



TC

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN
KEMOTERAPİYE YANITIN ÖNGÖRÜLMESİ VE
DEĞERLENDİRİLMESİ AMACIYLA BİR NOMOGRAM
GELİŞTİRİLMESİ

DR. SEZER GÖKÇEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2024

BOLU



TC

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN
KEMOTERAPİYE YANITIN ÖNGÖRÜLMESİ VE
DEĞERLENDİRİLMESİ AMACIYLA BİR NOMOGRAM
GELİŞTİRİLMESİ

DR. SEZER GÖKÇEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. M. HAYRİ ERKOL
DOÇ. DR. BAHRİ ÖZER

2024

BOLU

ETİK KURUL ONAY BELGESİ



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY NON-INTERVENTIONAL CLINICAL RESEARCH ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 16
Konu: Kararlar

21/02/2024

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Meme Kanseri hastalarda neoadjuvan kemoterapiye yanıtın öngörülmesi ve değerlendirilmesi amacıyla bir nomogram geliştirilmesi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	For the prediction and evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer patients; Development of a nomogram.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Doç.Dr.Bahri, ÖZER, Arş. Gör. Dr.Sezer GÖKÇEN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2024/16	Tarih (Date) 06.02.2024
	Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu
Prof. Dr. Akif Hakan KURT (Başkan)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan Yardımcısı)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi
Dr.Öğr.Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Raportör)	Biyoistatistik	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)

ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN

Tıpta uzmanlık tezi olarak sunduğum **“Meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapiye yanıtın öngörülmesi ve değerlendirilmesi amacıyla bir nomogram geliştirilmesi”** başlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

04/06/2024

Dr. Sezer GÖKÇEN

TEZ ONAY BELGESİ

	BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ	DOKÜMAN KODU: KU.FR.30
	İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA	YAYIN TARİHİ: 07.11.2022
	HASTANESİ	REVİZYON NO 0
	TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİSİ	REVİZYON TARİHİ: 0
	TEZ SAVUNMA SINAV TUTANAĞI	SAYFA NO: 1/1

Öğrencinin Adı Soyadı	Serfer Gökkaya
Doğum Yeri/Tarihi	Polatlı / Ankara 26/11/1991
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Diploma Tarih ve No	24/07/2018 No: 08-01.01.00021
Anabilim Dalı/Uzmanlık Alanı	Genel Cerrahi / Genel Cerrahi
Tez Danışmanı	Prof. Dr. M. Hayri Erkol, Dr. Dr. Behri Özer
Etik Kurul Onay Tarihi ve Numarası	06/02/2024 No: 2024/16
Tez Konusu/Başlığı	Meme Kanseri li Hastalarında Neo adjuvan kemoterapiye yanıtın öngörülmesi ve değerlendirilmesi amacıyla bir program geliştirilmesi

Adayın tez savunmasının, ~~BAŞARILI/BAŞARISIZ~~ olduğuna ~~OYBİRLİĞİ/ OY ÇOKLUĞU~~ ile karar verilmiştir.

06.11.2024

JÜRİ ÜYELERİ

- 1) Prof. Dr. M. Hayri Erkol
- 2) Prof. Dr. Mustafa Sıt
- 3) Dr. Dr. Behri Özer

TEŞEKKÜR

Cerrahi asistanlığım süresince, cerrahi nosyon kazanmamda büyük pay sahibi olan değerli tez danışmanı hocalarım Prof. Dr. M. Hayri Erkol'a ve Doç. Dr. Bahri Özer'e sürecin başından itibaren verdiği bilgiler ve yönlendirmeleri için teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan Anabilim Dalı Başkanımız, hocam Prof. Dr. Mustafa Şit'e asistanlığım boyunca gösterdiği üstün sabır ve sürekli desteği için özellikle teşekkür ediyorum.

Bilgi ve tecrübeleriyle tezimin şekillenmesinde önemli roller üstlenen ayrıca gece gündüz demeden eğitime devam eden sayın hocam Doç. Dr. Oğuz Çatal'a şükranlarımı sunarım. Ayrıca Gastroenteroloji Cerrahisi yan dal hocamız Prof. Dr. Neriman Şengül'e teşekkür ederim.

Pratik ve teknik destekleriyle tezimin şekillenmesini sağlayan bunlara ek olarak manevi desteğini de hep hissettiğim Op. Dr. Ferdi Bolat'a minnettarlığımı belirtmek isterim; bilgi ve deneyimleriniz benim için vazgeçilmez oldu.

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, tüm sıkıntılarımı sabırla dinleyen ve bana her zaman ilham veren eşim Aybilge Sonay Gökçen'e ve varlığıyla hep destek olan, motivasyon kaynağım oğlum Can Göksenin Gökçen'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Siz olmasaydınız bu yolculuk çok daha zor olurdu.

En son olarak, beni yetiştiren ve bugünlere getiren aileme duyduğum sonsuz minnettarlığı ifade etmek istiyorum. Sizlerin sevgisi, desteği ve inancı olmasaydı, bu başarılarla ulaşmam mümkün olmazdı.

Son olarak; tez çalışmam boyunca yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve sevdiklerime derin minnettarlığımı sunarım.

Dr. Sezer GÖKÇEN

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAY BELGESİ	i
ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN	ii
TEZ ONAY BELGESİ	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. Meme Kanseri Tedavisinin Tarihçesi	15
2.2. Meme Anatomisi ve Aksilla.....	16
2.2.1. Meme Anatomisi	16
2.2.2. Aksilla	18
2.3. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi, Etiyoloji ve Risk Faktörleri	18
2.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	18
2.3.2. Risk Faktörleri.....	19
2.4. Meme Kanserinde Riskin Değerlendirilmesi ve Yönetimi	20
2.5. Meme Kanserinde Tarama ve Korunma	23
2.6. Meme Kanserin Sınıflandırılması	24
2.6.1. Meme Kanseri Histopatolojisi.....	24
2.6.2. İn Situ veya Non-invaziv Meme Kanserleri.....	24
2.6.3. İnvaziv Meme Kanserleri	25
2.6.4. Moleküler Sınıflama.....	26
2.7. Meme Kanseri Tanısı	26
2.7.1. Anamnez	26
2.7.2. Fizik Muayene.....	27
2.7.3. Görüntüleme.....	28
2.7.4. Biyopsi	30
2.8. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler.....	30
2.9. Meme Kanserinde Evreleme	31
2.9.1. Klinik Evreleme	31
2.9.2. TNM Evreleme Sistemi.....	32

2.10.	Meme Kanserinde Tedavi	38
2.10.1.	Cerrahi Tedavi Türleri.....	39
2.10.2.	Meme Kanseri Tedavisinde Neoadjuvan Kemoterapinin Rolü	41
2.11.	Nomogramlar	42
2.11.1.	Meme Kanseri ve Nomogramların Rolü	42
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	44
4.	BULGULAR	47
5.	TARTIŞMA	60
6.	SONUÇ	67
7.	KAYNAKÇA	68



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Gail Modeli [57].....	21
Tablo 2. Primer Tümör (T) Evrelemesi [96,97].....	33
Tablo 3. Bölgesel Lenf Nodları (N) - Klinik Evrelemesi [96,97].....	34
Tablo 4. Bölgesel Lenf Nodları (N) - Patolojik Evrelemesi [96,97].....	36
Tablo 5. Uzak Metastaz (M) Evrelemesi [96,97].....	37
Tablo 6. Tnm Evre Gruplaması [96,97].....	37
Tablo 7: Demografik Ve Klinik Özellikler.....	49
Tablo 8: Tam Yanıt Veren Ve Vermeyen Hastaların Klinik Ve Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 9: Tam Yanıt Veren Ve Vermeyen Hastaların Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Çapraz Tablo Ve Ki Kare Testi Sonuçları.....	54
Tablo 10: Modelin Genel İstatistikleri.....	57
Tablo 11: Tam Yanıt Durumuna Etki Eden Faktörler.....	58
Tablo 12: Modelin Doğruluk Oranı.....	59

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Meme Anatomisi [39].....	16
-----------------------------------	----



KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALB	: Albumin
ALND	: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
ATR	: Albumin total protein oranı
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
CAR	: C reaktif protein albümin oranı
CRP	: C reaktif protein
DCİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
ER	: Östrojen Reseptörü
HER-2/neu	: Human Epidermal Growth Factor Receptor–2/neu
HGB	: Hemoglobin
İDC	: İnvaziv Duktal Karsinom
İİAB	: İnce iğne Aspirasyon Biyopsisi
İLC	: İnvaziv Lobuler Karsinom
KKMM	: Kendi Kendine Meme Muayenesi
KMM	: Klinik Meme Muayenesi
LCİS	: Lobuler Karsinoma İn Situ
LCR	: Lenfosit c reaktif protein oranı
LMR	: Lenfosit monosit oranı
LN	: Lenf Nodu
LYM	: Lenfosit
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MMG	: Mamografi
MONO	: Monosit
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
NEU	: Neutrofil
nKT	: Neoadjuvan Kemoterapi
NLR	: Neutrofil lenfosit oranı
pCR	: Patolojik Tam Yanıt
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PLR	: Platelet lenfosit oranı
PLT	: Platelet
PR	: Progesteron Reseptörü
RM	: Radikal Mastektomi
RT	: Radyoterapi
SERMs	: Selective Estrogen Receptor Modulators
SLNB	: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
TNM	: Tümör, Nod, Metastaz
TPR	: Total Protein
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeks

ÖZET

Amaç: Çalışma; neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalarda bir dizi önemli klinik ve patolojik parametrenin neoadjuvan kemoterapiye yanıtı tahmin etmeye yönelik etkisini değerlendirmeyi ve tedaviye yanıtı önceden öngörmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne 2015- 2024 yılları arasında başvurmuş, neoadjuvan kemoterapi tedavisi almış ve bilgilerine hastane bilgisayar veri tabanından eksiksiz olarak ulaşılabilen hastalar dahil edildi, neoadjuvan kemoterapi almayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi ve dosyalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların tanı anındaki yaşı, aile öyküsü, sigara kullanımı, fizik muayene bulguları, histopatoloji sonuçları (tanı, boyut, evre, reseptör durumu, grade, Ki-67, lenfovasküler invazyon durumu vb.), neoadjuvan kemoterapi tedavisi olarak aldığı rejim, neoadjuvan kemoterapi tedavisinin toplam süresi, preoperatif biyopsi tanısı ve neoadjuvan kemoterapi arasında geçen süre ve preoperatif çalışılan laboratuvar parametreleri (HGB, PLT, LYM, MONO, NEU, CRP, ALB, LDH, TOTAL PROTEİN), radyolojik verileri kaydedildi. Hastalar neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt verenler ve vermeyenler olarak gruplandı. Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı tam yanıtı ön görmek amacıyla bir nomogram oluşturuldu.

Bulgular: Çalışmada, lokal ileri evre meme kanseri tanısı almış 50 hastanın demografik ve klinik özellikleri incelenmiştir. Östrojen reseptörü pozitif olan hastaların oranı %70, progesteron reseptörü pozitif olanların oranı ise %52'dir. Ortalama tümör boyutu $32,12 \pm 17,67$ mm'dir. Hastaların %28'i neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt vermiştir. Östrojen reseptör negatifliği ($p = 0.002$) ve progesteron reseptör negatifliği ($p = 0.008$) olan hastaların tam yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur. Lenfovasküler invazyon varlığı ($p = 0.017$) ve tümör boyutunun küçük olması ($p = 0.010$) da tam yanıt üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Total protein düzeyinin yüksekliği, tam yanıt olasılığını artıran anlamlı bir faktör olarak bulunmuştur ($p = 0.022$). Modelin genel doğruluk oranı %85,4 olarak belirlenmiş olup, bu sonuçlar lojistik regresyon modelinin, lokal ileri evre meme kanseri hastalarının neoadjuvan kemoterapiye yanıtını tahmin etmede yüksek bir performans sergilediğini göstermektedir.

Sonuç: Nomogram modelimiz, meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapiye yanıtı öngörmede yüksek doğruluk oranları ve geniş kapsamlı belirteç kullanımı ile dikkat çekmektedir. Literatürdeki eski ve yeni modellerle karşılaştırıldığında, modelimiz hem eski hem de yeni modellerdeki bulgularla uyumlu olup, kolaylıkla klinik pratikte değerli bir araç olarak kullanılabilir. Güncel modellerin genetik, görüntüleme ve gen ekspresyon profilleri gibi ek verileri kullanarak daha yüksek doğruluk oranlarına ulaştığı görülmektedir. Gelecekte, modelimizin doğruluğunu artırmak için bu tür verilerin eklenmesi ile daha iyi sonuçlar elde edileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: laboratuvar parametreleri, meme kanseri, nomogram, neoadjuvan kemoterapi

ABSTRACT

Background: The study aims to evaluate the impact of a series of significant clinical and pathological parameters in predicting the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients and to anticipate the response to treatment.

Material and Methods: Patients who were admitted to the General Surgery Clinic of Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine Hospital between 2015 and 2024, received neoadjuvant chemotherapy, and whose complete data were accessible from the hospital's computer database were included. Patients who did not receive neoadjuvant chemotherapy were excluded from the study, and their files were reviewed retrospectively. Data collected included age at diagnosis, family history, smoking status, physical examination findings, histopathological results (diagnosis, size, stage, receptor status, grade, Ki-67, lymphovascular invasion status, etc.), the regimen of neoadjuvant chemotherapy received, total duration of neoadjuvant chemotherapy treatment, time between preoperative biopsy diagnosis and neoadjuvant chemotherapy, and preoperative laboratory parameters (HGB, PLT, LYM, MONO, NEU, CRP, ALB, LDH, TOTAL PROTEIN), and radiological data. Patients were grouped as those who showed a complete response to neoadjuvant chemotherapy and those who did not. All obtained data were statistically compared, and a nomogram was created to predict the complete response.

Results: The study analyzed the demographic and clinical characteristics of 50 patients diagnosed with locally advanced breast cancer. The proportion of patients with positive estrogen receptors was 70%, while the proportion of those with positive progesterone receptors was 52%. The average tumor size was 32.12 ± 17.67 mm. 28% of the patients showed a complete response to neoadjuvant chemotherapy. Patients with estrogen receptor negativity ($p = 0.002$) and progesterone receptor negativity ($p = 0.008$) had a higher rate of complete response. The presence of lymphovascular invasion ($p = 0.017$) and smaller tumor size ($p = 0.010$) were also found to be statistically significant factors for complete response. Elevated total protein levels were identified as a significant factor increasing the likelihood of a complete response ($p = 0.022$). The overall accuracy rate of the model was determined to be 85.4%, indicating that the logistic regression model exhibited high performance in predicting the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer.

Conclusion: Our nomogram model stands out with high accuracy rates and the use of comprehensive markers in predicting the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. When compared with previous and current models in the literature, our model aligns with findings from both older and newer models and can be readily used as a valuable tool in clinical practice. Current models achieve higher accuracy rates by incorporating additional data such as genetic, imaging, and gene expression profiles. In the future, we believe that incorporating such data into our model will yield even better results.

Keywords: laboratory parameters, breast cancer, nomogram, neoadjuvant chemotherapy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, memenin epitelial hücrelerinin malign proliferasyonudur [1]. Dünya geneline bakıldığında meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve çokça ölüme sebebiyet veren kanser türlerinden biridir [2]. Meme kanseri tanı ve tedavisi bu nedenle oldukça önem arz etmektedir. Güncel tanı ve tedavi yaklaşımlarıyla meme kanserine mümkün olduğunca erken tanı koyup tedaviye bir önce başlamaya ve memeyi koruyucu cerrahi seçeneğini daha ön planda düşünecek tedavi seçeneklerini öne çıkarmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi (nKT) ise cerrahi öncesinde uygulanabilecek ve bu amaca hizmet eden tedavi seçeneklerinden biridir.

Meme kanseri çoğu zaman, başlangıçtan itibaren lenfatik, bazen de hematojen yayılım yaparak sistemik bir hastalık gibi ilerleme göstermektedir. Yüksek görülme sıklığına rağmen sistemik tedaviye genellikle iyi yanıt verir.

Meme kanserleri; morfolojisi, kliniği, hormon reseptör düzeyi ve tedaviye yanıtlarına göre farklı özellikleri olan, heterojen gruplara sahip tümörlerdir. Bu faktörler tanı ve tedavide belirleyici rol oynamaktadır. Tedaviye yanıtta ve sağkalımda daha iyi sonuçlar elde edilmesine rağmen tedavi ve takipte daha güvenilir prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmakta olup bu yöndeki çalışmalar devam etmektedir. Meme kanseri prognozunu etkileyen patolojik faktörler arasında tümör, nod, metastaz (TNM) sınıflandırması, tümör morfolojisi, histolojik derecesi ve peritümöral lenfovasküler invazyon gibi parametreler yer almaktadır. Patolojik değerlendirmelerde kullanılan doku markörleri arasında ER (Östrojen Reseptörü), PR (Progesteron Reseptörü) ve HER-2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2/neu) bulunmaktadır. ER ve PR doku markörleri tedavi etkinliği açısından önemlidir, ayrıca HER-2/neu pozitifliği, sistemik tedavi seçenekleri ve HER-2/neu hedefli ajanların kullanımı ile ilişkilendirilir.

Meme kanserinin genomik profili, çeşitli genetik değişikliklerin hücre büyümesi, ölüm ve diferansiyasyonu kontrol ettiğini göstermektedir. Bu genomik profiller, meme kanserini ER ilişkili gruplar, HER-2/neu ekspresyonlu gruplar ve bazal hücreli gruplar gibi moleküler alt tiplere ayırmayı mümkün kılar. Bu alt tipler kısaca luminal alt tipler, HER-2/neu zengin alt tipler ve ER negatif alt tipler olarak sınıflandırılabilir [3].

Luminal alt tipler, çoğunlukla ER pozitif olan luminal A ve luminal B olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Luminal A tümörler, luminal B tümörlerine göre daha az HER-2/neu ekspresyonu ve proliferasyon genlerini içerir, bu nedenle daha iyi bir prognoza sahiptirler [4,5].

HER-2/neu zengin alt tipler meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturlar. Bu nedenle HER-2/neu zengin tümörler genellikle ER ve PR negatifken, HER-2/neu pozitif meme kanseriyle aynı anlama gelmezler. Luminal alt tiplerde de HER-2/neu pozitif olabilir. ER negatif alt tiplerin çoğunluğu, düşük miktarda luminal ve HER-2/neu kümeleri içerir ve bu nedenle ER, PR ve HER-2/neu açısından negatif olarak kabul edilirler, aynı zamanda "triple-negatif" meme kanseri olarak adlandırılırlar [6,7].

Son yıllarda meme kanser cerrahisi ve tedavisinde yeni gelişmeler ile radikal ameliyatlar yerini memeyi ve aksillayı daha çok koruyacak tedavi seçeneklerine doğru ilerleme göstermiştir. Bu bağlamda neoadjuvan kemoterapi, meme kanseri tedavisinde daha önemli bir yer edinmeye başlamıştır. Neoadjuvan kemoterapi çoğunlukla geçici cerrahi kontrendikasyonu olan hastalar, lokal ileri tümöre sahip hastalar, erken evredeki tümörler ve sınırlı lenf nodu pozitifliği olan vakalar gibi durumlarda da uygulanabilir.

Neoadjuvan kemoterapi, meme kanseri tedavisinin bir parçası olarak preoperatif dönemde hastaya verilen sistemik bir tedavi seçeneğidir. Preoperatif uygulandıklarında tümör volümünü azaltarak hastanın meme koruyucu cerrahi şansını artırır ve postoperatif komplikasyonları azaltabilirler. Genellikle lokal ileri meme kanserinde kullanılan nKT; cerrahi veya radyoterapi (RT) öncesi tümörün volümünün küçültülerek evresinin azaltılmasını ve hastanın meme koruyucu cerrahiye uygun hale gelebilmesini sağlayan tedavi rejimidir. Ayrıca tümör volümünü azaltarak primer meme kanserini sınırlandırmak, lokal kontrolü sağlamak, ayrıca genel sağkalımı artırmaktadır [8, 9.] Tüm bu sebeplerle meme kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoterapinin (nKT) kullanımı günden güne yaygınlaşmaktadır. Bu tedavi yönteminin birincil amacı tedavide tam ve tama yakın yanıtı ulaştırmaktır. Ancak tedavi sonrasında tam yanıt sağlanamayan veya yetersiz yanıt alan hastalar olmasına rağmen tedaviye yanıtın nKT' den önce değerlendirilmesi ve tahmini belirsizdir. Bu nedenle tedaviye uygun şekilde yanıt veremeyebilecek hastaların erken tanınması için yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızın amacı; neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalarda bir dizi önemli klinik ve patolojik parametrenin tedaviye yanıtı tahmin etmeye yönelik etkisini değerlendirmeyi ve tedaviye yanıtı önceden öngörmeyi amaçlamaktadır. Bu parametreler arasında yaş, tanı tarihi, kemoterapi protokolleri, patolojik tanı, doku markörleri (ER, PR, HER-2/neu), Ki-67 proliferasyon değeri, tümör derecesi, tedavi yanıtı, preoperatif ve postoperatif Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT) sonuçları, patolojik yanıt durumu, hormonal tedavi ve radyoterapi durumu yer almaktadır.

Bu araştırmada, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde görüntüleme sonuçları ile klinik ve patolojik özellikler arasındaki ilişkiyi inceleyerek tedaviye yanıtı öngörebilecek nomogramlar geliştirerek literatüre katkı sağlamaya çalışmaktadır. Bu parametreler doğrultusunda nKT' ye yanıtı öngörmek üzere daha kapsamlı ve güvenilir nomogramlar oluşturmak amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri Tedavisinin Tarihçesi

Smith'in Cerrahi Papirusu (Milattan Önce 3000-2500) meme kanserinden bahsedilen ilk kaynaktır [10]. Birinci yüzyıla kadar meme kanseri hakkında birkaç tarihi referansa daha rastlanmıştır. Birinci yüzyılda Celsus "De Medicina" adlı eserinde meme kanseri hakkında erken evre olanlar dışında hiçbirinin tamamen çıkarılamayacağından bahsetmiştir [11]. İkinci yüzyılda ise Galen'in etkisi başlamış ve bu etkiler tıbbi Rönesans dönemine kadar devam etmiştir. 17. Yüzyıldan 19. Yüzyıla kadar adeta bir aydınlanma yaşanmıştır, Le Dran, meme ile aksiller lenf nodlarının da cerrahi olarak çıkarılması gerektiğini savunmuştur [12].

