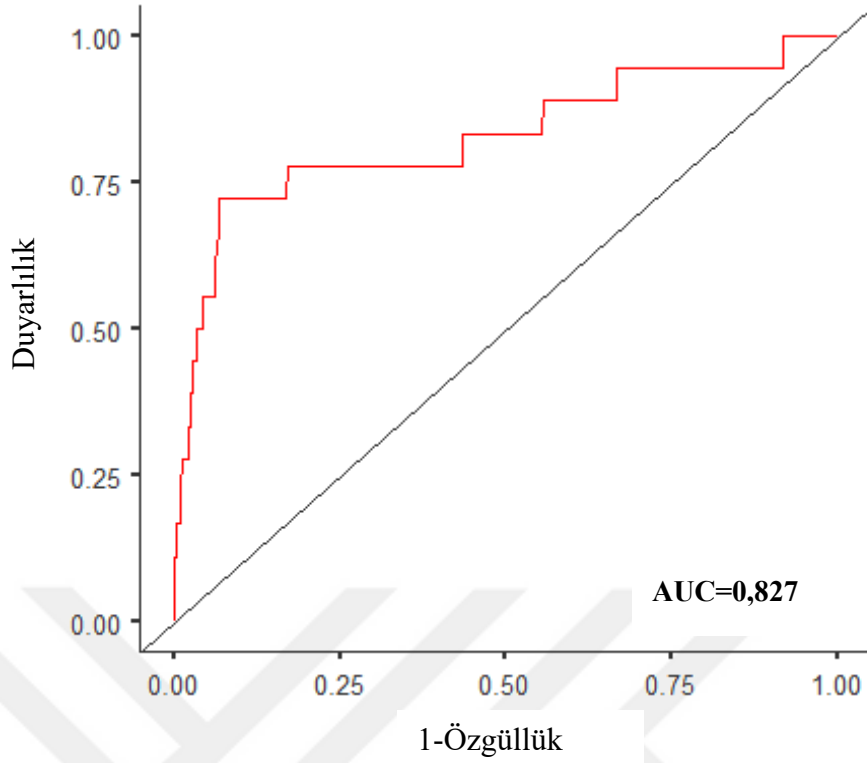
Modelde yaş, menopozal durum, ailede kanser öyküsü varlığı, tümör tipi, tümör klinik evresi, tümör lokalizasyonu, progesteron reseptörü, klinik aksilla tutulum derecesi (N evresi) ve alınan NAK tedavi rejiminin patolojik tam yanıtın ön görülmesi üzerindeki etkinin istatistiksel olarak önemsiz olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).

Çizelge 5.10. Lüminal HER2 negatif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıtı için kurulan logit modelin sınıflama tablosu

Klinik gözlem	Gerçek Patolojik Durum		Toplam
	Tam yanıt	Kısmi yanıt	
Tam yanıt	2	0	2
Kısmi yanıt	16	237	253
Toplam	18	237	255
Tanı testleri			
Duyarlılık	%11,1		
Özgüllük	%100		
Pozitif prediktif değer (PPD)	%100		
Negatif prediktif değer (NPD)	%93,7		
Doğruluk	%93,7		

Çizelge 5.10'da lüminal HER2 negatif grupta modelin sınıflama tablosu sunulmuştur. Modelin patolojik tam yanıtı belirlemede duyarlılığı %11,1, özgüllüğü %100 ve doğruluğu %93,7 olarak hesaplandı. Model klinik bulgularla lüminal HER2 negatif grupta patolojik yanıt yüksek özgüllük ve doğruluk ile belirlemiştir.

Lüminal HER2 negatif grupta modelin patolojik yanıtı belirlemedeki uyumunu değerlendirmek için ROC eğrisi çizilmiştir (Şekil 5.2).



Şekil 5.2. Lüminal HER2 negatif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıtı için kurulan modelin ROC eğrisi

Yukarıdaki şekilde görüldüğü gibi ROC eğrisi altında kalan alan 0,827 olarak belirlenmiştir. Bu değerin $0,8 \leq AUC \leq 0,9$ aralığında olması modelin iyi düzeyde ayırım gücüne sahip olduğunu göstermektedir. Modeldeki klinik bulgularla lüminal HER2 negatif grupta NAK sonrası patolojik tam yanıt olan hastalar ile tam yanıt sağlanamayanlar yaklaşık olarak %83 oranında doğru tahmin edilmiştir.

HER2 pozitif moleküler alt grup hastalarına ait demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerin dağılımı Çizelge 5.11’de sunulmuştur.

Çizelge 5.11. HER2 moleküler alt grup hasta demografik ve klinikopatolojik özellikleri

Değişkenler	n(%)
Bütün	185(100,0)
Yaş	
Ortanca (en az- en çok)	47(23-76)
Yaş grup	
< 50 yıl	107(57,8)
≥ 50 yıl	78(42,2)
Menopozal durumu	

Premenopozal	107(57,8)
Postmenopozal	78(42,2)
Ailede kanser öyküsü	
Negatif	104(56,2)
Meme kanseri	39(21,1)
Diğer kanserler	42(22,7)
Tümör lokalizasyonu	
Sağ meme	96(51,9)
Sol meme	89(48,1)
Tümör tipi	
İdk	175(94,6)
Diğer	10(5,4)
Klinik T evresi	
T1	20(10,8)
T2	116(62,7)
T3	25(13,5)
T4	24(13,0)
Klinik N evresi	
N1	163(88,1)
N2	15(8,1)
N3	7(3,8)
Östrojen reseptörü (ÖR) (%)	
Negatif	82(44,3)
1-80	54(29,2)
81-90	24(13,0)
>90	25(13,5)
Progesteron reseptörü(PR)(%)	
Negatif	103(55,7)
1-20	25(13,5)
21-60	26(14,1)
>60	31(16,8)
Ki-67 ekspresyonu(%)	
Ortanca (en az- en çok)	35(3-85)
Ki-67 ekspresyonu(%) grup	
<40	102(55,1)
≥40	83(44,9)
Neoadjuvant kemoterapi (NAK) rejimi	
AC+Paklitaksel	143(77,3)
AC+Doksetaksel	42(22,7)

Yukarıdaki çizelgede verildiği üzere araştırmaya 185 HER2 pozitif moleküler alt tipe sahip meme kanserli hasta dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 47 yıl olup; yaşların 23 ila 76 yıl aralığında değiştiği belirlendi. Hastaların %57,8'inin 50 yaş altı grupta olduğu, %57,8'inin premenopozal dönemde bulunduğu, %21,1'inin ailesinde meme kanseri, %22,7'isinin alisinde meme dışında bir kanser tanısı almış bir bireyin bulunduğu saptanmıştır.

