



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ
HASTALARINDA BAŞLANGIÇ SİSTEMİK İMMÜN
İNFLAMASYON İNDEKSİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Dr. Osman ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT-2022



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ
HASTALARINDA BAŞLANGIÇ SİSTEMİK İMMÜN
İNFLAMASYON İNDEKSİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

Dr. Osman ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BAŞAK**

TOKAT-2022

ONAY SAYFASI

Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi Dr. Osman Şahin'in 'Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarında başlangıç sistemik immün inflamasyon indeksinin prognozla ilişkisi' başlıklı 22-KAEK-27 numaralı tez konusu Gaziosmanpaşa Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı tarafından görüşülmüş ve 17.02.2022 tarihli kararı ile uygun görülmüştür.



TEŞEKKÜR

Başta tez yazımı sırasında benden desteğini esirgemeyen değerli hocam Mustafa Başak’a;

Eğitimizde emeği geçen hocalarıma ve asistanlık sürecinde beraber mesai harcadığım meslektaşlarıma;

Benim yetişip bugünlere gelmeme vesile olan değerli annem Gülfiye Şahin, değerli babam Ali Şahin’e;

Varlıklarıyla her daim bana güç veren, dar günlerimde yanımda olan dostlarım Fatih Çelik ve Nuri Türk’e;

Ve tez yazım sürecinde bana destek olan ve beni anlayışla karşılayan canım eşim Beyzanur Şahin’e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Osman ŞAHİN

BEYAN

“Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarında başlangıç sistemik immün inflamasyon indeksinin prognozla ilişkisi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

ÖZET

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ HASTALARINDA BAŞLANGIÇ SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Meme kanseri kadınlarda dünya genelinde görülen en yaygın kanserdir. Meme kanserinde lokal ileri evre kür sağlanabilen en ileri evredir. Özellikle neoadjuvan kemoterapi sayesinde kür olasılığı artmış ve meme koruyucu cerrahi şansı artmıştır.

Periferik kanda tespit edilen bazı hücreler hastanın immünite durumunu yansıtır. Bu hücreler hastada karsinogenezi, kanserin ilerlemesini ve metastazını etkiler. Sistemik immün inflamasyon indeksi; nötrofil, platelet ve lenfosit sayıları entegre edilerek hazırlanmış bir değerdir ve prognozu tahmin etmede kullanılabilir.

Hastanemizde takip edilen meme kanseri hastalarında yapılan araştırmada hastaların neoadjuvan kemoterapi öncesi tam kan sayımından (CBC) sistemik immün-inflamasyon indeksi (Sİİ= nötrofil X platelet / lenfosit) hesaplandı. Ardından Sİİ değerlerinin ROC analizi yapılarak “cut off” değeri hesaplandı ve düşük Sİİ ile iyi prognoz (hastalıksız sağkalım, patolojik tam yanıt ve genel sağkalım) göstergeleri arasındaki ilişki incelendi. Sİİ ile patolojik tam yanıt arasında anlamlı istatistiksel ilişki mevcuttu ($p<0.001$). Kaplan meier analizi sonucunda Sİİ ile 5 yıllık hastalıksız sağkalım arasında sınırda anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.053$). Bununla beraber Sİİ ile 5 yıllık genel sağkalım arasında anlamlı istatistiksel ilişki mevcuttu ($p=0.012$).

Sİİ meme kanserinde neoadjuvan tedaviye tam yanıt öngörmede kullanılabilir. Sİİ genel sağkalımı öngörme açısından değerli ipuçları verir. Sİİ’nin hastalıksız sağkalım ile ilişkisini daha iyi değerlendirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Sistemik immün-inflamasyon indeksi, Neoadjuvan kemoterapi, Meme kanseri

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF INITIAL SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATORY INDEX WITH PROGNOSIS IN BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. Local advanced stage in breast cancer is the most advanced stage that can be cured. Especially thanks to neoadjuvant chemotherapy, the possibility of cure has increased and the chance of breast-conserving surgery has increased.

Some cells detected in peripheral blood reflect the immune status of the patient. These cells influence carcinogenesis, cancer progression and metastasis in the patient. The systemic immune inflammation index is a value prepared by integrating neutrophil, platelet and lymphocyte counts and can be used to predict prognosis.

In the study conducted in breast cancer patients followed in our hospital, the systemic immune-inflammation index ($SII = \text{neutrophil} \times \text{platelet} / \text{lymphocyte}$) was calculated from the complete blood count (CBC) before neoadjuvant chemotherapy. Then, the "cut off" value was calculated by performing the ROC analysis of the SII values, and the relationship between low SII and good prognosis (disease-free survival, pathological complete response and overall survival) indicators was examined. There was a statistically significant correlation between SII and pathological complete response ($p < 0.001$). As a result of Kaplan Meier analysis, a borderline significant relationship was found between SII and 5-year disease-free survival ($p = 0.053$). However, there was a statistically significant correlation between SII and 5-year overall survival ($p = 0.012$).

SII can be used to predict the complete response to neoadjuvant therapy in breast cancer. SII provides valuable clues for predicting overall survival. More comprehensive studies are needed to better evaluate the relationship between SII and disease-free survival.

Keywords: Systemic immune-inflammation index, Neoadjuvant chemotherapy, Breast cancer

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	ii
BEYAN.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme anatomisi.....	3
2.2. Tanım	4
2.3. Tarihçe	4
2.4. Epidemiyoloji	5
2.5. Risk faktörleri	6
2.5.1. Meme kanseri riskini artıran faktörler	7
2.5.2. Meme kanserinde riski azaltan faktörler	10
2.6. Klinik özellikler	10
2.7. Tanı	12
2.7.1. Non-invaziv yöntemler	12
2.7.2. İnvaziv yöntemler	14
2.8. Evreleme	14
2.9. Patoloji.....	17

2.9.1. Memenin benign lezyonları	17
2.9.2. Memenin malign lezyonları.....	18
2.9.3. İnflamatuvar meme kanseri	20
2.10. Prognostik Faktörler	20
2.11. Tedavi	21
2.11.1 Cerrahi tedavi	21
2.11.2 Kemoterapi.....	22
2.11.3 Radyoterapi.....	23
2.12. Kanser ve inflamasyon	24
3. MATERYAL VE METOD.....	29
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı.....	29
3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	29
3.3. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	29
3.4. Parametrelerin değerlendirilmesi.....	29
3.5.Sonuçların istatistiki yönden değerlendirilmesi.....	30
4. BULGULAR.....	31
5.TARTIŞMA	41
6.SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACR	: American Radiology Collage
ADH	: Atipik Duktal Hiperplazi
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALH	: Atipik Lobüler Hiperplazi
ALND	: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data Systems
BRCA	: Breast Cancer kelimesinden türetilmiş gen adı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 15-3	: Cancer antigen 15-3
CBC	: Complete Blood Count
CRP	: C-Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	: Epidermal Growht Faktör
ER	: Estrogen Receptor
FASL	: FAS Ligand
FDA	: Food and Drug Administration
GA	: Güven aralığı
GOP	: Gazi Osman Paşa
GSK	: Genel Sağkalım
HER-2	: Human Epidermal growth factor receptor 2
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HSK	: Hastalıksız Sağkalım
IL	: İnterlökin
İFN-alfa	: İnterferon-alfa
İMK	: İnflamatuar Meme Kanseri
KRK	: Kolorektal Kanser
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi

LİMK	: Lokal İleri Meme Kanseri
MLR	: Monosit lenfosit Ratio
MPD	: Miller Payne Derecelendirmesi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAKT	: Neoadjuvan Kemoterapi
NLR	: Nötrofil Lenfosit Ratio
N-PTY	: Patolojik Tam yanıt yok
OKS	: Oral Kontraseptif
OR	: Odds Ratio
PTY	: Patolojik Tam yanıt
PLT	: Platelet
PMRT	: Postmastektomi Radyoterapi
PR	: Progesteron Receptor
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RT	: Radyoterapi
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results program
Sİİ	: Sistemik immün inflamasyon indeksi
Sİİ	: Sistemik İmmün İnflamasyon indeksi
SLND	: Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu
TAM	: Tümör Aracılı Makrofaj
TAN	: Tümör Aracılı Nötrofil
TGF	: Transforming Growht Faktör
TNF	: Tumor Nekrosis Factor
TNM	: T=tümör, N=nod, M=metastaz
TRAIL	: TNF related apoptosis-inducing ligand
USG	: Ultrasonography
VKİ	: Vücut Kitle İndexi
WBC	: White Blood Cell

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Meme anatomisi.....	3
Şekil 2: Kanser ve kronik inflamasyon arasındaki ilişki.....	27
Şekil 3: Çalışma Şeması diyagramı.....	31
Şekil 4: Sİİ ve NLR'nin ROC analizi ile cut off değerlerinin belirlenmesi.....	32
Şekil 5: Sİİ değerine göre hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım grafiği.....	37
Şekil 6: NLR değerine göre hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım grafiği.....	38
Şekil 7: Sİİ değerine göre hastaların 5 yıllık genel sağkalım grafiği.....	39
Şekil 8: NLR değerine göre hastaların 5 yıllık genel sağkalım grafiği.....	40

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:Meme kanserinde risk faktörleri	6
Tablo 2: Bi-rads kategorileri (ACR Bi-rads atlas 5th edition)	13
Tablo 3:Meme kitlelerinde ultrasonografik özellikler	14
Tablo 4: Meme kanseri T evrelemesi (AJCC 8th. Edition).....	15
Tablo 5: Meme kanseri N evrelemesi (AJCC 8th. Edition)	15
Tablo 6: Meme kanseri M evrelemesi (AJCC 8th. Edition)	16
Tablo 7: Meme kanseri anatomik evrelemesi (AJCC 8th. Edition)	16
Tablo 8: Meme kanseri prognostik evrelemesi (AJCC 8th. Edition).....	17
Tablo 9: Meme kanseri alt tipleri görülme sıklığı (52)	18
Tablo 10: Meme kanseri moleküler alt tipleri (53)	19
Tablo 11: Hastaların klinik ve patolojik özellikleri	33
Tablo 12: Hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin PTY ile ilişkisi	34
Tablo 13: Patolojik tam yanıt için prediktif faktörlerin çok değişkenli analizi	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri tüm dünyada her yaşta ve her iki cinsiyette en sık görülen kanserdir. Meme kanseri tanısı tarama programları sayesinde artmıştır ve hastalar daha erken evrede yakalanmaktadır. Meme kanseri ile ilgili çeşitli evrelendirmeler vardır. Bunlardan klinik pratikte sık kullanılanı; erken evre, lokal ileri evre ve yaygın evre şeklindedir. Erken evrede meme kanseri opere edilebilir ve sonrasında verilen kemoterapi ve radyoterapi tedavisi ile rezidü tümör oluşumları imha edilir. Metastatik hastalık hemen hemen küratif değildir ve hastalara verilen tedavi palyatif amaçlıdır.

Lokal ileri hastalıkta kanser aksillaya yayılım göstermiş olup kür sağlanabilen en ileri evre hastalıktır (1). Preoperatif sistemik kemoterapi ortaya çıkmadan önce radikal mastektomi lokal ileri evre hastalıkta tercih edilmekteydi ve bu prosedür daha yüksek nüks oranları ile ilişkiliydi (2). Lokal ileri evrede tanı konulan meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapi altın standarttır ve uygulanan neoadjuvan kemoterapi sayesinde meme koruyucu cerrahi şansı artmaktadır (3).

Meme kanserinde prognostik faktörler tespit edilmiştir ve gelişen tıp ve moleküler incelemeler sayesinde yeni prognostik faktörler belirlenmeye devam etmektedir. Bunlardan bazıları yaş, ırk, TNM evresi, histolojik alt-tip, histolojik grade, HER-2 skoru, ki-67 skoru olarak sayılabilir. Bu prognostik faktörlerden en güçlüsü TNM evrelemesidir.

Kanserlerin etyolojisinde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Bazen kanser gelişimine neden olan kronik patolojik inflamasyon söz konusu iken bazen de kanser gelişiminden sonra ona eşlik eden bir inflamasyon vardır. Periferik kan hücrelerinde tespit edilen nötrofil, lenfosit, monosit ve platelet gibi parametreler konağın immün durumunu ortaya koymaktadır. Bu parametrelerle sentezlenen yeni belirteçler ile kanser hastalarında prognoz açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (4,5). Sistemik immün inflamasyon indeksi, nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri ile kombine edilmiş, yeni üretilmiş bir belirteçtir ve nötrofil sayısının platelet sayısı ile çarpımının lenfosit sayısına bölümü ile hesaplanır.

Meme kanseri ile ilişkili mevcut prognostik belirteçler pahalı ve erişimi zor belirteçlerdir. Sİİ kolay ulaşılabilir olması ve ucuz olması açısından bu açıdan avantajlıdır. Amacımız GOP Üniversitesi Hastanesi'nde Onkoloji kliniğinde neoadjuvan kemoterapi almış olan lokal ileri evre meme kanseri hastalarında Sİİ'nin prognoz ile ilişkisini saptamaktır.



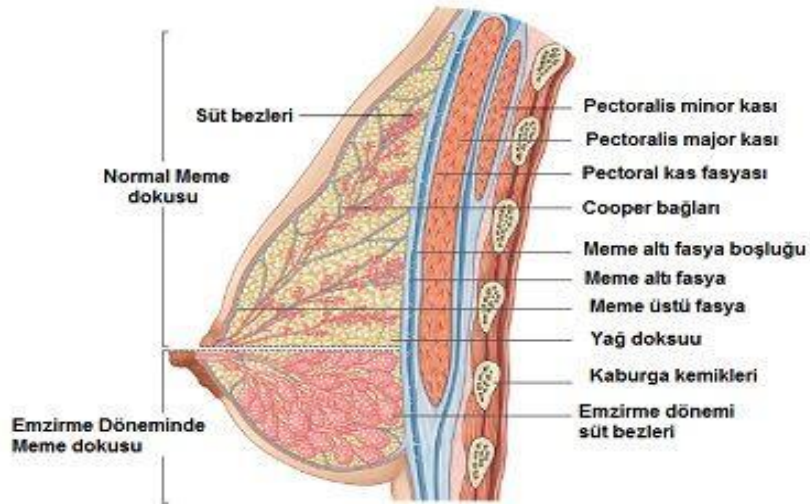
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme anatomisi

Meme dokusu hem erkeklerde hem kadınlarda olmasına rağmen meme bezleri sadece postpartum dönemde fonksiyonel olmakta ve süt bezlerinden yenidoğan bebeği beslemeye yönelik süt salgılanmaktadır. Meme bezleri subkütan olarak anterior ve lateral torasik duvarda lokalizedir. Her meme, her birinde birçok lobül bulunan 15-20 lobdan oluşmaktadır. Memenin apeksindeki meme başını çevreleyen pigmentli alana “areola” denmektedir.

Meme dokusu hem epitelyal hem de stromal elemanlardan oluşur. Epitel bileşenleri, memenin yapısal ve fonksiyonel birimlerini (lobüller) meme ucuna bağlayan dallanma kanallarıdır. Emzirmeyen durumda meme hacminin çoğunu oluşturan stroma, yağ ve fibröz bağ dokusundan oluşur.

Memenin ana kan akımı, internal mammarian arterinden elde edilir. Kan akımının yaklaşık üçte biri (esas olarak üst dış kadrana) lateral torasik arterler tarafından sağlanır. Derin deri altı ve meme içi damarlardan gelen lenf akışı, aksiller ve iç meme lenf düğümlerine doğru drene olur. Lenflerin çoğunluğu (% 97) aksiller lenf düğümlerine drene olur.



Şekil 1: Meme anatomisi

2.2. Tanım

Meme kanseri, meme dokusunda özellikle epitelyal komponentlerin aşırı çoğalmasdır ve genellikle karsinom olarak adlandırılır. Özellikle büyüme paterni ve sitolojik özelliklerine göre invaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom olmak üzere iki ana gruba ayrılır. İnvaziv duktal karsinom daha sık görülür (%76). Daha nadir görülen subtipler ise tübüler, müsinöz, mikropapiller ve mixt alt tipleridir. Karsinoma in situ meme duktuslarından kaynaklanan, bazal membranı aşmayan memenin neoplastik hastalığıdır. Karsinoma in situ, lobüler veya duktal tipte olabilir, invazyon göstermez ve ayrı olarak sınıflandırılır (6). Mamografi ve gelişmiş tanı yöntemleri sayesinde tanı konulma oranı artmıştır.

2.3. Tarihçe

Kansere dair ilk bilgiler m.ö. 1600'lü yıllarda saptanmıştır ve meme kanseri ile ilgilidir. Edwin Smith papirüsünde yazılanlara göre “Meme dokunulamayacak durumda, şiş ve kanser memenin her yanına yayılmış” olduğunda hastalık iyileştirilemez olarak nitelendirilmiştir (7).