Meme kanseri tedavisi, 19. yüzyılın başlarından itibaren modern cerrahi tekniklerin gelişimiyle şekillenmeye başlamıştır. Moore, meme kanserinde meme ile palpabl olan aksiller lenf nodlarının da çıkarılması gerektiğini ifade etmiştir [13]. 1894 yılına gelindiğinde Halsted ve Meyer kendi tekniklerini bildirmiş, level 1-2 lenf nodlarının da çıkarılması gerektiğini savunmuştur. Halsted mastektomisi olarak bilinen Radikal Mastektomi (RM) yöntemi, bu dönemin öne çıkan tedavi yöntemi olmuş ve uzun yıllar boyunca meme kanseri tedavisinde önemli bir yer almıştır [14]. 1948 yılına geldiğimizde Patey ve Dyson Modifiye Radikal Mastektomi (MRM) denilen yöntemi öne sürmüştür. Bu yöntemde pektoralis majör kasının korunması amaçlanmıştır. Ancak, yirminci yüzyılın ortalarına gelindiğinde, modern mamografinin icadı, daha küçük ve tespit edilmesi zor meme kanserlerinin tespit edilmesini sağlamış ve tedavi yaklaşımlarında da memenin mümkün olduğunca korunması konusunda önemli bir dönüm noktası olmuştur [15]. Tedavi protokollerinde konservatif yaklaşımların tercih edilmesiyle, radikal girişimlerin yerini meme koruyucu cerrahi gibi minimal invaziv operasyonlar almaya başlamıştır [16].

1970'lerden itibaren, kemoterapi ve hormon terapisi gibi adjuvan tedavi yöntemlerinin meme kanseri tedavisindeki önemi artmıştır. Bu dönemde, özellikle hormon reseptör pozitif meme kanserlerinde, tamoksifen gibi Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) kullanımı ön plana çıkmıştır [17]. Sonraki yıllarda, HER-2/neu pozitif meme kanserlerinin tedavisinde transtuzumab gibi monoklonal antikörlerin kullanımıyla birlikte hedefe yönelik tedavilerin etkinliği kanıtlanmıştır [18].

Genetik ve moleküler profillemenin meme kanseri tedavi stratejilerindeki yerinin giderek artması, hastaya özgü tedavi planlamasının önünü açmıştır. Bu kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları, hasta merkezli onkolojik bakımın gelişiminde kritik bir role sahip olmuştur [19]. Ek olarak, immünoterapinin, özellikle ileri ve tedaviye dirençli meme kanseri

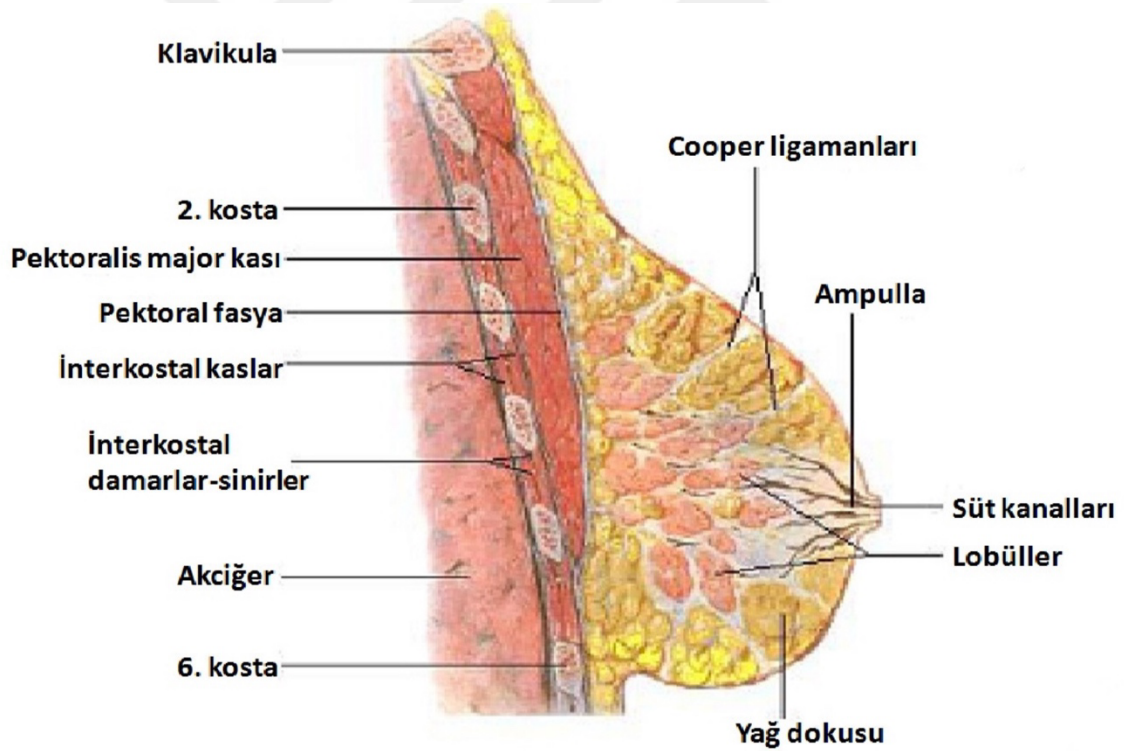
vakalarında geliştirilen inovatif tedavi yaklaşımları arasında yer alması, onkoloji pratiğinde yeni ufuklar açmıştır [20].

Günümüzde, meme kanserinin tedavi prensibinde multidisipliner bir yaklaşım esas alınmaktadır. Neoadjuvan Kemoterapi, cerrahi, radyoterapi, endokrin tedavi ve hedefe yönelik terapilerin bütüncül bir tedavi rejimi çerçevesinde bireyselleştirilerek uygulanması, tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi ve hasta yaşam kalitesinin ve sağ kalımın artırılması amacına yönelik hizmet etmektedir [21].

Son yıllarda, nKT'nin meme kanseri tedavi algoritmasında kendine sağlam bir yer edindiği gözlenmektedir. Bu uygulama, özellikle büyük tümörlerin Meme Koruyucu Cerrahiye (MKC) uygun hale getirilmesi gibi hedefler doğrultusunda, 1980'lerden itibaren yaygınlaşmıştır.

2.2. Meme Anatomisi ve Aksilla

2.2.1. Meme Anatomisi



Şekil 1. Meme Anatomisi [39]

Meme, adipöz doku olarak adlandırılan yağ dokusundan oluşur. Kadın memelerinin her biri 12 ile 20 lobdan oluşur ve bu loblar daha küçük lobüllere ayrılır [22]. Bu lob ve lobüller süt kanalları aracılığıyla birbirine bağlıdır [23]. Meme adipöz dokusu, sinirler, kan

damarları, lenfatik kanallar ve lenf nodları (LN) ağı ile beslenir ve ayrıca fibröz bağ dokusundan oluşur [24]. Parankim içerisinde lobüller arasında uzanım gösteren, cilt ile derin fasya arasında yerleşimli ve destek görevi bulunan Cooper ligamanları denilen bağ dokusu uzantıları mevcuttur [25].

Meme dokusunun büyük bir kısmı, 2. veya 3. kostadan inframammarian kıvrıma kadar yani 6. veya 7. kostaya ve enine olarak medialde sternumun lateral sınırından ön aksiller hatta kadar uzanır [26]. Meme ayrıca, Spence'nin aksiller kuyruğu olarak adlandırılan doku ile ön aksiller katlantı üzerinden laterale doğru uzanır [27]. Memenin posterior yüzeyi pektoralis major, rektus abdominis, eksternal oblik ve serratus anterior kaslarının fasyalarının bir bölümü üzerinde bulunur [28]. Memenin üst dış kadranında diğer kadrana göre doku hacmi çok daha büyüktür [29]. Memenin dışa doğru çıkıntılı konik bir biçimi vardır [30].

Memenin vasküler yapısı, karmaşık bir arteriyel ve venöz ağ tarafından desteklenir [31]. Arteriyel kanlanma, esas olarak internal torasik (internal mamarian) arterin perforan dalları ve lateral torasik arter tarafından sağlanır [32]. İnternal torasik arter, göğüs duvarının iç kısmından memeye doğru ilerlerken, lateral torasik arter, aksiller bölgeden meme dokusuna kan taşır [33]. Bu kanlanma mekanizması, memenin fonksiyonel ve yapısal bütünlüğü için hayati önem taşır [34]. Venöz drenaj sistemi, aksiller, internal torasik ve interkostal venler aracılığıyla gerçekleşir [35]. Aksiller ven, memenin venöz kanının büyük bir kısmını toplarken, internal torasik ve interkostal venler daha küçük kan akışlarını yönetir.

Memenin sinirsel innervasyonu, ikinci ile altıncı interkostal sinirler aracılığıyla sağlanır ve bu sinirler hem duyuşal hem de sempatik lifler içerir. Bu sinirler, ağrı, dokunma ve sıcaklık gibi duyuşal uyarıları beyne ileterek meme dokusunun duyarlılığını sağlar [38]. Aynı zamanda, sempatik lifler vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonu kontrol ederek meme dokusunun kan akışını düzenler [36].

Lenfatik sistem açısından meme, yüzeysel ve derin olmak üzere iki ana lenfatik ağı sahiptir. Yüzeysel lenfatikler, deri altında bulunurken, derin lenfatikler meme dokusunun daha iç kısımlarında yer alır [37]. Lenfatik drenajın büyük bir kısmı aksiller lenf düğümlerine yönelirken, bir miktar drenaj infra/supraklaviküler ve internal mamarian lenf düğümlerine de gerçekleşir. Bu lenfatik drenaj, meme kanseri gibi durumlarda kanser hücrelerinin yayılma potansiyelini anlamada kritik öneme sahiptir.

Memenin gelişimi ve işlevi, östrojen, progesteron, prolaktin ve oksitosin gibi bir dizi hormonun etkisi altındadır. Östrojen, süt kanallarının gelişimini teşvik ederken, progesteron alveoller olarak bilinen sekretuar hücrelerin gelişimini destekler. Prolaktin ve oksitosin ise süt üretimi ve salınımında önemli roller oynar [38]. Arteriyel ve venöz kan akışı, sinirsel

innervasyon ve lenfatik drenajın bütünleşik çalışması, memenin sağlıklı işlevini destekler ve hastalıkların anlaşılmasında temel oluşturur.

2.2.2. Aksilla

Aksilla, koltuk altı bölgesi olarak bilinen, üst ekstremité ile göğüs duvarı arasındaki geçiş bölgesidir. Bu alan, önemli damarların, sinirlerin ve lenf düğümlerinin yer aldığı hayati bir anatomik bölgedir [40]. Aksillanın sınırları, üç ana duvar tarafından belirlenir: anterior, posterior ve medial. Bu duvarlar, aksillanın içerdiği yapıları korur ve destekler [41]. Anterior duvar, pektoralis major ve pektoralis minor kasları tarafından oluşturulur ve bu kaslar, göğsün ön yüzeyinde yer alır [42]. Posterior duvarı, subskapularis, latissimus dorsi ve teres major kasları oluşturur. Bu kaslar, sırtın alt kısmında yer alır ve omuz hareketlerine katkıda bulunurlar [43]. Medial duvar, toraksın lateral yüzeyleri ve bu yüzeyleri örten interkostal kaslar tarafından oluşturulur [44]. Aksilla içerisinde, brakial pleksus ve onun dalları, aksiller arter ve aksiller ven bulunur. Lenfatik sistem açısından, aksilla özellikle meme kanseri kontekstinde büyük önem taşır. Meme dokusundan gelen lenfatik drenaj büyük ölçüde aksiller lenf düğümlerine doğru gerçekleşir. Bu nedenle, aksiller lenf düğümleri, meme kanserinin yayılma potansiyeli açısından önemli bir gösterge olarak kabul edilir [45].

2.3. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi, Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en sık rastlanan kanser türüdür ve yüksek mortalite oranlarıyla önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturur. Momenimovahed ve Salehiniya'nın 2019 yılında yaptıkları geniş çaplı bir gözden geçirme çalışması, meme kanseri insidansının etnik ve coğrafi farklılıklara bağlı olarak değişiklik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışma, gelişmiş ülkelerde daha yüksek insidans oranlarına karşın, az gelişmiş ülkelerde mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu belirtmektedir, bu da erken teşhis ve tedavi imkanlarının global olarak eşit dağılmadığını göstermektedir [46].

Iacoviello ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan bir başka çalışma, meme kanserinin, sadece hormonlar ve üreme faktörleriyle değil, aynı zamanda yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle de ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. Bu çalışma, meme kanseri ve diğer kronik dejeneratif hastalıklar arasında ortak risk faktörleri ve patojenik mekanizmaların bulunduğunu, bu durumun "common soil" hipotezini desteklediğini belirtmektedir [47].

Meme kanseri etiyolojisi, genetik predispozisyon, hormonal faktörler, yaşam tarzı ve çevresel etkenler gibi çeşitli faktörlerin karmaşık bir etkileşimi sonucunda ortaya çıkar. Coughlin tarafından 2019 yılında yapılan çalışma, genetik faktörlerin meme kanseri riskinde

önemli bir rol oynadığını belirtirken, özellikle BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonların bu riski önemli ölçüde artırdığını vurgulamaktadır. Ayrıca, bu çalışma hormonal dengenin ve yaşam tarzı faktörlerinin de meme kanseri gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir [48].

Pavlova ve arkadaşlarının 2023 yılında meme kanseri etiyopatogenezi üzerine yaptıkları çalışma, risk faktörleri ve genetik bozukluklar arasındaki etkileşimin, kanser oluşumunu etkileyen çeşitli sinyal yollarının aktivasyonu veya inaktivasyonuna yol açabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışma, meme kanseri riskinde kalıtsal bileşenlerin etkisinin yaklaşık %40 oranında olduğunu ve çeşitli moleküler alt tipler arasında farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu alt tipler, reseptör durumu ve klinik seyre göre farklılık göstermesinin yanı sıra tedavi yaklaşımlarını da etkiler [49].

2.3.2. Risk Faktörleri

2.3.2.1. Demografik Özellikler

Cinsiyet, meme kanseri için en önemli risk faktörüdür; çünkü meme kanseri büyük çoğunluğu kadınlarda görülür. Her ne kadar meme kanseri erkeklerde de görülüyor olsa bile, bu oran kadınlardaki görülmek sıklığının %1'inden daha azdır.

Yaş, meme kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve araştırmalar, tüm kanser türlerinde olduğu gibi, meme kanserinin de yaşla birlikte görülme sıklığında artış olduğunu göstermektedir.

Etnik köken ve ırk da meme kanseri riskini etkileyebilir; örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalarda, meme kanserinin beyaz kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir, ancak siyah kadınlarda daha ileri yaşlarda görülmektedir [50].

2.3.2.2. Reprodüktif Öykü

Menstrüel siklus sayısını ve dolayısıyla östrojene maruziyeti artıran durumlar, örneğin erken menarş, nulliparite ve geç menopoza, meme kanseri riskini artırır. Tam tersi, toplam menstrüel siklus sayısını düşüren egzersiz ve uzun laktasyon dönemleri, meme kanseri riskinde azalmaya neden olur. Doğum yapmanın meme epitelindeki farklılaşmalar meme kanserine karşı koruyucu etkiler sunar. İlk canlı doğumun ileri yaşlarda yapılması, bu koruyucu etkinin daha geç dönemlerde gerçekleşmesine ve meme kanseri riskinde artışa neden olur [51].

2.3.2.3. Ailesel/Genetik Faktörler

Meme kanseri riskinde ailesel yatkınlık, ilk olarak Paul Broca tarafından eşinin ailesinde dört nesilde, 24 kadının 10'unda meme kanserinin ortaya çıkışı sonrası ileri sürülmüştür [52]. Ailesel meme kanseri vakaları, özellikle birinci derece akrabalarda meme kanseri olan bireylerde riski iki kat artırır. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları, herediter meme

kanserlerinin en yaygın sebepleri arasında yer alır ve bu genetik predispozisyonlar, meme kanseri riskini önemli ölçüde artırır [53].

2.3.2.4. Çevresel Faktörler

Alkol ve sigara kullanımı, meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Alkol tüketiminin artmasıyla, serumdaki östrodiol düzeyi artar ve bu da östrojene maruziyeti ve dolayısıyla meme kanseri riskini artırır [54]. Göğüs ön duvarına radyasyon maruziyeti, özellikle genç yaşlarda uygulandığında, meme kanseri riskini artırır. Yüksek yağ içeriğine sahip diyetler de serumdaki östrojen türevlerinin artmasına ve meme kanseri gelişim riskinin artmasına neden olur.

2.3.2.5. Diğer Faktörler

Daha önce meme kanseri geçirmiş kadınların diğer memesinde de kanser gelişme olasılığının arttığı gözlenmiştir. Benign meme hastalıklarının bazı tipleri, özellikle atipik duktal ve lobüler hiperplazi, meme kanseri riskinde artışa neden olan lezyonlardır. Dens meme dokusu ve vücut kitle indeksi (VKİ) de meme kanseri riskini etkileyen faktörler arasındadır. Özellikle postmenopozal kadınlarda, obezitenin östrojeni ve dolayısıyla östrojenin neoplazmı uyarıcı etkisini arttırdığı gözlemlenmiştir [55].

2.4. Meme Kanseri Riskin Değerlendirilmesi ve Yönetimi

Meme kanseri gelişiminde etkili çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Bu faktörlerin anlaşılması hastalığın önlenmesi ve erken teşhisinde hayati öneme sahiptir. Tarihsel süreç içerisinde risk faktörlerinin meme kanseri gelişimini öngörmedeki öneminin anlaşılmasıyla birçok risk değerlendirme modelleri oluşturulmuştur. 1970'lerde Dr. Mitchell Gail ve arkadaşları tarafından geliştirilen Gail Modeli de bunlardan biri olup günümüzde sıkça kullanılan bir araçtır. Bu model, bir kadının yaşı, menarş yaşı, benign meme hastalığı öyküsü, meme biyopsisi sayısı, ilk canlı doğum yaşı ve birinci derece akrabalarında meme kanseri tanısı gibi faktörleri dikkate alarak kişiye özgü kümülatif bir risk tahmininde bulunur. [56] Gail modeli gibi risk değerlendirme modelleri, bireysel risk profillerinin belirlenmesinde ve özelleştirilmiş tarama stratejilerinin geliştirilmesinde kritik rol oynamaktadır.

GAİL MODELİ	
DEĞİŞKEN	RÖLATİF RİSK
Menarş Yaşı (yıl)	
≥14	1.00
12-13	1.10
<12	1.21
Biyopsi Sayısı/Selim Meme Hastalığı Hikayesi, yaş <50	
0	1.00
1	1.70
≥2	2.88
Biyopsi Sayısı/Selim Meme Hastalığı Hikayesi, yaş ≥50	
0	1.02
1	1.27
≥2	1.62
İlk Canlı Doğum Yaşı (yıl)	
<20 yaş	
Meme Kanserli Birinci Derece Akraba Sayısı	
0	1.00
1	2.61
≥2	6.80
20-24 yaş	
Meme Kanserli Birinci Derece Akraba Sayısı	
0	1.24
1	2.68
≥2	5.78
25-29 yaş	
Meme Kanserli Birinci Derece Akraba Sayısı	
0	1.55
1	2.76
≥2	4.91
≥30 yaş	
Meme Kanserli Birinci Derece Akraba Sayısı	
0	1.93
1	2.83
≥2	4.17

Tablo 1. Gail Modeli [57].

Gail Modeli, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki popülasyonlar üzerinde geniş çapta test edilmiş ve validasyonu yapılmıştır. Ancak, Asya popülasyonları gibi farklı etnik gruplarda modelin uygulanabilirliği üzerine yapılan çalışmalar, modelin performansının coğrafi ve etnik çeşitlilik göz önünde bulundurulduğunda değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymuştur. Solikhah ve Nurdjannah tarafından yapılan bir sistemik inceleme, Gail Modelinin Asyalı kadınlar üzerindeki performansını değerlendirmiştir. Bu çalışma, Gail modelinin Asya ülkelerinde meme kanseri riskini tahmin etmede yeterince güçlü olmadığını göstermiştir [58]. Bununla birlikte, McCarthy ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışma, Gail Modeli dahil olmak üzere birkaç meme kanseri risk değerlendirme modelinin, büyük bir tarama popülasyonunda öngörücü doğruluğunu değerlendirmiştir. Araştırma, mevcut risk tahmin modellerinin benzer, orta düzeyde öngörücü doğruluğa ve iyi kalibrasyona sahip olduğunu doğrulamıştır [59]. Gail Modelinin yanı sıra, aile hikayesi hakkında daha fazla bilgi sunan Claus modeli gibi diğer risk değerlendirme modelleri de geliştirilmiştir. Ancak, Gail ve Claus modelleri BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları, diyet, oral kontraseptif kullanımı, laktasyon ve radyasyon öyküsü gibi bazı risk faktörlerini içermemektedir. Bu eksiklikler, modelin bireysel risk profillerini tam olarak yansıtmadığı anlamına gelebilir. [60]

Meme kanseri riskini değerlendirmede, bir risk modeli kullanıldığında, elde edilen sonuçlar, hastanın genel sağlık durumu, komorbidite durumu ve kişiye özgü diğer risk faktörleri de dikkate alınarak ayrıntılı bir şekilde tartışılmalıdır. Elde edilen sonuçlara göre, kişiye özel risk yönetimi planlanmalı ve gerektiğinde risk azaltıcı müdahalelerde bulunulmalıdır.

Kadının sahip olduğu meme kanseri riski, mamografiye (MMG) hangi yaşta başlanacağı, manyetik rezonans görüntülemenin taramaya dahil edilip edilmeyeceği, meme kanserinin önlenmesinde östrojen reseptör modülatörleri ile aromataz inhibitörlerinin kullanılıp kullanılmayacağı, risk azaltıcı cerrahinin gerekli olup olmadığı ve postmenopozal hormon replasman tedavisinin ne zaman başlayacağı gibi önemli tıbbi kararlar alınmasına yol açabilir.