HER2 pozitif tümörlerin %51,9'u sağ, %48,1'i ise sol memede bulunuyordu. Tümörlerin %94,6'sının histolojik tipi invaziv duktal karsinomdu. Klinik tümör evresi hastaların %62,7'sinde T2, klinik aksilla evresi hastaların %88,1'inde N1 düzeyindeydi. Reseptör düzeyleri incelendiğinde, hastaların östrojen ve progesteron pozitiflik oranları sırasıyla %55,7 ve %44,3 olduğu saptandı. Tümör Ki-67 ekspresyon düzeyi ortalanca %35 olarak hesaplanırken en düşük Ki-67 düzeyi %3, en yüksek düzeyi de %85 idi.

HER2 pozitif grupta NAK rejimi olarak hastaların tamamına AC (siklofosfamid+ adriamisin) protokolü uygulandı. AC protokolüne ek olarak 143 hastaya haftalık dozlarda paklitaksel ve 42 hastaya da dosetaksel tedavileri uygulandı. Ayrıca hastaların tamamına anti HER2 tedavisi (trastuzumab) uygulandı.

HER2 pozitif grupta NAK sonrası tedaviye verilen patolojik yanıt oranları Çizelge 5.12'de sunulmuştur.

Çizelge 5.12. HER2 pozitif grupta NAK sonrası patolojik yanıt oranları

Patolojik Yanıt	N(%)
Meme	
Tam	92(49,7)
Kısmi	93(50,3)
Aksilla	
Tam	129(69,7)
Kısmi	56(30,3)
Toplam	
Tam	87(47,0)
Kısmi	98(53,0)

HER2 pozitif grupta NAK sonrası patolojik olarak 92 (%49,7) hastada memede, 129 (%69,7) hastada aksillada, 87 (%47) hastada hem meme hem de aksillada tedaviye tam yanıt alınmıştır.

HER2 pozitif grupta NAK sonrası patolojik tam yanıt için kurulan logit model sonuçları Çizelge 5.13'te sunuldu. Modelde NAK sonrası tam yanıt olma ve olmama durumu bağımlı değişken olarak ele alındı. Modelin %5 önem düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($\chi^2=37,033$; $p=0,001$). Modelde bağımsız değişkenler, bağımlı değişkendeki toplam değişimin, Nagelkerke'ye göre %24'ünü açıklamaktadır. Logit model analiz sonuçlarına göre patolojik yanıt

bağımlı değişkeni ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı ve anlamlılığa yakın bulunan bağımsız değişkenlerin; klinik T ve N evresi ile progesteron reseptörü olduğu saptanmıştır ($p<0,05$; $p<0,10$).

Çizelge 5.13. HER2 pozitif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan logit model sonuçları

Değişkenler	Kategori	Tahmin (B)	SH	z-değeri	p-değeri	Odds (%95 GA)
Yaş grup	< 50 yıl	-0,219	0,707	-0,310	0,757	0,803(0,201-3,213)
	≥ 50 yıl					1 (referans)
Menopozal durumu	Premenopozal	1,030	0,702	1,469	0,142	2,802(0,709-11,084)
	Postmenopozal					1 (referans)
Aile kanser öyküsü	Negatif	0,155	0,341	0,455	0,649	1,168(0,599-2,277)
	Pozitif					1 (referans)
Tümör lokalizasyonu	Sağ meme	-0,073	0,338	-0,215	0,830	0,930(0,479-1,804)
	Sol meme					1 (referans)
Tümör tipi	İdk	0,314	0,982	0,320	0,749	1,369(0,200-9,378)
	Diğer					1 (referans)
Klinik T evresi	T1/2	0,952	0,406	2,345	0,019**	2,592(1,169-5,747)
	T3/4					1 (referans)
Klinik N evresi	N1	1,010	0,589	1,716	0,086***	2,746(0,866-8,704)
	N2/3					1 (referans)
ÖR	Negatif	1,075	0,758	1,419	0,156	2,930(0,664-12,933)
	1-80	0,856	0,632	1,355	0,176	2,353(0,682-8,118)
	81-90	-0,535	0,752	-0,711	0,477	0,586(0,134-2,557)
	>90					1 (referans)
PR	Negatif	0,025	0,687	0,037	0,970	1,026(0,267-3,940)
	1-20	1,620	0,685	2,364	0,018**	5,051(1,319-19,348)
	21-60	0,199	0,643	0,309	0,757	1,220(0,346-4,297)
	>60					1 (referans)
Ki-67 ekspresyonu	<40					1 (referans)
	≥40	0,052	0,336	0,155	0,876	1,054(0,545-2,037)
NAK rejimi	AC+Paklitaksel	0,005	0,423	0,012	0,990	1,005(0,439-2,303)
	AC+Doksetaksel					1 (referans)
Sabit		-3,522	1,251	-2,814	0,005*	0,030(0,003-0,343)
Model özeti	Method	Tam model				
	Model	$\chi^2=37,033$; sd=15; p=0,001				
	Nagelkerke R ²	R ² _N =0,242				
	Bağımlı değişken	Patolojik tam cevap (1=evet, 0=hayır)				

* $P<0,001$, ** $P<0,01$, *** $p<0,05$, SH: Standard hata, GA:Güven aralığı.

Çizelge 5.13'teki modelde HER2 pozitif grupta bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki düzeyi incelendiğinde; klinik T3/4 tümörler referans alındığında, klinik T1/2 tümörlerin patolojik tam yanıt olasılığını $e^{0,952}=2,592$ (%95 GA: 1,169-5,747) kat arttırmaktadır ($p=0,019$).

Klinik N2/3 tümörler referans alındığında, klinik N1 tümörlerin patolojik tam yanıt olasılığını istatistiksel anlamlılık sınırına yakın düzeyde $e^{1,010}=2,746$ (%95 GA: 0,866-8,704) kat arttırmaktadır ($p=0,086$).

Progesteron reseptör pozitiflik düzeyi %60 üzeri olma durumu referans alındığında, progesteron reseptörünün %1-%20 arasında pozitif olması patolojik tam yanıtı $e^{1,620}=5,051$ (%95 GA:1,319-19,348) arttırmaktadır ($p=0,018$).

