T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI PET-BT VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARA DAYALI AKSİLLER YANIT VE CERRAHİ YAKLAŞIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET CAN KOYUNCUOĞLU

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. MUSTAFA ŞARE

ANKARA

2025

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI PET-BT VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARA DAYALI AKSİLLER YANIT VE CERRAHİ YAKLAŞIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET CAN KOYUNCUOĞLU

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. MUSTAFA ŞARE

ANKARA

2025

TEŞEKKÜRLER

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, değerli tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa ŞARE'ye, tez konusunun belirlenmesi ve yürütülmesinde fikirleriyle yolumu aydınlatan, katkı ve desteklerini esirgemeyen başta Prof.Dr. Osman KURUKAHVECİOĞLU olmak üzere değerli hocalarım Prof.Dr. Ekmel TEZEL'e, Doç.Dr. Hüseyin GÖBÜT'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki gelişimime yön veren, bilgi ve deneyimleriyle cerrahi becerilerimin yanı sıra iyi bir hekim olmayı da öğreten Prof.Dr. Osman YÜKSEL'e, Prof.Dr. Sezai LEVENTOĞLU'na, Prof.Dr. Murat AKIN'a, Prof.Dr. Hasan BOSTANCI'ya, Prof.Dr. Kürşat DİKMEN'e, Prof.Dr. Abdülkadir BEDİRLİ'ye, Doç.Dr. Ramazan KOZAN'a, Doç.Dr. Aydın YAVUZ'a, Doç.Dr. Saygın ALTINER'e ve tüm Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Asistanlık sürecimin her anında, gece gündüz omuz omuza çalıştığım ve birlikte çalışmaktan gurur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini her daim hissettiren annem Sonay KOYUNCUOĞLU'na, babam Yusuf KOYUNCUOĞLU'na ve kardeşim Elifgül DÖNMEZ'e

Hayat yolculuğunda en büyük desteğim; sabrıyla, anlayışıyla ve sevgisiyle her daim yanımda olan eşim Uzm.Dr. Melisa AKGÖZ KOYUNCUOĞLU'na ve yaşadığı tüm zorluklara rağmen gösterdiği sabır ve güçlü duruşuyla bana her daim güç veren; sevgisi, desteği ve dualarıyla yanımda olduğunu hissettiren sevgili kayınvalidem Berna AKGÖZ'e

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **vi**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **ix**

RESİMLER DİZİNİ ..... **x**

GRAFİKLER DİZİNİ ..... **xi**

1.GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1 MEME EMBRİYOLOJİSİ *4*

2.2 MEME ANATOMİSİ *7*

2.2.1 Meme Vasküler Anatomisi 8

2.2.1.1. Arteryel Kan Akımı ve Venöz Drenaj 8

2.2.1.2 Memenin Lenfatik Drenajı 10

2.2.2 Memenin İnnervasyonu 13

2.3 MEME HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ *13*

2.3.1. Puberte Fizyolojisi 15

2.3.2 Gebelik Fizyolojisi 17

2.4 MEMENİN MALİGN HASTALIKLARI *18*

2.4.1 Epidemiyoloji 19

2.4.2 Risk Faktörleri 23

2.4.2.1 Değiştirilemez Risk Faktörleri 23

2.4.2.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri 24

2.4.3 İmmünhistokimyasal Belirteçler 27

2.4.4 Moleküler Alt Tipler 28

2.4.4.1 Luminal A Alt Tip 28

2.4.4.2 Luminal B Alt Tipi 29

2.4.4.3 HER2 Pozitif Alt Tip 30

2.4.4.4 Triple Negatif Alt Tip 31

2.4.5 Histolojik Sınıflandırma 32

2.4.5.1 İnvaziv Duktal Karsinom (IDC) 32

2.4.5.2 İnvaziv Lobüler Karsinom (ILC) 33

2.4.5.3 Özel Histolojik Tipler 33

2.4.6 Klinik Prezentasyon ve Tanı Yöntemleri 34

2.4.6.1 Fizik Muayene 36

2.4.6.2 Görüntüleme Yöntemleri 36

2.4.6.2.1 Mamografi 36

2.4.6.2.2 Ultrasonografi 40
2.4.6.2.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 41
2.4.6.2.4 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) 41
2.4.6.3. Biyopsi Teknikleri 43
2.4.6.3.1.İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi 43
2.4.6.3.2. Kor İğne Biyopsisi 43
2.4.6.3.3. Vakum Destekli Biyopsi 44
2.4.6.3.4 Cerrahi Biyopsi 44
2.4.7. Meme Kanseri Taraması 45
2.4.7.1. Uluslararası Tarama Kılavuzları 47
2.4.7.2 Yüksek Riskli Kadınlarda Tarama 48
2.4.7.3 Türkiye'de Meme Kanseri Tarama Programı 48
2.4.8 Meme Kanseri Evrelemesi 49
2.4.9 Meme Kanseri Tedavisi 53
2.4.9.1 Cerrahi Tedavi 53
2.4.9.2 Radyoterapi 56
2.4.9.3. Sistemik Tedavi 57
2.4.9.4 Hormon Tedavisi 59
2.4.9.5 Hedefe Yönelik Tedaviler 59
2.4.9.6 İmmünoterapi 60

3.MATERYAL VE METOD **61**

4.BULGULAR **66**

5.TARTIŞMA **92**

6.SONUÇ **114**

7. KAYNAKLAR **115**

8. ÖZET **141**

9.ABSTRACT **143**

10. ETİK KURUL ONAYI **145**

KISALTMALAR

ACOSOG- American College of Surgeons Oncology Group (Amerikan Cerrahlar Koleji Onkoloji Grubu)

ACR- American College of Radiology (Amerikan Radyoloji Koleji)

ACS- American Cancer Society (Amerikan Kanser Derneği)

AJCC- American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Ortak Komitesi)

ALND- Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu

AUC- Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan)

BI-RADS- Breast Imaging Reporting and Data System (Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi)

BMP- Bone Morphogenetic Protein (Kemik Morfogenetik Protein)

BRCA- Breast Cancer Gene (Meme Kanseri Geni)

CDH1- Cadherin 1 Geni

CI- Confidence Interval (Güven Aralığı)

cN- Klinik Lenf Nodu Durumu

CTNeoBC- Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (Neoadjuvan Meme Kanserinde İşbirlikçi Çalışmalar)

DCIS- Ductal Carcinoma In Situ (Duktal Karsinoma İn Situ)

ECIBC- European Commission Initiative on Breast Cancer (Avrupa Komisyonu Meme Kanseri Girişimi)

ER- Estrogen Receptor (Östrojen Reseptörü)

FGF- Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)

FSH- Follicle Stimulating Hormone (Folikül Uyarıcı Hormon)

GnRH- Gonadotropin Releasing Hormone (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon)

HER2- Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2)

IDC- Invasive Ductal Carcinoma (İnvaziv Duktal Karsinom)

ILC- Invasive Lobular Carcinoma (İnvaziv Lobüler Karsinom)

KETEM- Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri

LCIS- Lobular Carcinoma In Situ (Lobüler Karsinoma İn Situ)

LH- Luteinizing Hormone (Lüteinleştirici Hormon)

MARIBS- Magnetic Resonance Imaging in Breast Screening (Meme Taramasında Manyetik Rezonans Görüntüleme)

MEC- Myoepithelial Cells (Miyoepitelyal Hücreler)

MKC- Meme Koruyucu Cerrahi

MRG- Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAK- Neoadjuvan Kemoterapi

NET- Neoadjuvan Endokrin Tedavi

NSABP- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi)

OR- Odds Ratio (Olasılık Oranı)

pCR- Pathological Complete Response (Patolojik Tam Yanıt)

PET-BT- Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

PR- Progesterone Receptor (Progesteron Reseptörü)

PTEN- Phosphatase and Tensin Homolog (Fosfataz ve Tensin Homolog)

ROC- Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşletim Karakteristiği)

ROLL- Radioguided Occult Lesion Localization (Radyonüklid Bazlı Gizli Lezyon Lokalizasyonu)

RR- Relative Risk (Göreceli Risk)

SLNB- Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

SUVmax- Standardized Uptake Value Maximum (Standart Alım Değeri Maksimum)

TDLU- Terminal Duktolobüler Birim

TIL- Tumor Infiltrating Lymphocytes (Tümörü İnfiltre Eden Lenfositler)

TNM- Tumor, Node, Metastasis (Tümör, Lenf Nodu, Metastaz)

TP53- Tumor Protein 53 (Tümör Protein 53)

USPSTF- United States Preventive Services Task Force (Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü)