Hipokrat'a göre kanser sebebi 4 vücut sıvısı (kan, balgam, sarı safra ve siyah safra) arasındaki dengesizlikten ileri gelmektedir. İskenderiyeli Aziz Leonidas meme tümörlerinin cerrahi yolla çıkartılmasını ve dağlanmasını açıklamıştır. Tümör cerrahisinin temelleri bu yıllarda atılmıştır. Orta çağda ise dini inanışlar gereği cerrahi uygulamalar barbarlık olarak adlandırılmış ve bu dönemde cerrahi duraksamıştır.

Anestezi ve antisepsi yöntemlerinin gelişmesi 19. yüzyılı cerrahinin altın çağı yapmıştır. Cerrahi disiplinde hastalar için olumlu sonuç veren, daha güvenli hale getirilmiş pek çok keşif temel prensiplerle hızlı bir şekilde gelişmiştir.

İlk radikal mastektomi ameliyatı 1984 de Amerika'da Prof. Dr. William Halstead tarafından yapılmıştır. 1920'li yıllarda yumurtalıkları çıkartılan bazı kadınların meme kanserinde gerileme izlenmesi östrojen reseptör agonistlerinin keşfedilmesine zemin hazırlamıştır. Trastuzumab 1998 yılında FDA onayı alarak meme kanseri tedavisinde yerini almıştır. HER-2'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan trastuzumab, hastaların sonuçlarını dramatik olarak değiştirmiştir.

20.yüzyılın başlarında Londra'dan Patey ve Handley, New York'dan Auchincloss Jr. radikal mastektominin “değiştirilmesi, modifiye edilmesi” ve pektoralis majör kasının korunması hareketini başlatmıştır. Ayrıca bu dönemlerde kanser hücrelerini öldürmek adına yeni kemoterapi ajanları ve radyoterapide hızlı gelişmeler yaşanmıştır. Pittsburgh Üniversitesi'nde cerrah olan Prof. Dr. Bernard Fisher neoadjuvan kemoterapiyi ve meme koruyucu cerrahiyi gündeme getirmiştir. 20. yüzyılın sonlarına doğru sentinel lenf nodu diseksiyonu patolojik olmayan lenf nodlarının gereksiz diseksiyonunu önlemiş ve kolda ödem ve dolaşım bozukluğu gibi komplikasyonların önüne geçmiştir (8).

2.4. Epidemiyoloji

Meme kanseri, düşük ve orta gelirli ülkeler de dahil olmak üzere dünya çapında en sık teşhis edilen kanserdir (1). İnsidans oranları en yüksek Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda ve Batı ve Kuzey Avrupa'da, en düşük ise Asya ve Sahra Altı Afrika'dadır (9). Bu uluslararası farklılıklar muhtemelen sanayileşmenin bir sonucu olarak toplumsal değişikliklerle (mesela, yağlı diyetteki farklılıklar, vücut ağırlığı, menarş ve/veya emzirme yaşı, daha az gebelik sayısı ve daha geç gebe kalınması gibi) ilgilidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri her yıl 260.000'den fazla vakadan sorumludur ve 40.000'den fazla ölümden sorumludur (10). İnsidans oranları 1999'dan 2007'ye yılda yüzde 1,8 oranında azalmıştır (11). Kadınlar ilk kez tarandığında, tarama nedeniyle daha önce tespit edilen hastalara eklenen yeni kanser tanılarına bağlı olarak bir "prevalans piki" gözlemlendi. 1980'lerin ortasından 1999'a kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde taramanın kademeli olarak artırılmasıyla birlikte prevalans piki görüldü. 1999'da başlayan insidanstaki düşüş, taramaya katılımın doyma noktasına ulaştığını göstermekteydi. İnsidansı taban çizgisine geri dönmeye başladı. İnsidanstaki bu düşüş, muhtemelen taramanın yaygınlık pikinin sonunun bir yansımasıdır. Hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımının kesilmesi o yıllarda bu düşüşün göstergesi olarak yansıtılsa da Danimarka'da yapılan bir çalışmada meme kanseri insidansının HRT kullanımı ile ilişkisinin olmadığı ispatlanmıştır (12).

Meme kanseri ölüm oranları 1970'lerden bu yana azalmaktadır. Mortalitedeki bu azalma, meme kanseri tarama programları sayesinde erken tanı konulması ve

adjuvan tedavide yaşanan önemli gelişmelerden kaynaklanmaktadır (13). Yapılan çalışmalarda meme kanseri tarama programlarına katılan kadınlarda katılmayanlara nazaran 10 yıl içinde meme kanserinden ölme riski %60 daha az, 20 yıl içinde meme kanserinden ölme riski %47 daha az saptanmıştır (14).

Türkiye’de meme kanseri sıklığı ise 50/100.000’in üzerinde olup, 2018 yılında yeni tanı konulan hasta sayısı 22.500 olarak hesaplanmıştır. Türkiye’de meme kanseri sıklığı, 1994 yılında yayınlanan bir çalışmada 24/100.000 olarak belirlenmiştir. Geçen 25 yıllık sürede meme kanseri sıklığında yaklaşık 2,5 kat artış görülmektedir (15). Türkiye’de 20.000 hastayı içeren bir çalışmada (2019), meme kanseri tanısı konulan hastaların patolojik evre oranlarına bakıldığında; Evre 0 (Duktal karsinoma in situ) %4,7, Evre I %28,5, Evre II %48,3, Evre III %14,5 ve Evre IV %4 oranındadır (16).

2.5. Risk faktörleri

Tablo 1:Meme kanserinde risk faktörleri

Değiştirilemeyen Faktörler	Değiştirilebilir Faktörler
Kadın cinsiyet	Hormonal replasman tedavisi
Yaşlılık	Dietilstilbestrol
Aile öyküsü (meme veya yumurtalık kanseri)	Fiziksel aktivite
Genetik mutasyonlar	Aşırı kilo/obezite
İrk / etnisite	Alkol alımı
Hamilelik ve emzirme	Sigara içmek
Adet dönemi ve menopoz	Yetersiz vitamin takviyesi
Meme dokusunun yoğunluğu	Yapay ışığa aşırı maruz kalma
Önceki meme kanseri öyküsü	İşlenmiş gıda alımı
Kanseröz olmayan meme hastalıkları	Kimyasallara maruz kalma
Önceki radyasyon tedavisi	Diğer ilaçlar

Meme kanseri gelişiminde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (Tablo 1). Karsinogenez, öncelikle hem genetik yatkınlıklar hem de çevresel nedenler tarafından uyarılan çok faktörlü bir süreçtir.

2.5.1. Meme kanseri riskini artıran faktörler

2.5.1.1. Yaş

Meme kanseri sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. ABD’de 2013-2015 yılları arasında, Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) veri tabanından elde edilen bilgilere göre meme kanseri görülme sıklığı doğumdan 49 yaşına kadar %2,1, 50-59 yaş arası %2,4, 60-69 yaş arası %3,5 ve 70 yaş üzerinde %7 olarak saptanmış (17).

2.5.1.2. Cinsiyet

Meme kanseri kadınlarda erkeklere nazaran yaklaşık 100 kat daha sık görülmektedir (17). Erkeklerde meme kanseri saptandığında daha ileri evrede olma eğilimindedir. Erkeklerde meme kanseri ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörler özellikle BRCA1/BRCA2 mutasyonu, Klinefelter sendromu, ailede meme kanseri öyküsü ve radyasyona maruz kalmadır.

2.5.1.3. Etnik köken

ABD de beyaz ırkta meme kanseri riski siyah ırka göre daha yüksek saptanmıştır (17). SEER tarafından yapılan bir çalışmada ABD’de beyaz ırka göre siyah ırkta kanser sıklığı 100.000 kişide sırasıyla 124’e 122 şeklindedir. Ayrıca siyah ırkta lokal olarak ilerlemiş ve metastatik kanser sıklığı siyah ırkta %46 iken beyaz ırkta %36 saptanmıştır. Siyah ırkta meme kanserine bağlı ölüm oranı ise %41 daha yüksektir (18).

2.5.1.4. Obezite

Obezite genel anlamda bir mortalite ve morbidite sebebi iken meme kanseri riski olması açısından premenopozal ve postmenopozal dönemlerde farklılık göstermektedir. Premenopozal dönemde özellikle de erken yetişkinlik döneminde artan vücut kitle indeksi (VKİ) meme kanseri riskini azaltmaktadır. 2012 yılında yapılan geniş çaplı bir meta-analizde, premenopozal dönemdeki VKİ’deki artışının, meme kanseri riskini %7 oranında azaltabileceği saptandı. Aksine, postmenopozal dönemde VKİ’deki artış meme kanseri riskini %21 oranında artırabilmektedir (19).

2.5.1.5. Uzun boy

Altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte uzun boylu olmanın meme kanseri riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada boyu 175 cm'den uzun olanlarda kanser riskinin 160 cm'den kısa olanlara göre %20 daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (20).

2.5.1.6. Erken menarş, geç menopoz

Erken menarş ve geç menopoz artmış meme kanseri ile ilişkilidir. Bu durum uzamış östrojen hormonu maruziyetine dayandırılarak açıklanmaktadır. Ayrıca bu risk faktörünün etkisi ER pozitif meme kanseri ve invaziv lobüler meme kanseri gelişiminde daha belirgindir (21).

2.5.1.7. Benign meme lezyonları

Benign meme lezyonlarının çok geniş bir patolojik yelpazesi vardır. Bu lezyonlardan proliferatif olanlar (özellikle atipi içerenler) artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir.

2.5.1.8. Yoğun meme dokusu (dens meme)

Yoğun meme dokusu bağ dokusu ve parankimin yağ dokusuna göre oranının %75 ve üzerinde olması olarak tanımlanabilir. Dens memeye sahip kadınlarda kanser gelişme riski daha fazladır (22).

2.5.1.8. Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi

Hem endojen hem de eksojen östrojenler meme kanseri riski ile ilişkilidir. Endojen östrojen, menopoz öncesi kadınlarda genellikle yumurtalık tarafından üretilir ve yumurtalıkların alınması meme kanseri riskini azaltabilir. Eksojen östrojenin ana kaynakları oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisidir (HRT). Oral kontraseptifler 1960'lardan beri yaygın olarak kullanılmaktadır ve formülasyonlar yan etkileri azaltmak için güncellenmiştir.

Oral kontraseptifler (OKS) meme kanseri ilişkisi net değildir. Nurses' Health Study kohortunda (ABD'de yapılan çalışmada 1,6 milyon kadın takip edilmiş, 3383

meme kanseri saptanmış) ne geçmiş OKS kullanımının ne de halihazırda OKS kullanımının meme kanseri riskini artırmadığı saptanmıştır (23).

Danimarka menşeli bir çalışmada ise (10,9 yıl boyunca 1,8 milyon kadın takip edilmiş, 11.517 kadında meme kanseri tanısı mevcutmuş) geçmiş OKS kullanımı ve mevcut kullanımının meme kanseri riskini artırdığı saptanmış (24).

2.5.1.9. Aile öyküsü ve genetik

Pozitif aile öyküsü meme kanseri riskini belirgin şekilde artırmaktadır. Şöyle ki; yapılan bir araştırmada birinci derece yakınında meme kanseri saptanması riski iki kat artırırken, etkilenen iki tane birinci derece yakını varsa risk 3 kat artmaktadır. Meme kanseri ile ilişkili gen 1 ve 2 (*BRCA1* ve *BRCA2*) meme kanseri riski için iki ünlü anti-onkogendir. *BRCA1* ve *BRCA2* sırasıyla 17q21 ve 13q12 kromozomlarında bulunur. Her ikisi de tümör baskılayıcı proteinleri kodlar. *BRCA1* eksikliği, hücre döngüsü kontrol noktasının düzensizliğine, anormal sentrozom duplikasyonuna, genetik kararsızlığa ve sonunda apoptoza yol açar. *BRCA1/BRCA2* gen mutasyonu meme kanserlerinin %6'sı ile ilişkilendirilmiştir (25).

2.5.1.10. Nulliparite

Nulliparite yani hiç doğum yapmamış olmak ve doğum yaşının geç olması meme kanserine yakalanma riskini artırmaktadır (26).

2.5.1.11. Alkol ve sigara

Alkol tüketimi, kandaki östrojenle ilgili hormonların seviyesini yükseltebilir ve östrojen reseptör yollarını tetikleyebilir. Alkol ve sigara kullanımı meme kanseri riskini artırmaktadır (27). Pasif içicilikle de meme kanseri riski arttığına dair çalışmalar mevcuttur (28,29).

2.5.1.12. Radyasyon

Birçok kanserde olduğu gibi radyasyon meme kanseri riskini artırmaktadır. Özellikle 10-14 yaş arasında maruz kalınan radyasyon riski daha fazla artırmaktadır (30).

2.5.2. Meme kanserinde riski azaltan faktörler

2.5.2.1. Emzirme

Yapılan 47 epidemiyolojik çalışmada elde edilen bireysel verilerle yapılan bir meta-analizde emzirme ne kadar uzun sürerse meme kanserine yakalanma riskinin o kadar azaldığı saptanmıştır (31). Bu durum muhtemelen menstrüel siklusun geciktirilmesiyle ilişkilidir.

2.5.2.2. Mastektomi

Yüksek riskin olduğu (özellikle BRCA mutasyonu bulunan) bireylerde yapılan mastektomi meme kanseri riskini azaltmaktadır.

2.5.2.3 Fiziksel egzersiz

2016 yılında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada fiziksel olarak aktif kadınlarda daha az aktif olanlara göre meme kanserine yakalanma riski daha düşük bulundu (32).

2.5.2.4. Diğer Faktörler

Menopoz sonrası kadınlarda aromataz inhibitörü kullanımı menopoz öncesi ve sonrası tamoksifen kullanımı meme kanseri riskini azaltmaktadır. Ayrıca menopoz sonrası kilo kaybı ve yağdan fakir diyet de meme kanserinde düşük riskle ilişkilendirilmiştir.

2.6. Klinik özellikler

Kliniğe başvuran hastalar öncelikle anamnez ve fizik muayene olmak üzere detaylı değerlendirilmelidir. Hastalara bilinen hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve herhangi bir alerjisi olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ailede meme kanseri olup olmadığı mutlaka bilinmelidir.

Meme kanseri çeşitli semptomlarla prezente olur, mamografi taramaları sayesinde semptomsuz hastalara da tanı konulabilmektedir ancak mamografi ile yaklaşık %15 hastada tanı konulamaz (33).

Özellikle tarama programlarına erişimi olmayan kadınlar ve tarama programı dışındaki kadınlar memede ele gelen kitle ile sağlık kuruluşuna başvurabilirler. Semptomatik meme kanserinde tipik bulgu ele gelen sert, düzensiz, hareketsiz kitledir. Ele gelen kitlenin ne zamandan beri olduğu, zaman içerisinde boyutunun nasıl değiştiği bilinmelidir. Benign kistlerin boyutu menstrüel döngünün foliküler fazında küçülme eğilimindedir. Malign kitlelerde ise sürekli boyut artışı söz konusudur. Memede eşlik eden ağrı olup olmadığı, ağrının vasfı, süresi ve herhangi bir etkenle artış ya da azalma gösterdiği bilinmelidir.

Aksillaya yayılım gösteren meme kanseri koltuk altında hissedilen şişlik ile prezente olabilir. Metastatik evrede fark edilen meme kanserinin klinik prezantasyonu çok farklı şekillerde olabilir; akciğer metastazı olan bir hasta nefes darlığı ve hemoptiziyle, karaciğer metastazı olan bir hasta sarılık ve bulantı şikayetleriyle, kemik metastazı olan bir hasta ağrı ile gelebilir. İnflamatuvar meme kanserinde ise hasta memede kızarıklık, sertleşme ve meme cildinde çekilmeler ile başvurabilir.

Anamnezin ardından hastalara detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayeneye inspeksiyon ile başlanır. İnspeksiyonda yeterli ışık altında hastanın belden üstü açık bir şekilde memeler detaylı incelenir. Hastanın memelerinde herhangi bir asimetri, şişlik, kızarıklık, çekinti olup olmadığına bakılır. Hastanın ellerini başının üstünde birleştirmesi istenerek meme alt kadranslardaki fizik muayene bulguları daha iyi gözlemlenebilir. Ardından hastanın ellerini beline koyması istenerek pektoral kasların kasılması sağlanır ve kitleler daha görünebilir hale gelir. Yüzeysel yerleşimli meme tümörleri, meme cildinde çekilmelere ve meme sınırlarında değişikliğe yok açarlar, ayrıca derin yerleşimli tümörler de Cooper ligamanında çekilme yaparak ciltte değişikliklere yok açabilir.