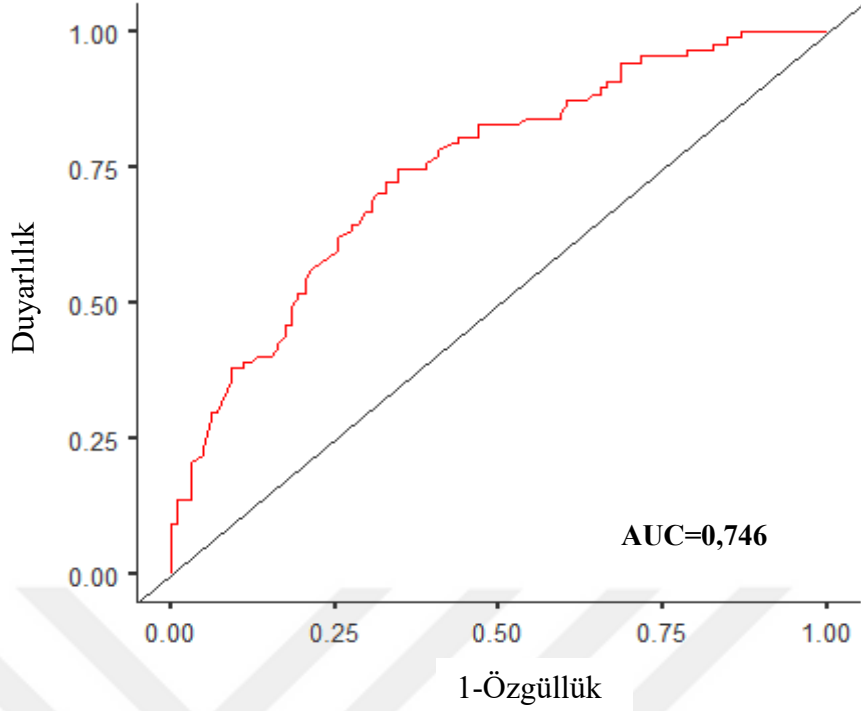
Modelde yaş, menopozal durum, ailede kanser öyküsü varlığı, tümör tipi, tümör lokalizasyonu, ÖR, Ki-67 ekspresyonu ve alınan NAK tedavi rejiminin HER2 pozitif tümörlerde patolojik tam yanıtın ön görülmesi üzerindeki etkinin istatistiksel olarak önemsiz olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).

Çizelge 5.14. HER2 pozitif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan logit modelin sınıflama tablosu

Klinik gözlem	Gerçek Patolojik Durum		Toplam
	Tam yanıt	Kısmi yanıt	
Tam yanıt	54	25	79
Kısmi yanıt	33	73	106
Toplam	87	98	185
Tanı testleri			
Duyarlılık	%62,1		
Özgüllük	%74,5		
Pozitif prediktif değer (PPD)	%68,4		
Negatif prediktif değer (NPD)	%68,9		
Doğruluk	%68,6		

Çizelge 5.14'te HER2 pozitif grupta modelin sınıflama tablosu sunulmuştur. Modelin patolojik tam yanıtı belirlemedeki duyarlılığı %62,1, özgüllüğü %74,5 ve doğruluğu %68,6 olarak hesaplandı. Model klinik bulgularla HER2 pozitif grupta patolojik yanıtı yeterli düzeyde özgüllük ve orta düzey doğruluk ile belirlemiştir.

HER2 negatif grupta modelin patolojik yanıtı belirlemedeki uyumunu değerlendirmek için ROC eğrisi çizilmiştir (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. HER2 pozitif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan modelin ROC eğrisi

Yukarıdaki şekilde görüldüğü gibi ROC eğrisi altında kalan alan 0,746 olarak belirlenmiştir. Bu değerin $0,7 \leq AUC \leq 0,8$ aralığında olması modelin orta derecede bir ayırım gücüne sahip olduğunu göstermektedir. Modeldeki klinik bulgularla HER2 pozitif grupta NAK sonrası patolojik tam yanıt olan hastalar ile tam yanıt sağlanamayanlar yaklaşık olarak %75 oranında doğru tahmin edilmiştir.

Üçlü negatif moleküler alt grup hastalarına ait demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerin dağılımı Çizelge 5.15'te sunulmuştur.

Çizelge 5.15. Üçlü negatif moleküler alt grup hasta demografik ve klinikopatolojik özellikleri

Değişkenler	n(%)
Bütün	67(100,0)
Yaş	
Ortanca (en az- en çok)	48(21-76)
Yaş grup	
< 50 yıl	39(58,2)
≥ 50 yıl	28(41,8)
Menopozal durumu	
Premenopozal	39(58,2)

Postmenopozal	28(41,8)
Ailede kanser öyküsü	
Negatif	33(49,3)
Meme kanseri	26(38,8)
Diğer kanserler	8(11,9)
Tümör lokalizasyonu	
Sağ meme	33(49,3)
Sol meme	34(50,7)
Tümör tipi	
İdk	63(94,0)
Diğer	4(6,0)
Klinik T evresi	
T1	8(11,9)
T2	49(73,1)
T3	5(7,5)
T4	5(7,5)
Klinik N evresi	
N1	63(94,0)
N2	3(4,5)
N3	1(1,5)
Ki-67 ekspresyonu(%)	
Ortanca (en az- en çok)	65(5-95)
Ki-67 ekspresyonu(%) grup	
<40	11(16,4)
≥40	56(83,6)
Neoadjuvant kemoterapi (NAK) rejimi	
AC+Paklitaksel	62(92,5)
AC+Dosetaksel	5(7,5)

Yukarıdaki çizelgede verildiği üzere araştırmaya 67 üçlü negatif moleküler alt tipe sahip meme kanserli hasta dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 48 yıl, yaş aralığının 21 ila 76 yıl arasında olduğu saptandı. Hastaların %58,2'sinin 50 yaş altı grupta olduğu, %58,2'sinin premenopozal dönemde bulunduğu, %38,8'inin ailesinde meme kanseri, %11,9'unun alisinde ise meme dışında bir kanser tanısı almış bir bireyin bulunduğu saptanmıştır.

Üçlü negatif tümörlerin %50,7'si sol, %49,3'ü sağ memede bulunuyordu. Bu moleküler alt grupta tümörlerin %94'ünün histolojik tipi invaziv duktal karsinom, %73,1'inin klinik tümör evresi T2 ve %94'ünün klinik aksilla evresi N1 idi. Üçlü negatif moleküler alt grupta Ki-67 ekspresyon düzeyi ortanca %65 (aralık:5-95) idi.

NAK rejimi olarak hastaların tamamına AC (siklofosfamid+ adriamisin) protokolü uygulandı. AC protokolüne ek olarak 62 hastaya haftalık dozlarda paklitaksel ve sadece 5 hastaya da dosetaksel tedavileri uygulandı.

Üçlü negatif grupta NAK sonrası tedaviye verilen patolojik yanıt oranları Çizelge 5.16'da sunulmuştur.

Çizelge 5.16. Üçlü negatif moleküler alt grupta NAK sonrası patolojik yanıt oranları

Patolojik Yanıt	N(%)
Meme	
Tam	33(49,3)
Kısmi	34(50,7)
Aksilla	
Tam	43(64,2)
Kısmi	24(35,8)
Toplam	
Tam	27(40,3)
Kısmi	40(59,7)

Üçlü negatif grupta NAK sonrası patolojik olarak 33 (%49,3) hastada memede, 43 (%64,2) hastada aksillada, 27 (%40,3) hastada hem meme hem de aksillada tedaviye tam cevap alınmıştır.