Wnt- Wingless-related integration site (Kanatsız İlişkili Entegrasyon Bölgesi)

ycTNM- Neoadjuvan tedavi sonrası klinik TNM evrelemesi

ypTNM- Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik TNM evrelemesi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 . Meme görüntüleme bulgularını değerlendirmek ve malignite riskine göre uygun klinik yaklaşımı belirlemek için standardize edilmiş BI-RADS sınıflandırma sistemi (70)..... 38
Tablo 2. ACR (American College of Radiology) tarafından standardize edilmiş meme dansite sınıflaması (69,70) 39
Tablo 3. İnvaziv meme kanseri TNM evrelemesi (99)..... 50
Tablo 4. Mastektomi Tipleri (105-107) 55
Tablo 5. Gruplar ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi 67
Tablo 6. Tam yanıt/yanıtsız olma durumu ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi 68
Tablo 7 .Gruplar ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi 74
Tablo 8. Tam yanıt/yanıtsız olma durumu ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi 75
Tablo 9. Gruplara göre bazı nicel bulguların karşılaştırılması 84
Tablo 10. Gruplara göre bazı nicel bulguların karşılaştırılması..... 85
Tablo 11. Patolojik tam yanıt durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli 89
Tablo 12. Tam yanıtı ayırt etmede kullanılacak olan bazı parametrelerin ROC eğrisi 90
Tablo 13. Patolojik tam yanıtı ayırt etmede kullanılacak olan Ki-67 yüzdesine ait ROC eğrisi 91

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Memenin embriyolojik gelişim basamakları (a-f) **a**. Süt çizgisinin oluşumu **b**.Remnant primer meme tomurcuğu **c-f.** Primer meme tomurcuğu, sekonder meme tomurcuğu ve meme bezinin oluşumu (20).....5
Resim 2: A. Memenin makroskopik anatomisi B. Memeyi çevreleyen fasya ve laktasyon sırasında meme yapısı (23).....8
Resim 3. Memenin arteryel beslenmesi(153).....9
Resim 4 Lenf nodları şu gruplar altında sınıflandırılmıştır: brakiyal (B), pektoral (P), interpektoral (iP), subskapular (sS), santral (C), apikal (A) ve parasternal (pS). Hedeflenen lenf nodu bölgelerinin sınırlarını belirlemede temel alınan anatomik yapılar arasında pektoralis majör (PM), pektoralis minör (Pm), serratus anterior (SA), latissimus dorsi (LD), teres minor (Tm), teres major (TM), subskapular (SS) ve biseps brakii (BB) kasları yer almaktadır. Bunun yanı sıra aksiller damarlar (AV), brakiyal pleksus (BP) sinir ağı, subskapular (SSV) ve torakoakromial (TAV) arter ve venler de önemli referans noktalarıdır. Seviye I, II ve III bölgeleri sırasıyla pektoralis majör ve minör kaslarının anatomik sınırları esas alınarak tanımlanmakta, ancak bu sınırlar lenf nodlarının anatomik dağılımıyla her zaman birebir örtüşmemektedir (33).....11
Resim 5 Östrojenin hipotalamus-hipofiz aksı üzerindeki düzenleyici etkisi üreme fizyolojisinin temel mekanizmalarından biridir. Hipotalamustan salgılanan GnRH, LH veFSH salınımına yol açar. Bu iki gonadotropin, overleri uyararak östrojen (E) üretimini sağlar. Östrojen ise negatif geri bildirim yoluyla hem GnRH'nin hem de LH ve FSH'nin salınımını inhibe eder. Östrojenin meme epitel hücrelerinde (MEC; myoepithelial cells) östrojen reseptörüne (ER; estrogen receptor) bağlanması, ergenlik döneminde normal duktal morfolojinin gelişimi için elzemdir. Ayrıca östrojen hipofiz bezindeki laktotrof hücreleri doğrudan uyararak onların fonksiyonlarını da düzenler (41). 17
Resim 6. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait diyagram 62
Resim 7 Çalışma planı ve oluşturulan gruplar 66

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. 2022 yılında, her iki cinsiyet için 100.000 kişi başına yaşa standardize edilmiş (dünya standardına göre) insidans ve mortalite oranı (45) 21
Grafik 2. Türkiye'de kadınlarda görülen en sık kanserler (45)..... 22
Grafik 3. 2018-2022 yılları arasında meme kanseri alt tiplerinde yaşa göre düzeltilmiş insidanslar (93) 30
Grafik 4. Klinik lenf nodu evresi gruplar arası karşılaştırma..... 72
Grafik 5. Çalışma popülasyonunun histopatolojik dağılımı..... 76
Grafik 6. Nükleer grade düzeyinin gruplar arasındaki dağılımı..... 77
Grafik 7. Östrojen reseptör durumu gruplar arası dağılım grafiği 78
Grafik 8. Progesteron reseptör durumu gruplar arası dağılım grafiği 79
Grafik 9. HER2 reseptör durumunun gruplar arası dağılımı..... 80
Grafik 10. Tümör infiltre lenfosit ve lenfovasküler invazyonun gruplar arası dağılımı..... 82
Grafik 11. Gruplar arası ameliyat tipi dağılımı 83
Grafik 12. Yaş, Ki-67, PreNAK Kitle SUVmax , PreNAK Aksilla SUVmax ile gruplar arası dağılım..... 86

1.GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignite olup dünya genelinde yılda yaklaşık 2.3 milyon yeni vaka ile önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (1). Türkiye'de ise kadın kanserlerinin %24,4'ünü teşkil etmekte ve yıllık yaklaşık 20.000 yeni olgu bildirilmektedir (2). Meme kanseri tedavisinde son otuz yılda kaydedilen en çarpıcı gelişmelerden biri, neoadjuvan kemoterapi (NAK) uygulamalarının artan sıklıkla tercih edilmesi ve bu tedavi yaklaşımının cerrahi karar süreçlerini belirgin biçimde etkilemesidir.

Neoadjuvan kemoterapi, başlangıçta rezektabilitesi sınırlı olan lokal ileri meme kanserlerinde tümörü küçültmek ve cerrahi rezeksiyonu mümkün kılmak amacıyla uygulanmaya başlanmıştır (3). Ancak zaman içerisinde erken evre hastalıkta da cerrahi seçenekleri genişletmesi, tedaviye yanıtın in vivo olarak değerlendirilmesine olanak tanıması ve sistemik hastalığın erken kontrol altına alınması gibi avantajları nedeniyle daha geniş bir hasta grubunda kullanılmaya başlanmıştır (4). NSABP B-18 çalışmasında, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiş ve NAK'nin güvenli bir alternatif olduğu ortaya konmuştur (5).

Neoadjuvan kemoterapinin temel avantajlarından biri, tedaviye verilen yanıtın patolojik tam yanıt (pCR; pathological complete response) ile objektif biçimde değerlendirilebilmesidir. CTNeoBC meta-analizinde, pCR elde edilen hastalarda sağkalım oranlarının belirgin şekilde daha yüksek olduğu

gösterilmiştir (6). Bu bulgu, pCR'nin yalnızca prognostik bir belirteç değil, aynı zamanda tedavi etkinliğinin güçlü bir göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır.

Aksiller lenf nodu durumu; meme kanseri evrelemesi, prognozun belirlenmesi ve tedavi planlaması açısından merkezi bir rol oynamaktadır (7). Geleneksel uygulamada NAK öncesi klinik olarak pozitif aksillaya sahip hastalarda aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) rutin olarak uygulanmaktaydı. Ancak sonrasında bu yaklaşım lenfödem, sinir hasarı ve fonksiyonel kısıtlılık gibi ciddi morbiditelerle ilişkilendirilmiştir (8). Son yıllarda ise, NAK sonrası aksiller tam yanıt elde edilen hastalarda cerrahi tedavinin azaltılmasına yönelik (de-eskalasyon) stratejiler ön plana çıkmıştır. *ACOSOG Z1071* çalışmasında, NAK sonrası sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) fizibilitesi araştırılmış ancak yanlış negatiflik oranı %11,2 olarak bildirilmiştir (9). Bu oranın klinik olarak kabul edilebilir %10 sınırının üzerinde olması aksiller yönetimin daha güvenilir yöntemlerle yeniden yapılandırılması gerektiğini göstermektedir.

Bu çerçevede NAK sonrası aksiller tam yanıtı öngörebilecek güvenilir prediktif faktörlerin belirlenmesi, cerrahi kararların bireyselleştirilmesi ve tedavi morbiditesinin azaltılması açısından büyük önem arz etmektedir. Literatürde tümör biyolojisi, histopatolojik özellikler ve ileri görüntüleme bulgularının aksiller yanıtla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (10). Özellikle pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ile elde edilen metabolik parametreler tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yeni bir perspektif sunmaktadır (11). Groheux ve arkadaşlarının çalışmasında PET-BT ile ölçülen SUVmax değerlerinin tedavi

yanıtını öngörmede yüksek doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca hormon reseptör durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi ve tümörü infiltre eden lenfosit (TIL; tumour infiltrating lymphocytes) düzeyi gibi biyobelirteçlerin de aksiller patolojik yanıtla güçlü ilişkisi olduğu rapor edilmiştir (13,14).

