

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ TANILI
HASTALARDA KOMORBİDİTELERİN, DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİN VE PATOLOJİ SONUÇLARININ PATOLOJİK TAM
YANIT ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

MELİS YAVUZ ÇAPACI

BOLU, ARALIK - 2025

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ TANILI
HASTALARDA KOMORBİDİTELERİN, DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİN VE PATOLOJİ SONUÇLARININ PATOLOJİK TAM
YANIT ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

MELİS YAVUZ ÇAPACI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ

BOLU, ARALIK - 2025

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2025/264 sayısı ile etik izin alınmıştır.

MELİS YAVUZ ÇAPACI

KABUL VE ONAY SAYFASI

Melis YAVUZ ÇAPACI tarafından hazırlanan “**Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri tanili hastalarda komorbiditelerin, demografik özelliklerin ve patoloji sonuçlarının patolojik tam yanıt üzerine etkisinin değerlendirmesi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.
4/12/2025

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman

Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ Bolu Abant
İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye

Prof. Dr. Hikmet TEKÇE Bolu Abant İzzet
Baysal Üniversitesi

.....

Üye

Prof. Dr. Gülali AKTAŞ Bolu Abant İzzet
Baysal Üniversitesi

.....

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, her aşamada destek ve sabırla rehberlik eden danışman hocam Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, eğitim hayatım boyunca bana rehberlik eden, akademik gelişimime katkı sağlayan ve bilgi birikimleriyle vizyonumu genişleten hocalarım Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Prof. Dr. Gülali AKTAŞ, Prof. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK, Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ, Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN'a, Doç. Dr. Müjgan GÜRLER ve Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI, Doç. Dr. Burçin Meryem ATAK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bu süreçte bana destek olan değerli iş arkadaşlarım, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı uzmanları ve asistanlarına, özellikle bu süreçleri atlatmamda bana en çok destek olan arkadaşlarım Didar NAÇAKÇI KİRİŞ, Tuğçe YAŞ AKYOL, Ezgi Nur BAYRAM'a

Tüm hayatım boyunca beni her koşulda destekleyen, her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Türkan YAVUZ, canım babam Mehmet Taşkın YAVUZ ve birtanecik kardeşim Meltem MUSLU'ya

En büyük destekçim, her anımda yanımda olan ve sabrıyla, sevgisiyle bana güç veren zorlu ve yoğun geçen bu süreçte, beni her zaman anlayışla karşılayan, moral verip motivasyonumu kaybetmemem için elinden geleni yapan sevgili eşim Ramazan ÇAPACI'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	Error! Bookmark not defined.
ETİK BEYAN	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Meme Kanseri İnsidans ve Epidemiyolojisi.....	3
2.2 MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.2.1 Kadın cinsiyet	4
2.2.2 İleri yaş	4
2.2.3 Genetik yatkınlık ve aile öyküsü	5
2.2.4 Yoğun meme dokusu	5
2.2.5 Endojen östrojenler, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi.....	5
2.2.6 Yüksek vücut kitle indeksi	6
2.2.7 Alkol kullanımı	7
2.2.8 Sigara kullanımı	7
2.2.9 Reprodüktif faktörler.....	8
2.2.10 İyonize radyasyon maruziyeti	8
2.2.11 Fiziksel inaktivite	9
2.3 Meme Kanserinde Semptomlar ve Klinik Bulgular	9
2.4 Meme Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri	10
2.4.1 Mamografi	10
2.4.2 Ultrasonografi	10
2.4.3 Meme MR.....	10
2.4.4 BI-RADS (Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi)	11
2.4.5 Diğer görüntüleme yöntemleri	12
2.5 Meme Kanserinin Sınıflandırılması.....	12
2.5.1 Histopatolojik Sınıflandırma	12
2.5.2 Moleküler Sınıflandırma	13
2.6 Meme Kanserinde Evreleme	14
2.7 Meme Kanserinde Tedavi	19
2.7.1 Cerrahi Tedavi	20
2.7.2 Hormonoterapi.....	20

2.7.3 Adjuvan Kemoterapi.....	20
2.7.4 Neoadjuvan Kemoterapi (NAKT)	21
2.7.5 İmmünoterapi.....	22
2.7.6 Radyoterapi.....	23
2.8 NAKT Sonrası Tedavi Yanıtını Değerlendirme ve Patolojik Tam Yanıt (pCR) Kavramı	23
2.9 Meme Kanseriinde Prediktif ve Prognostik Faktörler	24
2.9.1 Östrojen Reseptörü (ER) ve Progesteron Reseptörü (PR)	24
2.9.2 HER-2 Ekspresyonu.....	24
2.9.3 Yaş	24
2.9.4 Sigara	25
2.9.5 Hastalık evresi	25
2.9.6 Tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu	25
2.9.7 Tümör histolojik tipi	26
2.9.8 Vasküler invazyon	26
2.9.9 Ki-67 indeksi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 Araştırmanın Modeli.....	27
3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zamanı	27
3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	27
3.4 Çalışmaya Dâhil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri.....	27
3.4.1 Dahil Edilme Kriterleri	27
3.4.2 Hariç Tutulma Kriterleri.....	27
3.5 Veri Toplama Yöntemi ve Araçları	28
3.5.1 Demografik, Radyolojik ve Patolojik Veriler	28
3.6 İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR.....	29
4.1 pCR ye göre dağılım	36
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	48

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Tüm dünyadaki kadın kanserleri insidansı (GLOBOCAN 2022)...
Error! Bookmark not defined.



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1 BI-RADS Değerlendirme Kategorileri (31).....	12
Tablo 2.2 Meme karsinomlarının histopatolojik sınıflandırması.....	13
Tablo 2.3 Meme kanserinin moleküler sınıflandırılması	14
Tablo 2.4 Tümör boyutuna göre evreleme (36)	15
Tablo 2.5 Bölgesel Lenf Nodları (N) - Klinik Evrelemesi (36).....	17
Tablo 2.6 Bölgesel Lenf Nodları (N) - Patolojik Evrelemesi (36)	18
Tablo 2.7 Metastaz durumuna göre evreleme (36).	19
Tablo 2.8 TNM Anatomik Evreleme (36)	19
Tablo 4.1 Moleküler Verilerin Dağılımı	29
Tablo 4.2 Hastaların Meslek Dağılımı	30
Tablo 4.3 Hastaların Kronik Hastalık Dağılımı	31
Tablo 4.4 Hastaların Soygeçmiş Özelliklerinin Dağılımı	32
Tablo 4.5 Soygeçmişinde Meme Kanseri Öyküsü Olanlar	33
Tablo 4.6 Hastaların demografik Verileri	33
Tablo 4.7 Neoadjuvan Tedavi Rejimleri ve Hasta Sayıları	34
Tablo 4.8 Çalışmaya dahil edilen hastaların BRCA mutasyonları	35
Tablo 4.9 Hastaların pCR(patolojik tam yanıt) durumları	35
Tablo 4.10 Hastaların yaşı, çocuk sayısı, KI-67 yüzdesi ve Tümör boyutuna göre pCR.....	36
Tablo 4.11 Hastaların göre sigara alkol kullanımı, menapoz, medeni hal, kronik hastalık ve soygeçmişine göre pCR.....	37
Tablo 4.12 Hastaların Hormon Reseptörlerine(ER, PR, CERB-B2) Göre pCR38	
Tablo 4.13 Triple Negatif Meme kanseri hastalarının PCR yanıt oranları.....	39

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AC	: Adriamisin-Siklofosfamid
ACR	: Amerikan Radyoloji Koleji
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Ortak Komitesi)
ASCO/CAP	: American Society of Clinical Oncology (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği)
BI-RADS	: Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
BRCA	: Meme Kanseri Duyarlılık geni
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CERB-B2	: Eritroblastik Lösemi Viral Onkogen Homolog 2
DCIS	: Duktal karsinoma in situ
DFS	: Hastalıksız Sağkalım
DM	: Diyabetes Mellitus
ER	: Östrojen Reseptörü
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi
FISH	: Fluorescence In Situ Hybridization
GLOBOCAN	: Global Cancer Observatory (Küresel Kanser Gözlem Merkezi)
Her-2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2
HL	: Hiperlipidemi
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HT	: Hipertansiyon
IARC	: Amer Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
İHK	: İmmün Histokimya
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LCIS	: Lobuler Karsinoma in Situ
LHRH	: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MR	: Manyetik Rezonans

MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multiple Skleroz
NAKT	: Neoadjuvan Kemoterapi
OS	: Genel Sağkalım
pCR	: Patolojik Tam Yanıt
PD-1	: Programlanmış Hücre Ölüm Proteini 1
PD-L1	: Programmed Death-Ligand 1 (Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PR	: Progesteron Reseptörü
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography (Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi)
Tc-99m MIBI	: Teknesyum-99m Metoksi-İzobütil-İzonitril
TCH	: Dosetaksel-Karboplatin-Trastuzumab
TCHP	: Dosetaksel-Karboplatin-Trastuzumab-Pertuzumab
T-DM1	: Trastuzumab-Emtansine
THP	: Dosetaksel-Trastuzumab-Pertuzumab
TNBC	: Triple Negatif Meme Kanseri
TNM	: Tümör-Lenf nodu-Metastaz
UICC	: Union for International Cancer Control (Uluslararası Kansere Mücadele Birliği)
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ TANILI
HASTALARDA KOMORBİDİTELERİN, DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİN VE PATOLOJİ SONUÇLARININ PATOLOJİK TAM
YANIT ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRMESİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
MELİS YAVUZ ÇAPACI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

(TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. NADİRE KÜÇÜKÖZTAŞ)

BOLU, ARALIK - 2025

XIV+56

Amaç: Bu çalışma, neoadjuvan kemoterapi (NAKT) uygulanan meme kanseri hastalarında komorbiditelerin, demografik özelliklerin ve patolojik bulguların patolojik tam yanıt (pCR) üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine 2015-2025 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü, NAKT almış 87 kadın meme kanseri hastasının verileri retrospektif olarak analiz edilerek patolojik tam yanıt alınan ve alınmayan olarak iki gruba ayrılmıştır. Verilerde bu iki ana grup arasında anlamlı fark aranmıştır.

Bulgular: 2015-2025 yılları arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde NAKT almış 87 kadın hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların %29,9'unda (n=26) pCR elde edilirken, %70,1'inde (n=69) pCR sağlanamamıştır. pCR durumuna göre komorbiditeler, demografik veriler ve patoloji sonuçları karşılaştırılmıştır. Yaş, çocuk sayısı, Ki-67 yüzdesi, tümör boyutu, sigara-alkol kullanımı ek hastalıklar ve menopoz durumu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşın hormon reseptör durumları pCR ile ilişkili bulunmuştur. pCR elde eden hastalarda ER pozitifliği %46,2 iken pCR elde edilemeyenlerde bu oran %75,4 olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Benzer şekilde PR pozitifliği pCR grubunda %34,6 iken pCR olmayanlarda %60,7 olarak belirlenmiş ve bu fark da anlamlı bulunmuştur. HER2/CERB-B2 pozitifliği pCR ile anlamlı ilişki göstermiş, pCR elde eden hastaların %50'sinde HER2 pozitifliği saptanmıştır.

Sonuç: Bulgular; komorbiditeler ve demografik verilerin pCR üzerine anlamlı etkisinin olmadığını, ER ve PR pozitifliğinin pCR olasılığını azaltabileceğini buna karşılık HER2 pozitifliğinin daha yüksek pCR oranları ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, neoadjuvan tedavi yanıtını öngörmede moleküler alt tiplerin belirleyici rolü ön plandadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Meme Kanseri, Neoadjuvan Kemoterapi, Patolojik Tam Yanıt, pCR

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE EFFECTS OF COMORBIDITIES, DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND PATHOLOGY RESULTS ON PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER RECEIVING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY.

MEDICAL RESIDENCY THESIS

MELİS YAVUZ ÇAPACI

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT

(SUPERVISOR: PROF.DR. NADİRE KÜÇÜKÖZTAŞ)

BOLU, DECEMBER 2025

XIV+56

Objective: This retrospective study aimed to evaluate the effects of comorbidities, demographic characteristics, and pathological findings on pathological complete response (pCR) in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy (NACT).

Materials and Methods: The study included 87 female breast cancer patients over the age of 18 who received NACT and were admitted to the Medical Oncology Clinic of Bolu Abant İzzet Baysal Training and Research Hospital between 2015 and 2025. Patient data were retrospectively analyzed and categorized into two groups based on whether pCR was achieved. Differences between these groups were examined to identify factors associated with treatment response.

Results: pCR was achieved in 29.9% (n=26) of the patients, while 70.1% (n=69) did not achieve pCR. No statistically significant differences were observed between the groups in terms of age, number of children, Ki-67 index, tumor size, smoking status, alcohol use, comorbidities or menopausal status. Hormone receptor status, however, demonstrated significant associations with pCR. Estrogen receptor (ER) positivity was 46.2% among patients with pCR and 75.4% among those without pCR. Similarly, progesterone receptor (PR) positivity was lower in the pCR group (34.6%) compared to the non-pCR group (60.7%). HER2/ERBB2 positivity showed a significant relationship with pCR, with 50% of patients achieving pCR being HER2 positive.

Conclusion: The findings indicate that comorbidities and demographic data had no significant effect on pCR, ER and PR positivity may reduce the likelihood of achieving pCR, while HER2 positivity appears to be associated with higher pCR rates. These results highlight the importance of molecular subtype in predicting neoadjuvant treatment response.

KEYWORDS: Breast Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Pathological Complete Response, pCR

1. GİRİŞ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignite olup, neoadjuvan kemoterapinin (NAKT) lokal ileri evre ve başlangıçta operabl olmayan olgularda anlamlı klinik yarar sağladığı gösterilmiştir (Schegerin et al., 2009).

Erken evre meme kanserinin yönetiminde cerrahi, sistemik tedavi ve radyoterapi olmak üzere üç temel yaklaşım bulunmaktadır. Geleneksel olarak sistemik tedavi, cerrahi sonrasında adjuvan şekilde uygulanmaktaydı. Ancak günümüzde neoadjuvan sistemik tedavi, adjuvan tedaviye kıyasla benzer etkinliğe sahip bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Neoadjuvan endokrin tedavi özellikle hormon reseptörü pozitif postmenopozal olgular için önerilirken, neoadjuvan kemoterapi (NAKT) ise meme kanserinin tüm biyolojik alt tiplerinde giderek artan oranda kullanılmaktadır (Untch et al., 2014)

Neoadjuvan kemoterapi, meme tümörünün cerrahi olarak çıkarılmasından önce uygulanan sistemik bir tedavi yaklaşımıdır. Başlangıçta lokal ileri evre hastalığı bulunan olgularda, cerrahi açıdan inoperabl kabul edilen tümörleri operabl hale getirmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu tedavi kavramının ortaya çıkışından itibaren, meme koruyucu cerrahi oranlarını artırmadaki rolü, buna bağlı olarak morbiditede azalma ve hastaların vücut imajında iyileşme sağladığı geniş ölçüde kabul görmüştür (Masood, 2016).

Erken evre ve lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi ile adjuvan kemoterapinin karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalar, uzun dönem klinik sonuçlar bakımından anlamlı bir üstünlük göstermemiştir. Bununla birlikte, tümör biyolojisi ve bireysel farklılıklara bağlı kemoterapi duyarlılığı, prognoz üzerinde belirleyici olmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi (NAKT), bu bağlamda tedavi etkinliğini in vivo olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan bir modeldir. Kemoterapiye verilen yanıt, özellikle üçlü negatif (TNBC) ve HER2-pozitif alt tiplerde nüks olasılığını öngörmede önemli bir prediktif biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (Asaoka et al., 2020).

Patolojik tam yanıt (pCR), NAKT uygulanan hastalarda sağkalımı öngörmede güçlü bir prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir (Romeo et al., 2021). pCR'ı tahmin edebilecek biyolojik ve klinik faktörler üzerine yapılan

araştırmalarda; hormon reseptör durumu, HER2 durumu, histolojik derecelendirme, proliferatif indeks, tümör boyutu, yaş ve bazı laboratuvar parametreleri ön plana çıkmıştır. Bununla birlikte, farklı çalışmalarda pCR oranlarının değişkenlik göstermesi nedeniyle, neoadjuvan kemoterapi (NAKT) yanıtını öngörmede tek bir parametrenin yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (Goldhirsch et al., 2011).

Biz bu çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri tanılı hastalarda komorbiditelerin, demografik özelliklerin ve patoloji sonuçlarının patolojik tam yanıt üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

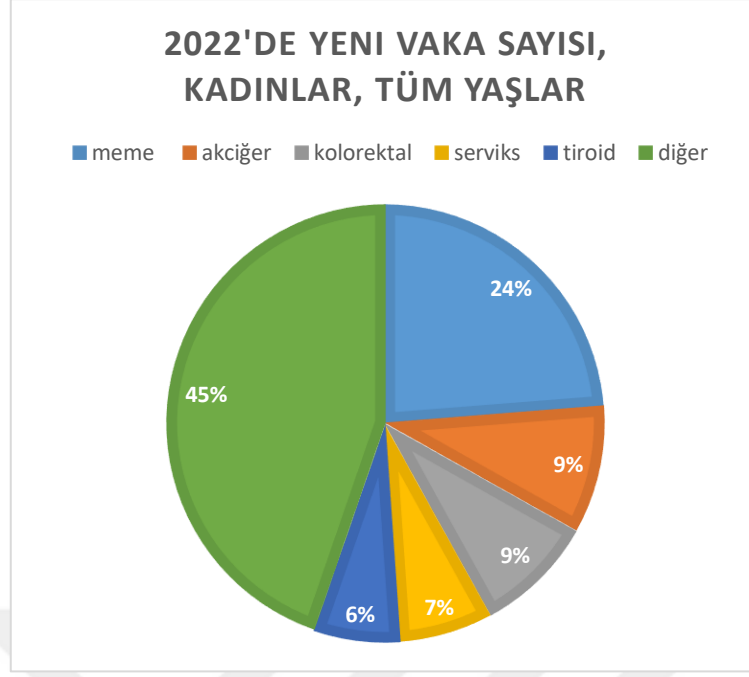
2.1 Meme Kanseri İnsidans ve Epidemiyolojisi

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık teşhis edilen malign tümör olup, aynı zamanda malignitelerden kaynaklanan ölümlerin başlıca nedenidir. Küresel ölçekte meme kanseri insidansı giderek artış göstermektedir. Bu nedenle, erken tanı ve tedavide kaydedilen ilerlemeler mortalite oranlarında iyileşmelere yol açmış olsa da, yeni tedavi yöntemlerinin yanı sıra öngörücü ve prognostik faktörlerin araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır (Smolarz et al., 2022a).