Bu bağlamda, risk değerlendirme modellerinin sürekli olarak güncellenmesi ve iyileştirilmesi, meme kanseri riskinin daha doğru bir şekilde tahmin edilmesine ve buna yönelik önleme stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanır. Örneğin, Nickson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, Gail Modeli'nin Avustralya'daki bir tarama popülasyonunda validasyonunu gerçekleştirmiştir. Araştırmacılar, modelin bu popülasyonda gelecekteki invaziv meme kanseri riskini etkili bir şekilde sınıflandırabildiğini bulmuşlardır. Bu tür çalışmalar, risk değerlendirme araçlarının farklı popülasyonlarda nasıl performans

gösterdiğini anlamamıza yardımcı olur ve daha kişiselleştirilmiş, risk tabanlı tarama stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanır [61].

Ek olarak, Gail Modeli ve benzeri risk değerlendirme araçlarının sadece klinik ve demografik faktörleri değil, aynı zamanda genetik bilgileri ve yaşam tarzı faktörlerini de içerecek şekilde genişletilmesi, risk tahminlerinin doğruluğunu artırabilir. Örneğin, polijenik risk skorlarının kullanımı, bireyin genetik yatkınlığının daha iyi anlaşılmasına ve risk değerlendirmesinin daha da kişiselleştirilmesine olanak tanır. Böyle bir yaklaşım, meme kanseri taraması ve önleme stratejilerinin daha etkin bir şekilde uygulanmasına katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak, meme kanseri risk değerlendirme modellerinin sürekli geliştirilmesi ve çeşitlendirilmesi, bu alandaki araştırmaların ve uygulamaların önemli bir yönünü oluşturmaktadır. Gail Modeli ve benzeri araçlar, meme kanseri riskinin değerlendirilmesinde önemli birer kaynak olmaya devam etmekle birlikte, bu modellerin farklı popülasyonlara ve bireysel risk profillerine uygun hale getirilmesi gerekmektedir. Bu süreçte, genetik bilgilerin ve yaşam tarzı faktörlerinin entegrasyonu, risk değerlendirme ve yönetiminde önemli bir ilerleme sağlayabilir.

2.5. Meme Kanseri Tarama ve Korunma

Meme kanseri, kadınlar arasında en yaygın kanser türlerinden biridir ve erken teşhis, tedavi seçeneklerini genişletirken yaşam kalitesini ve sağ kalım oranlarını artırabilir. Bu nedenle, tarama ve korunma stratejileri, meme kanseri yönetiminde hayati önem taşımaktadır.

Erken tespit, meme kanseriyle mücadelede en etkili yöntemlerden biridir. Düzenli mamografik taramalar, 50 yaş ve üzeri kadınlarda meme kanseri mortalitesini %25 oranında azaltabilir. Günümüzde, yaş gruplarına göre tarama sıklığı konusunda farklı öneriler olsa da genel kanı, 40 yaşından itibaren yıllık mamografi yapılması ve ek olarak bir sağlık profesyoneli tarafından yıllık meme muayenesi yapılması şeklindedir [62].

Korunma ve risk azaltıcı tedaviler, kanseri önleme, sağ kalımı ve yaşam kalitesini artırma amacını taşır. Yaşam tarzı değişiklikleri, çevresel faktörlerle temasın azaltılması, kimyasal korunma ve hedef organın ortadan kaldırılması gibi yaklaşımlar bu kapsamda değerlendirilir. Örneğin, tamoksifen ve raloksifen gibi SERMs 'in, sağlıklı kadınlarda meme kanseri insidansını azaltabilir. Aromataz inhibitörleri, postmenopozal kadınlarda adjuvan tedavi olarak kullanıldığında, tamoksifene göre kontralateral meme kanseri insidansını azaltmada daha etkilidir [63].

Yüksek risk altındaki kadınlar için daha yoğun tarama ve önleyici stratejiler önerilmektedir. BRCA mutasyon taşıyıcıları ve genç yaşta göğüs bölgesine radyasyon tedavisi almış kadınlar gibi yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski %20-25'ten fazla olanlarda, mamografi ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de tarama programına dahil edilmelidir [64]. Profilaktik mastektominin hem BRCA1 hem de BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında oldukça etkili olduğu sonucuna varılmıştır [65].

Meme kanseri taraması ve korunması, bireyselleştirilmiş risk değerlendirmelerine dayalı olarak uygulanmalıdır. Yeni tarama teknolojileri ve genetik testler, risk altındaki kadınların daha etkin bir şekilde belirlenmesini sağlayarak, erken teşhis ve özelleştirilmiş önleyici tedaviler için yeni kapılar açmaktadır. Bu stratejilerin uygulanması, meme kanseriyle mücadelede önemli bir adım olacaktır.

2.6. Meme Kanserinin Sınıflandırılması

2.6.1. Meme Kanserisi Histopatolojisi

Meme kanserleri, büyük oranda adenokarsinomlar tarafından oluşturulan hastalıklardır. Histopatolojik olarak yapılan çalışmalar, kanserin terminal dukto-lobüler ünitelerden geliştiğini ortaya koymaktadır. Kanserler genelde in-situ veya non-invaziv karsinomlar ve invaziv karsinomlar olmak üzere iki ana gruba ayrılır [66].

2.6.2. İn Situ veya Non-invaziv Meme Kanserleri

İn situ karsinomlar, kanser hücrelerinin duktus ve lobüllere sınırlı kaldığı ve bazal membranı aşmadığı durumları ifade eder. Zaman içinde bazal membranı aşarak invaziv kanserlere dönüşebilirler [67].

2.6.2.1. Lobüler Karsinoma İn Situ (LCİS)

LCİS, kadın memesinde gelişen ve yüksek ER pozitifliği gösteren, yavaş büyüyen, düşük nükleer gradeli lezyonlar olarak tarif edilir. LCİS, genellikle bilateral kabul edilir ve sıklıkla mikrokalsifikasyon içeren meme dokusunda izlenir [68].

2.6.2.2. Duktal Karsinoma İn Situ (DCİS)

DCİS, malign epitelyal hücrelerin meme duktuslarının sınırları içinde kalacak şekilde (bazal membranı geçmeden) çoğalmasındır. Morfolojisine bağlı olarak papiller, kribriform, solid ve komedo gibi alt gruplara ayrılır. Tanı, genellikle mamografik incelemelerde karşımıza çıkan kalsifikasyon odaklarından alınan biyopsiler ile konur [69].

2.6.3. İnvaziv Meme Kanseri

İnvaziv karsinomlar, kanser hücrelerinin bazal membranı aşarak stromaya invazyon gösterdiği durumları ifade eder. Bu türler, morfolojik olarak birbirinden farklı fenotipik özellikler gösterir ve özel adlandırılmış meme kanseri tiplerini içerebilir [70].

2.6.3.1. İnvaziv Duktal Karsinom (İDC)

İDC, en sık görülen meme kanseri türüdür ve tüm meme kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Bu tür, belirgin bir histolojik özelliğe sahip olmayan heterojen bir gruptur ve genellikle duktuslarda başlar. İDC'nin farklı alt türleri vardır ve tedavi, hastalığın evresine ve tümörün özelliklerine göre değişiklik gösterir.

2.6.3.2. İnvaziv Lobüler Karsinom (İLC)

İLC, tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturur ve genellikle meme lobüllerinden başlar. İLC, sıklıkla hormon reseptörü pozitif olup, genellikle multifokal ve bilateral olma eğilimindedir.

2.6.3.3. Meme Başının Paget Hastalığı

Paget hastalığı, genellikle DCİS veya invaziv duktal karsinom ile ilişkilendirilen ve meme başında egzamatöz değişikliklere yol açan nadir bir meme kanseri türüdür. Bu durum, meme başının ve areolanın kızarıklık, kabuklanma ve ülser olması ile karakterizedir.

2.6.3.4. Medüller Karsinom

Medüller karsinom, tüm meme kanserlerinin %3-5'ini oluşturur. Genellikle iyi sınırlı, lenfositik infiltrasyon ile karakterize edilir ve genellikle genetik faktörlerle ilişkilidir.

2.6.3.5. Müsinöz Karsinom

Müsinöz karsinom, müsin üreten kanser hücreleriyle karakterize edilir ve meme kanserlerinin %2'sinden daha azını oluşturur. Bu tür genellikle yaşlı hastalarda görülür ve genellikle iyi bir prognoza sahiptir.

2.6.3.6. Tübüler Karsinom

Tübüler karsinom, tüp şeklinde hücrelerin oluşturduğu nadir bir meme kanseri türüdür ve meme kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturur. Bu tür genellikle iyi huyludur ve iyi bir prognoza sahiptir.

2.6.3.7. Papiller Karsinom

Papiller karsinom, papillaların (küçük, meme kanallarında büyüyen salkımlar) varlığı ile karakterize edilen nadir bir türdür ve genellikle yaşlı hastalarda görülür. Bu tür genellikle iyi huyludur ve iyi bir prognoza sahiptir.

2.6.4. Moleküler Sınıflama

Moleküler sınıflama, kanserlerin hücresel düzeydeki etki mekanizmalarını ve reseptör ilişkilerini inceler kanser tiplerinin biyolojik ve klinik davranışlarını daha iyi anlamamıza yardımcı olur.

Meme kanserleri, Luminal A, Luminal B, HER2/neu tipi ve Triple Negatif (Bazal) Tip gibi içerdikleri reseptör türlerine göre dört gruba sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamalar, tedavi seçimlerine rehberlik etmek ve prognozu belirlemek için kullanılır [71].

Luminal A: ER ve PR pozitif, HER2/neu negatif. Bu grup meme kanserlerinin en yaygın formudur ve genellikle iyi bir prognoza sahiptir.

Luminal B: ER ve PR pozitif, HER2/neu pozitif. Bu tümörler, Luminal A'ya göre daha yüksek bir proliferasyon hızına sahip ve genellikle daha agresiftir.

HER2 Pozitif: ER ve PR negatif, HER2/neu pozitif. Bu tümörler, agresif bir seyir gösterir ve HER2 hedefli terapilere yanıt verir.

Triple Negatif/Bazal Tip: ER, PR ve HER2/neu negatif. Genellikle agresif seyirlidir ve genç kadınlarda daha sık görülür.

Luminal A tipi, genellikle hormonoterapiye iyi yanıt verir ve iyi bir prognoza sahipken; Luminal B, yüksek grade ve proliferasyon indeksi ile daha agresif seyreden tümörlerdir. HER2/neu pozitif tümörler kötü prognozlu olup agresif tedavi gerektirir. Triple Negatif tümörler, genellikle genç yaşta görülür ve agresif seyreden, tedaviye zor yanıt veren tümörlerdir [72].

Modern histopatoloji ve moleküler patoloji yöntemlerinin birleştirilmesi, meme kanserinin anlaşılması ve yönetiminde devrim yaratmıştır. Moleküler sınıflama, tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde ve kişiselleştirilmiş kanser tedavisinin uygulanmasında önemli bir role sahiptir [73].

2.7. Meme Kanseri Tanısı

2.7.1. Anamnez

Meme kanseri tanı ve tedavisinde anamnez, hastanın klinik değerlendirilmesinde önemli bir adım oluşturur. İyi bir anamnez, doğru tanının konmasına ve uygun tedavi planının yapılmasına imkân tanır. Bu nedenle, meme kanserinde anamnez alımı detaylı ve dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

Meme kanseri şüphesinde ilk olarak hastanın başvuru şikâyeti detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır [74]. En yaygın başvuru nedenleri arasında memede palpabl kitle, memede asimetri veya büyüme, meme başında çekinti veya akıntı, meme cildinde ülserasyon veya

lezyonlar ve aksiller bölgede kitle bulunabilir [75]. Kitlenin ne zaman ve nasıl fark edildiği, zamanla büyüüp büyümediği, menstrüel siklusun foliküler fazında değişiklik gösterip göstermediği gibi bilgiler edinilmelidir. Malign kitleler zamanla büyürken, benign lezyonlar belirli dönemlerde küçülebilir [76]. Ağrının varlığı, yerleşimi, süresi, şiddeti, menstrüel siklusla ilişkisi ve aktivite ile değişimi gibi özellikleri sorgulanmalıdır. Meme başı akıntısının tek veya çift taraflı olması, rengi, sıklığı ve miktarı gibi detaylar önemlidir. Patolojik meme başı akıntıları genellikle tek taraflı ve spontandır.

Hastanın menarş yaşı, menopoz durumu, ilk doğum yaşı, gebelik sayısı, emzirme süresi, oral kontraseptif ve hormon replasman terapisi kullanımı, alkol ve sigara kullanımı, önceki meme biyopsileri ve sonuçları gibi bilgiler edinilmelidir. Ayrıca, ailede meme kanseri öyküsü olup olmadığı, varsa tanı yaşları gibi ayrıntılar detaylıca incelenmelidir. [77]. Pre-menopozal kadınlarda son adet tarihi, menstrüasyon düzeni gibi reproduktif sağlık bilgileri özellikle sorgulanmalıdır. Kişisel sağlık geçmişi ve aile öyküsünde her türlü kanser vakası, özellikle meme kanseri varsa detaylı bir şekilde incelenmelidir. Hastanın yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi ve maruz kaldığı çevresel faktörler de meme kanseri riskini etkileyebileceğinden önemlidir.

2.7.2. Fizik Muayene

Meme kanseri taraması ve erken teşhisinde kendi kendine meme muayenesi (KKMM) ve klinik meme muayenesi (KMM) önemli yöntemlerdir. Bu iki yöntem, erken teşhiste kritik rol oynamakla birlikte, her birinin uygulanış biçimi, avantajları ve sınırlılıkları farklılık göstermektedir.

2.7.2.1. Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM)

KKMM, kadınların kendi kendilerine yapabilecekleri, maliyetsiz ve kolay bir yöntemdir. Bu yöntem, özellikle tarama yöntemlerine erişimin zor olduğu gelişmekte olan ülkelerde meme kanseri farkındalığını artırmada önemli bir role sahiptir. KKMM gözlem ve elle muayene olmak üzere iki aşamada gerçekleştirilir. Gözle değerlendirme, ayna karşısında farklı pozisyonlarda yapılarak memelerdeki herhangi bir asimetri, şişlik, renk değişikliği gibi anormallikler kontrol edilir. Elle değerlendirme ise, memenin ve koltuk altının dairesel, dikey veya merkezden dışa doğru taranması şeklinde uygulanır [78].

KKMM, meme kanseri farkındalığını artırmak için önemlidir ve 20 yaşından itibaren kadınlar tarafından düzenli olarak yapılmalıdır. KKMM, pre-menopozal kadınlarda her ay adet bitiminden sonraki ilk hafta, post-menopozal kadınlarda ise her ayın aynı gününde gerçekleştirilmelidir [79].

2.7.2.2. Klinik Meme Muayenesi (KMM)

KMM, sağlık profesyonelleri tarafından yapılan ve meme kanserinin tanı ve taramasında kullanılan bir yöntemdir. Bu muayene, inspeksiyon, aksiller palpasyon ve memenin palpasyonu olmak üzere üç aşamadan oluşur. Menopoz öncesi kadınlarda, menstruasyondan sonraki hafta fizik muayene için en uygun zaman dilimidir. Muayene sırasında, memenin her iki tarafının simetrisi, ciltteki değişiklikler, retraksiyonlar ve ödem gibi bulgular dikkatlice incelenir [80].

KMM, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde meme kanserinin tanı ve taramasında önemli bir yer tutar. Sağlık profesyonelleri tarafından yapılan bu muayene, meme kanserinin erken teşhisinde kritik bir role sahiptir (81).

2.7.3. Görüntüleme

2.7.3.1. Mamografi (MMG)

Mamografi, meme kanseri tespitinde altın standart olarak kabul edilir. Breast Cancer Detection Demonstration Project verilerine göre, meme kanseri vakalarının büyük bir çoğunluğu mamografi ile saptanabilir.

MMG hem tarama hem de tanısall amaçlar için kullanılan bir yöntemdir ve düşük doz X-ışını kullanır. Raporlamasında ise Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) sistemi kullanılmaktadır [82]

Mamografi filmi yorumlanırken meme dört farklı tipten birine yerleştirilir [85]. Bunlar;

Tip 1: Tama yakın yağ replasmanı gösteren meme

Tip 2: Dağınık fibroglandüler doku

Tip 3: Heterojen dens meme

Tip 4: Dens meme

Raporların düzenlendiği kategoriler ise radyologlar ile cerrahlar arasında ortak bir dil olması amacıyla BI-RADS sistemine göre oluşturulmuştur [86]

- BI-RADS 0: Ek inceleme ya da daha önceki filmler gerekmektedir.
- BI-RADS 1: Negatif. Malignite olasılığı %0 olarak kabul edilmektedir.

Yıllık mamografi takibi önerilir.

- BI-RADS 2: Benign bulgular. Malignite olasılığı %0 olarak kabul edilmektedir. Yıllık mamografi takibi önerilir.

- BI-RADS 3: Yüksek olasılıkla benign bulgular. Malignite olasılığı %2'den azdır. 6 ay aralıkla takip önerilir.
- BI-RADS 4: Düşük malignite olasılıklı bulgular. Biyopsi gerekmektedir. BI- RADS 4 lezyonların malign olma riski %5-%95 arasında değişmektedir. Verilen risk aralığı oldukça geniş olduğundan, bu kategori alt gruplara ayrılmaktadır.
 - 4a: Malignite şüphesi düşük lezyonlar. Biyopsi benign gelirse beklenen ile uyumlu olarak kabul edilmekte ve 6 ay aralıklarla takip önerilmektedir.
 - 4b: Arada kalınan şüpheli lezyonlar. Patolojik tanının benign gelmesi halinde takip ya da eksizyonel biyopsi önerilmektedir.
 - 4c: Orta derecede şüpheli lezyonlar. Biyopsi sonucunda malign gelme olasılığı yüksektir ancak sonuç benign gelirse biyopsi tekrarı ya da eksizyonel biyopsi düşünülmelidir.
- BI-RADS 5: Büyük olasılıkla (%95 oranında) malign lezyonlar. Cerrahi öncesibiyopsi ile tanı kesinleştirilmelidir.
- BI-RADS 6: Biyopsi ile kesin tanı almış malign patoloji.

2.7.3.2. Ultrasonografi (USG)

USG, mamografi tarafından tespit edilen kitlelerin solid veya kistik olup olmadığını belirlemek ve bunun ayrımını yapmak amacıyla mamografinin tamamlayıcısı olarak kullanılır [83,84]. Girişimsel işlemlere rehberlik etmesinin yanı sıra, memede apse, mastit gibi inflamatuvar durumların değerlendirilmesinde de önemlidir [85]. USG'nin en büyük avantajlarından biri, radyasyon içermemesidir bunun yanı sıra dezavantajı ise yapan kişinin tecrübesine bağlı olması ve küçük lezyonları değerlendirmede yetersiz olmasıdır.

2.7.3.3. Meme MRG

Meme MRG, yüksek duyarlılığı sağladığı için özellikle yüksek risk altındaki hastaların takibinde ve cerrahi öncesi hastalığın yayılımının değerlendirilmesinde tercih edilir [86]. Radyasyon içermeyen bu yöntem, neoadjuvan kemoterapi sonrası yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılır ve tedavi planlamasında kritik bir rol oynar [87].

2.7.3.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT)

PET-BT, 3 boyutlu görüntüleme sağlar ve özellikle kanser hücrelerinin yüksek glukoz tüketimini kullanır. PET-BT, meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin tespiti, evrelemesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Özellikle MRG gibi PET-BT de neoadjuvan kemoterapi sonrası yanıtı değerlendirmek için oldukça sık kullanılır. Lezyonun

metabolik olarak değerlendirilmesini sağladığından yanıt değerlendirmede diğer görüntüleme tekniklerine üstünlük sağlar [88].

2.7.4. Biyopsi

Meme kanserinin kesin tanısı için biyopsi gereklidir. Palpabl ve nonpalpabl lezyonların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler arasında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tru-cut (kalın iğne) biyopsisi, vakum yardımcı biyopsi ve cerrahi biyopsi (insizyonel ve eksizyonel) yer alır. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), aksiller lenf nodlarının durumunun değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir ve aksiller diseksiyonun yerini alarak hastaların yaşam kalitesini artırabilir. Klinik pratikte biyopsi istenen hastalar, BI-RADS kategori 4 ve üzeri olan, palpabl kitlesi mevcut olan, mamografi, MRG ve ultrasonda lezyon saptanan hastalardır.

Meme kanseri tanı ve takibinde kullanılan görüntüleme yöntemleri ve biyopsi teknikleri, hastalığın erken saptanmasını ve buna yönelik etkili tedavi stratejilerinin belirlenmesini sağlar. Her bir görüntüleme yöntemi ve biyopsi tekniğinin avantajları ve sınırlılıkları dikkate alınarak, hastaya en uygun tanı ve tedavi planı oluşturulmalıdır.

2.8. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Erken tanı, meme kanseri tedavisinde başarının anahtarıdır. Ulusal tarama programları, bu erken tanı için kritik bir öneme sahiptir, çünkü kanseri semptomlar ortaya çıkmadan önce tespit edebilirler [89]. Bu programlar ayrıca, toplumda meme kanseri konusunda artan bir farkındalık yaratır, böylece kadınlar semptomları daha erken tanıyabilir ve doktora daha erken başvurabilirler. Ancak, tarama programlarının etkinliği, katılım oranları ve erişilebilirlik gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle, bu programların sürekli olarak iyileştirilmesi ve halka açık şekilde teşvik edilmesi gerekmektedir.

Meme kanseri tedavisinde, neoadjuvan ve adjuvan tedaviler önemli bir yer tutar. Neoadjuvan tedavi, genellikle tümörü küçültmek ve ameliyatı daha az invaziv hale getirmek için kullanılır. Bu, bazı hastaların meme koruyucu cerrahiye uygun hale gelmesini de sağlar [90]. Adjuvan tedavi ise, hastalığın nüksetme riskini azaltmak için uygulanır. Bu tedavilerin her ikisi de kanserin yayılma riskini azaltmada ve hastanın sağkalım oranlarını artırmada etkili olmuştur. Ancak, her iki tedavi türü de ciddi yan etkilere neden olabilir, bu nedenle tedavi kararları dikkatlice verilmelidir. Hastanın yaşam kalitesini korumak ve gereksiz toksisiteye maruz kalmalarını önlemek, tedavi planlamasında anahtar bir faktördür.