Meme cildinde ödem ve kızarıklık lokal apse, selülit gibi enfeksiyöz nedenlere bağlı olabileceği gibi, memenin derin lenfatiklerini tutan inflamatuvar meme kanserinin de göstergesi olabilir. İnflamatuvar meme kanserinde meme dokusunun 1/3'ünden fazlasında ödem, ısı artışı ve portakal kabuğu görünümü vardır. Ayrıca meme areolasını tutan paget hastalığı areolada kabuklanma, kızarıklık ve pullanarak dökülme gibi bulgulara yol açabilir.

Meme muayenesi önce oturur pozisyonda iken bimanuel olarak yapılır. Bir el memeyi desteklerken diğer elin 3 parmağının uç kısımları bitişik vaziyette olacak

şekilde meme dokusu muayene edilir. Saptanan kitlenin boyutu, konturlarının hareketli olup olmadığı ve sertlik kıvamı not edilmelidir. Ardından hasta yatarak da muayene tekrarlanır. Ayrıca aksiller, supraklaviküler, infraklaviküler, internal mammarian ve servikal lenf nodları da muayene edilmeli, saptanan lenfadenopatilerin özellikleri not edilmelidir.

2.7. Tanı

2.7.1. Non-invaziv yöntemler

Mamografi: Meme yumuşak dokusunda mikrokalsifikasyon içeren dansite artımı meme kanseri açısından tipiktir. Özellikle spiküle uzanım gösteren kitleler yüksek olasılıkla maligndir. Mamografi sonuçları BI-RADS sınıflaması ile sınıflandırılır (Tablo 2).

BI-RADS 4-5 olan hastalara biyopsi yapılmalıdır. Meme kanserinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış tek tarama yöntemi mamografidir (34). Tarama mamografisi, meme kanseri mortalitesinde genel olarak %19'luk bir azalma sağlamıştır (35). Mamografinin 40'lı yaşlardaki kadınlar için daha az fayda (%15) ve 60'lı yaşlardaki kadınlar için daha fazla fayda (%32) sağladığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, 40 yaşından itibaren veya bireysel tercihe bağlı olarak daha erken yaşta tarama mamografisi önerilmektedir. Tarama mamografisinin dezavantajları yanlış pozitiflik, radyasyona maruz kalma, ağrı, kaygı ve diğer olumsuz psikolojik etkilerdir. 40 ila 50 yaşları arasında taramaya başlanan kadınlar için mamografinin 10 yıllık bir süre içinde yanlış pozitif sonuç alma olasılığı %61'dir. Yalancı pozitif muayene riski yaşla birlikte azalır (35).

Geleneksel tam alan dijital mamografi muayenesine dijital meme tomosentezinin eklenmesi yanlış pozitif sonuçları azaltır ve kanser tespitini artırır (36). Taramaya dijital meme tomosentezinin eklenmesiyle ilgili bir endişe, radyasyon dozunun yaklaşık iki katına çıkmasıdır (37).

Mamografiyi yüksek riskli hastalar için diğer görüntüleme yöntemleriyle desteklemek, mamografik olarak gizli kanserlerin ek olarak saptanmasına olanak verir. Yüksek riskli kadınlar üzerinde yapılan 14 çalışmanın meta-analizinde, MRG'nin malignite için (%84,6) mamografiye (%38,6) veya ultrasona (%39,6) göre daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu bulundu (38). Ayrıca mamografiye ek

olarak MRG kullanımı, malignite için (%92,7), mamografiye ek olarak ultrason kullanımına (%52) göre daha yüksek duyarlılığa sahipti (39). Sonuç olarak, yaşam boyu meme kanseri riski %20'den fazla olan kadınlara, Amerikan Kanser Derneği tarafından mamografiye ek olarak meme MRG'si önerilmektedir. Bu grup, meme kanseri riskinde artışa işaret eden genetik mutasyonlara sahip kadınları ve meme dokusunu içeren Hodgkin lenfoma için radyasyon tedavisi öyküsü olan kadınları içerir. Ultrason, meme MRG'si olmayan yüksek riskli kadınların veya yoğun memeleri olanlar gibi orta riskli kadınların taranması için uygun bir seçenektir. Ultrason taramasının ana kısıtlamaları, yüksek oranda yanlış pozitiflik ve ultrasonu yapan radyoloğa bağımlı olmasıdır (40).

Tablo 2: Bi-rads kategorileri (ACR Bi-rads atlas 5th edition)

Kategori	Özellik	Yönetim
Bi-rads-0	Karşılaştırma için ek görüntüleme değerlendirmesi ve/veya önceki mamogramlar gerekiyor	Ek değerlendirme gerekli
Bi-rads-1	Negatif	Rutin tarama
Bi-rads-2	İyi huylu	Rutin tarama
Bi-rads-3	Muhtemelen iyi huylu	Kısa aralıklarla tarama (6 ay)
Bi-rads-4	Şüpheli	Biyopsi
Bi-rads-5	Yüksek derecede malignite düşündürür	Biyopsi
Bi-rads-6	Biyopsi ile kanıtlanmış malignite	Tedavi

Bi-rads: Breast Imaging Reporting and Data Systems. ACR:American Radiology Collage

USG: Mamografi ile saptanan lezyonun anatomik özelliklerini belirginleştirmek açısından değerli ve cerrahlara yardımcıdır. Malign-benign ayrımında faydalı bilgiler verebilir (Tablo 3). ABD'de yapılan bir araştırmada USG'nin meme kitlelerini saptamada duyalılığı %98,4, negatif prediktif değeri ise %99,5 saptanmıştır (41).

MR: Meme MR genellikle tanıda ön planda kullanılmaz. Tanıyı ve tedaviyi geciktirmesi ve pahalı olması dezavantajlarıdır. Meme kanserinin pektoral kasa invazyonunda, memenin paget hastalığı teşhisinde, primer tümörü görüntülenemeyen aksiller lenf nodu metastazı varlığında ve mamografinin dezavantajlı olduğu dens meme varlığında tercih edilebilir (43).

PET-BT: PET-BT mediasten, aksilla ve internal mammarian lenf nodlarını saptayabilse de sentinel lenf nodu biyopsisinin yerini alamaz. Kemik metastazlarını saptamada litik lezyonları göstermesi açısından kemik sintigrafisine üstündür. İleri evre hastalıktan şüphelenildiğinde istenebilir. Tümör marker artışı gibi durumlarda nüksü saptamak için kullanılabilir. Neoadjuvan kemoterapiye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir (44).

Tablo 3:Meme kitlelerinde ultrasonografik özellikler

○ Özellik	● Malign lehine	● Benign lehine
➤ Şekil	İrregüler	Oval, yuvarlak
➤ Oryantasyon	Dikey, uzunluk genişlikten fazla,	Paralel, genişlik uzunluktan fazla
➤ Marj	Belirsiz	Tanımlanabilir sınır, ince ekojenik kapsül
➤ Kenar boşluğu	Düzensiz, köşeli, spiküle	Pürüzsüz
➤ Ekojenite	Belirgin hipoekoik	Hiperekoik, izoekoik
➤ Dağılım	Homojen	Heterojen
➤ Kalsifikasyon	Mikrokalsifikasyon	-
➤ Çevre doku	Mimaride bozulma	Sıkışma, değişiklik yok
➤ Retraksiyon fenomeni	Var	Yok

2.7.2. İnvaziv yöntemler

Kor biyopsi (tru-cut biyopsi); özel bir iğne yardımı ile silindirik şekilde doku parçası elde edilmesidir. Kor biyopsi memede ince iğne biyopsiye tercih edilir. Kor biyopsinin duyarlılığı, ince iğne biyopsiden yüksektir ve yanlış negatiflik oranı daha düşüktür (45).

Kor biyopsi sonucu tanısal olmayan hastalar cerrahi biyopsi açısından değerlendirilmelidir.

2.8. Evreleme

Meme kanseri evrelemesinde AJCC kılavuzunda yer alan TNM evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo 4,5,6). Meme kanserinde AJCC kılavuzu 2018’de 8. Baskısı güncellenmiş olup kılavuza göre meme kanseri anatomik (klinik ve patolojik) ve prognostik (klinik ve patolojik) olarak evrendirilir. Prognostik evrelemede (Tablo 8) hastanın prognozunu etkilediği ispatlanmış grade, ER, PR, HER-2 skoru değerlendirmeye alınır (46).

Tablo 4: Meme kanseri T evrelemesi (AJCC 8th. Edition)

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu saptanamıyor
Tis	DKIS ya da meme başının DKIS ile ilişkili Paget hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm -T1a Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm -T1b Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤ 10 mm -T1c Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümör çapı >20 mm, ≤ 50 mm
T3	Tümör çapı >50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu* -T4a: Göğüs duvarı tutulumu -T4b: Ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut ('peau d'orange' dahil) -T4c: T4a ve T4b birlikte bulunması -T4d: İnflamatuvar meme kanseri
*: Tek başına dermis invazyonu ve pektoral kas invazyonu ve T4 sınıfına girmez. T: T evresi. AJCC: American Joint Committee on Cancer. DKIS: Duktal karsinoma in situ	

Tablo 5: Meme kanseri N evrelemesi (AJCC 8th. Edition)

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı saptanmamış
N1	Aksiller lenf nodu metastazı var cN1mi – Mikrometastaz mevcut ($>0,2$ mm $< 2,0$ mm)
N2	Klinik olarak konglomere veya fikse aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak metastaz mevcut
	N2a: Birbirlerine veya diğer yapılara fikse, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı var
	N2b: Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var
N3	İnfraklavikular lenf nod (lar)'a metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nod (lar)'da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nod (lar)'a metastaz
	N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nod (lar)'a metastaz
	N3b: İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nod (lar)'a metastaz
	N3c: İpsilateral supraklavikular nod (lar)'a metastaz

N evresi. E: Evre. AJCC: American Joint Committee on Cancer.

Tablo 6: Meme kanseri M evrelemesi (AJCC 8th. Edition)

M0	Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok
cM0(i+)	Sadece kemik iliği, kan dolaşımı veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan mikroskopik tümör hücreleri
M1	Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastazlar var

M: M evresi. AJCC: American Joint Committee on Cancer.

Tablo 7: Meme kanseri anatomik evrelemesi (AJCC 8th. Edition)

Evre	TNM
Evre 0	Tis N0M0
Evre I A	T1N0M0
Evre IB	T0-1 NmicM0
Evre IIA	T0-1N1M0 ya da T2N0M0
Evre IIB	T2N1M0 ya da T3N0M0
Evre IIIA	T0-2N2M0 ya da T3N1-2M0
Evre IIIB	T4N0-2M0
Evre IIIC	T1-4N3M0
Evre IV	T1-4N0-3M1

T: T evresi. N: N evresi. M: M evresi. AJCC: American Joint Committee on Cancer.

Evre I, IIA veya evre IIB hastalığının (T2N1) bir alt kümesini içeren grup erken evre olarak adlandırılır. Lokal olarak ileri ise, evre IIB hastalığı (T3N0) bir alt grubunu ve evre IIIA, IIIB, IIIC hastalığı olan hastaları içerir. Lokal evre ve lokal ileri evre ayrımı tedavi yaklaşımındaki farklılık bakımından önem arz eder.

Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda cerrahi sonrası tümör dokusu içermeyen meme dokusu ile tekrar evreleme yapılır. Bu patolojik evreleme adı verilir. Patolojik evrelemede kemoterapinin etkisi ile dokuda oluşan fibrozis dikkate alınmaz. Rezidü tümör odaklarından en büyüğü dikkate alınır (46).

Tablo 8: Meme kanseri prognostik evrelemesi (AJCC 8th. Edition)

		ER+/PR+ HER-2+	ER+/P R+ Her2-	ER+/P R- Her2+	ER- /PR+ Her2+	ER- /PR- Her2+	ER+/P R- Her2-	ER- /PR+ Her2-	ER- /PR- Her2-
TisN0M0 GI-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0M0	G1	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
T0N1mi M0	G2 G3	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
T1N1mi M0		E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B	E1B
T0N1M0	G1	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A
T1N1M0	G2	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B
T2N0M0	G3	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B
T2N1M0	G1	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E2B
T3N0M	G2	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E3B
	G3	E1B	E2B	E2B	E2B	E2B	E3A	E3A	E3B
T0N2M0	G1	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T1N2M0	G2	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T2N2M0									
T3N1M0	G3	E2B	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B	E3B	E3C
T3N2M0									
T4N0M0	G1	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N1M0	G2	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N2M0	G3	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C	E3C	E3C
T1- 4N3M0									
T1-4N1- 3M1	G'	E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4

ER: Östrojen reseptör. PR: Progesteron reseptör. HR: Hormon reseptör. HER-2:Human Epidermal growth factor receptor. T: T evresi. N: N evresi. M: M evresi. G: Grade. E: Evre.

2.9. Patoloji

2.9.1. Memenin benign lezyonları

Memenin benign lezyonları başlıca 3 kategoride incelenir; non-proliferatif lezyonlar, atipisiz proliferatif lezyonlar ve atipik hiperplazili lezyonlar (47).

Non-proliferatif lezyonlar meme kanserinde risk artışına neden olmaz. En yaygın proliferatif olmayan meme lezyonları meme kistleridir. Diğer proliferatif olmayan lezyonlar arasında galaktoseller, papiller apokrin değişikliği, epitelyal ilişkili kalsifikasyonlar ve olağan tipte hafif hiperplazi yer alır (48).

Atipi olmayan proliferatif lezyonlar, olağan duktal hiperplazi, intraduktal papillomlar, sklerozan adenoz, radyal skarlar, adenomlar, fibroadenomlar ve

psödoanjyomatöz stromal hiperplaziyi içerir. Bu lezyonlarla meme kanseri riski 1,5 ile 2 kat arası artmaktadır (48,49).

Fibroadenomlar memenin en sık görülen (benign lezyonların yaklaşık yarısı) benign lezyonudur. 15-35 yaş arasında görülme sıklığı artmıştır. Reprodüktif dönemde gelişme, postmenopozal dönemde gerileme eğilimindedir. Bu durum östrojen ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (50).

Atipili proliferatif meme lezyonları arasında atipik duktal hiperplazi (ADH), atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve lobüler karsinoma in situ (LKİS) yer alır. Bu lezyonlar meme kanseri riski açısından yüksek risklidir. Bu risk artışı ADH için %3,1-4,9, ALH için %3,1-5,9, LKİS için %6,9-11'dir (51).

2.9.2. Memenin malign lezyonları

Meme kanseri histolojik olarak görüntülerine göre ve moleküler alt-tiplere göre ayrılmaktadır. Histolojik sınıflamada en yaygın invaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom yer alır. Meme kanseri tedavisine yön verme açısından moleküler sınıflama daha ön plandadır.

İnfiltratif duktal meme kanserine göre invaziv lobüler kanser daha çok multisentrik ve iki tarafı tutma eğilimindedir, daha geç metastaz yapar, daha yüksek oranda hormon reseptör pozitifliği vardır, daha geç yaşlarda ortaya çıkar ve metastaz yaptığı bölgeler meninksler, gastrointestinal sistem ve peritondur.

Tablo 9: Meme kanseri alt tipleri görülme sıklığı (52)

Infiltrating ductal	%76
Invasive lobular	%8
Ductal/lobular	%7
Mucinous (colloid)	%2,4
Tubular	%1,5
Medullary	%1,2
Papillary	%1

Meme kanseri moleküler sınıflamaya göre 5 gruba ayrılır (Tablo 10). Bunlar lüminal A, lüminal B, HER-2, bazal ve normal meme benzeridir. Kabaca gruplama bu şekilde olsa da gelişen moleküler tıp ve yeni deneyimler sonucunda sürekli güncellenmektedir (53).