Bu çalışmanın amacı, neoadjuvan kemoterapi uygulanan meme kanseri hastalarında aksiller patolojik tam yanıtı öngören faktörleri belirlemek ve bu faktörlerin cerrahi karar verme süreçlerine etkisini değerlendirmektir. Özellikle PET-BT bulguları, histopatolojik parametreler ve moleküler belirteçlerin aksiller yanıt üzerindeki etkisinin ortaya konması gelecekte daha objektif ve bireyselleştirilmiş cerrahi yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Bu yaklaşımın hem cerrahi morbiditenin azaltılmasına hem de onkolojik güvenliğin korunmasına hizmet etmesi beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Meme, memelilerin en karakteristik özelliklerinden biri olup yavruların beslenmesi için süt üretimi ve salgılanmasını sağlayan özelleşmiş bir ekzokrin bezdir. İnsanlarda meme bezi embriyolojik olarak ektodermal kökenlidir ve yaşam boyunca hormonal etkilere bağlı olarak yapısal ve işlevsel değişimlere uğrar (15).

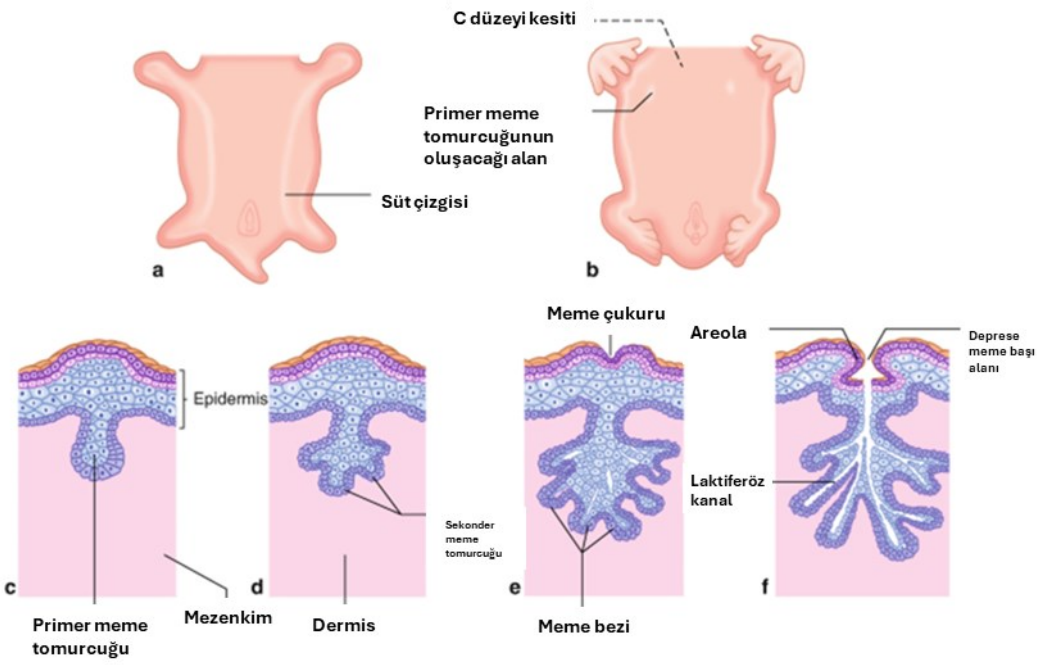
Meme bezinin gelişimi büyük ölçüde doğum sonrası dönemde gerçekleşmektedir ve embriyogenez sırasında yalnızca temel yapılar oluşur. Puberte ile birlikte belirgin bir büyüme ve farklılaşma sürecine girer. Gebelik ve laktasyon döneminde ise en yüksek fonksiyonel kapasiteye ulaşır.

2.1 MEME EMBRİYOLOJİSİ

Embriyonel dönemde meme gelişiminin ilk izleri gebeliğin yaklaşık beşinci haftasında ortaya çıkar. Bu dönemde embriyonun ventral tarafında, koltuk altından kasık bölgesine kadar uzanan ve "süt çizgisi" (mammary ridge) olarak adlandırılan ektodermal kalınlaşmalar gözlenir. Bu çizgiler meme dokusunun yerleşeceği bölgelerin öncüsüdür (16). İnsan embriyosunda bu çizgilerden yalnızca dördüncü veya beşinci interkostal aralıkta yer alan tek bir çift tomurcuk kalır. Bu seçici regresyonu bone morphogenetic protein (BMP) sinyal yolağı sağlar. Süt çizgisinin regresyona uğramaması durumunda polimasti ya da politeli gibi ektopik meme dokusu anomalileri görülebilir (17).

Yedinci gebelik haftasında primer tomurcuklar alttaki mezenkimal dokuya doğru ilerlemeye başlar. Embriyogenezin 12. haftasına gelindiğinde ileride lobüler yapıları oluşturacak ikincil tomurcuklar oluşur. Ayrıca bu dönemde tomurcukların

çevresinde özelleşmiş mezenkimal hücreler toplanır ve bunlar memenin yağ dokusunu oluşturacak öncü hücrelere farklılaşırlar (18) (Resim 1).



Resim 1. Memenin embriyolojik gelişim basamakları (a-f) **a**. Süt çizgisinin oluşumu **b**.Remnant primer meme tomurcuğu **c-f.** Primer meme tomurcuğu, sekonder meme tomurcuğu ve meme bezinin oluşumu (20).

Beşinci aya gelindiğinde bu tomurcuklar mezenkimal hücrelere doğru uzanarak dallanır ve 15 ila 20 kadar süt kanalı öncül yapıyı (laktiferöz kanal) oluşturur (17). Bu kanallar zamanla birleşerek yüzeydeki sığ meme çukuruna açılır. Bu yapı doğumdan sonra meme ucuna dönüşecektir. İkinci trimesterin ortalarına gelindiğinde areola oluşumu başlar ve ter, yağ ve Montgomery bezleri gelişmeye başlar (19) (Resim 1).

Doğumdan sonra memenin gelişimi büyük ölçüde durur ve pubertal dönem başlangıcına kadar minimal değişiklikler gösterir. Bu dönemde meme epitel hücreleri hareketsiz olarak kalır ve aktif proliferasyon göstermez (18). Ancak meme yağ yastıkçığı gelişimi devam eder ve pubertede gerçekleşecek duktal gelişim için gerekli stroma oluşturulur (15,16).

Meme süt çizgisindeki normal regresyon sürecindeki bozukluklar çeşitli gelişimsel anomalilere yol açar. Polimasti, süt çizgisindeki gerileme sürecinin tamamlanmaması sonucu normal meme dokusu dışında aksesuar meme dokusunun gelişmesi durumudur. Bu anomali genel popülasyonda yaklaşık %1-5 oranında görülür ve kadınlarda daha sıktır (21). Süt çizgisinin herhangi bir noktasında olabilmekle birlikte en sık aksillada görülür. Normal meme dokusunun tüm komponentlerini içerebilir ve gebelik, laktasyon gibi durumlarda hormonal uyarıya yanıt verir.

Politeli, süt çizgisi boyunca aksesuar meme başı gelişmesidir. Glandüler komponent içermez, yalnızca meme başı ve areola kompleksini içerir. Polimastiye göre daha sık görülür (21,22). Amasti, meme dokusunun tamamen olmadığı durumdur oldukça nadir görülür. Süt çizgisinin veya primer tomurcukların oluşmaması nedeniyle olur. Ateli ise meme başının yokluğu durumudur ve izole ya da amasti ile beraber görülebilir (21,22).

