

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI



NEOAJUVAN KEMOTERAPİ ALAN AKSİLLA POZİTİF
MEME KANSERİ HASTALARINDA PLATELET/LENFOSİT VE
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANLARININ AKSİLLER TAM
YANITI ÖNGÖRMEDEKİ PREDİKTİF DEĞERİ

Dr. Salih YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Namık ÖZKAN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT 2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Salih YILMAZ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde genel cerrahiyi sevmemde ve öğrenmemde büyük katkıları ve emeği olan, engin tecrübelerini bizden esirgemeyen hocam ve tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Namık ÖZKAN'a, bilgilerinden ve tecrübelerinden her daim yararlandığım ve tezimi hazırlamamda büyük emeği olan hocam, ağabeyim Sayın Doç. Dr. Bülent KOCA'ya, mesleğimi icra edebilme yolunda bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, hocalarım ve ağabeylerim Doç.Dr.Murat YILDIRIM, Doç.Dr.Mehmet Fatih DAŞIRAN, Doç.Dr.Celil UĞURLU, Doç.Dr.Mustafa Sami BOSTAN ve Dr.Öğr.Üyesi Uğur ÖZSOY'a, kliniğimizden ayrılmış olmalarına rağmen, asistanlığımın bir kısmında da olsa üzerimde emeği olan hocalarıma, asistanlık hayatımdaki tüm süreçleri omuz omuza birlikte yaşadığım, beraber çalıştığım genel cerrahi ve tüm diğer branşlardaki asistan arkadaşlarıma, kliniğimizden uzman olmuş ve üzerimde emeği olan, sabırla bana bildiklerini öğreten kıdemlilerime, rotasyonda bulunduğum tüm bölümlerdeki hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan beni bu günlere getiren, ilk öğretmenim, annem Hasibe YILMAZ'a ve rahmetli babam İmettin YILMAZ'a, asistanlık süresince beni destekleyen eşimin sevgili annesi ve babasına , iyi günde ve kötü günde, hastalıkta ve sağlıkta beni hiç yalnız bırakmayan, beni yargılamadan hep yanımda olan, beni ben olduğum için seven ve her zaman sayan, sevgisini, saygısını ve koşulsuz desteğini her daim hissettiğim eşim Selen YILMAZ'a ve hayatımın anlamı, gülümsememin adı, yaşama sevincim, biricik kızım Melek YILMAZ'a, sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Salih YILMAZ

İÇİNDEKİLER

BEYAN	1
TEŞEKKÜR	2
İÇİNDEKİLER	3
SEMBOL, KISALTMA LİSTESİ	8
ÖZET	10
SUMMARY	11
1 GİRİŞ VE AMAÇ	12
2 GENEL BİLGİLER.....	15
2.1 MEME ANATOMİSİ.....	15
2.1.1 Memenin Arterleri	16
2.1.2 Memenin Venleri.....	16
2.1.3 Memenin Lenfatik Drenajı.....	17
2.1.4 Memenin Sinirleri.....	17
2.1.5 Aksilla Anatomisi	18
2.2 MEME CERRAHİSİNİN TARİHÇESİ	19
2.3 MEME KANSERİ İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ	21
2.4 TÜMÖRÜN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	21
2.4.1 Primer Tümör Çapı.....	21
2.4.2 Lenfovasküler İnvazyon (LVI).....	22
2.4.3 Aksiller Lenf Nodu Metastazı (ALNM)	22
2.4.4 Tümörün Diferansiasyon Derecesi	22
2.4.5 Tümörün Histopatolojik Tipi	23
2.4.6 Östrojen, Progesteron Reseptörleri ve Her-2 Onkogeni.....	24
2.5 MEME KANSERİNDE KLİNİK BULGULAR.....	24
2.5.1 Memede Kitle	24
2.5.2 Meme Başında Çekinti.....	25
2.5.3 Meme Başında Akıntı.....	25
2.5.4 Meme Başı ve Areolada Egzematöz Lezyon.....	25
2.5.5 Meme Cildinde Kızarıklık ve Ödem	26
2.5.6 Memede Ağrı.....	26
2.6 MEME KANSERİNDE TANI	26

2.6.1	<i>Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM)</i>	26
2.6.2	<i>Memenin Fizik Muayenesi</i>	27
2.6.3	<i>Mamografi</i>	29
2.6.4	<i>Meme Kanseri Taraması</i>	30
2.6.5	<i>Meme Biyopsi Teknikleri</i>	31
2.6.6	<i>Meme Kanserinde Evreleme</i>	31
2.7	MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ	40
2.7.1	<i>Mastektomi Teknikleri (Memenin Korunamadığı Hastalarda) (90)</i>	41
2.7.2	<i>Meme Koruyucu Cerrahi (Memenin Korunabildiği Hastalarda)</i>	42
2.7.3	<i>Aksiller Değerlendirme</i>	44
3	GEREÇ VE YÖNTEMLER	48
4	BULGULAR	50
5	TARTIŞMA	60
6	SONUÇ	63
7	KISITLAMALAR	63
8	KAYNAKLAR	64

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 AJCC TNM 8. Baskı Primer Tümör (cT ve pT) Evreleme Sistemi	33
Tablo 2 AJCC 8.Baskı TNM Bölgesel Lenf Nodları Klinik (cN) Evrelemesi	355
Tablo 3 AJCC 8. Baskı TNM Bölgesel Lenf Nodları Patolojik (pN) Evrelemesi...	377
Tablo 4 AJCC 8. Baskı TNM Uzak Organ Metastaz Evrelemesi (M)	388
Tablo 5 AJCC-TNM 8. Baskı Meme Kanseri Anatomik Evrelemesi	39
Tablo 6 Çok Değişkenli İstatistik Sonuçları Tablosu	511
Tablo 7 Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Testi Sonuçlarında Anlamlı P Değerleri Ve Güven Aralıkları.....	59

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Meme Tanjansiyel Ve Sagittal Kesimi, TMHDF Meme Hastalıkları Kitabı, Dr.Neslihan Cabioğlu-Bölüm 1'den modifiye edilmiştir	15
Şekil 2 Meme, Aksilla ve Thorax Duvarının Arteryel Beslenmesi - TMHDF Meme Hastalıkları Kitabı, Dr.Neslihan Cabioğlu-Bölüm 1'den modifiye edilmiştir.....	16
Şekil 3 Meme, Aksilla ve Thorax Duvarının Venöz Drenajı - TMHDF Meme Hastalıkları Kitabı, Dr.Neslihan Cabioğlu-Bölüm 1'den modifiye edilmiştir.....	17
Şekil 4 Memenin Lenfatik Drenajı - 46. Referanstan Modifiye Edilmiştir.....	17
Şekil 5 Aksiller Lenf Nodu Grupları – 46. Referanstan Modifiye Edilmiştir	19
Şekil 6 Meme Fizik Muayene Aşamaları – 46. Referanstan Modifiye Edilmiştir	27
Şekil 7 Memenin Kadranları - 46. Referanstan Modifiye Edilmiştir	28
Şekil 8 Meme Muayene Stilleri – www.turkcerrahi.com 'dan Alınıp Modifiye Edilmiştir	29

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1 International Agency for Research on Cancer-GLOBOCAN 2020 Kanser Verileri, Meme Kanserinin Diğer Maligniteler Arasındaki Yeri ve Sıklığı.....	12
Grafik 2 International Agency for Research on Cancer-GLOBOCAN 2020 Kanser Verileri-Malignite Pasta Payları.....	13
Grafik 3 Aksiller PCR (+)/(-) Hastaların Dağılımı ve Yaş Ortalamaları.....	50
Grafik 4 Luminal A ve Aksiller PCR İlişkisi.....	53
Grafik 5 HER-2 (+)/(-) Meme Tm ile Aksiller PCR İlişkisi.....	54
Grafik 6 HER-2 (+)/(-) Meme Ca ile Aksiller PCR İlişkisi.....	55
Grafik 7 Aksiller PCR ve NAKT Öncesi PLR İlişkisi.....	56
Grafik 8 ‘NAK ÖNCESİ PLR’ ANALİZİ: AUC: %72.4 , Sensitivite: %67.5, Spesifite: %76.5, Cut-off: 147.2 ,p=0.000.	57
Grafik 9 ‘Ki-67 \geq 14’ ANALİZİ: AUC: %61.5, Sensitivite: %52.5, Spesifite: % 70.6, Cut off: 14, p=0.026.....	58

SEMBOL, KISALTIMA LİSTESİ

ACS : AMERİKAN KANSER DERNEĞİ

ADK : ALT DIŞ KADRAN

AJCC : AMERİKAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER

ALN : AKSİLLER LENF NODU

ALNM: AKSİLLER LENF NODU METASTAZI

AUC : EĞRİ ALTI ALAN

BC: BREAST CANCER(MEME KANSERİ)

BI-RADS : BREAST IMAGING REPORTİNG AND DATA SYSTEMS

BMI : BEDEN KİTLE İNDEKSİ

DCIS : DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU

DSÖ : DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ

ER : ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ

FISH : FLUORESCENCE İN SİTU HYBRİDİSATION

HER 2 : HUMAN EPİDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2

HR: HORMON RESEPTÖRÜ

IFN- γ : INTERFERON GAMA

İL : İNTERLÖKİN

İDK : İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM

İLK : İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOM

KETEM :KANSER ERKEN TEŞHİS TARAMA VE EĞİTİM MERKEZLERİ

LCIS : LOBULER KARSİNOMA İN SİTU

MRM : MODİFİYE RADİKAL MASTEKTOMİ

NAK : NEOADJUVAN KEMOTERAPİ

NK : DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ HÜCRELER

NLR : NÖTROFİL LENFOSİT ORANI

NSBAP:NATİONAL SURGİCAL ADJUVANT BREAST PROJECT TRİAL

PCR : PATOLOJİK TAM YANIT

PDGF : TROMBOSİT TÜREVLİ BÜYÜME FAKTÖRÜ

PGE2 : PROSTAGLANDİN E2

PLR : PLATELET LENFOSİT ORANI

PR : PROGESTERON RESEPTÖRÜ

ROC: RECEİVER-OPERATİNG CHARACTERİSTİC

RM : RADİKAL MASTEKTOMİ

SII : SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEX

TGF- β : TRANSFORMİNG GROWTH FACTOR-BETA

TNBC: TRIPLE NEGATİF MEME KANSERİ

TNM : TÜMÖR NOD METASTAZ EVRELEME SİSTEMİ

TPBC: TRIPLE POZİTİF MEME KANSERİ

ÜDK : ÜST DIŞ KADRAN

ÜİK : ÜST İÇ KADRAN

VEGF : VASKULER ENDOTHELİAL GROWTH FAKTÖR

WHO : WORLD HEALTH ORGANISATION

ÖZET

Amaç: Meme kanseri; kadınlarda en sık görülen malignitedir ve dünya çapında kanser ölümlerinin ana nedenlerinden biridir. Meme kanserinde cerrahi öncesi uygulanan ve tümörün evresini küçültmesi beklenen medikal tedavi, neoadjuvan kemoterapi (NAK)'dir. Meme kanserli hastalarda NAK tedavisine aksillada ve memede patolojik tam yanıt (PCR), hastanın sağkalımını ve tedavi protokollerine vereceği tepkiyi öngörmek için önemli birer faktördür. Bu çalışmada, NAK öncesi/sonrası nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) ile aksiller PCR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017-Temmuz 2023 tarihleri arasında, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde, lokal ileri meme kanseri nedeniyle NAK tedavisi alan ve sonrasında ameliyat edilen, kemoterapi öncesi aksiller lenf nodu (LN) (+) olan 131 kadın hasta tespit edildi ve retrospektif olarak incelendi. Hastaların NAK öncesi ve hemen sonrası PLR ve NLR değerleri ele alındı. Yaş, tümör boyutu, patolojik alt tipler, Luminal A, Luminal B, Triple Negatif (TN), Her-2 pozitifliği, multifokalite, Ki-67 \geq 14 faktörlerinin aksiller PCR'a etkileri de araştırıldı. PLR değeri için ROC (receiver-operating characteristic) analizi yapılarak eğri altı alanı (AUC) ve cut-off değeri hesaplandı. Tek değişkenli analiz yapıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan faktörlerle lojistik regresyon testi yapılarak bağımsız prediktif faktörler saptandı.

Bulgular: Çalışmadaki hastaların %39'unda (n=51) aksiller PCR olduğu görülmüştür. Lojistik regresyon testi sonucunda Her-2 pozitifliği (p=0.016), multifokalite (p=0.017), Ki-67 (p<0.001) ve Luminal A olmak (p=0.001) ve 'NAK öncesi PLR' değerinin (p<0.001) NAK'ye yanıtı öngörmekte bağımsız prediktif faktörler olduğu saptanmıştır..

Sonuç: Aksiller LN (+) meme kanseri hastalarında, NAK öncesi PLR; aksiller PCR'i öngörmekte etkin bir biyomarker olarak kabul edilebilir. NAK tedavisi öncesi PLR düzeyinin düşük olmasının kemoterapiye duyarlılığını artırdığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Neoadjuvan kemoterapi, Aksiller patolojik tam yanıt, Platelet lenfosit oranı.

SUMMARY

Objective: Breast cancer is the most common malignancy and main cause of cancer death affecting women worldwide. The medical treatment applied prior to surgery in breast cancer and expected to shrink the stage of the tumor is neoadjuvant chemotherapy (NAC). Pathological complete response (PCR) in the axilla and breast to NAC treatment is important to predict the patient's response to treatment protocols. In this study, we wanted to see the relationship between neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) before and after NAC values and axillary PCR.

Materials and Methods: Between January 2017 - July 2023, 131 female patients who received NAC and then had surgery due to locally progressing breast cancer at Tokat Gaziosmanpasa University Hospital General Surgery Clinic were considered retrospective. PLR and NLR values of the patients before and immediately after NAC, the patients' age, pathological subtypes, tumor size, being Triple Negative (TN), Luminal A, Luminal B, Her-2 positivity, multifocality, Ki-67 \geq 14 were discussed. For the PLR value, ROC (receiver-operating characteristic) analysis was performed and the area under curve (AUC) and cut-off value were calculated. Univariate analysis was performed. Independent predictive factors were tried to be determined by performing a logistic regression test with the factors that were significant in univariate analysis. Significant p value was considered <0.05 .

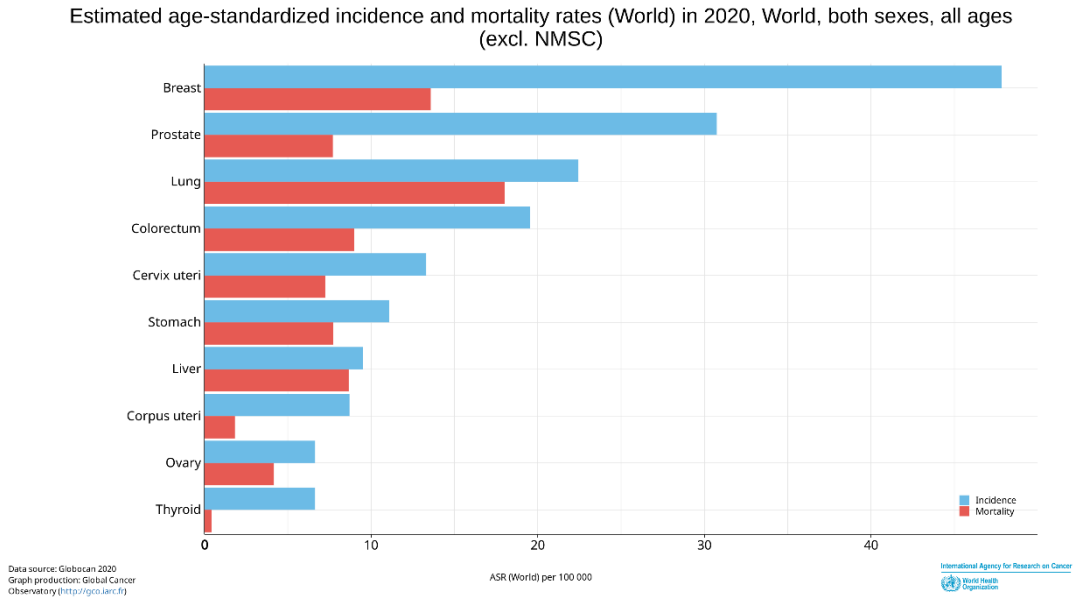
Results: Axillary PCR was observed in 39% (n=51) of the 131 patients included in the study. Her-2 positivity (p=0.016), multifocality (p=0.017), Ki-67 \geq 14 (p<0.001), being Luminal A (p=0.001) and 'PLR value before NAC' were significant. (p<0.001).

Conclusion: PLR value in axilla (+) breast cancer patients, immediately before NAC; it can be considered as an effective biomarker in predicting axillary PCR. A low PLR level before NAC shows that the sensitivity to chemotherapy is high.

Key Words: Neoadjuvant chemotherapy, axillary pathological complete response, platelet lymphocyte ratio.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

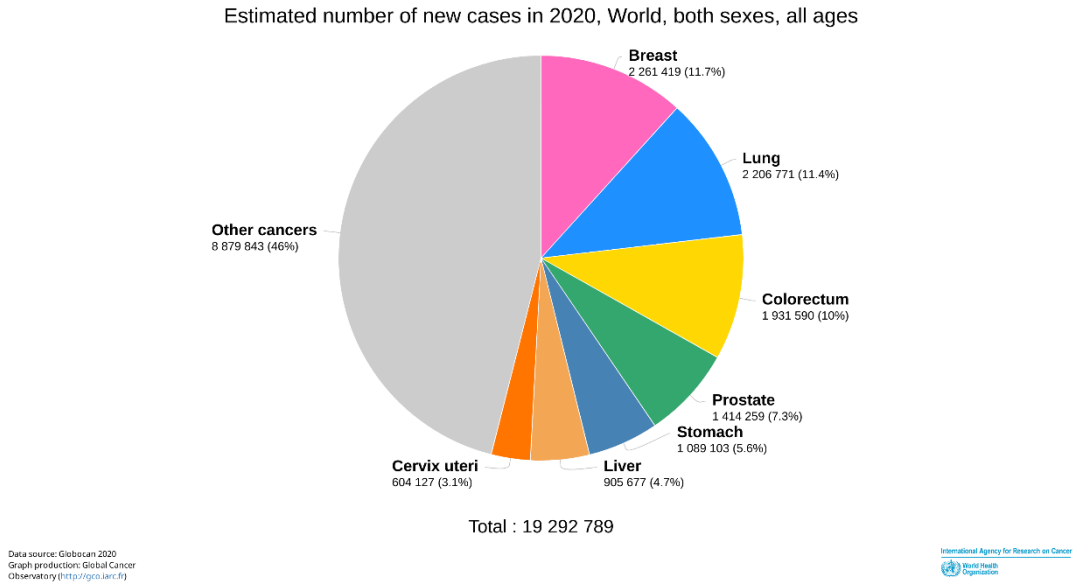
Meme kanseri; kadın kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturan küresel bir halk sağlığı sorunudur (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2020 yılında 2.261.419 yeni meme kanseri vakası tespit edilmiştir. Ayrıca çeşitli ülkeler ve bölgeler arasında kayda değer coğrafi farklılıklarla birlikte bu hastalıktan yaklaşık 685.000 ölüm meydana geldiği kaydedilmiştir. Bu verilerin sonuçlarına göre insidans hızı, kadınlarda 47.8/100.000 olarak hesaplanmıştır (Grafik-1), (2, 3).



Grafik 1 International Agency for Research on Cancer (IARC) - GLOBOCAN 2020 Kanseri Verileri, Meme Kanserinin Diğer Maligniteler Arasındaki Yeri ve Sıklığı

Eldeki yeni vaka sayıları ve insidans hızına göre hesaplamalar yapıldığında; 2040 yılına gelindiğinde, her yıl 3 milyondan fazla yeni meme kanseri vakasının ortaya çıkacağı ve yılda 1 milyondan fazla ölümün gerçekleşeceği tahmin edilmektedir (4). Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2018 verilerine göre, ülkemizde tüm yaş gruplarındaki kadınlarda meme kanseri; %26 ile en sık görülen kanserdir (5,6). Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda birinci sırada olmasının yanında, genç yaşlarda da sıklığı ihmal edilemeyecek kadar fazladır. Her yıl 45 yaş altındaki yaklaşık 1,5 milyon kadın, meme kanseri tanısı almaktadır. Bu değer, yılda tüm dünyada rapor

edilen toplam kanser vakalarının yaklaşık %11'ine denk gelmektedir (Grafik-2), (7). Meme kanserinin tedavisinde kemoterapi, hormonal blokaj, immünoterapi ve cerrahi kombinasyonlarını içeren multimodal tedaviler kullanılır (8). Meme kanseri tanısı alan vakalarda uygulanacak tedavi sırası; moleküler alt tipleri ve lokorejyonel evrelemeye göre değişir. Başlangıçta NAK tedavisi; lokal ileri veya ameliyat edilemeyen meme kanserli hastalara yönelikti ve ana hedefi, meme koruma cerrahisini mümkün kılmak için tümörü küçültmektir. Bununla birlikte, günümüzde NAK tedavisinin rolü, erken evre, ameliyat edilebilir meme kanserli hastaları da kapsayacak şekilde genişletilmiştir (9).