Tablo 10: Meme kanseri moleküler alt tipleri (53)

	Luminal A	Luminal B	HER-2/neu	Bazal benzeri
Gen ekspresyon paterni	Lüminal sitokeratinlerin ve hormon reseptörü genlerinin yüksek ekspresyonu	Lüminal sitokeratinlerin ve hormon reseptörü genlerinin orta/düşük ekspresyonu	HER2/neu yüksek ekspresyonu, ER ilişkili genlerin az ekspresyonu	Bazal epitelial genlerin ve bazal sitokeratinlerin yüksek ekspresyonu, ER ilişkili genlerin ve HER2/neu düşük ekspresyonu
Klinik ve biyolojik özellikler	İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %50'si, ER/PR pozitif HER2/neu negatif	İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %20'si, ER/PR pozitif, HER2/neu ekspresyonu değişken, Luminal A'dan daha yüksek histolojik dereceli	İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'i, ER/PR negatif, HER2/neu pozitif, yüksek histolojik dereceli, yaygın TP53 mutasyonu	İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'i, üçlü negatif grup, Yüksek histolojik dereceli yaygın TP53 mutasyonu, BRCA1 ilişkili
Histoloji	Tübüler karsinom, Kribriform karsinom, düşük dereceli invaziv duktal karsinom, klasik lobüler karsinom	İnvaziv duktal karsinom, NOS mikropapiller karsinom	Yüksek dereceli invaziv duktal karsinom	Yüksek dereceli invaziv duktal karsinom, metaplastik karsinom, medüller karsinom
Tedaviye cevap ve seyir	Endokrin tedaviye cevap, İyi prognoz	Endokrin tedaviye cevabı Luminal A kadar iyi değil, Kemoterapiye cevap değişken, Luminal A'dan daha kötü prognoz	Trastuzumaba cevap, Antrasiklin grubu kemoterapiye cevap, Genellikle kötü prognoz	Platinum grubu kemoterapiye ve PARP inhibitörlerine duyarlı, Genellikle kötü prognoz

ER: Östrojen reseptör. PR: Progesteron reseptör. HR: Hormon reseptör. HER-2:Human Epidermal growth factor receptor. TP53: Tümör protein 53. PARP: poli-ADP-riboz polimeraz. NOS: Non spesifik tip. BRCA: Breast cancer gen

ER/PR: Tümör hücrelerinde %1'den fazla bu reseptörlerin saptanması ER/PR pozitif anlamına gelir. ER/PR durumu özellikle ilk 5 yıllık prognozu etkilemektedir. Neoadjuvan ve adjuvan hormonoterapi planlanabilir (54).

HER-2: HER-2 reseptörü hücre içi tirozin kinaz aktivitesine sahip bir epidermal growth faktör üyesidir. HER-2 öncelikle immünohistokimya ile belirlenir. İkinci üzerindeki değerler pozitif kabul edilirken 2'nin altındaki değerler negatif kabul edilir. Sonuç 2 geldiği takdirde flourosen in situ hibridizasyon (FISH) ile sonuç netleştirilir (55).

Kİ-67: Meme kanserinde proliferasyon göstergesidir (56). Aynı zamanda ki-67 değeri yüksek olan kanserlerde patolojik tam yanıt oranının yüksek olduğuna dair çalışmalar vardır (57).

2.9.3. İnflamatuvar meme kanseri

İnflamatuvar meme kanseri (İMK) tanısı için gereken özellikler; hızlı başlayan meme eritemi, ödem, portakal rengi cilt olması, bulguların en fazla 6 ay içinde gelişmesi, memenin en az üçte birini kaplayan eritem olması ve tanının patolojik olarak doğrulanmasıdır (58). İMK tanı anında T4d kabul edilir ve aksiller lenf tutulumu ve uzak metastaza göre evre 3b, 3c ve 4 sınıfına dahil olur (59).

İMK ayırıcı tanısından inflamatuvar olmayan meme kanseri, duktal ektazi ve mastit yer alır. Mastit düşünülen hasta antibiyotikle iyileşir. İnflamatuvar olmayan meme kanserinden ayırmak için tanı kriterleri dikkate alınmalıdır. Nadiren meme lenfoması ve diğer maligniteler de ayırıcı tanıya girebilir.

İMK'nın büyük çoğunluğu hormon reseptör (HR) negatif, HER-2 pozitifdir. İMK tedavisinde neoadjuvan KT, cerrahi ve RT yer alır. İMK'nin prognozu kötüdür ve erken nüks riski yüksektir ancak uygun primer ve adjuvan tedaviler uygulandığında hayatta kalma oranı geçmişe nazaran çok daha yüksektir (60).

2.10. Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler meme kanseri prognozu üzerine etkisi olduğu kanıtlanmış faktörlerdir. Hastanın prognostik faktörlerine bakılarak nüks riski tahmin edilir ve tedavi planlanması yapılır. Bilinen önemli prognostik faktörler arasında tümör evresi, histolojik tipi ve derecesi, lenfovasküler invazyon durumu, hormon reseptör durumu, HER-2 skoru, yaş, ırk bulunmaktadır.

Hem ileri yaş hem de erken yaşta meme kanseri tanısı almak kötü prognozla ilişkilidir. En iyi prognoz 45-49 yaş arasında tanı alanlardadır (61). Ayrıca lüminal alt tiplerde yaşın prognostik değeri daha fazladır (62). Siyahi ırkta meme kanseri prognozu daha kötü seyretmektedir. Ayrıca agresif alt tipler bu ırkta daha fazla gözlenmektedir. Hastaların sosyoekonomik durumunun beyaz ırka nazaran düşük düzeyde olması da prognoza etki edebilir (63). Sigara içimi artan meme kanseri mortalitesiyle ilişkilidir (64).

Genel olarak evre prognozla ilişkilidir. Evre 1 hastalıkta 5 yıllık sağkalım %98-100; evre 2 hastalık için %85-98; evre 3 hastalık için; %70-95; evre 4 hastalık için %10-15 arasındadır (65).

Histolojik tipine göre meme kanseri hastaları invaziv lobüler karsinom, tübüler, papiller, müsinöz, medüller ve adenoid kistik karsinom iyi prognozlu; invaziv duktal karsinom, mikropapiller ve metaplastik alt tip ise daha kötü prognozludur. Peritümöral lenfovasküler invazyon varlığı özellikle yüksek dereceli tümörlerde nüks ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörüdür (66).

Araştırmalara göre ER, PR durumu ortalama sağkalım, hastalıksız sağkalım ile yakından ilişkilidir (67). Ayrıca ER pozitif tümörler daha çok kemik ve yumuşak doku metastazı yaparken; ER negatif tümörlerde karaciğer beyin gibi hayati organlara metastaz daha sık görülmüştür (68). PR bağımsız bir risk faktörüdür. HER-2 aşırı ekspresyonu kötü prognozla ilişkilidir ancak anti HER-2 ajanlar sayesinde bu durum kompanse edilmiştir (69). Ki-67 üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek ki-67, lenf nodu yayılımı olan ve olmayan hastalarda yüksek nüks ve düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (70). Bununla birlikte ki-67 ölçümü, laboratuvarlar arasında farklı ölçümler ve puanlamadaki metodolojik farklılıklar dolayısıyla tutarlılığı sorgulanmaktadır.

2.11. Tedavi

Meme kanseri, cerrahi onkoloji, radyasyon onkolojisi ve tıbbi onkolojiyi içeren multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilir. Bu yaklaşım azalmış mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (71).

Meme kanseri tedavisinde tedavi yöntemleri: cerrahi, kemoterapi, endokrin tedavi ve radyoterapidir.

2.11.1 Cerrahi tedavi

Memede cerrahi yaklaşımlar meme koruyucu cerrahi ve mastektomidir. Meme koruyucu cerrahiye uygun olmayan hastalar mastektomi adaydır. İnflamatuvar meme kanserinde hastalık neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt vermiş olsa dahi yaklaşım mastektomidir. Memenin ayrı kadrantlarında iki veya daha fazla tümör odağı olması, mamografide şüpheli yaygın mikrokalsifikasyonlar olması, neoadjuvan

sistemik tedaviye olumsuz yanıt veren hastalar, rezeksiyon sonrası pozitif cerrahi sınır saptanması başlıca mastektomi endikasyonlarıdır.

Meme cerrahisinde diğer önemli nokta; aksiller lenf nodu diseksiyonudur. Klinik olarak lenf nodu pozitif olan meme kanseri hastaları için standart tedavi yaklaşımıdır. Sentinel lenf nodu biyopsisi, klinik olarak lenf nodu negatif olan erken evre meme kanserli hastalar için standart başlangıç yaklaşımıdır.

2.11.2 Kemoterapi

Hormon reseptör pozitif, HER-2 negatif meme kanserinde kemoterapi: Tümör boyutu 5 mm'den küçükse hastaya endokrin tedavi yeterli olmaktadır. 5 mm'den büyükse rekürrens skoruna bakılarak veya hastanın diğer faktörleri incelenerek kemoterapi kararı verilir. Tümör boyutu 2 cm'in üzerindeyse hastaya endokrin tedaviye adjuvan KT eklenmesi uygun olur. Yine tümör boyutundan bağımsız patolojik lenf nodu tutulumu olan hastaya da adjuvan KT eklenmelidir (72).

HR pozitif hastalarda endokrin tedavinin mortalite ve nüksü azalttığı ispatlanmıştır (73). O yüzden bütün HR pozitif hastalara endokrin tedavi önerilmektedir. Kemoterapi alması planlanan hastalarda endokrin tedavi kemoterapi sonrasında başlanırken, radyoterapi alacaklarda RT ile eş zamanlı tedavi alabilmektedir. Endokrin tedavi olarak premenopozal ve postmenopozal kadınlarda tamoksifen (selektif östrojen reseptör modülatörü) kullanılabilir. Postmenopozal kadınlarda ise aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır.

Kemoterapi rejimi olarak genellikle antrasiklin ve/veya taksan içeren rejimler kullanılmaktadır (74). Antrasiklin alan hastalar kardiyak toksisite açısından ekokardiyografi ile takip edilmektedir. Adjuvan tedaviye cerrahiden sonra 1-2 ay içerisinde başlanılır.

HER-2 pozitif meme kanserinde kemoterapi: HER-2 pozitif meme kanserinde lenf nodu pozitif ve tümör boyutu 1 cm'den büyük olan hastalarda kemoterapi ve trastuzumab önerilmektedir. Lenf nodu saptanmayan ve tümör boyutu 1 cm veya daha küçük olan hastalarda, hastanın barındırdığı diğer risk faktörlerinin durumuna göre tedaviye karar verilmektedir. Trastuzumab antrasiklinlerle birlikte verilmemelidir (75).

HER-2 negatif, HR negatif meme kanserinde kemoterapi: Triple negatif meme kanserinde trastuzumab ve endokrin tedavi yeri yoktur. Bu hastalarda nüks

riski ve yayılım riski fazla olduğundan tümör boyutu 0.5 cm'in altında ve lenf nodu negatif olan hastalar hariç adjuvan kemoterapi önerilir (76).

2.11.3 Radyoterapi

Adjuvan radyasyon tedavisinin (RT) amacı, meme koruyucu cerrahi veya mastektomi ile tedavi edilen hastalarda cerrahiye takiben kalan tümör birikimlerini yok etmektir. Bunu yapmak, bölgesel nüks riskini azaltır ve meme kanserine özgü genel sağkalımları iyileştirir (77).

Meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen tüm hastalarda istisnalar olmakla birlikte tüm meme ışınlama yapılır. Lenf nodu negatif, hormon reseptörü pozitif, HER-2 negatif primer tümörleri olan ve endokrin tedavisi planlanan 65 yaş ve üstü kadınlarda RT yapılmaması önerilir (78). Bölgesel lenf nodlarında tutulum olan hastalarda üçten fazla lenf nodu tutulmuşsa adjuvan RT önerilir, 1 ila 3 lenf nodu tutulmuşsa durum tartışmalıdır (79). Aksiller diseksiyon yapılan hastalara ise aşırı toksisiteden kaçınmak amacıyla genel olarak ışınlama önerilmez. Mastektomi yapılan hastalarda da üçten fazla lenf nodu tutulumu varsa bölgesel ışınlama önerilir (80). Neoadjuvan tedavi alan kadınlar arasında, rezidüel nodal hastalığı, rezidüel meme hastalığı veya başvuru sırasında evre III hastalığı olan hastalar için post mastektomi radyoterapi (PMRT) önerilir.

Kanserin evresine ve prognostik özelliklerine göre kanserli hastalara kombine yaklaşımlar uygulanmaktadır.

Erken evre meme kanserinde tedavi: Erken evre meme kanseri olanlar öncelikle cerrahi olarak tedavi edilirken bunun yanında bölgesel lenf nodlarına RT tedavisi alabilirler. Primer tümörün hormon durumuna ve HER-2 skoruna bakılarak adjuvan sistemik tedavi alabilirler.

Meme koruyucu cerrahi: kozmetik açıdan memeyi korumak amacıyla mastektomiye alternatif olarak geliştirilmiştir. Cerrahinin ardından orta doz RT verilir. Yapılan randomize çalışmalarda operabl meme kanseri olan hastalarda mastektomi ve meme koruyucu cerrahisi sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark bulunamamıştır (81,82).

Operasyon sırasında hastalardan aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) açısından değerlendirilmek üzere sentinel lenf nodu biyopsisi alınmalıdır. Bir veya iki lenf nodundan tümör saptanan hastalar genellikle ALND yapılmaz ama daha fazla

pozitiflik varsa hastanın tümör risk faktörleri ve morbiditeleri de göz önüne alınarak karar verilir. (83)

Adjuvan Tedavi: Tümörün özelliklerine göre hastalara adjuvan tedavi verilir. HR pozitif olan hastalar adjuvan hormonoterapi almalıdır. Yüksek riskli iseler kemoterapi de alırlar (tümör çapının 2 cm'den fazla olması, lenf nodu tutulumu gibi). Üçlü negatif meme kanserinde tümör çapı >0,5 cm olduğunda adjuvan kemoterapi alırlar. HER-2 pozitif olanlar trastuzumab tedavisine ilaveten tümör çapı 1 cm'den büyükse kemoterapi almalıdır.

Lokal ileri evre meme kanserinde tedavi: Lokal ileri evredeki meme kanseri hastalarının çoğu ve erken evredeki üçlü negatif ve HER-2 pozitif hastalar neoadjuvan sistemik tedaviye adaydır. NAKT amacı tümör yanıtı oluşturmak ve meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamaktır. Ayrıca tümörün kemoterapi duyarlılığı hakkında da bilgi sağlar (84).

Hormon reseptör pozitif hastalarda neoadjuvan hormonoterapi yerine neoadjuvan kemoterapi verilir. HER-2 pozitif olan hastalardan neoadjuvan kemoterapi yanına pertezumab veya trastuzumab eklenir (85). Üçlü negatif meme kanserinde ise neoadjuvan kemoterapi verilir. Kemoterapi sonrasında tam yanıt alınan hastalarda dahi cerrahi uygulanırken hastalıkta progresyon saptananlarda kemoterapi rejimi değiştirmek yerine cerrahi uygulanır. NAKT uygulamasında Genellikle adriamisin-siklofosfomide ilaveten taksan grubundan bir ilaç verilir (85).

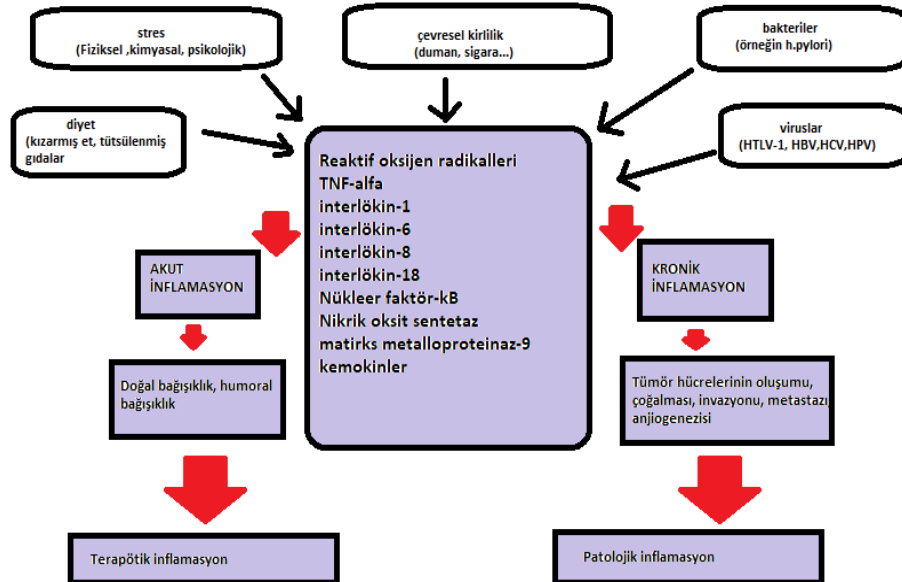
Metastatik meme kanserinde tedavi: Metastatik meme kanserinde kür şansı çok düşüktür. Sistemik tedavinin amacı semptomların azalması, progresyonun önlenmesi ve sağkalımın uzatılmasıdır. Hastalığın patolojik tipine göre tedavi düzenlenmektedir. HR pozitif hastalarda endokrin tedaviler, kemoterapi ve CDK 4/6 inhibitörleri kullanılabilmektedir. HER-2 pozitif hastalıkta anti HER-2 ajanlar tedavinin temelini oluştururken, triple negatif hastalarda kemoterapi kullanılmaktadır.