Meme gelişimi başlıca 4 yolak tarafından kontrol edilir. Wnt sinyal yolağı, meme gelişiminin tüm aşamalarında kritik rol oynar ve Wnt3 süt çizgisi indüksiyonunda, Wnt10b ise meme tomurcuklarının oluşumunda kritik öneme

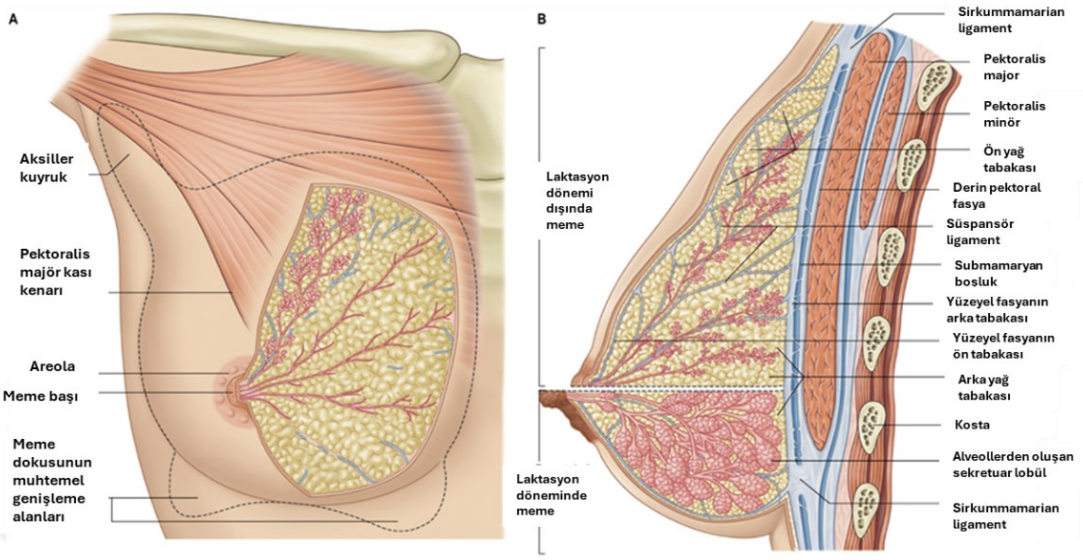
sahiptir. BMP sinyal yolağı süt çizgisinin regresyonunu kontrol eden ana mekanizmadır (15). Bu sinyal yolağı sayesinde meme gelişimi yalnızca 4.-5. interkostal bölgede gerçekleşir. FGF sinyal yolağı meme tomurcuklarının büyümesi ve şekillenmesinde rol oynar. Sonic Hedgehog yolağı ise meme dokusunun mezenkimal özelleşmesinde kritik öneme sahiptir (16,17).

2.2 MEME ANATOMİSİ

Meme, kadın vücudunun toraks ön duvarında yer alan 2. ve 6. kaburgalar üzerinde uzanan fonksiyonel bir bez yapısıdır. Medial kısmında sternum kenarına, lateral kısmında ise midaksiller çizgiye uzanım gösterir. Üstte ve lateralde, pektoralis majör kasının lateral sınırı boyunca uzanan ve "Spence'in aksiller kuyruğu" olarak bilinen meme dokusunun uzantısı bulunur (24).

Memenin yaklaşık olarak üçte ikisi pektoralis majör kası üzerinde geri kalanı ise lateralde serratus anterior kası üzerinde medialde ise rektus kılıfı üzerinde yer alır (23,24).

Memenin fasya ilişkileri cerrahi açısından özellikle önemlidir. Meme bezi, süperficial fasyanın iki tabakası arasında yerleşir. Meme dokusu yüzeysel fasya ile sarılmıştır, bu tabaka dermisin hemen altında yer alır ve cerrahi sırasında deri fleplerinin glandüler dokudan avasküler bir düzlemde ayrılmasına olanak sağlar (24,25). Derin fasya ise daha kalındır ve buradan meme ucuna uzanan fibröz uzantılar glandüler dokuyu 15-20 lobüle bölen septalar oluşturur. Bu fibröz septalar memenin üst kısmında daha gelişmiştir ve Cooper ligamentleri'ni oluştururlar. Cooper ligamentleri memenin şeklini korur ve pitozisi engeller (26). (Resim 2)



Resim 2: A. Memenin makroskopik anatomisi B. Memeyi çevreleyen fasya ve laktasyon sırasında meme yapısı (23)

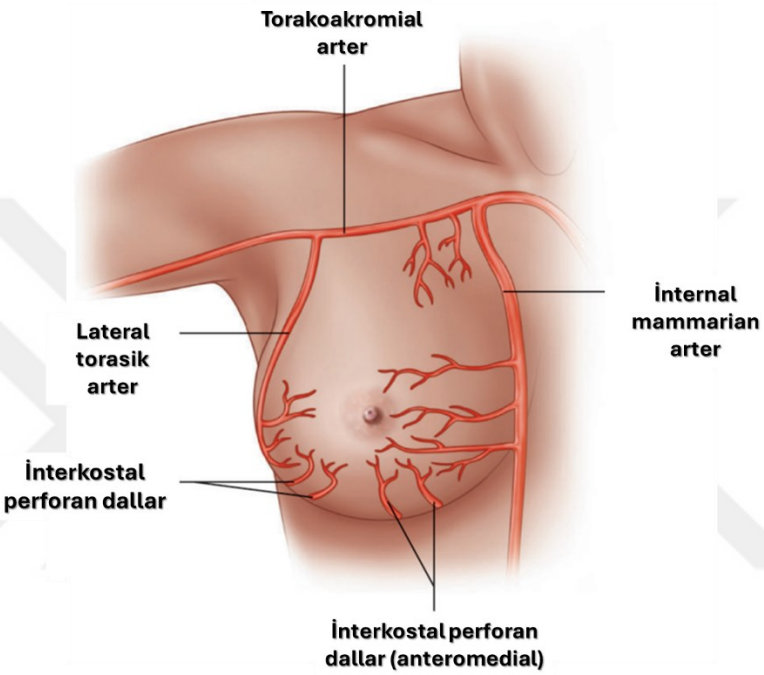
Memeyi saran fasya dokusu ile pektoralis majör fasyası arasında memenin serbestçe hareket etmesini sağlayan ince bir areolar bağ doku tabakası bulunur. Bu tabakaya submamaryan boşluğu denir. Bu anatomik boşluk meme dokusunun göğüs duvarından diseksiyonunu kolaylaştırır (24,26) (Resim 2).

2.2.1 Meme Vasküler Anatomisi

2.2.1.1. Arteryel Kan Akımı ve Venöz Drenaj

Meme; aksiller arter, internal torasik arter ve interkostal arterlerin dallarından oluşan anastomotik bir ağ tarafından beslenir. İnternal torasik arterin perforan dalları ana beslenme kaynağıdır. Bu dallar birinci ile dördüncü interkostal boşluklarda sternum kenarına bitişik anterior göğüs duvarını deler. İkinci interkostal aralıktaki arter en büyük olanıdır ve özellikle meme başının ve areolanın beslenmesinde önemli rol oynar. Memenin lateralini besleyen ise aksiller arterin

lateral torasik dallarıdır ve bu dallar memenin özellikle alt dış kadranını besler. Üst kadranlar ise ikinci ve beşinci interkostal aralıklarından dallar veren interkostal arterlerden beslenir (24,28) (Resim 3).



Resim 3. Memenin arteryel beslenmesi (153)

Venöz drenaj arteriyel beslenmeye paralel olarak ilerler ve aksiller ven, internal torasik ven ve interkostal venlere drene olur (24).

Areola ve meme başı çevresinde subareolar venöz pleksus adı verilen zengin bir venöz ağ bulunur. Bu pleksusun derin kısmı laktiferöz duktusların çevresinde bulunur, yüzeyel kısmı ise areolanın hemen altında yer alır. Özellikle laktasyon döneminde belirgin genişleme göstererek meme başı çevresinde belirgin venöz dilatasyonlara neden olur (28).

2.2.1.2 Memenin Lenfatik Drenajı

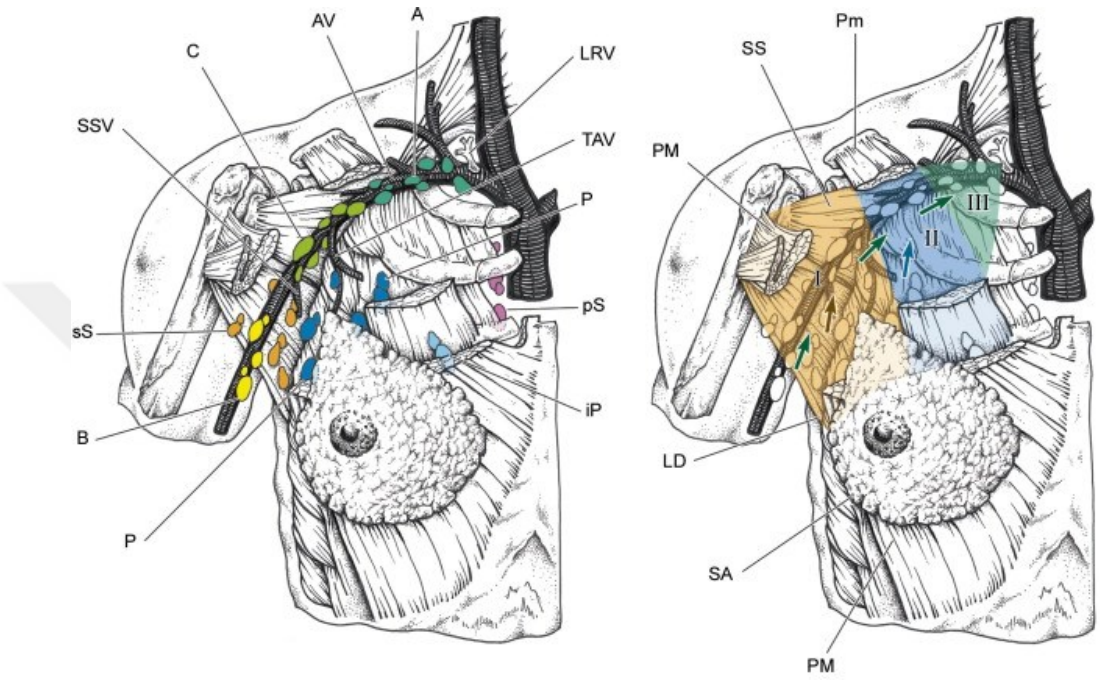
Areola ve meme başının altında; memenin büyük bölümünden gelen lenfi toplayan, birbirine bağlı lenfatik damarlardan oluşan "Sappey Pleksusu*"* bulunur. Buradan çıkan damarlar üç ana lenf nodu grubuna yönelir, en yaygın yol olarak aksiller lenf nodlarına drene olur. Diğer yollar ise medial yönde internal mammarian lenf nodlarına ve superior yönde supraklavikular ve infraklavikular lenf nodlarına doğru olur (29).