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malign tümör olup kadınlarda yeni kanser vakalarının yaklaşık dörtte birini oluşturmaktadır.(Sung et al., 2021)Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2020 yılında dünyada yaklaşık 2,3 milyon yeni meme kanseri vakası ve 685.000 ölüm kaydedilmiştir (WHO, 2023). Bu veriler, meme kanserini kadınlarda hem en yaygın kanser türü hem de kanserden ölümlerin başlıca nedenlerinden biri konumuna getirmektedir.

Meme kanseri insidansı coğrafi bölgeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde, tarama programlarının yaygınlığı ve yaşam tarzına bağlı risk faktörleri nedeniyle insidans yüksek seyrederken, bu ülkelerde mortalite oranlarında düzenli düşüşler gözlenmektedir (Bray et al., 2018) Buna karşılık, düşük ve orta gelirli ülkelerde hem tarama ve erken tanı olanaklarının kısıtlı olması hem de tedaviye erişim güçlükleri nedeniyle mortalite daha yüksek düzeyde seyretmektedir (Youlden et al., 2012).

Türkiye’de de benzer bir eğilim izlenmektedir. GLOBOCAN 2022 verilerine göre, meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup yaş-standardize insidans hızı 46,8/100.000 ve mortalite oranı 12,5/100.000’dir (IARC, 2021). Meme kanseri insidansı, ülkeler arasında olduğu gibi aynı ülkenin farklı bölgeleri arasında da belirgin farklılıklar gösterebilmektedir. Türkiye’de elde edilen epidemiyolojik veriler, doğu bölgelerinde meme kanseri sıklığının yaklaşık 100.000’de 20 düzeyinde olduğunu, batı bölgelerinde ise bu oranın 100.000’de 40–50 aralığında seyrettiğini ortaya koymaktadır (Aydoğan et al., 2013).



Şekil 2.1 Tüm dünyadaki kadın kanserleri insidansı (GLOBOCAN 2022)

2.2 MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1 Kadın cinsiyet

Meme kanseri olgularının yaklaşık %99'u kadınlarda görülmekte olup, erkeklerdeki oran yalnızca %1 civarındadır (Smolarz et al., 2022b).

2.2.2 İleri yaş

Yaşlanma, meme kanseri için en önemli risk faktörlerinden biridir. Küresel ölçekte meme kanseri insidansında tüm yaş gruplarında artış gözlenmekte olup, en belirgin artış 50 yaş altındaki kadınlarda izlenmektedir. Bu yaş grubunda görülme sıklığı görece düşük olmakla birlikte, hastalığın daha agresif seyretmesi nedeniyle önemli bir klinik ve toplumsal sorun oluşturmaktadır. Literatürde, genç kadınlarda görülen meme kanserinin daha yüksek histolojik derecelere sahip olduğu, steroid reseptörlerinin düşük düzeyde ifade edildiği, HER2 reseptör aşırı ekspresyonunun daha sık görüldüğü veya hastalığın sıklıkla üçlü negatif formda ortaya çıktığı bildirilmektedir. Ayrıca, pre-menopozal dönemdeki kadınlarda meme kanseri insidansının giderek arttığı; son otuz yıl içinde bu oranın yaklaşık iki katına yükseldiği belirtilmektedir (Smolarz et al., 2022b).

Hastalığın görülme sıklığı artan yaşla doğrudan ilişkilidir. 2016 yılı verilerine göre, Amerika'da meme kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %99,3'ü 40

yaş üzerindeki ve %71,2'si ise 60 yaş üzerindeki kadınlarda meydana gelmiştir. Bu nedenle, 40 yaş ve üzerindeki kadınlarda mamografi taramalarının erken dönemde başlatılması önerilmektedir (Sun et al., 2017).

2.2.3 Genetik yatkınlık ve aile öyküsü

Meme kanseri gelişiminde genetik yatkınlık önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Hastaların yaklaşık %20'sinde aile öyküsü bulunurken, olguların yaklaşık %5'inde kalıtsal germline mutasyonlar saptanmıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, risk düzeyinin akrabalık derecesi, etkilenmiş birey sayısı ve tanı yaşı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Kalıtsal mutasyonlar arasında özellikle BRCA1 ve BRCA2 genleri meme ve over kanserine yatkınlıkla ilişkilidir. Başlangıçta BRCA mutasyonu taşıyıcılarında yaşam boyu kanser gelişme riskinin %90'a ulaştığı düşünülmüşse de, daha güncel çalışmalar bu oranın %26–74 arasında değişebileceğini ortaya koymuştur. Bu farklılık, çevresel faktörler ve diğer genetik etkenlerin katkısıyla açıklanmaktadır. Ayrıca, yalnızca BRCA mutasyonları değil, Li-Fraumeni, Cowden sendromu, ataksi-telanjiyektazi gibi nadir kalıtsal sendromlarla ilişkili genetik varyasyonlar da meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu bulgular, meme kanserinde tek bir genetik mekanizma yerine, multifaktöriyel bir genetik yatkınlık modelinin söz konusu olabileceğini düşündürmektedir (S. Eva Singletary, 2003).

2.2.4 Yoğun meme dokusu

Meme dokusu yoğunluğu, glandüler ve stromal dokunun yağ dokusuna oranını ifade etmektedir. Mamografi değerlendirmelerinde, meme dokusunun %75'inden fazlasının yoğun doku ile kaplı olduğu kadınlarda, aynı yaş grubunda daha düşük yoğunluğa sahip bireylere kıyasla meme kanseri gelişme riski belirgin olarak artmaktadır (McCormack & dos Santos Silva, 2006). Meme dokusu yoğunluğunun belirli bir meme kanseri alt tipiyle doğrudan ilişkili olmadığı, ayrıca meme kanserine bağlı mortalite üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı bildirilmektedir (Gierach et al., 2012).

2.2.5 Endojen östrojenler, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi

Hem endojen hem de ekzojen östrojenler meme kanseri gelişiminde önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Premenopozal dönemde endojen östrojen

temel olarak overlerden salgılanmakta olup, overektominin riski azalttığı bildirilmektedir. Ekzojen östrojen kaynakları arasında en sık kullanılan yöntemler oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisidir (HRT). Oral kontraseptiflerin formülasyonları zaman içinde yan etkileri azaltacak şekilde geliştirilmiş olsa da bazı popülasyonlarda (örneğin Afrika kökenli Amerikalılar ve İranlı kadınlar) risk artışı devam etmektedir. Bununla birlikte, kullanımın bırakılmasından 10 yıl sonra meme kanseri riskinde artış gözlenmemektedir. Menopoz ve postmenopoz döneminde kullanılan HRT ise pek çok çalışmada meme kanseri riskini artırıcı bir faktör olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, HRT alan meme kanseri öyküsü bulunan kadınlarda nüks riski daha yüksektir. 2003 yılında Women's Health Initiative çalışmasının olumsuz sonuçlarının yayımlanmasının ardından HRT kullanımında belirgin bir azalma olmuş ve bu durum Amerika'da meme kanseri insidansında yaklaşık %7'lik bir düşüşle ilişkilendirilmiştir (Sun et al., 2017). Menopoz döneminden sonra uygulanan kombine hormon tedavisinin, meme kanseri gelişme olasılığını artırdığı bilinmektedir. Bu risk artışı genellikle tedavinin yaklaşık dört yıl süreyle kullanılması sonrasında belirgin hâle gelmektedir. Ayrıca, kombine hormon tedavisinin, tanı anında hastalığın daha ileri evrede saptanmasına katkı sağladığı da gösterilmiştir. Kombine hormon tedavisine bağlı risk artışı özellikle hâlihazırda tedavi kullanan veya yakın dönemde kullanmış olan kadınlarda daha belirgindir. Tedavinin sonlandırılmasının ardından meme kanseri riski yaklaşık beş yıl içinde azalma eğilimi göstermekle birlikte, riskin başlangıç düzeyine tamamen dönmediği bildirilmektedir (American Cancer Society 2020; <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention/breast-cancer-risk-factors-you-cannot-change.html> [Erişim 20.11.2025] , n.d.).

2.2.6 Yüksek vücut kitle indeksi

Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), postmenopozal dönemde meme kanseri riskinde artışla ve meme kanseri tanısı almış bireylerde olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. VKİ çoğunlukla aşırı yağlanmayı yansıtan bir ölçüt olarak kullanılmakta olup, Dünya Kanser Araştırma Fonu bu ilişkinin temelinde vücut yağ dokusundaki artışın bulunduğunu rapor etmiştir. Bununla birlikte, VKİ'nin en yaygın kullanılan antropometrik parametre olmasına karşın bazı önemli sınırlılıkları bulunmaktadır; bu ölçüm, yağsız kütle ile yağ kütlelerini birbirinden ayıramamakta ve ayrıca yağ dokusunun vücuttaki dağılımını da göstermemektedir.

Dolayısıyla aynı VKİ değerine sahip bireyler, farklı vücut kompozisyonlarına sahip olabilmektedir. Ayrıca, VKİ ile yağ kütlesi veya yağsız kütle arasındaki ilişki, hastalık varlığına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Bu durum, yüksek VKİ'ye sahip meme kanseri hastalarında kötü prognozun hangi vücut kompozisyonu bileşenleriyle ilişkili olduğuna dair soruları gündeme getirmektedir. Ancak literatürde bu konuya yönelik yeterli veri bulunmamaktadır. Çoğu araştırmada, VKİ vücut kompozisyonunun doğrudan bir göstergesi olarak değerlendirilmiş ve sınırlılıkları dikkate alınmadığından sonuçların yanlış yorumlanma olasılığı ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, vücut kompozisyonunu daha doğru yansıtan ölçütlerin kullanıldığı çalışmaların yapılması, meme kanseri riski ve prognozu ile vücut kompozisyonu arasındaki ilişkinin daha net biçimde ortaya konabilmesi açısından gereklidir (James et al., 2015).

2.2.7 Alkol kullanımı

Meme kanseri insidansı ile alkol tüketimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yüzbinlerce kadını kapsamaktadır. Bulgular, günde 10–50 gramdan daha az miktarlarda dahi alkol alımının bu hastalık riskini artırdığını tutarlı biçimde göstermektedir. Ayrıca, benign meme hastalıkları ve artmış meme yoğunluğu gibi erken risk göstergelerinin de alkol kullanımıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, coğrafi bölge, tüketilen içecek türü, içim alışkanlığı veya meme kanseri alt tiplerine göre risk farklılıklarına ilişkin kanıtlar daha zayıftır. Toplumda alkolün meme kanseri için bir risk faktörü olduğuna dair farkındalık ise oldukça düşüktür (Starek-Świechowiec et al., 2023).

2.2.8 Sigara kullanımı

Tütün dumanının karsinogenik etkisi tartışmasızdır ve sigara kullanımının meme kanseri riskini etkileyebileceğine dair biyolojik olarak güçlü gerekçeler bulunmaktadır. Ancak, 2004 yılına kadar yayımlanan çalışmalarda sigara ile meme kanseri arasındaki ilişki genellikle insanlarda kesin bir nedensellik düzeyinde gösterilememiştir. Daha güncel epidemiyolojik analizler, hem mevcut hem de geçmiş sigara kullanımının meme kanseri riskinde hafif bir artış ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bu ilişkinin alkol tüketimi gibi karıştırıcı faktörlerden ne ölçüde etkilendiği, sigara kullanımına ergenlik döneminde veya ilk doğumdan önce başlanmasının riski artırıp artırmadığı ve aile

öyküsünün bu ilişkiyi değiştirip değiştirmediği konuları halen tartışmalıdır. Bu nedenle, invaziv meme kanseri riskini sigara kullanımıyla ilişkili olarak değerlendirmek amacıyla, geniş bir kohortta yürütülen çalışmada katılımcılardan toplanan ayrıntılı anket verileri ve takip süresince güncellenen bilgiler kullanılarak, alkol tüketimi ve diğer potansiyel karıştırıcı değişkenler için gerekli düzeltmeler yapılmıştır (Jones et al., 2017).

2.2.9 Reprodüktif faktörler

Üreme faktörleri ile meme kanseri arasındaki ilişki, ergenlik döneminde başlayan ve menopozla azalan over hormonlarının etkisiyle açıklanmaktadır.

Menarş yaşı; Erken yaşta menarş, birçok çalışmada meme kanseri riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak bazı araştırmalarda bu ilişki doğrulanmamıştır.

Menopoz yaşı; Menopoza 50 yaşından sonra giren kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir.

Gebelik; Doğum yapmış kadınlarda parite sayısının artması genellikle koruyucu bir etkiye sahiptir. Ancak ilk doğumun ileri yaşta gerçekleşmesi riski artırmaktadır. Bazı çalışmalarda, her doğumun özellikle ER+ ve PR+ tümörler için riski yaklaşık %10 oranında azalttığı, buna karşın ilk doğumunu ileri yaşta yapan kadınlarda riskin %27 oranında yükseldiği belirtilmiştir. Çok sayıda doğum bazı çalışmalarda riski azaltırken, bazı bulgularda özellikle genç yaşta doğum yapan Afrikalı-Amerikalı kadınlarda riski artırdığı görülmüştür. Nullipar kadınlarda ise daha büyük tümörler, yüksek proliferatif aktivite (Ki67, siklin D1) ve HER2 pozitiflik gibi kötü prognostik özellikler daha sık görülmüştür.

Abortal öykü; Bazı çalışmalar düşüklerin riski artırdığını öne sürse de, geniş ölçekli meta-analizler kendiliğinden veya isteğe bağlı düşüklerin meme kanseri riskini artırmadığını göstermektedir.

Gebelik özelliklerin; İlk gebeliğin kısa sürede (<33 hafta) sonlanması, çoğul gebelikler veya plasental ayrılma meme kanseri riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık preeklampsi ve gebelikte bulantı-kusma gibi durumların riski azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

2.2.10 İyonize radyasyon maruziyeti

Radyasyona bağlı meme kanseri riski üzerine yapılan araştırmaların büyük bölümü, tıbbi radyasyona maruz kalan hastalar ve atom bombası hayatta kalanlarına

dayanmaktadır. Çocukluk çağında göğüs bölgesine uygulanan radyoterapi, özellikle yüksek risk taşımaktadır. Radyasyon dozu, popülasyona göre 0,02 Sv ile 20 Sv'nin üzerinde değişmektedir. Atom bombası hayatta kalan kadınlarda yürütülen geniş kapsamlı çalışmalar ise bu riskin boyutlarını en ayrıntılı şekilde ortaya koymaktadır (Ronckers et al., 2004).

2.2.11 Fiziksel inaktivite

Meme kanserine ilişkin bilinen risk faktörlerinin büyük bir kısmı kolaylıkla değiştirilemeyen özelliklerdir. Buna karşın, fiziksel inaktivite değiştirilebilir bir risk faktörü olup, artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir.

Bu konuda yapılan çok sayıda gözlemsel çalışma, fiziksel aktivite ile meme kanseri riski arasındaki bağlantıyı incelemiştir. Çoğu araştırma yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin riski azalttığını göstermiştir; ancak bazı çalışmalar aksi yönde bulgular bildirmiş, bazıları ise anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Bulgular arasındaki bu farklılıklar, fiziksel aktivitenin değerlendirilme yöntemlerindeki çeşitlilikten kaynaklanabilir. Özellikle iş, rekreasyonel veya ev içi aktiviteler gibi farklı aktivite türlerinin ele alınması ve ölçümlerin yaşamın farklı dönemlerinde yapılması, sonuçların tutarlılığını etkilemektedir. Şu ana kadar, fiziksel aktivitenin yaşamın hangi dönemlerinde meme kanseri gelişimi açısından daha kritik olduğu veya riski azaltmak için gerekli ideal sıklık, süre ve yoğunluğun ne olduğu kesin olarak belirlenememiştir. Bu nedenle, literatürde fiziksel aktiviteye ilişkin sonuçlar homojen bir görünüm sergilememektedir (Monninkhof et al., 2007).

2.3 Meme Kanseri Semptomları ve Klinik Bulgular

Meme kanserinin en sık görülen belirtileri; memede şekil veya dokuda değişiklik, meme ucunda anormallikler ya da akıntı, ciltte kızarıklık veya kabuklanma şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Düzenli kendi kendine meme muayenesi, bu semptomların erken dönemde fark edilmesini sağlayarak hastalığın ilerlemesini önleyebilir. Daha önce göğüs duvarı veya omuz bölgesinde cerrahi geçirmiş kadınlarda, operasyonun etkisine bağlı olarak belirtilerin geç dönemde ortaya çıkabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, ele gelen kitle, dokuda kalınlaşma veya çevresinden farklı sertlikte düzensiz oluşumlar da yaşam boyu göz ardı edilmemesi gereken bulgular arasındadır. Bunun yanı sıra, siğil veya benlerde değişiklik, açıklanamayan kilo kaybı, bağırsak ve mesane alışkanlıklarında farklılık gibi

bulgular da uyarıcı semptomlar olarak kabul edilmektedir. Genel olarak, bu belirtilerin tanınması ve değerlendirilmesi, dünya genelinde kadınlarda meme kanserine bağlı mortalitenin azaltılmasına katkı sağlamaktadır(Ikhuoria & Bach, 2018).