Üçlü negatif grupta NAK sonrası patolojik tam yanıt için kurulan logit model sonuçları Çizelge 5.17'de sunuldu. Modelde NAK sonrası tam yanıt olma ve olmama durumu bağımlı değişken olarak ele alındı. Modelin %5 önem düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($\chi^2=18,647$; $p=0,017$). Modelde bağımsız değişkenler, bağımlı değişkendeki toplam değişimin, Nagelkerke'ye göre yaklaşık %33'ünü açıklamaktadır. Logit model analiz sonuçlarına göre patolojik yanıt bağımlı değişkeni ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunan bağımsız değişkenlerin; klinik T evresi ve Ki-67 proliferasyon indeksi olduğu saptanmıştır ($p<0,05$ ve $p<0,01$). Modele alt grupta yeterli hasta bulunmadığından tümör tipi ve klinik N evresi değişkenleri eklenmedi.

Çizelge 5.17. Üçlü negatif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan logit model sonuçları

Değişkenler	Kategori	Tahmin (B)	SH	z-değeri	p-değeri	Odds (%95 GA)
Yaş grup	< 50 yıl	1,064	1,188	0,896	0,370	2,898(0,283-29,716)
	≥ 50 yıl					1 (referans)
Menopozal durumu	Premenopozal	-1,023	1,211	-0,845	0,398	0,359(0,033-3,857)
	Postmenopozal					1 (referans)
Aile kanser öyküsü	Negatif	-1,037	0,636	-1,629	0,103	0,355(0,102-1,235)
	Pozitif					1 (referans)
Tümör lokalizasyonu	Sağ meme	-0,480	0,643	-0,746	0,456	0,619(0,176-2,182)
	Sol meme					1 (referans)
Klinik T evresi	T1	2,920	1,292	2,261	0,024**	18,544(1,475-233,115)
	T2	0,412	0,880	0,468	0,640	1,510(0,269-8,470)
	T3/4					1 (referans)
Ki-67 ekspresyonu	<70					1 (referans)
	≥70	1,965	0,651	3,019	0,003*	7,134(1,992-25,551)
NAK rejimi	AC+Paklitaksel	-0,405	1,077	-0,376	0,707	0,667(0,081-5,510)
	AC+Dosetaksel					1 (referans)
Sabit	-	-0,985	1,421	-0,693	0,488	0,373(0,023-6,050)
Model özeti	Method	Tam model				
	Model	$\chi^2=18,647$; sd=8; p=0,017				
	Nagelkerke R ²	R ² _N =0,328				
	Bağımlı değişken	Patolojik tam cevap (1=evet, 0=hayır)				

*P<0,01, **P<0,05, SH: Standard hata, GA:Güven aralığı.

Çizelge 5.17'deki modelde üçlü negatif grupta bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki düzeyi incelendiğinde; klinik T3/4 tümörler referans alındığında, klinik T1 tümörlerin patolojik tam yanıt olasılığını $e^{2,920}=18,544$ (%95 GA: 1,475-233,115) kat arttırmaktadır ($p=0,024$).

Ki-67 ekspresyon pozitiflik düzeyi %70 altı olma durumu referans alındığında, Ki-67 ekspresyon düzeyinin %70 ve üzeri pozitif olması patolojik tam yanıt olasılığını $e^{1,965}=7,134$ (%95: 1,992-25,551) kat arttırmaktadır ($p=0,003$).

Modelde yaş, menopozal durum, ailede kanser öyküsü varlığı, tümör lokalizasyonu ve alınan NAK tedavi rejiminin patolojik tam yanıtın ön görülmesi üzerindeki etkinin istatistiksel olarak önemsiz olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).

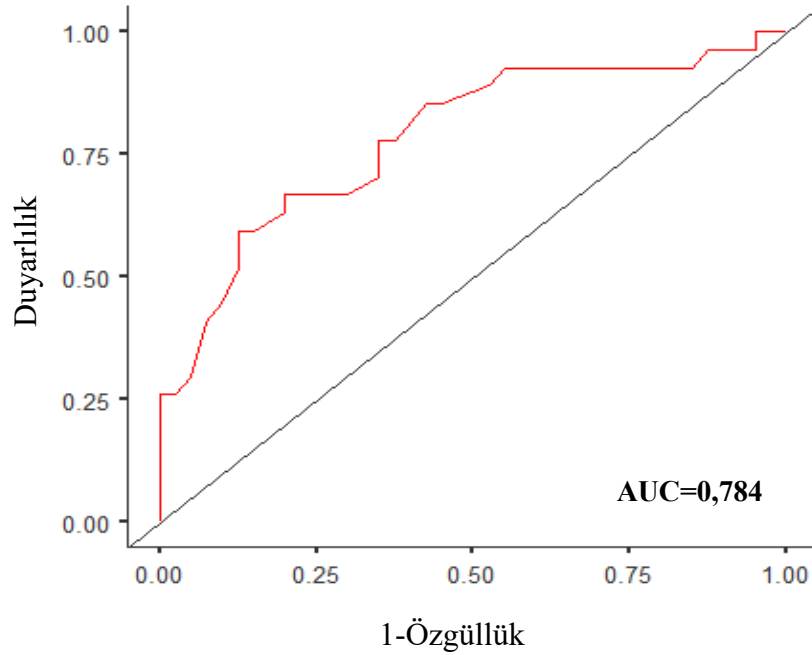
Çizelge 5.18'de üçlü negatif meme kanseri grupta modelin sınıflama tablosu sunulmuştur.

Çizelge 5.18. Üçlü negatif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan logit modelin sınıflama tablosu

Klinik gözlem	Gerçek Patolojik Durum		Toplam
	Tam yanıt	Kısmi yanıt	
Tam yanıt	16	6	22
Kısmi yanıt	11	34	45
Toplam	27	40	67
Tanı testleri			
Duyarlılık	%59,3		
Özgüllük	%85		
Pozitif prediktif değer (PPD)	%72,7		
Negatif prediktif değer (NPD)	%75,6		
Doğruluk	%74,6		

Üçlü negatif grup tam yanıt için kuruluna logit modelin sınıflama tablosu incelendiğinde; modelin patolojik tam yanıtı belirlemedeki duyarlılığı %59,3, özgüllüğü %85 ve doğruluğu %74,6 olarak hesaplandı. Model klinik bulgularla üçlü negatif meme kanseri alt grupta patolojik yanıtı yüksek düzey özgüllük ve yeterli düzeyde doğruluk ile belirlemiştir.

Üçlü negatif meme kanseri grupta modelin patolojik yanıtı belirlemedeki uyumunu değerlendirmek için ROC eğrisi çizilmiştir (Şekil 5.4).