Meme lenfatik akımının %75-80'lik kısmı aksiller lenf nodlarına doğru olur. Bu yol üzerindeki lenfatik damarlar pektoralis major kasının altından, interpektoral alandan ilerleyerek aksillaya ulaşır. Yapılan lenfosintigrafi çalışmalarında bu yolda genellikle 2-4 major lenf damarı olduğu ancak kişiler arasında oldukça varyasyon gösterdiği görülmüştür (29,32).

İnternal mamarian lenf nodları, memedeki lenf akımının ikinci önemli drene olduğu alan olup toplam lenfatik akımın %15-25'i bu lenf nodlarına drene olur. Özellikle memenin medial kadranlarından gelen lenfatik akım bu bölgedeki lenf nodlarına drene olmaktadır (29). Ana lenfatik akımların dışında meme üst dış kadranından çıkan lenf akımı doğrudan supraklavikular ve infraklavikular lenf nodlarına yönelebilir. Özellikle aksiller yolun cerrahi olarak hasar gördüğü durumlarda daha baskın hale gelebilir (Resim 4).

Aksiller lenf nodları, meme lenfatik drenajının en büyük kısmını alan ve dolayısıyla meme kanseri evrelemesinde en kritik lenf nodu grubunu oluşturan

yapıdır. Klinik olarak pektoralis minör kasıyla olan ilişkisine göre üç düzeyde incelenir (29,31,32).



Resim 4 Lenf nodları şu gruplar altında sınıflandırılmıştır: brakiyal (B), pektoral (P), interpektoral (iP), subskapular (sS), santral (C), apikal (A) ve parasternal (pS). Hedeflenen lenf nodu bölgelerinin sınırlarını belirlemede temel alınan anatomik yapılar arasında pektoralis majör (PM), pektoralis minör (Pm), serratus anterior (SA), latissimus dorsi (LD), teres minor (Tm), teres major (TM), subskapular (SS) ve biseps brakii (BB) kasları yer almaktadır. Bunun yanı sıra aksiller damarlar (AV), brakiyal pleksus (BP) sinir ağı, subskapular (SSV) ve torakoakromial (TAV) arter ve venler de önemli referans noktalarıdır. Seviye I, II ve III bölgeleri sırasıyla pektoralis majör ve minör kaslarının anatomik sınırları esas alınarak tanımlanmakta, ancak bu sınırlar lenf nodlarının anatomik dağılımıyla her zaman birebir örtüşmemektedir (33).

- **Seviye I Aksiller Lenf Nodları**

Seviye I lenf nodları pektoralis minör kasının lateralinde yer alır ve cerrahi olarak en kolay ulaşabilen gruptur. Bu grupta genellikle 12-20 nod bulunur ve kendi içinde ön (pektoral), arka (subskapular), lateral (humeral), santral olarak 4 grupta incelenir. Ön (pektoral) lenf nodu grubu memenin lenfatik drenajı açısından en önemli gruptur (29,32,33).

- **Seviye II Aksiller Lenf Nodları**

Seviye II lenf nodları pektoralis minör kasının arkasında yer alır. Anatomik olarak aksiller ven, brakial pleksus ve uzun torasik sinir ile yakın ilişkidedir. Bu bölgenin diseksiyonu sinir hasarı ve vasküler komplikasyon riskini arttırır. (29,32,33).

- **Seviye III Aksiller Lenf Nodları**

Seviye III lenf nodları apikal ve subklavikular lenf nodlarıdır ve pektoralis minör kasının medialinde aksiller venin üst seviyelerinde yer alır. Bu lenf nodları, subklavian lenfatik trunk ile sistemik dolaşıma bağlanır. Subklavian damarlar brakial pleksus ile yakın ilişkisinden dolayı diseksiyon teknik olarak zordur. Seviye III tutulumunun varlığı, ileri evre hastalık olarak değerlendirilir ve nüks riski ile sistemik yayılım olasılığının arttığını gösterir (29,32,33).

İnterpektoral lenf nodları (Rotter Nodları), pektoralis major ve pektoralis minör kasları arasında yer alan küçük ancak klinik olarak önemli lenf nodu

grubudur. Genellikle 1-4 adet olup bazı vakalarda atipik drenaj noktası olarak tümör lenfinin bu nodlara drenajı görülebilir (32).

2.2.2 Memenin İnnervasyonu

Meme bezinin duyusal innervasyonu ikinci ve altıncı interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dallarından sağlanır. Meme başı ve areola bölgesinin innervasyonu özellikle dördüncü interkostal sinirin lateral kutanöz dalın tarafından sağlanır. Bu sinir, areola altında zengin bir sinir pleksusu oluşturur ve laktasyon refleksinin tetiklenmesinde kritik rol oynar (30).

Sempatik lifler T2-T6 torasik sempatik zincirden köken alır ve interkostal sinirlerle beraber memeye ulaşır. Sempatik lifler memedeki vasküler ve duktal düz kasların uyarılmasını ve bu şekilde vasomotor kontrol, meme başı ereksiyonu ve süt ejeksiyonunda rol oynar (30,31). Parasempatik innervasyon vagusun dalları tarafından sağlanır ve özellikle glandüler sekresyon ve vazodilatasyondan sorumludur (30).

2.3 MEME HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Meme dokusu esas olarak glandüler epitel, fibröz stroma ve yağ dokudan oluşur. Bunlara ek olarak da lenfositler, makrofajlar ve myoepitelyal hücreler de bulunur. Doğumdan ergenliğe kadar büyük oranda inaktif olan meme dokusu, hormonal uyarı ile birlikte yapısal ve fonksiyonel olgunluğa erişir. Menopoz sonrasında ise glandüler yapılar çoğunlukla geriler ve yerini yağ dokusu alır (28,38).

Yetişkin kadın memesinde yaklaşık 15-20 lob bulunur ve her bir lob birçok lobül içerir. Her lobül, 10-100 arası alveoli barındırır ve bu lobüller ve terminal duktuslar birlikte terminal duktolobüler birimini (TDLU) oluşturur. TDLU, meme dokusunun fonksiyonel birimi olup invaziv kanserlerin çoğunun köken aldığı yerdir. Lobüller süt üretiminin gerçekleştiği alveolar yapıların organizasyonundan oluşur. Bu alveoller meme epitel hücreleri ile döşelidir ve süt sentezinden sorumludur (38).

Alveollerin çevresinde ise kontraktil özelliklere sahip myoepitelyal hücreler yer alır. Bu hücreler oksitosin etkisiyle kasılarak sütü duktal sisteme iter. Ayrıca laminin ve tip IV kollajen gibi bazal membran bileşenlerinin sentezinde görev alır.

Memenin duktal sistemi, en küçük birim olan terminal kanallardan başlayarak subsegmental ve segmental kanalları ve nihayetinde süt kanallarını oluşturur. Süt kanalları (laktiferöz duktuslar) meme başına yaklaştıkça sinüsler oluşturur ve bu sinüsler laktasyon döneminde süt birikimi için geçici depolama görevi görür.

Memenin stroma dokusu glandüler yapıların desteklenmesi, beslenmesi ve şeklinin korunması açısından kritik öneme sahiptir. Fibröz stroma, kollajen ve elastinin yanında fibroblastlar, makrofajlar ve immün hücreler açısından zengindir. Fibröz stroma glandüler dokulara mekanik destek sağlarken aynı zamanda immün mikroçevreyi de düzenler (27).

Stromanın büyük kısmını yağ dokusu oluşturur ve bu yağ dokusu mekanik destek sağlamakla birlikte leptin, adiponektin gibi hormonlar ile büyüme faktörleri üreterek epitel hücrelerini uyarır.