Meme kanseri tedavisinde, hastaların hangi tedaviden fayda göreceğini belirlemek için prognostik ve prediktif faktörler kullanılır. Prognostik faktörler, hastalığın doğal seyrini ve tedaviden bağımsız sonuçları tahmin etmede yardımcı olur. Örneğin, tümörün evresi ve

boyutu gibi faktörler, hastalığın prognozunu tahmin etmede kullanılır. Prediktif faktörler ise, belirli bir tedaviye verilen yanıtı tahmin etmekte kullanılır ve bu da tedavi seçeneklerinin kişiselleştirilmesine olanak tanır. Örneğin, HER2/neu ekspresyonu veya hormon reseptör durumu gibi faktörler, belirli ilaçlara yanıtı ön görmede kullanılabilir. Bu faktörlerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, gereksiz yan etkileri önlemek ve tedavi başarısını artırmak için kritik öneme sahiptir.

Tümöre bağımlı faktörler arasında tümörün evresi, boyutu, lenf nodlarına yayılımı, lenfovasküler invazyon, tümörün derecesi, hormon reseptör durumu, HER2/neu ekspresyonu ve intraduktal komponentin varlığı yer alır. İleri evre kanserler, genellikle daha kötü bir prognoza sahipken, erken evre kanserler daha iyi bir tedavi sonucu sunar. Tümör boyutu da önemli bir faktördür; daha büyük tümörler genellikle daha agresif davranır ve daha kötü bir prognoza sahiptir. Lenf nodlarına yayılımının varlığı ve derecesi de kanserin vücutta ne kadar yayıldığını ve tedaviye nasıl yanıt vereceğini gösteren önemli bir göstergedir. Hastaya bağımlı faktörler ise hastanın yaşı, ailede kanser öyküsü, kişisel meme hastalığı geçmişi, menopozal durumu, önceki kemoterapi ve radyoterapi deneyimleri ve immün sisteminin durumu gibi özellikleri içerir. Meme kanserinin prognozunu etkileyen en önemli faktörler, tümörün evresi, boyutu ve lenf nodlarına yayılımıdır [91].

Bu faktörlerin hepsi, hastanın tedavi planını ve takip stratejisini belirlemede dikkate alınmalıdır. Meme kanseri, küresel bir sağlık sorunudur ve erken tanı ile etkili tedavi, hastaların prognozunu iyileştirmede hayati öneme sahiptir. Ulusal tarama programları, neoadjuvan ve adjuvan tedaviler ile prognostik ve prediktif faktörlerin kullanımı, bu alandaki ilerlemelerin temelini oluşturmaktadır.

2.9. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanseri evrelemesi, tümörün vücuttaki yayılımının ve büyüklüğünün belirlenmesi için kullanılan bir sistemdir [92]. Bu sistem, kanserin boyutunu, lenf nodlarına yayılımını ve vücudun diğer bölgelerine metastaz yapma durumunu kapsar.

Meme kanserinin evrelemesi, klinik ve patolojik olmak üzere iki farklı yöntemle yapılır. Her iki yöntem de tedavi yaklaşımlarını ve hastanın genel prognozunu belirlemede önemlidir.

2.9.1. Klinik Evreleme

Klinik evreleme, doktorun fizik muayene, mamografi, ultrason gibi görüntüleme testleri ve bazen de biyopsi kullanarak kanserin yayılımını değerlendirdiği bir süreçtir [93]. Bu evreleme, genellikle cerrahi öncesi yapılır ve tümörün, lenf nodlarının ve diğer organların durumuna ilişkin önemli bilgiler sağlar.

Klinik evreleme, tedavi seçeneklerinin planlanmasında ilk adımdır ve hastaların tedaviye nasıl yanıt verebileceklerine dair ön bilgiler sunar. Klinik evrelemenin doğruluğu, kullanılan görüntüleme tekniklerinin kalitesine ve fizik muayenenin ayrıntıllılığına bağlıdır.

2.9.2. TNM Evreleme Sistemi

TNM evreleme sistemi, meme kanserinin evrenmesinde dünya çapında kullanılan American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından oluşturulmuş standart bir yöntemdir [94]. Bu sistem, Tümör (T), Nod (N) ve Metastaz (M) olmak üzere üç ana kategoriden oluşur:

T (Tümör): Tümörün boyutunu ve meme içindeki invazyon derinliğini ifade eder. Tx'ten T4'e kadar değişik boyut ve yayılım seviyeleri mevcuttur.

N (Nod): Bölgesel lenf nodlarına kanserin yayılımını belirtir. Nx'ten N3'e kadar farklı yayılım dereceleri tanımlanır.

M (Metastaz): Kanser vücutun diğer bölgelerine yayılıp yayılmadığını gösterir. Mx'ten M1'e kadar metastazın varlığı değerlendirilir.

2.9.2.1. Primer Tümör (T) Evrelemesi

Primer Tümör (T) evrelemesi, tümörün boyutu ve meme içinde ne kadar yayıldığına dair bilgi sağlar [95]. Tx, tümörün değerlendirilemediği durumları; T0, tümörün olmadığı durumları; Tis, yerinde (in situ) kanseri; T1'den T4'e kadar ise tümörün büyüklüğüne ve yayılımına göre değişen evreleri ifade eder. T1 evresi en küçük tümörleri, T4 ise cilde veya göğüs duvarına yayılan tümörleri temsil eder. Tümörün boyutu ve yayılımı, tedavi seçiminde önemli bir faktördür.

Evre	Tanım
TX	Primer tümör değerlendirilememiştir.
T0	Primer tümör yoktur.
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktal Karsinoma in Situ
Tis (Paget)	Paget Hastalığı, alttaki meme parankiminde invaziv karsinoma ve/veya karsinoma in situ ile birlikte olmayan
T1	En büyük tümör çapı ≤ 20 mm
T1mic	En büyük tümör çapı ≤ 1 mm
T1a	En büyük tümör çapı > 1 mm, ancak ≤ 5 mm
T1b	En büyük tümör çapı > 5 mm, ancak ≤ 10 mm
T1c	En büyük tümör çapı > 10 mm, ancak ≤ 20 mm
T2	En büyük tümör çapı > 20 mm, ancak ≤ 50 mm
T3	En büyük tümör çapı > 50 mm
T4	Tümör herhangi bir boyutta ancak göğüs duvarına ve/veya cilde invazyon var
T4a	Göğüs duvarına invazyon mevcut (pektoralis majör kası dahil)
T4b	Cilt tutulumu. İnflamatuvar karsinoma kriterlerini karşılamayan ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodüller ve/veya deride ödem (peaud'orange dahil)
T4c	Hem T4a hem de T4b durumları mevcut
T4d	İnflamatuvar karsinom (meme derisinin üçte biri veya daha fazlasında tipik deri değişiklikleri)

Tablo 2. Primer Tümör (T) Evrelemesi [96,97]

2.9.2.2. Bölgesel Lenf Nodları (N) – Klinik Evreleme

Bölgesel Lenf Nodları (N) evrelemesi, kanserin lenf nodlarına ulaşp ulaşmadığını ve ulaştıysa hangi derecede olduğunu belirler [98]. Nx, lenf nodlarının değerlendirilemediği durumları; N0, lenf nodlarında kanser bulunmadığı durumları; N1'den N3'e kadar ise lenf nodlarındaki kanser yayılımının boyut ve miktarına göre değişen evreleri ifade eder. Lenf nodlarına yayılım, hastalığın daha agresif olduğunu ve daha yoğun tedavi gerektirebileceğini gösterir.

Evre	Tanım
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	İpsilateral Level 1, 2 aksiller lenf nodu veya nodlarına metastaz, nodlar mobil.
N2	İpsilateral Level 1, 2 aksiller lenf nodu veya nodlarına metastaz, nodlar fikse veya konglomere; veya klinik olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammaryan nodlarda metastaz var ancak klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı yok.
N2a	İpsilateral Level 1, 2 aksiller lenf nodu veya nodlarına metastaz, nodlar fikse veya konglomere.
N2b	Klinik olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammaryan nodlarda metastaz var, ancak klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı yok.
N3	İpsilateral infraklaviküler (Level 3) lenf nodu veya nodlarında metastaz var ancak Level 1, 2 aksiller lenf nodu tutulumu yok; veya Hem klinik olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammaryan lenf nodu veya nodları hem de klinik olarak gösterilmiş Level 1, 2 aksiller lenf nodu metastazı mevcut; veya Aksiller ya da internal mammaryan lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu veya nodlarına metastaz.
N3b	Hem ipsilateral internal mammaryan lenf nodu veya nodları ve aksiller lenf nodlarına metastaz.
N3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarına metastaz.

Tablo 3. Bölgesel Lenf Nodları (N) - Klinik Evrelemesi [96,97]

2.9.2.3. Bölgesel Lenf Nodları (N) – Patolojik Evreleme

Bölgesel lenf nodlarının patolojik evrelemesi, cerrahi sonrası lenf nodlarının mikroskopik incelemesine dayanır. Bu evreleme, kanserin lenf sistemine yayılımını ve yayılımın boyutunu daha kesin bir şekilde belirlemeye yardımcı olur. Aşağıda, bölgesel lenf nodlarının patolojik evrelemesine ilişkin detaylar yer almaktadır:

Evre	Tanım	
PNX		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (Örn: önceden çıkarılmış veya patolojik incelemeye gönderilmemiş)
PN0		Histolojik olarak LN metastazı tespit edilmemiş.
	PN0(i-)	Histolojik olarak bölgesel LN metastazı yok, negatif immunohistokimya (İHC)
	PN0(i+)	Bölgesel LN (veya nodlarında) 0,2 mm'den büyük olmayan malign hücreler (H&E veya İHC ile tespit edilmiş)
	PN0(mol-)	Histolojik olarak LN metastazı tespit edilmemiş, negatif moleküler bulgular [reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)]
	PN0(mol+)	Pozitif moleküler bulgular (RT-PCR), ancak histolojik olarak veya İHC ile bölgesel LN metastazı tespit edilmemiş.
PN1		Mikrometastaz; veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya SLNB sırasında internal mammariyan lenf nodunda (İMLN) metastaz tespit edilmiş ancak klinik olarak tespit edilememiş.
	PN1mi	Mikrometastaz (0,2 mm'den ve/veya 200 hücreden büyük fakat 2,0 mm'den küçük)
	PN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve en azından 1 metastaz 2,0 mm'den büyük
	PN1b	İMLN'de klinik olarak tespit edilememiş ancak SLNB ile tespit edilmiş mikro veya makrometastazlar
	PN1c	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ile beraber İMLN'de klinik olarak tespit edilememiş ancak SLNB ile tespit edilmiş mikro veya makrometastazlar
PN2		4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodlarında tutulum yok ancak klinik olarak da tespit edilmiş İMLN metastazı
	PN2a	4-9 aksiller LN metastazı (en azından bir tm depoziti > 2,0 mm)

	PN2b	Aksiller LN metastazı olmadan klinik olarak da tespit edilmiş İMLN metastazı
PN3		10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklaviküler (Level 3) lenfnodunda veya Level 1, 2 aksiller tutulum ile beraber klinik olarak da tespitedilmiş ipsilateral İMLN'da veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu ile beraber klinik olarak tespit edilmemiş ancak SLNB ile mikro veya makrometastaz tespit edilmiş İMLN'da veya ipsilateral supraklaviküler LN metastazı
	PN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda tutulum (en azından bir tm depoziti > 2,0 mm); infraklaviküler LN metastazı
	PN3b	Bir veya daha fazla aksiller LN tutulumu ile beraber klinik olarak da tespitedilmiş İMLN tutulumu veya 3'ten fazla aksiller LN tutulumu ile beraber klinik olarak tespit edilmemiş ancak SLNB ile mikro veya makrometastaz tespit edilmiş İMLN
	PN3c	İpsilateral supraklaviküler LN metastazı

Tablo 4. Bölgesel Lenf Nodları (N) - Patolojik Evrelemesi [96,97]

2.9.2.4. Uzak Metastaz (M) Evrelemesi

Uzak Metastaz (M) evrelemesi, kanserin vücudun diğer bölümlerine, örneğin kemiklere, akciğerlere veya karaciğere yayılıp yayılmadığını inceler [99]. Mx, metastazın değerlendirilemediği durumları; M0, uzak metastazın olmadığı durumları; M1 ise uzak metastazın bulunduğu durumları ifade eder. Uzak metastaz varlığı, evre 4 veya metastatik meme kanserini ifade eder ve bu genellikle kanserin en ileri evresidir.

Evre	Tanım
MX	Uzak metastaz değerlendirilemez.
M0	Klinik veya radyografik olarak tespit edilmiş metastaz yok.
CM0(I+)	Klinik olarak veya radyografik olarak tespit edilebilmiş metastaz yok ancak dolaşımdaki kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan diğer lenf nodu dokularında moleküler veya mikroskopik olarak tespit edilen ve 0,2 mm'den büyük olmayan tümör hücreleri depozitleri mevcut, hastada metastazlara dair semptom veya bulgu yok.
M1	Klinik veya radyografik olarak tespit edilmiş ve/veya histolojik olarak da kanıtlanmış 0,2 mm'den büyük uzak metastaz mevcut.

Tablo 5. Uzak Metastaz (M) Evrelemesi [96,97]

TNM EVRE GRUPLAMASI			
EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE 1A	T1a	N0	M0
EVRE 1B	T0	N1mi	M0
	T1a	N1mi	M0
EVRE 2A	T0	N1b	M0
	T1a	N1b	M0
	T2	N0	M0
EVRE 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EVRE 3A	T0	N2	M0
	T1a	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
EVRE 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
EVRE 3C	Herhangi T	N3	M0
EVRE 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 6. TNM Evre Gruplaması [96,97]

Meme kanseri evrelemesi, tedavi planlamasında ve hastanın prognozunun belirlenmesinde hayati öneme sahiptir. Her evre, belirli tedavi yaklaşımlarını ve hastanın sağ kalım oranını etkiler. Bu nedenle, doğru evreleme, etkili tedavi ve sonuçlar için temel adımdır.

2.10. Meme Kanserinde Tedavi

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türlerinden biridir ve bu alanda yapılan araştırmalar, tedavi yöntemlerinin sürekli olarak geliştirilmesine olanak sağlamıştır [100]. Son yirmi beş yılda, meme kanserinin cerrahi tedavisi, teknolojik ilerlemeler ve klinik araştırmaların ışığında büyük dönüşümler geçirmiştir [101]. Tarihsel olarak, radikal mastektomi, meme kanseri tedavisinde altın standart olarak kabul edilirken, günümüzde meme koruyucu cerrahi gibi daha az invaziv yöntemler ön plana çıkmaktadır. Bu evrimsel süreç, hasta memnuniyetini artırmış ve yaşam kalitesini koruma konusunda önemli adımlar atmıştır.

Modern cerrahi yaklaşımların yanı sıra, adjuvan tedavilerin (kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik tedaviler) entegrasyonu, meme kanserinin tedavisindeki başarı oranlarını önemli ölçüde artırmıştır [102]. Bununla birlikte, meme kanserinin çoklu alt tipleri ve biyolojik çeşitliliği, kişiye özel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Günümüzde, moleküler profillemeye dayalı tedavi stratejileri ve immünoterapinin yükselişi, meme kanseri tedavisinde yeni ufuklar açmaktadır [103].

Meme kanseri tedavisinde, kısmi (lumpektomi veya segmental mastektomi gibi) ve tam (total mastektomi) cerrahi seçenekler bulunmaktadır. Lumpektomi, sadece tümörün ve çevresindeki küçük bir sağlıklı doku alanının çıkarılmasını içerirken, total mastektomi tüm meme dokusunun çıkarılmasını gerektirir [104]. Seçilen yöntem, tümörün boyutu, konumu, çoklu tümörlerin varlığı, genetik risk faktörleri ve hasta tercihleri gibi faktörlere bağlıdır.

Aksiller lenf nodlarının durumu, meme kanseri tedavisinde önemli bir prognostik faktördür [105]. SLNB, en az invazif olan ve sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Ancak, tümör metastazı bulunan durumlarda, daha geniş bir lenf düğümü disseksiyonu gerekebilir.

Bazı durumlar, meme kanserinin cerrahi ile tedavisini zorlaştırabilir veya imkânsız hale getirebilir. Bunlar arasında ileri evre meme kanseri, yaygın deri metastazları ve kapsamlı aksiller lenf nodu tutulumu yer alır. Bu durumlarda, hastalar genellikle neoadjuvan tedavilere (kemoterapi veya hedefe yönelik tedavi) yönlendirilir [106].

2.10.1. Cerrahi Tedavi Türleri

Meme kanseri tedavisinde kullanılan yöntemler şunlardır;

- A. Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)
- B. Deri Koruyucu Mastektomi
- C. Meme Başı Koruyucu Mastektomi
- D. Simple (total) Mastektomi
- E. Extended Simple (genişletilmiş) Mastektomi
- F. Radikal Mastektomi (RM)
- G. Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)
- H. Aksillanın Değerlendirilmesi ve Lenf Nodu Cerrahisi

MKC, genellikle erken evre meme kanseri hastalarında tercih edilen bir yöntemdir [107]. Bu yaklaşımın temel amacı, kanserli dokunun tamamını çıkarırken mümkün olduğunca normal meme dokusunu korumaktır. MKC'nin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için, tümörün çıkarılmasını takiben temiz cerrahi sınırların elde edilmesi gerekmektedir. MKC sonrası genellikle radyoterapi uygulanır [108]. MKC'nin kontrendikasyonları arasında multisentrik hastalık, önceden ışınlanmış bir meme, bazı agresif tümör tipleri veya hastanın radyoterapi alamayacak durumda olması bulunmaktadır.

Subkutanöz Mastektomi, meme dokusunun çoğunun çıkarıldığı ancak meme derisinin korunduğu bir yöntemdir. Bu yöntem, özellikle profilaktik tedavilerde tercih edilir [109].

Meme Başı Koruyucu Mastektomi; meme başı ve areola kompleksinin korunduğu diğer tüm meme dokusunun çıkarıldığı cerrahi türüdür [110].

Simple (total) Mastektomi, İnflamatuvar durumlarda yapılır, tuvalet mastektomi de denir. Tüm meme dokusu üzerindeki cilt ile çıkartılır [111].

Genişletilmiş Mastektomi, tüm meme dokusu, üzerindeki cilt dokusu ve bunlara dahil olarak internal mammariyan lenf nodları ile supraklavikuler lenf nodları da çıkartılır [112].

Radikal Mastektomi, tüm meme dokusunun, altındaki kas dokuların ve aksiller lenf düğümlerinin çıkarılmasını içerir. Günümüzde, bu agresif yöntemin kullanımı neredeyse kalmamıştır ve genellikle çok ileri evre hastalıklarda pektoral kasa invazyon durumlarında tercih edilebilir [113]. Günümüzde yerini MRM'ye bırakmıştır.

MRM, tüm meme dokusunun, pektoralis major kasının fasyasının ve aksiller lenf düğümlerinin (level 1 ve 2) çıkarılmasını içerir [114].

Güncel araştırmalar, cerrahi yöntemlerin sürekli olarak değerlendirilmesini ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için yenilikçi tekniklerin geliştirilmesini gerektirmektedir. Meme kanseri cerrahisindeki ilerlemeler, hastaların yaşam kalitesini artırmaya ve tedavi sonrası iyileşme süreçlerini optimize etmeye yönelik devam etmektedir.

2.10.2. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB), meme kanserinin cerrahi tedavisinde kritik bir rol oynar. Bu prosedür, kanserin lenfatik sistem yoluyla yayılıp yayılmadığını belirlemek için kullanılır. SLNB, kanserin ilk olarak yayıldığı lenf nodunu yani sentinel lenf nodunu tanımlamak ve çıkarmak için yapılan minimal invaziv bir işlemdir [115].

SLNB sırasında, özel bir boya veya radyoaktif madde kullanarak sentinel lenf nodu işaretlenir ve saptanır. Bu işaretlenen nodun cerrahi olarak çıkarılması ve mikroskop altında kanser hücrelerinin varlığı açısından incelenmesi gerçekleşir. Eğer sentinel lenf nodu kanser içeriyorsa, bu durum kanserin vücudun diğer bölgelerine yayılma potansiyeli olduğunu gösterir ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) gerekliliğini belirler.

SLNB'nin meme kanseri tedavisindeki yeri artık tartışılmaz hale gelmiştir. Bu prosedür, meme kanserinin evresinin doğru bir şekilde belirlenmesine ve buna göre kişiye özel tedavi planlarının oluşturulmasına olanak tanır. Aynı zamanda, gereksiz yere geniş kapsamlı lenf nodu çıkarılmasının önüne geçerek, lenfödem gibi uzun süreli komplikasyon risklerini azaltır.

2.10.3. Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND)

Genellikle cerrahi işlemin bir parçası olarak ve çoğunlukla aynı seansta gerçekleştirilir. Bu işlem, modifiye radikal mastektominin bir unsuru olarak aynı cerrahi kesiden veya meme koruyucu cerrahi uygulamalarında, özellikle sentinel lenf nodu biyopsisinde metastaz tespit edildiğinde, ayrı bir aksiller insizyon yoluyla yapılabilir [116]. Meme koruyucu cerrahi kapsamında, sentinel lenf nodu biyopsisinin ardından metastazın varlığı belirlendiğinde, lumpektomi işlemine ek olarak ALND prosedürü önerilir. ALND sırasında, ortalama olarak 10 ila 40 adet lenf nodunun çıkarılması işlemi standart bir uygulamadır.

ALND'nin en önemli ve en çok endişe edilen komplikasyonlarından biri, lenfatik drenajın bozulması sonucu kolda meydana gelebilecek ödem, yani lenfödemdir. Bu komplikasyon, cerrahi müdahalenin ardından uygulanan radyoterapinin de etkisiyle artış gösterebilir. Bununla birlikte, lenfödem riski, özellikle sentinel lenf nodu biyopsisi sonrasında oldukça nadir bir olay olarak kaydedilmiştir. Bu prosedür hem lokal kontrol sağlamada hem de hastalığın evresinin doğru bir şekilde belirlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Bununla

birlikte, potansiyel komplikasyonlar ve hasta yaşam kalitesi üzerindeki etkileri göz önünde bulundurularak, her hasta için risk ve fayda dengesi dikkatlice değerlendirilmelidir. Modern onkolojik cerrahinin ilerlemesi ile, minimal invaziv yöntemler ve sentinel lenf nodu biyopsisi gibi tekniklerin kullanımı, mümkün olan en iyi tedavi sonuçlarını sağlamak adına tercih edilen yöntemler arasına girmiştir.

2.10.4. Meme Kanseri Tedavisinde Neoadjuvan Kemoterapinin Rolü

Meme kanseri tedavisi, onkolojik cerrahi, radyasyon onkolojisi ve tıbbi onkoloji uzmanlarının katılımı ile gerçekleştirilen multidisipliner bir süreci gerektirir. Bu yaklaşım, tedavi sonuçlarını optimize etmek, mortaliteyi azaltmak ve hastaların yaşam kalitesini artırmak için kritik öneme sahiptir.