Grafik 2 IARC-GLOBOCAN 2020 Kanser Verileri-Malignite Dağılımları

Meme kanseri tanısını takiben 5 yıllık sağkalım oranları, son on yılda istikrarlı bir şekilde artmasına ve şu anda %80'i aşmasına rağmen, uygulanan modern tedavi protokolleri, hala birçok hastada başarısız olup önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (10). Meme kanseri biyobelirteçlerinin (östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve Her-2) değerlendirilmesi ve miktarının belirlenmesi, bu alanda çalışan ve tedavi seçeneklerini belirleyen klinisyenler için rutin histopatolojinin temeli haline gelmiştir (11). Rutinin dışında yeni biyobelirteçlerin keşfi, hedefe yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesine, morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkı sağlamıştır (12). Son çalışmalarda birçok kanıt, meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli malignitelerde, hasta ve tümörün immün-inflamatuar

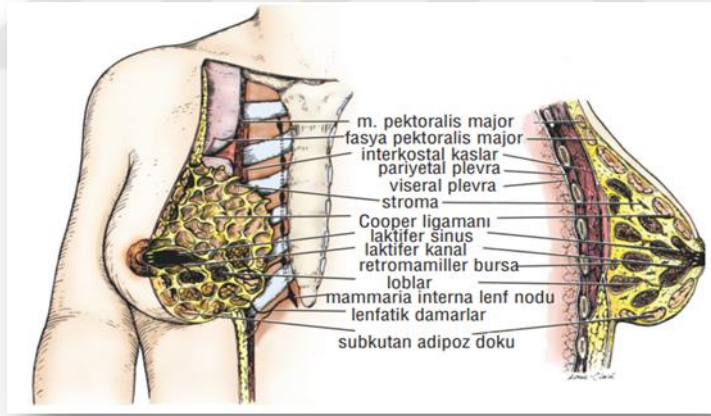
etkileşimine işaret etmektedir. İnflamatuar süreçlerin; malignitenin gelişimi ve metastazı ile doğrudan bağlantılı olduğu kanıtlanmıştır (13). Her geçen gün, inflamasyon sürecine ait biyobelirteçler, malignite takibi ve tedavi süreci yönetimi açısından daha çok değer kazanmaktadır. PLR ve NLR, inflamatuvar sürecin önemli birer biyobelirteci olarak kabul edilmektedir (14). Lokal ileri evre meme kanseri tanısı alan hastaların bir kısmı NAK tedavisinden çok iyi yanıtlar alabilmektedir. Öte yandan ciddi bir kısım hasta ise, NAK'den yanıt alamamaktadır. Yanıt alamayan bu hastalar, hem NAK tedavisi aldığı süre kadar cerrahisini geciktirmekte hem de NAK tedavisinin ağır yüküyle ve advers etkileriyle karşı karşıya kalmaktadır (15). Sonuç alınamayan NAK tedavisinin, sağlık sistemine yükü ise başka bir tartışma konusudur.

Bu bağlamda; hastalığın tanısı ile birlikte NAK tedavisine yanıtın önceden tahmin edilebilir olması, öncelikle hastalar açısından çok değerlidir. Biz; çalışmamızda, NAK tedavisi alan lokal ileri evre meme kanseri hastalarında, NAK öncesi ve sonrası NLR ve PLR değerlerinin, aksiller PCR'ı öngörmede bağımsız birer biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini ve diğer prediktif faktörlerle istatistiksel ilişkisini görmeyi amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 MEME ANATOMİSİ

Meme; reproduktif sistemin bir parçası olmakla beraber deriye bağlı apokrin bir bezdir. Meme dokusu üç temel yapıdan oluşur: cilt, cilt altı yağ dokusu, meme dokusu. Erişkin kadın memesi genel olarak ikinci kosta ile altıncı kosta arasında yer alır. Medialde sternum, lateralde orta veya ön aksiller hat ile sınırlanır. Meme üst dış ucu, M.pectoralis majör kasının alt kenarı boyunca aksillaya doğru uzanır (Spence'in aksiller kuyruğu). Meme dokusunun ana kitlesi, genellikle üst dış kadranda (ÜDK) yerleşmiştir. Bu nedenle lezyonlar daha sık ÜDK'da görülür (16). Memenin yaklaşık dörtte üçü M.pectoralis major üzerinde bulunur. Dışta M.serratus anterior'un, altta kısmen M.serratus anterior ve eksternal oblik kasın, içte de rektus kılıfının üst kısmını örter (Şekil-1).

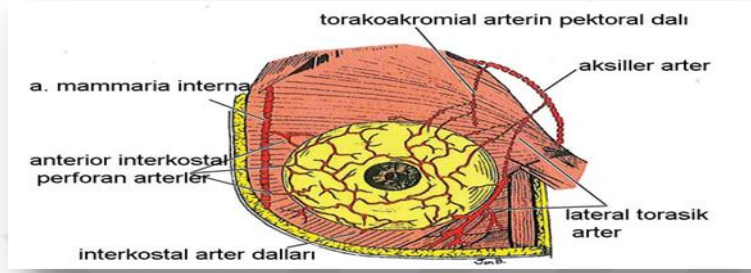


Şekil 1 Meme Tanjansiyel Ve Sagittal Kesimi, TMHDF Meme Hastalıkları Kitabı, Dr.Neslihan Cabioglu-Bölüm 1'den modifiye edilmiştir

Meme dokusu, toraks ön duvarında yüzeyel fasya içerisinde uzanır. Bu tabakadan başlamak üzere fibröz lifler deriye ve meme başına uzanır. Bunlar memenin üst kısmında daha fazla gelişmiş olup 'Cooper Ligamentleri'ni oluştururlar (Şekil-1).

2.1.1 Memenin Arterleri

A.thoracica interna'nın iki, üç ve dördüncü anterior perforan dalları, memenin en büyük arterleridir ve memenin yaklaşık olarak %60'ını internal torasik arterin perforan dalları, %30'unu da lateral torasik arter besler. Laktasyon sırasında memenin kanlanmasını büyük oranda genişleyerek arttırırlar.

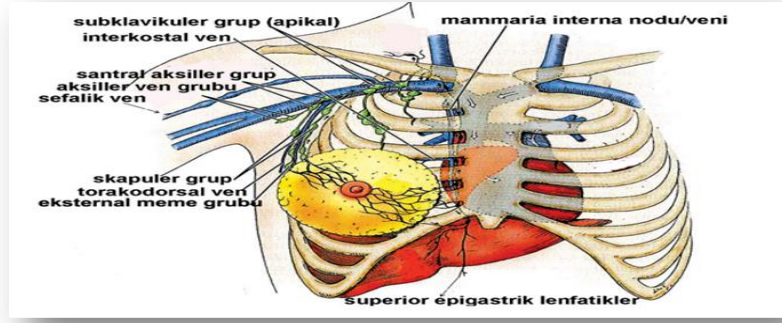


Şekil 2 Meme, Aksilla ve Thorax Duvarının Arteriyel Beslenmesi - TMHDF Meme Hastalıkları Kitabı, Dr.Neslihan Cabioglu-Bölüm 1'den modifiye edilmiştir

Torasik aortadan çıkan iki, üç, dört ve beşinci posterior interkostal arterlerin perforan dalları göğüs kafesi yanında kasları deldikten sonra ikiye ayrılırlar. Ön dallar meme derisini ve parankiminin lateralini beslerken, arka dallar kaslara gider. Aksiller arterin dalları daha çok ÜDK'ı ve memenin kuyruğunu besler. Başlıca; lateral torasik arter, süperior torasik arter, torakoakromial arterin pektoral dali ve subskapular arter olmak üzere dört dal verir. Memedeki tüm arterler arasında yaygın anastomozlar vardır (Şekil-2).

2.1.2 Memenin Venleri

Memenin venöz akımı, memeden aksillaya doğrudur. Periareolar bölgede venler bir anastomoz çemberi oluştururlar (Circulus Venosus).

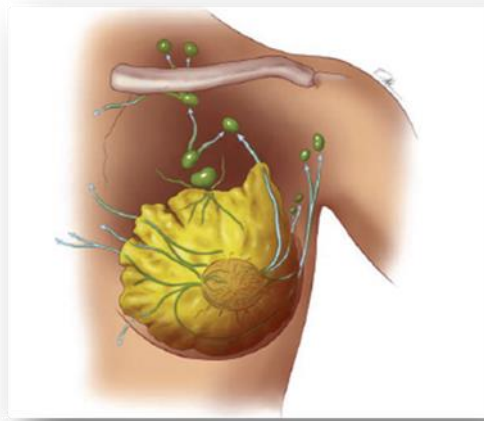


Şekil 3 Meme, Aksilla ve Thorax Duvarının Venöz Drenajı - TMHDF Meme Hastalıkları Kitabı, Dr.Neslihan Cabioglu-Bölüm 1'den modifiye edilmiştir

Memenin ve toraks duvarının venöz kanını üç grup ven taşır. Bunlar; internal torasik venin perforan dalları, aksiller vene dökülen dallar, posterior interkostal venlerin perforan dallarıdır (Şekil-3).

2.1.3 Memenin Lenfatik Drenajı

Memenin lenfatik drenajı başlıca; aksiller lenf nodları (ALN), parasternal (mammaria interna) lenf nodları ve posterior interkostal lenf nodları olmak üzere üç yoldan olur (Şekil-4).



Şekil 4 Memenin Lenfatik Drenajı - 46. Referanstan Modifiye Edilmiştir

2.1.4 Memenin Sinirleri

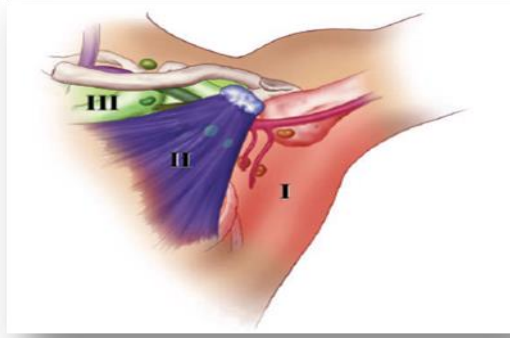
Memenin duysal inervasyonu başlıca 2.,3.,4.,5.,ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır. Aksiller diseksiyon sırasında N.thoracodorsalis'in korunması her zaman mümkün olamamaktadır. Operasyon sırasında serratus anterior kasını inerve eden

N.thoracicus longus (**Bell Siniri**)'a dikkat etmek gerekir. Aksiller disseksiyon esnasında bu sinir korunmalıdır. Kesilmesi N.serratus anterior'un felcine ve 'Scapula Alata' (**Kanat Skapula**) durumunun ortaya çıkmasına neden olur (17).

2.1.5 Aksilla Anatomisi

Aksiller disseksiyonun yapılabilmesi ve komplikasyonların değerlendirilmesi açısından iyi bir anatomi bilgisi gereklidir. Fossa axillaris'in ön duvarını M.pectoralis major ve minor ile Fascia clavipectoralis, arka duvarını M.subscapularis, M.teres major ve M.latissimus dorsi, iç duvarını M.serratus anterior ve interkostal kaslar, apeksini Lig.costoclaviculare oluşturur. Burası aynı zamanda V.axillaris'in toraksa girdiği ve V.subclavia olarak adlandırıldığı yerdir. Tabanı ise koltuk altı kıllı deri ve Fascia axillaris tarafından kapatılmıştır. İçerisinde lenf nodüllerini barındıran gözele yağ dokusu vardır. Aksilla disseksiyonunda üst sınır V.aksillaris'tir. Burada arter, ven ve brakial pleksusun uzantısı olan sinirler bir kılıf içindedir. V.axillaris, Halsted Ligamenti ile M.latissimus dorsi tendonu arasında uzanır. Arter ve venin dalları yan yana bulunur. Aksillada A.axillaris'ten çıkan dallar; A.thoracica suprema, A.thoracica lateralis (A.mammaria externa), A.subscapularis ile A.circumflexia humerii anterior ve posterior'dur. Aksilada bulunan ve brakial pleksusun dalları olan Fasciculus medialis, lateralis ve posterior, disseksiyon sınırının üzerinde kalırlar. Aksiller disseksiyonda önemli sinirler ise; N.thoracicus longus, N.thoracodorsalis, N.pectoralis medialis, N.pectoralis lateralis ve Nn.intercostobrachiales'dir.

'**Berg**' tarafından klinik kullanıma uygun bir sınıflandırma yapılmış ve ALN 1., 2., ve 3. seviye olmak üzere üçe ayrılmıştır (18):



Şekil 5 ALN Grupları – 46. Referanstan Modifiye Edilmiştir

I.Seviye Lenf Nodları (LN): M.pectoralis minör'ün lateral kenarının lateralinde yerleşen eksternal mammarian, skapular, aksiller ven ve santral aksiller grup LN'dır.

II.Seviye LN: M.pectoralis minör'ün arkasında yerleşen santral aksiller grup LN'dır.

III.Seviye LN: M.pectoralis minör'ün medial kenarının medialinde yerleşen subklavikular LN'dır. M.pectoralis minör'ü çıkarmadan ya da kesmeden diseke edilmeleri zordur (Şekil-5).

2.2 MEME CERRAHİSİNİN TARİHÇESİ

Tarihte, meme kanseriyle ilgili rastlanan ve okunan ilk kayıtlar; milattan önce (M.Ö.) 3000-2500 yıllarına dayanır. 'Imhotep'; M.Ö.2667-2648 yılları arasında yaşamış, antik Mısır'da mimar, yazar, hekim, mucit, mühendis, heykeltıraş, astronom ve 'Firavun Zoser'in veziri olan efsanevi kişidir. Meme kanseriyle ilgili papirusları Imhotep'in yazdığı düşünülmektedir (19). 'Papyrus' terimi ise eski Mısırlılar'ın, Nil Deltası'nın bataklık alanlarında yetişen 'papyrus' bitkisinin (Papyrus Cyperus) saplarından hazırladıkları bir yazı malzemesine verilen isimdir. Imhotep'in yazdığı bu papirusun keşfi ise 'Edwin Smith'e aittir. Papirusta 9 meme kanseri hastasından bahsedilmektedir. Hastaların cinsiyetlerine bakıldığında, hepsinin erkek olduğu görülmüştür. Dönemin vahşi yaşamı göz önünde bulundurulduğunda, bu lezyonların en azından bir kısmının tümör değil, travmaya bağlı enfeksiyon ve/veya abse olduğu düşünülmektedir (20). Bu hastaların arasından özellikle bir olguda kitle oluşturan, memeyi ve göğüs duvarını içine alan soğuk bir lezyondan bahsedilmektedir. Tedavilerini yapan Imhotep, takip sonucunda soğuk lezyonların, hiçbir tedaviye cevap

vermediğini görmüş, ellenmemesi gerektiğini vurgulamıştır (21). Dönemin klasik Yunan tıbbına bakıldığında ‘Hipokrat’; kanlı meme başı akıntısı ile gelen meme kanserli bir hastayı tanımlamış ve ilk defa menopoz ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemiştir (21).

‘İskenderiye Tıbbiye Okulu’; tıbbın temellerini oluşturan hekimler yetiştiren önemli bir okuldur. Bu okulda yetişen en önemli cerrah ise ‘Leonides’ (Milattan Sonra (M.S.) 100)’dir. Tarihte ilk defa meme kanserini, mastektomi ve aksiller küraj ile tedavi eden hekimdir. Modifiye edilse bile, bu yöntem günümüze kadar uzanmaktadır. Kanama kontrolünde, geçerliliği devam eden ‘koterizasyon ve damar bağlama’ tekniklerini kullanmış ve memeyi eksize etmiştir. İkinci yüzyıla gelindiğinde; ‘Galen’, memede kanserin oluşturduğu kitleyi yengeçe benzetmiştir. Ameliyat tekniği olarak, tümörü ve etrafındaki sağlam dokuyu beraber, daire şeklinde çıkarmayı önermiştir. Bu önermeyle, temiz cerrahi sınırın temellerini atmıştır (22). İleriki dönemlerde, 16. ve 17. yüzyılda, ‘Fabry ve Tobor’, ezerek amputasyon yöntemine dayanan ve kendi icat ettikleri bir alet vasıtasıyla memeyi sıkıştırarak meme amputasyonu yapmışlardır (20). ‘Halsted’ (1852-1923); meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu ve lenfatik drenajla aksillaya yayıldığı varsayımına dayanan ‘Halsted Hipotezi’ni ortaya atmış, 1894’de W.S.Halsted Baltimor Johns Hopkins Hastanesi’nde ilk radikal mastektomilerini uygulamıştır. ‘Halsted Radikal Mastektomisi’nde; prensip olarak meme, üzerini örten cilt, majör ve minör pektoral kaslar ve aksiller doku bir bütün olarak çıkarılmakta ve cilt defekti greft ile kapatılmaktadır. 50’ye yakın olguda bu ameliyat tekniğini tarif ederek yayınlamıştır (23). ‘Patey ve Dyson’; 1948’de radikal mastektomide önceden çıkartılan pektoralis majör kasını koruyarak, pektoralis minor kasını ve aksiller lenf nodlarının çıkarıldığı ‘Modifiye Radikal Mastektomi’ ameliyatını önermişlerdir (24). 1973’de ‘Umberto Veronesi’ ile başlayıp 1976’da Amerika Birleşik Devletleri (USA)’nde ‘National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)’ ile devam eden meme koruyucu cerrahinin kontrollü klinik çalışmalar dönemine geçilmiştir. 1976’da ‘Fisher’ın çalışmaları ile başlayan süreç sonunda ise, ‘Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)’ ve ‘Radyoterapi (RT)’nin radikal mastektomi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (25).

2.3 MEME KANSERİ İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanserinde aile öyküsü, diğer gen bozuklukları ve kronik hastalıkların tanı ve tedavisinde yararlı olduğu gibi, klinik uygulamada da önemli bir araçtır. Aynı zamanda risk değerlendirmesi, kişiye özel müdahaleler hakkında karar verme aracı ve davranış değişikliği belirleyicisi olarak da önemli bir rol oynar (26). Meme kanseri riski, 65-75 yaş aralığında maksimuma ulaşır. 30 yaş altı kadınlarda meme kanseri nadir olmasına rağmen görülür (27). Bunun yanında bazı risk faktörlerinin varlığı, meme kanseri görülme olasılığını değiştirebilir. Beyaz ırk, obezite, erken yaşta menarş, geç yaşta menopoz, alkol ve sigara kullanımı, hiç doğum yapmamış olmak ya da ilk doğumu geç yaşta yapmış olmak, uzun süreli hormon replasman tedavileri, hiç emzirmemiş olmak, atipik meme lezyonları ve radyasyon maruziyeti, bilinen meme kanseri risk faktörleridir (28).

2.4 TÜRÖRÜN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Meme kanseri tanısı alan hastaya uygulanacak tedavi protokolüne karar verilmesinde ve sonraki süreçte sağkalımın değerlendirilebilmesinde, patolojik evreleme çok önemlidir. Tümörün histopatolojik komponentleri, şu şekilde irdelenebilir:

2.4.1 Primer Tümör Çapı

Lenf nodu tutulumu ve tümör boyutu, meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktörlerdir ve bunlar, bireysel tedavi stratejilerinin belirlenmesinde hayati öneme sahiptir (29). Küçük tümör çapı, sağkalıma olumlu etkilidir. Son çalışmalar, meme tümörü çapı 2 cm veya daha küçük olan ve ameliyat öncesi ALN ultrasonografi (USG)'sinde negatif sonucu olan hastalarda, patolojik bilgi eksikliğinin postoperatif tedavi planını etkilemediği durumlarda, herhangi bir aksiller cerrahiden güvenli bir şekilde kaçınılabileceğini göstermektedir (30). Bununla beraber, genelgeçer bilgilerin ve sıklıkla ifade edilen aksine, ameliyat sonrası RT'nin yararları, LN tutulumu olmasa bile küçük tümörler için büyük tümörlere göre daha fazla görünmektedir (31).