Areola, meme başını çevreleyen pigmente deri alanıdır. Doğum yapmamış kadınlarda ortalama 3-5 cm kadar iken gebelik ve laktasyon döneminde 6-10 cm'ye kadar gelişebilir. Areola rengi çeşitli varyasyonlar gösterir ve bu varyasyon genetik faktörlere bağlıdır (28,38).

Meme başı ve areola kompleksinde Montgometry bezleri olarak bilinen özelleşmiş sebase bezler bulunur. Bu bezler emzirme sırasında meme başının korunmasını sağlayan lipit içerikli sekresyonlar üretir. Ayrıca bu bölgede çok sayıda duyusal sinir ucu ve Meissner Korpüskülleri bulunur; bu innervasyon süt salınım refleksinin başlamasında önemli bir rol oynar (27,28).

2.3.1. Puberte Fizyolojisi

Meme bezinin gelişimi, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın aktifleşmesiyle başlar (37). Bu süreç ortalama olarak 8-13 yaşları arasında ortaya çıkar ve meme gelişiminin ilk belirtisi telarş ile kendini gösterir. Telarş genelde menarş olmadan 2-2,5 yıl önce gerçekleşir ve pubertenin ilk işaretidir. Pubertenin başlamasında hipotalamustaki kisspeptin salgılayan nöronların aktivasyonu belirleyicidir (37). Kisspeptin, GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) salınımını uyararak hipofizden LH (Luteinizing Hormone) ve FSH (Follicle Stimulating Hormone) salınımını arttırır. Bu gonadotropinler, ovaryumlardan östrojen salınımını uyararak meme dokusunun gelişmini uyarır (36).

Puberte boyunca artan östrojen seviyeleri memede duktal sistemin büyümesi ve dallanmasında temel belirleyicidir. Östrojen etkisi; başta ERα (Östrojen reseptör alfa) üzerinden hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve duktal ağın dallanmasını tetikler (34,36).

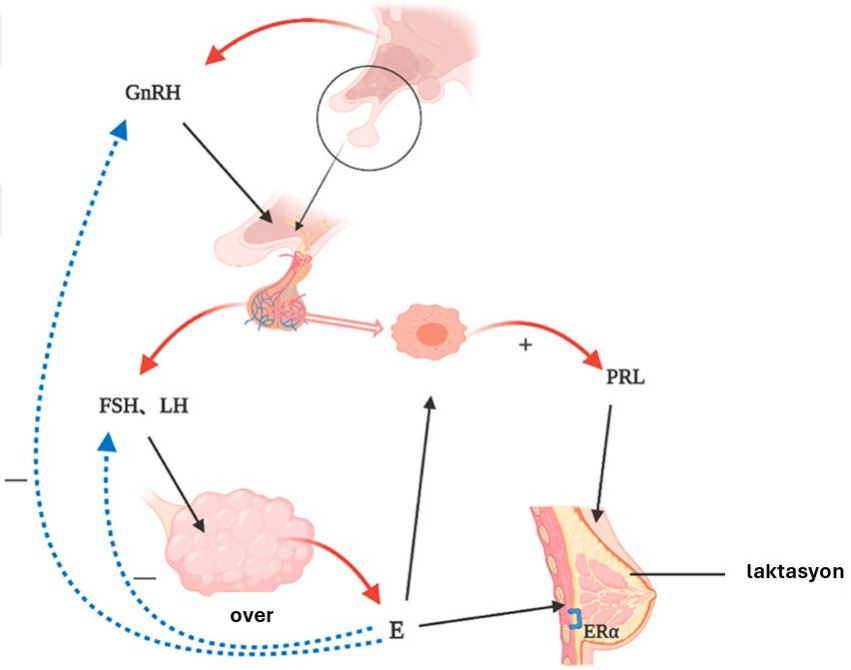
Meme bezinin pubertal gelişimi, klinik olarak Tanner evrelemesiyle sınıflandırılır. Evre 1, prepubertal evreyi tanımlar ve meme dokusu henüz gelişmemiştir. Evre 2, meme tomurcuğu evresidir. Evre 3'te meme belirgin büyüme gösterir. Evre 4 areola ve meme başının meme kontüründen ayrı bir çıkıntı oluşturduğu evredir. Evre 5 ise yetişkin meme evresidir (36).

Meme menstrual siklus boyunca hormonal dalgalanmalara yanıt olarak döngüsel değişikliklere uğrar. Menstrual siklusun folliküler fazında, artan östrojen seviyelerine bağlı olarak duktal proliferasyon gerçekleşir. Bu dönemde duktal epitel hücrelerinde mitotik aktivite artar, meme kan akımı ile lenfatik drenajı artar. Bu dönemde meme hacmi %10-15 oranında artabilir.

Luteal fazda artan progesteron seviyeleri, memede lobüler proliferasyonu stimüle eder ve alveolar diferansiyasyonu başlatır. Terminal duktolobüler ünitelerde alveoalar tomurcukların sayısı belirgin olarak artar. Bu dönemde meme hacmi %20-30 oranında artabilir; bu artış hem glandüler proliferasyon hem de intertisyel ödem ile ilişkilidir. Eğer gebelik gerçekleşmezse progesteron düzeyleri siklusun sonunda düşer ve bu düşüş apoptoz ile involüsyon süreçlerini başlatarak glandüler yapıların yeniden küçülmesine yol açar.

2.3.2 Gebelik Fizyolojisi

Gebelik boyunca meme başta östrojen, progesteron, prolaktin ve insan plasental laktojeni (hPL) olmak üzere çeşitli hormonların etkisiyle değişime uğrar. Duktal proliferasyon artar, lobüloalveolar gelişim uyarılır ve bunun sonucunda meme hacmi %50-100 arasında artış gösterebilir. Areola koyulaşır, Montgomery bezleri belirginleşir ve damarlanma artar. Histolojik olarak lobül sayısı artar ve alveolar hücrelerde glikojen ile lipit birikimi gözlenir (40,41).



Resim 5 Östrojenin hipotalamus-hipofiz aksı üzerindeki düzenleyici etkisi üreme fizyolojisinin temel mekanizmalarından biridir. Hipotalamustan salgılanan GnRH, LH veFSH salınımına yol açar. Bu iki gonadotropin, overleri uyararak östrojen (E) üretimini sağlar. Östrojen ise negatif geri bildirim yoluyla hem GnRH'nin hem de LH ve FSH'nin salınımını inhibe eder. Östrojenin meme epitel hücrelerinde (MEC; myoepithelial cells) östrojen reseptörüne (ER; estrogen receptor) bağlanması, ergenlik döneminde normal duktal morfolojinin gelişimi için elzemdir. Ayrıca östrojen hipofiz bezindeki laktotrof hücreleri doğrudan uyararak onların fonksiyonlarını da düzenler (41).

Doğumla birlikte plesentanın ayrılması, progesteron ve östrojen düzeylerinde ani bir düşüşe neden olur ve bu düşüş prolaktinin meme epitel hücreleri üzerindeki etkisini serbestleştirerek laktogenezin başlamasına olanak tanır (39,40).

- Laktogenez I evresinde gebelik sırasında süt sentezi için gerekli moleküllerin (laktoz, kazein, alfa-laktaglobulin) gen ekspresyonu başlar. Ancak progesteron etkisiyle aktif süt sekresyonu olmaz
- Laktogenez II ise doğum sonrası progesteron düşüşü ile bilrlikte aktif süt üretiminin başladığı evredir.

Süt üretiminin temel regülatörü hipofiz ön lobundan salınınan prolaktin olup emzirme sıklığına bağlı olarak kandaki düzeyi değişebilir. Oksitosin ise hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinden salınır ve memedeki myoepitelyal hücreleri uyararak süt salınımını sağlar. Laktasyonun devamlılığı düzenli emzirme ve boşaltım ile sağlanır. Eğer meme boşaltılmazsa inhibitör negatif feedback ile süt üretimi baskılanır (39).

2.4 MEMENİN MALİGN HASTALIKLARI

Meme kanseri kadın sağlığını tehdit eden en önemli malignitelerden biri olup günümüzde kanser yükünün önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre meme kanseri kadınlarda en sık tanı konulan kanser türü haline gelmiştir ve gerek morbidite gerekse mortalite açısından önemli bir halk sağlığı problemidir(42). Hastalığın çok bileşenli etyolojisi genetik yatkınlık,

hormonal maruziyet, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır.