2.12. Kanser ve inflamasyon

İnflamasyon; infeksiyon veya hücre ölümünün sebep olduğu, savunma hücrelerinin zararlı etkeni nötralize etmeye ve dokunun yeniden rejenere olmaya çalıştığı sırada ortaya çıkan kompleks bir biyolojik yanıttır. İnflamasyon bağışıklık sisteminin zararları etkenleri ortadan kaldırmak için belirli hücreler ve onların

salgıları sonrası dokuda meydana gelen yıkım ve bu yıkımın tekrar onarılması sürecidir. Bu zararlı etkenler bazen yabancı bir mikroorganizma (bakteri, virüs) bazen vücudun kendi hücresi (otoimmün), bazen de vücudun farklılaşmış bir hücresidir (kanser hücresi).

İnflamasyon ve kanser arasındaki fonksiyonel ilişki eskiden beri bilinmektedir. 1863'te Virchow, kısmen bazı iritanların, doku hasarı ve neden oldukları iltihaplanma ile birlikte hücre çoğalmasını artırdığı hipotezine dayanarak, kanserin kökeninin kronik iltihaplanma bölgelerinde olduğunu varsaymıştır. Hücre proliferasyonunun tek başına kansere neden olmadığı artık açık olsa da inflamatuvar hücreler, büyüme faktörleri, aktive edilmiş stroma ve DNA hasarını teşvik edici ajanlar açısından zengin bir ortamda sürekli hücre proliferasyonu, kesinlikle neoplastik riski güçlendirir ve/veya teşvik eder (86). Hücre hasar sonrası doku yenilenirken hücre çoğalması artar. Saldırgan ajan çıkarıldıktan veya onarım tamamlandıktan sonra proliferasyon ve inflamasyon azalır. Buna karşılık, DNA hasarına ve/veya mutajenik saldırıya maruz kalıp çoğalan hücreler, inflamatuvar hücreler ve büyümelerini destekleyen büyüme/hayatta kalma faktörleri açısından zengin mikro ortamlarda çoğalmaya devam eder. Bir anlamda tümörler iyileşmeyen yaralar gibi davranırlar (Şekil 2) (87).



HTLV-1:Human T-lenfotrofik virüs tip 1. HBV: Hepatit B virüs. HCV: Hepatit C Virüs. HPV:

Human papilloma virüs. TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör alfa.

Şekil 2: Kanser ve kronik inflamasyon arasındaki ilişki (87)

İnflamasyonun kanser gelişimine katkı sağladığı bilinmektedir (88). Örneğin, inflamatuvar barsak hastalığında kolorektal kanser riski artmaktadır (89). Doğal bağışıklık hücreleri doku ilişkili moleküler patern ve patojen ilişkili moleküler paternler tarafından başlatılan uyarı sonrası salgıladığı kemokin ve sitokinler vasıtasıyla inflamasyonu başlatır. Bölgeye gelen adaptif immün yanıt elemanı olan lenfositlerin de katılmasıyla inflamasyon pekişir. Doğal bağışıklık hücreleri olan makrofajlar ve nötrofiller dahil miyeloid hücreler, tümör mikro çevresinde en bol bulunan bağışıklık hücreleridir (90).

Yaşlanmaya bağlı DNA hasarı da birikmektedir ve bu durumun kronik inflamasyon aracılı tümör oluşumunu artırdığı yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (91,92).

Mantovani ve arkadaşları yaptığı çalışmada endojen inflamatuvar tepkinin bazı solid malignitelerin oluşumuna yol açacak pro-tümörjenik mikro çevre oluşturduğunu saptamıştır (93). Tümör mikro çevresinde sıkça bulunan hücreler tümör-aracılı makrofajlar (TAM), tümör-aracılı nötrofiller (TAN) ve T hücreleridir. TAM; anjiyogenez, invazyon ve metastazı tetikleyebilmektedir. Başka bir çalışmada özellikle CTL (sitotoksik T lenfosit) ve Th1 hücrelerinin tümör mikro çevresinde sayısının artmasının ve aktifleşmesinin bazı kanser türleri ile bağlantısı olduğu bulunmuştur (94,95). Tümör mikro çevresinde salınan kemokin ve sitokinler ortamda bulunan hücrelerin tipleriyle ilişkilidir. Tümör gelişimine katkı sağlayan faktörler olarak, IL-6, IL-17, IL-23'nin tümör ilerlemesini artırdığı ayrıca TRAIL, Fas-L, EGFR ligandları, TGF- β , IL-6 kanser hücrelerin gelişimini ve sağ kalımını sağladığı bilinmektedir (96).

Kanserin gelişimi sürecinde kanser hücreleri ile immün sistem arasındaki mücadele süreci kanserin üç 'E' si olarak adlandırılır (97). Bu evreler elimination (eliminasyon), equilibrium (denge) ve escape (kaçış) olarak tanımlanmıştır. Elimination evresinde tümör hücreleri immün sistem tarafından tanınır ve imha edilir. Tümör gelişimi sırasında ortaya çıkan stromajenik ve anjiogenik proteinler immün sistem hücrelerinden olan T hücreler, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar ve dendritik hücrelerin bu bölgede yoğunlaşmasına ve İFN-gama salgılamasına neden olur. İFN-gama apoptotik etkileri ve anjiostatik etkiye sahip bazı kemokinlerin salınımı ile tümör gelişimini engeller. Bu kemokinler ortama daha fazla NK hücresi ve makrofaj göçüne neden olur ve bu hücrelerden İFN-gama, İL-12 ve TNF-alfa

salınır. TNF-alfa salınımı tümör hücrelerinin elimine olmasına neden olan perforin, serbest oksijen radikalleri, nitrojen araçları ile tümör hücrelerinin yok oluşuna yol açar. Lenf nodlarına drene olan dentritik hücreler tümör hücrelerini CD4+ T lenfositlere sunarak tümöre özgü CD8+ T lenfositlerin oluşumuna yardımcı olur. CD4+ ve CD8+ T lenfositler bu alana giderek antijen taşıyan tümör hücrelerini yok eder. Özellikle T hücre aracılı immün yanıtın etkin rol aldığı bu süreç tümörün kontrol altına alınması açısından en önemli süreçtir. Equilibrium sürecinde ise tümör hücreleri immün sistemden kaçış mekanizmaları üretir ve immün sistem ile tümör hücreleri denge halinde bir mücadeleyi sürdürmektedir. Bu süreç mutasyona uğramış ve immün sistemden kaçan hücrelerin üretilmesine neden olur. Escape fazında ise immün sistemden kaçabilen hücrelerin aşırı çoğalması ve malign hastalığın ortaya çıkma süreci vardır (98-99).

Kanser dokusunda bulunan bir diğer hücre ise tümör ilişkili nötrofillerdir. Nötrofiller aslında akut inflamasyon yanıtında etkin rol alır. Kronik inflamasyon durumunda nötrofillerden salınan reaktif oksijen radikalleri nedeniyle DNA hasarı oluşur, nötrofil elastaz ve büyüme faktörleri ile tümörün büyümesi teşvik edilir. TAM'ler ve TAN'lar birincil ve metastatik bölgelerde pro-tümörjenik özellikler kazanırlar ve hücre proliferasyonunu, hücre sağkalımını, anjiyogenezi, istilacı ve hareketli davranışı ve sitotoksik T lenfosit yanıtlarının baskılanmasını uyarak kanser gelişimi ve ilerlemesinde destekleyici roller oynarlar. Regülatör T lenfositleri inflamasyonu baskılamakta görev aldığı bilinmektedir (100).

Primer hemostazda ana rol alan trombositlerin hem doğal immün yanıtta hem de adaptif immün yanıtta rol aldığı bilinmektedir. Trombositler p-selektin aracılığıyla lökositlerin aktivasyonu, doku hasarı bölgesine göçü ve pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımında rol alır (101). Demir eksikliği ve iyi huylu inflamatuvar durumların dışında 400.000/ mm³'ün üzerinde trombosit saptanan hastaların %40'ında gizli kanser (çoğunlukla meme, akciğer, yumurtalık ve gastrointestinal sistem) varlığı bilinmektedir (101). Klinik gözlemlerin yanı sıra deneysel incelemeler göstermektedir ki; trombositler, tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçışı ve anjiogenezin uyarılması da dahil birçok yolla kanserin ilerlemesini teşvik etmektedir (103).

Kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki zamansal olarak başlıca 3 şekilde olabilir. Kanserden önce var olan inflamasyon kansere neden olabilmektedir. Kanserlerin yaklaşık %20'si enfeksiyon ve inflamasyonla ilişkilidir (104). Kanser

oluştuktan sonra oluşan inflamasyon ve kanser tedavisi sırasında oluşan inflamasyondan söz edilebilir. Kanser oluştuktan sonra oluşan inflamasyonda tümör hücreleri inflamasyon hücrelerini etrafına toplayarak oluşturduğu “tümör ilişkili mikro çevre” sayesinde tümör ilişkili bir inflamasyon başlatır (105). Sonuç olarak; kontrolsüz inflamasyon kansere zemin hazırlarken, kontrol edilen ve iyi yönetilen bir inflamasyon iyileşme ile sonuçlanmaktadır.



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizayını

Tokat Gazi Osman Paşa (GOP) Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2011-2021 yılları arasında Onkoloji polikliniğinde takip edilen 1203 adet meme kanseri tanısı olan hastadan lokal ileri evrede olup, neoadjuvan kemoterapi alan ve tıbbi verilerine ulaşılabilen 155 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 7.2.2022 tarihinde onay aldı. Helsinki Deklarasyonundaki ilkelere uyuldu. Çalışmaya dahil edilen hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastane bilgi sistemi olan Enlil'den faydalandı, bazı hastaların E-nabız bilgi sistemine girilerek gerekli bilgilere ulaşıldı.

3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya 2011-2021 yılları arasında Tokat GOP Üniversitesi Hastanesi onkoloji polikliniğinde takip edilen Meme malign neoplazmi tanısı almış, tıbbi verilerine ulaşılabilen, neoadjuvan kemoterapi almadan en geç 1 hafta önce hemogram, CRP, CA 15-3, albümin değerleri kayıtlı olan, neoadjuvan kemoterapi sonrası opere edilen ve operasyon patolojilerine ulaşılabilen kadın hastalar dahil edildi.

3.3. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, otoimmün hastalığı olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, ikincil primer kanseri olanlar, erkek hastalar ve verilerine ulaşılabilenler, kemoterapi öncesi 1 aylık süreçte kan ve kan ürünü replasmanı yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Parametrelerin değerlendirilmesi

Hastaların nötrofil, lenfosit, platelet, CRP, albümin, CA 15-3 değerleri saptandı. Hastaların kemoterapi öncesindeki görüntülemelerinde tümör boyutu ve evresi tespit edildi. Hastaların neoadjuvan tedaviye ne zaman başladığı ve tedavinin

ne zaman sona erdiği, tedavi sonrası operasyon materyalinin patoloji verileri incelendi ve hormon reseptör durumu, HER-2 durumu, ki-67 skoru, rezidü tümör dokusu, metastatik lenf nodu sayısı not edildi. Operasyon sonrası tümör boyutu operasyon öncesi ile karşılaştırmalı değerlendirilerek hastaların neoadjuvan tedaviye vermiş olduğu yanıt belirlendi. Yanıtlar progresyon, stabil yanıt, kısmi yanıt ve tam yanıt şeklinde sınıflandırıldı.

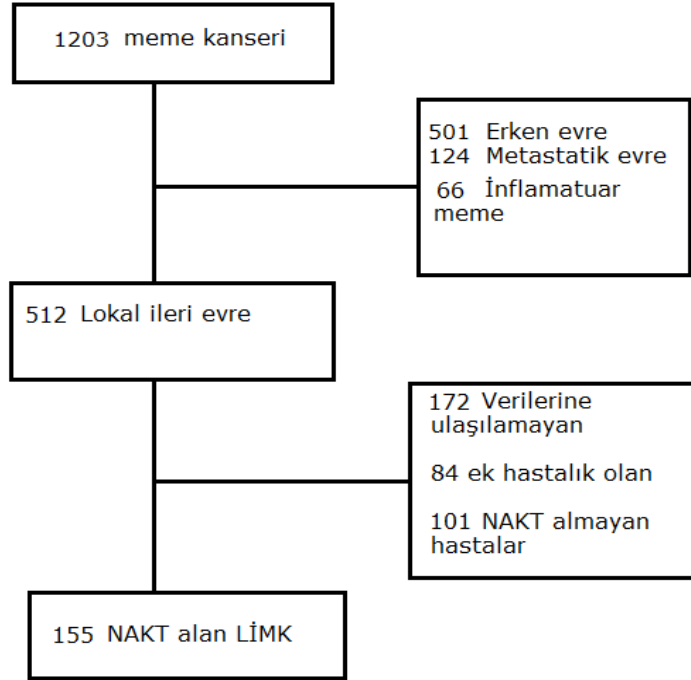
Hastaların nüks tarihi ve ex olma tarihi ve son kontrol tarihi not edilerek genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım hesaplandı.

3.5.Sonuçların istatistiki yönden değerlendirilmesi

Sİİ ve NLR cut off değeri ROC analizi ile belirlendi. Kaplan-meier analizi ile sağkalım analizleri gerçekleştirildi. Sİİ ve NLR ile patolojik tam yanıt ve diğer klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki ki-kare testi ile gösterildi. Multivariate analizler lojistik regresyon modeli ile yapıldı. Veriler SPSS 18 versiyon veri programına eklendi. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

2011-2021 yılları arasında Tokat GOP Üniversite Hastanesi'nde onkoloji kliniğinde takip edilen 1203 adet meme kanseri tanılı hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. 15 hasta erkek cinsiyet nedeniyle çalışmaya alınmadı. Hastaların 501 tanesi tanı anında erken evrede, 124 hasta tanı anında metastatik evrede, 66 hasta da inflamatuvar meme kanseri tanılı olması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Lokal ileri evrede (LİMK) olduğu saptanan 512 hastanın 101 tanesinde neoadjuvan (NAKT) tercih edilmemişti, bu yüzden hastalar çalışmaya dahil edilemedi. LİMK evresindeki 84 hastada ise başlangıç hemogram değerini etkileyebilecek bir kronik inflamatuvar, aktif enfeksiyöz süreç, otoimmün bir rahatsızlık veya yakın zamanda kan ürünü replasmanı öyküsü mevcuttu. Geriye kalan hastaların 155 tanesinin düzenli takip verilerine ulaşılabildi (Şekil 3).



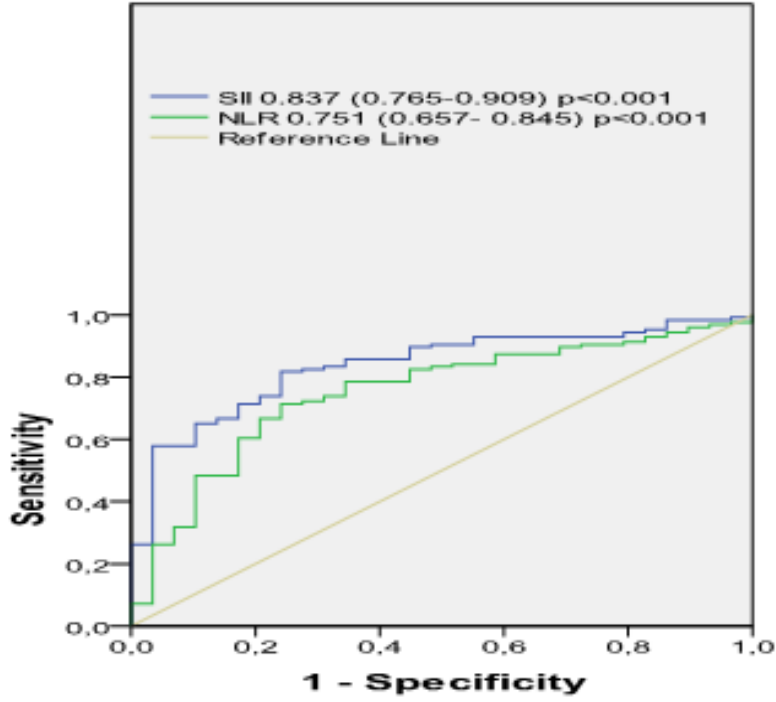
NAKT: neoadjuvan kemoterap., LİMK: lokal-ileri meme kanseri

Şekil 3: Çalışma Şeması diyagramı

Tamamı kadınlardan oluşan örneklem grubunun tanı anındaki median yaşı 51.4 (Q1=39.9, Q3=60.7) idi. Median mutlak nötrofil sayısı 4410 (Q1=3570,

Q3=5610), median PLT 286 (Q1=244, Q3=334), lenfosit 2180 (Q1=1640, Q3=2540), median CRP 2.7 (Q1=1.1, Q3=5.0), median Sİİ 598,7 (Q1=419.4, Q3=823.9), median NLR 2.1 (Q1=1.6, Q3=2,8) saptandı.