Neoadjuvan kemoterapi (nKT), cerrahi işlem öncesinde uygulanan ve tümörün boyutunu küçültmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir [117]. Bu süreç, cerrahi müdahalenin daha etkili olmasını sağlar ve bazı durumlarda, daha az invaziv cerrahi tekniklerin kullanılabilmesine olanak tanır. nKT, ayrıca hastalığın yayılımının ve tedaviye yanıtının erken değerlendirilmesine imkan verir.

Meme kanseri vakalarının büyük çoğunluğu non-metastatik olarak saptanmaktadır ve tedavi yönetimi, TNM evrelemesine göre şekillendirilir [118]. Erken evre ve lokal ileri evre olmak üzere iki ana gruba ayrılan bu vakalarda, nKT özellikle HER-2/neu pozitif ve triple negatif meme kanseri vakalarında önemli bir rol oynar.

Erken evre meme kanseri vakalarının büyük bir kısmında cerrahi tedavi (lumpektomi veya mastektomi) uygulanır. Cerrahi tedavinin yanı sıra, belirli durumlarda radyoterapi ve sistemik tedaviler de gerekebilir. Sistemik tedavi seçenekleri arasında, hormon tedavisi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler yer alır.

Neoadjuvan kemoterapi, tümörün cerrahi olarak tamamen çıkarılabilmesini sağlamak, aksiller lenf nodlarını korumak ve daha iyi kozmetik sonuçlar elde etmek amacıyla uygulanır. Neoadjuvan tedavi sonrasında rezidüel invaziv kanserin varlığı, prognozun daha kötü olabileceğini gösterir.

Tedavi rejimi seçenekleri, HER-2/neu durumu, hormon reseptör pozitifliği ve hastanın genel sağlık durumu gibi faktörlere göre belirlenir. HER-2/neu pozitif ve triple negatif hastalar için önerilen tedavi rejimleri, hastalığın ilerleme riskini azaltmak ve tedaviye yanıtı artırmak amacıyla özel olarak tasarlanmıştır.

2.11. Nomogramlar

Son yıllarda, kanser türlerinin çoğu için istatistiksel tahmin modellerinin geliştirilmesi, klinik karar verme süreçlerinde devrim yaratmıştır. Bu öngörü araçları, bir hastalığın gelişim olasılığını veya bir tedavi yönteminin potansiyel etkinliğini sayısal bir değer olarak sunabilen, istatistiksel tahmin modellerinin basit grafiksel temsilleri olan nomogramları içerir. İlk nomogram, 19. yüzyılda karmaşık hesaplamaları basitleştirmek için geliştirilmiştir ve teknolojiye ilerlemeler sayesinde, bu araçlar modern tıp pratiğinde vazgeçilmez birer araç haline gelmiştir. Özellikle kanser araştırmalarında nomogramlar, hastalığın seyrini tahmin etme ve tedavi seçeneklerini değerlendirme açısından büyük bir önem taşımaktadır.

Nomogramlar, hastalık prognozunu değerlendirirken bireysel hasta verilerini dikkate alan özelleştirilmiş tahminler sunarlar. Bu özellikleri, onları geleneksel TNM evreleme sistemlerinin yanı sıra, hastalık yönetimi ve tedavi planlamasında kullanılan önemli araçlar haline getirmiştir. Sonuç olarak, birçok kanser türü için nomogramlar oluşturulmuş, geleneksel sistemlerle karşılaştırılmış ve bazı durumlarda alternatif veya yeni bir standart olarak önerilmiştir [119].

2.11.1. Meme Kanseri ve Nomogramların Rolü

Meme kanseri, dünya çapında kadınlar arasında en sık rastlanan kanser türlerinden biridir. Cerrahi, bu hastalığın tedavisinde hala en etkili seçenek olarak görülse de son yıllarda neoadjuvan kemoterapi de ön plana çıkmıştır. Neoadjuvan kemoterapi, özellikle ileri evre meme kanseri vakalarında, cerrahi öncesi tümör boyutunu azaltmak ve böylece daha iyi cerrahi sonuçlar elde etmek için kullanılmaktadır. Ancak, bu tedavinin başarısı büyük ölçüde hastanın tedaviye olan bireysel yanıtına bağlıdır. İşte bu noktada, nomogramlar devreye girer ve neoadjuvan kemoterapinin potansiyel etkinliğini tahmin ederek, tedavi kararlarını şekillendirmede kritik bir role sahip olur.

Garufi ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, luminal meme kanseri olan hastalarda nKT'ye patolojik tam yanıtı (pCR) öngörmek için bir nomogram geliştirilmiştir. Bu nomogram, klinik evre I–II, Ki-67 $\geq 44\%$ ve progesteron reseptörü (PR) $< 1\%$ gibi faktörleri içerir. Nomogram, iç ve dış doğrulama yöntemleriyle test edilmiş ve AUC değeri 0.73 olarak belirlenmiştir, bu değer modelin iyi bir tahmin performansına sahip olduğu işaret eder [120]. Benzer bir yaklaşımla, Pu ve arkadaşlarının çalışmasında, meme kanseri hastalarında nKT'ye yanıtı tahmin eden farklı bir nomogram geliştirilmiştir. Bu model, lenfovasküler invazyon, anemi (Hemoglobin ≤ 120 g/L), ER pozitifliği, Ki-67 düzeyleri ve nKT rejimi gibi değişkenleri kapsar. Model, yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olup, klinik karar verme sürecinde rehberlik edebilir nitelikte bir çalışma olarak literatürde kendine yer

bulmuştur [121]. Kim ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, hormon reseptör negatifliği, yüksek Ki-67 indeksi ve nKT sonrası MRG değişkenleri pCR ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın nomogramı, pCR'yi öngörmeye yüksek ayırım ve kalibrasyon yetenekleri göstermiş ve AUC değeri 0.90 olarak raporlanmıştır [122].

Bu gelişmeler, klinik pratiğe önemli katkılarda bulunmaktadır. Nomogramlar, doktorların hastaların tedaviye yanıtlarını daha doğru bir şekilde öngörmelerini sağlayarak, daha kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının benimsenmesine yol açar [123]. Özellikle, yüksek riskli hastaların daha agresif tedavi planlarına yönlendirilmesi veya düşük riskli hastaların gereksiz yan etkilerden kaçınması için daha hafif tedavi seçeneklerinin seçilmesi bu araçlar sayesinde mümkün olabilmektedir.

Sonuç olarak, meme kanseri tedavisinde nKT'ye yanıtın tahmin edilmesinde kullanılan nomogramlar, tedavi kararlarını şekillendirme, hastaların tedaviye olan bireysel yanıtlarını öngörme ve potansiyel olarak tedavi sonuçlarını iyileştirme konusunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu araçlar, klinik araştırmaların yanı sıra günlük pratiğe de entegre edilmekte ve meme kanseri tedavisinde kişiselleştirilmiş tıbbın ilerlemesine önemli katkılar sağlamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.02.2024 tarihinde onay almış 2024/16 karar numaralı çalışmadır.

Çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne 2015-2024 yılları arasında memede ağrı, kitle, akıntı ve/veya kontrol amacıyla başvurmuş, histopatolojik olarak meme kanseri tanısı almış sonrasında neoadjuvam kemoterapi tedavisi almış ve bilgilerine hastane bilgisayar veri tabanından eksiksiz olarak ulaşılabilen hastalar dahil edildi. Hastaların bilgilerine hastane bilgisayar veri tabanı sistemi (KARMED®) kullanılarak ulaşıldı ve dosyalar retrospektif olarak incelendi. Meme kanseri tanısı almış ve neoadjuvan kemoterapi almayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma retrospektif olması nedeniyle çalışmaya dahil edilen hastalardan gönüllülük onamı alınmadı, bilgilendirilmiş onam formu düzenlenmedi.

Hastalara ait yaş, fizik muayene bulguları, radyolojik tetkiklere ait veriler (mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme), laboratuvar verileri, preoperatif biyopsi ve postoperatif patolojik bulgular, PET/BT çekimine ait veriler incelenerek tablolar oluşturuldu.

Hastaların tanı anındaki yaşı, aile öyküsü, sigara kullanımı, fizik muayene bulguları (lokalizasyon, boyut vb.), USG ve MMG'ye ait radyolojik bulguları (boyut, lokalizasyon, meme yoğunluğu vb.), histopatoloji sonuçları (tanı, boyut, evre, reseptör durumu, grade, Ki-67, lenfovasküler invazyon durumu vb.), neoadjuvan kemoterapi tedavisi olarak aldığı rejim, neoadjuvan kemoterapi tedavisinin toplam süresi, preoperatif biyopsi tanısı ve neoadjuvan kemoterapi arasında geçen süre ve preoperatif çalışılan laboratuvar parametreleri (HGB, PLT, LYM, MONO, NEU, CRP, ALB, LDH, TOTAL PROTEİN) kaydedildi.

Yaş, 40 yaş üzeri ve altı olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Aile öyküsü, birinci ve ikinci derece akrabalarda meme kanseri var olması ya da olmaması şeklinde ele alındı.

Sigara kullanımı var ve yok şeklinde belirlenerek tabloya eklendi.

Neoadjuvan kemoterapi rejimi tipi AC+Paklitaksel ve diğerleri (AC+Siklofosfamid, AC+Dosetaksel, TCH) şeklinde 2 gruba ayrıldı.

Preoperatif biyopsi sonucu ile neoadjuvan kemoterapi arasında geçen süre 30 gün altı ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Neoadjuvan kemoterapi süresi ise 120 günün altı ve üzeri olmak üzere gruplandı.

Tümörün hangi kadranda olduğu USG sonucu esas alınarak tabloya yerleştirildi. Tümörün kadranda yerleşimi, üst-iç, üst-dış, alt-iç, alt-dış olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Laboratuvar parametreleri (NLR, PLR, LMR, CAR, ATR ve LCR) neoadjuvan kemoterapi öncesi 24 saat içinde alınan kan sayımından hesaplandı.

Fizik muayene, USG ve PET/BT olmak üzere üç farklı tümör boyutu elde edildi. Bu boyut farklılıklarını ortadan kaldırmak adına her hasta için USG'deki tümör boyutu kabul edildi. Tümör boyutu 0-10 mm, 11-20 mm, 21-30 mm, 31-40 mm, 41-50 mm ve 50 mm üstü şeklinde gruplandı.

Meme yoğunluğu MMG sonuçları esas alınarak raporlarda belirtilen 4 tipe (A, B, C, D) göre tabloya kaydedildi.

Patolojik veriler; preoperatif biyopsi ve postopereatif patoloji olarak ele alındı. Her iki sonuçta da histopatolojik tanı, evre, östrojen, progesteron ve HER2/neu reseptör durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi (30 altı ve üstü) ile lenfovasküler invazyon durumunu içerecek şekilde tablo oluşturularak incelendi.

Hastalar postoperatif patoloji sonucuna göre tümör görülen ve tümör görülmeyen yani neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt veren hastalar ve yanıt vermeyen hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında, preoperatif biyopsi sonucunda elde edilen parametreler (tanı, boyut, evre, reseptör durumu, grade, Ki-67, lenfovasküler invazyon durumu), labaratuvar parametreleri (HGB, PLT, LYM, MONO, NEU, CRP, ALB, LDH, TPR) ve bu parametrelerden elde edilen markerlar (NLR, PLR, LMR, CAR, ATR ve LCR), aile öyküsü, sigara kullanımı, neoadjuvan kemoterapi tedavisi için aldıkları rejim tipi, neoadjuvan kemoterapi süresi, preoperatif biyopsi tanısı ile neoadjuvan kemoterapi arasında geçen süre, MMG sonuçlarından elde edilen meme yoğunluğu ve tümörün taraf durumu karşılaştırıldı.

Çalışmada özetle; bu karşılaştırmalı istatistikler sonucunda lokal ileri evrede meme kanseri tanısı almış hastaların neoadjuvan kemoterapiye olan yanıtlarını önceden tahmin etmek için bir nomogram geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. İstatistiksel analizler, SPSS 24.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Aşağıda analiz yöntemleri detaylı olarak açıklanmıştır:

1. Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışmaya katılan hastaların demografik ve klinik özellikleri tanımlayıcı istatistiklerle özetlenmiştir. Bu kapsamda, sürekli değişkenler için ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (ss), minimum (Min) ve maksimum (Maks) değerler hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler için ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri sunulmuştur.

2. Mann-Whitney U Testi

Tam yanıt veren ve vermeyen hastaların yaş, Ki-67 indeksi, tümör boyutu, hemoglobin (HGB), platelet (PLT), lenfosit (LYM), monosit (MONO), nötrofil (NEU), C-reaktif protein (CRP), albümin (ALB), laktat dehidrogenaz (LDH) ve total protein (T PR) gibi sürekli değişkenler açısından karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bu test, iki bağımsız grubun medyanlarını karşılaştırarak, gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmektedir.

3. Ki Kare (χ^2) Testi

Kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek için Ki Kare testi kullanılmıştır. Bu analizde, yaş, aile öyküsü, sigara öyküsü, tümör lokalizasyonu (kadran), tanı tipi, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, C-ERB/B2 durumu, Ki-67 indeksi, lenfovasküler invazyon, meme yoğunluğu, kemoterapi rejimi, kemoterapinin uygulanma süresi ve tanı ile neoadjuvan tedavi arasındaki süre değişkenleri incelenmiştir. Ki Kare testi, iki kategorik değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığını belirlemektedir.

4. Lojistik Regresyon Analizi

Tam yanıt alma olasılığını etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu analizde Backward Stepwise (Wald) metodu kullanılarak etkili olan değişkenler belirlenmiştir. Başlangıçta modele dahil edilen değişkenler arasında yaş, aile öyküsü, sigara öyküsü, tümör lokalizasyonu, tanı tipi, östrojen ve progesteron reseptör durumu, C-ERB/B2 durumu, Ki-67 indeksi, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu, meme yoğunluğu, HGB, PLT, LYM, MONO, NEU, CRP, ALB, LDH, total protein, kemoterapi rejimi, kemoterapinin uygulanma süresi ve tanı ile neoadjuvan tedavi arasındaki süre yer almıştır.

Lojistik regresyon analizi sonucunda, bağımlı değişken olan tam yanıt (1 = Var, 0 = Yok) ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Analizde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Modelin genel uyumunu ve açıklayıcılığını değerlendirmek için Cox & Snell R^2 ve Nagelkerke R^2 değerleri hesaplanmıştır. Modelin tahmin doğruluğu, tam yanıt veren ve vermeyen hastaların doğru tahmin edilme yüzdeleri ile belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya lokal ileri evrede meme kanseri tanısı almış 65 hasta içerisinde verilerine eksiksiz ulaşılabilen 50 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada bu hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir. Aşağıda bu hastalara ait veriler ve bu verilerin istatistiksel analizi sunulmuştur.

Hastaların yaş ortalaması $49,26 \pm 12,04$ yıl olup, yaş dağılımı 31 ile 80 yaş arasında değişmektedir. Hastaların %24'ü (12 hasta) 40 yaş altı iken, %76'sı (38 hasta) 40 yaş ve üzeridir.

Aile öyküsü olmayan hastaların oranı %68 (34 hasta), aile öyküsü olanların oranı ise %32'dir (16 hasta).

Çalışmaya dahil edilen hastaların %82'si (41 hasta) sigara kullanmamakta iken, %18'i (9 hasta) ise sigara kullanmaktadır.

Tümörün yerleşim yeri en sık %54 ile üst-dış kadranda (27 hasta) bulunmuştur. Bunu sırasıyla %20 ile üst-iç kadranda (10 hasta), %16 ile alt-dış kadranda (8 hasta) ve %10 ile alt-iç kadranda (5 hasta) izlemektedir.

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın %98'i (49 hasta) invaziv duktal karsinom ve %2'si (1 hasta) mikst tip invaziv meme karsinomu tanısı almıştır.

Östrojen reseptör durumu pozitif olan hastaların oranı %70 (35 hasta), negatif olanların oranı ise %30'dur (15 hasta). Progesteron reseptör durumu pozitif olan hastaların oranı %52 (26 hasta), negatif olanların oranı %48'dir (24 hasta). C-ERB/B2 durumu pozitif olan hastaların oranı %40 (20 hasta), negatif olanların oranı %60'tır (30 hasta).

Ki-67 indeksi ortalaması $30,92 \pm 19,33$ olup, 3 ile 70 arasında değişmektedir. Hastaların %48'inin (24 hasta) Ki-67 indeksi 30'un altında iken, %52'sinin (26 hasta) 30 ve üstüdür.

Lenfovasküler invazyon bulunmayan hastaların oranı %80 (40 hasta), bulunanların oranı %20'dir (10 hasta).

Tümör boyutu ortalaması $32,12 \pm 17,67$ mm olup, 9 ile 95 mm arasında değişmektedir.

Meme yoğunluğu açısından hastalar A (%2), B (%26), C (%34) ve D (%38) olarak dağılım göstermiştir.

Hemoglobin (HGB) ortalaması $12,90 \pm 1,32$ g/dL, platelet (PLT) ortalaması $281,06 \pm 76,30 \times 10^9/L$, lenfosit (LYM) ortalaması $1,86 \pm 0,65 \times 10^9/L$, monosit (MONO) ortalaması $0,90 \pm 2,16 \times 10^9/L$, nötrofil (NEU) ortalaması $4,51 \pm 1,82 \times 10^9/L$, C-reaktif protein (CRP)

ortalaması $10,63 \pm 36,04$ mg/L, albümin (ALB) ortalaması $42,96 \pm 13,43$ g/L, laktat dehidrogenaz (LDH) ortalaması $231,94 \pm 103,02$ U/L ve total protein (T PR) ortalaması $80,42 \pm 8,47$ g/L olarak belirlenmiştir.

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR): NLR ortalaması $2,61 \pm 1,17$ olup, değerler 0,82 ile 5,69 arasında değişmektedir. Median değeri 2,30 olarak belirlenmiştir.

Platelet/Lenfosit Oranı (PLR): PLR ortalaması $171,02 \pm 81,03$ olup, değerler 72,65 ile 514,29 arasında değişmektedir. Median değeri 154,35 olarak belirlenmiştir.

Lenfosit/Monosit Oranı (LMR): LMR ortalaması $3,32 \pm 1,49$ olup, değerler 0,07 ile 7,51 arasında değişmektedir. Median değeri 3,07 olarak belirlenmiştir.

C-reaktif protein/Albümün Oranı (CAR): CAR ortalaması $0,28 \pm 0,69$ olup, değerler 0,00 ile 4,70 arasında değişmektedir. Median değeri 0,10 olarak belirlenmiştir.

Albumin/Total Protein Oranı (ATR): ATR ortalaması $0,54 \pm 0,17$ olup, değerler 0,05 ile 0,70 arasında değişmektedir. Median değeri 0,60 olarak belirlenmiştir.

Lenfosit/C-reaktif protein Oranı (LCR): LCR ortalaması $63,57 \pm 43,77$ olup, değerler 0,82 ile 204,55 arasında değişmektedir. Median değeri 55,00 olarak belirlenmiştir.

Kemoterapi Rejimleri ve Süresi: hastaların %56'sı (28 hasta) AC+Paklitaksel rejimi alırken, %44'ü (22 hasta) diğer kemoterapi rejimlerini (AC+Siklofosfamid, AC+Doksetaksel, TCH) almıştır. Kemoterapinin uygulanma süresinin ortalaması ise $127,16 \pm 53,23$ gün olup, 23 ile 293 gün arasında değişmektedir. Tedavi süresi 120 günden az olan hastaların oranı %40 (20 hasta), 120 gün ve daha uzun olanların oranı ise %60'tır (30 hasta). Tanı ile neoadjuvan tedavi arasında geçen süre ortalaması $44,70 \pm 35,9$ gün olup, 5 ile 187 gün arasında değişmektedir. Arada geçen süre 30 günden az olan hastaların oranı %36 (18 hasta) iken 30 gün ve daha uzun olanların oranı ise %64'tür (32 hasta).

Neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt veren hastaların oranı %28 (14 hasta), tam yanıt vermeyenlerin oranı ise %72'dir (36 hasta).