2.4.1 Epidemiyoloji

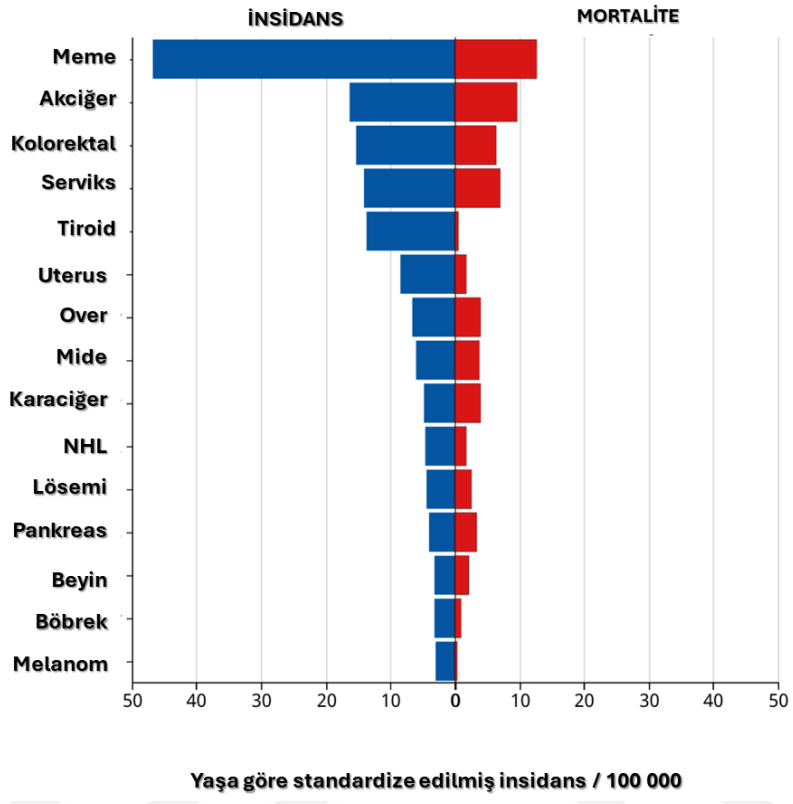
Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen malignitedir (1). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC; International Agency for Reseach on Cancer) tarafından yayınlanan *GLOBOCAN 2022* verilerine göre 2022 yılı içerisinde yaklaşık 2,3 milyon kadına yeni meme kanseri tanısı konulmuş ve 670.000 kadın meme kanseri nedeniyle yaşamını yitirmiştir (42). Bu veriler ayrıca meme kanserinin kadınlardaki tüm kanserlerin yaklaşık %23,8ini oluşturduğunu ve dolayısıyla global ölçekte bir sorun teşkil ettiğini göstermektedir (Grafik 1).

Yaşa göre standardize edilmiş insidans dünya genelinde 100.000 kadın başına 47,8 olmakla birlikte ülkeler arasında ciddi değişiklikler göstermektedir. En yüksek insidans Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Okyanusya ülkelerinde gözlemlenirken; en düşük oranlar Sahra Altı Afrika ve Güneydoğu Asya ülkelerinde rapor edilmiştir. Bu farkın temel nedenleri arasından tarama programlarının yaygınlığı, yaşam tarzı faktörleri, sağlık hizmetlerine erişim ve doğurganlık özellikleri yer almaktadır (43).

Küresel ölçekte meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %15,4'ünü oluşturarak akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Yüksek gelirli ülkelerden meme kanseri insidansı daha fazla olmakla birlikte mortalite daha düşüktür.

Meme kanseri insidansı 2012-2021 yılları arasında yıllık yaklaşık %1'lik artış göstermiştir (42). Bu artışın özellikle lokalize evrede ve hormon reseptörü pozitif tümörlerde daha belirgin olduğu rapor edilmiştir. Yaşlanmakta olan nüfus, doğum oranındaki azalma, geç doğum yaşı, obezite sıklığındaki artış ve fiziksel aktivitede azalma bu artışın başlıca nedenleri arasında sayılmaktadır (42,43) .

Yaş dağılımı açısından değerlendirildiğinde meme kanseri vakalarının %80'i 50 yaş üzerindeki kadınlarda görülmektedir. Buna karşın 40 yaş altı meme kanseri oranı %5'in altındadır. Gelişmiş ülkelerde median tanı yaşı 62-64 arasında değişmektedir.

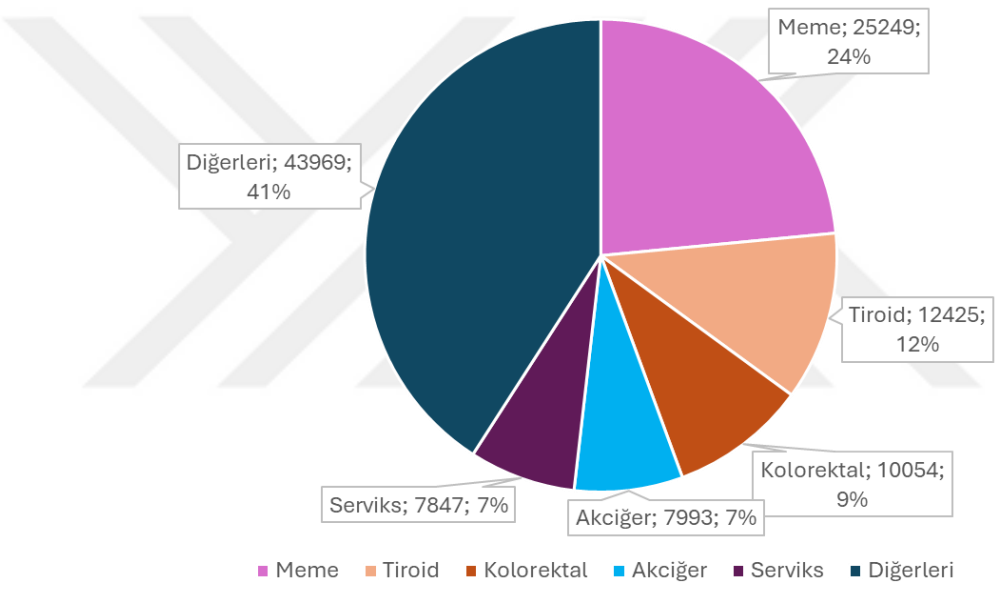


Grafik 1. 2022 yılında, her iki cinsiyet için 100.000 kişi başına yaşa standardize edilmiş (dünya standardına göre) insidans ve mortalite oranı (45)

Geleceğe yönelik projeksiyonlar meme kanseri yükünü artmaya devam edeceğini göstermektedir. 2050 yılına kadar yıllık yeni vaka sayısının %38 artarak 3,2 milyona, yıllık ölüm sayısının da %68 artarak 1,1 milyona ulaşması öngörülmektedir (47).

Ülkemizde de dünyadaki verilere benzer şekilde meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir (Grafik 2). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2020 yılında Türkiye genelinde yaklaşık 24175 yeni meme kanseri vakası tanı almış ve 7161 kadın meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir (2). Son 30 yıllık süreçte

Türkiye'de meme kanseri insidansında belirgin artış gözlenmiştir. 1993 yılında 100000 kadında 24 olan yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı 2015'te 43,8'e ve 2020de 46,8'e yükselmiştir. Bu artışın nedenleri arasında nüfusun yaşlanması, yaşam tarzı değişiklikleri, kentleşme, geç evlilik ve doğum yaşı, azalan doğum oranları ve artan obezite prevalansı sayılmaktadır (2).



Grafik 2. Türkiye'de kadınlarda görülen en sık kanserler (45)

Türkiye'de meme kanseri tanısı alma yaşı batılı ülkelere kıyasla daha erkendir. Medyan tanı yaşı 52-54 arasında değişmekte olup vakaların dörtte biri 45 yaşın altındadır. Bu durumun görece genç nüfus yapısı ve genetik yatkınlık ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Marmara ve Ege gibi batı bölgelerinde oranlar 100.000'de 50 seviyelerinde iken Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde 100.000'de 20'lere kadar

düşmektedir. Bu farkın temelinde yaşam tarzı, üreme sağlığı davranışları ve sağlık hizmetlerine erişim düzeyleri yer almaktadır (2).

2.4.2 Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörleri, genellikle "değiştirilemez" ve "değiştirilebilir" risk faktörleri olarak iki temel grupta incelenir (46).