Şekil 5.4. Üçlü negatif moleküler alt grupta NAK patolojik tam yanıt için kurulan modelin ROC eğrisi

Yukarıdaki şekilde görüldüğü gibi ROC eğrisi altında kalan alan 0,784 olarak belirlenmiştir. Bu değerin $0,7 \leq AUC \leq 0,8$ aralığında olması modelin orta derecede bir ayırım gücüne sahip olduğunu göstermektedir. Modeldeki klinik bulgularla üçlü negatif meme kanseri grupta NAK sonrası patolojik tam yanıt olan hastalar ile tam yanıt sağlanamayanlar yaklaşık olarak %78 oranında doğru tahmin edilmiştir.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmaya dahil edilen 507 lokal ileri meme kanseri tanısı alan hastanın, NAK sonrası %31,6'sında memede, %42,6'sında aksillada ve %26'sında hem meme hem de aksillada patolojik tam cevap görüldü. NAK sonrası lüminal HER2 negatif grupta toplam patolojik tam yanıt oranı %7 oranla en düşük gruptu. Patolojik tam yanıt oranı lüminal HER2 pozitif ve üçlü negatif alt grupta benzerken (%43,9 ve %40,3), ve non-lüminal HER2 pozitif grupta %51,3'e kadar çıkmıştır. Non-lüminal HER2 pozitif grupta reseptör negatifliği ve NAK rejimi ile verilen anti HER2 tedaviler patolojik tam yanıtı arttırmıştır.

Moleküler alt grup ayrımı olmaksızın bütün hastalar bir bütün olarak değerlendirildiğinde, klinik T evresi küçük tümörlerde patolojik tam yanıt alınma oranının daha yüksek olduğu belirlendi. Bu durum tanı anında tümör yükü az olan hastaların neoadjuvan kemoterapiden daha fazla fayda gördüğünü ortaya koymaktadır. Bu araştırma, lokal ileri evrede bile olsa tümörün nispeten daha erken evrede yakalanmasının önemini bir kez daha bize göstermektedir. Araştırmada klinik N evresinin patolojik tam cevap oranlarına bir etkisinin olmadığı görüldü.

ÖR negatif ve %80 altı pozitif tümörlerin NAK sonrası patolojik tam yanıt oranları daha yüksekti. %80 üzeri ÖR pozitifli olan tümörlerin patolojik tam yanıt üzerinde bir etkisi yoktu. Bunun nedeni yüksek ÖR pozitifliği olan tümörlerin kemoterapiden ziyade adjuvan hormon tedavilerine daha duyarlı olmalarıdır. ÖR değişkeninin aksine PR'nin patolojik tam yanıt üzerinde bir etkisi yoktu.

Araştırmada, hedefe yönelik sistemik tedavilerin verildiği HER2 pozitif tümörlerde patolojik tam yanıtın daha iyi olduğu görüldü. HER2 pozitif tümörler agresif bir yapıya sahip olmalarına karşın bu agresifliği bloke eden tedavi ajanlarının olması bu grubun neoadjuvan kemoterapiden en yüksek faydayı görmesini sağlamıştır. HER2 pozitifliği patolojik tam yanıtı 5,4 kat artırmıştır. Bu araştırma sonuçları HER2 pozitif aksilla tutulumu olan tümörlerde NAK ile tedaviye başlanmasının uygun olduğunu göstermiştir.

Ki-67 ekspresyonu NAK sonrası patolojik tam cevabı ön görmede en önemli bağımsız değişkenlerden biriydi. Ki-67 ekspresyon düzeyi %40 ve üzeri olan tümörler kemoterapiden daha yüksek oranda fayda gördü. Ki-67 ekspresyon düzeyi

%40 altı tümörlere göre %40 ve üzeri olan tümörler patolojik yanıtı yaklaşık 2,5 kat arttırmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi türüne göre patolojik yanıt oranlarında bir fark yoktu. Bu durum hastaların tamamına benzer menşeli kemoterapilerin (antrasiklin+taksan) verilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Moleküler alt grup ayrımı olmaksızın bütün hastalarda patolojik tam yanıt ön görmede kurulan logit model için çizilen ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,83 olarak bulunmuştur. Bu sonuç modelin patolojik tam yanıt sağlanan ve sağlanmayanları %83 oranında gerçeğe uygun bir şekilde belirlediğini göstermektedir. Ayrıca modelde bağımsız değişkenler, bağımlı değişkendeki toplam değişimin %35,7'sini açıklamaktadır. Bu oran istatistiksel olarak yeterli olmakla birlikte araştırmada patolojik tam cevabı ön görmede daha fazla bağımsız değişkene ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Lüminal HER negatif moleküler alt grupta NAK sonrası patolojik tam cevabı belirleyen bağımsız değişkenler %80 altı ÖR pozitifliği ve %40 ve üzeri Ki-67 ekspresyon düzeyi idi. Bu iki değişkeninin patolojik tam yanıt üzerindeki etkisi klinik tümör yükü ve aksilla lenf nodu tutulumundan bağımsızdı. %80 altı ÖR pozitifliği yaklaşık 5,6 kat, %40 üzeri Ki-67 ekspresyon düzeyi de 9,5 kat patolojik tam yanıtı arttırmıştır. Lüminal HER negatif moleküler alt grupta neoadjuvan kemoterapinin hangi hasta grubuna uygulanacağı tartışmalı bir konu olduğu düşünülünce, araştırma sonuçları bu grupta Ki-67 protein ekspresyonu %40'ın üzerinde olan hastaların neoadjuvan kemoterapiden en iyi faydayı görecektir grub olduğunu ortaya koymuştur.

Lüminal HER negatif moleküler alt grupta, patolojik tam yanıtı ön görmede kurulan logit modeli için elde edilen AUC değeri 0,827 olarak belirlendi. Bu oran bütün hasatlar için kurulan toplam modelle benzerlik göstermektedir. Fakat; bütün hastalar için kurulan modelden farklı olarak, lüminal HER negatif moleküler alt grupta model sınıflama tablosu doğruluk değeri %93,7 oranla daha yüksek bulundu.

HER2 pozitif moleküler alt grupta hem klinik T hem de N evresi patolojik tam yanıtı ön görmede ilişkili bulundu. Klinik T3/4 tümörlere kıyasla T1/2 tümörler 2,6

kat; klinik N2/3 tümörlere kıyasla da N1 tutulumu gösteren tümörler 2,7 kat patolojik tam yanıtı arttırdığı görüldü. Bu grupta Ki-67 ekspresyon düzeyinin NAK sonrası patolojik tam yanıtı ön görmede bir etkisi yoktu. Araştırmadan elde edilen bu sonuç, tümör yükü ve aksiller lenf nodu tutulumu düşük HER2 pozitif tümörlerde anti HER2 tedavilerinin daha çok fayda verdiğini göstermektedir.

HER2 pozitif tümörlerde ÖR patolojik tam yanıtı belirlemede bir etki göstermezken; düşük PR pozitifliği tam yanıtı yaklaşık olarak 5,1 kat arttırmıştır. Bu sonuç HER2 pozitif grup içinde lüminal grubun etkisinin daha fazla olması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Üçlü negatif moleküler alt grupta tam yanıtı belirlemede klinik T3/4 tümörlere göre T1 tümörlerin etkisinin daha yüksek olduğu görüldü. T1 tümörler patolojik tam yanıtı 18,5 kat arttırmıştır. Fakat bu grupta T1 tümörlerin oranının (%11,9) düşük olması araştırmada istatistiksel olarak bulunan bu sonucun klinik pratikteki karşılığı olmayabilir. Üçlü negatif tümörlerin biyolojik karakteri tümör evrelemesinden bağımsız olarak neoadjuvan kemoterapiyi gerekli kılmaktadır.