Çalışmamızda ROC analizi yapıldı ve Sİİ cut off değeri 474 olarak saptandı. NLR cut off değeri ise 1.87 idi.



Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeksi. NLR: Nötrofil lenfosit oranı

Şekil 4: Sİİ ve NLR'nin ROC analizi ile cut off değerlerinin belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların %100'ü kadındı (n=155). Hastaların %72,3'ü 60 yaşın altında (n=112), %27,7'si 60 yaşın üzerindeydi (n=43). Hastaların %85,8'i T1-2 evresinde (n=133), %14,2'si T3-4 evresinde (n=22) idi. Lenf nodu tutulumuna göre hastaların %58,1'i N0-1 evrede (n=90), %41,9'u N2-3 (n=65) evredeydi. Hastaların %11,6'sı G1 (n=18), %52,9'u G2 (n=82), %24,5'i G3 (n=38), %10,9'u (n=17) ise grade belirsiz olarak saptandı. Hastaların hormon reseptör durumuna bakıldığında %44,5'i HR pozitif (n=70), %41,9'u HER-2 pozitif (n=65), %12,9'u (n=20) ise triple negatif saptandı (Tablo 11).

Ki-67 proliferasyon indeksi incelemesinde hastaların %63,7'sinde (n=58) ki-67 20'nin altında, %36,3'ünde (n=33) indeks 20'nin üzerinde saptandı. Hastaların 64 tanesinde ki-67 indeksi bilinmemekteydi.

Tablo 11: Hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Değişkenler	Sayı	Oran (%)
Yaş (yıl)		
< 60	112	72.3
≥ 60	43	27.7
Klinik T evresi		
T1-2	133	85.8
T3-4	22	14.2
Klinik N evresi		
N0-1	90	58.1
N2-3	65	41.9
Grade		
G1-2	18	13.0
G1-2	82	59.4
G3	38	27.5
Bilinmeyen	17	
Reseptör durumu		
HR pozitif	70	45.2
HER-2 pozitif	65	41.9
Triple negatif	20	12.9
Ki-67 proliferasyon indeksi		
< 20	58	63.7
≥ 20	33	36.3
Bilinmeyen	64	
Sİİ		
< 474	52	33.5
≥ 474	103	66.5
NLR		
< 1.87	56	36.1
≥ 1.87	99	63.9
CRP		
< 5	107	75.4
≥ 5	35	24.6
Bilinmeyen	13	
Neoadjuvan KT yanıt		
PTY yok	29	18.7
PTY var	126	82.3

Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeksi. NLR: Nötrofil lenfosit oranı. HR: Hormon reseptör. HER-2: Human Epidermal growth factor receptor 2.

Sİİ indeksi hastaların %33,5'inde (n=52) cut off değeri olan 474'ün altında saptandı, %66,5'inde ise (n=103) cut off değerine eşit veya değerin üzerindeydi. NLR'ye bakıldığında ise hastaların %36,1'inde (n=56) NLR 1.87'nin altında, %63,9'unda ise (n=99) NLR 1.87'ye eşit veya cut off değerinin üzerindeydi.

Hastaların %75,4'ünde CRP değeri 5 mg/L'nin altında (n=107), %24,6'sında CRP değeri (n=35) 5 mg/L ve üzerinde, 13 hastada ise CRP değeri saptanmadı. Hastaların %18,7'sinde (n=29) patolojik tam yanıt saptanırken, %82,3'ünde (n=126) patolojik tam yanıt izlenmedi.

Tablo 12: Hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin PTY ile ilişkisi

Değişkenler	N-PTY (n)	PTY (n, %)	p-değeri
Yaş (yıl)			
< 60	92	20 (17,9)	0.660
≥ 60	34	9 (20,9)	
Klinik T evresi			
T1-2	104	29 (21,8)	0.015
T3-4	22	0	
Klinik N evresi			
N0-1	69	21 (23,3)	0.082
N2-3	57	8 (12,3)	
Grade			
G1-2	85	15 (15)	0.398
G3	35	3 (7,9)	
Bilinmeyen	17		
Reseptör durumu			
HR pozitif	64	6 (8,6)	0.001
HER-2 pozitif	44	21 (32,3)	
Triple negatif	18	2 (10)	
Ki-67 proliferasyon indeksi			
< 20	49	9 (15,5)	0.493
≥ 20	26	7 (21,2)	
Bilinmeyen	64		
Sİİ			
< 474	30	22 (42,3)	<0.001
≥ 474	96	7 (6,8)	
NLR			
< 1.87	35	21 (37,5)	<0.001
≥ 1.87	91	8 (8,1)	
CRP			
< 5	87	20 (18,7)	0.552
≥ 5	30	5 (14,3)	
Bilinmeyen	13		

N-PTY: Patolojik tam yanıt yok. PTY: patolojik tam yanıt. Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeksi. NLR: Nötrofil lenfosit oranı. HR: Hormon reseptör. HER-2: Human Epidermal growth factor receptor

2.

Parametrelerin PTY ile ilişkisine bakıldığında (Tablo 12) 60 yaşın altındaki hastalarda toplam 112 hastanın %17,9'unda (n=20) patolojik tam yanıt izlendi. 60

yaş ve üzeri 43 hastaların %20,9'ünde (n=7) patolojik tam yanıt izlenmedi. Dolayısıyla düşük yaşlı olmanın patolojik tam yanıtla istatistiksel olarak ilişkisi saptanmadı.

T1-2 evresindeki 133 hastanın %21,8'inde (n=29) patolojik tam yanıt izlenirken, bu oran T3-4 evresi için %0 saptandı. Erken evre meme kanseri ile PTY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.015).

N0-1 evresindeki hastaların %23,3'ünde (n=21), N2-3 evre hastaların %12,3'ünde (n=8) PTY izlenirken, tutulan lenf nodu sayısı arttıkça PTY oranı azalmakta olduğu görüldü fakat lenf nodu evresi ile PTY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p=0.082).

G1-2 evresindeki 100 hastanın %15'inde (n=15) PTY izlendi. G3 evresinde ise 38 hastanın %7,9'unda (n=3) PTY izlendi. Düşük grade ile PTY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.398).

HR pozitif 70 hastanın %8,6'sında (n=6), HER-2 pozitif 65 hastanın %32,3'ünde (n=21), triple negatif 20 hastanın %10'sında (n=2) PTY izlendi, hormon reseptör durumu ile patolojik tam yanıt arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki vardı (p=0.001).

Ki-67 değeri 20'nin altında olan 58 hastanın %15,5'inde (n=9), ki-67 değeri 20 ve üzerinde olan 33 hastanın %21,2'sinde (n=7) PTY mevcut olup ki-67 ve PTY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p=0.493).

Sİİ değeri 474'ün altında olan 52 hastanın %42,3'ünde (n=22) patolojik tam yanıt izlenirken, Sİİ değeri 474 ve üzerinde olan 103 hastanın %6,8'inde (n=7) patolojik tam yanıt mevcuttu, sonuç olarak düşük Sİİ değeri ile PTY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p<0.001).

NLR değeri 1.87'nin altında olan 56 hastanın %37,5'inde (n=21) patolojik tam yanıt elde edildi. NLR değeri 1.87 ve üzerinde olan 99 hastanın %8,1'inde patolojik tam yanıt izlendi (n=8). NLR ile PTY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0.001).

CRP değeri 5 mg/dL'nin altında olan 107 hastanın %18,7'sinde PTY izlenirken (n=20), 5 ve üzerinde olan 35 hastanın %14,3'ünde (n=5) PTY izlenmedi. CRP ve PTY arasından istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (n=0.552).

Çalışmamızda multivariate analize T evresi, N evresi, hormon reseptör durumu Sİİ ve NLR dahil edildi (Tablo 13). Yapılan analiz sonucu Sİİ değeri ve

NLR ile PTY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu (p değeri sırasıyla 0.029 ve 0.019).

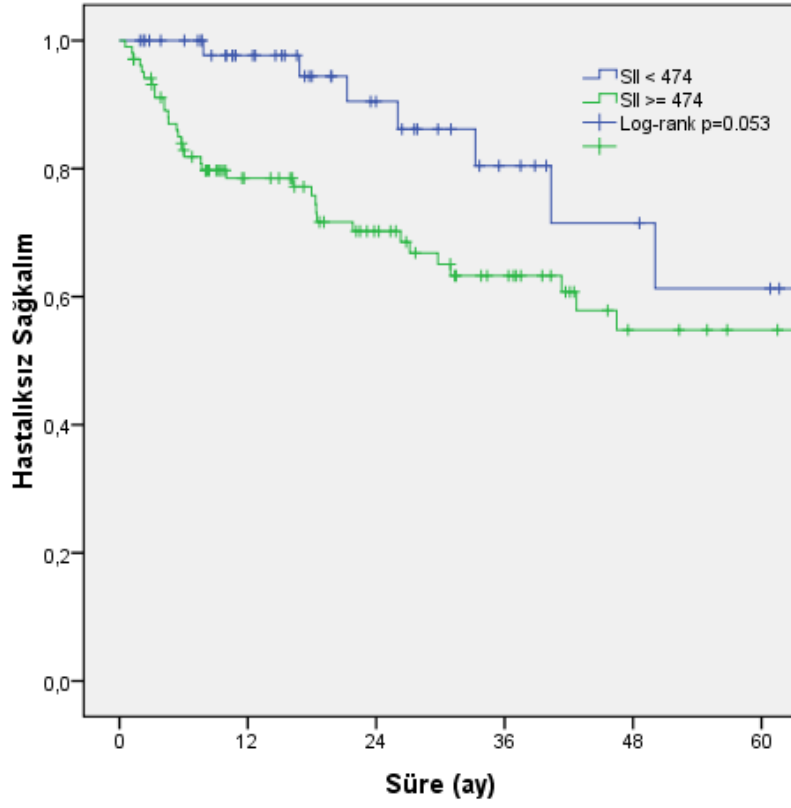
Tablo 13: Patolojik tam yanıt için prediktif faktörlerin çok değişkenli analizi

Değişkenler	Multivariate OR (%95 GA)		P-değeri
Klinik T evresi			Sİİ
T1-2	1		0.998
T3-4	*		
Klinik N evresi			
N0-1	1		0.986
N2-3	0.990	(0.337-2.909)	
Reseptör durumu			
HR pozitif	1		
HER-2 pozitif	5.646	(1.782-17.895)	0.003
Triple negatif	4.056	(0.565-29.100)	0.164
Sİİ			
≥ 474	0.271	(0.084-0.873)	0.029
< 474	1		
NLR			
≥ 1.87	0.230	(0.067-0.784)	0.019
< 1.87	1		

Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeksi. NLR: Nötrofil lenfosit oranı. HR: Hormon reseptör. HER-2: Human Epidermal growth factor receptor 2. *:ölçülemedi. OR: Odds ratio. GA: Güven aralığı.

HER-2 pozitif grupta HR pozitif gruba göre patolojik tam yanıt daha fazla görülmektedir (p=0.003), (OR =5.646 (%95GA =1.782-17.895). Triple negatif durumdaki hastalar HR pozitif gruba göre daha fazla patolojik tam yanıt göstermiştir fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (P=0.164).

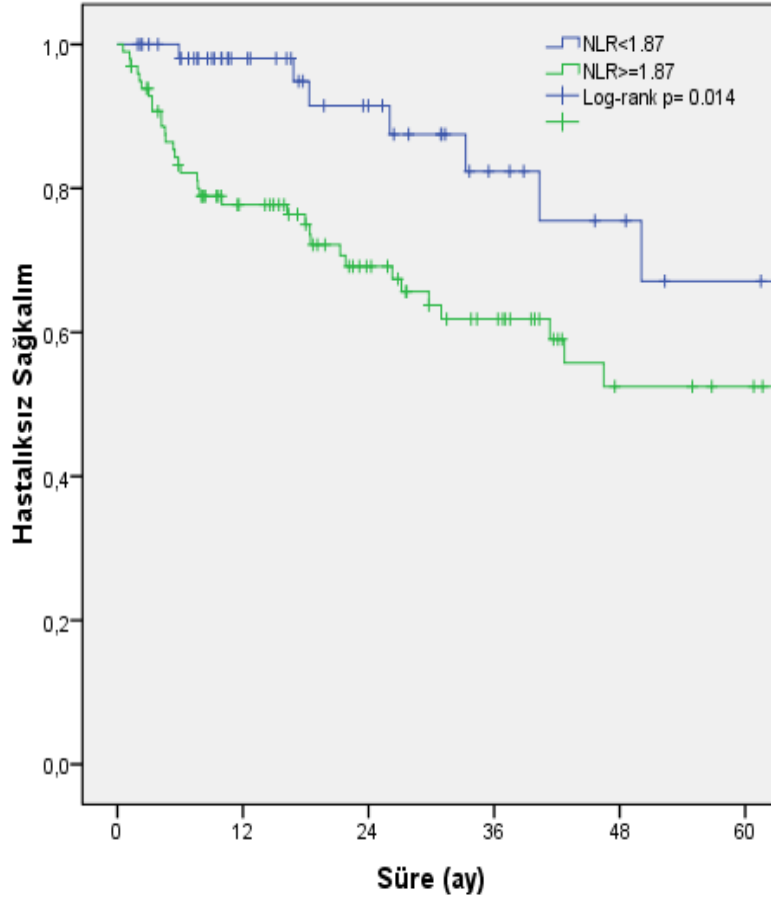
Hastaların reseptör durumunun Sİİ, NLR ve diğer faktörlerden bağımsız olarak PTY öngermede etkili olduğu saptanmıştır.



Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeksi.

Şekil 5: Sİİ değerine göre hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalım grafiği

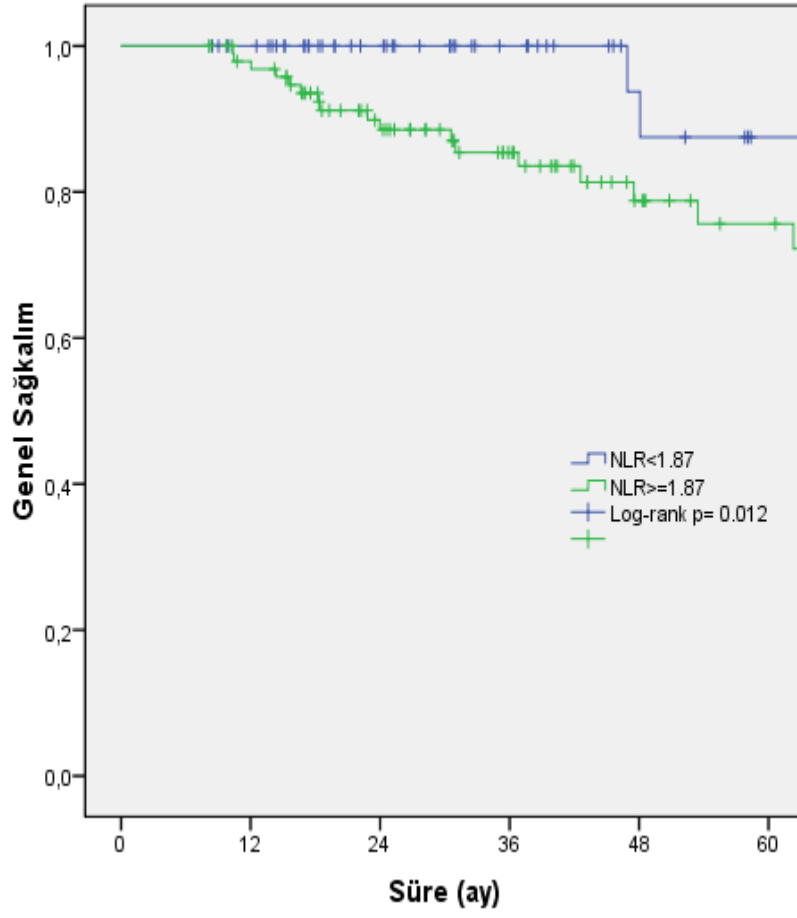
Beş yıllık hastaliksız sağkalım Sİİ<474 ve Sİİ ≥474 olan gruplarda sırasıyla %61,3 ve %54,8 (p=0.053) idi.



NLR: Nötrofil lenfosit oranı.