2.4.2 Lenfovasküler İnvazyon (LVI)

Lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı, genelde meme kanserinde preoperatif adjuvan kemoterapiye direnci ve kötü prognozu gösterir ve maalesef ancak postoperatif patolojik incelemelerle teşhis edilebilir (32).

2.4.3 Aksiller Lenf Nodu Metastazı (ALNM)

Aksiller lenf nodu metastazı (ALNM) varlığı, meme kanserinin evresini değiştirdiği gibi, prognozunu belirlemede önemli bir rol oynar ve tedavi seçenekleriyle ilgili kararları önemli ölçüde etkiler (33). Operasyon öncesinde genelde her hastaya görüntüleme yapılır. Güncel görüntüleme yöntemleri arasında USG, yeni tanı almış meme kanseri olan kadınlarda ALN'nı değerlendirmede birincil yöntemdir ve ameliyat öncesi USG ile belirlenen ALNM sayısı, prognozu tahmin etmede yararlı olabilir (34). Lenfadenektomi olarak da bilinen aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND), lenf düğümlerinin diseke edildiği ve bir doku örneğinin mikroskop altında malignite varlığı açısından kontrol edildiği cerrahi bir prosedürdür ve genellikle malign tümörlerin cerrahi tedavisinin bir parçası olarak yapılan bir operasyondur (35).

2.4.4 Tümörün Diferansiasyon Derecesi

Birçok malign tümörün ayırt edici özelliği olan, kanserin kaynaklandığı normal hücrelere çok az benzerlik gösteren veya hiç benzerlik göstermeyen, farklılaşmamış (andiferansiye) hücreler, kemoterapi (KT) ve RT'ye karşı hayatta kalma konusunda daha yüksek bir direnç sergiler ve tümörün nüksetmesini teşvik etme yeteneğine sahiptir (36). Tümörün sitolojik derecelendirilmesi; tümörün agresifliği, biyolojik davranışı ve prognozu hakkında bilgi sağlayıp, hasta için en uygun tedavinin seçilmesine yönelik rehber görevi görür (37). Tümör diferansiasyon derecesini değerlendirmede, günümüzde 'Scarff-Bloom-Richardson Yöntemi'nin Nottingham Modifikasyonu' ve 'Fisher Derecelendirme Sistemleri' kullanılmaktadır (38). Bu derecelendirme sistemlerinde; pleomorfizm, mitotik indeks, tübül veya gland formasyonu değerlendirilmektedir.

2.4.5 Tümörün Histopatolojik Tipi

Malign meme tümörlerinin %95'ten fazlasının meme ductus epitelinden kaynaklandığı bilinmektedir. Meme tümörleri; WHO sınıflamasında, bazal membrana invaze olup olmasına göre;

1. İnvazif Olmayan Epiteliyal (In Situ) Karsinomlar

2. İnvazif Epiteliyal Karsinomlar,

olarak iki başlık altında incelenir.

Meme kanserli hastalarda en sık rastlanan histolojik tip 'İnvaziv Duktal Karsinom (İDK)''dur (39). Bu tip, aynı zamanda kötü prognoza sahip olan meme kanseri tipidir. İnvazif formlarda uzak metastaz sıklıkla olmasına karşın memenin noninvazif kanserlerinde prognoz daha iyidir (40).

2.4.5.1 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflandırması

2.4.5.1.1 Non İnvaziv Meme Kanserleri

- a) Duktal Karsinoma İn-Situ
- b) Lobüler Karsinoma İn-Situ

2.4.5.1.2 İnvaziv Meme Kanserleri

- a) İnvazif Duktal Karsinom
- b) İnvazif Lobüler Karsinom
- c) Müsinöz Karsinom
- d) Medüller Karsinom
- e) Papiller Karsinom
- f) Tubuler Karsinom
- g) Metplastik Karsinom
- h) İnflamatuvar Karsinom
- i) Meme Başının 'Paget Hastalığı'
- j) Nadir Kanserler (Adenoid Kistik, Squamöz Hücreli, Apokrin) (41).

2.4.6 Östrojen, Progesteron Reseptörleri ve Her-2 Onkogeni

Meme kanseri; çeşitli alt tiplerle karakterize edilen heterojen bir hastalık grubudur. Şu anda meme kanserinin sınıflandırması; östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2'nin (Her-2) durumuna ve bu verilerle yapılan klasifikasyonlara dayanmaktadır (42). Bu yeni genomik çağda, moleküler belirteçler, ilerlemiş kanserlerin davranışını anlamaya yönelik hassas ve kapsayıcı yöntemler olarak geniş çapta kabul görmektedirler. Hormon reseptörleri (HR), p53, Ki-67 ve Her-2; tanı, sınıflandırma ve meme kanserinde tedaviye yanıtın tahmininde kullanılmaya başlansada; öncelikle histopatolojik değerlendirme göz önünde bulundurulur (43).

Üçlü (triple) negative (TN) meme kanseri; ER, PR ve Her-2 gibi ortak biyobelirteçlerden yoksundur (44). ER, PR ve Her-2'yu eksprese eden meme kanseri, triple pozitif (TP) olarak bilinir. TP meme kanserleri, dünya çapında meme kanseri vakalarının %9-11'ini temsil eder ve heterojen bir alt tiptir. Özellikle ER, PR ve Her-2 yolları arasındaki çapraz karışma nedeniyle terapötik bir zorluk teşkil etmektedir (45). Steroid hormon reseptör durumunun, özellikle ER ve PR'nün doğru değerlendirilmesi, invaziv meme kanserinin etkili yönetimi için esastır. HR durumu, meme kanseri için prognoz ve tedavi stratejilerinin kritik bir belirleyicisidir (46).

2.5 MEME KANSERİNDE KLİNİK BULGULAR

2.5.1 Memede Kitle

Meme kanseri, en sık görülen kanserdir ve gelecekte kadınlarda kansere bağlı ölümlerin başlıca nedeni olacaktır (47). Meme kanseri farkındalığı ve erken klinik tanı, meme kanserine bağlı erken teşhisin konulması ve mortalitenin azaltılması açısından çok önemlidir. Meme kanseri vakalarında belirtiler ve semptomlar diğer kanserlere göre daha belirgindir (48). Beş yıllık sağkalım oranları; henüz kitle oluşturmamış in-

situ karsinom ile kitle oluşturmuş invaziv meme kanseri arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Meme kanseri hastalarının %70 i memede ele gelen kitle şikayetiyle başvururlar (49). Fakat yinede tanı alan meme kanserlerinin büyük çoğunluğunu, maalesef ele gelmeyen lezyonlar oluşturur (50).

2.5.2 Meme Başında Çekinti

Meme ucunun içe dönmesi, malignite habercisi olabileceği gibi; benign konjenital gelişim bozukluklarında, meme sarkmalarında, travmatik yağ nekrozlarında, akut mastit gibi enfeksiyonlarda, duktal ektazide, meme tüberkülozunda, ani kilo kayıplarında, meme cerrahisi sonrasında ve memenin 'Paget' hastalığında da görülebilir (51). Malignitede meme ucu inversiyonu, malign hücrelerin süt kanallarına infiltrasyonundan kaynaklanır (52). Bağ dokusu tutulumu olan meme karsinomlarında, Cooper Ligamanı büzülerek ve kasılarak kısaldığından meme derisinin içeri doğru çökmesine neden olabilir. Meme derisinde meydana gelen bu görünüme 'Portakal Kabuğu Manzarası (Peau D'Orange)' adı verilir. (53)

2.5.3 Meme Başında Akıntı

Hamile olmayan ve emzirmeyen hastada, bir veya her iki meme ucundan sızan sıvıya, meme başı akıntısı denir ve normal olarak ortaya çıkabileceği veya çok çeşitli hastalıkların bir belirtisi olabileceği için klinisyen için karmaşık bir teşhis sorunudur (54). Meme ucundan akıntı, tüm kadınların % 2-5'inde ve meme şikayeti ile başvuran kadınların % 8'inde bildirilen yaygın bir semptom olmakla beraber, meme başı akıntısının tek taraflı, spontan, kanlı veya seröz olması ve meme başının tek kanal deliğinden kaynaklanması patolojik meme başı akıntısı olarak tanımlanır (55). Meme kanseri çoğu zaman sessizce gelişir ve tesadüfen fark edilen memede kitle, meme şeklinde bozulma, boyutunda değişiklik veya meme ucundan akıntı ile ortaya çıkabilir (56).

2.5.4 Meme Başı ve Areolada Egzematöz Lezyon

Meme başı ve areolada egzematöz lezyon ve döküntü, akla Paget hastalığını getirmeli ve dikkate alınmalıdır. Memenin Paget hastalığı, menopoz sonrası kadın hastalarda altta yatan meme kanserinin nadir görülen bir belirtisidir ve altta yatan meme lezyonu genellikle 'Duktal Karsinoma In Situ' (DCIS)'dur. Ancak nadir de olsa

altından invaziv kanser çıkabilir (57). Meme başının Paget hastalığı, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur ve meme başı, areola veya çevre deride tek taraflı ekzematoid değişikliklerle kendini gösterir (58). Meme başı ve areolar epidermisteki glandüler epitel hücrelerinin anormal proliferasyonundan kaynaklanan nadir bir patolojidir (59).

2.5.5 Meme Cildinde Kızarıklık ve Ödem

Hastaların bir kısmı; inflamasyon bulguları olan, meme cildinde kızarıklık, ısı artışı, hassasiyet ve ödem ile başvurmaktadır. Bu semptomlar basit bir mastit olabileceği gibi, inflamatuvar meme kanseri de olabilir (60). İnflamatuvar meme kanseri, benzersiz bir klinik görünümüne sahip, nadir ve agresif bir meme kanseri alt tipidir ancak multimodal tedavideki gelişmelere rağmen hayatta kalma oranı düşük kalmaktadır (61). Tüm meme kanserlerinde ve diğer malignitelerde olduğu gibi kesin tanı, biyopsi ve sonrasında histopatolojik değerlendirme ile konulur (62).

2.5.6 Memede Ağrı

Memede hissedilen ağrı, birçok sebebe bağlı olabilir. Ağrılı meme lezyonu, malign karakterde bir hadiseden çok, fibrokist, fibroadenom, abse gibi benign meme lezyonlarını daha ön planda düşündürür (53). Memede gelişen malign lezyonların büyük çoğunluğu, özellikle ilk dönemlerde ağrısız lezyonlar olarak ele gelirler (63).

2.6 MEME KANSERİNDE TANI

2.6.1 Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM)

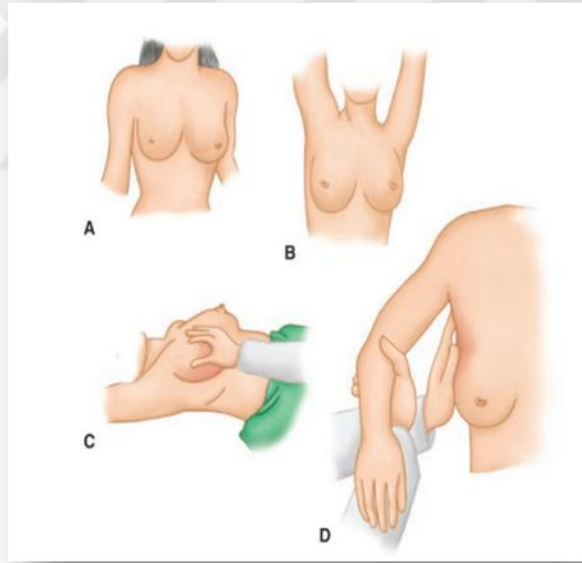
Hastaların belirli aralıklarla, kendi KKMM yapması, maliyetsiz ve risk barındırmayan bir yöntemdir. Olası bir meme kitlesinin tesadüfen ele gelmesini beklemek yerine, belirli zaman aralıklarıyla periyodik olarak KKMM mantıklıdır. KKMM, kadının kendisine bakmasını ve her memeyi; olası şişlik, çarpıklık veya kitle açısından yoklamasını içeren tarama yöntemlerinden biridir. Meme kanseri vakalarının %90'ından fazlası kadınların kendisi tarafından tespit edilebilmektedir (64). KKMM, ilk kez 2002'de Şanghai'da yapılan bir çalışmada resmi olarak değerlendirilmiş ve bu çalışmanın sonucunda, hayatta kalma açısından hiçbir fayda sağlamadığı, kadınlarda kaygı ve anksiyeteyi tetiklediği, gereksiz görüntüleme ve biyopsilerle maliyeti ve benign lezyon tanımlanmasını arttırdığı gösterilmiştir (65).

Her ne kadar WHO ve hastalık kontrol ve önleme merkezleri bu yöntemi düzenli bir tarama olarak önermesede, düşük-orta düzeydeki ülkeler; pratiklik, sınırlı erişim ve mamografinin eşit olmayan dağılımı nedeniyle hala erken tarama olarak KKMM uygulamasını teşvik etmektedir (66).

2.6.2 Memenin Fizik Muayenesi

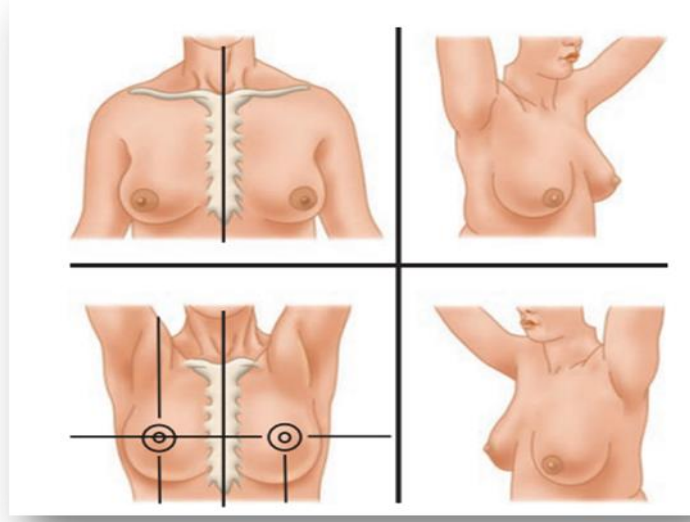
Amerikan Kanser Derneği (ACS), 20 yaşından sonra her kadının ayda bir kere KKMM yapmasını, 40 yaşından sonra yılda bir kere hekim muayenesini önermektedir (67).

Memenin fizik muayenesi 4 aşamalıdır;



Şekil 6 Meme Fizik Muayene Aşamaları – 46. Referanstan Modifiye Edilmiştir

- a- Eller serbestken inspeksiyon
- b- Eller yukarıdayken inspeksiyon
- c- Supin pozisyondayken meme palpasyonu
- d- Aksillanın palpasyonu (Şekil-6).



Şekil 7 Memenin Kadranları - 46. Referanstan Modifiye Edilmiştir

Sağ ve sol meme olarak iki ayrı muayene yapılır:

Her bir meme;

- a- Üst dış kadran (ÜDK)
- b- Alt dış kadran (ADK)
- c- Üst iç kadran (ÜİK)
- d- Alt iç kadran (AİK) olarak 4 kadrana ayrılır (Şekil-7).



Şekil 8 Meme Muayene Stilleri – www.turkcerrahi.com'dan Alınıp Modifiye Edilmiştir

Meme; herhangi bir kitlenin atlanmaması için, ışınsal (radial), dairesel (spiral) ve zikzak çizerek (vertikal) palpasyon hareketleriyle muayene edilir (Şekil-8) (68). Meme kanseri taramasında fizik muayenenin önemi ve rolü, yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (69).

2.6.3 Mamografi (MG)

MG'nin gelişimi, 1930'larda başlamakla beraber tekniklerdeki evrim ve yeni materyallerin kullanımı, son yıllarda meme kanseri tanısında yüksek düzeyde duyarlılık ve özgüllüğe ulaşmayı mümkün kılmıştır (70). Amerikan Radyoloji Koleji; 40 yaşından itibaren tüm ortalama riskli kadınlara meme kanseri taraması yapılmasını önermektedir. Meme kanseri tanısı; en sık MG, USG ve meme MRI (Manyetic Resonance Imaging) olmak üzere birçok farklı yöntemle tespit edilebilir (71). MG, özellikle 50 yaşın üzerindeki kadın popülasyonların taranmasında, meme kanserine bağlı ölümlerin azaltılmasında şüphesiz önemli bir faktördür (72). MG veya dijital meme tomosentezinde şüpheli kalsifikasyonlar ve meme USG'de tanı konulamayan mimari distorsiyon saptanan kadınlarda stereotaktik biyopsi ve MG eşliğinde preoperatif lokalizasyon, patolojik tanı yöntemleri arasında önemli yere sahiptir (73).

2.6.4 Meme Kanseri Taraması

Meme kanseri önemli bir halk sağlığı problemi olup erken teşhis edilebilir bir dönemi olması nedeniyle kanser tarama programları kapsamında yer almaktadır (74).

WHO'nün belirttiği üzere bir kanser tipinin taranabilmesi için bazı özellikleri taşıması gerekir. Bu özellikler;

- a- Toplumda sık görülen bir hastalık olması,
- b- Bu hastalık için belirlenen tarama testlerinin seçiciliğinin yüksek olması,
- c- Tarama testlerinin insanlar için kabul edilebilir ve kolay uygulanabilir olması,
- d- Tarama sonuçlarında tespit edilen patolojilerin tedavisi için yeterli ileri tetkik ve tedavi yöntemlerinin bulunması,
- e- Hastalığın klinik seyri ile ilgili rehberler ve tıbbi veriler olması,
- f- Belirli aralıklarla taramaların tekrarlanabilir olması (75)'dir.

Ülkemizde; T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı (T.C. SB-HSGM-KDB) tarafından oluşturulan, 'Kadınlarda Meme Kanseri Tarama Programı' kapsamında;

- Her ay KKMM yapması için danışmanlık verilmesi,
- Yılda bir klinik meme muayenesi,
- 40-69 yaş arası kadınlara 2 yılda bir MG çekimi,

programı yürürlükte (T.C. SB-HSGM-KDB), (76).

2.6.4.1 Tarama nasıl yapılmalı?

- a- 40 yaş üstü 1 yıl aralıkla (hiç bir şikayeti yok), MG tek başına yeterlidir.
- b- Ailede 50 yaş altı meme kanseri öyküsü varsa, görüldüğü yaştan 10 yıl önce başlanmalıdır fakat 25 yaş öncesi başlanmamalıdır.
- c- Yüksek riskli kadınlar; kuvvetli aile öyküsü varsa, hayat boyu meme kanseri riski %15–20'nin üzerinde ise, 25–30 yaşından itibaren başlanabilir ve genç yaşta MRI tercih edilebilir (77).

2.6.5 Meme Biyopsi Teknikleri

- a- İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB),
- b- Kalın iğne (kor, tru-cut) biyopsisi,
- c- Tel ile işaretli/stereotaktik biyopsiler,
- d- İnsizyonel/eksizyonel biyopsiler,
- e- Vakum biyopsi,

memede uygulanan biyopsi teknikleridir (77).

2.6.6 Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinde evreleme; sağkalımı öngörmede, tedavinin hasta bazlı modifikasyonunda ve tedavinin yönetilmesinde büyük önem taşımaktadır (40).

2.6.6.1 Kanser Evreleme Sistemlerinin Ortak Özellikleri:

Evreleme; kanserin nasıl geliştiği ve yayıldığı hakkında yaygın olarak anlaşılan bilgilere dayanır. ACS'a göre, aşama dört ana faktöre dayanır:

- 1- Primer (orijinal) tümörün yeri,
- 2- Tümör boyutu ve tümörlerin kapsamı,
- 3- Lenf nodu tutulumu (kanserin yakındaki LN'a yayılıp yayılmadığı),
- 4- Uzak metastazın varlığı veya yokluğu (kanserin vücudun uzak bölgelerine yayılıp yayılmadığı)

Meme kanserinde de günümüzde, tümör boyutu (T), LN durumu (N) ve uzak metastaz (M) parametrelerinin klinik ve patolojik bilgisini içeren ve **'TNM Evreleme Sistemi'** olarak adlandırılan, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC) tarafından yayınlanmış evreleme kılavuzları esas alınmaktadır. Bu kılavuzların ilki 1977 yılında yayınlanmıştır (78). AJCC tarafından en son sekizincisi (8th Edition) yayınlanan ve 1 Ocak 2018 tarihi itibariyle geçerli sayılan son kılavuzda, eski TNM evreleme sistemine göre bazı farklılıklar bulunmaktadır. Eski ve yeni kılavuzlarla güncel bir sentez oluşturmak istersek, maddeler halinde aşağıdaki gibi özetleyebiliriz (79):

- a- Güncel kılavuzda (AJCC tarafından yayınlanan ve günümüz klinik yaklaşımında güncel olarak kullanılan AJCC-TNM 8), ER, PR ve Her-2

ekspresyon durumları, Ki-67 proliferasyon indeksi, tümörün histolojik derecesi, prognostik evrelemeye entegre edilmiş ve klinisyenlerin kullanımına sunulmuştur.