Üçlü negatif grupta Ki-67 ekspresyon yüksekliği NAK patolojik yanıtını ön görmede bağımsız bir faktördür. %70 ve üzeri Ki-67 ekspresyon pozitifliği patolojik tam yanıtı 7,1 kat arttırmıştır. Araştırmada elde edilen bu sonuç, üçlü negatif tümörlerde tedavi yanıtını belirlemede bu grubun biyolojik yapısıyla örtüşen yüksek Ki-67 proliferasyon indeksin belirleyici rolünü göstermiştir.

Hem HER2 pozitif ve üçlü negatif moleküler alt grup için logit modeli AUC değerlerinin (0,746 ve 0,784) patolojik tam yanıt sağlanan ve sağlanmayanları ayırım gücünün orta düzeyde olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

- Aksaraylı, M., Saygın, Ö. 2011. Algılanan Hizmet Kalitesi ve Lojistik Regresyon Analizi ile Hizmet Tercihine Etkisinin Belirlenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 13(1), 21-37.
- Altu E, Çıtıl R, Okan İ. 2023. Kadınların Meme Kanseri Endişesi ve Risk Faktörleri ile Kanser Erken Tanı Yöntemlerine Yaklaşımları. Medical Research Reports. 6(1):32–46.
- Alpar, R. 2020. Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistiksel Yöntemler. Detay Yayıncılık, 853, Ankara.
- Bahadır, E., Kalender, B. 2018. ROC Analizi ile Zung Depresyon Ölçeği Kesme Noktalarının Belirlenmesi. Adnan Menderes Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 5(2), 137-147.
- Bi, Z., Liu, J., Chen, P., Liu, Y., Zhao, T., Wang, C., Zhang, Z., Sun, X., Qiu, P., Cong, B., Song, Y., Wang, Y. 2019. Neoadjuvant Chemotherapy And Timing Of Sentinel Lymph Node Biopsy İn Different Molecular Subtypes Of Breast Cancer With Clinically Negative Axilla. Breast Cancer, 26, 373-377.
- Cabioğlu, N., Karanlık, H., Yıldırım, N., Müslümanoğlu, M., Karadeniz, G. Ç., Can, D. T., İğci, A. 2021. Favorable Outcome With Sentinel Lymph Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy in Clinically Node Positive Breast Cancer At Diagnosis: Turkish Multicentric NEOSENTI-TURK MF-18-02-study. European Journal of Surgical Oncology, 47(10), 2506-2514.
- Cullinane, C., Fleming, C., O’Leary, D. P., Hassan, F., Kelly, L., O’Sullivan, M. J., Redmond, H. P. 2020. Association of circulating tumor DNA with disease-free survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA network open, 3(11), e2026921-e2026921.
- Cummings, P. 2009. The Relative Merits of Risk Ratios and Odds Ratios. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 163(5), 438-445.
- Çelik, M.Y. 2011. Biyoistatistik Bilimsel Araştırma SPSS Nasıl? Kişisel Yayınlar, 561, Diyarbakır.
- Dirican, A. 2001. Tanı Testi Performanslarının Değerlendirilmesi ve Kıyaslanması. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 32(1).
- Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., Verwei, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer, 45(2), 228-247.
- Esgueva, A., Siso, C., Espinosa-Bravo, M., Sobrido, C., Miranda, I., Salazar, J. P., Rubio, I. T. 2021. Leveraging The Increased Rates Of Pathologic Complete

Response After Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer To De-Escalate Surgical Treatments. *Journal of Surgical Oncology*, 123(1), 71-79.

Faraggi, D., Reiser, B. 2002. Estimation Of The Area Under The ROC Curve. *Statistics in Medicine*, 21(20), 3093-3106.

Gentile, L. F., Plitas, G., Zabor, E. C., Stempel, M., Morrow, M., Barrio, A. V. 2017. Tumor Biology Predicts Pathologic Complete Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Patients Presenting With Locally Advanced Breast Cancer. *Annals of surgical oncology*, 24, 3896-3902.

Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Roman, L., Tseng, L. M., Liu, M. C., Valagussa, P. 2012. Efficacy And Safety Of Neoadjuvant Pertuzumab And Trastuzumab In Women With Locally Advanced, Inflammatory, Or Early HER2-Positive Breast Cancer (Neosphere): A Randomised Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, 13(1), 25-32.

Giuliano, A. E., Edge, S. B., Hortobagyi, G. N. 2018. of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 25, 1783-1785.

Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., Senn HJ., Wood, W. C. 2013. Personalizing The Treatment Of Women With Early Breast Cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*, 24(9), 2206-2223.

Gonçalves, L., Subtil, A., Oliveira, M. R., Zea Bermudez, P. 2014. ROC Curve Estimation: An Overview. *Revstat-Statistical journal*, 12(1), 1-20.

Haddad, T. C., Goetz, M. P. 2015. Landscape of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Annals of surgical oncology*, 22, 1408-1415.

Hajian-Tilaki, K. 2013. Receiver operating Characteristic (ROC) Curve Analysis For Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian Journal Of Internal Medicine*, 4(2), 627.

Haque, W., Verma, V., Hatch, S., Suzanne Klimberg, V., Brian Butler, E., Teh, B. S. 2018. Response Rates And Pathologic Complete Response By Breast Cancer Molecular Subtype Following Neoadjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer Research And Treatment*, 170, 559-567.

Hoo, Z. H., Candlish, J. ve Teare, D. 2017. What Is An ROC Curve?. *Emergency Medicine Journal*, 34(6), 357-359.

Hosmer, D. W., Lemeshow, S., 1989. *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons, New York, 5-50.

Houssami, N., Macaskill, P., Von Minckwitz, G., Marinovich, M. L., Mamounas, E. 2012. Meta-Analysis Of The Association Of Breast Cancer Subtype And

Pathologic Complete Response To Neoadjuvant Chemotherapy. *European Journal Of Cancer*, 48(18), 3342-3354.

Huang, C. Y. 2021. Risk Factors Analysis of Car Door Crashes Based on Logistic Regression. *Sustainability*, 13(18), 10423.

Joo, S., Ko, E. S., Kwon, S., Jeon, E., Jung, H., Kim, J. Y., Chung, MJ., Im, Y. H. 2021. Multimodal Deep Learning Models For The Prediction Of Pathologic Response To Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Scientific reports*, 11(1), 18800.

Kalaycı, Ş. 2010. SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri, Asil Yayın Dağıtım, 359, Ankara.

Karabulut Gül, Ş., Oruç, A. F., mayadağlı, A. 2013. Duktal Karsinoma In Situ. *Journal of Kartal Training and Research Hospital/Kartal Eğitim ve Arastırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 24(2).