Şekil 6: NLR değerine göre hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalım grafiği

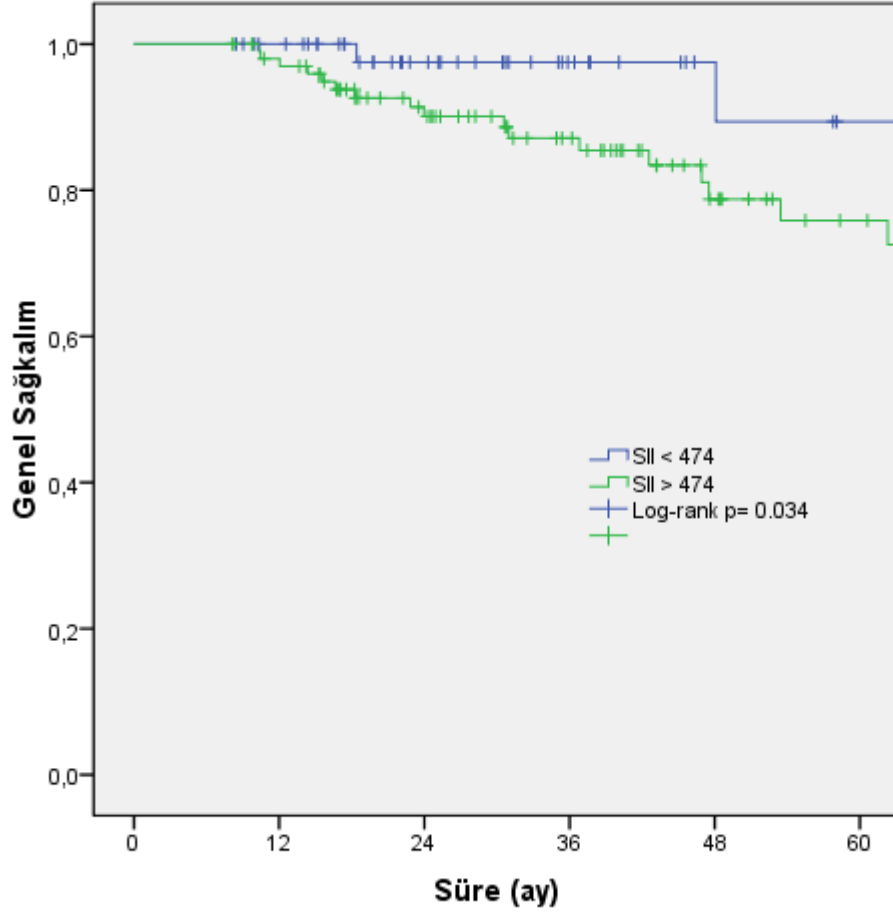
Beş yıllık hastaliksız sağkalım NLR < 1,87 ve NLR ≥ 1,87 olan gruplarda sırasıyla %67,1 ve %52,5 (p=0.014) idi.



NLR: Nötrofil lenfosit oranı.

Şekil 7: Sİİ değerine göre hastaların 5 yıllık genel sağkalım grafiği

Beş yıllık genel sağkalım NLR<1.87 ve NLR≥1.87 olan gruplarda sırasıyla %87,5 ve %75,6 (p=0.012) idi.



Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeksi

Şekil 8: NLR değerine göre hastaların 5 yıllık genel sağkalım grafiği

Hastaların beş yıllık genel sağkalım oranına bakıldığında $SII < 474$ ve $SII \geq 474$ olan gruplarda sırasıyla %89,4 ve %83,4 ($p=0.034$) idi.

5.TARTIŞMA

Neoadjuvan kemoterapinin (NAKT) lokal ileri meme kanseri (LİMİK) hastalarında standart tedavi yöntemidir. Kitlenin boyutunun küçültülmesini sağlamak, verilecek kemoterapinin in-vivo şartlarda etkinliğini değerlendirmek, olası sistemik hastalığı ve mikro metastazları yok etmek, aksillayı negatif hale getirebilmek açısından avantajlı olsa da klasik operasyon ve sonrasında adjuvan tedavi rejimine üstünlüğü net olarak ispatlanamamıştır (106,107,108). Bu sebeplerden dolayı LİMİK hastalarında NAKT daha fazla tercih edilir hale gelmiştir (109).

Meme kanserinde NAKT alan hastalarda prognostik belirteçler birçok çalışmada incelenmiştir. Mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olsa da karsinogeneze, nötrofil ve PLT aracılı inflamasyon ve lenfosit ilişkili antitümöral hücrel immün yanıtın azalması etkilidir (110). Bu sebeple kanser hastalarında nötrofil ve PLT yüksek, lenfosit düşük saptanmaktadır. Artmış inflamasyonun göstergesi olan NLR, Sİİ, SİRİ ve PLR gibi belirteçler birçok kanserde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi Sİİ, SİRİ (nötrofil x monosit / lenfosit), NLR (nötrofil / lenfosit oranı) gibi parametreler ile hastaların kemoterapiye yanıtı, hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı arasındaki ilişki incelenmiştir.

Patolojik tam yanıt kemoterapiye yanıtın optimal göstergesi olmakla birlikte sınırlı hastada elde edilebilmektedir. Bu oran tüm NAKT alan meme kanseri hastalarında yaklaşık %30 civarındadır (111). Bizim çalışmamızda PTY elde edilen hasta oranı %18,7 (n=29) olarak saptanmıştır. Hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ise birçok faktörden etkilenebilmektedir.

Literatürde Sİİ'nin prognostik değeri ile ilgili çalışmalar, meta analizler mevcuttur ancak ülkemizde bu tür çalışmalar sınırlıdır. Sİİ'nin kemoterapi yanıtını (PTY) öngörmesi ile ilgili yapmış olduğumuz çalışma Türkiye'deki ilk çalışmalardandır. Çalışmamız bu açıdan önemlidir ancak Tokat'ta NAKT, lokal ileri meme kanseri hastalarında her ne kadar son yıllarda daha çok tercih edilen tedavi yöntemi olsa da tercih edilen hasta sayısının az olması ve hastaların düzenli takiplerine ulaşılamaması gibi nedenlere bağlı olarak örneklem havuzunun sınırlı olması çalışmamızın dezavantajlarından. Çalışmamızda LİMİK evresinde olup da

çeşitli nedenlerden dolayı NAKT verilemeyen geniş bir hasta grubu çalışmamızın etkinliğini kısıtlamıştır. Bu çalışmayla birlikte uygun hasta popülasyonunda NAKT uygulama oranlarının artırılması temenni etmekteyiz.

Kanser hastalarında prognoz tahmininde trombositlerin, nötrofillerin ve lenfositlerin önemi göz önüne alındığında, yüksek preoperatif Sİİ genellikle yüksek inflamasyon durumunu ve zayıf bağışıklık yanıtını gösterir. Li ve ark. preoperatif Sİİ'nin intrahepatik kolanjiokarsinom için prognostik bir gösterge olduğunu ve yüksek Sİİ'li hastaların kötü sağkalım ve erken nüks ile ilişkili olduğunu bulmuştur (112).

Çin'de 2021 yılında yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışmada Haziran 2012'den Temmuz 2015'e kadar Sichuan Üniversitesi Batı Çin Hastanesi'nde operabl meme kanseri hastalarının preoperatif Sİİ değeri ROC analizi ile 514 olarak belirlenmiş ve yüksek Sİİ ile kötü prognoz, düşük Sİİ ile iyi prognoz ilişkisi incelenmiştir. Tüm kohortta hastalıksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) oranları %79,9 ve %86,2 olarak saptanmış, yüksek Sİİ grubunda 5 yıllık HSK düşük Sİİ'ye göre belirgin düşük bulunmuştur (sırasıyla %57,0 ve %84,1, $P<0.001$). Ayrıca 5 yıllık GSK oranı da yüksek Sİİ'li hastalarda düşük Sİİ'ye göre belirgin düşük bulunmuştur (sırasıyla %72,4 ve %91,2, $p<0.001$).

Aynı çalışmada tek değişkenli analizde parametrelerin HSK ile ilişkisine bakıldığında Sİİ ($P<0.001$), T-evresi ($P<0.001$), ameliyat sonrası lenf nodu tutulumu ($P=0.024$) ve histolojik derecenin ($P<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Yine GSK ile ilişkisi incelendiğinde, Sİİ ($P<0.001$), T evresi ($P=0.003$), ameliyat sonrası lenf nodu tutulumu ($P=0.006$) ve histolojik derece ($P<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (113).

Çalışmamızda 5 yıllık hastalıksız sağkalım $Sİİ<474$ ve $Sİİ\geq474$ olan gruplarda sırasıyla %61,3 ve %54,8 ($p=0.053$) olarak bulundu. Düşük Sİİ'de hastalıksız sağkalım oranı daha yüksek olsa da sonuç olarak Sİİ hastalıksız sağkalımı öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yine çalışmamızda 5 yıllık genel sağkalım incelendiğinde, genel Sağkalım $Sİİ<474$ ve $Sİİ\geq474$ olan gruplarda sırasıyla %89,4 ve %83,4 ($p=0.034$) idi. Sİİ 5 yıllık genel sağkalımı öngörmeye istatistiksel olarak anlamlıdır. Sİİ'nin sağkalım analizlerinin daha detaylı ve daha doğru yapılabilmesi için geniş örneklem grubuyla daha uzun süre takip edilerek çalışılması daha uygun olacaktır.

Türkiye’de 2014-2020 yılları arasında Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde lokal ileri rektum kanseri tanılı ve neoadjuvan kemo-radyoterapi alan, verilerine ulaşılabilen 188 hastanın dahil edildiği çalışmada Sİİ ve diğer belirteçlerin NAKT’ye tam yanıt (PTY) arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastalar PTY olan ve PTY olmayan (n-PTY) grup olmak üzere iki gruba ayrılmış ve PTY grubunda median Sİİ 729.3 (595.4-894.8) n-PTY grubunda 869.9 (567.2-1145.2) saptanmıştır (p=0.049).

ROC analizi ile belirlenen NLR, PLR ve Sİİ için eşik değerleri sırasıyla 2,50, 160 ve 748 bulunmuş. Tek değişkenli analizde p değeri <0,200 olan NLR, PLR ve Sİİ’i içeren lojistik regresyon analizinde, yalnızca Sİİ<748, PTY’nin bağımsız bir öngörücü faktörü olarak bulunmuştur (OR: 0,471, %95 GA; 0,224–0,991, p=0.047) (114).

Çin’de Sun-Yatsen Kanser Merkezi’nde Kasım 2005 ile Kasım 2012 tarihleri arasında yapılan retrospektif analizde kayıt kriterlerine uyan serviks karsinom tanılı toplam 210 hasta incelenmiş. Bunların arasında 133 hasta eğitim grubuna, 77’si doğrulama grubuna yerleştirilmiş. Çalışmada yüksek Sİİ ile düşük PTY oranı arasında bizim çalışmamızla benzer şekilde anlamlı ilişki saptanmış (Sİİ≤568.7 ve Sİİ>568.7, %23,5’e karşı %7,3, p=0.008). Doğrulama çalışmasında düşük Sİİ yüksek PTY oranlarıyla ilişkili bulunmuş (Sİİ≤568.7 vs. Sİİ>568,7, %27,9 ve %2,9, p = 0.005).

Daha sonra hastaların Figo evresi, histolojik derecesi, tümör boyutu, NAKT döngüleri ve Sİİ’nin çok değişkenli lojistik analizleri gerçekleştirilmiş. Sonuçlar, Sİİ’nin, NAKT ile tedavi edilen serviks karsinomlu hastalar için PTY oranını tahmin etmede bağımsız bir faktör olduğunu göstermiş (p=0.011) (115).

Çalışmamızda tek değişkenli analizde Sİİ ile PTY ilişkisi istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlıydı (p<0.001). Hormon reseptör durumu, T evresi, N evresi ve Sİİ’nin dahil edildiği çok değişkenli analize göre yine Sİİ, PTY oranını tahmin etmede bağımsız bir faktör olarak karşımıza çıkmaktaydı (p=0.029).

Çin’de Ocak 2015’ten Haziran 2019’a kadar olan sürede Central South Üniversitesi Xiangya Hastanesi’nde NAKT alan triple negatif meme kanseri 231 hastanın verileri ile yapılan çalışmada, yaş ve tümör boyutu ile Sİİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış (sırasıyla p=0.007, p=0.002). Operasyon öncesi Sİİ değerine göre hastalar iki gruba ayrılmış ve gruplar Sİİ≥412 olan 116 vaka

ve SII<412 olan 115 vaka olarak belirlenmiş. NAKT öncesi düşük SII'li 115 hastada PTY oranı %15,7, NAKT öncesi yüksek SII saptanan 116 hastada ise PTY oranı %6,0 saptanmış. NAKT öncesi düşük SII olan hastalarda NAKT öncesi yüksek SII olanlara göre daha yüksek oranda PTY saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0.019$). Aynı çalışmada NAKT öncesi düşük SII'li hastaların yüksek SII'li hastalara göre 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %87,8 ve %82,8 saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0.005$) (116).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde düşük SII değerlerinde daha yüksek PTY oranı elde edilmişti. SII değeri 474'ün altında olan 52 hastanın %42,3'ünde ($n=22$) patolojik tam yanıt izlenirken, SII değeri 474 ve üzerinde olan 103 hastanın %6,8'inde ($n=7$) patolojik tam yanıt mevcuttu ($p<0.001$).

Ayrıca çalışmamızda 5 yıllık HSK oranı düşük SII ve yüksek SII de sırasıyla %61,3 ve %54,8 ($p=0.053$) idi. Sonuçlar yeterli istatistiksel fark oluşturmaya da sınırda anlamlı bulundu.

Kolorektal kanser (KRK) tanılı 98 hasta ile yapılan ve sağkalım için prognostik prediktörler olarak inflamasyon indekslerini inceleyen bir çalışmada; veri tabanında KRK'li toplam 7207 hasta tanımlanmış ve bunlardan 98'i bu çalışmaya dahil edilmiş. Hastalar sırasıyla NLR (2.22), PLR (114.1), LMR (4.2) ve SII (437.7) medyan indeks değerine göre yüksek ve düşük indeks gruplarına ayrılmış. Tek değişkenli analizde, ECOG performans durumu, uzak metastaz, NLR, PLR, LMR ve SII; HSK ve GSK ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuş. Çok değişkenli analizde, ECOG performans durumu, uzak metastaz ve NLR'nin, HSK (sırasıyla HR 2.487, $p = 0.012$; HR 2.422, $p = 0.042$; HR 2.243, $p = 0.034$) ve GSK (sırasıyla; HR 2.237, $p = 0.018$; HR 2.757, $p = 0.020$; HR 2.336, $p = 0.017$,) ile anlamlı ilişkisi bulunmuş (117).

Çalışmamıza benzer bir çalışma Çin'de gerçekleştirilmiş olup, retrospektif analiz ile Ocak 1999'dan Aralık 2014'e kadar Çin Tıp Bilimleri Akademisi Kanser Hastanesi'nde NAKT uygulanan 262 ilerlemiş meme karsinomlu hasta incelenmiş. Hastaların kemoterapiye yanıtları Miller-Pane derecelendirmesine (MPD) göre evre 1-2 olanlar MPD-A, evre 3 olanlar MPD-B, evre 4-5 olanlar MPD-C olarak ayrılmış. Log-rank testi kullanılarak, MPD-A grubunda düşük SII'li hastalar için ortalama HSK ve GSK süresi yüksek SII'li hastalardan daha uzun bulunmuş (sırasıyla $\chi^2 = 2.657$, $P = 0.103$ ve $\chi^2 = 2.953$, $P = 0.086$). Düşük SII'li hastalarda ortalama HSK ve

GSK süresi, MPD-B grubundaki yüksek Sİİ'li hastalardakinden daha uzun saptanmış (sırasıyla $\chi^2 = 0.176$, $P = 0.675$ ve $\chi^2 = 0.232$, $P = 0.630$). Düşük Sİİ'li hastalarda ortalama HSK ve GSK süresi, MPG-C grubundaki yüksek Sİİ'li hastalardan daha uzun bulunmuş (sırasıyla $\chi^2 = 3.652$, $P = 0.056$ ve $\chi^2 = 3.709$, $P = 0.054$). Sonuçlar istatistiki olarak anlamlı olmasa da düşük Sİİ ve yüksek MPD'ye sahip hastaların sağkalım süresi, yüksek Sİİ ve düşük MPD'ye sahip hastalara göre daha uzun bulunmuştur (118).