2.4 Meme Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

2.4.1 Mamografi

Meme kanseri taramasında yaygın olarak kullanılan başlıca görüntüleme yöntemi mamografidir. Meme dokusunun radyografik görüntülenmesi yaklaşık bir asırdır uygulanmakta olsa da, özel cihaz ve tekniklerle mamografinin tarama aracı olarak kullanımı 1960'lı yılların ortalarında başlamıştır. Çok sayıda randomize kontrollü çalışma, mamografinin meme kanserine bağlı mortaliteyi azaltmada etkili olduğunu göstermektedir (Karellas & Vedantham, 2008).

Bununla birlikte, mamografinin mevcut meme kanserlerinin yaklaşık %20'sini tespit edemeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Tse et al., 2024).

2.4.2 Ultrasonografi

Meme kanseri tanısında kullanılan standart görüntüleme yöntemlerinden biri ultrasonografidir. Son yıllarda bu yöntem, meme görüntülemeye daha ileri bir düzeye ulaşmıştır. Özellikle mamografide belirsiz bulguların aydınlatılmasında tamamlayıcı inceleme olarak tercih edilmektedir. Hem yağ dokusu ağırlıklı hem de yoğun meme yapılarında lezyonların yönelim ve morfolojisini değerlendirmede etkilidir. Geniş alanlı görüntüleme teknikleriyle yüksek çözünürlüklü panoramik görüntüler elde edilebilir. Elastik sonografi, lezyonların saptanmasında sık kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca kontrastlı ultrasonografi, lokal tedavi sürecinin değerlendirilmesi ve takibinde kullanılmakta olup bu teknikte intravenöz mikrobaloncuklar uygulanmaktadır. Üç boyutlu ultrasonografi ise lezyon hacminin hesaplanmasına olanak sağlamaktadır(Gerami et al., 2022).

2.4.3 Meme MR

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme, meme kanserinin tanı, tespit ve evrelemesinde umut vadeden bir yöntem olarak öne çıkmıştır. MR görüntülemenin invaziv kanserleri saptamadaki duyarlılığı oldukça yüksektir ve diğer yöntemlerle gözden kaçan birçok olgunun belirlenebildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte,

standart tekniklerin ve yorum kriterlerinin bulunmaması, klinik fayda tanımında görüş birliği eksikliği, maliyet yüksekliği ve biyopsi rehberliğinde kullanılan sistemlerdeki sınırlılıklar, yöntemin rutin klinik kullanıma entegrasyonunu zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, kontrastlı MR görüntülemenin teknik gereksinimleri, olası klinik yararları ve sınırlılıkları halen tartışılmaktadır(Orel & Schnall, 2001).

Meme manyetik rezonans görüntülemesinin (MRI), mamografi ve ultrasona kıyasla rezidüel hastalığı saptamadaki duyarlılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle neoadjuvan tedavi sürecinde potansiyel olarak değerli bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir(De Los Santos et al., 2013). Neoadjuvan kemoterapinin giderek daha yaygın kullanılması, meme kanserinin cerrahi yönetimini belirgin biçimde etkilemiştir. Meme MRI'ı, tedavi öncesinde tümör yaygınlığını belirlemek ve neoadjuvan kemoterapiye verilen yanıtı değerlendirmek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. MRI'ın, klinik muayene ile mamografi ve ultrason gibi diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla primer tümörün tedavi yanıtını daha güvenilir biçimde öngörebildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir(Lobbes et al., 2013).

2.4.4 BI-RADS (Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi)

1980'li yıllarda mamografi kullanımının artmasıyla birlikte, farklı kalite standartları ve tutarsız radyasyon dozları gibi önemli sorunlar ortaya çıkmıştır. Ayrıca Amerikan Tıp Birliği, mamografi raporlarının çoğu zaman belirsiz ifadeler içerdiğini ve anlaşılması güç öneriler sunduğunu belirtmiştir. Bu durum üzerine Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), 1986 yılında radyologlar, medikal fizikçiler ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) temsilcilerinden oluşan bir komite kurarak gönüllü bir akreditasyon programı geliştirmiştir. ACR, bulguların tanımlanmasında açık terminoloji ve önerilerin net bir şekilde iletilmesinin kalite güvencesinin temel unsurları olduğunu vurgulamış, bu amaçla Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) adı altında raporlama ve yönetim yönergeleri hazırlamak üzere ayrı bir komite görevlendirmiştir(Burnside et al., 2009).

Tablo 2.1 BI-RADS Değerlendirme Kategorileri (Burnside et al., 2009).

BI-RADS	DEĞERLENDİRME	ÖNERİLER
BI-RADS 0	Yetersiz tetkik	Ek görüntüleme veya eski tetkiklerle karşılaştırma
BI-RADS 1	Negatif	Rutin mamografi taraması yapılır
BI-RADS 2	Benign	Rutin mamografi taraması yapılır
BI-RADS 3	Muhtemel Benign	6 ay aralıklı takip yapılır (malignite riski <%2)
BI-RADS 4	Malignite Şüpheli	Biyopsi önerilir (risk %2-95)
BI-RADS 5	Kuvvetli Malignite Şüphesi	Biyopsi önerilir (risk %95-99)
BI-RADS 6	Biyopsi ile kanıtlanmış Malignite	

2.4.5 Diğer görüntüleme yöntemleri

Zor olgularda mamografi ve ultrason tamamlayıcı yöntemler olarak kullanılmakla birlikte, benign ve malign lezyonların ayırımında daha yüksek duyarlılığa sahip yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada nükleer tıp, Tc-99m MIBI gibi spesifik ajanların kullanımıyla önemli katkılar sağlamış; SPECT sintimammografi ve sonrasında Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) uygulamalarıyla bu katkıyı daha ileriye taşımıştır (Sayman, 2009).

2.5 Meme Kanserinin Sınıflandırılması

Meme kanseri heterojen bir hastalık olup histolojik alt tipler klinik, patolojik ve biyolojik özellikler açısından farklılık göstermektedir. Duktal ve lobüler karsinom en sık rastlanan tipler iken, müsinöz, tübüler, papiller ve inflamatuvar gibi daha nadir tipler farklı hormon reseptör profilleri ve tümör davranışları sergilemektedir. Bu çeşitlilik, meme kanserinin farklı etiyolojik mekanizmalara dayalı olabileceğini düşündürmektedir (C. I. Li et al., 2005).

2.5.1 Histopatolojik Sınıflandırma

Meme kanserlerinin yaklaşık %95'i epitel kökenli olup karsinom grubunda değerlendirilmektedir. Histopatolojik sınıflamada, tümörlerin bazal membranı invaze edip etmemesi temel kriterdir. Bazal membranı aşmayan tümörler non-invaziv kabul edilerek in situ karsinom olarak adlandırılırken, membranı geçen lezyonlar invaziv karsinom şeklinde tanımlanmaktadır. Meme dokusundaki in situ karsinomlar ise duktal ve lobüler olmak üzere iki alt grupta incelenmekte olup, bu

ayrım tümörün anatomik lokalizasyonuna değil, büyüme özellikleri ve sitolojik yapısına dayanmaktadır (C. I. Li et al., 2005). (Tablo 2.2)

Tablo 2.2 Meme karsinomlarının histopatolojik sınıflandırması

Non-invaziv	İnvaziv/İnfiltratif
Duktal karsinoma in situ (DCIS) Lobuler karsinoma in situ (LCIS)	İnvaziv duktal karsinom İnvaziv lobuler karsinom Meduller karsinom Müsinöz karsinom (Kolloid karsinom) Tubuler karsinom Papiller karsinom Diğer nadir görülen tipler

2.5.2 Moleküler Sınıflandırma

Meme kanseri üzerine yapılan mikro-dizi (microarray) tabanlı gen ekspresyonu çalışmaları, bu hastalığın tek tip bir yapı sergilemediğini, aksine farklı moleküler özelliklere sahip heterojen bir grup olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmalar, farklı gen ekspresyon profillerine göre dört temel intrinsik meme kanseri alt tipini tanımlamıştır. Sonraki araştırmalar, luminal tipin luminal A ve luminal B olmak üzere iki alt gruba ayrılabilceğini göstermiş ve bu sınıflamanın prognostik açıdan önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca, daha geniş veri setleri ile yapılan analizler sonucunda interferon açısından zengin, düşük klaudin ekspresyonlu ve moleküler apokrin özellikler taşıyan yeni alt tiplerin de tanımlandığı bildirilmiştir (Guiu et al., 2012). (Tablo 2.3)

Tablo 2.3 Meme kanserinin moleküler sınıflandırılması

ALT TİPLER	FENOTİP	KARAKTERİSTİK
Luminal A	‘Luminal A’ ER ve/veya PR pozitif HER2 negatif Ki-67 <%14	-Yüksek düzeyde ER ekspresyonu -En iyi prognozlu tip -Hormonoterapiye iyi yanıt verir
Luminal B	‘Luminal B (HER2 negatif)’ ER ve/veya PR pozitif HER2 negatif Ki-67 ≥%14 ‘Luminal B (HER2 pozitif)’ ER ve/veya PR pozitif Herhangi bir Ki-67 HER2 aşırı eksprese veya amplifiye	-Düşük düzeyde ER ekspresyonu -Luminal A ile karşılaştırıldığında daha yüksek tümör hücresi proliferasyon oranı -Daha kötü prognoz gösterir.
HER2 zengin (HER2-enriched)	‘HER2 pozitif (non-luminal)’ HER2 aşırı eksprese veya amplifiye ER ve PR negatif	-HER2'nin yüksek düzeyde ekspresyonu -HER2 hedefli tedavilerin bulunmasından sonra prognozu daha iyi seyretmiştir
Basal-benzeri (Basal-like)	‘Üçlü negatif’ ER ve PR negatif HER2 negatif	-Bazal sitokeratin ekspresyonu pozitif, ancak luminal ve HER2 ile ilgili genlerin ekspresyonu negatif -Yüksek tümör hücresi proliferasyon hızı -Kötü prognoz gösterir.
Normal benzeri tip	Tüm belirteçler negatif ER, PR, HER2 negatif Sitokeratin 5/6 negatif EGFR negatif	-Moleküler ekspresyon açısından normal meme ile benzer
Claudin-low tip / Düşük claudin içeren tip	ER, PR, HER2 negatif Claudin düşük düzeyde Sitokeratin 5/6 pozitif veya negatif	-Hücre-hücre yapışmasında rol oynayan claudin proteinlerinin ekspresyonu düşük -Bazal sitokeratin ekspresyonu düşük

2.6 Meme Kanserinde Evreleme

Kanserin yalnızca lokal, bölgesel (yakın lenf nodlarına yayılım) veya metastatik (distant organlara hematogenöz yayılım) formlarının prognoz açısından giderek kötüleştiği uzun süredir bilinmektedir. Bu basamaklı ilerleyiş, meme kanseri de dahil olmak üzere karsinomların evrelendirilmesinin temelini

oluşturmuştur. 1940’larda Pierre Denoix tarafından geliştirilen Tümör-Lenf nodu-Metastaz (TNM) sistemi, kanserin anatomik yayılımını tanımlamak ve evresini belirlemek amacıyla dünya genelinde kullanılan standart bir yöntem haline gelmiştir. Bu evrensel sınıflandırma dili altı temel amaca hizmet etmektedir:

- 1) tedavi planlamasına yardımcı olmak,
- 2) prognoz hakkında öngörüler sağlamak,
- 3) tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine ve karşılaştırılmasına katkı sunmak,
- 4) farklı merkezler arasında bilgi alışverişini kolaylaştırmak,
- 5) malign tümörlerin araştırılmasını desteklemek ve
- 6) kanser kontrol programlarına katkı sağlamak (Cserni et al., 2018).

Meme kanseri dahil onkolojik hastalıkların evrelendirilmesinde kullanılan TNM sistemi, iki ana kaynağa dayanmaktadır: UICC-TNM, uluslararası komiteler ve uzman panellerinin katkılarıyla hazırlanırken; AJCC-TNM, farklı ülkelerden geniş bir uzman grubunun iş birliğiyle daha ayrıntılı biçimde oluşturulmuştur. İçerik kapsamı farklı olsa da her iki kaynak aynı evreleme ilkelerini yansıtmayı amaçlamaktadır (Cserni et al., 2018).

Tablo 2.4 Tümör boyutuna göre evreleme (Amin et al., 2017)

EVRE	TANIM
TX	Primer tümör saptanamamış
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme başının kitlesiz Paget hastalığı (Tümör varsa; Paget hastalığında sınıflama tümörün boyutuna göre yapılır)
T1	En büyük tümör çapı ≤ 20 mm
T1mi	En büyük tümör çapı ≤ 1 mm
T1a	En büyük tümör çapı > 1 mm, ancak ≤ 5 mm
T1b	En büyük tümör çapı > 5 mm, ancak ≤ 10 mm
T1c	En büyük tümör çapı > 10 mm, ancak ≤ 20 mm
T2	En büyük tümör çapı > 20 mm, ancak ≤ 50 mm
T3	En büyük tümör çapı > 50 mm
T4	Tümör herhangi bir boyutta ancak göğüs duvarına ve/veya cilde invazyon var
T4a	Göğüs duvarına invazyon mevcut (pektoralis majör kası dahil)
T4b	Cilt tutulumu. İnflamatuvar karsinoma kriterlerini karşılamayan ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodüller ve/veya deride ödem (peaud'orange dahil)
T4c	Hem T4a hem de T4b durumları mevcut
T4d	İnflamatuvar karsinom (meme derisinin üçte biri veya daha fazlasında tipik deri değişiklikleri)

Tablo 2.5 Bölgesel Lenf Nodları (N) - Klinik Evrelemesi (Amin et al., 2017)

EVRE	TANIM
cNx	Bölgesel lenf nodu tespit edilmemiştir
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)
cN1mi	Mikrometastazlar
cN2	Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarında metastaz
cN2a	Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz
cN2b	Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz
cN3	-Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nod(ları) metastazı veya -Klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı veya -Aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nod(ları) metastazı
cN3a	İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)ında metastaz
cN3b	İpsilateral internal mammaryal lenf nod(lar)ında veya aksiller lenf nod(ları)nda metastaz
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nod(ları)nda metastaz

Tablo 2.6 Bölgesel Lenf Nodları (N) - Patolojik Evrelemesi (Amin et al., 2017)

EVRE	TANIM
pNx	Bölgesel lenf nodları saptanamamakta
pN0	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı olmayan, izole tümör Hücreleri
pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif immünohistokimya
pN0 (mol+)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular
pN1	1-3 arası aksiller lenf nodlarında ve/veya internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil
pN1mi	Mikrometastaz (0.2 mm-2.0 mm)
pN1a	1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz
pN1b	Sentinel lenf nodu diseksiyonu ile internal mammaryal nodlarda mikroskopik hastalık olarak saptanan metastaz, klinik olarak belirgin değil
pN1c	pN1a + pN1b
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı)
pN2b	Aksiller lenf nodu metastazı yokken internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz
pN3	-10 veya daha fazla lenf nodunda metastaz veya -infraklaviküler lenf nodunda metastaz veya -1 veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodunda metastaz veya -3'ten fazla aksiller lenf nodu ile birlikte, internal mammaryal lenf nodunda mikroskopik (klinik olarak negatif) metastaz veya -İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı) veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz
pN3b	1 veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında; -klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı -sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan fakat klinik olarak belirgin olmayan mikroskopik hastalıkla birlikte 3 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mammaryal lenf nodlarında metastaz
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

Tablo 2.7 Metastaz durumuna göre evreleme (Amin et al., 2017).

EVRE	TANIM
M0	Metastaz yok
cM1	Klinik veya radyografik olarak tespit edilen uzak metastazlar
pM1	Histolojik olarak kanıtlanmış uzak organ metastazı veya rejyonel olmayan lenf nodlarında 0.2mm'den büyük metastaz

Tablo 2.8 TNM Anatomik Evreleme (Amin et al., 2017)

EVRE 1	TisN0M0
EVRE 1A	T1N0M0
EVRE 1B	T0N1miM0, T1N1miM0
EVRE 2A	T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
EVRE 2B	T2N1M0, T3N0M0
EVRE 3A	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
EVRE 3B	T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0
EVRE 3C	Herhangi bir T, N3M0
EVRE 4	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

2.7 Meme Kanseri Tedavi

Meme kanserinin heterojen yapısı nedeniyle, tüm alt tipler için standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Tedavi, hormon reseptör durumu, menopoz durumu ve kanserin evresine göre bireyselleştirilir. Radyoterapi uygunluğu, cerrahi yöntemin seçimi, kemoterapi rejimleri ve immünoterapi gibi onkolojik tedaviler, hastanın durumuna özgü planlanır.

Meme kanseri evrelemesi şu şekildedir; Evre 0, non-invaziv (in situ duktal karsinom); Evre 1, 2a ve 2b, erken invaziv; Evre 3a, 3b ve 3c, lokal ileri; Evre 4, metastatik meme kanseridir. (Trayes & Cokenakes, 2021).

Meme kanseri tedavisinde lokal (cerrahi, radyasyon) ve sistemik (hormon, kemoterapi, moleküler hedef) tedaviler bir arada kullanılır. Sistemik tedaviler, mikro-metastazları kontrol ederek hastalıksız sağkalımı artırır ve hasta ile hekim arasında alınan kararlarla, kar-zarar dengesi gözetilerek seçilir. Sistemik tedaviler, cerrahi sonrası adjuvan tedavi ve cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi olarak tanımlanır. Biyolojik belirteçlere (ER, PR, HER2, Ki67) dayalı alt tip sınıflandırması, uygun tedavinin belirlenmesinde kritik bir rol oynar; örneğin, endokrin tedaviler ER-pozitif, anti-HER2 tedaviler HER2-pozitif tümörlerde etkilidir. Maliyetler de tedavi kararlarında dikkate alınır (Shien & Iwata, 2020).