Karaca, S., Demirer S. A., 2012. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler. Özmen, V. (Ed.), *Meme Hastalıkları*, (297-306), Güneş Tıp Kitabevleri, 655, Ankara.

Karadeniz Çakmak G. 2019. Meme Malign Hastalıkları. Akça T., Karadeniz Çakmak, G., Emre, A U.(Ed.), *Genel Cerrahi, Akademisyen Kitabevi*(421-438), 957, Ankara.

Karagöz, Y. 2021. SPSS-AMOS-META Uygulamalı Biyoistatistik, Nobel Yayınları, 1274, İstanbul.

Kılıç, S. 2013. Klinik Karar Vermede ROC Analizi. *Journal of Mood Disorders*, 3(3), 135-40.

Kim, H. S., Yoo, T. K., Park, W. C., Chae, B. J. 2019. Potential Benefits Of Neoadjuvant Chemotherapy in Clinically Node-Positive Luminal Subtype Breast Cancer. *Journal of Breast Cancer*, 22(3), 412-424.

King, T. A., Morrow, M. 2015. Surgical Issues In Patients With Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Nature reviews Clinical oncology*, 12(6), 335-343.

Kuerer, H. M., Rauch, G. M., Krishnamurthy, S., Adrada, B. E., Caudle, A. S., DeSnyder, S. M., Yang, W. T. 2018. A Clinical Feasibility Trial For Identification Of Exceptional Responders In Whom Breast Cancer Surgery Can Be Eliminated Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Annals Of Surgery*, 267(5), 946.

Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., Stanisławek, A. 2021. Breast Cancer Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers and Current Treatment Strategies an Updated Review. *Cancers*, 13(17), 42-87.

- Lumachi, F., Luisetto, G., Mm Basso, S., Basso, U., Brunello, A., Camozzi, V. 2011. Endocrine Therapy of Breast Cancer. *Current Medicinal Chemistry*, 18(4), 513-522.
- Makki, J. 2015. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clinical Medicine Insights: Pathology*, 8, CPath-S31563.
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. 2019. Epidemiological Characteristics of and Risk Factors for Breast Cancer in the World. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 151-164.
- Morrow, M., Khan, A. J. 2020. Locoregional Management After Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal Of Clinical Oncology*, 38(20), 2281.
- NCCN, 2023. Guidelines Version4. p. 72–3.
- Nindrea, R. D., Aryandono, T., Lazuardi, L. 2017. Breast Cancer Risk From Modifiable and Non-modifiable Risk Factors Among Women in Southeast Asia: a Meta-Analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(12), 3201.
- Ogston, K. N., Miller, I. D., Payne, S., Hutcheon, A. W., Sarkar, T. K., Smith, I., Schofield, A., Heys, S. D. 2003. A new Histological Grading System to Assess Response of Breast Cancers to primary Chemotherapy: Prognostic Significance and Survival. *The Breast*, 12(5), 320-327.
- Oğuzlar, A. 2005. Lojistik Regresyon Analizi Yardımıyla Suçlu Profilinin Belirlenmesi. *Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 19(1), 21-35.
- Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Nuñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., Ramírez-Valdespino, C. A. 2022. Subtypes of Breast Cancer. *Breast Cancer*. Exon Publications, 234, Brisbane, Australia.
- Özdamar, K. 2001. SPSS ile Biyoistatistik, Kaan Kitapevi, 452, Eskişehir.
- Özdemir, O. 2006. Medikal İstatistik, İstanbul Medikal Yayıncılık, 313, İstanbul
- Özmen, V. 2014. Breast cancer in Turkey: Clinical And Histopathological Characteristics (Analysis Of 13.240 Patients). *The Journal Of Breast Health*, 10(2), 98.
- Özmen, V., 2012. Erken Evre Meme Kanserinin Cerrahi Tedavisi, Özmen, V. (Ed.), *Meme Hastalıkları*, (351-366), Güneş Tıp Kitabevleri, 655, Ankara.
- Pandya, S., Moore, R. G. 2011. Breast Development And Anatomy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 54(1), 91-95.
- Resende, U., Cabello, C., Oliveira Botelho Ramalho, S., Zeferino, L. C. 2018. Predictors Of Pathological Complete Response in Women With Clinical

Complete Response To Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Carcinoma. *Oncology*, 95(4), 229-238.

Sener, S. F., Sargent, R. E., Lee, C., Manchandia, T., Le-Tran, V., Olimpiadi, Y., Zaremba, N., Alabd, A., Nelson, M., Lang, J. E. 2019. MRI Does Not Predict Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy For Breast Cancer. *Journal Of Surgical Oncology*, 120(6), 903-910.

Shi, W., Huang, X., Wang, Y., Wan, X., He, J., Xu, Y., Zhang, W., Chen, R., Xu, L., Zha, X., Wang, J. 2022. A Novel Nomogram Containing Efficacy Indicators To Predict Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy in Breast Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1042394.

Sikov, W. M., Berry, D. A., Perou, C. M., Singh, B., Cirrincione, C. T., Tolaney, S. M., Winer, E. P. 2015. Impact Of The Addition Of Carboplatin And/Or Bevacizumab To Neoadjuvant Once-Per-Week Paclitaxel Followed By Dose-Dense Doxorubicin And Cyclophosphamide On Pathologic Complete Response Rates in Stage II To III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Journal of clinical oncology*, 33(1), 13.

Sroka, C. J., Nagaraja, H. N. 2018. Odds Ratios From Logistic, Geometric, Poisson, and Negative Binomial Regression Models. *BMC Medical Research Methodology*, 18(1), 1-11.

Symmans, W. F., Peintinger, F., Hatzis, C., Rajan, R., Kuerer, H., Valero, V., Assad, L., Poniecka, A., Hennessy, B., Green, M., Buzdar, A. U., Singletary, S. E., Hortobagyi, G. N., Pusztai, L. 2007. Measurement Of Residual Breast Cancer Burden To Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal Of Clinical Oncology*, 25(28), 4414-4422.

Tang, L., Shu, X., Tu, G. 2022. Exploring The Influencing Factors of The Pathologic Complete Response in Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy: A Retrospective Study. *World Journal of Surgical Oncology*, 20(1), 27.

Tomak, L. ve Yüksel, B. 2009. İşlem Karakteristik Eğrisi Analizi ve Eğri Altında Kalan Alanların Karşılaştırılması. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 27(2).

Urağcı, Z., Akdeniz, N., Sezai, T. U. N. Ç., Zeynep, O. R. U. Ç., Küçüköner, M., Kaplan, M. A., Büyükbayram, H., Işıkdogan, A. 2023. Neoadjuvan Kemoterapi Alan Luminal Tip Meme Kanseri Hastalarda Patolojik Tam Yanıtı Predikte Eden Faktörler. *Dicle Tıp Dergisi*, 50(2), 269-276.