- b- Güncel evreleme sistemi ile sadece anatomik hastalık yayılımı ile değerlendirme yapmaya çalışan eski evreleme sistemden uzaklaşmıştır. Bunun yerine, biyolojik ve klinik parametrelerin de önem kazandığı yeni nesil 'Patolojik Prognostik' ve 'Klinik Prognostik' sınıflamaları kabul görmüştür.
- c- Son kılavuza göre, adjuvan tedavide, cerrahi sonrası yeni bir TNM evresi belirlenmesi ve 'yTNM' olarak belirtilmesi gerektiği belirtilmiş ve kabul edilmiştir. Buna göre; cerrahi sonrası yeniden klinik evreleme yapılırken 'ycTNM' sistemi, patolojik evreleme yapılırken ise 'ypTNM' sistemi kullanılacaktır.
- d- Neoadjuvan tedavi sonrası PCR tanımı; 'meme dokusunda ve diseksiyon yapılan lenf nodlarının hiçbirinde herhangi bir rezidü invaziv tümör odağı olmaması' olarak yenilenmiş ve kabul edilmiştir. Meme dokusunda rezidü invaziv tümör olmaması 'ypT0' olarak, lenf nodlarının hiçbirinde rezidü invaziv tümör olmaması 'ypN0' olarak kabul edilecek ve kullanılacaktır.

PRİMER TÜMÖR EVRELEMESİ(T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilememektedir
T0	Primer tümör bulgusu/kanıtı bulunmamaktadır
Tis	Karsinoma İn Situ
Tis(DCIS)	Ductal Karsinoma İn Situ

Tis(PAGET)	İnvaziv karsinom ve/veya DCIS ile ilişkili olmayan meme başı PAGET hastalığı
T1	Primer tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm
T1mi	Primer tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm
T1a	Primer tümörün en büyük çapı >1 mm ve ≤ 5 mm
T1b	Primer tümörün en büyük çapı > 5 mm ve ≤ 10 mm
T1c	Primer tümörün en büyük çapı > 10 mm ve ≤ 20 mm
T2	Primer tümörün en büyük çapı > 20 mm ve ≤ 50 mm
T3	Primer tümörün en büyük çapı > 50 mm
T4	Tümörün boyuttan bağımsız direkt göğüs duvarı ve/veya cilt invazyonu yapması (ülserasyon veya makroskopik cilt nodülleri) / (tek başına dermis tutulumu T4 olmaz)
T4a	Toraks Duvarı invazyonu (sadece pektoral kasın tutulumu yeterli değil)
T4b	Meme cildinde ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodülleri ve/veya meme cildi ödemi (peau d'orange dahil) (İnflamatuvar karsinom kriterleri olmadan)
T4c	T4a + T4b olması
T4d	İnflamatuvar Meme Karsinomu

Tablo 1 AJCC TNM 8. Baskı Primer Tümör (cT ve pT) Evreleme Sistemi (80)

- e- 'T' evresi klinik kriterlere göre belirtilirse 'CT', patolojik kriterlere göre belirtilirse 'PT' olarak kullanılır. Adjuvan tedavide cerrahi sonrası T evresi belirtilirken tümör yatağındaki fibrozis alanlarını içermeyen, rezidüel invaziv

tümör alanının en büyük odağı esas alınmalı ve ‘ypT’ evresi olarak belirtilmelidir.

- f- ‘DCIS’; benign bir tümör kabul edilmekte ve artık ‘Tis’ olarak sınıflandırılmamaktadır.
- g- Son kılavuza göre, primer tümörün etrafındaki satellit küçük tümör odaklarının maksimum tümör boyutuna eklenmemesi gerektiği belirtilmektedir.
- h- Çoklu senkron tümörlerde T boyutu belirtilirken boyutu en büyük olan tümörün esas alınması gerektiği vurgulanmıştır.
- i- Tedavi sonrası primer tümör bölgesinde birden fazla rezidü odak varsa T evresine ‘m’ eki eklenmesi önerilmektedir.
- j- Primer tümörün ‘T’ boyutundan ayrı olarak deride makroskopik satellit nodüller bulunduğunda ‘T4b’ evresi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir
- k- Klinik olarak yapılan lenf nodu evrelemesinde ‘cN’ ifadesi kullanılırken, neoadjuvan tedavi alanlarda cerrahi sonrası yapılan lenf nodu tutulumunun patolojik evrelemesinde ‘ypN’ ifadesi kullanılmaktadır.

BÖLGESEL LENF NODU TUTULUMU EVRELEMESİ (KLİNİK EVRELEME=cN)	
cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte (önceden çıkarılmış ya da görüntüleme / fizik muayene bilgisi yok)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (klinik ve görüntüleme ile)
cN1	İpsilateral ve Hareketli Level I-II Aksiller Lenf Nodu metastazı
	cN1mi Mikrometastaz olması (> 0.2 mm ve < 2 mm)
cN2	Fikse ya da Konglomere İpsilateral Level I-II Aksiller Lenf Nodu metastazları veya Aksiller lenf nodu metastazı olmadan Sadece İpsilateral İnternal Mammarian Lenf Nodu metastazı

	<i>cN2a</i>	Fikse ya da Konglomere İpsilateral Level I-II Aksiller Lenf Nodu metastazları
	<i>cN2b</i>	Sadece İpsilateral İnternal Mammarian Lenf Nodu metastazı (aksiller lenf nodu metastazı olmadan)
cN3		İpsilateral İnfraklavikular (Level 3) Lenf Nodu metastazı veya İpsilateral İnternal Mammarian Lenf Nodu metastazı + Aksiller Lenf Nodu metastazı birlikte olması veya İpsilateral Supraklavikular Lenf Nodu metastazı
	<i>cN3a</i>	İpsilateral İnfraklavikular (Level 3) Lenf Nodu metastazı (aksiller lenf nodu tutulum durumundan bağımsız)
	<i>cN3b</i>	İpsilateral İnternal Mammarian Lenf Nodu metastazı + Aksiller Lenf Nodu metastazı birlikte olması
	<i>cN3c</i>	Supraklavikuler lenf nodu metastazı

Tablo 2 AJCC 8.Baskı TNM Bölgesel Lenf Nodları Klinik (cN) Evrelemesi (80)

- l- Aksiller, ipsilateral intramammarian, internal mammarian, interpektoral, skapular, supraklavikular ve infraklavikular LN, rejyonel LN olarak sınıflandırılmaktadır. Bu LN dışındaki LN metastazları, servikal ve kontralateral ALN metastazları ise bölgesel LN metastazı olarak değerlendirilmez, uzak organ metastazı olarak kabul edilir ve 'M1' evresi olarak tanımlanır.
- m- 'N' evresi atanırken sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile doğrulanan metastazlar için '(sn)' ibaresinin, İİAB/Tru-Cut biyopsi ile doğrulanan metastazlar için '(f)' ibaresinin N evresine eklenmesi önerilmiştir.
- n- Bölgesel LN'nın daha önce cerrahi olarak çıkarıldığı ve öncesinde fizik muayenede ALN tutulumuna ilişkin bilgi olmayan hastalar için 'cNx' kullanılması önerilmiştir.

REJYONEL(BÖLGESEL) LENF NODU TUTULUMU EVRELEMESİ(PATOLOJİK EVRELEME=pN)	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok ***İzole tümör hücreleri (ITC) içeren lenf nodları metastatik lenf nodu olarak değerlendirilmemeli. İzole tümör hücreleri içeren lenf nodları metastatik tümör çapı 0,2 mm'den küçük olan ya da bir kesitte 200'den az sayıda tümör hücresi içeren lenf nodlarıdır***
	pN0(i+) ITC (izole tümör hücreler) bulunması ve pozitif IHC olması
pN1	Mikrometastaz ya da 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ya da klinik olarak benign görünümlü İpsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz (p N1 için = metastaz boyu 2 mm den büyük olmalı)
	pN1mi Mikrometastaz olması (Metastaz çapı 0,2 mm'den büyük ve 2 mm den küçük olmalı)
	pN1a 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz saptanması (en az 1 lenf nodunda > 2 mm metastaz)
	pN1b İpsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz (klinik olarak benign görünümlü)
	pN1c p N1a + p N1b
pN2	İpsilateral aksiller 4-9 adet metastatik lenf nodu ya da aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak farkedilen ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz saptanması
	pN2a 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz saptanması (en az 1 lenf nodunda > 2 mm metastaz)
	pN2b Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak farkedilen ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz saptanması

pN3	İpsilateral İnfraklavikular (Level 3) Lenf Nodu metastazı veya İpsilateral İnternal Mammarian Lenf Nodu metastazı + Aksiller Lenf Nodu metastazı birlikte olması veya İpsilateral Supraklavikular Lenf Nodu metastazı
pN3a	> 10 adet aksiller lenf nodunda metastaz saptanması veya İnfraklavikular (Level3) lenf nodunda metastaz
pN3b	cN2b varlığında pN1a veya pN2a olması ya da pN1b varlığında pN2a olması
pN3c	İpsilateral Supraklavikular Lenf Nodunda metastaz

Tablo 3 AJCC 8. Baskı TNM Bölgesel Lenf Nodları Patolojik (pN) Evrelemesi (80)

- o- ‘M0’ klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz saptanmaması durumunda atanan evredir. Klinik ve/veya radyolojik olarak uzak metastaz saptanması ya da patolojik olarak doğrulanmış >0.2 mm üzerindeki metastatik tümörlerde ‘M1’ evresi kullanılmaktadır. Klinik ve/veya radyolojik yöntemlerle saptanan metastazlarda ‘cM’ ibaresi, patolojik olarak ispatlanan metastazlarda ise ‘pM’ ibaresi kullanılmaktadır.
- p- Uzak metastazların klinik ve/veya radyolojik olarak gösterilemediği ancak moleküler ve histolojik olarak tespit edilmiş < 0.2 mm olan metastatik tümörlerde ise ‘cM0 (i+)’ ibaresi kullanılmaktadır.
- q- Ek olarak AJCC TNM Evreleme Sistemi 8. Kılavuzundaki güncellemeye göre klinik, radyolojik ve patolojik olarak uzak metastaz saptanmaması durumunda ‘pM0’ (patolojik) ibaresinin kullanılmamasını, olguların ilk olarak cM0 veya cM1 olarak değerlendirilmesini, cM1 olan hastaların metastazlarının biyopsi ile doğrulanması halinde pM1 olarak evrelenmesini önermektedir

UZAK ORGAN METASTAZ EVRELEMESİ(M)	
Mx	Uzak organ metastazı araştırılmamış
M0	Uzak organ metastazı bulgusu yok (klinik ve görüntüleme ile)
	cM0(i+) Klinik ve Görüntüleme ile Uzak organ metastazı bulgusu olmadan mikroskopik ya da moleküler yöntemlerle < 0.2 mm metastaz saptanması
cM1	Klinik ve/veya görüntüleme ile uzak organ metastazı saptanması
pM1	Uzak organlarda ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında histolojik olarak kanıtlanmış, > 0,2 mm üstünde metastaz

Tablo 4 AJCC 8. Baskı TNM Uzak Organ Metastaz Evrelemesi (M) (80)

- r- Neoadjuvan tedavi alan hastalarda tedaviden önce M1 hastalığa sahip olanların, neoadjuvan tedaviye alınan yanıtta bağımsız olarak tedaviden sonra da M1 olarak kabul edilmesini önermektedir.
- s- AJCC-TNM 8. kılavuzunda ‘Anatomik Evreleme’ ile ilgili bazı temel hususlar belirtilmiştir. T0 ve T1 tümörlerde nodal mikrometastaz varlığında (N1Mi) hastalık evresi ‘Evre 1b’ olarak atanır. Ancak T2, T3 ve T4 tümörlerde eğer nodal mikrometastazlar (N1Mi) varsa bu hastaların N evresi ‘N1’ olarak kabul edilir ve buna göre anatomik evre grubu belirlenir. Ek olarak, bir hasta neoadjuvan tedavi öncesi M1 hastalık ile başvurursa tedavi öncesi ‘Evre 4’ hastalık olarak kabul edilir ve neoadjuvan tedaviden sonra da tedavi yanıtından bağımsız olarak ‘Evre 4’ olarak kalır (74).

ANATOMİK EVRE	T	N	M
EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE 1A	T1	N0	M0
EVRE 1B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
EVRE 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EVRE 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EVRE 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
EVRE 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
EVRE 3C	HERHANGİ T	N3	M0
EVRE4	HERHANGİ T	HERHANGİ N	M1

Tablo 5 AJCC-TNM 8. Baskı Meme Kanseri Anatomik Evrelemesi (80)

- t- Anatomik evrelemeye ait belirtilen önemli noktalardan biri de neoadjuvan tedaviyi takiben oluşan yeniden evrelemedir. Neoadjuvan tedavi ile elde edilen patolojik tam yanıt durumunda yeniden evreleme 'ypT0ypN0cM0' olarak belirtilir ve anatomik evrelemede herhangi bir grup karşılığı yoktur (80).

2.7 MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Meme kanseri mortalitesindeki azalmanın temel nedeni meme kanserinin standartlaştırılmış tedavisidir. Meme kanserinin en eski klasik tedavisi, 1894'te 'Halsted' tarafından önerilen radikal mastektomiydi (81). Meme kanserinin modern cerrahi tedavisi, hastalıklı memenin kısmen veya tamamen çıkarılması ve aksillanın 'ALND' ya da 'SLNB' ile değerlendirilmesine dayanır (30).

Geçtiğimiz yıllarda cerrahi müdahale, radikal prosedürlerden hastayı daha memnun eden meme koruyucu yaklaşımlara doğru kayarak sürekli ve büyük bir değişim yaşamıştır (82). RT içeren meme koruyucu cerrahinin, meme kanserinde en az mastektomiye eşdeğer prognoz sağladığı çok sayıda klinik çalışmada gösterilmiştir (83). Mastektominin en sık endikasyonu memenin malignitesidir. Çoğu durumda, meme kanseri tedavisinin temel dayanağı, lokalize cerrahi tedaviyi (mastektomi veya meme koruyucu cerrahi (MKC)) gerektirir ve tedaviye RT, KT, hormon antagonisti ilaçlar veya bunların bir kombinasyonunu içeren neoadjuvan, adjuvan kemoterapi ile devam edilebilir (84). Hastalığın evresine göre cerrahi tedaviye karar verirken; hastayla mutlaka iyi iletişim sağlanmalı, hastanın bedenine uygulanması planlanan cerrahi tedavi hakkında, hastaya ayrıntılı şekilde bilgi verilmelidir. Zira hasta; kendisine uygulanması planlanan tedavi hakkında bilgilendirilme hakkına sahiptir. Bir kadın için memesine cerrahi yapılması ve/veya memesinin tamamen alınması kolay bir süreç değildir. Bu sebeple tedavi sürecini karşılıklı iletişimle sürdürmek, en sağlıklı olanıdır.

Cerrahi tedavi tekniklerini; memenin korunup korunmayacağına göre iki grup altında inceleyebiliriz:

2.7.1 Mastektomi Teknikleri (Memenin Korunamadığı Hastalarda) (85)

- 1- Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)
- 2- Simple (Basit) Mastektomi
- 3- Profilaktik ve Subkutanöz Mastektomi
- 4- Kurtarma (Salvage) Mastektomisi

2.7.1.1 Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)

İlk kez 1948'de 'Patey ve Dyson' tarafından yapılmıştır (86). MRM'de level 1 ve 2 lenf nodları çıkarılırken, level 3 lenf nodlarına müdahale edilmez (87). MRM anatomik sınırları; lateralde latissimus dorsi kasının anterior kenarı, medialde sternum kenarı, üstte subklavius kası ve altta meme kıvrımının 2- 3 cm kadar aşağısıdır. Deri flepleri tam olarak havalandırıldıktan sonra pektoralis majör kasının fasyası ve üstteki meme dokusu alttaki kas tabakasından ayrılarak meme dokusunun tamamı eksize edilir (88).

2.7.1.2 Simple (Basit) Mastektomi

'Mastektomi' terimi; Yunanca 'kadın memesi' anlamına gelen 'mastos' sözcüğünden ve eksizyonu anlamına gelen Latince 'ectomia' teriminden gelmektedir (84). Bu teknikle; meme başı, areola, meme cildinin büyük bir kısmı, tüm meme dokusu ve m. pectoralis majör fasyası çıkarılır. Ayrıca meme kuyruğunun diseksiyonu sırasında birkaç tane level 1 lenf bezi de çıkartılabilir (89).

2.7.1.3 Profilaktik ve Subkutan Mastektomi

Meme kanserlerinin yaklaşık %5'inin kalıtsal bir temele sahip olduğu tahmin edilmektedir ve meme kanseri hastaları arasında germline patojenik 'BRCA' varyasyonlarının yaklaşık %0,85-3,0'luk bir prevalansı vardır (90). Kalıtsal temel riskine sahip hastalara profilaktik mastektomi uygulanabilir.

BRCA-1 veya BRCA-2'li meme kanseri olan ve MKC uygulanan hastalarda, nüks yerine yeni bir primer meme kanseri olan ikinci bir primer ipsilateral meme tümörü riski önemli ölçüde daha yüksektir (91). BRCA-1 ve BRCA-2 patojenik varyantlarının taşıyıcılarında profilaktik mastektomi, daha sonraki meme kanseri riskini yaklaşık %90 oranında azaltır (92).

2.7.1.4 Kurtarma (Salvage) Mastektomisi

Daha önce MKC yapılmış hastalarda nüks veya aynı memede yeni kanser geliştiğinde yapılan mastektomiye ‘Kurtarma (Salvage) Mastektomisi’ denir (93). İlk operasyonda meme koruyucu cerrahiye ALND eklenmişse veya ameliyat sonrası dönemde aksillaya RT uygulanmış ise hastaya kurtarma mastektomisi yapmak yeterli olacaktır (94). Kurtarma mastektomisi öncesinde aksillanın negatif olması 5 yıllık sağkalımı arttırırken, aksilla pozitif hastalarda kurtarma mastektomisine rağmen 5 yıllık sağkalım çok düşüktür (95).

2.7.1.5 Mastektomi Sonrası Komplikasyonlar

Mastektominin post operatif komplikasyonları erken ve geç komplikasyonlar olarak listelenebilir. Erken komplikasyonlar; erken dönemde yara yeri enfeksiyonu, pnömotoraks, kanama, seroma, sinir hasarı, cilt beslenme bozukluğu ve nekroz gibi komplikasyonlar olarak sıralanabilir. Geç komplikasyonlar ise; mastektomi sonrası ağrı sendromu ve lenfödem olarak görülebilir (96).

2.7.2 Meme Koruyucu Cerrahi (Memenin Korunabildiği Hastalarda) (MKC)

Birçok çalışma, MKC sonrası meme kanserinin lokal kontrol oranı, uzak metastaz oranı ve genel sağkalım oranının, geleneksel radikal mastektomiye bile ulaşabileceğini ve hatta bundan daha iyi olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle MKC’ye uygun hastalara meme rezeksiyonu önermek artık optimal değildir (97). MKC; erken evre meme kanserinin tedavisinde sıklıkla uygulanan tedavi yöntemidir. Meme kanseri hastalarının doğru tanı, evreleme ve tedavisinde cerrahi tedaviye yönelik güncel önerilerin takip edilmesi ve anlaşılması hayati önem taşımaktadır (98). NSABP B-06 çalışmasına göre, erken evre meme kanseri tedavisinde RT eklenen ya

da eklenmeyen MKC ile total mastektomi karşılaştırılmıştır. Beş ve sekiz yıllık takip periyotlarında RT eklenen ve eklenmeyen MKC uygulananlar için hastaliksız sağ kalım süresi total mastektomi yapılanlarla aynıdır (82, 99).

2.7.2.1 Meme Koruyucu Cerrahi Teknikleri

2.7.2.1.1 **Segmental Mastektomi**: Memedeki tümörün, üzerindeki deri parçası ve etrafındaki sağlam dokuyla birlikte eksizyonudur (27).