2.7.1 Cerrahi Tedavi

Meme kanseri tedavisinde iki ana yerel tedavi seçeneği bulunmaktadır: meme koruyucu cerrahi (MKC) ve mastektomi. MKC, memenin korunmasını sağlayarak estetik ve psikolojik avantajlar sunarken, lokal nüks riskini en aza indirmek için genellikle postoperatif radyoterapi ile desteklenmektedir (Waks & Winer, 2019).

MKC yapılamadığı durumlarda ise mastektomi tercih edilir. Mastektomi uygulanan invaziv meme kanseri hastaları için tedavi seçenekleri arasında total mastektomi, deri koruyucu mastektomi ve meme başı-areola koruyucu mastektomi yer almaktadır. Total mastektomi, meme dokusunu, meme başı-areola kompleksini ve fazla deriyi çıkararak yalnızca yara kapanışı için gerekli deri miktarını bırakır ve genellikle rekonstrüktif cerrahi planlanmayan hastalarda uygulanır (Moo et al., 2018).

2.7.2 Hormonoterapi

Hormon reseptörü pozitif meme neoplazmlı tüm hastalarda hormonal tedavi zorunludur ve bu tedavi hem adjuvan hem de metastatik hastalık tedavisinde etkilidir. Premenopozal ve postmenopozal hastalarda adjuvan tedavi için tek aktif hormonal tedavi seçeneği Tamoksifen'dir. Adjuvan tedavinin süresi, hastalıksız sağkalımı, karşı meme kanseri riskini ve genel sağkalımı etkilemektedir. Aromataz inhibitörleri (Anastrozol, Letrozol, Eksemestan) yalnızca postmenopozal hastalarda kullanılmaktadır. Fulvestrant, Tamoksifen tedavisi sırasında veya sonrasında nüks eden hastalıklarda tercih edilir. LHRH analogları, premenopozal hastalarda adjuvan tedavi olarak ve bazen nüks durumlarında kullanılır. Hormon reseptörü pozitif meme neoplazmlarının yaklaşık %50'si hormonal tedaviye dirençli hale gelir veya başlangıçta dirençlidir. Bazı tümör hücre büyüme yollarlarında yer alan moleküller (Palbosiklib, Everolimus), hormonal tedavi direncini tersine çevirebilmektedir (Drăgănescu & Carmocan, 2017).

2.7.3 Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan sistemik tedavinin amacı, gizli mikro-metastazları tedavi ederek sağkalımı uzatmaktır. Endokrin tedavi, kemoterapi ve anti-HER2 tedavisi, farklı antikanser mekanizmalar aracılığıyla hem hastalıksız sağkalımı (DFS) hem de genel sağkalımı (OS) iyileştirebilir. Bu ilaçların seçimi, hasta ve hekim arasında

paylaşılan karar alma süreciyle, lenf nodu metastaz sayısı, invaziv tümör boyutu, histolojik derece ve moleküler alt tipler gibi temel risk faktörlerine dayanılarak belirlenir. Son dönemde, ER-pozitif meme kanserli hastalarda kemoterapinin faydasını öngörmek için Ki67 ekspresyon skoru ve çok genli test sonuçları kullanılmaktadır (Shien & Iwata, 2020).

Standart antrasiklin ve taksan içeren neoadjuvan kemoterapi sonrasında patolojik incelemede invaziv rezidüel hastalığı bulunan HER2-negatif meme kanseri olgularında, adjuvan kapesitabin eklenmesi güvenli bulunmuş ve hem hastalıksız sağkalımı hem de genel sağkalımı anlamlı şekilde uzatmıştır (Masuda et al., 2017).

2.7.4 Neoadjuvan Kemoterapi (NAKT)

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT), öncelikle uzak metastazı olmayan lokal ileri meme kanseri için önerilmekteydi. Ancak güncel klinik çalışma verilerine göre, NAKT'nin amaçları önemli ölçüde değişmiştir. NAKT, yalnızca meme koruyucu cerrahi oranını artırmayı değil, aynı zamanda rezidüel hastalığı olan erken evre meme kanserli hastalarda hassas tıp uygulamalarını (örneğin, adjuvan kapesitabin veya T-DM1) desteklemeyi hedeflemektedir. Tedavi rejimi seçimi, kanserin biyolojik özelliklerine göre maksimum antikanser etkiyi elde etmeyi amaçlar. Anti-HER2 ilaçları, HER2-pozitif meme kanserli hastalarda kullanılmaktadır (36). NAKT'a yanıt, özellikle tam patolojik yanıt (pCR), ER-negatif ve/veya HER2-pozitif hastalarda prognostik bir faktördür. ER-pozitif postmenopozal meme kanserli hastalar, neoadjuvan hormon tedavisi için uygun adaylardır. NAKT'a tam yanıt veren (pCR) hastalarda cerrahinin güvenle atlanıp atlanamayacağını değerlendirmek için tasarlanmış prospektif çalışmalar halen devam etmektedir (Shien & Iwata, 2020).

Bir meta-analiz, hastaların aynı ilaçları kullanması durumunda, adjuvan ve neoadjuvan sistemik tedaviler arasında sonuçlar açısından fark olmadığını doğrulamıştır (van der Hage et al., 2007). Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) alan hastalarda meme koruyucu cerrahi oranı, adjuvan tedavi alan hastalara kıyasla daha yüksektir. Bununla birlikte, NAKT ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek lokal nüks oranı bildiren bir çalışma bulunmaktadır (Asselain et al., 2018).

Standart neoadjuvan kemoterapi (NAKT) rejimi, antrasiklin ve siklofosfamid (AC) kombinasyonunu takiben taksan uygulamasını kapsamaktadır.

HER2-pozitif meme kanserli hastalarda anti-HER2 ilaçları, patolojik tam yanıt (pCR) oranını artırarak tedavi etkinliğini yükseltmektedir (von Minckwitz et al., 2012). Pertuzumab ve trastuzumabın bir arada uygulanması, HER2-pozitif meme kanseri tedavisinde ciddi advers olaylar olmaksızın üstün etkinlik sağlamaktadır. Standart tedavi rejimine karboplatin eklenmesi, özellikle BRCA1/2 mutasyonu taşıyan üçlü negatif meme kanseri hastalarında tedavi etkinliğini artırabilir.

İlaç duyarlılığı tahminlerine dayalı moleküler hedef ajanlarla geliştirilecek yeni tedavi yaklaşımları beklenmektedir. Gelecekteki çalışmalar, patolojik tam yanıt elde edemeyen hastalarda eskalasyon tedavisi olarak kullanılan diğer moleküler hedef ilaçların etkilerini değerlendirmeye odaklanmalıdır (Shien & Iwata, 2020).

2.7.5 İmmünoterapi

İmmünoterapi, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini daha etkin bir şekilde tanıyıp ortadan kaldırmasını sağlamak amacıyla bağışıklık yanıtını güçlendiren ilaçların kullanımını içeren bir tedavi yaklaşımıdır. Kanser hücreleri, bağışıklık sisteminden kaçmak için bağışıklık hücrelerinde bulunan kontrol noktası proteinlerini manipüle eder. Bu kontrol noktalarındaki proteinlerin baskılanması, bağışıklık yanıtının başlatılmasını engeller. İmmünoterapi, bu kontrol noktası proteinlerini hedef alarak bağışıklık sisteminin aktivasyonunu kolaylaştırır. Meme kanseri tedavisinde, pembrolizumab, PD-1 (programlanmış hücre ölüm proteini 1) proteinini inhibe eden bir monoklonal antikordur ve özellikle üçlü negatif meme kanserli hastalarda kemoterapi ile kombine edilerek kullanılabilir (Ye et al., 2023).

Neoadjuvan çalışmalar, yeni ilaçların ve/veya tedavi kombinasyonlarının etkinliğini değerlendirmek ve aynı zamanda yeni biyobelirteçlerin prediktif değerini araştırmak için önemli araştırma ortamları sunmaktadır. PD-1 inhibitörü olan pembrolizumabın neoadjuvan kemoterapi ile birlikte uygulanması, üçlü negatif meme kanseri (TNBC) hastalarında patolojik tam yanıt oranlarını anlamlı ölçüde artırmıştır. Bu çalışmanın uzun dönemli sonuçları halen merakla beklenmektedir. Devam eden klinik çalışmalar, TNBC’de neoadjuvan kemoterapi ile PD-1/PD-L1 inhibitörlerinin farklı kombinasyonlarını test etmeye devam etmektedir. İlk bulgular, immünoterapinin neoadjuvan kemoterapiye eklenmesinin TNBC dışındaki bazı tümör alt tiplerinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir(Fountzila & Ignatiadis, 2020).

2.7.6 Radyoterapi

Meme kanserli hastalarda radyoterapi, hem zorlu hem de hızla evrilen bir tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Erken dönem çalışmalarda bölgesel lenf nodu ışınlaması, daha iyi hedef kapsama alanı sağladığı ve uzun vadeli toksisiteyi azalttığı için genel sağkalım oranında küçük bir iyileşme sağladığı gözlenmiştir. Kısmi meme ışınlaması için yakın zamanda yayımlanan iki büyük çalışma, düşük riskli meme kanseri hastalarında bu yöntemin rolünü desteklemektedir. Çok sayıda randomize çalışma, tümör yatağına sıralı olarak uygulanan destek (boost) tedavisinin lokal kontrolü iyileştirdiğini, ancak kozmetik sonuçların kötüleşmesine neden olabildiğini göstermiştir; buna karşılık, eşzamanlı entegre destek tedavisi, lokal kontrol ve advers olaylar açısından eşdeğer sonuçlar sunabilir. Neoadjuvan radyo-kemoterapi, yara iyileşmesinde bozulma ve kötü kozmetik sonuçlar için bir risk faktörü olarak kabul edilse de, son yayınlar bu görüşü değiştirmeye başlamıştır (Hausmann et al., 2020).

2.8 NAKT Sonrası Tedavi Yanıtını Değerlendirme ve Patolojik

Tam Yanıt (pCR) Kavramı

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) sonrası tedavi yanıtı, klinik (fizik muayene ve radyolojik görüntüleme) ve patolojik yöntemlerle değerlendirilmelidir. Tedavi öncesi ve sonrası aynı radyolojik yöntemin kullanılması, doğru karşılaştırma için önemlidir; MR ve PET-BT gibi ileri teknolojiler, tümör yanıtını daha iyi değerlendirmektedir. Klinik yanıt, tam yanıt ile yanısızlık arasında değişkenlik gösterir ve bu durum meme tümörü ile aksiller lenf nodlarında gözlenir. Tam yanıt veren hastalar, yanısız olanlara göre daha uzun hastalıksız ve genel sağkalım sürelerine sahiptir. NAKT, tümörün kemoterapiye yanıtını öngörerek prognoz tahminini ve adjuvan tedavi planlamasını kolaylaştırır. Patolojik tam yanıt (pCR), bağımsız bir prognostik gösterge olarak güvenilir bir sonlanım noktasıdır ve pCR elde eden hastalar, daha olumlu sağkalım sonuçları sergiler (Korde et al., 2021).

Patolojik tam yanıtın (pCR) belirlenmesinde altın standart, titiz bir patolojik değerlendirmedir. Patoloğun temel görevleri meme dokusu ve lenf nodlarının makroskobik ve mikroskobik incelemelerle dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi yoluyla pCR elde eden hastaları doğru bir şekilde tanımlamak veya pCR

sağlanamaması durumunda, kalan tümörün özelliklerini ve ileri tedavi kararlarına rehberlik edecek biyolojik belirteçleri analiz etmektir (See & Siziopikou, 2022).

2.9 Meme Kanserinde Prediktif ve Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler, tanı anında tedaviden bağımsız olarak hastalığın klinik seyrine dair bilgi sunar ve tümörün büyüme, invazyon ve metastaz potansiyelini yansıtır. Prediktif faktörler ise tümörün belirli bir tedaviye yanıt verme olasılığı hakkında öngörü sağlar. Bazı faktörler, hem prognostik hem de prediktif özellikler taşıyabilir (Hayes et al., 1998).

2.9.1 Östrojen Reseptörü (ER) ve Progesteron Reseptörü (PR)

Östrojen reseptörü (ER), hem prognostik hem de prediktif bir belirteç olarak önemli bir rol oynar. ER-pozitif tümörler, endokrin tedaviye genellikle olumlu yanıt verir. Progesteron reseptörü (PR) pozitif tümörler de endokrin tedaviye yanıt gösterebilse de, PR'nin prediktif değeri büyük ölçüde ER durumuna bağımlıdır ve ER bilindiğinde PR bağımsız bir prediktif faktör olarak değerlendirilmez. ER-pozitif meme kanserli hastalarda tamoksifen, 15 yıllık takip süresince nüks riskini %39 oranında azaltırken, mortaliteyi %30 oranında düşürmüştür. Buna karşılık, ER-negatif meme kanserli hastalarda tamoksifenin nüks veya sağkalım oranları üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2011).

2.9.2 HER-2 Ekspresyonu

HER-2/neu onkogeni, erbB-benzeri onkogen ailesinin bir üyesidir ve insan meme kanseri hücrelerinde amplifikasyona uğradığı bilinmektedir. HER-2/neu amplifikasyonu, genel sağkalım ve nüks süresi için önemli bir prognostik göstergedir ve diğer prognostik faktörler düzeltildiğinde bile bu önemini korur. Özellikle lenf nodu pozitif hastalarda, hormon reseptör durumu gibi mevcut prognostik faktörlerden daha yüksek öngörü gücüne sahiptir. Bu bulgular, HER-2/neu geninin meme kanserinin biyolojik davranışı ve patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (Slamon et al., 1987).

2.9.3 Yaş

Meme kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta ve mortalite çoğunlukla 65 yaş üstü kadınlarda gözlenmektedir. Yaşlı hastalarda östrojen reseptörü (ER) ve

progesteron reseptörü (PR) pozitif, HER2-negatif tümörler daha sık olup, olumlu prognoz ve klinik sonuçlarla ilişkilidir. Buna karşılık, genç hastalarda üçlü negatif ve HER2-pozitif tümörler, tanıdan sonraki beş yıl içinde yüksek nüks riski, daha düşük sağkalım oranları ve olumsuz prognostik ile prediktif tümör belirteçlerinin yüksek prevalansı ile ilişkilidir (Kolečková et al., 2017).

2.9.4 Sigara

Sigara kullanımı, çeşitli kanser türlerinde mortaliteyi artırmaktadır. Tanı öncesi sigara kullanımı, meme kanserine bağlı ölüm riskini artırırken, tanı sonrası sigara kullanımına dair bilgiler sınırlıdır (Passarelli et al., 2016). Meme kanseri tanısı sonrası sigara içimi, genel sağkalımı olumsuz etkilerken, meme kanserine özgü sağkalım üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Sigara, düşük sosyoekonomik durum, fiziksel aktivite eksikliği ve komorbiditeler gibi meme kanserli hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkili faktörlerle bağlantılıdır. Komorbiditeler, sigara içen veya içmiş olan hastalarda, sigara ile ilişkili hastalıklardan kaynaklanan artan mortalite riski ve daha az agresif kanser tedavisi uygulanması nedeniyle ciddi bir yaşam tehdidi oluşturur (Braithwaite et al., 2012).

2.9.5 Hastalık evresi

Hastalığın evresi ilerledikçe prognoz olumsuz yönde etkilenmektedir. Anatomik evreleme temel alındığında, beş yıllık sağkalım oranları evre I için %98–100, evre II için %85–98, evre III için ise yaklaşık %70–95 aralığında bildirilmektedir (Giuliano et al., 2018).

2.9.6 Tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu

Meme kanserinde tümör boyutu, tümörün biyolojik davranışını öngörmede en güçlü belirleyicilerden biridir. Çapı 1,0 cm’den küçük tümörlere sahip hastalarda lenf nodu metastazı oranı %10–20 arasında değişmektedir. Buna karşılık, lenf nodu tutulumu olmayan ve tümör boyutu 1,0 cm’nin altında olan hastalarda on yıllık hastalıksız sağkalım oranı yaklaşık %90’dır (Fitzgibbons et al., 2000).

Meme kanserinde aksiller lenf nodu durumu, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından en önemli öngördürücü faktörlerden biri olarak defalarca ortaya konmuştur. Lenf nodu tutulumu olmayan hastaların yalnızca %20–30’unda on yıl içinde nüks görülürken, aksiller lenf nodu pozitif hastalarda bu oran yaklaşık %70’e ulaşmaktadır. Ayrıca, tutulum gösteren lenf nodu sayısı da prognostik açıdan

önemlidir; dört veya daha fazla lenf nodu etkilenmiş olan olguların prognozu, dörtten az tutulumu bulunanlara kıyasla daha olumsuzdur (Fitzgibbons et al., 2000).

2.9.7 Tümör histolojik tipi

Meme kanserinde en sık görülen histolojik alt tip duktal karsinom olup tüm olguların yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Bunu yaklaşık %10 oranıyla lobüler karsinom izlemektedir. Erken dönem çalışmalarda, invaziv lobüler karsinom ile invaziv duktal karsinomların benzer prognoza sahip olduğu bildirilmişken, daha sonraki araştırmalar lobüler karsinomlu olgularda klinik sonuçların daha avantajlı olabileceğini göstermiştir. İnvaziv meme karsinomunun diğer histolojik alt tiplerinden tübüler, enkapsüle papiller, müsinöz, medüller ve adenoid kistik karsinomlar genellikle daha iyi prognozla ilişkilendirilirken; mikropapiller ve metaplastik karsinomlar daha olumsuz bir klinik seyir göstermektedir (C. I. Li et al., 2003).