Tablo 7: Demografik ve Klinik Özellikler

		n	%	Min	Maks	X	ss	M
Yaş		50		31	80	49,26	12,04	47
Yaş	40 yaş altı	12	24,0					
	40 ve üstü	38	76,0					
Aile Öyküsü	Yok	34	68,0					
	Var	16	32,0					
Sigara Öyküsü	Yok	41	82,0					
	Var	9	18,0					
Kadran	Üst-İç	10	20,0					
	Üst-Dış	27	54,0					
	Alt-İç	5	10,0					
	Alt-Dış	8	16,0					
Tanı	İnvaziv Duktal Karsinom	49	98,0					
	Mikst Tip İnvaziv Meme Karsinomu	1	2,0					
Östrojen Reseptörü	Negatif	15	30,0					
	Pozitif	35	70,0					
Progesteron Reseptörü	Negatif	24	48,0					
	Pozitif	26	52,0					
C-ERB/B2	Negatif	30	60,0					
	Pozitif	20	40,0					
Ki-67		50		3	70	30,92	19,33	30
Ki-67	30 altı	24	48,0					
	30 ve üstü	26	52,0					
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	40	80,0					
	Var	10	20,0					
Tümör Boyutu		50		9	95	32,12	17,67	25
Meme Yoğunluğu	A	1	2,0					
	B	13	26,0					
	C	17	34,0					
	D	19	38,0					
HGB		50		9,9	15,2	12,90	1,32	12,9
PLT		50		153	465	281,06	76,30	273
LYM		50		0,49	3,89	1,86	0,65	1,81
MONO		50		0,25	15,80	0,90	2,16	0,60
NEU		50		0,99	9,37	4,51	1,82	4,45
CRP		50		0,00	254,00	10,63	36,04	4,00
ALB		50		3,90	58,00	42,96	13,43	46,00
LDH		50		136	684	231,94	103,02	204

T PR		50	66	115	80,42	8,47	78
NLR		50	0,82	5,69	2,61	1,17	2,30
PLR		50	72,65	514,29	171,02	81,03	154,35
LMR		50	0,07	7,51	3,32	1,49	3,07
CAR		50	0,00	4,70	0,28	0,69	0,10
ATR		50	0,05	0,70	0,54	0,17	0,60
LCR		50	0,82	204,55	63,57	43,77	55,00
Adı/Rejim	AC+Paklitaksel	28	56,0				
	Diğer (AC+Siklofosfamid, AC+Dosetaksel, TCH)	22	44,0				
Kemoterapinin Uygulanma Süresi (Gün)		50	23	293	127,16	53,23	127
Kemoterapinin Uygulanma Süresi (Gün)	120 günden az	20	40,0				
	120 ve daha uzun	30	60,0				
Tanı-Neoadjuvan Tedavi Arası Geçen Süre (Gün)		50	5	187	44,70	35,90	38
Tanı-Neoadjuvan Tedavi Arası Geçen Süre (Gün)	30 günden az	18	36,0				
	30 ve daha uzun	32	64,0				
Tam Yanıt	Yok	36	72,0				
	Var	14	28,0				

Tablo 8: Tam Yanıt Veren ve Vermeyen Hastaların Klinik ve Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Tam Yanıt						Mann Whitney Testi p değeri
	Yok			Var			
	X	ss	M	X	ss	M	
Yaş	49,81	12,94	47	47,86	9,65	47	0,837
Ki-67	30,72	20,45	30	31,43	16,81	25	0,745
Tümör Boyutu	34,81	19,68	28	25,21	7,92	25	0,097
HGB	12,89	1,36	12,9	12,93	1,25	13,0	0,812
PLT	283,42	74,65	277	275,00	82,97	252	0,604
LYM	1,79	0,70	1,68	2,03	0,50	2,03	0,084
MONO	0,63	0,18	0,63	1,61	4,09	0,52	0,234
NEU	4,62	1,88	4,51	4,21	1,68	3,94	0,604
CRP	6,12	6,96	4,30	21,89	66,92	3,35	0,180
ALB	44,75	10,54	46,00	38,34	18,67	46,00	0,609
LDH	233,67	106,51	204	227,50	97,13	190	0,524
T PR	80,06	8,39	78	81,36	8,93	83	0,405
NLR	2,82	1,25	2,56	2,07	0,72	2,00	0,073
PLR	181,36	85,75	163,23	144,41	62,40	111,55	0,105
LMR	3,04	1,32	2,66	4,04	1,72	4,17	0,021
CAR	0,17	0,21	0,10	0,57	1,23	0,09	0,982
ATR	0,56	0,14	0,61	0,47	0,23	0,58	0,136
LCR	59,29	37,11	50,28	75,08	58,37	61,21	0,554
Kemoterapinin Uygulanma Süresi (Gün)	122,33	48,50	121	139,57	64,17	141	0,418
Tanı-Neoadjuvan Tedavi Arası Geçen Süre (Gün)	43,00	30,30	40	49,07	48,56	37	0,846

Bu tabloda, lokal ileri evrede meme kanseri tanısı almış ve neoadjuvan kemoterapi tedavisi gören hastaların tam yanıt verenler ve vermeyenler arasındaki demografik ve klinik farklılıkları incelemektedir. Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan istatistiksel analizlerin bulguları aşağıda sunulmuştur.

Tam yanıt vermeyen hastaların yaş ortalaması $49,81 \pm 12,94$ yıl iken, tam yanıt verenlerin yaş ortalaması $47,86 \pm 9,65$ yıldır. İki grup arasındaki yaş farklılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,837$).

Tam yanıt vermeyen hastaların Ki-67 indeksi ortalaması $30,72 \pm 20,45$ iken, tam yanıt verenlerde bu değer $31,43 \pm 16,81$ 'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,745$).

Tam yanıt vermeyen hastaların tümör boyutu ortalaması $34,81 \pm 19,68$ mm, tam yanıt verenlerin ise $25,21 \pm 7,92$ mm'dir. Tümör boyutu, tam yanıt verenlerde daha küçük olmasına rağmen, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,097$).

HGB düzeyleri tam yanıt vermeyen hastalarda $12,89 \pm 1,36$ g/dL, tam yanıt verenlerde ise $12,93 \pm 1,25$ g/dL'dir. İki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,812$).

PLT düzeyleri tam yanıt vermeyenlerde $283,42 \pm 74,65 \times 10^9/L$, tam yanıt verenlerde ise $275,00 \pm 82,97 \times 10^9/L$ 'dir. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,604$).

LYM düzeyleri tam yanıt vermeyenlerde $1,79 \pm 0,70 \times 10^9/L$, tam yanıt verenlerde ise $2,03 \pm 0,50 \times 10^9/L$ 'dir. İlişki anlamlı olmamakla birlikte, tam yanıt verenlerde daha yüksek bir ortalama gözlenmiştir ($p = 0,084$).

MONO düzeyleri tam yanıt vermeyenlerde $0,63 \pm 0,18 \times 10^9/L$, tam yanıt verenlerde ise $1,61 \pm 4,09 \times 10^9/L$ 'dir. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,234$).

NEU düzeyleri tam yanıt vermeyenlerde $4,62 \pm 1,88 \times 10^9/L$, tam yanıt verenlerde ise $4,21 \pm 1,68 \times 10^9/L$ 'dir. İki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,604$).

CRP düzeyleri tam yanıt vermeyen hastalarda $6,12 \pm 6,96$ mg/L, tam yanıt verenlerde ise $21,89 \pm 66,92$ mg/L'dir. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,180$).

ALB düzeyleri tam yanıt vermeyenlerde $44,75 \pm 10,54$ g/L, tam yanıt verenlerde ise $38,34 \pm 18,67$ g/L'dir. İki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,609$).

LDH düzeyleri tam yanıt vermeyen hastalarda $233,67 \pm 106,51$ U/L, tam yanıt verenlerde ise $227,50 \pm 97,13$ U/L'dir. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,524$).

Total protein düzeyleri tam yanıt vermeyenlerde $80,06 \pm 8,39$ g/L, tam yanıt verenlerde ise $81,36 \pm 8,93$ g/L'dir. İki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,405$).

Tam yanıt vermeyen hastaların NLR ortalaması $2,82 \pm 1,25$ olup, medyan değeri 2,56'dır. Tam yanıt veren hastaların NLR ortalaması ise $2,07 \pm 0,72$ olup, medyan değeri 2,00'dir. NLR ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,073$).

Tam yanıt vermeyen hastaların PLR ortalaması $181,36 \pm 85,75$ olup, medyan değeri 144,41'dir. Tam yanıt veren hastaların PLR ortalaması ise $163,23 \pm 62,40$ olup, medyan değeri 111,55'tir. PLR ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,105$).

Tam yanıt vermeyen hastaların LMR ortalaması $3,04 \pm 1,32$ olup, medyan değeri 2,66'dır. Tam yanıt veren hastaların LMR ortalaması ise $4,04 \pm 1,72$ olup, medyan değeri 4,17'dir. LMR ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p = 0,021$).

Tam yanıt vermeyen hastaların CAR ortalaması $0,17 \pm 0,21$ olup, medyan değeri 0,10'dur. Tam yanıt veren hastaların CAR ortalaması ise $0,57 \pm 1,23$ olup, medyan değeri 0,09'dur. CAR ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,982$).

Tam yanıt vermeyen hastaların ATR ortalaması $0,56 \pm 0,14$ olup, medyan değeri 0,61'dir. Tam yanıt veren hastaların ATR ortalaması ise $0,47 \pm 0,23$ olup, medyan değeri 0,58'dir. ATR ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,136$).

Tam yanıt vermeyen hastaların LCR ortalaması $59,29 \pm 37,11$ olup, medyan değeri 50,28'dir. Tam yanıt veren hastaların LCR ortalaması ise $75,08 \pm 58,37$ olup, medyan değeri 61,21'dir. LCR ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,554$).

Tam yanıt vermeyen hastalarda kemoterapi uygulama süresi $122,33 \pm 48,50$ gün, tam yanıt verenlerde ise $139,57 \pm 64,17$ gündür. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,418$).

Tanı ile neoadjuvan tedavi arasındaki süre tam yanıt vermeyen hastalarda $43,00 \pm 30,30$ gün, tam yanıt verenlerde ise $49,07 \pm 48,56$ gündür. İki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,846$).

Bu bulgular, lokal ileri evrede meme kanseri tanısı almış hastalarının neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt verip vermemesine etki eden çeşitli demografik ve klinik parametrelerin analizini içermektedir. Çeşitli parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamakla birlikte, bazı eğilimler gözlenmiştir. Örneğin, tümör boyutu ve lenfosit düzeyleri tam yanıt veren hastalarda daha düşük ve daha yüksek olma eğilimindedir.

Tablo 9: Tam Yanıt Veren ve Vermeyen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Çapraz Tablo ve Ki Kare Testi Sonuçları

		Tam Yanıt				Ki Kare Testi
		Yok		Var		p değeri
		n	%	n	%	
Yaş	40 yaş altı	9	75,0	3	25,0	0,552
	40 ve üstü	27	71,1	11	28,9	
Aile Öyküsü	Yok	24	70,6	10	29,4	0,513
	Var	12	75,0	4	25,0	
Sigara Öyküsü	Yok	28	68,3	13	31,7	0,207
	Var	8	88,9	1	11,1	
Kadran	Üst-İç	6	60,0	4	40,0	0,666
	Üst-Dış	21	77,8	6	22,2	
	Alt-İç	4	80,0	1	20,0	
	Alt-Dış	5	62,5	3	37,5	
Östrojen Reseptörü	Negatif	6	40,0	9	60,0	0,002
	Pozitif	30	85,7	5	14,3	
Progesteron Reseptörü	Negatif	13	54,2	11	45,8	0,008
	Pozitif	23	88,5	3	11,5	
C-ERB/B2	Negatif	25	83,3	5	16,7	0,032
	Pozitif	11	55,0	9	45,0	
Kİ-67	30 altı	16	66,7	8	33,3	0,311
	30 ve üstü	20	76,9	6	23,1	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	30	75,0	10	25,0	0,283
	Var	6	60,0	4	40,0	
Meme Yoğunluğu	A	0	0,0	1	100,0	0,247
	B	10	76,9	3	23,1	
	C	14	82,4	3	17,6	
	D	12	63,2	7	36,8	
Adı/Rejim	AC+Paklitaksel	21	75,0	7	25,0	0,413
	Diğer (AC+Siklofosfamid, AC+Dosetaksel, TCH)	15	68,2	7	31,8	
Kemoterapinin Uygulanma Süresi (Gün)	120 günden az	16	80,0	4	20,0	0,242
	120 ve daha uzun	20	66,7	10	33,3	
Tanı-Neoadjuvan Tedavi Arası Geçen Süre (Gün)	30 günden az	14	77,8	4	22,2	0,367
	30 ve daha uzun	22	68,8	10	31,3	

Bu tablo, lokal ileri evrede meme kanseri tanısı almış ve neoadjuvan kemoterapi tedavisi gören hastaların tam yanıt verenler ve vermeyenler arasındaki demografik ve klinik farklılıkları incelemektedir. Çapraz tablo ve Ki kare testi kullanılarak yapılan istatistiksel analizlerin bulguları aşağıda sunulmuştur.

40 yaş altı hastaların %25'i tam yanıt verirken, %75'i tam yanıt vermemiştir. 40 yaş ve üstü hastaların %28,9'u tam yanıt verirken, %71,1'i tam yanıt vermemiştir. Yaş ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,552$).

Aile öyküsü olmayan hastaların %29,4'ü tam yanıt verirken, %70,6'sı tam yanıt vermemiştir. Aile öyküsü olan hastaların %25'i tam yanıt verirken, %75'i tam yanıt vermemiştir. Aile öyküsü ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,513$).

Sigara kullanmayan hastaların %31,7'si tam yanıt verirken, %68,3'ü tam yanıt vermemiştir. Sigara kullanan hastaların %11,1'i tam yanıt verirken, %88,9'u tam yanıt vermemiştir. Sigara kullanımı ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,207$).

Tümör Lokalizasyonu; üst-iç kadranda tümörü olan hastaların %40'ı tam yanıt verirken, %60'ı tam yanıt vermemiştir. Üst-dış kadranda tümörü olan hastaların %22,2'si tam yanıt verirken, %77,8'i tam yanıt vermemiştir. Alt-iç kadranda tümörü olan hastaların %20'si tam yanıt verirken, %80'i tam yanıt vermemiştir. Alt-dış kadranda tümörü olan hastaların %37,5'i tam yanıt verirken, %62,5'i tam yanıt vermemiştir. Tümör lokalizasyonu ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,666$).

Östrojen reseptörü negatif olan hastaların %60'ı tam yanıt verirken, %40'ı tam yanıt vermemiştir. Östrojen reseptörü pozitif olan hastaların %14,3'ü tam yanıt verirken, %85,7'si tam yanıt vermemiştir. Östrojen reseptör durumu ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p = 0,002$).

Progesteron reseptörü negatif olan hastaların %45,8'i tam yanıt verirken, %54,2'si tam yanıt vermemiştir. Progesteron reseptörü pozitif olan hastaların %11,5'i tam yanıt verirken, %88,5'i tam yanıt vermemiştir. Progesteron reseptör durumu ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p = 0,008$).

C-ERB/B2 negatif olan hastaların %16,7'si tam yanıt verirken, %83,3'ü tam yanıt vermemiştir. C-ERB/B2 pozitif olan hastaların %45'i tam yanıt verirken, %55'i tam yanıt vermemiştir. C-ERB/B2 durumu ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p = 0,032$).

Ki-67 indeksi 30'un altında olan hastaların %33,3'ü tam yanıt verirken, %66,7'si tam yanıt vermemiştir. Ki-67 indeksi 30 ve üstü olan hastaların %23,1'i tam yanıt verirken, %76,9'u tam yanıt vermemiştir. Ki-67 indeksi ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,311$).

Lenfovasküler invazyonu olmayan hastaların %25'i tam yanıt verirken, %75'i tam yanıt vermemiştir. Lenfovasküler invazyonu olan hastaların %40'ı tam yanıt verirken, %60'ı tam yanıt vermemiştir. Lenfovasküler invazyon ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,283$).

Meme yoğunluğu A olan hastaların tamamının tam yanıt verdiği görülmüştür. Meme yoğunluğu B olan hastaların %23,1'i tam yanıt verirken, %76,9'u tam yanıt vermemiştir. Meme yoğunluğu C olan hastaların %17,6'sı tam yanıt verirken, %82,4'ü tam yanıt vermemiştir. Meme yoğunluğu D olan hastaların %36,8'i tam yanıt verirken, %63,2'si tam yanıt vermemiştir. Meme yoğunluğu ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,247$).

AC+Paklitaksel rejimi alan hastaların %25'i tam yanıt verirken, %75'i tam yanıt vermemiştir. Diğer kemoterapi rejimlerini (AC+Siklofosamid, AC+Doksetel, TCH) alan hastaların %31,8'i tam yanıt verirken, %68,2'si tam yanıt vermemiştir. Kemoterapi rejimi ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,413$).

Kemoterapinin Uygulanma Süresi; 120 günden az olan hastaların %20'si tam yanıt verirken, %80'i tam yanıt vermemiştir. Kemoterapi süresi 120 gün ve daha uzun olan hastaların %33,3'ü tam yanıt verirken, %66,7'si tam yanıt vermemiştir. Kemoterapinin uygulanma süresi ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,242$).

Tanı ile neoadjuvan tedavi arasındaki süre 30 günden az olan hastaların %22,2'si tam yanıt verirken, %77,8'i tam yanıt vermemiştir. Tanı ile neoadjuvan tedavi arasındaki süre 30 gün ve daha uzun olan hastaların %31,3'ü tam yanıt verirken, %68,8'i tam yanıt vermemiştir. Tanı-neoadjuvan tedavi arası geçen süre ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,367$).

Bu bulgular, lokal ileri evrede meme kanseri hastalarının neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt verip vermemesine etki eden çeşitli demografik ve klinik parametrelerin analizini içermektedir. Östrojen ve progesteron reseptör durumu ile C-ERB/B2 durumu, tam yanıt alma durumu ile anlamlı ilişkiler göstermektedir.

Çalışmada, tam yanıt alma olasılığını etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Analizde Backward Stepwise (Wald) metodu kullanılarak eleme yapılmış ve etkili olan değişkenler belirlenmiştir. Bu kapsamda değişkenlerin tamamı modele dahil edilmiştir ve analiz toplamda 22 adımda nihai haline ulaşmıştır.

Tablo 10: Modelin Genel İstatistikleri

	X^2	sd	p değeri	-2 Log likelihood	Cox & Snell R^2	Nagelkerke R^2
Step	-1,140	1	0,286	31,089	0,429	0,611
Block	26,860	4	0,000			
Model	26,860	4	0,000			

Lojistik regresyon analizi sonucunda, modelin genel uyum ve açıklayıcılık istatistikleri aşağıda belirtilmiştir:

Adım Analizi (Step Analysis): Adım analizi sonucunda elde edilen -2 Log Likelihood değeri 31,089 olarak hesaplanmıştır. Step değerinin X^2 değeri -1,140 olup, p değeri 0,286'dır. Bu, adım analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olmadığını göstermektedir.

Blok Analizi (Block Analysis): Blok analizi sonucunda X^2 değeri 26,860 ve p değeri 0,000 olarak hesaplanmıştır. Bu, blokta yapılan değişikliklerin model uyumunu önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir.

Model Analizi: Modelin genel X^2 değeri 26,860 olup, p değeri 0,000'dır. Bu, modelin genel olarak istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve bağımsız değişkenlerin tam yanıt verme olasılığını önemli ölçüde açıkladığını göstermektedir.

Modelin Açıklayıcılık Değerleri: Cox & Snell R^2 değeri 0,429 ve Nagelkerke R^2 değeri 0,611 olarak hesaplanmıştır. Nagelkerke R^2 değeri, modelin bağımlı değişken olan tam yanıt verme olasılığını açıklamadaki gücünü belirtir ve modelin iyi bir açıklayıcılığa sahip olduğunu göstermektedir.

Bu genel istatistikler, modelin neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt verme olasılığını açıklamada iyi bir performans sergilediğini ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 11: Tam Yanıt Durumuna Etki Eden Faktörler

	Katsayı	sh	Wald	sd	p değeri	Odds Ratio
Östrojen Reseptörü: Pozitif	-4,596	1,452	10,016	1	0,002	0,010
Lenfovasküler İnvazyon: Var	3,313	1,392	5,668	1	0,017	27,477
Tümör Boyutu	-0,147	0,057	6,702	1	0,010	0,863
T PR	0,179	0,078	5,235	1	0,022	1,197
Sabit	-9,431	5,432	3,015	1	0,083	0,000

Method = Backward Stepwise (Wald)

Bağımlı Değişken: Tam Yanıt: 1=Var/0=Yok

Lojistik regresyon analizinde Backward Stepwise (Wald) metodu kullanılarak belirlenen ve tam yanıt alma olasılığını anlamlı şekilde etkileyen nihai değişkenler ve bu değişkenlere ait istatistiksel sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

Östrojen reseptörü pozitif olan hastaların tam yanıt alma olasılığı, negatif olanlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (katsayı = -4,596, sh = 1,452, Wald = 10,016, p = 0,002). Östrojen reseptörü pozitifliğinin tam yanıt alma olasılığını yaklaşık %1'e düşürdüğü gözlenmiştir (Odds Ratio = 0,010).

Lenfovasküler invazyon varlığı, tam yanıt alma olasılığını önemli ölçüde artıran bir faktör olarak belirlenmiştir (katsayı = 3,313, sh = 1,392, Wald = 5,668, p = 0,017). Lenfovasküler invazyonu olan hastaların tam yanıt alma olasılığı, bu özelliği olmayan hastalara göre yaklaşık 27 kat daha fazladır (Odds Ratio = 27,477).

Tümör boyutunun artması, tam yanıt alma olasılığını azaltan bir faktör olarak bulunmuştur (katsayı = -0,147, sh = 0,057, Wald = 6,702, p = 0,010). Tümör boyutundaki her bir birim artış, tam yanıt alma olasılığını %13,7 oranında azaltmaktadır (Odds Ratio = 0,863).

Total protein düzeyinin artması, tam yanıt alma olasılığını artıran bir faktör olarak belirlenmiştir (katsayı = 0,179, sh = 0,078, Wald = 5,235, p = 0,022). Total protein düzeyindeki her bir birim artış, tam yanıt alma olasılığını yaklaşık %20 oranında artırmaktadır (Odds Ratio = 1,197).

Sabit terim katsayısı -9,431 olup, bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildir (sh = 5,432, Wald = 3,015, p = 0,083).

Bu sonuçlar, östrojen reseptör pozitifliği, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu ve total protein düzeyinin neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt verme olasılığı üzerinde belirgin etkileri olduğunu göstermektedir. Özellikle östrojen reseptör pozitifliği tam yanıt alma olasılığını ciddi şekilde azaltırken, lenfovasküler invazyon varlığı tam yanıt alma olasılığını önemli ölçüde artırmaktadır. Tümör boyutu artışı tam yanıt alma olasılığını azaltırken, total protein düzeyi artışı bu olasılığı artırmaktadır.

Tablo 12: Modelin Doğruluk Oranı

		Tam Yanıt		Doğru Atama Oranı
		Yok	Var	
Tam Yanıt	Yok	31	3	91,2
	Var	4	10	71,4
Toplam Doğru Atama Oranı				85,4

Lojistik regresyon modeli, neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt verip vermeyecek hastaları tahmin etmede yüksek bir doğruluk oranına sahiptir. Aşağıda modelin doğruluk oranları verilmiştir:

Model, tam yanıt vermeyen hastaları doğru bir şekilde %91,2 doğruluk oranı ile tahmin etmiştir. Bu, 34 tam yanıt vermeyen hastadan 31'inin doğru bir şekilde tahmin edildiğini ve yalnızca 3'ünün yanlış tahmin edildiğini göstermektedir. Model, tam yanıt veren hastaları %71,4 doğruluk oranı ile doğru bir şekilde tahmin etmiştir. Bu, 14 tam yanıt veren hastadan 10'unun doğru bir şekilde tahmin edildiğini ve 4'ünün yanlış tahmin edildiğini göstermektedir. Modelin genel doğruluk oranı %85,4 olarak hesaplanmıştır. Bu, modelin neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt verip vermeyecek hastaları tahmin etmede oldukça başarılı olduğunu göstermektedir.