Aynı çalışmada düşük Sİİ'de 3, 5 ve 10 yıllık HSK oranları %35,9 (56/156) ($p=0.11$), %21,2 (33/156) ($p=0.58$), %5,1 (8/156) ($p=0.656$) ve 3, 5 ve 10 yıllık GSK oranları sırasıyla %47,4 (74/156) ($p=0.096$), %33,3 (52/156) ($p=0.71$), %8,3 (13/156) ($p=0.647$) bulunmuş. Yüksek Sİİ'de ise; 3, 5 ve 10 yıllık HSK oranları %25,5 (27/106), %11,3 (12/106), %3,8 (4/106) ve 3, 5 ve 10 yıllık GSK oranları %35,8 (38/106), %20,8 (22/106), %6,6 (7/106) olarak saptanmış. Sonuçlar düşük Sİİ grubunun, yüksek Sİİ grubuna göre daha yüksek GSK ve HSK oranlarına sahip olduğunu gösterse de yüksek Sİİ ile düşük Sİİ arasında anlamlı istatistiksel fark saptanamamış (118).

Yukarıda Türkiye'den ve Çin'den örnek gösterilen çalışmalarda da Sİİ ile PTY ilişkisi aşıkardır. Bu çalışmalar göstermektedir ki; Sİİ PTY öngördürücüsü olarak kullanılabilir zira bizim çalışmamızda da çok değişkenli analizde Sİİ ile PTY arasında anlamlı istatistiksel ilişki vardı ($p=0.029$). Sonuç olarak Sİİ meme kanserinde kemoterapiye tam yanıtı öngördürür.

6.SONUÇ

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen kanserdir. Lokal ileri meme kanserinde tercih edilen neoadjuvan kemoterapi geçmiş yıllara nazaran daha çok tercih edilmektedir. Neoadjuvan kemoterapi sayesinde meme koruyucu cerrahi daha sık uygulanır olmuş ve bununla birlikte lokal komplikasyonlar ve komorbiditeler azalmıştır.

Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda prognostik belirteçler tanımlanmıştır. Bunlar pahalı ve uygulanması zor olabilecek çalışmalar olduğundan pratik ve ucuz belirteçlerin belirlenmesine ihtiyaç duyulmuştur.

Kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Hemogram parametreleri hastanın immün sistemine dair ipuçlarını bize verebilir. Sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ) nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri ile kombine olarak hazırlanmış bir belirteçtir. Çalışmamızda neoadjuvan tedavi öncesi Sİİ hesaplanmış ve Sİİ'nin patolojik tam yanıt, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarıyla ilişkisi istatistiksel analizler ile ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapiye patolojik yanıt (PTY) ile Sİİ arasında anlamlı istatistiksel ilişki olduğu bulundu ($p<0.001$). Aynı zamanda NLR değerinin de patolojik tam yanıt ile anlamlı ilişkisi mevcuttu ($p<0.001$). Multivariate analizde de Sİİ ile PTY arasındaki ilişki anlamlıydı ($p=0.029$). Çalışmamızda Sİİ değeri ile hastalıksız sağkalım arasında sınırda anlamlı sayılabilecek bir ilişki mevcuttu ($p=0.053$). Çalışmamızın bu şekilde sonuçlanmasında hastaların yeterli süre izlenememiş olması ve incelenen hasta sayısının az olması etkili olmuş olabilir. Çalışmamızda genel sağkalım ve Sİİ arasında anlamlı istatistiksel ilişki vardı preoperatif düşük Sİİ saptanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı daha yüksekti ($p=0.034$).

Sonuç olarak belirtmek gerekir ki Sİİ meme kanseri hastalarında patolojik tam yanıtı ve genel sağkalımı öngörmeye etkilidir. Nüksü değerlendirme açısından bu konuda daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Echeverria GV, Ge Z, Seth S, et al. Resistance to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer mediated by a reversible drug-tolerant state. *Sci Transl Med*. 2019;11(488):eaav0936.
2. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast-part I; results of treatment. *Ann Surg* 1942; 116:801–815.
3. Teshome M, Kuerer HM. Breast conserving surgery and locoregional control after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2017 May;43(5):865-874. doi: 10.1016/j.ejso.2017.02.002. Epub 2017 Feb 12.
4. Chen L, Kong X, Wang Z, Wang X, Fang Y, Wang J. Pre-treatment systemic immune-inflammation index is a useful prognostic indicator in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *J Cell Mol Med*. 2020 Mar;24(5):2993-3021.
5. Chen L, Kong X, Wang Z, Wang X, Fang Y, Wang J. Pretreatment Systemic Inflammation Response Index in Patients with Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy as a Useful Prognostic Indicator. *Cancer Manag Res*. 2020 Mar 3;12:1543-1567.
6. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:1046.
7. Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "Edwin Smith papyrus". *Encyclopedia Britannica*, 17 Mar. 2016
8. Sinnadurai S, Kwong A, Hartman M, Tan EY, Bhoo-Pathy NT, Dahlui M, See MH, Yip CH, Taib NA, Bhoo-Pathy N. Breast-conserving surgery *versus* mastectomy in young women with breast cancer in Asian settings. *BJS Open*. 2018 Oct 18;3(1):48-55.

9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7.
11. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:714.
12. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL. Menopausal Hormone Therapy Influence on Breast Cancer Outcomes in the Women's Health Initiative. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13:917.
13. de Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, et al. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. *Int J Cancer* 2015; 137:165.
14. Tabár L, Dean PB, Chen TH, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer* 2019; 125:515.
15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.
16. Özmen V. Breast cancer in Turkey: Analysis of 20.000 patients with breast cancer. *Eur J Breast Health*. 2019;15:141- 146.

17. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(1), 7-30.
18. Richardson LC, Henley SJ, Miller JW, Massetti G, Thomas CC. Patterns and Trends in Age-Specific Black-White Differences in Breast Cancer Incidence and Mortality - United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Oct 14;65(40):1093-1098.
19. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e51446. .
20. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, Fagherazzi G, Dossus L, Teucher B, Steindorf K, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Grioni S, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Quirós JR, Buckland G, Molina-Montes E, Chirlaque MD, Ardanaz E, Amiano P, Bueno-de-Mesquita B, van Duijnhoven F, van Gils CH, Peeters PH, Wareham N, Khaw KT, Key TJ, Travis RC, Krum-Hansen S, Gram IT, Lund E, Sund M, Andersson A, Romieu I, Rinaldi S, McCormack V, Riboli E, Kaaks R. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer*. 2013 Jun 1;132(11):2619-29.
21. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1141-51.
22. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jun;15(6):1159-69.

23. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. 1997 Jan;8(1):65-72.
24. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Dec 7;377(23):2228-2239.
25. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov 1;13(11):1387-1397.
26. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 1994 Apr 15;139(8):819-35.
27. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, Le Marchand L. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. *Am J Epidemiol*. 2015 Dec 1;182(11):917-25.
28. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Nov;154(2):213-24.
29. Anderson LN, Cotterchio M, Mirea L, Ozcelik H, Kreiger N. Passive cigarette smoke exposure during various periods of life, genetic variants, and breast cancer risk among never smokers. *Am J Epidemiol*. 2012 Feb 15;175(4):289-301.
30. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):157-62.

31. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):187-95.
32. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, Autier P. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;52:138-54.
33. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130:725.
34. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1784–1792.
35. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA*. 2014;311:1327–1335.
36. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA*. 2014;311:2499–2507.
37. Svahn TM, Houssami N, Sechopoulos I, Mattsson S. Review of radiation dose estimates in digital breast tomosynthesis relative to those in two-view full-field digital mammography. *Breast*. 2015;24:93–99.
38. Lehman CD. Clinical indications: what is the evidence? *Eur J Radiol*. 2012;81 (suppl 1):S82–S84

39. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? *AJR*. 2009;192:390–399.
40. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*. 2008;299:2151–2163.
41. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995 Jul;196(1):123-34
42. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Jan;44(1):37-70.
43. de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, Hulsewé K. Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Feb;36(2):114-9
44. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, Werner TJ, Alavi A. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2019 Feb;21(1):1-10
45. Shah VI, Raju U, Chitale D, Deshpande V, Gregory N, Strand V. False-negative core needle biopsies of the breast: an analysis of clinical, radiologic, and pathologic findings in 27 consecutive cases of missed breast cancer. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1824-31.
46. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018

47. Love SM, Gelman RS, Silen W. Sounding board. Fibrocystic "disease" of the breast--a nondisease? *N Engl J Med*. 1982 Oct 14;307(16):1010-4.
48. Schnitt SJ, Collins LC. Pathology of benign breast disorders. In: *Breast Diseases*, Harris JR, et al (Eds), Lippincott, 2010. p.69
49. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA*. 1992 Feb 19;267(7):941-4. Erratum in: *JAMA* 1992 Apr 1;267(13):1780.
50. Carty NJ, Carter C, Rubin C, Ravichandran D, Royle GT, Taylor I. Management of fibroadenoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl*. 1995 Mar;77(2):127-30.
51. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12:227.
52. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: *Diseases of the Breast*, 4th ed, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2009. p.386
53. Eliyatkin, N., Meme Karsinomunda Moleküler Sınıflama: Gelenekselden Yeni Döneme Yolculuk. *J Breast Health*, 2015. 11: p. 59-66.
54. Yip CH, Rhodes A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future Oncol*. 2014 Nov;10(14):2293-301
55. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American

Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3997-4013.

56. Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, Miller N, Lowery AJ. Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 3;13(17):4455. doi: 10.3390/cancers13174455.
57. Wajid S, Samad FA, Syed AS, Kazi F. Ki-67 and Its Relation With Complete Pathological Response in Patients With Breast Cancer. *Cureus*. 2021 Jul 31;13(7):e16788.
58. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, Dirix LY, Levine PH, Lucci A, Krishnamurthy S, Robertson FM, Woodward WA, Yang WT, Ueno NT, Cristofanilli M. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2011 Mar;22(3):515-523.
59. Breast. In: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, Eighth edition, Amin, Mahul (Eds), 2017.
60. Tai P, Yu E, Shiels R, Pacella J, Jones K, Sadikov E, Mahmood S. Short- and long-term cause-specific survival of patients with inflammatory breast cancer. *BMC Cancer*. 2005 Oct 22;5:137.
61. Adami HO, Malker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*. 1986 Aug 28;315(9):559-63.
62. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, Theriault RL, Blayney DW, Niland JC, Winer EP, Weeks JC, Tamimi RM. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 20;34(27):3308-14.

63. Keenan T, Moy B, Mroz EA, Ross K, Niemierko A, Rocco JW, Isakoff S, Ellisen LW, Bardia A. Comparison of the Genomic Landscape Between Primary Breast Cancer in African American Versus White Women and the Association of Racial Differences With Tumor Recurrence. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3621-7.
64. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, Baron JA, Willett WC. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 20;34(12):1315-22.
65. Breast Cancer. In: American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual; 8th ed, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Chicago 2018.
66. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994 Jan;24(1):41-7.
67. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999 May;17(5):1474-81.
68. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1999 Jul;56(1):67-78.
69. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of

tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5287-312. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2364. Epub 2007 Oct 22.

70. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007 May 21;96(10):1504-13.
71. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ*. 2012 Apr 26;344:e2718
72. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Allison KH, Anders CK, Chingos DT, Hurria A, Openshaw TH, Krop IE. (2016). Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operabl Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 1;34(19):2303-11.
73. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2005) Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27-39.
74. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).(2018) Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27-39.
75. Kupstas AR, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Boughey JC.(2019). Effect of Surgery Type on Time to Adjuvant Chemotherapy and Impact of Delay on

Breast Cancer Survival: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(10):3240-3249.

76. Park YH, Kim ST, Cho EY, Choi YL, Ok ON, Baek HJ, Lee JE, Nam SJ, Yang JH, Park W, Choi DH, Huh SJ, Ahn JS, Im YH.(2010). A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (≤ 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Feb;119(3):653-61.
77. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.
78. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM; PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):266-73.
79. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, Collette L, Fourquet A, Maingon P, Valli M, De Winter K, Marnitz S, Barillot I, Scandolaro L, Vonk E, Rodenhuis C, Marsiglia H, Weidner N, van Tienhoven G, Glanzmann C, Kuten A, Arriagada R, Bartelink H, Van den Bogaert W; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):317-27.
80. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, Hudis CA, Hwang ES, Kirshner JJ, Morrow M, Salerno KE, Sledge GW Jr, Solin LJ, Spears PA, Whelan TJ, Somerfield MR, Edge SB. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society

for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Pract Radiat Oncol*. 2016 Nov-Dec;6(6):e219-e234.

81. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1227-32.
82. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
83. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):569-75.
84. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Mar 9;50(3):225-229.
85. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30:1796–804.
86. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):860-7.
87. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med*. 2019 Jul-Sep;18(3):121-126.

88. Shalapour S, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. *J Clin Invest*. 2015 Sep;125(9):3347-55. doi: 10.1172/JCI80007. Epub 2015 Sep 1.
89. Stidham RW, Higgins PDR. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018 May;31(3):168-178. doi: 10.1055/s-0037-1602237. Epub 2018 Apr 1
90. Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015 Apr 13;27(4):462-72. doi: 10.1016/j.ccell.2015.02.015. Epub 2015 Apr 6.
91. Rodier F, Coppe' JP, Patil CK, Hoeijmakers WA, Munoz D.P, Raza S.R, Freund A, Campeau E, Davalos AR, Campisi J. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 973–979.
92. Zheng L, Dai H, Zhou M, Li M, Singh P, Qiu J, Tsark W, Huang Q, Kernstine K, Zhang X, et al. fen1 mutations result in autoimmunity, chronic inflammation and cancers. *Nat Med* 2007; 13: 812– 819.
93. Mantovani A, Allavena P. Sica A, Balkwill F. Cancer-Related inflammation. *Nature*. 2008; 454: 436–444.
94. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Page's C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoué F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960–1964.
95. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest* 2007; 117: 1137–1146.

96. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007; 11: 1175–1183.
97. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Three Es of Cancer Immunoediting. *Ann Rev Immunol*, 2004; 22: 329-360.
98. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *J Immunol*, 2007 ; 121; 1-14
99. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunol*, 2002; 3: 991-998.
100. Chaudhry A, Rudensky AY. Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2013 Mar;123(3):939-44. doi: 10.1172/JCI57175. Epub 2013 Mar 1
101. Semple JW, Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cell Mol Life Sci*. 2010 Feb;67(4):499-511. doi: 10.1007/s00018-009-0205-1. Epub 2009 Dec 18
102. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med* 1964;114:497-500
103. Borsig L. The role of platelet activation in tumor metastasis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:1247-1255
104. Balkwill, F. & Mantovani, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* **357**, 539–545 (2001).
105. Greten, Florian R., and Sergei I. Grivennikov. "Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences." *Immunity* 51.1 (2019): 27-41.

106. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, Buzdar AU, Smith IE, Symmans WF, Singh B, Winer EP. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operabl disease. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):814-9.
107. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*. 2004 Jun 15;100(12):2512-32
108. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, Dorval T, Palangié T, Jouve M, Beuzeboc P, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer*. 1994;30A(5):645-52.
109. Mauri D, Pavlidis , Ioannidis JP. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of the Cancer Institute*. 005 Feb 2;97(3):188-94.
110. Pietrzyk L, Plewa Z, Denisow-Pietrzyk M, et al. diagnostic power of blood parameters as screening markers in gastric cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:4433–7.
111. Gonzalez Angulo AM, Moraler-VasquezF,Hotobagyi GN Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Advances in experimental medicine and biology*. 2007;608:1-22,
112. Li H, Wang JJ, Zhang M, Ren B, Li JX, Xu L, Wu H. Prognostic significance of systemic immune-inflammation index in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing hepatic resection. *World J Gastrointest Oncol*. 2020 Apr 15;12(4):467-482

113. Li W, Ma G, Deng Y, Chen W, Liu Z, Chen F, Wu Q. Systemic Immune-Inflammation Index Is a Prognostic Factor for Breast Cancer Patients After Curative Resection. *Front Oncol*. 2021 Dec 1;11:570208.
114. Eraslan E, Adas YG, Yildiz F, Gulesen AI, Karacin C, Arslan UY. Systemic Immune-inflammation Index (SII) Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021 Apr;30(4):399-404.
115. Liu P, Jiang Y, Zheng X, Pan B, Xiang H, Zheng M. Pretreatment Systemic Immune-Inflammation Index Can Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer at Stages IB2-IIB. *Pathol Oncol Res*. 2022 Apr 27;28:1610294.
116. Pang J, Wang S, Liao L, Liu X. Association between systemic immune-inflammation index and neoadjuvant chemotherapy efficacy as well as prognosis in triple-negative breast cancer. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2021 Sept 28;46(9):958-965. English, Chinese.
117. Yang J, Xu H, Guo X, Zhang J, Ye X, Yang Y, Ma X. Pretreatment Inflammatory Indexes as Prognostic Predictors for Survival in Colorectal Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Sci Rep*. 2018 Feb 14;8(1):3044.
118. Chen, L., Kong, X., Wang, Z., Wang, X., Fang, Y., & Wang, J. (2020). Pre-treatment systemic immune-inflammation index is a useful prognostic indicator in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(5), 2993–3021