2.9.8 Vasküler invazyon

Vasküler invazyonun genel sağkalım ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, klinik uygulamada en önemli rolünün lokal nüksün öngörülmesinde olduğu görülmektedir. Vasküler invazyon, meme koruyucu cerrahi sonrasında lokal nüks için güçlü bir belirteçtir; ayrıca mastektomi sonrası flep nüksü riskinin artışıyla da ilişkilidir (Elston et al., 1999).

2.9.9 Ki-67 indeksi

Meme kanserinde Ki-67 ekspresyonu, tümör hücre proliferasyonu ile yakın ilişki göstermekte olup, hastalığın prognozu ve tedavi sonuçlarının öngörülmesinde önemli bir biyolojik belirteçtir. Bazı olgularda Ki-67 düzeylerinin değerlendirilmesi, tedaviye yönelik klinik kararların şekillendirilmesine katkı sağlamaktadır. Bu nedenle, günümüzde Ki-67'nin rutin olarak patolojik tümör analizlerinde incelenmesi yaygın bir uygulama haline gelmiştir (Davey et al., 2021).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Uzmanlık tez çalışması olarak yürütülen bu araştırma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30.06.2025 tarihinde 2025/264 karar numarası ile onaylanmıştır.

3.1 Araştırmanın Modeli

Bu araştırma retrospektif çalışma modelinde planlanmış olup, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zamanı

Bu araştırma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine 2015 ve 2025 yılları arasında başvuran neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalar üzerinde yapılmıştır.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırma evrenini Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine 2015 ve 2025 yılları arasında başvuran hastalar oluşturmaktadır. Araştırma Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvurup neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalar ile çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan hastalar ile yapılmıştır.

3.4 Çalışmaya Dâhil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

3.4.1 Dahil Edilme Kriterleri

1. Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 2015 ile 2025 yılları arasında başvurmak
2. Meme kanseri olup Neoadjuvan Kemoterapi almak
3. 18 yaş üzeri olmak
4. Kadın olmak

3.4.2 Hariç Tutulma Kriterleri

1. Erkek cinsiyet
2. 18 yaşından küçük olmak

3.5 Veri Toplama Yöntemi ve Araçları

Veri toplama, hastaların retrospektif olarak patoloji verileri, radyoloji verileri, sosyodemografik bilgileri araştırılarak yapılmıştır.

3.5.1 Demografik, Radyolojik ve Patolojik Veriler

Hastaların yaş, meslek, medeni hal, çocuk sayısı, ek hastalıklar, aile öyküsü, sigara kullanma öyküsü, alkol kullanma öyküsü, neoadjuvan kemoterapiye yanıt durumu, radyoloji verileri ve patoloji verileri poliklinik dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından incelenerek kaydedildi.

3.6 Çalışma Tasarımı

Çalışmamız, neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarında patolojik tam yanıtı etki eden komorbiditelerin, demografik özelliklerin ve patolojik verilerin incelenmesi için yapılmıştır. Hastaların patolojik tam yanıtı olan (pCR pozitif) ve olmayan (pCR negatif) olarak iki ana gruba ayırarak diğer hasta özelliklerinin bu yanıtı etkisini belirlemeyi amaçladık.

3.7 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerde ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher Exc. Test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi değişkenler parametrik dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 87 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen olguların moleküler özellikleri incelendiğinde, östrojen reseptörünün (ER) %66,7'sinde (n=58) pozitif, %33,3'ünde (n=29) ise negatif olduğu saptandı. Progesteron reseptörü (PR) açısından değerlendirildiğinde, olguların %52,9'u (n=46) pozitif, %47,1'i (n=41) ise negatifti. HER2/CERB-B2 immünohistokimyasal değerlendirmesinde; olguların %46,0'ı (n=40) 0 skor, %9,2'si (n=8) 1+ skor, %9,1'i (n=9) 2+ negatif, %5,7'si (n=5) 2+ pozitif ve %29,9'u (n=26) 3+ skor olarak raporlandı. Bu skorların pozitif/negatif sınıflandırması yapıldığında ise HER2/CERB-B2 pozitifliği %35,6 (n=31), negatifliği ise %64,4 (n=56) olarak belirlendi. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1 Moleküler Verilerin Dağılımı

		n	%
ER	Negatif	29	33,3
	Pozitif	58	66,7
PR	Negatif	41	47,1
	Pozitif	46	52,9
HER-2 (CERB-B2)	0	40	46,0
	1	8	9,2
	2 (Fish Negatif)	9	9,1
	2 (Fish Pozitif)	5	5,7
	3	26	29,9
HER-2 (CERB-B2)	Negatif	56	64,4
	Pozitif	31	35,6

Çalışmaya dâhil edilen hastaların mesleki dağılımları incelendiğinde, olguların büyük çoğunluğunu ev hanımları oluşturmaktadır (%66,7; n=58). Ev hanımlarını, daha düşük oranlarda olmak üzere öğretmenler (%10,3; n=9) ve işçiler (%5,7; n=5) takip etmektedir. Aşçı, çiftçi, diş hekimi, gıda sektörü çalışanı, hemşire, kâtip, kimyager, KYK personeli, memur, muhasebeci, otomotiv teknolojü, pazarcı, sigortacı, tekstil çalışanı ve temizlik personeli gibi diğer meslek gruplarının her biri çalışmada %1,1 oranında (n=1) temsil edilmiştir. Bu dağılım, çalışmanın örneklemini ağırlıklı olarak aktif bir iş kolunda çalışmayan veya ev içi sorumlulukları bulunan bireylerin oluşturduğunu göstermekte olup, mesleklerin

fiziksel aktivite düzeyi, sosyoekonomik durum ve sağlık hizmetlerine erişim gibi değişkenlerle ilişkilendirilmesi açısından önem taşımaktadır. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2 Hastaların Meslek Dağılımı

	n	%
Aşçı	1	1,1
Çiftçi	1	1,1
Diş hekimi	1	1,1
Ev hanımı	58	66,7
Gıda sektör çalışanı	1	1,1
Hemşire	1	1,1
İşçi	5	5,7
Katip	1	1,1
Kimyager	1	1,1
Kyk personeli	1	1,1
Memur	1	1,1
Muhasebeci	1	1,1
Otomotiv teknoloğu	1	1,1
Öğretmen	9	10,3
Pazarcı	1	1,1
Sigortacı	1	1,1
Tekstil	1	1,1
Temizlik personeli	1	1,1

Eşlik eden kronik hastalık varlığı açısından bakıldığında, olguların %60,9'unda (n=53) kronik hastalık bulunmazken, %39,1'inde (n=34) en az bir kronik hastalık mevcuttur. Çalışmaya dâhil edilen bireylerin kronik hastalık profilleri incelendiğinde, en sık görülen komorbiditenin hipertansiyon olduğu belirlenmiştir (%16,1; n=14). Hipotirodi ise kronik hastalıklar arasında ikinci sırada yer almakta olup %5,7 (n=5) oranında saptanmıştır. Diyabetes mellitus (DM) tek başına %2,3 (n=2) oranında görülürken, DM'nin hipertansiyon veya koroner arter hastalığı ile birlikte ortaya çıktığı kombinasyonlar da mevcuttur (HT+DM: %3,4; n=3; DM+KAH: %1,1; n=1). Bunun yanı sıra astım, epilepsi, hiperlipidemi (HL), atriyal fibrilasyon (AF), multipl skleroz (MS) ve psöriyazis gibi diğer kronik hastalıklar her biri %1,1 (n=1) oranı ile temsil edilmiştir. Bazı hastalarda ise birden fazla kronik hastalığın birlikte bulunduğu daha karmaşık komorbidite paternleri dikkat çekmektedir (örneğin HT+DM+HL+KAH, HT+HL+epilepsi). Bu dağılım, çalışmanın klinik örnekleminde kardiyometabolik risk faktörlerinin ağırlıkta olduğunu göstermekte ve eşlik eden hastalıkların tedavi planlaması, komplikasyon

riski ve prognoz üzerinde önemli etkiler taşıyabileceğine işaret etmektedir. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3 Hastaların Kronik Hastalık Dağılımı

	n	%
Astım	1	1,1
Diyabetes Mellitus (DM)	2	2,3
Diyabetes Mellitus (DM), Koroner Arter Hastalığı (KAH)	1	1,1
Epilepsi	1	1,1
Hipotiroidi	5	5,7
Hiperlipidemi (HL)	1	1,1
Hipertansiyon (HT)	14	16,1
HT, Atriyel Fibrilasyon (AF)	1	1,1
HT, DM	3	3,4
HT, DM, HL, KAH	1	1,1
HT, Hipotiroidi	1	1,1
HT, HL, Epilepsi	1	1,1
HT, Multiple skleroz (MS)	1	1,1
Psöriyazis	1	1,1
Kronik hastalık yok	53	60,9

Çalışmaya dâhil edilen hastaların soygeçmiş kayıtları incelendiğinde, aile bireylerinde çeşitli malignitelerin farklı oranlarda görüldüğü belirlenmiştir. Soygeçmiş sorgulamasında ise hastaların %54,0'ında (n=47) ailede malignite öyküsü saptanmazken, %46,0'ında (n=40) soygeçmişte herhangi bir kanser öyküsü bulunduğu belirlenmiştir. En sık rastlanan aile öyküsü anne meme kanseri olup olguların %5,7'sinde (n=5) yer almaktadır. Bunu, baba akciğer kanseri (%3,4; n=3), hala meme kanseri (%3,4; n=3) ve baba mide kanseri (%3,4; n=3) izlemektedir. Anne tarafında endometrium, kolon ve mide kanserine ait öyküler %2,3 (n=2) oranında görülürken, kardeş meme kanseri, teyze meme kanseri, dayı akciğer kanseri ve baba pankreas kanseri gibi diğer ailevi maligniteler de yine %2,3 (n=2) oranında raporlanmıştır. Daha nadir olarak akciğer kanseri, prostat kanseri, melanom, serviks kanseri, lösemi, larenks kanseri ve pankreas kanseri gibi çeşitli maligniteler farklı dereceli akrabalarda her biri %1,1 (n=1) düzeyinde saptanmıştır. Bu veriler, hastaların ailelerinde özellikle meme ve gastrointestinal sistem malignitelerinin belirgin bir yer tuttuğunu, bunun da genetik yatkınlık ve ailevi risk faktörlerinin değerlendirilmesi açısından klinik önem taşıdığını göstermektedir. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4 Hastaların Soygeçmiş Özelliklerinin Dağılımı

	n	%
Abisinde akciğer kanseri	1	1,1
Abisinde prostat kanseri	1	1,1
Ablasında malign melanom	1	1,1
Ablasında serviks kanseri	1	1,1
Annesinde endometrium kanseri	2	2,3
Annesinde kolon kanseri	2	2,3
Annesinde lösemi	1	1,1
Annesinde meme kanseri	5	5,7
Annesinde mide kanseri	2	2,3
Anneannesinde meme kanseri	1	1,1
Babasında akciğer kanseri	3	3,4
Babasında larenks kanseri	1	1,1
Babasında lösemi	1	1,1
Babasında mide kanseri	3	3,4
Babasında pankreas kanseri	2	2,3
Dayısında akciğer kanseri	2	2,3
Dayısında mide kanseri	1	1,1
Halasında meme kanseri	3	3,4
Halasında meme kanseri ve abisinde akciğer kanseri	1	1,1
Halasında pankreas kanseri	1	1,1
Kardeşinde meme kanseri	2	2,3
Kuzeninde meme kanseri	1	1,1
Teyzesinde meme kanseri	2	2,3
Ailede malignite öyküsü olmayan toplam hasta sayısı	47	54

Soygeçmiş verileri yalnızca ailede meme kanseri öyküsü bulunan olgular açısından yeniden değerlendirildiğinde, toplam 40 aile bireyi içinde 15'inde meme kanseri öyküsü bulunduğu ve bunun %37,5'lik bir orana karşılık geldiği belirlenmiştir. Ailevi meme kanseri öyküsü en sık anne (n=5) grubunda görülmüş olup, bunu hala (n=4; biri kombine satırda olmak üzere), kardeş (n=2), teyze (n=2), anneanne (n=1) ve kuzen (n=1) izlemektedir. Bu dağılım, özellikle birinci ve ikinci derece kadın akrabalarda meme kanseri öyküsünün belirgin bir ağırlığa sahip olduğunu göstermektedir. Elde edilen oranlar, çalışmaya dâhil edilen hastaların önemli bir bölümünün aile içi meme kanseri açısından anlamlı düzeyde risk altında olabileceğini ve bu nedenle ailevi yatkınlık değerlendirmesinin klinik açıdan dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5 Soygeçmişinde Meme Kanseri Öyküsü Olanlar

Ailede kanser öyküsü olanlar;	n	%
Ailede MEME kanseri öyküsü olanlar	15	37,5
Ailede meme kanseri dışında malignite öyküsü olanlar	25	62,5

Çalışmaya dâhil edilen hastaların sigara ve alkol kullanım durumları incelendiğinde, olguların %69,0'ının (n=60) sigara kullanmadığı, %31,0'ının (n=27) ise sigara içtiği belirlenmiştir. Alkol kullanımı açısından değerlendirildiğinde ise hastaların çok büyük çoğunluğunun alkol kullanmadığı (%98,9; n=86), yalnızca %1,1'inde (n=1) alkol kullanım öyküsü bulunduğu saptanmıştır. Menopoz durumu incelendiğinde, olguların %51,7'sinin (n=45) postmenopozal, %48,3'ünün (n=42) ise premenopozal dönemde olduğu görülmüştür. Medenî durum dağılımı değerlendirildiğinde, hastaların %85,1'inin (n=74) evli, %9,2'sinin (n=8) bekar ve %5,7'sinin (n=5) dul olduğu saptanmıştır. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6 Hastaların demografik Verileri

		n	%
Sigara	Yok	60	69,0
	Var	27	31,0
Alkol	Yok	86	98,9
	Var	1	1,1
Menapoz	Postmenapozal	45	51,7
	premenapozal	42	48,3
Medeni durum	Bekar	8	9,2
	Evli	74	85,1
	Dul	5	5,7

Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi uygulanan toplam 87 hastanın tedavi protokolleri incelendiğinde, olguların büyük çoğunluğunun antrasiklin ve taksan temelli standart rejimler aldığı görülmüştür. En sık tercih edilen tedavi şeması Adriamisin-Siklofosfamid (AC)-Paklitaksel olup, bu rejim 46 hastada uygulanmıştır. Bunu, HER2 pozitif tümörlere yönelik kombine biyolojik tedaviyi içeren AC- Dosetaksel-Trastuzumab-pertuzumab (THP) protokolü (12 hasta) ve doz yoğun taksan uygulamasını içeren AC-Dosetaksel (Dose-Dense) rejimi (5 hasta) takip etmektedir. Yalnızca antrasiklin bazlı AC tedavisi ise 4 hastada uygulanmıştır. HER2 pozitif hastalarda kullanılan diğer rejimler arasında THP protokolü (4 hasta) ve Dosetaksel-Karboplatin-Trastuzumab (TCH) şeması (4

hasta) dikkat çekmektedir. Daha kompleks HER2 hedefli tedavilerden Dosetaksel-Karboplatin-Trastuzumab-Pertuzumab (TCHP) (2 hasta), trastuzumab-karboplatin-paklitaksel (1 hasta) ve trastuzumab-karboplatin-dosetaksel (1 hasta) daha sınırlı sayıda hastada tercih edilmiştir. Paklitaksel ve trastuzumab kombinasyonunu içeren AC-paklitaksel-trastuzumab rejimi 3 hastada kullanılmıştır. Daha nadir uygulanan diğer rejimler arasında AC-paklitaksel-trastuzumab, AC-karboplatin-paklitaksel (1 hasta), AC-pembrolizumab (1 hasta), hormonal tedaviler olan letrozol (1 hasta) ve arimidex (1 hasta) yer almaktadır. Bu dağılım, çalışmamızdaki hasta grubunda klasik antrasiklin/taksan temelli protokollerin ağırlıklı olarak tercih edildiğini; HER2 pozitif alt tiplerde ise trastuzumab ve pertuzumab içeren hedefe yönelik tedavi rejimlerinin daha sınırlı fakat biyolojik özelliklere uygun biçimde kullanıldığını göstermektedir. HER2 pozitif tümörlerde kullanılan diğer standart rejimlerden TCH protokolü 4 hastada tercih edilirken, immünoterapi içeren AC-pembrolizumab rejimi 1 hastaya, AC-karbo-paklitaksel, AC-dosetaksel-trastuzumab, THP, letrozol ve arimidex gibi daha özel ya da hedefe yönelik tedaviler ise toplamda birer hastaya uygulanmıştır. Bu dağılım, çalışma grubunun çoğunluğunda klasik antrasiklin/taksan temelli protokollerin tercih edildiğini; HER2 pozitif ve immünoterapi endikasyonlu alt gruplarda ise biyolojik özelliklere göre daha spesifik tedavi rejimlerinin kullanıldığını göstermektedir. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7 Neoadjuvan Tedavi Rejimleri ve Hasta Sayıları

Neoadjuvan Tedavi Rejimi	Hasta Sayısı (n)
Adriamisin-Siklofosfamid (AC)-Paklitaksel	46
Adriamisin-Siklofosfamid (AC)- Dosetaksel-Trastuzumab-pertuzumab (THP)	12
Adriamisin-Siklofosfamid (AC)-Dosetaksel (Dose-Dense)	5
Adriamisin-Siklofosfamid	4
Dosetaksel-Trastuzumab-pertuzumab (THP)	4
Dosetaksel-Karboplatin-Trastuzumab (TCH)	4
Adriamisin-Siklofosfamid (AC)-Paklitaksel-Trastuzumab	3
Dosetaksel-Karboplatin-Trastuzumab-Pertuzumab (TCHP)	2
Trastuzumab-Karboplatin-Paklitaksel	1
Trastuzumab-Karboplatin-Dosetaksel	1
Adriamisin-Siklofosfamid (AC)-Pembrolizumab	1
Adriamisin-Siklofosfamid (AC)-Karboplatin-Paklitaksel	1
Arimidex	1
Letrozol	1
Adriamisin-Siklofosfamid (AC)-Dosetaksel-Trastuzumab	1