2.7.2.1.2 **Lumpektomi**: Memedeki tümörün, etrafındaki bir miktar sağlam dokuyla birlikte eksizyonudur (100).

2.7.2.1.3 **Kadranektomi**: Tümörün bulunduğu meme kadranının, anteriorda cildiyle ve posteriorda pectoral kas fasyasıyla birlikte eksize edilmesidir (101).

2.7.2.1.4 **Tilektomi**: Meme tümörünün etraf dokusuyla birlikte genişletilmiş eksizyonudur (102).

Ancak bazı durumlarda MKC kontrendikedir ve uygulanamaz:

- a- Memenin birbirinden farklı kadranlarında $2 \leq$ tümör odağı olması,
- b- MG'de malign görünümlü diffüz mikrokalsifikasyon tespit edilmesi,
- c- Gebelik,
- d- Memeye RT öyküsü,
- e- Hastanın MKC tedaviyi istememesi/reddi,
- f- Tanılı kollajen doku (bağ doku) hastalığı öyküsü,
- g- Tümörün bulunduğu bölge ve tümör çapına bağlı olarak, post operatif kozmetik olarak kabul edilebilir sonuç elde edilememe olasılığı,

durumlarında, MKC'den uzaklaşılır (103).

2.7.2.2 Meme Koruyucu Cerrahi Sonrasi Radyoterapi Süreci

Cerrahi tedavi; meme kanseri tedavisinin temelini oluşturmasına rağmen, postoperatif RT de tedavi sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. Meme kanseri için iki ana radikal cerrahi türü MKC ve mastektomidir (104).

Son yıllarda meme kanserinin tedavisi büyük değişiklikler kaydetmiştir. Radikal cerrahi prosedürlerin yerini giderek tüm memeye RT tedavisi dahil olmak üzere meme koruyucu tedaviler almıştır (105). NAK'nin meme koruyucu tedavi oranını iyileştirmede uygulanabilirliği, DCIS'da MKC'nin uygunluğu, meme koruyucu yöntem ile tedavi edilen hastalarda RT'nin etkinliği ve RT olmadan meme koruyucu tedavi için hasta seçimi gibi yeni sorular araştırılmakta ve yeni çalışmalara konu olmaktadır (106). RT, tümörün cerrahi olarak çıkarılmasından sonra subklinik hastalığı ve rezidü tümör hücrelerini ortadan kaldırarak meme kanserinin tedavisinde önemli bir rol oynar. RT, MKC sonrası erken evre meme kanseri olan hastalarda ve mastektomi yapılan ALN (+) olan hastalarda, lokal nüks oranlarını azaltır ve meme kanserine özgü sağkalımı artırır (107). Meme tarama programlarının gelişmesiyle birlikte, daha olumlu prognostik özelliklere sahip meme karsinomlarının görülme sıklığı önemli ölçüde artmıştır. Yeni teşhis edilen meme kanserlerinin prognostik profilindeki bu değişiklik, bireysel riske uyarlanmış meme kanseri RT protokollerini konu alan klinik araştırmalar için yeni bir ufuk açmıştır (108). RT'deki teknolojik gelişmeler, radyasyon dozlarının etkilenen bölgeye daha hedefli bir şekilde verilmesini sağlarken, normal dokulara yan etki riskini de en aza indirdi. 3 boyutlu konformal RT, yoğunluk ayarlı RT, sarmal RT ve hacimsel ark RT gibi teknikler, yüksek riskli bölgelerde organ toksisitesi riskini azaltmıştır. Meme kanserinde standart tedavi yaklaşımı, haftada 5 gün, günlük 1,8 ila 2 gy (Gray), 25-28 gün boyunca toplam 45 ila 50 gy dozları içeren 'geleneksel RT'dir (109). Hipofraksiyasyon rejimleri (16 fraksiyonda 42.5 gy veya 41,6 gy en 13 veya 40 gy en 15) geleneksel ışınlamaya eşdeğerdir ve seçilmiş hastalarda tümörektomi sonrasında reçete edilmelidir (110). Radikal cerrahi yöntemlerinden daha az oranda olsa da, MKC ve RT'ye bağlı kol ve meme ödemi, pnömonitis, daha nadir olarak fibrozis, ağrılı mastitis, myositis, kosta kırıkları, plevral efüzyon ve perikardit komplikasyonları görülebilmektedir (111).

2.7.3 Aksiller Değerlendirme

Aksillanın değerlendirilmesi amacıyla; klinik değerlendirme, MG, aksiller USG, Pet-CT, immünosintigrafi, sampling (örnekleme), ALND, SLNB gibi yöntemler kullanılmıştır. Meme kanserinde; hastalığın evrelemesi, tedavi planlaması ve takibi

için doğru bilgi sağlamak amacıyla ALN'nin değerlendirmesi son yıllarda giderek daha önemli hale gelmiştir (112).

2.7.3.1 Aksiller Değerlendirme Yöntemleri

Günümüzde; 'ALND' ve 'SLNB', aksiller histopatolojik değerlendirmede kullanılan standart yöntemlerdir. SLNB, erken meme kanseri olan hastalarda ALN evrelemesi için standarttır. Bu tekniğin uygulanması, cerrahi de-eskalasyonda bir dönüm noktasını temsil etmiş ve ALND ile aynı sonucu sağlamıştır (30).

Geleneksel olarak, sentinel lenf nodu (SLN) (+) olduğunda, bu durum önceleri ALND yapılması ve aksilladan tüm LN'nin çıkarılması için geçerli ve yeterli bir sebepti. Bununla birlikte, daha yeni kanıtlar, pozitif bir sentinel düğüm olsa bile belirli durumlarda tam ALND'nun gerekli olmadığını göstermektedir. Bu bilgi önemlidir, çünkü ALND; lenfödem, sinir hasarı, kronik ağrı ve lenfanjiyosarkom gibi komplikasyonları olan morbid bir işlemdir (113). Aksiller görüntülemenin standardizasyonu, nod-pozitif kanserde ALND'nun azaltılması ile birlikte, modern cerrahi ve RT'nin risk değerlendirmesi için araştırmaya artık öncelik verilmemesi gerektiği konusunda mutabakata varıldı. Bunun yerine, klinik uygulamaya yönelik uzman görüş birliği önerileri, mevcut kanıtlara dayanmalı ve devam eden çalışmalardan elde edilen sonuçlar güncellenmelidir (114).

2.7.3.1.1 Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND)

Meme kanserinde ALN'nin yönetimi modern çağda hızla gelişmiştir. İlk kez 1894'te Dr. William S. Halstead tarafından tarif edilen ALND, tarihsel olarak hem lokal kontrol sağlamak hem de genel sağkalımı iyileştirmek amacıyla tüm meme kanseri hastaları için yakın tarihe kadar tedavi standardıydı. Bununla birlikte, ALND'nun yüksek lenfödem oranları ve daha kötü yaşam kalitesi dahil olmak üzere önemli morbidite ile ilişkili olduğunun anlaşılması, küçük kanserlerin artan tespitiyle birleştiğinde tarama MG döneminde nodal metastaz olasılığının daha düşük olması, ALN evrelemesi ve yönetimine yönelik alternatif yaklaşımlara ilgi duyulmasına yol açtı (115). Meme kanseri için ALND, hastanın aksillası boyunca yaklaşık 5 inç (1 inç=2,54 cm) ölçüsünde bir kesi ile gerçekleştirilir. Pectoralis minör kasının alt

kenarının altında bulunan LN (Level 1) ve pektoralis minör kasının doğrudan altında bulunan LN (Level 2) çıkarılır. Ameliyat sonrası komplikasyonları önlemek için küçük bir dren yerleştirilebilir (35). NSABP - 04'e göre; ALND'nun gecikmiş olarak yapılması, erken yapılmasına göre sağkalımı anlamlı olarak etkilememekte ve lökorejyonel kontrolde ise hafif bir artış sağlamaktadır (116).

2.7.3.1.2 ALND Komplikasyonları

ALND sonrası komplikasyonlar; omuz hareketlerinde kısıtlılık, kolda ödem, ağrı, hissizlik-karıncaalanma hissi ve güçsüzlüktür. ALND sonrası uzun dönem sekeller arasında, hayat kalitesini en fazla bozan, kolda lenfödemdir. Lenfödem, hastanın hayatının herhangi bir döneminde, minör bir travmanın tetiklenmesi ile de gelişebilir. ALND sırasında gelişen cerrahi komplikasyonlar ise aksiller ven yaralanması, trombozu ve aksillada yer alan sinirlerde yaralanmalardır (117).

2.7.3.2 Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

Cerrahide SLNB, erken evre meme kanserinde ALN evrelemesi için altın standart cerrahi yöntemdir. Bu teknik, ALND ile karşılaştırıldığında benzer onkolojik güvenlik ve daha düşük morbidite ile birlikte, aksiller durum hakkında yeterli bilgi sağlar (118). ALND'nun SLNB'nden daha iyi olmadığı kanıtlanmıştır ve SLNB; 1994'deki ilk kullanımından bu yana meme kanserinin aksiller evrelemesinde altın standart olmuştur (119). SLNB'nde amaç özetle; primer tümörün drene olduğu ilk LN'nu doğru olarak tespit etmek, cerrahi olarak çıkarmak, metastaz olup olmadığını doğru olarak saptamak, metastaz yoksa diseksiyonu sonlandırmaktır. SLNB (+) gelenlerde ise tamamlayıcı ALND yapılmaktadır (120).

2.7.3.2.1 Sentinel Lenf Nodu İçin Kullanılan Yöntemler

Vital Boyalar

SLNB, meme kanserinde aksiller evrelemede etkili bir tanı aracı olarak ortaya çıkmıştır. Yaygın olarak kullanılan teknik; radyoaktif kolloid izleyiciyle birleştirilmiş 'İzosülfan Mavisi/Patent Mavisi V'nin kullanılmasıdır (121). 1999 yılında düzenlenen "1. Uluslararası Kanser Tanı Ve Tedavisinde Sentinel Nodül Kongresi"nde, SLN; primer kanserden lenfatik akımı boşaltan ilk lenf nodu olarak tanımlanmıştır. Daha sonra SLN; melanom, vulvar karsinom, penis kanseri, kolorektal

kanser ve meme kanseri gibi birçok solid tümör için bir teşhis yöntemi olarak hızla yerleşmiş ve kabul görmüştür. Bu amaçla geçmişten günümüze: Indigo Carmine, Sky Blue, Berlin Blue, Carbon, Clorofil ve son olarak da bu çalışmalarda rutin kullanıma giren 'Isosulphan Blue' kullanılmıştır (122). Erken evre MKC'lerde SLN'nu bulmak için, areoler saha cilt altına, saat 3,6,9 ve 12 yönlerinde boya enjekte edilir. Tümör, meme dışı kadranlardaysa (ÜDK, ADK) yaklaşık 7 dakika, iç kadranlardaysa (ÜİK, AİK) 10 dakika sonar, aksilla kıl bitim çizgisinden küçük bir transvers kesi (2-3 cm) yapılarak klavipektoral fasyaya ulaşılır. Fasyanın altındaki açık mavi renkli lenf kanalı bulunur ve kanal, distal ve proksimale doğru izlenerek SLN'na ulaşılır. LN, frozen patolojik incelemeye gönderilir. Benign ise ALND yapılmaz ve aksiller işlem sonlandırılır. Malign ise ALND'na geçilir. Bu durumun da istisnaları mevcuttur (113).

Radyofarmasötikler

SLNB için radyofarmasötiklerin kullanımı, vital boyaların kullanımına benzerlik gösterir. Primer tümör, areola çevresi ya da biyopsi kavitesi çevresine enjekte edilen radyofarmasötik madde, lenfatik dolaşım ile SLN'na gider ve burada tutulur. Perop gamma prob yardımıyla tespit edilen en yüksek radyoaktiviteye sahip ALN bölgesi ve en yüksek aktivitenin %10 una kadar olan bölge, SLN bölgesi olarak kabul edilir, cerrahi olarak çıkarılır ve patolojiye gönderilir. Günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır (123).

2.7.3.2.2 SLNB Komplasyonları

ALND morbiditesine göre çok daha hafif olmakla birlikte, SLNB yapılan az sayıda hastada da post op lenfödem, omuz ekleminde hareket kısıtlılığı ve ağrı görülebilmektedir. Yani ALND yapılmayıp SLNB yapılan hastalarda da komplikasyon sıfır değildir. Fakat diseksiyon morbiditesiyle kıyaslanamayacağı da kabul görmüş bir gerçektir. (113, 124)

3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 83116987-456 sayı ve 23-KAEK-143 proje numaralı izni alındıktan sonra başlattığımız çalışmamızda; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde, Ocak 2017-Temmuz 2023 tarihleri arasında lokal ileri meme kanseri nedeniyle NAK tedavisi alan ve sonrasında ameliyat edilen, NAK öncesi ALN (+) olan 243 kadın hasta tespit edilmiş ve retrospektif olarak incelenmiştir. Ameliyat sırasında çalışılan SLNB'nin veya ALND materyalinin benign olarak raporlanmasını, aksiller PCR olarak kabul edildi. NAK öncesi veya sonrası hemogram sonucuna ulaşılamayan, bu dönemlerde sekonder aktif enfeksiyonu olan, kronik hematolojik hastalığı olan, kronik inflamatuvar hastalığı olan, kardiyovasküler ya da nörolojik patolojiler nedeniyle raporlu anti-agregan ve/veya anti-koagülan ajanlar kullanan, 2. primer malignitesi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 131 lokal ileri meme kanseri hastasının, yaş, tümör boyutu (T1-T2/T3-T4), histopatolojik tip (invaziv duktal karsinom (İDK)/invaziv lobüler karsinom (İLK)), multifokalite, Luminal A, Luminal B, Her-2, TN özellikleri, NAK öncesi ve hemen sonrasında tespit edilen nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları, SLNB veya ALND patoloji raporunda NAK tedavisine aksiller PCR durumu, hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak biyokimya laboratuvarı ve patoloji laboratuvarı kayıtlarından elde edildi. Hastaların NAK tedavisinin hemen öncesinde ve hemen sonrasında çalışılan hemogram bilgileri kullanıldı. 'Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)'; nötrofil sayısının (n/µl), lenfosit sayısına (n/µl) bölünmesi ile, 'Platelet/Lenfosit Oranı (PLR)' ise platelet sayısının (n/µl), lenfosit sayısına (n/µl) bölünmesi ile elde edildi. PLR için cut-off değeri hesaplanması planlandı. PLR için cut-off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır. ER ve PR ekspresyonu,

immünohistokimya ile belirlendi. Olguya bağı olarak Her-2 ekspresyonu immünohistokimya veya fluorescent in situ hibridizasyon (FISH) ile belirlendi.

Hastalar; Luminal A, Luminal B, Her-2, TN, Ki-67 \geq / $<$ 14 olmak üzere gruplara ayrıldı. Gruplar aşağıdaki gibi belirlendi:

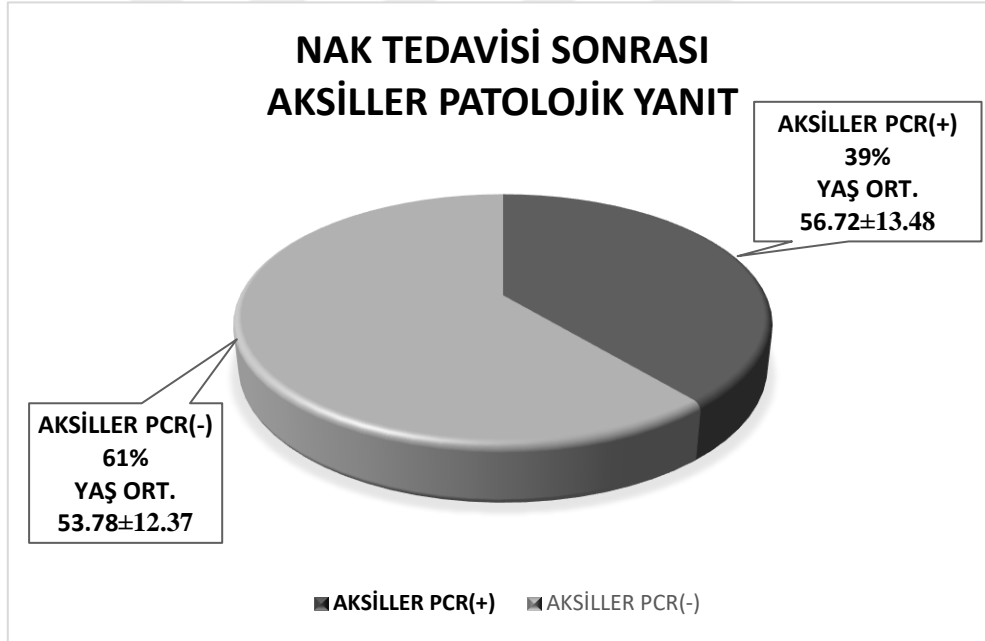
- **Luminal A grup:** ER + , PR + , HER2-, Ki-67 < 14.
- **Luminal B grup:** ER + , PR-, HER2-, Ki-67 > 14 ya da ER + , PR-/ + , HER2 + , Ki-67 < 14/ \geq 14.
- **Her-2 + grup:** ER-, PR-, HER2 (+)
- **Triple Negatif (TN) grup:** ER(-), PR(-), Her-2(-)

Hastalara, güncel NAK rejimine uygun olarak Siklofosamid, 5-Flourourasil Antrasiklin ve/veya Taksanlar, Her-2 eksprese eden gruba KT'ye ek Transtuzumab verilmiştir. NAK tedavisi sonrası opere edilen hastaların postoperatif piyes patoloji raporları ve per-operatif frozen patoloji raporları incelendi. ALN'nın NAK yanıtı, SLNB ve ALND patoloji sonuçlarına göre değerlendirildi. Patolojik tam yanıt; aksillada patolojik LN olmaması olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Program for Social Science) Software V. 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) versiyonu programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile test edildi.

Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student T testi, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki Kare testi ve Fisher's Exact Test kullanıldı. PLR için cut-off belirlemede, tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük) ve 'ROC-Curve Analizi' kullanıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörler ile lojistik regresyon testi yapılarak bağımsız prediktif faktörler saptandı. İstatistiksel anlamlılık, $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 131 hastanın %39'unda (n=51) aksiller PCR görüldü (Tablo-6) (Grafik-3). Aksiller PCR gösteren hastaların yaş ortalaması 56.72 ± 13.48 iken, aksiller PCR elde edemeyen hastaların yaş ortalaması 53.78 ± 12.37 olarak hesaplandı. NAK tedavisi sonrası aksiller PCR ile yaş grupları arasında, anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.203$).