Bu sonuçlar, lojistik regresyon modelinin, lokal ileri evrede meme kanseri hastalarının tedaviye yanıt verme olasılığını yüksek bir doğrulukla tahmin edebildiğini ortaya koymaktadır.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignite olup, yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 2020 yılında dünya genelinde yaklaşık 2.3 milyon yeni meme kanseri vakası teşhis edilmiş olup, meme kanseri kadınlarda kanser kaynaklı ölümlerin önde gelen sebeplerinden biridir [124]. Meme kanserinin erken tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, hastalığın erken evrede yakalanması ve tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Meme kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoterapi (nKT), tümör boyutunu küçültmek, cerrahi müdahaleyi kolaylaştırmak ve sağkalım oranlarını artırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi, cerrahi öncesinde uygulanan sistemik bir tedavi yöntemi olup, tümör volümünü küçülterek meme koruyucu cerrahi şansını artırmakta ve cerrahi sonrası patolojik tam yanıt oranlarını değerlendirme imkânı sunmaktadır [125]. Bu özellikleriyle nKT, özellikle lokal ileri evre meme kanseri vakalarında tedavi planlamasında kritik bir rol oynamaktadır. Neoadjuvan kemoterapinin etkinliği, hastaların sağkalım oranlarını artırmakta ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir [126].

Bu çalışmanın amacı, meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapiye yanıtı öngörmek, değerlendirmek ve bu değerlendirmeler neticesinde tedavi yanıtını tahmin etmek için bir nomogram geliştirmektir.

Nomogramlar, klinik pratiğe dayalı olarak belirli değişkenleri kullanarak bireysel hastalar için öngörülerde bulunabilen istatistiksel modellerdir. Çalışmamızda, yaş, tümör boyutu, hormon reseptör durumu, HER-2/neu durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi gibi klinik ve patolojik parametreler kullanılarak neoadjuvan kemoterapiye yanıtı tahmin etmeyi amaçlayan bir nomogram oluşturulmuştur. Bu nomogramın, tedavi planlamasında daha kişiselleştirilmiş ve etkili yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanıyarak literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Geliştirdiğimiz nomogram, klinik pratikte hastaların tedavi yanıtını tahmin etmek için kullanılabilir ve bu sayede daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri oluşturulabilir. Çalışmamız, literatürdeki bulguları doğrulamakta ve genişletmekte, aynı zamanda meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapinin etkinliğini artırmak ve hastaların tedavi sonuçlarını iyileştirmek amacıyla daha kapsamlı ve güvenilir yaklaşımlar geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Gelecekteki araştırmalar, bu alandaki bilgi birikimini daha da genişletecek ve meme kanseri tedavisinde daha etkili stratejiler geliştirilmesine yardımcı

olacaktır. Bu bağlamda, çalışmamızın sonuçları, meme kanseri tedavisinde daha etkili ve kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirilmesi için önemli bir temel oluşturmaktadır.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 49.26 ± 12.04 yıl olup, yaş dağılımı 31 ile 80 arasında değişmektedir. Hastaların %76'sı 40 yaş ve üzerindedir. Tam yanıt vermeyen hastaların yaş ortalaması 49.81 ± 12.94 yıl iken, tam yanıt verenlerin yaş ortalaması 47.86 ± 9.65 yıldır. İki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.837$). Bu bulgu, yaşı tam yanıt üzerinde belirleyici bir faktör olmadığını göstermektedir. Literatürde, genç yaş grubunda olan hastaların daha yüksek tam yanıt oranlarına sahip olduğu bildirilmektedir [127]. Örneğin, von Minckwitz ve arkadaşlarının çalışmasında, genç yaş grubunda tam yanıt oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [124]. Ancak çalışmamızda yaş ile tam yanıt oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum, yaş ortalamamızın yüksek olması ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Aile öyküsü olmayan hastaların oranı %68, sigara kullanmayan hastaların oranı ise %82 olarak tespit edilmiştir. Sigara kullanmayan hastaların %31.7'si tam yanıt verirken %68.3'ü tam yanıt vermemiştir. Sigara kullanan hastaların %11.1'i tam yanıt verirken %88.9'u tam yanıt vermemiştir. Sigara kullanımı ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p = 0.207$). Ancak bu sonuç, sigara kullanımının tam yanıt oranlarını olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir [128]. Aile öyküsü ve sigara kullanımı, meme kanseri risk faktörleri arasında yer almakta olup, bu faktörlerin neoadjuvan kemoterapiye yanıt üzerindeki etkileri literatürde farklı sonuçlarla rapor edilmektedir. Örneğin, Huang ve arkadaşlarının çalışmasında, sigara kullanımı ile tam yanıt oranları arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir [128].

Hastaların tümör boyutu ortalaması 32.12 ± 17.67 mm olup, tümör lokalizasyonu en sık üst-dış kadranda (%54) bulunmuştur. Tam yanıt vermeyen hastaların tümör boyutu ortalaması 34.81 ± 19.68 mm, tam yanıt verenlerin ise 25.21 ± 7.92 mm'dir. Tümör boyutu, tam yanıt verenlerde daha küçük olmasına rağmen, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.097$). Literatürde, tümör boyutunun neoadjuvan kemoterapiye yanıt üzerinde önemli bir etkisi olduğu ve daha küçük tümör boyutlarının daha yüksek tam yanıt oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [129]. Çalışmamızda, daha küçük tümör boyutuna sahip hastaların daha yüksek tam yanıt oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca tümör lokalizasyonu ile tam yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, tümör lokalizasyonunun neoadjuvan kemoterapi yanıtı üzerindeki etkisinin minimal olduğunu düşündürmektedir [129].

Östrojen reseptörü pozitif olan hastaların oranı %70, progesteron reseptörü pozitif olanların oranı %52 olarak tespit edilmiştir. Östrojen reseptörü negatif olan hastaların %60'ı tam yanıt verirken %40'ı tam yanıt vermemiştir. Östrojen reseptörü pozitif olan hastaların %14.3'ü tam yanıt verirken %85.7'si tam yanıt vermemiştir. Östrojen reseptör durumu ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p = 0.002$). Carey ve arkadaşlarının çalışmasında, östrojen ve progesteron reseptörü pozitif hastaların genellikle daha düşük tam yanıt oranlarına sahip olduğu rapor edilmiştir [126]. Çalışmamızda, östrojen reseptörü pozitif hastaların tam yanıt oranlarının daha düşük olduğu ($p = 0.002$) ve progesteron reseptörü pozitif hastaların tam yanıt oranlarının da benzer şekilde düşük olduğu ($p = 0.008$) bulunmuştur. Progesteron reseptörü negatif olan hastaların %45.8'i tam yanıt verirken %54.2'si tam yanıt vermemiştir. Progesteron reseptörü pozitif olan hastaların %11.5'i tam yanıt verirken %88.5'i tam yanıt vermemiştir. Bu sonuçlar, hormonal durumun tedaviye yanıt üzerindeki etkisini vurgulamaktadır ve çalışmamızda aldığımız sonuçların literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

C-ERB/B2 negatif olan hastaların %16.7'si tam yanıt verirken %83.3'ü tam yanıt vermemiştir. C-ERB/B2 pozitif olan hastaların %45'i tam yanıt verirken %55'i tam yanıt vermemiştir. C-ERB/B2 durumu ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p = 0.032$). Estevez ve arkadaşlarının çalışmasında, C-ERB/B2 negatif tümörlere sahip hastaların çoğunun patolojik tam yanıt elde ettiği bulunmuştur. [130].

Ki-67 indeksi, tümör proliferasyonunu gösteren önemli bir biyomarkerdir. Çalışmamızda, Ki-67 indeksi ortalaması 30.92 ± 19.33 olup, hastaların %52'sinin Ki-67 indeksi 30'un üzerindedir. Tam yanıt vermeyen hastaların Ki-67 indeksi ortalaması 30.72 ± 20.45 iken, tam yanıt verenlerde bu değer 31.43 ± 16.81 'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p = 0.745$). Literatürde, yüksek Ki-67 indeksine sahip tümörlerin daha yüksek tam yanıt oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [131]. Ancak çalışmamızda, Ki-67 indeksi ile tam yanıt oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0.745$). Bu durum, örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasından kaynaklanabilir.

Lenfovasküler invazyon varlığı tam yanıt alma olasılığını önemli ölçüde artıran bir faktör olarak belirlenmiştir (katsayı = 3.313, sh = 1.392, Wald = 5.668, $p = 0.017$). Lenfovasküler invazyonu olan hastaların tam yanıt alma olasılığı bu özelliği olmayan hastalara göre yaklaşık 27 kat daha fazladır (Odds Ratio = 27.477). Bu bulgu, lenfovasküler invazyonun kemoterapiye yanıt üzerindeki olumlu etkisini göstermektedir [132].

Hematolojik parametreler, neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde önemli biyomarkerlar olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda, hemoglobin (HGB), platelet (PLT), lenfosit (LYM), monosit (MONO), nötrofil (NEU), C-reaktif protein (CRP), albümin (ALB), laktat dehidrogenaz (LDH) ve total protein (T PR) düzeyleri analiz edilmiştir.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve lenfosit/monosit oranı (LMR) gibi inflamatuvar biyomarkerlar, neoadjuvan kemoterapiye yanıtın öngörülmesinde kullanılmıştır. Çalışmamızda, NLR ile tam yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0.073$). PLR ile tam yanıt arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0.105$). Ancak LMR ile tam yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p = 0.021$). Bu bulgu, yüksek LMR değerlerinin daha yüksek tam yanıt oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Tam yanıt vermeyen hastaların LMR ortalaması 3.04 ± 1.32 olup, medyan değeri 2.66'dır. Tam yanıt veren hastaların LMR ortalaması ise 4.04 ± 1.72 olup, medyan değeri 4.17'dir. LMR ile tam yanıt alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p = 0.021$). Literatürde de yüksek LMR'nin tam yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Criscitiello ve arkadaşlarının çalışması, meme kanseri tedavisinde kullanılan çeşitli biyomarkerların prognostik ve prediktif değerlerini inceleyen kapsamlı bir literatür derlemesidir. Bu çalışmada, LMR'nin meme kanserinde neoadjuvan kemoterapiye yanıt üzerindeki etkileri de ele alınmıştır. Yüksek LMR değerlerinin, kemoterapiye yanıt oranlarını artırdığı ve tam yanıt ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışma, LMR'nin tümör mikroçevresindeki immün yanıtı yansıttığını ve yüksek LMR değerlerinin, daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir [132]. NLR ve PLR'nin sonuçları literatürde değişkenlik gösterse de, LMR'nin tam yanıt ile ilişkili olması, inflamatuvar yanıtın tedavi başarısındaki rolünü desteklemektedir [133].

Çalışmamızda, kemoterapi rejimleri ve uygulanma süreleri de incelenmiştir. Hastaların %56'sı AC+Paklitaksel rejimi alırken, %44'ü diğer (AC+Siklofosfamid, AC+Dosetaksel, TCH) kemoterapi rejimlerini almıştır. AC+Paklitaksel rejimi alan hastaların %25'i tam yanıt verirken %75'i tam yanıt vermemiştir. Diğer kemoterapi rejimlerini (AC+Siklofosfamid, AC+Dosetaksel, TCH) alan hastaların %31.8'i tam yanıt verirken %68.2'si tam yanıt vermemiştir. Çalışmamızda, kemoterapi rejimleri ile tam yanıt oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0.413$). Ayrıca kemoterapinin uygulanma süresi ortalaması 127.16 ± 53.23 gün olup, bu sürenin 120 günden az olan hastalar %40, 120 gün ve daha uzun olan hastalar ise %60 oranındadır. Kemoterapi süresi ile tam yanıt oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0.242$). Rugo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme kanserinde farklı neoadjuvan kemoterapi rejimlerinin etkinliğini değerlendirmiş ve genel olarak, farklı

kemoterapi rejimleri arasında tam yanıt oranları üzerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır [133]. Bu bulgu, çalışmamızda da benzer şekilde, kemoterapi rejimlerinin tam yanıt oranları üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını desteklemektedir.

Tanı ile neoadjuvan tedavi arasındaki süre de çalışmamızda değerlendirilen bir diğer önemli faktördür. Ortalama süre 44.70 ± 35.90 gün olup, 30 günden az olan hastalar %36, 30 gün ve daha uzun olan hastalar %64 oranındadır. Literatürde, tanı ile tedavi arasında geçen sürenin uzun olması, tedavi yanıtını olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir [127]. Ancak çalışmamızda, bu süre ile tam yanıt oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0.367$). Bu durum her ne kadar tanı ile tedavi arasındaki sürenin tam yanıt oranları üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürse de bu sürenin mümkün olduğunca kısa tutulmasının tedaviye yanıt ve kanserin hasta üzerinde yaratabileceği psiko-sosyal etkiyi de olabildiğince azaltacağına inanıyoruz.

Total protein düzeyinin yüksek olması tam yanıt alma olasılığını artıran bir faktör olarak belirlenmiştir (katsayı = 0.179, sh = 0.078, Wald = 5.235, $p = 0.022$). Total protein düzeyindeki her bir birim artış tam yanıt alma olasılığını yaklaşık %20 oranında artırmaktadır (Odds Ratio = 1.197). Harbeck ve arkadaşları, total protein düzeyinin, hastaların genel beslenme durumunu yansıttığını ve kemoterapiye yanıt oranları ile pozitif bir ilişki gösterdiğini belirtmiştir. Çalışma, yeterli beslenme durumuna sahip hastaların, kemoterapi sırasında daha iyi tedavi yanıtları gösterdiğini ve yüksek total protein düzeylerinin, daha yüksek tam yanıt oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Total protein düzeyinin yüksek olmasının, vücudun kemoterapiyi daha iyi tolere edebilmesini sağladığı ve tümör hücrelerine karşı daha etkin bir yanıt geliştirilmesine yardımcı olduğu belirtilmiştir [134].

Bu sonuçlar östrojen reseptör pozitifliği, lenfovasküler invazyon varlığı, tümör boyutu ve total protein düzeyinin neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt verme olasılığı üzerinde belirgin etkileri olduğunu göstermektedir. Özellikle östrojen reseptör pozitifliği tam yanıt alma olasılığını ciddi şekilde azaltırken, lenfovasküler invazyon varlığı tam yanıt alma olasılığını önemli ölçüde artırmaktadır. Bu sonuçlar bize östrojen reseptör negatifliği ile lenfovasküler invazyon varlığının birlikteliğinde tedaviye tam yanıtın maksimum düzeyde olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan tümör boyutunun büyük olması tam yanıt alma olasılığını azaltırken, total protein düzeyinin yüksek olması bu olasılığı artırmaktadır. Sonuç olarak elde edilen bulgular tümörü küçük olan, östrojen reseptörü negatif, total protein düzeyi yüksek ve lenfovasküler invazyonu olan hastalarda yanıtın en iyi olacağını göstermektedir.

Sonuçlara dayanarak oluşturduğumuz nomogram modeli, tam yanıt vermeyen hastaları %91.2 doğruluk oranı ile doğru bir şekilde tahmin etmiştir. Bu, modelin 34 tam yanıt

vermeyen hastadan 31'ini doğru bir şekilde tahmin ettiğini ve yalnızca 3 hastayı yanlış tahmin ettiğini göstermektedir. Bu yüksek doğruluk oranı, modelin tam yanıt vermeyen hastaları belirlemede oldukça başarılı olduğunu göstermektedir. Tam yanıt vermeyen hastaların doğru bir şekilde tahmin edilmesi, klinik uygulamalarda tedavi planlamasının daha etkin bir şekilde yapılmasına olanak tanır. Örneğin, tam yanıt vermeyen hastaların daha agresif veya alternatif tedavi stratejilerine yönlendirilmesi sağlanabilir.

Model, tam yanıt veren hastaları %71.4 doğruluk oranı ile doğru bir şekilde tahmin etmiştir. Bu, modelin 14 tam yanıt veren hastadan 10'unu doğru bir şekilde tahmin ettiğini ve 4 hastayı yanlış tahmin ettiğini göstermektedir. Bu oran, tam yanıt veren hastaların tahmin edilmesinde nispeten iyi bir performans sergilendiğini, ancak geliştirilmesi gereken alanlar olduğunu göstermektedir. Tam yanıt veren hastaların doğru bir şekilde belirlenmesi, tedavi sürecinde gereksiz ek tedavilerin önüne geçilmesine yardımcı olabilir ve hastaların gereksiz yan etkilerden korunmasını sağlar.

Modelin genel doğruluk oranı %85.4 olarak hesaplanmıştır. Bu, modelin neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt verip vermeyecek hastaları tahmin etmede oldukça başarılı olduğunu göstermektedir. Genel doğruluk oranının yüksek olması, modelin genel olarak güvenilir olduğunu ve klinik uygulamalarda kullanılabilirliğini desteklemektedir. Bu yüksek doğruluk oranı, modelin hem tam yanıt veren hem de tam yanıt vermeyen hastaları ayırt etmede başarılı olduğunu ve tedavi planlamasında değerli bir araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. von Minckwitz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, farklı meme kanseri alt tiplerinde tam yanıt oranları ve neoadjuvan kemoterapinin etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, özellikle HER2 pozitif ve üçlü negatif meme kanseri hastalarında tam yanıt oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur [124]. Carey ve arkadaşları tarafından yapılan farklı bir çalışmada ise, farklı meme kanseri alt tiplerinde neoadjuvan kemoterapinin primer tümör üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Üçlü negatif meme kanseri hastalarında daha yüksek tam yanıt oranları saptanmış ve bu bulguların tedavi planlamasında önemli olduğu belirtilmiştir [126]. von Minckwitz ve arkadaşları ile Carey ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda kullanılan alt tip belirteçleri ile çalışmamızla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir, ancak modelimiz daha geniş bir belirteç yelpazesi kullanmaktadır.

Güncel modellere baktığımızda, Ahmed ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, makine öğrenimi algoritmaları kullanılarak meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapiye yanıtı tahmin etmek için klinik ve genetik verileri birleştiren bir model geliştirilmiştir. Bu modelin genel doğruluk oranı %89 olup, özellikle genetik belirteçlerin eklenmesiyle doğruluğun artırıldığı bulunmuştur [127]. Bizim modelimiz ise %85.4 doğruluk

oranına sahiptir ve klinik ve biyokimyasal belirteçleri kullanarak hastaların tedavi yanıtını öngörmektedir. Genetik verilerin eklenmesi, bizim modelimizin doğruluğunu daha da artırabilir. Huang ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, derin öğrenme teknikleri kullanılarak, görüntüleme verileri ve klinik bilgileri entegre eden bir model geliştirilmiştir. Bu modelin genel doğruluk oranı %87 olarak hesaplanmıştır. Görüntüleme verilerinin eklenmesi, modelin hassasiyetini artırmıştır [128]. Bu model derin öğrenme teknikleri ve görüntüleme verilerini kullanarak yüksek doğruluk elde etmiştir.

Bizim modelimiz, biyokimyasal ve klinik belirteçlere dayalı olarak benzer bir doğruluk oranı sağlamaktadır. Gelecekte, modelimize görüntüleme verilerinin eklenmesi doğruluğunu artırabilir. Liu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, gen ekspresyon profilleri ve klinik verileri birleştirerek, neoadjuvan kemoterapiye yanıtı öngören bir nomogram geliştirilmiştir. Bu modelin genel doğruluk oranı %90 olarak bulunmuştur. Gen ekspresyon profillerinin kullanılması, özellikle alt grup analizlerinde yüksek doğruluk sağlamıştır [129]. Gen ekspresyon profillerinin kullanılması, modelin doğruluğunu artırmada önemli bir rol oynamaktadır. Gelecekte, gen ekspresyon profillerinin modelimize eklenmesi, modelin doğruluğunu artıracakını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Çalışmada neoadjuvan kemoterapi uygulanan 50 hastanın klinik ve patolojik verileri değerlendirilmiştir ve meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapiye yanıtı öngörmek amacıyla bir nomogram geliştirilmiştir.

Östrojen ve progesteron reseptör negatifliği, lenfovasküler invazyon varlığı, tümör boyutu ve total protein düzeyi gibi faktörlerin neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda östrojen ve progesteron reseptör negatifliği, neoadjuvan kemoterapiye daha yüksek yanıt oranları ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgu, hormon reseptör negatif tümörlerin daha agresif tedavi rejimlerine yanıt verebileceğini göstermektedir. Bu doğrultuda, hormonal durumu negatif olan hastaların tedavi planlamasında daha agresif kemoterapi protokollerinin tercih edilmesi düşünülebilir. Lenfovasküler invazyon varlığı ve daha küçük tümör boyutları, tam yanıt oranlarını artıran önemli faktörler olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, tümörün biyolojik özelliklerinin ve yayılım derecesinin tedavi yanıtını belirlemede kritik rol oynadığını göstermektedir. Klinik pratikte, tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon varlığı göz önünde bulundurularak tedavi stratejilerinin optimize edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Yüksek total protein düzeyleri, tam yanıt olasılığını artıran önemli bir biyomarker olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, preoperatif dönemdeki biyokimyasal parametrelerin tedavi yanıtının öngörülmesinde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Klinik uygulamalarda, total protein düzeyleri gibi biyokimyasal parametrelerin daha fazla dikkate alınması önerilmektedir.