Çalışmaya dâhil edilen 87 hastanın BRCA mutasyon durumları incelendiğinde, genetik test sonucu mevcut olan olguların sınırlı sayıda olduğu görülmüştür. Hastaların 5'inde BRCA mutasyonu saptanmış, 10 hastada mutasyon bulunmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, hasta grubunun büyük çoğunluğunu oluşturan 72 kişide BRCA mutasyon durumu bilinmemektedir. Bu dağılım, çalışmamızdaki olguların önemli bir kısmında genetik test yapılmamış ya da sonuçlara ulaşılamamış olduğunu göstermektedir. BRCA mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasındaki klinik ve patolojik karakteristiklerin karşılaştırılması, test edilen birey sayısının sınırlı olması nedeniyle yorum gücü kısıtlıdır. Mevcut veriler, hasta popülasyonunda genetik taramanın sınırlı ölçüde uygulandığını ortaya koymaktadır, bunun nedeni 2015-2025 yılları arasında çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların Tıbbi Genetik polikliniğine ulaşımının zorluğundan kaynaklanmaktadır; hastanemizde bu yılların uzun bir kısmında Tıbbi Genetik polikliniği bulunmamakta veya kısıtlılıklardan ötürü aktif çalışmamaktaydı. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8 Çalışmaya dahil edilen hastaların BRCA mutasyonları

	Hasta sayısı (n)
BRCA mutasyonu var	5
BRCA mutasyonu yok	10
BRCA bilinmiyor	72

Çalışmaya dâhil edilen hastaların neoadjuvan tedavi sonrası patolojik yanıt durumları incelendiğinde, olguların büyük çoğunluğunda patolojik tam yanıtın sağlanamadığı görülmüştür. Patolojik tam yanıtın (pCR) elde edilmediği grup (pCR=0), tüm hastaların %70,1'ini (n=61) oluştururken; pCR'nin sağlandığı grup (pCR=1) hastaların %29,9'unu (n=26) meydana getirmiştir. Bu bulgular, çalışmaya alınan örnekleme neoadjuvan kemoterapi sonrasında tam tümör regresyonunun yaklaşık üçte bir oranında elde edilebildiğini göstermektedir. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9 Hastaların pCR(patolojik tam yanıt) durumları

PCR(Patolojik Tam Yanıt)	n	%
YOK	61	70,1
VAR	26	29,9

4.1 pCR ye göre dağılım

Patolojik tam yanıt durumuna göre hastaların demografik ve klinik sonuçları değerlendirildi. Yaş, çocuk sayısı, ki-67% ve tm boyutu açısından istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmamıştır.

Sigara, alkol kullanımı, menapoz durumu gibi demografik değişkenlerin PCR sonucunu istatistik olarak anlamlı etkilemedi saptanmıştır.

Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt durumuna göre hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında, pCR elde edilmeyen grupta yaşın medyan 48 (28–78) olduğu, pCR elde edilen grupta ise yaşın medyan 49 (32–77) olduğu görülmüş; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,676$). Çocuk sayısı açısından gruplar benzer olup, pCR olmayan hastalarda medyan çocuk sayısı 2 (0–6), pCR olan hastalarda ise 2 (0–4) olarak belirlenmiş ve fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,223$). Proliferasyon belirteci olan Ki-67 düzeyleri pCR olmayan hastalarda medyan %20 (2–80), pCR elde edilen hastalarda ise medyan %30 (0–90) şeklinde olup iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,166$). Tümör boyutu değerlendirildiğinde, pCR olmayan grupta medyan tümör boyutu 26 mm (7–73), pCR olan grupta ise 24 mm (0–58) olarak saptanmış; bu değişken açısından da istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir ($p=0,213$). (**Tablo 4.10**)

Tablo 4.10 Hastaların yaşı, çocuk sayısı, Ki-67 yüzdesi ve Tümör boyutuna göre pCR

	PCR Yok	PCR Var	
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	p
YAŞ	48(28-78)	49(32-77)	0,676
ÇOCUK SAYISI	2(0-6)	2(0-4)	0,223
Kİ-67	20(2-80)	30(0-90)	0,166
TÜMÖR BOYUTU	26(7-73)	24(0-58)	0,213

Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt durumuna göre hastaların yaşam tarzı ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında, sigara kullanım oranlarının pCR olmayan grupta %29,5 (n=18), pCR elde edilen grupta ise %34,6 (n=9) olduğu görülmüş; gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,624$). Alkol kullanımının oldukça düşük olduğu gözlenmiş olup, pCR olmayan grupta alkol kullanımı %0, pCR elde edilen grupta ise %3,8 (n=1) oranında bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir ($p=0,299$). Menopoz durumu

açısından değerlendirildiğinde, pCR olmayan hastaların %54,1'i (n=33) postmenopozal iken pCR elde edilen grupta bu oran %46,2 (n=12) olup her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,640). Medenî durum pCR ile ilişkili görünmemekte olup pCR olmayan grupta hastaların %88,5'i (n=54) evli iken pCR ulaşan grupta bu oran %76,9 (n=20)'dur (p=0,195). Kronik hastalık varlığı pCR olmayan grupta %36,1 (n=22) ve pCR olan grupta %46,2 (n=12) olup anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p=0,473). Benzer şekilde, soygeçmişte kanser öyküsü pCR olmayan grupta %42,6 (n=26), pCR elde edilen grupta ise %53,8 (n=14) oranında bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir (p=0,358). (**Tablo 4.11**)

Tablo 4.11 Hastaların göre sigara alkol kullanımı, menapoz, medeni hal, kronik hastalık ve soygeçmişine göre pCR

		PCR Yok		PCR Var		p
		n	%	n	%	
Sigara	Yok	43	70,5	17	65,4	0,624
	Var	18	29,5	9	34,6	
Alkol	Yok	61	100,0	25	96,2	0,299
	Var	0	0,0	1	3,8	
Menapoz	Postmenapozal	33	54,1	12	46,2	0,640
	Premenapozal	28	45,9	14	53,8	
Medeni durum	Bekar- Dul	7	11,5	6	23,1	0,195
	Evli	54	88,5	20	76,9	
Kr. Hastalık	Yok	39	63,9	14	53,8	0,473
	Var	22	36,1	12	46,2	
Soy Geçmiş	Yok	35	57,4	12	46,2	0,358
	Var	26	42,6	14	53,8	

Patolojik tam yanıt durumuna göre ER ve PR sonuçlarının istatistik olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Tam yanıt olanların % 46.2 si ER pozitif iken patolojik tam yanıt olmayan hastaların % 75.4'ünün ER pozitif olduğu saptanmıştır; bu fark istatistik olarak da anlamlıdır.

Patolojik tam yanıt olanların % 34.6 si PR pozitif iken patolojik tam yanıt olmayan hastaların % 60.7'inin PR pozitif olduğu saptanmıştır; bu fark istatistik olarak da anlamlıdır. CERB-B2 durumu ile PCR arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmıştır; ancak patolojik tam yanıtı olan hastaların CERB-B2 pozitifliklerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt durumuna göre hormon reseptörleri ve CERB-B2 durumu analiz edildiğinde, pCR elde edilmeyen grupta ER pozitifliği %75,4 (n=46) iken, pCR elde edilen grupta bu oran %46,2 (n=12) olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (p=0,013). PR açısından değerlendirildiğinde, pCR olmayan hastaların %60,7'si (n=37) PR pozitif iken, pCR elde edilen hastalarda PR pozitifliği %34,6 (n=9) olup bu fark da anlamlıdır (p=0,035). HER2 (CERB-B2) durumunda ise pCR olmayan grupta HER2 negatifliği %72,1 (n=44), pCR grubunda ise %50,0 (n=13) olarak bulunmuş; CERB-B2 pozitifliği pCR grubunda %50,0, pCR olmayan grupta %27,9 oranındadır. CERB-B2 durumundaki bu fark anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel sınırdadır bulunmuştur (p=0,054). Bu veriler, özellikle ER ve PR pozitifliğinin pCR elde edilme olasılığını azaltabileceğini; buna karşılık CERB-B2 pozitifliğinin pCR ile daha yüksek oranda ilişkili olabileceğini göstermektedir. (Tablo 4.12)

Tablo 4.12 Hastaların Hormon Reseptörlerine(ER, PR, CERB-B2) Göre pCR

		PCR Yok		PCR Var		p
		n	%	n	%	
ER	Negatif	15	24,6	14	53,8	0,013
	Pozitif	46	75,4	12	46,2	
PR	Negatif	24	39,3	17	65,4	0,035
	Pozitif	37	60,7	9	34,6	
CERB-B2	Negatif	44	72,1	13	50,0	0,054
	Pozitif	17	27,9	13	50,0	

Çalışmamızda triple negatif meme kanseri (TNBC) olan hastaların neoadjuvan tedaviye yanıt durumları incelendiğinde, toplam 15 hastalık bu alt grupta patolojik tam yanıt oranlarının görece düşük olduğu görülmüştür. TNBC hastalarının %73,3'ünde (n=11) patolojik tam yanıt elde edilememişken, yalnızca %26,7'sinde (n=4) pCR sağlanmıştır. Bu dağılım, triple negatif alt tipin agresif biyolojik davranışına rağmen neoadjuvan tedaviye yanıt heterojenliğini yansıtmaktadır. Ayrıca elde edilen pCR oranı, literatürde TNBC için bildirilen geniş yanıt aralığının (genellikle %30–50) alt sınırlarına yakın olup, örneklem büyüklüğünün sınırlı oluşu bu varyasyonu etkileyebilecek bir unsur olarak değerlendirilebilir. (Tablo 4.13)

Tablo 4.13 Triple Negatif Meme kanseri hastalarının PCR yanıt oranları

	Hasta sayısı (n)	PCR Yok		PCR Var	
		n	%	n	%
Triple Negatif Meme Kanseri	15	11	73,3	4	26,7

Meme kanseri alt tiplerine göre patolojik tam yanıt (pCR) oranları değerlendirildiğinde, Luminal A/B (ER ve/veya PR pozitif) grupta pCR oranı %15 olup düşük düzeyde yanıt gözlenmiştir. HER2 pozitif tümörlerde pCR oranı %50 olarak saptanmış ve bu alt tipte belirgin şekilde yüksek yanıt elde edilmiştir. Triple negatif meme kanseri (TNBC) grubunda ise pCR oranı %45 olup yüksek yanıt düzeyi dikkat çekmiştir. Bu bulgular, HER2 pozitif ve TNBC alt tiplerinde neoadjuvan kemoterapiye yanıtın daha yüksek olduğunu, Luminal alt tiplerde ise belirgin derecede daha düşük pCR oranları bulunduğunu göstermektedir. **(Tablo 4.14)**

Tablo 4.14 Patolojik tam yanıtının (pCR) moleküler alt tiplere göre dağılımı

	PATOLOJİK TAM YANIT (pCR)%
Luminal A/B (ER+, PR+)	%15 (Düşük)
HER2 Pozitif (Tüm)	%50 (Yüksek)
Triple Negatif (TNBC)	%45 (Yüksek)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki pCR pozitif ve negatif hastaların karşılaştırmalı değerlendirmesi sonucu elde ettiğimiz veriler, özellikle ER/PR pozitif tümörlerde pCR'nin biyolojik olarak beklenen daha düşük oranda gerçekleştiğini, HER2 pozitif alt tiplerde ise pCR'nin daha yüksek olasılıkla gözlemlendiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra yaş, çocuk sayısı, Ki-67 yüzdesi, tümör boyutu, sigara-alkol kullanımı ek hastalıklar ve menopoz durumu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda östrojen reseptörü (ER) pozitifliği olguların %66,7'sinde saptanmış olup, bu oran invaziv meme kanserinde ER pozitiflik oranının genellikle %70–80 civarında bildirildiği geniş serilerle uyumludur. Dunnwald ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmalarında 155.175 invaziv meme kanseri hastasının 118.349'unun (%76) ER pozitif olduğu bildirilmiştir (Dunnwald et al., 2007). Eskandari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 245 hastanın 184'ü (%75,1) ER pozitif (Eskandari et al., 2023) Progesteron reseptörü (PR) pozitifliği ise olgularımızın %52,9'unda gözlenmiş olup, literatürde PR pozitiflik oranlarının çoğu seride %60–75 aralığında olduğu görülmüştür. Dunnwald ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmalarında 155.175 invaziv meme kanseri hastasının 103.359'unun (%66) PR pozitif olduğu bildirilmiştir (Dunnwald et al., 2007). Eskandari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 245 hastanın 163'ü (%66,5) PR pozitif (Eskandari et al., 2023). Çalışmamızdaki ER ve PR dağılımı, bu verilerle karşılaştırıldığında hormon reseptör pozitif meme kanserlerinin baskın olduğu, dolayısıyla endokrin tedavinin önemli bir tedavi bileşeni olarak öne çıktığı bir hasta grubunu yansıtmaktadır.

HER2/CERB-B2 immünohistokimyasal değerlendirmesinde olgularımızın pozitiflik oranı %35,6 olarak saptanmıştır, Mermut ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 262 meme kanseri hastasının 83 tanesi (%31,6) HER2 pozitif izlenirken 179 tanesi (%68,3) HER2 negatif izlendi (Mermut et al., 2021). Farklı merkezler arasındaki bu değişkenliğin; kullanılan immünohistokimya (İHK) ve in situ hibridizasyon (ISH) yöntemleri, uygulanan kesim değerleri, hasta popülasyonunun demografik ve biyolojik özellikleri ile ASCO/CAP rehber güncellemeleri sonrası yapılan yeniden sınıflandırmalar ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Farshid et al., 2020). Güncel rehberler, HER2 testinin tüm invaziv meme kanserlerinde

yapılmasını, İHK 2+ olguların ISH ile doğrulanmasını ve ayrıca HER2-low alt tipinin (İHK 1+ veya 2+/ISH negatif) yeni hedefe yönelik tedaviler açısından önem kazandığını vurgulamaktadır (Wolff et al., 2018). Çalışmamızda saptanan HER2 pozitiflik oranı, birçok seride bildirilen %15–30'luk aralığın hafif üzerinde olmakla birlikte, yüksek riskli alt tiplere (örneğin daha agresif veya ileri evre tümörlerin seçilmiş olması) ve örneklem büyüklüğüne bağlı olarak literatürle genel olarak uyumlu kabul edilebilir; bu durum aynı zamanda anti-HER2 hedefe yönelik tedavilerin hasta grubumuzda önemli bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların meslek durumları incelendiğinde, olguların büyük çoğunluğunun ev hanımı olduğu ve bunu daha düşük oranlarda öğretmen ve işçi gibi ücretli çalışan grupların izlediği görülmektedir; diğer mesleklere sahip hasta sayısı (aşçı, çiftçi, diş hekimi, hemşire, memur, muhasebeci, tekstil ve temizlik çalışanı vb.) oldukça az görülmüştür. Bu dağılım, Yıldız ve arkadaşlarının Türkiye’de yapmış olduğu %80,8’i aktif iş yaşamında olmayan, ev hanımı ya da çalışmayan kadınlardan oluşan çalışması ile benzerlik göstermiştir (Yıldız et al., 2014). Benzer biçimde, Yılmaz ve arkadaşlarının 415 meme kanseri tanısı almış kadın üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında hastaların 249’u (%60) ev hanımıydı (Yılmaz et al., 2010). Meslek ve eğitim düzeyinin, meme kanseri tanı aşaması, tedaviye erişim, tarama programlarına katılım ve prognoz üzerinde etkili olabileceği, yüksek sosyoekonomik statüye sahip ve eğitim düzeyi yüksek kadınlarda tarama ve erken tanı oranlarının daha yüksek olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Wang et al., 2012). Çalışmamızdaki yüksek ev hanımı oranı, bu bağlamda, hastalarımızın önemli bir bölümünün daha düşük sosyoekonomik ve eğitim düzeyine sahip olabileceğine, dolayısıyla tarama programlarına katılım, erken başvuru ve tedaviye erişim alanlarında kırılgan bir grubu temsil ettiğine işaret etmekte ve sonuçların yorumlanmasında sosyal belirleyicilerin mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların kronik hastalık profili incelendiğinde, en sık görülen komorbiditenin hipertansiyon olduğu, bunu diyabetes mellitusun takip ettiği görülmüştür, daha nadir olarak astım, epilepsi, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, multipl skleroz ve psöriyazis gibi komorbid durumlar genellikle tekil ya da çoklu kombinasyonlar hâlinde tabloya eşlik etmektedir. Bu bulgu, kanserli hastalarda ve özellikle meme kanseri popülasyonunda metabolik