Grafik 3 Aksiller PCR (+)/(-) Hastaların Dağılımı ve Yaş Ortalamaları

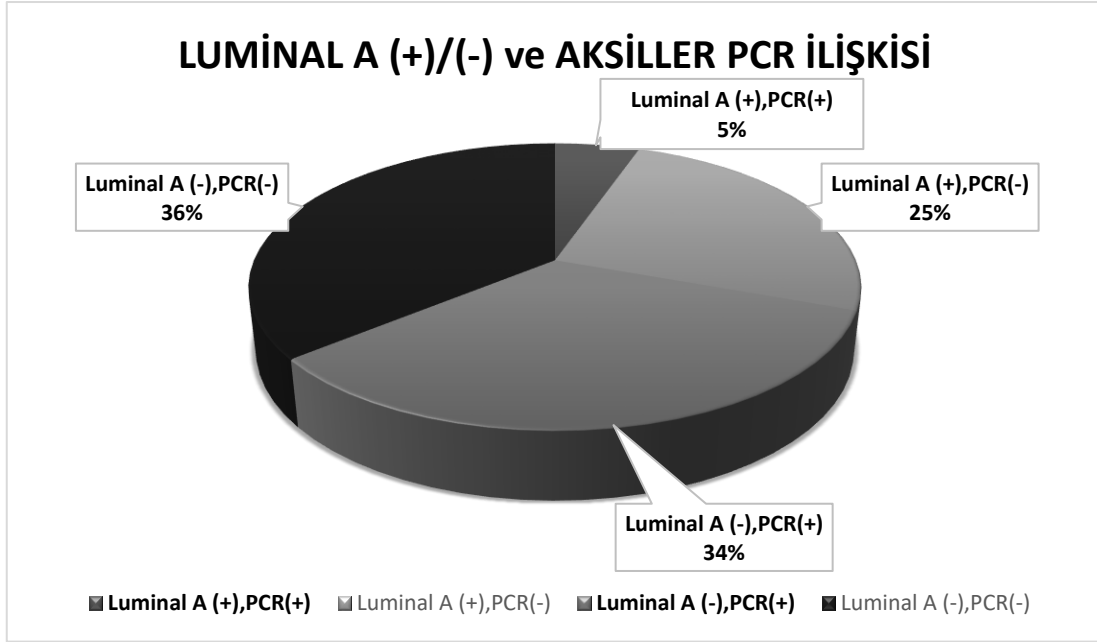
Değişken	Hasta Sayısı	NAK Sonrası Aksiller Yanıt	Tek Değişkenli Analiz P Değeri
Yaş	131 (54.9±12.74)		
Aksiller PCR (+)	51	56.72±13.48	.203
Aksiller PCR (-)	80	53.78±12.37	
Tümör Boyutu			
T1-T2	110	42 (%38)	.474
T3-T4	21	9 (%42)	
Patolojik Tip			
İnvaziv Duktal	118	46 (%38.98)	.875
Diğer	13	5 (%38.46)	
Ki-67			
≥ 14	73	39 (%53)	<.001
< 14	58	12 (%20)	
Luminal A			
Evet	40	7 (%17)	.001
Hayır	91	44 (%48)	
Luminal B			
Evet	52	20 (%38)	.572
Hayır	79	30 (%37)	
Her-2 Pozitif			
Evet	22	14 (%63)	.016
Hayır	109	37 (%33)	
Triple Negatif			
Evet	17	9 (%52.9)	.204
Hayır	114	42 (%36)	
Multifokalite			
Evet	20	3 (%15)	.017
Hayır	111	48 (%43)	
NAC Öncesi PLR			
Aksiller PCR (+)	51	132±60.64	<.001
Aksiller PCR (-)	80	195.5±91.88	
NAC Öncesi NLR			
Aksiller PCR (+)	51	2.47±1.3	.926
Aksiller PCR (-)	80	2.48±1.21	
NAC Sonrası PLR			
Aksiller PCR (+)	51	216±113.5	.545
Aksiller PCR (-)	80	212.4±104.13	
NAC Sonrası NLR			
Aksiller PCR (+)	51	2.96±2.46	.367
Aksiller PCR (-)	80	3±1.98	

Tablo 6 Çok Değişkenli İstatistik Sonuçları Tablosu

T1-2 tümörü olan 110 hastanın 42'sinde (%38) aksiller PCR görülürken, T3-4 tümörü olan 21 hastanın 9'unda (%42) aksiller PCR saptandı ve aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.474$). Patolojik alt tiplere bakıldığında ise; 131 hastanın 118'inin 'İDK' olduğu ve bu hastalardan 46'sının (%38.98) aksiller PCR'a ulaştığı saptandı. 'Diğer patolojik tipler (İLK)' başlığı altındaki 13 hastadan ise 5'inin (%38,46) aksiller PCR'a ulaştığı belirlendi. İki grup arasında, anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.875$).

131 hastanın 40'ı Luminal A grubunda idi. Luminal A olan 40 hastanın 7'sinde (%17) aksiller PCR saptandı. Luminal A olmayan 91 hastanın ise 44'ünde (%48) aksiller PCR tespit edildi. Sonuca bakıldığında Luminal A grubunda olmayan

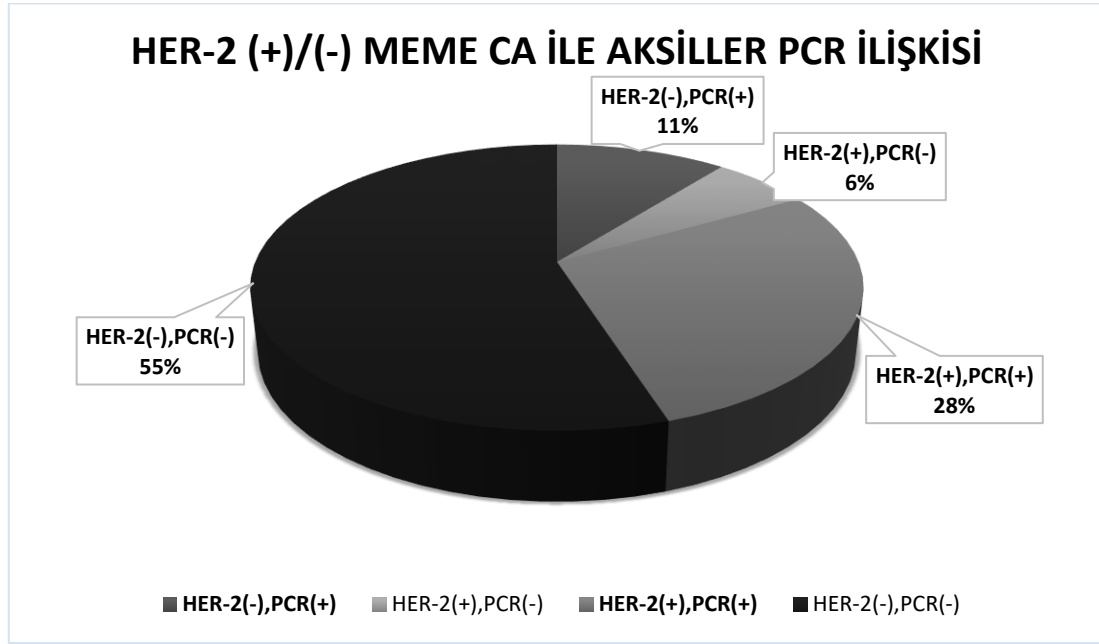
hastaların anlamlı şekilde daha fazla aksiller PCR'a ulaştığı tespit edildi (p=0.001)
(Grafik-4)



Grafik 4 Luminal A ve Aksiller PCR İlişkisi

Luminal B olan 52 hastadan 20'sinin (%38), Luminal B olmayan 79 hastadan ise 30'unun (%37) aksiller PCR'a ulaştığı saptandı. Luminal B olan ve olmayan hastaların arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0.572).

Her-2 (+) olan 22 hastadan 14'ü (%63), Her-2 (-) olan 109 hastadan 37'sinin (%33) aksiller PCR'a ulaştığı saptandı. Bu sonuç; Her-2 pozitifliğinin, anlamlı olduğunu gösterdi (p=0.016) (Grafik-5).

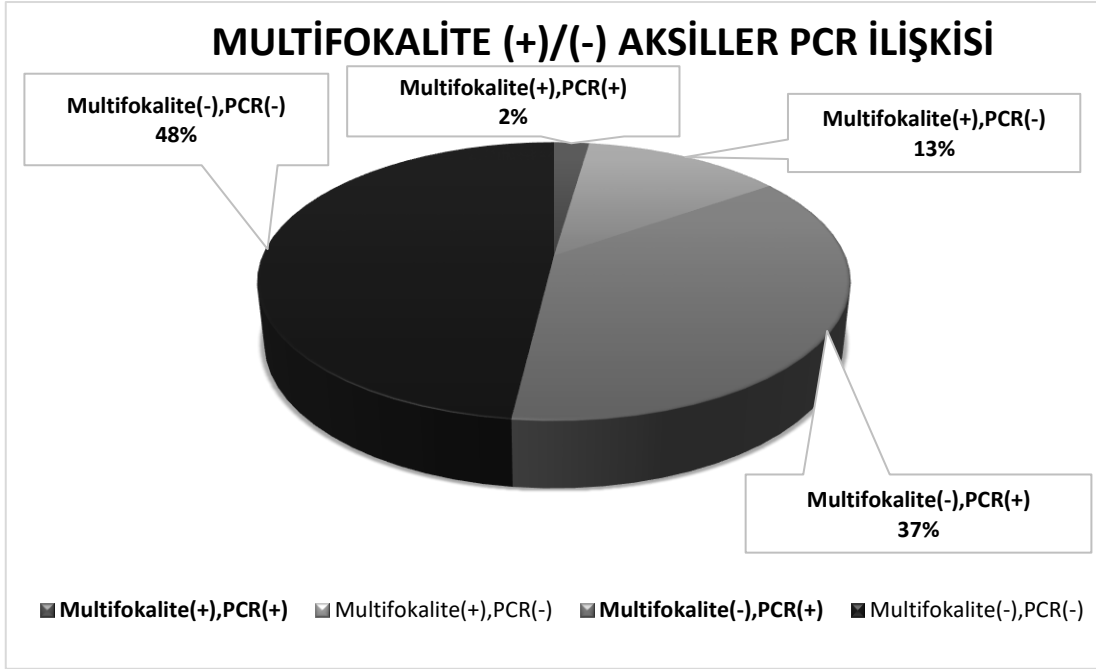


Grafik 5 HER-2 (+)/(-) Meme Tm ile Aksiller PCR İlişkisi

Hastaların 17'si TN olarak saptandı. TN olan 17 hastadan 9'unun (%52.9), TN olmayan 114 hastanın 42'sinin (%36) aksiller PCR'a ulaştığı saptandı. TN olan ve olmayan grup arasında anlamlı bir fark görülmedi (p=0.204).

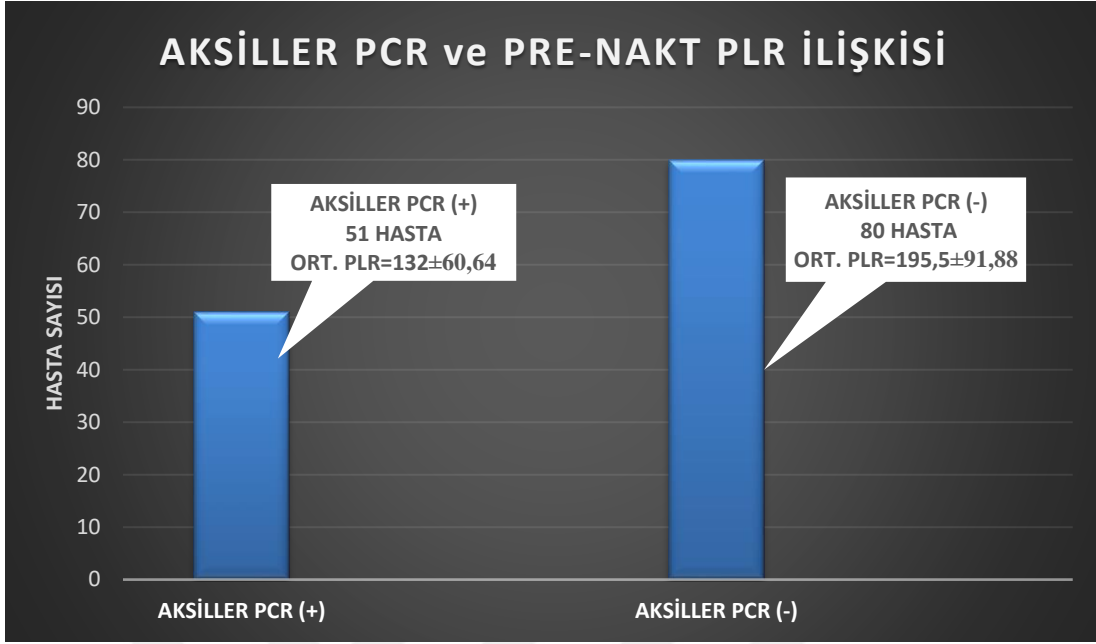
Post-op patoloji raporları incelendiğine, 131 hastanın 20'sinde multifokalite saptandı. Multifokalite saptanan 20 hastanın 3'ü (%15), multifokalite saptanmayan 111 hastanın 48'inde (%43) aksiller PCR tespit edildi. Bu sonuç, tümörün multifokal

olmadığı hastalarda daha yüksek aksiller PCR alındığını gösterdi. İki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.017$) (Grafik-6).



Grafik 6 HER-2 (+)/(-) Meme Ca ile Aksiller PCR İlişkisi

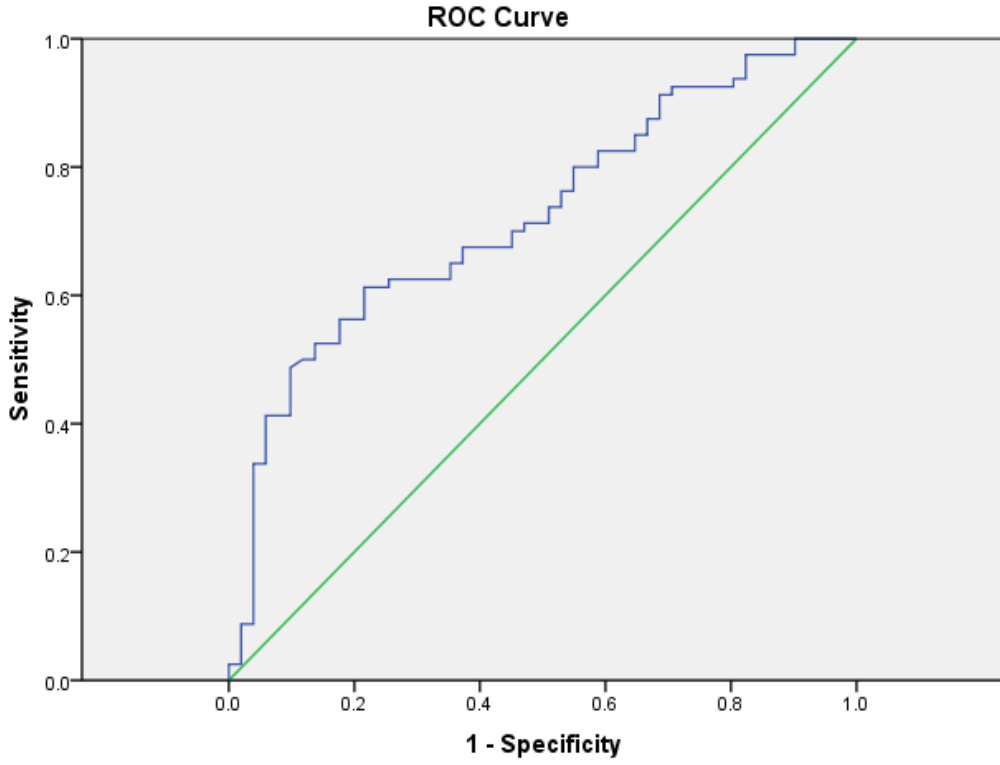
Hastaların NAK tedavisi öncesi PLR değerleri hesaplandı. Aksiller PCR alınan 51 hastada 132 ± 60.64 , aksiller PCR'a ulaşamayan 80 hastada ise 195.5 ± 91.88 olarak hesaplandı. Bu da NAK tedavisi öncesi hesaplanan PLR değerinin, aksiller PCR'ı öngörmedeki prediktif değerinin anlamlı olduğunu gösterdi ($p < 0.001$) (Grafik-7).



Grafik 7 Aksiller PCR ve NAK Tedavisi (NAKT) Öncesi PLR İlişkisi

Yaptığımız ROC-Curve Analizi'ne göre çalışmamızda tespit ettiğimiz NAK tedavisi öncesi PLR değerinin özgüllüğü ve duyarlılığı tespit edilmiştir.

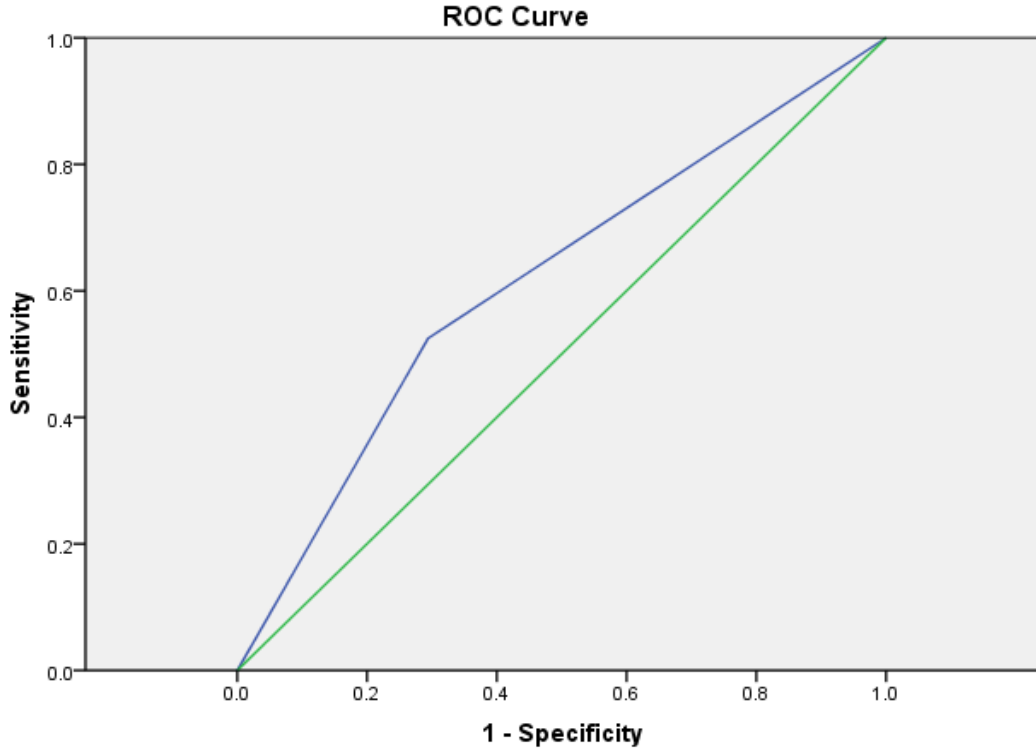
Buna göre; AUC: %72.4, Sensitivite: %67.5, Spesifite: %76.5, Cut-off: 147.2 olarak hesaplanmıştır (Grafik-8).



Diagonal segments are produced by ties.

Grafik 8 NAKT Öncesi PLR Analizi: AUC: %72.4 , Sensitivite: %67.5, Spesifite: %76.5, Cut-off: 147.2 ,p=0.000.

Ki-67 median değeri olarak ' ≥ 14 ' kullanıldı. Hastalar; Ki-67 değerlerine göre ' ≥ 14 ' ve ' < 14 ' olarak iki gruba ayrıldı. Ki-67 ≥ 14 olan 73 hastadan 39'unda (%53), Ki-67 < 14 olan 58 hastadan 12'sinde (%20) aksiller PCR saptandı. Aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Buna göre, Ki-67 değeri ≥ 14 olan hastaların, neoadjuvan kemoterapiye duyarlılığı ve alınan aksiller PCR, anlamlı ölçüde daha fazlaydı (Grafik-9).



Diagonal segments are produced by ties.

Grafik 9 Ki-67 \geq 14 Analizi: AUC: %61.5, Sensitivite: %52.5, Spesifite: % 70.6, Cut off: 14, p=0.026.

Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz ‘NAK öncesi PLR’ değerinin özgüllüğü ve duyarlılığı (AUC: %72.4, Sensitivite: %67.5, Spesifite: %76.5, Cut-off: 147.2, p=0.000); ‘Kİ-67 \geq 14’ değerinin özgüllüğü ve duyarlılığından (AUC: %61.5, Sensitivite: %52.5, Spesifite: %70.6, Cut-off: 14, p=0.026) **daha yüksek olarak hesaplanmıştır.**

Hastaların NAK tedavisi öncesi NLR değerleri hesaplandı. Aksiller PCR’a ulaşan 51 hastanın ortalama NLR değeri 2.47 ± 1.3 , ulaşamayan 80 hastanın 2.48 ± 1.21 idi ve anlamlı olmadığı tespit edildi (p=0.926). NAK sonrası ortalama PLR değeri, aksiller PCR olan 51 hastada 216 ± 113.5 , olmayan 80 hastada 212.4 ± 104.13 olarak hesaplandı. Aradaki farkın anlamsız olduğu tespit edildi (p=0.545). NAK sonrası NLR değerleri aksiller PCR grubundaki 51 hastada 2.96 ± 2.46 , olmayan 80 hasta grubunda ise 3 ± 1.98 olarak hesaplandı. Aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi (p=0.367).

Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan faktörler kullanılarak lojistik regresyon testi yapıldı. Buna göre:

NAK öncesi PLR (p=0.013, OR 95% CI: 1.31-6.562), multifokalite (p=0.026, OR 95% CI: 1.06-2.057), Ki-67 \geq 14 (p=0.000, OR 95% CI: 1.132-20.63), Luminal A (p=0.003, OR 95% CI: 1.34-4.840), Her-2 (p=0.041, OR 95% CI: 1.65-9.632) için hesaplanan deęerler aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo-7):

Faktörler	P Değeri	OR 95% CI
NAK öncesi PLR	0.013	1.31-6.562
Multifokalite	0.026	1.06-2.057
Ki-67\geq14	0.000	1.132-20.63
Luminal A	0.003	1.34-4.840
Her-2(+)	0.041	1.65-9.632

Tablo 7 Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Testi Sonuçlarında Anlamlı P Değerleri Ve Güven Aralıkları

5 TARTIŞMA

İnflamatuvar biyobelirteçlerin kullanım alanları sürekli genişlemekle ve önemi de gittikçe artmaktadır (13). İskemik serebrovasküler hadiseler, enfeksiyon hastalıkları, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, nekrotizan enterokolit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, pankreas kanseri, kolon kanseri, adneksiyal maligniteler, meme kanseri (125-134) gibi birçok farklı sistemi tutan hastalıkların seyrinde ve tedavi planlamasında, inflamatuvar biyobelirteçlerin klinisyenler tarafından kullanılmaktadır. Hastalıkların prognozu, şiddeti, tedaviye yanıtı ve hatta sağkalımı konularında prediktif olarak görev yapan bu biyomarkerlar, günümüzde artık sıklıkla bilimsel çalışmalara konu olmaktadır (135).

Hastalıkların seyrini ve hastaların tedaviden sağlayacağı faydayı önceden tahmin edebilmek; tedavi protokolünü düzenlemede, cerrahi planlanan hastaların operasyon zamanlamasına karar vermede, doğru sırayla ve süreyle tedavi planlayıp sağlık sisteminin daha seri işlemesine olanak sağlamada büyük öneme sahiptir.

Çalışmamızda, NAK tedavisi alan ve hemen sonrasında cerrahi tedavi planlanan, lokal ileri meme kanseri hastalarını ele aldık. NAK tedavi sürecinde ve sonrasında sağlayabilecekleri faydanın olumlu bir göstergesi olan, aksiller PCR'a erişip erişemeyeceklerini, bize NAK sürecine başlamadan hemen önce tahmin edebilme yeteneği kazandırabilecek biyobelirteçler olup olmadığını araştırmayı planladık. Son zamanların en gözde ve kabul seviyesi yüksek markerları olan inflamatuvar biyobelirteçleri çalıştık. Taradığımız çalışmalar ve yayınlardan gördüğümüz kadarıyla, bu konuda aksiller PCR'ı öngörmeye NAK öncesi ve sonrası NLR ve PLR'nin prediktif değerini ana tema olarak araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Buna rağmen benzer çalışmaların mevcut olduğunu gördük.

Maria Luisa Gasparri ve arkadaşlarının çok merkezli olarak yürüttüğü çalışması, bizim çalışmamıza en yakın çalışmadır (136). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada, pan-immun enflamasyon değeri (PIV) ve NLR biyobelirteçleri, NAK öncesi iki haftalık süreçte alınmış olan hemograma bakılarak hesaplanmıştır. Oldukça yeni olan PIV değeri; 'PIV=(Monosit x Trombosit x Nötrofil Sayıları)/Lenfosit Sayısı' formülüne dayandırılmıştır. 11 ayrı meme merkezinde, 18 yaş ve üzeri NAK uygulanan lokal ileri İDK hastalarını, 2004-2020 yılları arasındaki kayıtlardan retrospektif olarak taramışlardır. Buna göre, NAK öncesi yüksek NLR değerinin, düşük sağkalımla doğru orantılı olduğu, NAK öncesi düşük NLR ve PIV değerlerine sahip hastaların aksiller PCR ihtimalinin daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Fakat NAK sonrası dönemle ilgili herhangi bir veri yoktur. Bu dönemdeki PIV ve NLR değerlerinin anlamlı olup olmadığı belirtilmemektedir. Ayrıca bu sonuç, sadece İDK için geçerlidir. Bu çalışmaya göre, meme kanserinin diğer histopatolojik tipleri için aynı sonuç geçerli değildir. Hasta sayısının yüksekliği ve çok merkezli oluşu, bu çalışmanın olumlu özellikleri iken, sadece İDK için geçerli olması, bu çalışmanın kısıtlamasıdır diye düşünmekteyiz.

Alexandra von Au ve arkadaşlarının çalışmasında NAK öncesi NLR değerine bakılmış ve PCR (meme ve aksillada) olan grupta, NLR değerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (137). Aynı çalışmada, Luminal-b/Her-2 (-) ve postmenapozal olup PCR olan gruplarda, NAK öncesi NLR değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Histopatolojik alt tiplerden sadece İDK çalışmaya dahil edilmiştir. Bu yönüyle, elde edilen veriler, NAK sonrası memede kısmi yanıtı tümörü olan ve izole aksiller PCR olan hastalar için kullanılamamaktadır.

Hakan Balbaloglu ve arkadaşlarının SLNB yapılan hastalardan pozitif sonuçları öngörmeye inflamatuvar biyobelirteçlerin prediktif değerini ele aldığı çalışmaya, sadece T1-2N0M0 İDK hastaları dahil edilmiştir (138). SLNB yapılan hastaların operasyon öncesi inflamatuvar biyobelirteçleri olan NLR, PLR, SII (Sistemik Enflamatuvar Index), MLR (Monosit/Lenfosit Oranı) değerleri incelenmiştir (139). ‘SII =Nötrofil Sayısı x (Trombosit Sayısı/Lenfosit Sayısı)’ formülüyle hesaplanmıştır (140). Çalışmanın sonucunda NLR, PLR, MLR ve SII açısından SLNB pozitifliği ve negatifliği arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aksilla ya da memede PCR; prognoz hakkında çok önemli bilgiler verir. Bu konuda nomograma benzer, birkaç özellik ve veriyi kullanan çok değişkenli prognostik bir model, çok daha kullanışlı olabilir. Sara Socorro Faria ve arkadaşlarının çalışmasında, literatüre uygun olarak; NLR, PLR, MLR ve SII değerlerini prognostik biyobelirteç olarak kabul etmişlerdir (139-141). Çalışmanın sonunda, yüksek preop NLR değerlerinin hastalısız sağkalımı öngörebilme eğiliminde olduğu görülsede; nötrofillerin, konak immün sisteminde birçok inflamatuvar aracılığıyla salgılayarak ve T hücrelerinin sitotoksik aktivitesini baskılayarak, anti-tümör bağışıklığını inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır. PLR'nin ise, meme kanserinin tüm moleküler alt tiplerinde daha güvenli ve pratikte kullanılabilir bir inflamatuvar biyobelirteç olduğu kanısına varılmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz anlamlı biyobelirteç NAK öncesi PLR değeri; bu bilgiyle paralellik göstermektedir. Bu bağlamda, çalışmalar örtüşmektedir.

Nadine S. van den Ende ve arkadaşlarının ‘TN Meme Kanseri ve Neoadjuvan Kemoterapiye Yanıtın Öngörücü Belirteçleri’ konusunda yayınladığı metaanalizde; PCR tahminine odaklanan bu makalelere konu olan hastalar; NAK alan fakat uzak metastazı olmayan primer invaziv TN meme kanseri hastalarıdır (142). Elde edilen sonuçlara göre, yüksek Ki-67 ekspresyonu ve inflamatuvar yanıt belirteçlerinin, genel olarak PCR öngörüsünde en sık bildirilen biyobelirteçler olduğu ortaya konulmuştur. İmmün biyobelirteçlerin; tüm biyobelirteçler arasında en umut verici ve gelecekte rutin kullanıma girme ihtimali en yüksek olan biyobelirteçler oldukları kanısına varılmıştır. Bu bağlamda, bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Aynı inceleme sonucunda, yüksek Her-2 pozitifliği ve düşük PLR değerlerinin, yüksek PCR sonucuyla doğru orantılı olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bu da bizim çalışma sonuçlarımızın, literatür ile uyumlu olduğunu göstermiştir.

Biz çalışmamızda NAK tedavisi öncesi PLR'nin, aksiller PCR'ı öngörmeye, anlamlı olduğunu bulduk. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre; NAK öncesi düşük PLR değeri olan hastaların anlamlı şekilde daha çok NAK yararlanımı sağladığını ve aksiller PCR'a ulaştığını tespit ettik. NAK öncesi PLR değerinin; NAK tedavisine verilen aksiller PCR'ı öngörmeye, bağımsız prediktif bir faktör olduğu sonucuna vardık.

6 SONUÇ

NAK öncesi PLR değeri; NAK tedavisine verilen aksiller PCR'ı öngörmeye, bağımsız prediktif bir faktördür. Bu değer; aksiller LN (+) olan hastalarda, NAK tedavisi kararı verilirken, klinisyenler tarafından kullanılabilir. Bu yöndeki çalışmaların, daha yüksek hasta sayılarıyla tekrar edilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz.

7 KISITLAMALAR

Çalışmamızın zayıf yönleri; retrospektif bir çalışma olması ve hasta sayımızın nispeten düşük olmasıdır. Bu konuda daha yüksek hasta sayıları ile yapılacak prospektif planlanan çalışmalara gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

8 KAYNAKLAR

1. Lee Y, Ni J, Beretov J, Wasinger VC, Graham P, Li Y. Recent advances of small extracellular vesicle biomarkers in breast cancer diagnosis and prognosis. *Mol Cancer*. 2023 Feb 16;22(1):33.
2. International Agency for Research On Cancer, cancer today: data & methods. 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data-sources-methods> [Internet].
3. Zhang L, Mosquera I, Lucas E, Rol ML, Carvalho AL, Basu P; CanScreen5 collaborators. CanScreen5, a global repository for breast, cervical and colorectal cancer screening programs. *Nat Med*. 2023 May;29(5):1135-1145.
4. Ye F, Dewanjee S, Li Y, Jha NK, Chen ZS, Kumar A, Vishakha, Behl T, Jha SK, Tang H. Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer. *Mol Cancer*. 2023 Jul 6;22(1):105.
5. T.C.Sağlık Bakanlığı/Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2018 Türkiye Kanser İstatistikleri. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri.html> [Internet].
6. İnce S. Ç., Durusoy S., Engin F., Sezer F., Ahmet, Ö.N.E.R., Ayyildiz P., & Büber Ş. 18-65 Yaş Arası Bireylerin Kanser Damgalama Durumlarının Değerlendirilmesi: Kesitsel Bir Çalışma. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*
7. Boutas I, Kontogeorgi A, Koufopoulos N, Dimas DT, Sitara K, Kalantaridou SN, Dimitrakakis C. Breast Cancer and Fertility Preservation in Young Female Patients: A Systematic Review of the Literature. *Clin Pract*. 2023 Nov 13;13(6):1413-1426.
8. Cheifetz R, McKeivitt E. Advances in the Surgical Treatment of Breast Cancer. *Curr Oncol*. 2023 Oct 31;30(11):9584-9586.
9. Ruiz-Manriquez LM, Villarreal-Garza C, Benavides-Aguilar JA, Torres-Copado A, Isidoro-Sánchez J, Estrada-Meza C et al. Exploring the Potential Role of Circulating microRNAs as Biomarkers for Predicting Clinical Response to Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 10;24(12):9984.

10. Sollfrank L, Linn SC, Hauptmann M, Józwiak K. A scoping review of statistical methods in studies of biomarker-related treatment heterogeneity for breast cancer. *BMC Med Res Methodol.* 2023 Jun 29;23(1):154.
11. Rossi C, Fraticelli S, Fanizza M, Ferrari A, Ferraris E, Messina A et al. Concordance of immunohistochemistry for predictive and prognostic factors in breast cancer between biopsy and surgical excision: a single-centre experience and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2023 Apr;198(3):573-582.
12. Olivera-Salguero R, Seguí E, Cejalvo JM, Oliveira M, Tolosa P, Vidal M et al. HOPE (SOLTI-1903) breast cancer study: real-world, patient-centric, clinical practice study to assess the impact of genomic data on next treatment decision-choice in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *Front Oncol.* 2023 Apr 28;13:1151496.
13. Qi X, Qiao B, Song T, Huang D, Zhang H, Liu Y et al. Clinical utility of the pan-immune-inflammation value in breast cancer patients. *Front Oncol.* 2023 Aug 30;13:1223786.
14. Wang RH, Wen WX, Jiang ZP, Du ZP, Ma ZH, Lu AL et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage. *Front Immunol.* 2023 Feb 13;14:1115031.
15. Choulli F, Tafenzi HA, Hattimy FE, Choulli MK, Belbaraka R. Chemotherapy-related adverse effects with anthracycline and taxane-containing regimens in patients with localized Breast cancer: a descriptive study : Mohammed VI University Hospital, Medical Oncology Department, Marrakech, Morocco. *BMC Cancer.* 2024 Jan 2;24(1):17.
16. Machado P, Liu JB, Needleman L, Lee C, Forsberg F. Anatomy Versus Physiology: Is Breast Lymphatic Drainage to the Internal Thoracic (Internal Mammary) Lymphatic System Clinically Relevant? *J Breast Cancer.* 2023 Jun;26(3):286-291.

17. Geurkink TH, Gacaferi H, Marang-van de Mheen PJ, Schoones JW, de Groot JH, Nagels J, Nelissen RGHH. Treatment of neurogenic scapular winging: a systematic review on outcomes after nonsurgical management and tendon transfer surgery. *J Shoulder Elbow Surg.* 2023 Feb;32(2):e35-e47.
18. Zhao M, Zheng Y, Chu J, Liu Z, Dong F. Ultrasound-based radiomics combined with immune status to predict sentinel lymph node metastasis in primary breast cancer. *Sci Rep.* 2023 Oct 7;13(1):16918.
19. Meme Anatomisi | turkcerrahi.com [internet]. [Cited 2022 Jun 11]. Available From:[https://www.turkcerrahi.com/Makaleler/Meme/Meme Anatomisi/](https://www.turkcerrahi.com/Makaleler/Meme/Meme%20Anatomisi/).
20. Freeman Md, Gopman Jm, Salzberg Ca. The Evolution of Mastectomy Surgical Technique: From Mutilation to Medicine. *Gland Surgery.* 2018; 7(3):308-15.
21. Beenken Sw, Wanger Fb, Bland K. History of the Therapy of Breast Cancer In the Breast. K1 Bland and Em Copeland Iii. Saunders—Elsevier, St. Louis 2004:3-18.
22. Beenken Sw, Wanger Jr Fb, Bland K I Et Al. History of the Therapy of Breast Cancer. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders.* Philadelphia: Saunders.2004; 5.
23. Halsted Ws. I. A Clinical And Histological Study Of Certain Adenocarcinomata Of The Breast: And A Brief Consideration Of The Supraclavicular Operation And Of The Results Of Operations For Cancer Of The Breast From 1889 To 1898 At The Johns Hopkins Hospital. *Ann Surg.* 1898;28(5):557-76.
24. Patey Dh, Dyson Wh. The Prognosis Of Carcinoma Of The Breast In Relation To The Type Of Operation Performed. *British Journal Of Cancer.* 1948; 2(1):7.
25. Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A. Meme Hastalıkları Kitabı. 1. Basım. İstanbul, 2012:281-288.
26. Adedokun B, Ademola A, Makumbi T, Odedina S, Agwai I, Ndom P, Gakwaya A, Ogundiran T, Ojengbede O, Huo D, Olopade OI. Unawareness of breast cancer family history among African women. *Pan Afr Med J.* 2023 Aug 30;45:188.

27. Dines LM, Stellander AKL, Schmidt VJ, Rose M. Oncoplastic breast surgery for patients with breast cancer. *Ugeskr Laeger*. 2023 Aug 21;185(34): V11220669. Danish.
28. Nacar, G., İnceoğlu, F., & Timur, S. (2023). Yapay Sinir Ağı Modeli Kullanımı Kansere Endişesi İle İlişkilendirilerek Risk Faktörlerinin Tahmini. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*, 6(2), 253-264. [Internet]. <https://doi.org/10.38108/ouhcd.1185064>
29. Wang XF, Zhang GC, Zuo ZC, Zhu QL, Liu ZZ, Wu SF et al. A novel nomogram for the preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *Cancer Med*. 2023 Mar;12(6):7039-7050.
30. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023 Nov 1;9(11):1557-1564.
31. Tubiana M, Koscielny S. The rationale for early diagnosis of cancer--the example of breast cancer. *Acta Oncol*. 1999;38(3):295-303.
32. Li Y, Wu X, Yan Y, Zhou P. Automated breast volume scanner based Radiomics for non-invasively prediction of lymphovascular invasion status in breast cancer. *BMC Cancer*. 2023 Aug 30;23(1):813.
33. Bai X, Wang Y, Song R, Li S, Song Y, Wang H et al. Ultrasound and clinicopathological characteristics of breast cancer for predicting axillary lymph node metastasis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2023;85(2):147-162.
34. Ferroni G, Sabeti S, Abdus-Shakur T, Scalise L, Carter JM, Fazzio RT et al. Noninvasive prediction of axillary lymph node breast cancer metastasis using morphometric analysis of nodal tumor microvessels in a contrast-free ultrasound approach. *Breast Cancer Res*. 2023 Jun 9;25(1):65.
35. Mulita F, Lotfollahzadeh S, Mukkamalla SKR. Lymph Node Dissection. 2023 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan--.

36. Martínez-Illescas NG, Leal S, González P, Graña-Castro O, Muñoz-Oliveira JJ, Cortés-Peña A et al. miR-203 drives breast cancer cell differentiation. *Breast Cancer Res.* 2023 Aug 4;25(1):91.
37. Gandhi H, Maru A, Shah N, Mansuriya RK, Rathod G, Parmar P. Correlation of Robinson's Cytological Grading with Elston and Ellis' Nottingham Modification of Bloom Richardson Score of Histopathology for Breast Carcinoma. *Maedica (Bucur).* 2023 Mar;18(1):55-60.
38. Lingegowda JB, MuddeGowda PH, Ramakantha CK, Chandrasekar HR. Cytohistological correlation of grading in breast carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2011 Apr;39(4):251-7.
39. Dayan D, Lukac S, Rack B, Ebner F, Fink V, Leinert E et al. Effect of histological breast cancer subtypes invasive lobular versus non-special type on survival in early intermediate-to-high-risk breast carcinoma: results from the SUCCESS trials. *Breast Cancer Res.* 2023 Dec 14;25(1):153.
40. Peiffer DS, Zhao F, Chen N, Hahn OM, Nanda R, Olopade OI, Huo D, Howard FM. Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of ERBB2-Low Breast Cancer Among Patients in the National Cancer Database. *JAMA Oncol.* 2023 Apr 1;9(4):500-510.
41. F. Charles Brunicardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Lillian Kao, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock, Schwartz's Principles Of The Surgery, Eleventh Edition, 2020, 565-568.
42. Hackbart H, Cui X, Lee JS. Androgen receptor in breast cancer and its clinical implication. *Transl Breast Cancer Res.* 2023 Oct 31;4:30.
43. Adedokun KA, Oluogun WA, Oyenike MA, Imodoye SO, Yunus LA, Lasisi SA, Bello IO, Kamorudeen RT, Adekola SA. Expression Patterns of ER, PR, HER-2/neu and p53 in Association with Nottingham Tumour Grade in Breast Cancer Patients. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2023 Nov;23(4):526-533.
44. Stone A, Lin KM, Ghelani GH, Patel S, Benjamin S, Graziano S, Kotula L. Breast Cancer Treatment: To tARget or Not? That Is the Question. *Cancers (Basel).* 2023 Nov 30;15(23):5664.
45. López-Méndez JA, Ventura-Gallegos JL, Camacho-Arroyo I, Lizano M, Cabrera-Quintero AJ, Romero-Córdoba SL et al. The inhibitory effect of

- trastuzumab on BT474 triple-positive breast cancer cell viability is reversed by the combination of progesterone and estradiol. *Oncol Lett.* 2023 Nov 15;27(1):19.
46. Shao HY, Hao BT, Gao FX. The Association between ER, PR, HER2, and ER-/PR+ Expression and Lung Cancer Subsequent in Breast Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study Based on SEER Database. *Breast J.* 2023 Nov 11;2023:7028189.
 47. Zhao H, Wang L, Fang C, Li C, Zhang L. Factors influencing the diagnostic and prognostic values of circulating tumor cells in breast cancer: a meta-analysis of 8,935 patients. *Front Oncol.* 2023 Nov 27;13:1272788.
 48. Mohan R, Thulaseedharan JV. Awareness of risk factors, symptoms and screening of breast cancer: A cross-sectional survey among 35-65-year-old women in Alappuzha district, Kerala, India. *J Family Med Prim Care.* 2023 Oct;12(10):2401-2407.
 49. Li N, Hou Z, Wang J, Bi Y, Wu X, Zhan Y, Peng M. Value of inversion imaging to diagnosis in differentiating malignant from benign breast masses. *BMC Med Imaging.* 2023 Dec 8;23(1):206.
 50. Kaya, N., NOOR, K., AGHAZADA, F., & BAYRAK, İ. K. (2023). Ele Gelmeyen Meme Lezyonlarının İncelenmesinde Ultrasonografi Eşliğinde Uygulanan Girişimsel Yöntemlerin Değerlendirilmesi. *Firat Tıp Dergisi*, 28(2.)
 51. Barkana BD, El-Sayed A, Khaled RH, Helal M, Khaled H, Deeb R, Pitcher M et al. Imaging Modalities in Inflammatory Breast Cancer (IBC) Diagnosis: A Computer-Aided Diagnosis System Using Bilateral Mammography Images. *Sensors (Basel).* 2022 Dec 21;23(1):64.
 52. Nagaraja Rao D, Winters R. Inverted Nipple. 2023 Jul 4. In: *StatPearls . Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-*.
 53. Malherbe K, Khan M, Fatima S. Fibrocystic Breast Disease. 2023 Aug 8. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-*.
 54. Sajadi-Ernazarova KR, Sugumar K, Adigun R. Breast Nipple Discharge. 2023 Jun 26. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-*.