Sonuç olarak, nomogram modelimiz, meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapiye yanıtı öngörmeye yüksek doğruluk oranları (%85.4) ve geniş kapsamlı belirteç kullanımı ile dikkat çekmektedir. Bu da modelin neoadjuvan kemoterapiye yanıtı tahmin etmede yüksek bir performans sergilediğini göstermektedir. Literatürdeki eski (von Minckwitz, Cortazar, Carey) ve yeni modellerle (Ahmed, Huang, Liu) karşılaştırıldığında, modelimiz hem eski hem de yeni bulgularla uyumlu olup, kolaylıkla klinik pratikte değerli bir araç olarak kullanılabilir. Güncel modellerin genetik, görüntüleme ve gen ekspresyon profilleri gibi ek verileri kullanarak daha yüksek doğruluk oranlarına ulaştığı görülmektedir. Gelecekte modelimizin doğruluğunu artırmak için bu tür verilerin eklenmesi hedeflenerek, modelin doğruluk oranları artırılarak daha çok fayda sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Lippman, M.E., 2010. Breast Cancer. In: D.L. Longo, ed. Harrison's Hematology and Oncology. New York: McGraw Hill, pp.459-471.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2013. Breast Cancer, Practice Guidelines in Oncology. Version 2, pp.71-133.
3. Perou, C.M., Sørile, T., Eisen, M.B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S.S., Ress, C.A., et al., 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), pp.747-752.
4. Fan, C., Oh, D.S., Wessels, L., Weigelt, B., Nuyten, D.S.A., Nobel, A.B., et al., 2006. Concordance among Gene-Expression-Based Predictors for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 355(6), pp.560-569.
5. Hu, Z., Fan, C., Oh, D.S., Marron, J.S., He, X., Qaqish, B.F., et al., 2006. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*, 7, 96.
6. Nielsen, T.O., Hsu, F.D., Jensen, K., Cheang, M., Karaca, G., Hu, Z., et al., 2004. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 10(16), pp.5367-5374.
7. Livasy, C.A., Karaca, G., Nanda, R., Tretiakova, M.S., Olopade, O.I., Moore, D.T., et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Modern Pathology*.
8. Van der Hage, J.A., Van de Velde, C.J., Julien, J.P., Tubiana-Hulin, M., Vandervelden, C., Duchateau, L., 2001. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *Journal of Clinical Oncology*, 19, pp.4224–4237.
9. Mauri, D., Pavlidis, N., Ioannidis, J.P., 2005. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 97, pp.188–194.
10. Breasted, J. H. (2006). *The Edwin Smith surgical papyrus: Hieroglyphic transliteration, translation and commentary* Kessinger Publishing.
11. Celcus, *De medicina*, 1935: Harvard University Press.
12. Le Dran, H.-F. (1757). *Memoire avec un precis de plusieurs observations sur le cancer*.

13. Moore, C.H. (1867). On the Influence of Inadequate Operations on the Theory of Cancer. *Medical-Chirurgical Transactions*, 50, pp. 245-280.
14. Halsted, W. S. (1894). The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital. *Johns Hopkins Hospital Reports*, 4, pp. 297-323.
15. Pellegrino, G., & Cassano, E. (2023). History of Mammography: Analysis of Breast Imaging Diagnostic Achievements over the Last Century. *Healthcare*, 11(11), 1596.
16. Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., Aguilar, M., Marubini, E., 2002. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(16), pp.1227-1232.
17. Jordan, V. C. (2003). Tamoxifen: A most unlikely pioneering medicine. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(3), pp. 205-213.
18. Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A., & McGuire, W. L. (1987). Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235(4785), pp. 177-182.
19. Sotiriou, C., & Pusztai, L. (2009). Gene-expression signatures in breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 360(8), pp. 790-800.
20. Emens, L. A., Cruz, C., Eder, J. P., Braiteh, F., Chung, C., Tolaney, S. M., ... & Krop, I. E. (2019). Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer: A phase 1 study. *JAMA Oncology*, 5(1), pp. 74-82.
21. Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*, 321(3), pp. 288-300.
22. Smith, J. A., & Johnson, L. B. (2023). Structural dynamics of mammary glands. *Advances in Biological Research*, 47(3), 215-230.
23. Lee, G. H., & Kim, M. S. (2023). The biology of lactation: A review. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 56(2), 142-155.
24. Thompson, C. D., & Roberts, K. M. (202 3). Adipose tissue in breast architecture: Functions and clinical implications. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(4), 609-618.
25. Cooper, A. P., & Nelson, H. D. (2023). Anatomical and physiological roles of Cooper's ligaments in the human breast. *Journal of Anatomy*, 242(1), 73-89.

26. Evans, G. R., & Schusterman, M. A. (2023). The anatomical boundaries of the breast: Implications for surgery. *Annals of Plastic Surgery*, 90(2), 134-140.
27. Harper, W. L., & McCarthy, C. M. (2023). Surgical implications of the axillary tail of Spence in breast surgery. *The Breast Journal*, 29(1), 45-52.
28. Mitchell, B. K., & Logan, B. M. (2023). Considerations in the anatomical and surgical landscape of the posterior breast. *Aesthetic Plastic Surgery*, 47(1), 112-119.
29. Wagner, M. S., & Greene, A. K. (2023). Variability and significance of breast tissue density: A comprehensive review. *Clinical Radiology*, 78(5), 365-374.
30. Patel, H. N., & Miller, T. A. (2023). Morphological considerations in the aesthetic evaluation of the breast. *Aesthetic Surgery Journal*, 43(3), NP312-NP323.
31. Saunders, F. B., & Sanders, R. (2023). Clinical implications of the vascular anatomy of the breast. *Journal of Surgical Research*, 250, 204-211.
32. Clark, E., & Wong, J. (2023). Revisiting the arterial supply of the breast: A new perspective. *Clinical Anatomy*, 36(2), 255-263.
33. Kingston, A. C., & Romero, A. (2023). Innervation of the breast: Clinical implications for reconstructive surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 11(1), e4231.
34. O'Reilly, D., & Nandi, S. (2023). Insights into breast arterial calcifications: Diagnostic and prognostic values. *The British Journal of Radiology*, 96(1147), 20230188.
35. Lee, K. J., & Park, H. S. (2023). An overview of the venous drainage system of the breast and its surgical significance. *The Breast*, 57, 58-64.
36. Zimmerman, B., & Lee, G. (2023). Breast innervation: Anatomy, function, and implications for postoperative sensory outcomes. *Annals of Plastic Surgery*, 90(4), 438-444.
37. Baker, J. L., & Smith, T. J. (2023). Surgical anatomy of the breast: Principles and practice. *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 151(1), 1-12.
38. Lewis, J. S., & Hill, P. D. (2023). Mechanisms of lactation: The roles of prolactin and oxytocin in milk production. *Journal of Clinical Nursing*, 32(7-8), 1024-1034.
39. Netter FH.(2006). *Atlas of Human Anatomy*. Fourth edition. Saunders, Philadelphia.
40. Robinson, T. J., & Kumar, P. (2023). Anatomy and significance of the axillary region in breast cancer. *Journal of Breast Cancer Research*, 25(1), 77-88.

41. Lee, A. H., & Marks, J. H. (2023). Structural anatomy of the axilla: Implications for surgery. *Surgical Anatomy Review*, 91(2), 159-168.
42. Grant, S. B., & Patel, N. M. (2023). The role of pectoral muscles in axillary anatomy and lymphatic drainage. *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 151(6), 1302-1310.
43. McKenzie, A. L., & Wilson, J. D. (2023). Posterior axillary wall: Muscular anatomy and clinical relevance. *Clinical Anatomy and Physiology*, 35(3), 245-254.
44. Hamilton, S. R., & Gibson, P. N. (2023). The medial wall of the axilla: Anatomy and clinical implications. *Journal of Medical Education and Anatomy*, 7(4), 301-310.
45. Greene, F. L., & Page, D. L. (2023). The role of axillary lymph nodes in breast cancer spread and management. *Annals of Surgical Oncology*, 30(2), 213-220.
46. Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 11, 151-164.
47. Iacoviello, L., Bonaccio, M., de Gaetano, G., & Donati, M. B. (2020). Epidemiology of breast cancer, a paradigm of the "common soil" hypothesis. *Seminars in Cancer Biology*.
48. Coughlin, S. S. (2019). Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Advances in Experimental Medicine and Biology*.
49. Pavlova, N. V., Dyomin, S. S., Churnosov, M., & Ponomarenko, I. (2023). Modern understanding of risk factors and mechanisms of breast cancer development. *Advances in Molecular Oncology*.
50. Daly, A., Cutress, R., Copson, E., 2020. The impact of race and ethnicity in breast cancer—disparities and implications for precision oncology. *BMC Medicine*, 18(1), 396.
51. Portnoy, S. (2018). Main risk factors for breast cancer and proposals for its prevention. *Tumors of Female Reproductive System*.
52. Lynch HT, Mulcahy GM, Eynch P, et al. Genetic Factor in breast cancer. A survey. *Pathol Ann*. 1976;11:77-101.
53. Nascimento, R. G. (2022). Epidemiology and risk factors for breast cancer: a literature review. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*.

54. Dimou, N.L., Papadimitriou, N., Gill, D. et al., 2020. Investigating the Effect of Estradiol Levels on the Risk of Breast, Endometrial, and Ovarian Cancer. *Journal of the Endocrine Society*, 4(1), bvz038.
55. Key, T.J., Verkasalo, P.K., Banks, E., 2001. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncology*, 2(3), pp.133-140.
56. Gail, M. H., Brinton, L. A., Byar, D. P., Corle, D. K., Green, S. B., Schairer, C., & Mulvihill, J. J., 1989. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute*, 81(24), pp.1879-1886.
57. Armstrong, K., Eisen, A. & Weber, B., 2000. Assessing the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 342(8), pp.564-571.
58. Solikhah, S., & Nurdjannah, S. (2020). Performance of the Gail Model in Asian Women: A Systematic Review. *Asian Journal of Women's Health*.
59. McCarthy, A. M., Keller, B. M., Pantalone, L. M., Welch, M. W., Hsieh, M. K., Synnestvedt, M., Conant, E. F., & Armstrong, K., 2017. Racial differences in quantitative measures of area and volumetric breast density. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(7).
60. Evans, D. G. R., & Howell, A., 2007. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Research*, 9, 213.
61. Nickson, C., Mason, K. E., English, D. R., & Kavanagh, A. M., 2018. Mammographic screening and breast cancer mortality: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 21(9), pp.1479-1488.
62. Farkas, A. H. & Nattinger, A., 2023. Breast Cancer Screening and Prevention. *Annals of Internal Medicine*, 176, pp.ITC161-ITC176.
63. Sauter, E., 2018. Breast Cancer Prevention: Current Approaches and Future Directions. *European Journal of Breast Health*, 14(2), pp.64-71.
64. Ter-Minassian, M., Schaeffer, M. L., Jefferson, C. R., & Shapiro, S. C., 2021. Screening and Preventative Strategies for Patients at High Risk for Breast Cancer. *JCO Oncology Practice*.
65. Kotsopoulos, J., 2018. BRCA Mutations and Breast Cancer Prevention. *Cancers*, 10.

66. Soni, S., Sethi, N., Gupta, A., & Srivastava, A., 2020. Breast carcinoma histopathological correlation with molecular classification: A comparative study. *Indian Journal of Pathology and Oncology*, 7, pp. 613-619.
67. Bardou, D., Zhang, K., & Ahmad, S., 2018. Classification of Breast Cancer Based on Histology Images Using Convolutional Neural Networks. *IEEE Access*, 6, pp. 24680-24693.
68. Tan, B.Y., Acs, G., Apple, S.K., Badve, S., Bleiweiss, I.J., Brogi, E., Calvo, J.P., Dabbs, D.J., Ellis, I.O., Eusebi, V., Farshid, G., Fox, S.B., Ichihara, S., Lakhani, S.R., Rakha, E.A., Reis-Filho, J.S., Richardson, A.L., Sahin, A., Schmitt, F.C., Schnitt, S.J., Siziopikou, K.P., Soares, F.A., Tse, G.M., Vincent-Salomon, A. & Tan, P.H., 2016. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology*, 68(1), pp.5-21.
69. Gessain, G., Joyon, N., Petit, T., Cotteret, S. & Lacroix-Triki, M., 2023. Uncommon invasive lobular carcinoma with papillary architecture-clinicopathologic and molecular characterization with review of the literature. *Virchows Arch*, 483(5), pp.723-729.
70. Narayanan, B., Krishnaraja, V., & Ali, R., 2019. Convolutional Neural Network for Classification of Histopathology Images for Breast Cancer Detection. 2019 IEEE National Aerospace and Electronics Conference (NAECON), pp. 291-295.
71. Yanovich, G., Agmon, H., Harel, M., Sonnenblick, A., Peretz, T., & Geiger, T., 2018. Clinical Proteomics of Breast Cancer Reveals a Novel Layer of Breast Cancer Classification.. *Cancer research*, 78 20, pp. 6001-6010 .
72. Garrido-Castro, A., Lin, N., & Polyak, K., 2019. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment.. *Cancer discovery*, 9 2, pp. 176-198 .
73. Zhang, X., 2022. Molecular Classification of Breast Cancer.. *Archives of pathology & laboratory medicine*.
74. American Cancer Society. (2022). Breast Cancer Early Detection and Diagnosis. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection.html>
75. National Cancer Institute. (2023). Breast Cancer Screening (PDQ®)—Patient Version. Erişim adresi: <https://www.cancer.gov/types/breast/screening-patient>

76. Youliden, D. R., Cramb, S. M., & Dunn, N. A. M. (2012). The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiology*, 36(3), 237-248.
77. Breastcancer.org. (2021). Breast Cancer Risk Factors. Erişim adresi: <https://www.breastcancer.org/risk/factors>
78. National Breast Cancer Foundation. (2024). How to Perform a Breast Self-Exam. Erişim adresi: <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-self-exam>
79. Ministry of Health, Turkey. (2021). Meme Sağlığı ve Tarama Programı. Erişim adresi: <https://saglik.gov.tr/TR,11330/meme-kanseri-taramasi.html>
80. Saslow, D., Boetes, C., Burke, W., Harms, S., Leach, M. O., Lehman, C. D., ... & Yaffe, M. (2007). American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 57(2), 75-8
81. Smith, R. A., Caleffi, M., Albert, U. S., Chen, T. H., Duffy, S. W., Franceschi, D., & Nyström, L. (2006). Breast cancer in limited-resource countries: early detection and access to care. *Breast Journal*, 12(S1), S16-S26.
82. Mandelson, M.T., et al., Breast Density as a Predictor of Mammographic Detection: Comparison of Interval- and Screen-Detected Cancers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2000. 92(13): p. 1081-1087.
83. D'Orsi CJ, S.E., Mendelson EB, Morris EA, et al, ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 2013, Reston, VA: American College of Radiology.
84. Skaane, P. (2009). Ultrasonography as adjunct to mammography for breast cancer screening: A health technology assessment. *International Journal of Women's Health*, 1, 19-35.
85. Mendelson, E. B., et al. (2013). ACR BI-RADS® Ultrasound. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System.
86. Mann, R. M., et al. (2008). Breast MRI: Guidelines from the European Society of Breast Imaging. *European Radiology*, 18(7), 1307-1318.
87. Mann, R. M., Balleyguier, C., Baltzer, P. A., Bick, U., Colin, C., Cornford, E., ... & Kuhl, C. K. (2019). Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *European Radiology*, 29(12), 6617-6628.

88. Avril, N., Menzel, M., Dose, J., Schelling, M., Weber, W., Jänicke, F., ... & Schwaiger, M. (2001). Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *Journal of Nuclear Medicine*, 42(1), 9-16.
89. Ott, J., Ullrich, A., & Miller, A., 2009. The importance of early symptom recognition in the context of early detection and cancer survival.. *European journal of cancer*, 45 16, pp. 2743-8 .
90. Conti, M., Morciano, F., Bufi, E., D'Angelo, A., Panico, C., Di Paola, V., Gori, E., Russo, G., Cimino, G., Palma, S., et al. (2023) 'Surgical Planning after Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer: A Multimodality Imaging-Based Approach Focused on MRI', *Cancers*, 15, p. 1439.
91. Carter, C.L., C. Allen, and D.E. Henson, Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 1989. 63(1): p. 181-7.
92. Edge, S. B., & Compton, C. C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*, 17(6), 1471-1474.
93. Singletary, S. E., Allred, C., Ashley, P., Bassett, L. W., Berry, D., Bland, K. I., ... & Winchester, D. P. (2003). Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(17), 3628-3636.
94. Giuliano, A. E., Edge, S. B., & Hortobagyi, G. N. (2018). Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 25(7), 1783-1785.
95. Harris, J. R., Lippman, M. E., Morrow, M., & Osborne, C. K. (2014). *Diseases of the Breast*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
96. Edge, S.B., Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F.L. & Trotti, A. (eds) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer.
97. Parker, C.C., Damodaran, S., Bland, K.I., & Hunt, K.K. (2019) 'The Breast', in *Schwartz's Principles of Surgery*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education / Medical, pp. 541-612.
98. Singletary, S.E., & Connolly, J.L., 2006. Breast Cancer Staging: Working with the Sixth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 56(1), pp.37-47
99. Weissleder, R., & Pittet, M. J. (2008). Imaging in the era of molecular oncology. *Nature*, 452(7187), 580-589.

100. Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortés, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J., & Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 5, 1-31.
101. Chopra, S., Khosla, M., & Vidya, R. (2023). Innovations and challenges in breast cancer care: A review. *Medicina*, 59
102. Tarantino, P., Morganti, S., & Curigliano, G. (2020). Biologic therapy for advanced breast cancer: Recent advances and future directions. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20, 1009-1024.
103. Vasileiou, M., Papageorgiou, S., & Nguyen, N.P. (2023). Current advancements and future perspectives of immunotherapy in breast cancer treatment. *Immuno*.
104. Siedow, M., & Grignol, V. (2021). Advances in breast cancer radiation therapy. *Current Breast Cancer Reports*.
105. Zubair, M., Wang, S., & Ali, N. (2021). Advanced approaches to breast cancer classification and diagnosis. *Frontiers in Pharmacology*, 11.
106. Nounou, M.I., Elamrawy, F., Ahmed, N., Abdelraouf, K., Goda, S., & Syed-Sha-Qhattal, H. (2015). Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 9, 17-34.
107. Takabe, K. (2016). Breast-conserving surgery should not be recommended to men with early-stage breast cancer simply because we can perform these operations. *HemOnc today*, 17(12), 13.
108. Kunkler, I., Williams, L. J., Jack, W., Cameron, D., & Dixon, J. M. (2015). Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 16(3), 266-73.
109. Pajak, C., Pao, J., Ghuman, A., McKevitt, E., Kuusk, U., Dingee, C., Warburton, R. (2018). Routine shave margins are not necessary in early stage breast cancer treated with Breast Conserving Surgery. *American journal of surgery*, 215(5), 922-925.
110. Çiftçi, F. (2020). The Role Of Breast-Conserving Surgery In The Treatment Of Early-Stage Breast Cancer. *Dicle Tıp Dergisi*.

111. Newman, L. (2017). Decision Making in the Surgical Management of Invasive Breast Cancer-Part 2: Expanded Applications for Breast-Conserving Surgery. *Oncology*, 31(5), 415-20.
112. Pukancsik, D., Kelemen, P., Újhelyi, M., Kovács, E., Udvarhelyi, N., Mészáros, N., Kenessey, I., Kovács, T., Kásler, M., Mátrai, Z. (2017). Objective decision making between conventional and oncoplastic breast-conserving surgery or mastectomy: An aesthetic and functional prospective cohort study. *European journal of surgical oncology*, 43(2), 303-310.
113. Chen, Z. (2020). Focus issues of breast-conserving surgery in early breast cancer. *International Journal of Surgery*, 47, 6-12.
114. Albornoz, C., Matros, E., Lee, C. N., Hudis, C., Pusic, A., Elkin, E., Bach, P., Cordeiro, P., Morrow, M. (2015). Bilateral Mastectomy versus Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: The Role of Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 135, 1518–1526.
115. Chatterjee, A., Serniak, N., & Czerniecki, B., 2015. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Work in Progress. *The Cancer Journal*, 21, pp. 7–10.
116. Ponzzone, R., Ruatta, F., Gatti, M., Castellano, I., Geuna, E., Amato, G., Kubatzki, F., Sgandurra, P., Sapino, A., & Montemurro, F., 2016. Omission of axillary dissection after a positive sentinel lymph-node: Implications in the multidisciplinary treatment of operable breast cancer.. *Cancer treatment reviews*, 48, pp. 1-7 .
117. Vorobiof, D. (2016). Recent advances in the medical treatment of breast cancer. *F1000Research*, 5.
118. Gupta, P., Neupane, Y., Parvez, S., & Kohli, K. (2021). Recent advances in targeted nanotherapeutic approaches for breast cancer management. *Nanomedicine*.
119. Balachandran, V.P., Gonen, M., Smith, J.J., & DeMatteo, R.P. (2015). Nomograms in oncology: more than meets the eye. *Lancet Oncology*, 16(4), e173-e180.
120. Garufi, G., Marsiglia, H.R. & Navarria, P. (2021). Luminal breast cancer and neoadjuvant chemotherapy: Predicting the pathologic complete response with a nomogram. *Journal of Clinical Oncology*, 39(15), 1735-1742.

121. Pu, J., Liu, Y., Zhang, H., Tian, L. & Zhu, M. (2020). Developing a predictive nomogram for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 182(2), 369-378.
122. Kim, J., Lee, S., Park, H.S. & Park, J.O. (2019). A nomogram for predicting pathologic complete response in hormone receptor-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 178(3), 585-594.
123. Iasonos, A., Schrag, D., Raj, G.V., & Panageas, K.S. (2008). How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *Journal of Clinical Oncology*, 26(8), 1364-1370.
124. von Minckwitz, G., Untch, M., Nüesch, E., et al. (2012). Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 30(15), pp.1796-1804.
125. Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., et al. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(16), pp.1233-1241.
126. Carey, L.A., Dees, E.C., Sawyer, L., et al. (2007). The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clinical Cancer Research*, 13(8), pp.2329-2334.
127. Ahmed, F., Ali, I., Li, J., et al. (2020). Machine learning-based prediction of breast cancer therapy outcomes using clinical and genetic data. *Journal of Clinical Oncology*, 38(15_suppl), pp.6508-6508.
128. Huang, S., Yang, J., Fong, S., et al. (2021). Deep learning for predicting outcomes in breast cancer using multi-omics data. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 18, pp.533-543.
129. Liu, Y., Wang, K., Li, Q., et al. (2022). Development of a nomogram integrating genotypic and phenotypic data to predict neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. *Cancer Research*, 82(12), pp.2345-2354.
130. Estevez, L.G., Cuevas, J.M., Anton, A., Florian, J., Lopez-Vega, J.M., Velasco, A., IñanLobo, F., Herrero, A., Fortes, J. (2003). Weekly Docetaxel as Neoadjuvant Chemotherapy for Stage II and III Breast Cancer: Efficacy and Correlation with Biological Markers in a Phase II, Multicenter Study. *Clinical Cancer Research*, 9(2), pp.686-692.

131. Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, P.M., et al. (2010). Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The Lancet Oncology*, 11(2), pp.174-183.
132. Criscitiello, C., Curigliano, G., Burstein, H.J., et al. (2014). Breast cancer research in the genomic era: road to precision medicine. *Breast Cancer Research*, 16(1), pp.1-9.
133. Rugo, H.S., Olopade, O.I., DeMichele, A., et al. (2016). Adaptive Randomization of Veliparib-Carboplatin Treatment in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(1), pp.23-34.
134. Harbeck, N., Thomssen, C., Gnant, M. (2013). St. Gallen 2013: Brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care*, 8(2), pp.102-109.