komorbiditelerin dağılımını inceleyen çalışmalarda hipertansiyonun en sık, DM ve dislipideminin ise bunu takip eden kronik hastalıklar olarak bildirildiği sonuçlarla uyumludur; örneğin Anwar ve arkadaşları meme kanserli hastaların yaklaşık %43'ünde hipertansiyon, %28'inde dislipidemi ve %28 civarında diyabet veya glukoz intoleransı saptayarak kardiyometabolik komorbiditelerin önemli bir kısmının HT ekseninde kümелendiğini göstermiştir (Anwar et al., 2021). Benzer şekilde, kanser sağ kalanlarında kardiyometabolik komorbiditeleri değerlendiren geniş ölçekli çalışmalar, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabetin en sık görülen eşlik eden hastalıklar olduğunu ve bu durumların uzun dönem kardiyovasküler mortalite riskini artırdığını vurgulamaktadır (Zullig et al., 2022). Çalışmamızda saptanan hipertansiyon ve kardiyometabolik komorbidite yükü, bu literatür verileriyle birlikte değerlendirildiğinde, örneklemimizdeki hastaların önemli bir kısmının ek kardiyovasküler risk faktörleri taşıdığını ve bu nedenle tedavi planlamasında multidisipliner yaklaşımın (onkoloji-kardiyoloji-endokrinoloji iş birliği) kritik önem taşıdığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların soygeçmiş özellikleri incelendiğinde, en sık saptanan ailevi malignitenin annede meme kanseri olduğu ve bunu halada meme kanseri, kardeşinde meme kanseri, teyzede meme kanseri ve kuzende meme kanseri öykülerinin izlediği görülmektedir. Ailede meme kanseri öyküsü olan hastaların toplam yüzdesi %17 olarak görülmüştür. Bunun yanında akciğer, mide, pankreas, kolon ve endometrium kanserine ait aile öykülerinin farklı dereceli akrabalarda değişken oranlarda raporlanması, örneklemde meme kanserine ek olarak gastrointestinal ve solunum sistemi kanserlerinin de dikkat çekici bir ailevi kümelenme oluşturduğunu göstermektedir. Ailevi Meme Kanseri Ortak Çalışma Grubu'nun çalışmasında meme kanseri tanılı 58.209 kadın incelendi, 7.496'sının (%12,9) birinci derece akrabalarından en az birinde meme kanseri mevcut olduğu, %1 hastanın da iki veya daha fazla birinci derece akrabada meme kanseri mevcut olduğu verisine ulaşıldı ("Familial Breast Cancer: Collaborative Reanalysis of Individual Data from 52 Epidemiological Studies Including 58 209 Women with Breast Cancer and 101 986 Women without the Disease," 2001). Çalışmamızda birinci ve ikinci derece akrabalarda saptanan meme kanseri öyküsünün (anne, hala, teyze, kardeş, kuzen) belirgin bir oran göstermesi, bu hasta grubunda ailesel risk faktörlerinin dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Diğer malignitelere ilişkin soygeçmiş incelendiğinde, literatürde akciğer, gastrointestinal sistem ve pankreas kanseri öyküsünün de bireyin kanser riskini etkileyebileceği; özellikle pankreas, kolon ve mide kanserlerinin bazı herediter sendromlarla (Lynch sendromu, BRCA ilişkili sendrom, Peutz–Jeghers sendromu) ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Carla Oliveira et al., 2015; Llach et al., 2020). Çalışmamızdaki pankreas ve kolon kanseri aile öykülerinin de benzer biçimde düşük fakat klinik açıdan anlamlı oranlarda bulunması, herediter kansere yatkın sendromların değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, ailede çoklu kanser türlerinin birlikte görülmesi (ör. hala meme + abi akciğer, birden fazla akrabada mide kanseri vb.) bazı ailelerde genetik yatkınlığın yanı sıra ortak çevresel ve yaşam tarzı risk faktörlerinin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak soygeçmiş dağılımımız, literatürde tanımlanan ailevi risk örüntüleri ile uyumlu olup, bu hasta popülasyonunda ailesel riskin belirgin bir bileşen oluşturabileceğini, bu nedenle genetik danışmanlık ve uygun hastalarda genetik testin değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt oranı %29,9 olarak belirlenmiş olup, bu oran literatürde bildirilen geniş aralığın orta düzeylerinde yer almaktadır. Mermut ve arkadaşlarının 262 meme kanseri vakası ile yaptıkları çalışmalarında pCR hastalarının sayısı 74 (%28) ve pCR olmayan hastaların sayısı 188 (%72) idi (Mermut et al., 2021). pCR oranlarının; tümör alt tipine, uygulanan kemoterapi rejimine ve immünoterapi kullanımına bağlı olarak önemli ölçüde değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Örneğin, triple-negatif ve HER2 pozitif tümörlerde pCR oranlarının %40–70 düzeyine kadar çıkabildiği; buna karşın hormon reseptör pozitif/HER2 negatif (luminal) tümörlerde bu oranın genellikle %10–20 seviyelerinde kaldığı Cortazar ve arkadaşları tarafından yapılan geniş meta-analizde rapor edilmiştir (Cortazar et al., 2014). Bu çerçevede, örneklemimizde pCR oranının yaklaşık üçte bir düzeyinde kalması, tedavi yanıtında biyolojik alt tip dağılımının ve kullanılan rejimlerin belirleyici olabileceğini, ayrıca tedavi yaklaşımlarının bireyselleştirilmesinde tümör biyolojisinin dikkate alınmasının önemini göstermektedir.

Çalışmamızda sigara kullanım oranı %31 olup, Goldvaser ve arkadaşlarının 671 erken evre meme kanseri hastası ile yaptıkları çalışmalarında hastaların %28,2 si sigara içicisi veya sigara öyküsü olan kadınlardı (Goldvaser et al., 2017). Çalışmamızda alkol kullanımının son derece düşük olması, gerek toplumun

sosyokültürel yapısı gerekse kendi kendine bildirim dayalı veri toplanması nedeniyle alkol maruziyetinin olduğundan düşük bildirilmiş olabileceği ihtimalini de akla getirmektedir. Oysa geniş epidemiyolojik çalışmalar ve son dönemdeki derlemeler, düşük–orta düzeydeki alkol tüketiminin dahi meme kanseri riskini anlamlı olarak artırdığını, günde bir içki düzeyinde bile riskin %7–10 civarında yükseldiğini göstermektedir (Sohi et al., 2024).

Çalışmamızda menopoza durumuna göre dağılım incelendiğinde, olgularımızın postmenopozal ve premenopozal oranlarının birbirine oldukça yakın olduğu görülmektedir. Heer ve arkadaşlarının GLOBOCAN verilerine kullanarak yaptıkları çalışmalarında meme kanseri hastaların arasında premenopozal olanların oranı %31,5 iken postmenopozal olanların oranı %68,5 görüldü, çalışmamızdaki oransal farklılıkları özellikle gelişmekte olan ülkelerde Gelişmiş ülkelerde kıyasla daha genç yaşlarda meme kanseri görülebildiğini gösteren çalışmalarla uyumlu bir görünüm sergilemektedir (Heer et al., 2020).

Medenî durum açısından hastalarımızın büyük bölümünün evli olması, birçok kohortta meme kanserli kadınların çoğunlukla evli gruptan geldiğini bildiren verilerle paralellik göstermektedir fakat Martinez ve arkadaşlarının meme kanseri tanılı kadınların medeni durumu ile sağkalımı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında hastaların %57'si evliydi (Martínez et al., 2017).

Bu değerlendirmeler ile, sigara ve alkol kullanımı, menopoza durumu, medenî hâl, komorbidite varlığı ve ailevi kanser öyküsü birlikte değerlendirildiğinde, hastalarımızın hem yaşam tarzı hem de biyolojik ve sosyal belirleyiciler açısından heterojen ve çok boyutlu bir risk profiline sahip olduğu, tedavi planlamasında bu değişkenlerin bütüncül olarak dikkate alınmasının klinik açıdan önemli olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda patolojik tam yanıt (pCR) elde edilen ve edilmeyen hastalar demografik ve klinik özellikler yönünden karşılaştırıldığında, yaş, çocuk sayısı, Ki-67 düzeyi ve tümör boyutu açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bu bulgu, pCR ile ilişkili belirleyici faktörleri inceleyen çeşitli çalışmalarda sonuçlarla kısmen uyumludur. Verdial ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genç yaşın (<40) pCR'yi artırdığı bildirilse de (Verdial et al., 2022) çoğu geniş seride yaşın bağımsız bir prediktör olmadığı belirtilmektedir. Tümör boyutunun pCR ile ilişkisi konusunda da literatür farklı sonuçlar bildirmekte; Cortazar ve arkadaşlarının yaptığı büyük bir meta-analizde tümör boyutunun pCR'yi olumsuz etkileyebileceği

öne sürülmüş olsa da (Cortazar et al., 2014) birçok çalışmada tümör boyutunun tedavi yanıtını tek başına belirlemediği gösterilmiştir. Çalışmamızda tümör boyutu bakımından anlamlı fark olmaması, tümör biyolojisi ve alt tip gibi daha güçlü belirleyicilerin pCR üzerinde daha etkili olabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmamızda pCR ile yaş, parite, Ki-67 ve tümör boyutu arasında anlamlı fark bulunmaması, pCR'nin daha çok tümörün biyolojik alt tipleri (HER2 pozitiflik, triple-negatif biyoloji), genomik profiller ve immünoterapi yanıtı gibi faktörlerle ilişkili olduğuna dair güncel literatürle uyumludur.

Çalışmamızda pCR elde edilen ve edilmeyen hastalar hormon reseptör durumu açısından karşılaştırıldığında, pCR elde edilen grupta ER ve PR pozitiflik oranlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgu, literatürde geniş şekilde ortaya konan bilgi ile uyumludur; hormon reseptör pozitif (özellikle luminal A ve luminal B) tümörlerin neoadjuvan tedaviye düşük yanıt verdiği, pCR oranlarının bu grupta genellikle %5–15 düzeyinde kaldığı çok sayıda çalışmada belirtilmiştir (Cortazar et al., 2014). Buna karşılık, Gianni ve arkadaşlarının yaptığı 5 yıllık Araştırma triple-negatif ve HER2 pozitif alt tiplerin pCR oranlarının belirgin olarak daha yüksek olduğu, HER2 pozitif hastalarda anti-HER2 tedavilerin eklenmesiyle pCR oranının artabileceğini gösterilmiştir (Gianni et al., 2016). Çalışmamızda HER2 pozitifliğinin pCR grubunda %50 oranında bulunması ve anlamlılığa yakın bir ilişki göstermesi, bu biyolojik farklılığın örneklemimizde de belirgin olduğunu göstermektedir. Ayrıca, ER/PR pozitifliğinin pCR oranlarını düşürmesinin, bu tümörlerin proliferasyon hızının daha düşük olması ve kemoterapiye duyarlılıklarının biyolojik olarak daha sınırlı olmasından kaynaklandığı modern moleküler sınıflandırmalar tarafından desteklenmektedir (Sørlie et al., 2006). Güncel rehberlerde de belirtildiği gibi Liobl ve arkadaşlarının 2014 te yaptığı araştırmada da hormon reseptör pozitif/HER2 negatif hastalarda pCR'nin prognostik öneminin sınırlı olduğunu; buna karşın HER2 pozitif ve triple-negatif alt tiplerde pCR'nin güçlü bir prognostik belirteç olduğunu vurgulanmaktadır (Loibl et al., 2014) .

Çalışmamızda triple negatif meme kanseri (TNBC) olan hastaların neoadjuvan kemoterapiye verdiği yanıt değerlendirildiğinde, pCR oranının %26,7 düzeyinde olduğu görülmüştür. Bu oran, TNBC'nin kemoterapiye duyarlı alt tiplerden biri olmasına rağmen, literatürde bildirilen geniş yanıt aralığının alt

sınırına yakın görünmektedir. Çeşitli meta-analizlerde TNBC’de pCR oranları genellikle %30–50 arasında bildirilmiştir, cortazar ve arkadaşlarının çalışmasında triple negatif meme kanseri hastalarının %33,6 sı patolojik tam yanıt almıştı (Cortazar et al., 2014). Bu farklılığın, çalışmamızdaki TNBC örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasına, kullanılan neoadjuvan protokollerin heterojenliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir. TNBC’de pCR’nin prognostik değeri oldukça yüksektir; pCR elde edilen hastalarda uzun dönem sağkalım sonuçlarının anlamlı şekilde iyileştiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (X. Li et al., 2019).

Çalışmamızda alt tiplere göre patolojik tam yanıt (pCR) oranlarının belirgin şekilde farklılaştığı görülmüştür. Luminal A/B (ER/PR pozitif) tümörlerde pCR oranının %15 düzeyinde kalması, bu alt tipte düşük kemoterapi duyarlılığına ilişkin literatürle uyumludur. Cortazar ve arkadaşlarının geniş CTNeoBC meta-analizinde Luminal A/B tümörlerde pCR oranı %7–15 arasında bildirilmiş ve pCR’nin sağkalım üzerine sınırlı etkisi olduğu belirtilmiştir (Cortazar et al., 2014). Buna karşın, çalışmamızda HER2 pozitif tümörlerde pCR oranının %50 olarak saptanması, anti-HER2 hedefe yönelik tedavilerin eklenmesiyle bu alt tipte yüksek yanıt oranlarının elde edildiğini gösteren büyük klinik çalışmalarla paraleldir. NeoSphere ve TRYPHAENA çalışmalarında pertuzumab + trastuzumab kombinasyonu ile pCR oranlarının %39–66 arasında değiştiği bildirilmektedir (Gianni et al., 2016). Benzer şekilde, TNBC alt tipinde gözlenen %45 oranındaki pCR, bu moleküler alt tipte kemoterapiye olan yüksek duyarlılığı destekleyen önceki verilerle uyumludur. Özellikle KEYNOTE-522 çalışmasında pembrolizumab eklenen rejimlerde TNBC için pCR oranı %59’a kadar yükselmiştir (Schmid et al., 2020). Bu bulgular, Luminal alt tiplerin daha dirençli olduğunu, buna karşılık HER2 pozitif ve TNBC alt tiplerinin neoadjuvan tedaviye belirgin derecede daha yüksek yanıt verdiğini ve bu nedenle patolojik tam yanıtın özellikle biyolojik olarak agresif alt tiplerde prognostik açıdan daha anlamlı olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda hastalar 2015-2025 yılları arası takipte olan hastalardan alındığı ve ödeme koşulları bu dönemlerde daha kısıtlı olduğu için immünoterapi alan hasta sayısı kısıtlıydı; bu nedenle TNBC deki patolojik tam yanıt oranının literatüre göre daha düşük görülmüş olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamız tedavi seçiminde tümör alt tipinin belirleyici önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Patolojik tam yanıt (pCR) olan hastaların % 46.2 si ER pozitif iken patolojik tam yanıt olmayan hastaların % 75.4'ünün ER pozitif olduğu saptanmıştır; bu fark istatistik olarak da anlamlıdır. Patolojik tam yanıt (pCR) olanların % 34.6 si PR pozitif iken patolojik tam yanıt olmayan hastaların % 60.7'inin PR pozitif olduğu saptanmıştır; bu fark istatistik olarak da anlamlıdır.

HER2/CERB-B2 durumu ile PCR arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır; patolojik tam yanıtı olan hastaların HER2 pozitifliklerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda HER2 pozitifliğinin pCR grubunda %50 oranında bulunması ve anlamlılığa yakın bir ilişki göstermesi, bu biyolojik farklılığın örneklemimizde de belirgin olduğunu göstermektedir.

Bu veriler, özellikle ER ve PR pozitifliğinin pCR elde edilme olasılığını azaltabileceğini; buna karşılık CERB-B2 pozitifliğinin pCR ile daha yüksek orandailişki olabileceğini göstermektedir. bu fark istatistik olarak da anlamlıdır.

Yaş, çocuk sayısı, KI-67% ve tümör boyutu açısından istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmamıştır. Sigara, alkol kullanımı, menapoz durumu gibi demografik değişkenlerin ve komorbiditelerin PCR sonucunu istatistik olarak anlamlı etkilemediği saptanmıştır.

Sonuç olarak, hormon reseptörü pozitif tümörlerde pCR olasılığı daha düşükken, HER2 pozitif ve triple negatif alt tiplerde neoadjuvan tedaviye daha yüksek yanıt oranları elde edilmektedir. Bu çalışma, patolojik yanıt öngörmede klinik ve demografik değişkenlerin sınırlı bir katkı sunduğunu; moleküler belirteçlerin ise tedavi stratejilerini yönlendirmede merkezi bir role sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, patolojik yanıtı etki eden faktörlerin daha net tanımlanabilmesi ve klinik uygulamada kullanılabilir güvenilir prognostik göstergelerin ortaya konabilmesi için geniş örneklemli ve prospektif nitelikte çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- American Cancer Society 2020; <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-andprevention/breast-cancer-risk-factors-you-cannot-change.html> [Erişim 20.11.2025] . (n.d.).
- Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R., & Winchester, D. P. (2017). The Eighth Edition <sc>AJCC</sc> Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 93–99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- Anwar, S. L., Cahyono, R., Prabowo, D., Avanti, W. S., Choridah, L., Dwianingsih, E. K., Harahap, W. A., & Aryandono, T. (2021). Metabolic comorbidities and the association with risks of recurrent metastatic disease in breast cancer survivors. *BMC Cancer*, 21(1), 590. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08343-0>
- Asaoka, M., Gandhi, S., Ishikawa, T., & Takabe, K. (2020). Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 14. <https://doi.org/10.1177/1178223420980377>
- Asselain, B., Barlow, W., Bartlett, J., Bergh, J., Bergsten-Nordström, E., Bliss, J., Boccardo, F., Boddington, C., Bogaerts, J., Bonadonna, G., Bradley, R., Brain, E., Braybrooke, J., Broet, P., Bryant, J., Burrett, J., Cameron, D., Clarke, M., Coates, A., ... Zujewski, J. A. (2018). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet Oncology*, 19(1), 27–39. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5)
- Aydoğan, T., Cakcak, E., řimřek, O., Erginöz, E., Aydoğan, F., Hatipođlu, S., & Kapan, S. (2013). The effect of current environmental risk factors on breast cancer. *Bakirkoy Tip Dergisi / Medical Journal of Bakirkoy*, 176–182. <https://doi.org/10.5350/BTDMJB201309406>
- Braithwaite, D., Izano, M., Moore, D. H., Kwan, M. L., Tammemagi, M. C., Hiatt, R. A., Kerlikowske, K., Kroenke, C. H., Sweeney, C., Habel, L., Castillo, A., Weltzien, E., & Caan, B. (2012). Smoking and survival after breast cancer diagnosis: a prospective observational study and systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*, 136(2), 521–533. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2276-1>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Burnside, E. S., Sickles, E. A., Bassett, L. W., Rubin, D. L., Lee, C. H., Ikeda, D. M., Mendelson, E. B., Wilcox, P. A., Butler, P. F., & D’Orsi, C. J. (2009). The ACR BI-RADS® Experience: Learning From History. *Journal of the American College of Radiology*, 6(12), 851–860. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2009.07.023>
- Carla Oliveira, Hugo Pinheiro, Joana Figueiredo, Raquel Seruca, & Fátima Carneiro. (2015). Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*, 16, 60–70.

- Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., Bonnefoi, H., Cameron, D., Gianni, L., Valagussa, P., Swain, S. M., Prowell, T., Loibl, S., Wickerham, D. L., Bogaerts, J., Baselga, J., Perou, C. M., Blumenthal, G., Blohmer, J.-U., ... von Minckwitz, G. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*, 384, 164–172.
- Cserni, G., Chmielik, E., Cserni, B., & Tot, T. (2018). The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv*, 472(5), 697–703. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2301-9>
- Davey, M. G., Hynes, S. O., Kerin, M. J., Miller, N., & Lowery, A. J. (2021). Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. *Cancers*, 13(17), 4455. <https://doi.org/10.3390/cancers13174455>
- De Los Santos, J. F., Cantor, A., Amos, K. D., Forero, A., Golshan, M., Horton, J. K., Hudis, C. A., Hylton, N. M., McGuire, K., Meric-Bernstam, F., Meszoely, I. M., Nanda, R., & Hwang, E. S. (2013). Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Cancer*, 119(10), 1776–1783. <https://doi.org/10.1002/cncr.27995>
- Drăgănescu, M., & Carmocan, C. (2017). Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia*, 112(4), 413. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.4.413>
- Dunnwald, L. K., Rossing, M. A., & Li, C. I. (2007). Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research*, 9(1), R6. <https://doi.org/10.1186/bcr1639>
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 378(9793), 771–784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
- Elston, C. W., Ellis, I. O., & Pinder, S. E. (1999). Pathological prognostic factors in breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 31, 209–223.
- Eskandari, S., Baradaran, A., Ghorbani, S., & Masoumzade, P. (2023). The correlation of estrogen and progesterone receptor expression with prognostic parameters in women with breast cancer. *Immunopathologia Persa*. <https://doi.org/10.34172/ipp.2023.39486>
- Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. (2001). *The Lancet*, 358(9291), 1389–1399. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06524-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06524-2)
- Farshid, G., Dhatri, D., Gilhotra, A., Koszyca, B., & Nolan, J. (2020). The impact of 2018 ASCO-CAP HER2 testing guidelines on breast cancer HER2 results. An audit of 2132 consecutive cases evaluated by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Modern Pathology*, 33(9), 1783–1790. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0555-7>

- Fitzgibbons, P. L., Page, D. L., Weaver, D., Thor, A. D., Allred, D. C., Clark, G. M., Ruby, S. G., O'Malley, F., Simpson, J. F., Connolly, J. L., Hayes, D. F., Edge, S. B., Lichter, A., & Schnitt, S. J. (2000). Prognostic Factors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 124, 966–978.
- Fountzila, E., & Ignatiadis, M. (2020). Neoadjuvant immunotherapy in breast cancer: a paradigm shift? *Ecancermedicalscience*, 14. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1147>
- Gerami, R., Joni, S. S., Akhondi, N., Etemadi, A., Fosouli, M., Eghbal, A. F., & Souri, Z. (2022). A literature review on the imaging methods for breast cancer. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 14(3), 171–176.
- Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y.-H., Tseng, L.-M., Liu, M.-C., Lluch, A., Starosławska, E., de la Haba-Rodriguez, J., Im, S.-A., Pedrini, J. L., Poirier, B., Morandi, P., Semiglazov, V., Srimuninnimit, V., Bianchi, G. V., Magazzù, D., McNally, V., Douthwaite, H., Ross, G., & Valagussa, P. (2016). 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*, 17(6), 791–800. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7)
- Gierach, G. L., Ichikawa, L., Kerlikowske, K., Brinton, L. A., Farhat, G. N., Vacek, P. M., Weaver, D. L., Schairer, C., Taplin, S. H., & Sherman, M. E. (2012). Relationship Between Mammographic Density and Breast Cancer Death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 104(16), 1218–1227. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs327>
- Giuliano, A. E., Edge, S. B., & Hortobagyi, G. N. (2018). Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 25(7), 1783–1785. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6486-6>
- Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thürlimann, B., & Senn, H.-J. (2011). Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*, 22(8), 1736–1747. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>
- Goldvaser, H., Gal, O., Rizel, S., Hendler, D., Neiman, V., Shochat, T., Sulkes, A., Brenner, B., & Yerushalmi, R. (2017). The association between smoking and breast cancer characteristics and outcome. *BMC Cancer*, 17(1), 624. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3611-z>
- Guiu, S., Michiels, S., André, F., Cortes, J., Denkert, C., Di Leo, A., Hennessy, B. T., Sorlie, T., Sotiriou, C., Turner, N., Van de Vijver, M., Viale, G., Loi, S., & Reis-Filho, J. S. (2012). Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Annals of Oncology*, 23(12), 2997–3006. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds586>
- Hausmann, J., Corradini, S., Nestle-Kraemling, C., Bölke, E., Njanang, F. J. D., Tamaskovics, B., Orth, K., Ruckhaeberle, E., Fehm, T., Mohrmann, S., Simiantonakis, I., Budach, W., & Matuschek, C. (2020). Recent advances in radiotherapy of breast cancer. *Radiation Oncology*, 15(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01501-x>

- Hayes, D. F., Trock, B., & Harris, A. L. (1998). Assessing the clinical impact of prognostic factors: When is “statistically significant” clinically useful? *Breast Cancer Research and Treatment*, 52(1–3), 305–319. <https://doi.org/10.1023/A:1006197805041>
- Heer, E., Harper, A., Escandor, N., Sung, H., McCormack, V., & Fidler-Benaoudia, M. M. (2020). Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health*, 8, 1027–1037.
- Ikhuoria, E. B., & Bach, C. (2018). Introduction to Breast Carcinogenesis – Symptoms, Risks factors, Treatment and Management. *European Journal of Engineering Research and Science*, 3(7), 58. <https://doi.org/10.24018/ejers.2018.3.7.745>
- James, F. R., Wootton, S., Jackson, A., Wiseman, M., Copson, E. R., & Cutress, R. I. (2015). Obesity in breast cancer – What is the risk factor? *European Journal of Cancer*, 51(6), 705–720. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.057>
- Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Wright, L. B., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2017). Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Research*, 19(1), 118. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0908-4>
- Karellas, A., & Vedantham, S. (2008). Breast cancer imaging: A perspective for the next decade. *Medical Physics*, 35(11), 4878–4897. <https://doi.org/10.1118/1.2986144>
- Kolečková, M., Kolář, Z., Ehrmann, J., Kořínková, G., & Trojanec, R. (2017). Age-associated prognostic and predictive biomarkers in patients with breast cancer. *Oncology Letters*, 13(6), 4201–4207. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6000>
- Korde, L. A., Somerfield, M. R., Carey, L. A., Crews, J. R., Denduluri, N., Hwang, E. S., Khan, S. A., Loibl, S., Morris, E. A., Perez, A., Regan, M. M., Spears, P. A., Sudheendra, P. K., Symmans, W. F., Yung, R. L., Harvey, B. E., & Hershman, D. L. (2021). Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 39(13), 1485–1505. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>
- Li, C. I., Moe, R. E., & Daling, J. R. (2003). Risk of Mortality by Histologic Type of Breast Cancer Among Women Aged 50 to 79 Years. *Archives of Internal Medicine*, 163(18), 2149. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.18.2149>
- Li, C. I., Uribe, D. J., & Daling, J. R. (2005). Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *British Journal of Cancer*, 93(9), 1046–1052. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602787>
- Li, X., Wang, M., Wang, M., Yu, X., Guo, J., Sun, T., Yao, L., Zhang, Q., & Xu, Y. (2019). Predictive and Prognostic Roles of Pathological Indicators for Patients with Breast Cancer on Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Breast Cancer*, 22(4), 497. <https://doi.org/10.4048/jbc.2019.22.e49>
- Llach, J., Carballal, S., & Moreira, L. (2020). <p>Familial Pancreatic Cancer: Current Perspectives</p>. *Cancer Management and Research*, Volume 12, 743–758. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S172421>
- Lobbes, M. B. I., Prevos, R., Smidt, M., Tjan-Heijnen, V. C. G., van Goethem, M., Schipper, R., Beets-Tan, R. G., & Wildberger, J. E. (2013). The role of magnetic resonance imaging in

- assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights into Imaging*, 4(2), 163–175. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0219-y>
- Loibl, S., von Minckwitz, G., Untch, M., Denkert, C., & on behalf of the German Breast Group, C. (2014). Predictive Factors for Response to Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer. *Oncology Research and Treatment*, 37(10), 563–568. <https://doi.org/10.1159/000367643>
- Martínez, M. E., Unkart, J. T., Tao, L., Kroenke, C. H., Schwab, R., Komenaka, I., & Gomez, S. L. (2017). Prognostic significance of marital status in breast cancer survival: A population-based study. *PLOS ONE*, 12(5), e0175515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175515>
- Masood, S. (2016). Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Women's Health*, 12(5), 480–491. <https://doi.org/10.1177/1745505716677139>
- Masuda, N., Lee, S.-J., Ohtani, S., Im, Y.-H., Lee, E.-S., Yokota, I., Kuroi, K., Im, S.-A., Park, B.-W., Kim, S.-B., Yanagita, Y., Ohno, S., Takao, S., Aogi, K., Iwata, H., Jeong, J., Kim, A., Park, K.-H., Sasano, H., ... Toi, M. (2017). Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 376(22), 2147–2159. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>
- McCormack, V. A., & dos Santos Silva, I. (2006). Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15(6), 1159–1169. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0034>
- Mermut, O., Inanc, B., Gursu, R. U., Arslan, E., Trabulus, D. C., Havare, S. B., & Ulasan, M. B. (2021). Factors affecting pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a single-center experience. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 67(6), 845–850. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210114>
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). <p>Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world</p>. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, Volume 11, 151–164. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
- Monninkhof, E. M., Elias, S. G., Vlems, F. A., van der Tweel, I., Schuit, A. J., Voskuil, D. W., & van Leeuwen, F. E. (2007). Physical Activity and Breast Cancer. *Epidemiology*, 18(1), 137–157. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000251167.75581.98>
- Moo, T.-A., Sanford, R., Dang, C., & Morrow, M. (2018). Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clinics*, 13(3), 339–354. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.006>
- Orel, S. G., & Schnall, M. D. (2001). MR Imaging of the Breast for the Detection, Diagnosis, and Staging of Breast Cancer. *Radiology*, 220(1), 13–30. <https://doi.org/10.1148/radiology.220.1.r01j13113>
- Passarelli, M. N., Newcomb, P. A., Hampton, J. M., Trentham-Dietz, A., Titus, L. J., Egan, K. M., Baron, J. A., & Willett, W. C. (2016). Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *Journal of Clinical Oncology*, 34(12), 1315–1322. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9328>

- Romeo, V., Accardo, G., Perillo, T., Basso, L., Garbino, N., Nicolai, E., Maurea, S., & Salvatore, M. (2021). Assessment and Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Comparison of Imaging Modalities and Future Perspectives. *Cancers*, 13(14), 3521. <https://doi.org/10.3390/cancers13143521>
- Ronckers, C. M., Erdmann, C. A., & Land, C. E. (2004). Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Research*, 7(1), 21. <https://doi.org/10.1186/bcr970>
- S. Eva Singletary, M. F. (2003). Rating the Risk Factors for Breast Cancer. *ANNALS OF SURGERY*, 237(4), 474–482.
- Sayman, H. B. (2009). MEME KANSERİ TANISINDA POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET). *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*, 5(2), 69–70.
- Schegerin, M., Tosteson, A. N. A., Kaufman, P. A., Paulsen, K. D., & Pogue, B. W. (2009). Prognostic imaging in neoadjuvant chemotherapy of locally-advanced breast cancer should be cost-effective. *Breast Cancer Research and Treatment*, 114(3), 537–547. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0025-2>
- Schmid, P., Cortes, J., Pusztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Foukakis, T., Fasching, P. A., Cardoso, F., Untch, M., Jia, L., Karantza, V., Zhao, J., Aktan, G., ... O'Shaughnessy, J. (2020). Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(9), 810–821. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>
- See, S. H. C., & Siziopikou, K. P. (2022). Pathologic evaluation of specimens after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Current recommendations and challenges. *Pathology - Research and Practice*, 230, 153753. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153753>
- Shien, T., & Iwata, H. (2020). Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 50(3), 225–229. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
- Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A., & McGuire, W. L. (1987). Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/*neu* Oncogene. *Science*, 235(4785), 177–182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>
- Smolarz, B., Nowak, A. Z., & Romanowicz, H. (2022a). Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers*, 14(10), 2569. <https://doi.org/10.3390/cancers14102569>
- Smolarz, B., Nowak, A. Z., & Romanowicz, H. (2022b). Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers*, 14(10), 2569. <https://doi.org/10.3390/cancers14102569>
- Sohi, I., Rehm, J., Saab, M., Virmani, L., Franklin, A., Sánchez, G., Jhumi, M., Irshad, A., Shah, H., Correia, D., Ferrari, P., Ferreira-Borges, C., Lauby-Secretan, B., Galea, G., Gapstur, S., Neufeld, M., Rungay, H., Soerjomataram, I., & Shield, K. (2024). Alcoholic beverage consumption and female breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Alcohol, Clinical and Experimental Research*, 48(12), 2222–2241. <https://doi.org/10.1111/acer.15493>

- Sørbye, T., Perou, C. M., Fan, C., Geisler, S., Aas, T., Nobel, A., Anker, G., Akslen, L. A., Botstein, D., Børresen-Dale, A.-L., & Lønning, P. E. (2006). Gene expression profiles do not consistently predict the clinical treatment response in locally advanced breast cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(11), 2914–2918. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0126>
- Starek-Świechowicz, B., Budziszewska, B., & Starek, A. (2023). Alcohol and breast cancer. *Pharmacological Reports*, 75(1), 69–84. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00426-4>
- Sun, Y.-S., Zhao, Z., Yang, Z.-N., Xu, F., Lu, H.-J., Zhu, Z.-Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P.-P., & Zhu, H.-P. (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), 1387–1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Trayes, K. P., & Cokenakes, S. E. H. (2021). Breast Cancer Treatment. *American Family Physician*, 104(2), 171–178.
- Tse, T., Wu, B., Willcock, S., Vagholkar, S., & Sedaghat, N. (2024). Breast density in screening mammography. *Australian Journal of General Practice*, 53(11), 879–880. <https://doi.org/10.31128/AJGP-07-23-6895>
- Untch, M., Konecny, G. E., Paepke, S., & von Minckwitz, G. (2014). Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *The Breast*, 23(5), 526–537. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.06.004>
- van der Hage, J. H., van de Velde, C. J., Mieog, S. J., & Charehbili, A. (2007). Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005002.pub2>
- Verdial, F. C., Mamtani, A., Pawloski, K. R., Sevilimedu, V., D'Alfonso, T. M., Zhang, H., Gemignani, M. L., Barrio, A. V., Morrow, M., & Tadros, A. B. (2022). The Effect of Age on Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 29(6), 3810–3819. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11367-w>
- von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J.-U., Costa, S. D., Eidtmann, H., Fasching, P. A., Gerber, B., Eiermann, W., Hilfrich, J., Huober, J., Jackisch, C., Kaufmann, M., Konecny, G. E., Denkert, C., Nekljudova, V., Mehta, K., & Loibl, S. (2012). Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 30(15), 1796–1804. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>
- Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast Cancer Treatment. *JAMA*, 321(3), 316. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20751>
- Wang, Q., Li, J., Zheng, S., Li, J.-Y., Pang, Y., Huang, R., Zhang, B.-N., Zhang, B., Yang, H.-J., Xie, X.-M., Tang, Z.-H., Li, H., He, J.-J., Fan, J.-H., & Qiao, Y.-L. (2012). Breast cancer stage at diagnosis and area-based socioeconomic status: a multicenter 10-year retrospective

- clinical epidemiological study in China. *BMC Cancer*, 12(1), 122. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-122>
- Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Allison, K. H., Harvey, B. E., McShane, L. M., & Dowsett, M. (2018). HER2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. *Journal of Oncology Practice*, 14(7), 437–441. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00206>
- Ye, F., Dewanjee, S., Li, Y., Jha, N. K., Chen, Z.-S., Kumar, A., Vishakha, Behl, T., Jha, S. K., & Tang, H. (2023). Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer. *Molecular Cancer*, 22(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01805-y>
- Yildiz, I., Varol, U., & Alacacioglu, A. (2014). Assessment of the Quality of Life in Turkish Breast Cancer Patients. *The Journal of Breast Health*, 10(4), 216–221. <https://doi.org/10.5152/tjbh.2014.2012>
- Yılmaz, M., Güler, G., Bekar, M., & Güler, N. (2010). Risk of Breast Cancer, Health Beliefs and Screening Behaviour among Turkish Academic Women and Housewives. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 11, 817–822.
- Youlten, D. R., Cramb, S. M., Dunn, N. A. M., Muller, J. M., Pyke, C. M., & Baade, P. D. (2012). The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiology*, 36(3), 237–248. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.02.007>
- Zullig, L. L., Sung, A. D., Khouri, M. G., Jazowski, S., Shah, N. P., Sitlinger, A., Blalock, D. V., Whitney, C., Kikuchi, R., Bosworth, H. B., Crowley, M. J., Goldstein, K. M., Klem, I., Oeffinger, K. C., & Dent, S. (2022). Cardiometabolic Comorbidities in Cancer Survivors. *JACC: CardioOncology*, 4(2), 149–165. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2022.03.005>