Von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J. U., Costa, S. D., Eidtmann, H., Fasching, P. A., Gerber, B., Eiermann, W., Hilfrich, J., Huober, J., Jackisch, C., Kaufmann, M., Konecny, G. E., Denkert, C., Nekljudova, V., Mehta, K., Loibl, S. 2012. Definition And Impact Of Pathologic Complete Response

On Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy In Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*, 30(15), 1796-1804.

Wen, H. Y., Brogi, E. 2018. Lobular Carcinoma In Situ. *Surgical Pathology Clinics*, 11(1), 123-145.

Woolf, B. 1957. The Log Likelihood Ratio Test (The G-Test). *Annals of Human Genetics*, 21(4), 397-409.

Won, K. A., Spruck, C. 2020. Triple-Negative Breast Cancer Therapy: Current And Future Perspectives. *International Journal Of Oncology*, 57(6), 1245-1261.



EKLER

Ek A. Kurum İzin Belgesi



İLGİLİ MAKAMA

İstanbul Ticaret Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstatistik Bölümü Yüksek Lisans öğrencisi Atilla BOZDOĞAN'ının Prof. Dr. Özlem DENİZ BAŞAR gözetiminde yürüttüğü ***“Lokal İleri Meme Kanseri Cerrahi Tedavi Öncesi Uygulanan Kemoterapi Yanıtını Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon ve ROC Analizi ile Değerlendirilmesi”*** başlıklı tez kapsamında TMHDF İstanbul Meme Derneği Meme Hastalıkları Kayıt Programı veri tabanına erişimi hasta bilgilerinin tez konusu dışında kullanılmama ve hasta bilgilerinin (ad soyad vb.) kodlanarak alınması koşuluyla 26.05.2023 tarihli Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu Yönetim Kurulu toplantısı kararı ile izin verilmiştir.

İstanbul Meme Derneği Başkanı Prof. Dr. Mahmut Müslümanoğlu	Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu Başkanı Prof. Dr. Mehmet Ali Gülçelik
--	---

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Atilla BOZDOĞAN

Eğitim Durumu

Lise : Aksaray Osman Gazi Lisesi, 1997-2000

Ön Lisans : Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Görüntüleme Teknikleri, 2019-2021

Lisans : İstanbul Üniversitesi, İletişim Fakültesi, Halkla İlişkiler ve Tanıtım, 2004-2008

Yüksek Lisans : Beykent Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi, 2010-2014

Yüksek Lisans : İstanbul Ticaret Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstatistik, 2021-2024

Mesleki Deneyim

Ümit Sağlık Merkezi, 2011-2015

Milli Eğitim Bakanlığı, 2015-2018

İstanbul Meme Derneği, 2019-...(devam ediyor)

Yayınlar

Bozdogan, A., Emiroglu, S., Abuaisha, A., Basar, O. D. 2024. Risk Factors of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Luminal (HER2 Negative) Breast Cancer: Roc Curve and Logistic Regression Model Results: RF of response to NAC in HER2-BC. Archives of Breast Cancer, 11(1), 67-74.

Emiroglu, S., Esen, E., Yalcin, N., Azizoglu, FS., Zent, N., Bozdogan, A., Tukenmez, M., Muslumanoglu, M., Cetingok, H., Cavdar, I., Cabioglu, N. 2023. Effect of Cold Therapy on Managing Postoperative Pain Following Breast Conserving Surgery. Pain Manag Nurs. 24(4):452-455.

- Yüksel, S., Altun Uğraş, G., Çavdar, İ., Bozdoğan, A., Özkan Gürdal, S., Akyolcu, N., Esencan, E., Varol Saraçoğlu, G., Özmen, V. 2017. A Risk Assessment Comparison of Breast Cancer and Factors Affected to Risk Perception of Women in Turkey: A Cross-sectional Study. *Iran J Public Health*. 46(3):308-317.
- Sarsenov, D., Ilgun, S., Ordu, C., Alco, G., Bozdogan, A., Elbuken, F., Nur Pilanci, K., Agacayak, F., Erdogan, Z., Eralp, Y., Dincer, M., Ozmen, V. 2016. True Local Recurrences after Breast Conserving Surgery have Poor Prognosis in Patients with Early Breast Cancer. *Cureus*. 24;8(3):e541.
- Erdogan Iyigun, Z., Selamoglu, D., Alco, G., Pilanci, KN., Ordu, C., Agacayak, F., Elbüken, F., Bozdogan, A., Ilgun, S., Guler Uysal, F., Ozmen, V. 2015. Bioelectrical Impedance for Detecting and Monitoring Lymphedema in Patients with Breast Cancer. Preliminary Results of the Florence Nightingale Breast Study Group. *Lymphat Res Biol*. 13(1):40-5.
- Alco, G., Bozdogan, A., Selamoglu, D., Pilanci, KN., Tuzlali, S., Ordu, C., Igdem, S., Okkan, S., Dincer, M., Demir, G., Ozmen, V. 2015. Clinical and Histopathological Factors Associated with Ki-67 Expression in Breast Cancer Patients. *Oncol Lett*. 9(3):1046-1054.
- Ozmen, V., Atasoy, A., Bozdogan, A., Dincer, M., Eralp, Y., Tuzlali, S. 2015. Prognostic Value of Receptor Status Change Following Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer. *Cancer Treatment Communications*, 4, 89-95.
- Agacayak, F., Ozturk, A., Bozdogan, A., Selamoglu, D., Alco, G., Ordu, C., Pilanci, KN., Killi, R., Ozmen, V. 2014. Stereotactic Vacuum-Assisted Core Biopsy Results For Non-Palpable Breast Lesions. *Asian Pac J Cancer Prev*. 15(13):5171-4.
- Alco, G., Igdem, S., Dincer, M., Ozmen, V., Saglam, S., Selamoglu, D., Erdogan, Z., Ordu, C., Pilanci, KN., Bozdogan, A., Yenice, S., Tecimer, C., Demir, G., Koksall, G., Okkan, S. 2014. Vitamin D Levels in Patients with Breast Cancer: Importance of Dressing Style. *Asian Pac J Cancer Prev*. 15(3):1357-62.
- Özçınar, B., Gurdal, S. O., Cıtlak, G., Bozdogan, A., Ozmen, V., Abdullah, I. G. C. I., Muslumanoglu, M. 2013. Triple Negatif ve Her2 Pozitif Meme Kanserinin Karşılaştırılması. *International Anatolia Academic Online Journal Health Sciences*, 1(1).

Öztürk, A., Bozdoğan, A., Selamoğlu, D., Müslümanoğlu, M., İğci, A., Özmen, V. 2012. Factors Affecting Disease Free and Overall Survival in Patients with Locally Advanced Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy (Labc)(The 10-Year Results). European journal of breast health, 8(3), 138-145.

Bozdoğan, A., Özçınar, B., Gürdal, S. Ö., Müslümanoglu, M., İğci, A., Keçer, M., Özmen, V. 2010. Evre 1 Meme Kanseri Hastalarda Mortaliteyi Etkileyen Faktörler. Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health, 6(3).