55. Makineli S, van Wijnbergen JWM, Vriens MR, van Diest PJ, Witkamp AJ. Role of duct excision surgery in the treatment of pathological nipple discharge and detection of breast carcinoma: systematic review. *BJS Open*. 2023 Jul 10;7(4):zrad066.
56. Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. 2022 Sep 26. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
57. Yasir M, Khan M, Lotfollahzadeh S. Mammary Paget Disease. 2023 Jun 3. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
58. Lützw-Holm C. Pagets sykdom i brystvorten [Paget's disease of the nipple]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2023 Mar 21;143(5). Norwegian.
59. Lodhia J, Urassa E, Mremi A. Invasive breast cancer with Paget's disease: A rare case report from a tertiary facility in Northern Tanzania. *SAGE Open Med Case Rep*. 2023 Jan 25;11:2050313X231151753.
60. Blackmon MM, Nguyen H, Mukherji P. Acute Mastitis. 2023 Jul 21. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
61. Stevens LE, Peluffo G, Qiu X, Temko D, Fassl A, Li Z et al. JAK-STAT Signaling in Inflammatory Breast Cancer Enables Chemotherapy-Resistant Cell States. *Cancer Res*. 2023 Jan 18;83(2):264-284.
62. Limaiem F, Ahmad F. Mucinous Breast Carcinoma. 2023 Feb 12. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
63. Gowda V, Shelar D, Harbade S, Jadhav S, Jadhav R. Primary breast lymphoma in pregnancy: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2023 Jun;107:108273.
64. Hussein D, Gashaw K, Geleta TA, Girma D, Geleta LA, Oyato BT. Exploring enablers and barriers to breast self-examination among women in the North Shewa Zone, Oromia, Ethiopia: a qualitative study. *Sci Rep*. 2023 Oct 14;13(1):17455.
65. Pippin MM, Boyd R. Breast Self-Examination. 2023 Aug 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
66. Azhar Y, Hanafi RV, Lestari BW, Halim FS. Breast Self-Examination Practice and Its Determinants among Women in Indonesia: A Systematic

- Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Diagnostics* (Basel). 2023 Aug 2;13(15):2577.
67. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17-48.
68. Budh DP, Sapra A. Breast Cancer Screening. 2023 Jun 21. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
69. Ranzenberger LR, Booth KA. Mammoscintigraphy. 2023 Jun 5. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
70. Fico N, Di Grezia G, Cuccurullo V, Salvia AAH, Iacomino A, Sciarra A, Gatta G. Breast Imaging Physics in Mammography (Part I). *Diagnostics* (Basel). 2023 Oct 17;13(20):3227.
71. Reeves RA, Kaufman T. Mammography. 2023 Jul 24. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
72. Park CKS, Trumpour T, Aziz A, Bax JS, Tessier D, Gardi L, Fenster A. Cost-effective, portable, patient-dedicated three-dimensional automated breast ultrasound for point-of-care breast cancer screening. *Sci Rep*. 2023 Sep 1;13(1):14390.
73. Choi WJ, Kim HH. 유방촬영술 유도하 중재 시술 [Mammography-Guided Interventional Procedure]. *J Korean Soc Radiol*. 2023 Mar;84(2):320-331. Korean.
74. American Cancer Society, Cancer Facts and Figures, (2022) [Internet]. <https://www.cancer.org/research/cancer-factsstatistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html>
75. World Health Organization (WHO). Breast Cancer. (2021). [Internet]. <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/breast-cancer>.
76. Köksal, Neslişah Gürel. "Meme Kanserinde Tarama ve Erken Tanı." *Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi* 1.2 (2022): 50-56.
77. Utkan, N. Z. (2018). Meme kanseri. *Türk Cerrahi Derneği Yeterlilik (Board) Okulu Ders Notlari*, 298.
78. Lian, CL, Li, GQ, Zhou, P., Wang, J., He, ZY ve Wu, SG (2021). Üçlü negatif meme kanseri sonuçları: [Internet] *AJCC 8. evreleme kemoterapi*

- karar verme sürecini iyileştirir mi? Meme (Edinburgh, İskoçya) , 59 , 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.06.009>
79. Giuliano, AE, Edge, S.B. & Hortobagyi, G.N. AJCC Kanser Evreleme El Kitabının Sekizinci Baskısı: [Internet] Meme Kanseri. Ann Surg Oncol 25, 1783–1785 (2018). <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6486-6>
80. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Jun;20(6):691-722.
81. Liu J, Zhu Z, Hua Z, Lin W, Weng Y, Lin J et al. Radiotherapy refusal in breast cancer with breast-conserving surgery. Radiat Oncol. 2023 Aug 5;18(1):130.
82. Hasan MT, Hamouda M, Khashab MKE, Elsnhory AB, Elghamry AM, Hassan OA et al. Oncoplastic versus conventional breast-conserving surgery in breast cancer: a pooled analysis of 6941 female patients. Breast Cancer. 2023 Mar;30(2):200-214.
83. Di Leone A, Franco A, Zotta F, Scardina L, Sicignano M, Di Guglielmo E et al. Local Treatment of Triple-Negative Breast Cancer: Is Mastectomy Superior to Breast-Conserving Surgery? J Pers Med. 2023 May 21;13(5):865.
84. Goethals A, Rose J. Mastectomy. 2022 Oct 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
85. Xu Y, Cao J, Gong K, Li S, Liu Y, Xiong F et al. Oncoplastic breast-conserving surgery improves cosmetic outcomes without increasing recurrence risk compared to modified radical mastectomy in early breast cancer patients: development and validation of a recurrence risk prediction model. Am J Cancer Res. 2023 Sep 15;13(9):4259-4268.
86. Donegan WL. History of Breast Cancer in Breast Cancer DJ Winchester, DP Winchester, CA Hudis and L. Norton. Editors. DC Decker Inc. Ontario 2006, p. 1-14.
87. Czajka ML, Pfeifer C. Breast Cancer Surgery. 2023 Feb 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.

88. Bryan AF, Castillo-Angeles M, Minami C, Laws A, Dominici L, Broyles J et al. Value of Ambulatory Modified Radical Mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2023 Aug;30(8):4637-4643.
89. Knoedler S, Kauke-Navarro M, Knoedler L, Friedrich S, Matar DY, Diatta F et al. Racial Disparities in Surgical Outcomes after Mastectomy in 223,000 Female Breast Cancer Patients - A Retrospective Cohort Study. *Int J Surg*. 2023 Dec 5.
90. Bertozzi S, Londero AP, Xholli A, Azioni G, Di Vora R, Paudice M et al. Risk-Reducing Breast and Gynecological Surgery for BRCA Mutation Carriers: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023 Feb 10;12(4):1422.
91. Maksimenko J, Rodrigues PP, Nakazawa-Miklaševića M, Pinto D, Miklašević E, Trofimovičs G, Gardovskis J, Cardoso F, Cardoso MJ. Effectiveness of Secondary Risk-Reducing Strategies in Patients With Unilateral Breast Cancer With Pathogenic Variants of BRCA1 and BRCA2 Subjected to Breast-Conserving Surgery: Evidence-Based Simulation Study. *JMIR Form Res*. 2022 Dec 29;6(12):e37144.
92. Emiroglu S, Özkurt E, Cabioğlu N, Iğci A, Saip P, Yazici H, Özmen T, Özmen V, Muslumanoglu M, Tukenmez M. Is Breast Conserving Surgery Efficacious in Breast Cancer Patients with BRCA1 or BRCA2 Germline Mutation? *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2023 Feb 21;15:163-173.
93. Hannoun-Levi JM, Gal J, Schiappa R, Chand ME. 10-Year oncological outcome report after second conservative treatment for ipsilateral breast tumor event. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2022 Nov 1;38:71-76.
94. Abeloos CH, Purswani JM, Galavis P, McCarthy A, Hitchen C, Choi JI, Gerber NK. Different Re-Irradiation Techniques after Breast-Conserving Surgery for Recurrent or New Primary Breast Cancer. *Curr Oncol*. 2023 Jan 13;30(1):1151-1163.
95. Soror T, Banys-Paluchowski M, Melchert C, Rades D, Rody A, Muras K, Xie M, Kovács G. Salvage Perioperative Interstitial High-Dose-Rate Interventional Radiotherapy (Brachytherapy) for Local Recurrences of the Chest Wall Following Mastectomy and Previous External Irradiation. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 18;15(3):614.

96. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Medical and surgical postoperative complications after breast conservation versus mastectomy in older women with breast cancer: Swedish population-based register study of 34 139 women. *Br J Surg.* 2023 Feb 15;110(3):344-352.
97. Wang Y, Shen J, Gu P, Wang Z. Recent advances progress in radiotherapy for breast cancer after breast-conserving surgery: a review. *Front Oncol.* 2023 Aug 21;13:1195266.
98. Czajka ML, Pfeifer C. Breast Cancer Surgery. 2023 Feb 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
99. Song YC, Huang Z, Fang H, Tang Y, Jing H, Song YW et al. Breast-conserving surgery versus mastectomy for treatment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Front Oncol.* 2023 Jul 11;13:1178230.
100. Pham PD, Muchadeyi MT, Lindholm L. In situ breast cancer surgeries in Sweden: lumpectomy or mastectomy? -a cost-effectiveness analysis over a 30-Year period using Markov model. *Cost Eff Resour Alloc.* 2023 Nov 10;21(1):86.
101. Scaturro D, Vitagliani F, Mangano MS, Tomasello S, Sconza C, Respizzi S, Vecchio M, Letizia Mauro G. Effect of Telerehabilitation and Outpatient Rehabilitation in Women with Breast Cancer. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2023 Jul 27;8(3):105.
102. Akyolcu, N., Özhanli, Y. ve Kandemir, D. (nd). Meme Kanserinde Güncel Gelişmeler. *Sağlık Bilimleri Ve Meslekleri Dergisi*, 6(3), 583-594.
103. Davies C, Whisker L, Skillman J, Macmillan D, Holcombe C, Fairbrother P, Potter S; ANTHEM Study Steering Group. Current practice and provision of oncoplastic breast-conserving surgery in the UK: results of the ANTHEM national practice questionnaire. *Breast Cancer Res Treat.* 2023 Jul;200(2):163-170.
104. Lee TH, Chang JH, Jang BS, Kim JS, Kim TH, Park W et al. Protocol for the postoperative radiotherapy in N1 breast cancer patients (PORT-N1) trial, a prospective multicenter, randomized, controlled, non-inferiority trial of patients receiving breast-conserving surgery or mastectomy. *BMC Cancer.* 2022 Nov 16;22(1):1179.

105. Naehrig D. Die adjuvante Bestrahlung beim Mammakarzinom [Adjuvant radiotherapy in breast cancer]. *Ther Umsch.* 2008 Apr;65(4):211-6. German.
106. Motomura K, Egawa C, Komoike Y, Inaji H, Koyama H. [Controversies in breast conservation treatment for breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2004 Feb;31(2):168-75. Japanese.
107. Yang TJ, Ho AY. Radiation therapy in the management of breast cancer. *Surg Clin North Am.* 2013 Apr;93(2):455-71.
108. Polgár C, Major T, Fodor J. Korszerű sugárkezelés emlőmegtartó műtét után [Modern radiotherapy after breast-conserving surgery]. *Orv Hetil.* 2012 Jan 15;153(2):45-55. Hungarian.
109. Tepetam H, Karabulut Gul S, Alomari O, Caglayan M, Demircioglu O. Does shortening the duration of radiotherapy treatment in breast cancer increase the risk of radiation pneumonia: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2023 Mar 24;102(12):e33303.
110. Hennequin C, Belkacémi Y, Bourgier C, Cowen D, Cutuli B, Fourquet A et al. Radiotherapy of breast cancer. *Cancer Radiother.* 2022 Feb-Apr;26(1-2):221-230.
111. Zhang Y, Ye F, Teng Y, Zheng J, Li C, Ma R, Zhang H. Radiotherapy dosimetry and radiotherapy related complications of immediate implant-based reconstruction after breast cancer surgery. *Front Oncol.* 2023 Oct 10;13:1207896.
112. Pesapane F, Mariano L, Magnoni F, Rotili A, Pupo D, Nicosia L et al. Future Directions in the Assessment of Axillary Lymph Nodes in Patients with Breast Cancer. *Medicina (Kaunas).* 2023 Aug 25;59(9):1544.
113. Sevensma KE, Lewis CR. Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy. 2023 Jul 3. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-*.
114. Weber WP, Davide Gentilini O, Morrow M, Montagna G, de Boniface J, Fitzal F et al. Uncertainties and controversies in axillary management of patients with breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2023 Jun;117:102556.

115. Beck AC, Morrow M. Axillary lymph node dissection: Dead or still alive? *Breast*. 2023 Jun;69:469-475.
116. Lovrics O, Tao B, Parvez E. Safety and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone in Clinically Node-Positive Patients Undergoing Upfront Surgery for Invasive Breast Cancer: A Systematic Review. *Curr Oncol*. 2023 Mar 7;30(3):3102-3110.
117. Che Bakri NA, Kwasnicki RM, Khan N, Ghandour O, Lee A, Grant Y et al. Impact of Axillary Lymph Node Dissection and Sentinel Lymph Node Biopsy on Upper Limb Morbidity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg*. 2023 Apr 1;277(4):572-580.
118. Cavalcante FP, Millen EC, Novita GG, Zerwes FP, Mattar A, Machado RHS, Frasson AL. Sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy: an evidence-based review and recommendations for current practice. *Chin Clin Oncol*. 2023 Feb;12(1):6.
119. Subramonian S, Chopra S, Vidya R. New Alternative Techniques for Sentinel Lymph Node Biopsy. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Nov 26;59(12):2077.
120. Li P, Yang C, Zhang J, Chen Y, Zhang X, Liang M, Huang N, Chen Y, Wang K. Survival After Sentinel Lymph Node Biopsy Compared with Axillary Lymph Node Dissection for Female Patients with T3-4c Breast Cancer. *Oncologist*. 2023 Aug 3;28(8): e591-e599.
121. Varghese P, Abdel-Rahman AT, Akberali S, Mostafa A, Gattuso JM, Carpenter R. Methylene blue dye--a safe and effective alternative for sentinel lymph node localization. *Breast J*. 2008 Jan-Feb;14(1):61-7.
122. Boschini IM, Bertazza L, Scaroni C, Mian C, Pelizzo MR. Sentinel lymph node mapping: current applications and future perspectives in thyroid carcinoma. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Oct 24;10:1231566.
123. Ah-Thiane L, Rousseau C, Aumont M, Cailleteau A, Doré M, Mervoyer A, Vaugier L, Supiot S. The Sentinel Lymph Node in Treatment Planning: A Narrative Review of Lymph-Flow-Guided Radiotherapy. *Cancers (Basel)*. 2023 May 12;15(10):2736.

124. Sun S, Bai J, Wang X. Comparative observation of common tracers in sentinel lymph node biopsy of breast cancer and a study on simplifying its surgical procedure. *Front Surg*. 2023 May 15;10:1180919.
125. Tirandi A, Sgura C, Carbone F, Montecucco F, Liberale L. Inflammatory biomarkers of ischemic stroke. *Intern Emerg Med*. 2023 Apr;18(3):723-732.
126. de Nooijer AH, Pickkers P, Netea MG, Kox M. Inflammatory biomarkers to predict the prognosis of acute bacterial and viral infections. *J Crit Care*. 2023 Dec;78:154360.
127. Temmerman J, Engelborghs S, Bjerke M, D'haeseleer M. Cerebrospinal fluid inflammatory biomarkers for disease progression in Alzheimer's disease and multiple sclerosis: a systematic review. *Front Immunol*. 2023 Jul 13;14:1162340.
128. Pedersen CC, Ushakova A, Skogseth RE, Alves G, Tysnes OB, Aarsland D, Lange J, Maple-Grødem J. Inflammatory Biomarkers in Newly Diagnosed Patients With Parkinson Disease and Related Neurodegenerative Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 May 31;10(4):e200132.
129. Dong H, Zhang L, Li B, Li J, Chen Y, Richard SA, Xu Y, Zhu C. Screening inflammatory protein biomarkers on premature infants with necrotizing enterocolitis. *Inflamm Res*. 2023 Apr;72(4):757-768.
130. Meade S, Liu Chen Kiow J, Massaro C, Kaur G, Squirell E, Bressler B, Lunken G. Gut microbiome-associated predictors as biomarkers of response to advanced therapies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Gut Microbes*. 2023 Dec;15(2):2287073.
131. Caputo D, Quagliarini E, Coppola A, La Vaccara V, Marmioli B, Sartori B, Caracciolo G, Pozzi D. Inflammatory biomarkers and nanotechnology: new insights in pancreatic cancer early detection. *Int J Surg*. 2023 Oct 1;109(10):2934-2940.
132. Wang QL, Ma C, Yuan C, Shi Q, Wolpin BM, Zhang Y et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Stage III Colon Cancer:

- Findings from CALGB/SWOG 80702 (Alliance). *Clin Cancer Res.* 2023 Jul 14;29(14):2621-2630.
133. Romanos-Nanclares A, Tabung FK, Sinnott JA, Trabert B, De Vivo I, Playdon MC, Eliassen AH. Inflammatory and insulinemic dietary patterns and risk of endometrial cancer among US women. *J Natl Cancer Inst.* 2023 Mar 9;115(3):311-321.
134. Peng J, Madduri S, Clontz AD, Stewart DA. Clinical trial-identified inflammatory biomarkers in breast and pancreatic cancers. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 27;14:1106520.
135. Lin X, Zong C, Zhang Z, Fang W, Xu P. Progresses in biomarkers for cancer immunotherapy. *MedComm (2020).* 2023 Oct 3;4(5):e387.
136. Gasparri ML, Albasini S, Truffi M, Favilla K, Tagliaferri B, Piccotti F et al. Low neutrophil-to-lymphocyte ratio and pan-immune-inflammation-value predict nodal pathologic complete response in 1274 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a multicenter analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2023 Sep 15;15:17588359231193732.
137. von Au A, Shencoru S, Uhlmann L, Mayer L, Michel L, Wallwiener M et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte-ratio in neoadjuvant-treated patients with breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2023 Apr;307(4):1105-1113.
138. Balbaloglu H, Tasdoven I, Karadeniz Cakmak G. Can inflammatory indices predict sentinel lymph node status in patients with early-stage breast cancer? *Medicine (Baltimore).* 2023 Aug 18;102(33):e34808.
139. Zhao Z, Xu L. Prognostic significance of HALP score and combination of peripheral blood multiple indicators in patients with early breast cancer. *Front Oncol.* 2023 Dec 12;13:1253895.
140. Feng JF, Chen S, Yang X. Systemic immune-inflammation index (SII) is a useful prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(4):e5886.
141. Faria SS, Giannarelli D, Cordeiro de Lima VC, Anwar SL, Casadei C, De Giorgi U et al. Development of a Prognostic Model for Early Breast

Cancer Integrating Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Clinical-Pathological Characteristics. *Oncologist*. 2023 Nov 16:oyad303.

142. van den Ende NS, Nguyen AH, Jager A, Kok M, Debets R, van Deurzen CHM. Triple-Negative Breast Cancer and Predictive Markers of Response to Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 3;24(3):2969.