2.4.2.1 Değiştirilemez Risk Faktörleri

- **Yaş:** Meme kanseri insidansı yaşla birlikte anlamlı bir biçimde artmaktadır. Örneğin, 50 yaş altındaki kadınlarda yaşam boyu meme kanseri gelişme riski yaklaşık %2 iken bu oran 70 yaş civarında %7'ye yükselmektedir. Bu artışın başlıca nedeni yaşla artan kümülatif DNA hasarı, hormonal maruziyet ve hücresel tamir mekanizmalarındaki azalmadır (44).
- **Cinsiyet:** Meme kanseri kadınlarda erkeklere kıyasla 100 kat daha fazla görülür. Erkeklerde yaşam boyu risk %0,1'in altındayken kadınlarda bu oran %12-13 düzeylerindedir. Bu belirgin fark kadınlarda östrojen ve progesteron gibi hormonlara uzun süreli maruziyet ve meme dokusunun hormona duyarlılığı ile ilgilidir (44,45).
- **Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler:** Birinci derece akrabalarında meme kanseri bulunan bireylerde hastalık riski 2-3 kat artış göstermektedir. Bu sayı ikiden fazla birinci derece akrabada meme kanseri olması durumunda 5-6 kat seviyelerine çıkabilmektedir. Herediter meme kanseri olgularının yaklaşık %5-10'u BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları ile ilişkidir. BRCA1 mutasyonu taşıyıcılarında risk %55-72 arasında, BRCA2

mutasyonu taşıyıcılarında ise %45-69 arasında değişmektedir. BRCA genlerinin yanı sıra TP53, PTEN, CDH1, STK11 ve PALB2 gibi diğer genetik mutasyonlar da meme kanseri gelişiminde rol oynamaktadır (49).

- **Doğum ve Menarş Öyküsü:** Erken yaşta menarş (<12 yaş) ve geç yaşta menopoz (>55 yaş) meme kanseri için bilinen risk arttırıcı faktörlerdir. Menarş yaşındaki erkene gelme, her bir yıl için meme kanseri riskinde %5 oranında artışa neden olurken menapoz yaşındaki her bir yıllık artış meme kanseri riskini %3 oranında arttırmaktadır.

  Hiç doğum yapmamış olmak (nulliparite) ve ilk doğumun 30 yaşından sonra olması da meme kanseri açısından risk faktörüdür. İlk doğumu 35 yaşından sonra yapmak, 20 yaş öncesinde yapmaya göre meme kanseri riskini yaklaşık iki kat artırmaktadır. Aynı zamanda emzirme süresi ile meme kanseri arasında ters bir ilişki mevcuttur, her 12 aylık emzirme süresi, hastalık riskini yaklaşık %4,3 oranında azalmaktadır (47,48).

2.4.2.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

- **Hormon Replasman Tedavisi:** Menapoz sonrasında uygulanan hormon replasman tedavileri, özellikle östrojen-progesteron kombinasyonları, meme kanseri riskini belirgin şekilde arttırmaktadır. Beş yıl ve üzeri kullanımda %26, on yılı aşkın kullanımda ise %38 oranında risk artışı mevcuttur.
- **Oral Kontraseptif (OKS) Kullanımı:** OKS kullanımının meme kanseri riskinde hafif bir artışa neden olduğu bilinmektedir (RR:1,24)(49,50). Bu

risk, ilacın bırakılmasını takiben yaklaşık 10 yıllık süreçte normal düzeylere inmektedir.

- **Alkol Tüketimi:** Alkol tüketimi ile meme kanseri arasında güçlü bir doz yanıt ilişkisi mevcuttur. Günde 10 gram alkol tüketimi meme kanseri riskini %7-12 oranında arttırmaktadır. Bu durumda alkolün östrojen metabolizmasını bozması, DNA hasarını arttırması ve folat mekanizmasını etkilemesi gibi faktörler etkilidir (47).
- **Obezite**: Özellikle menopoz sonrasında artmış vücut kitle indeksi (VKİ) meme kanseri riskini belirgin olarak yükseltmektedir. VKİ'si 30 kg/m2 üzerinde olan kadınlarda risk %20-40 oranında artmaktadır. Obezite, aromataz aktivitesi ile adipoz dokuda östrojen üretimini artırarak ve insülin direnci ile kronik inflamasyon gibi süreçleri tetikleyerek kanser riskini artırmaktadır (46,47).
- **Fiziksel İnaktivite:** Haftalık 150 dakika orta şiddette veya 75 dakika yoğun egzersiz yapan kadınlarda riskin %10-20 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu koruyucu etkinin egzersize bağlı olarak hormonal dengenin sağlanması, immün sistemin desteklenmesi ve kilo kontrolünün sağlanması gibi etkenlere bağlı olduğu düşünülmektedir (46).
- **Beslenme:** Yüksek yağ içerikli ve özellikle doymuş yağlardan zengin diyetler meme kanseri riskini artırırken; sebze, meyve, lif ve soya ürünlerinden zengin beslenme riski azaltmaktadır. Özellikle Omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi olduğu yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur (46).

- **Çevresel Faktörler:** Erken yaşta iyonize radyasyona maruz kalmak, özellikle göğüs duvarına yönelik radyoterapi öyküsü, meme kanseri riskini anlamlı şekilde arttırmaktadır. Ayrıca hormon düzenini bozan bazı kimyasallar (pestisitler, plastikler ve kozmetik ürünlerinde bulunan bileşikler) ile uzun süreli maruziyetin potansiyel risk oluşturabileceği yönünde çalışmalar giderek artmaktadır (48).

Bu risk faktörlerinin çoğu birbiriyle etkileşim halindedir ve dolayısıyla bireysel risk değerlendirmesi yapılırken bu faktörlerin kombine biçimde ele alınması gerekmektedir. Klinik pratikte kullanılan Gail Modeli, Tyrer-Cuzick Modeli, BOADICEA modeli gibi risk hesaplama araçları birçok değişeni dikkate alarak kişiye özel risk tahmini yapmayı sağlamaktadır.

Gail modeli özellikle invaziv meme kanseri gelişme olasılığını 5 yıllık ve yaşam boyu tahmin etmek amacıyla kullanılır. Bu modelin kullanım alanları arasında başta yüksek riskli hastaların belirlenmesi, kemoprevensiyon kararları ve tarama stratejilerinin bireyselleştirmesi yer almaktadır. Gail modelinde; yaş, menarş yaşı, ilk canlı doğum, birinci derece akrabalarda meme kanseri öyküsü, daha önce yapılmış benign meme biyopsisi varlığı ve atipik hiperplazi tespiti, ırk ve etnik köken gibi veriler yer almaktadır. Modelin yalnızca birinci derece akrabaları değerlendirmesi, BRCA mutasyonları değerlendirilmemesi ve duktal karsinoma in situ ve lobüler karsinoma in situ gibi preinvaziv durumları değerlendirmemesi risk tahmini açısından eksik yönleri olabilir (47).

2.4.3 İmmünhistokimyasal Belirteçler

Moleküler alt tiplerin saptanmasında temel olarak kullanılan immünohistokimyasal belirteçler arasında östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2; Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) ve proliferasyon göstergesi olan Ki-67 yer almaktadır. Bu biyobelirteçler tümörün biyolojik davranışı hakkında önemli bilgiler sunmakta ve tedavi kararlarını yönlendirmede belirleyici rol oynamaktadır (51,52).

Östrojen reseptörü (ER) pozitifliği tümör hücrelerinin en az %1'inde nükleer boyanma saptanması olarak tanımlanır. ER pozitif tümörler, endokrin tedaviye yanıt verme potansiyeline sahip olup genellikle daha indolan seyirli ve daha iyi prognozlu neoplazmlardır. Meme kanserlerinin %75-80'i ER pozitiftir.

Progesteron reseptörü (PR), çoğunlukla ER sinyal yolunun aktivitesini yansıtan bir gösterge olarak kabul edilir. PR pozitifliği de %1 ve üzeri nükleer boyanma ile tanımlanır. ER ve PR ekspresyonu birlikte pozitif tümörler, yalnızca ER pozitif olanlara göre endokrin tedaviye daha iyi yanıt verme eğilimdedir (51,52).

HER2 reseptörünün aşırı ekspresyonu ya da gen ampfilikasyonu meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sinde saptanır. HER2 pozitifliği, immünohistokimya ile 3+ pozitif olması veya 2+ pozitif olup in situ hibridizasyon ile gen ampfilikasyonun gösterilmesi ile olur. Bu tümörler transtuzumab ve pertuzumab gibi HER2 hedefli ajanlara duyarlıdır (53).

Hücre proliferasyonunu gösteren Ki-67, hücre döngüsünün aktif fazlarında eksprese edilen bir nükleer proteindir. Klinik uygulamada Ki-67 proliferasyon indeksi, %14-20 eşik değeri kullanılarak düşük ve yüksek proliferatif gruplara ayrılır. Yüksek Ki-67 düzeyleri daha agresif tümör fenotipi ve artmış kemoterapi gereksinimiyle ilişkilidir (51,53).

2.4.4 Moleküler Alt Tipler

2.4.4.1 Luminal A Alt Tip

Luminal A alt tipi, meme kanserinin en sık karşılaşılan moleküler alt tipidir ve tüm vakaların yaklaşık %50-60'ını oluşturur. Bu tümörler ER pozitif, PR pozitif (genellikle %20'nin üzerinde), HER2 negatif ve düşük proliferasyon indeksi (Ki-67 <%14-20) özellikleriyle tanımlanır. Histolojik açıdan genellikle iyi diferansiye ve düşük gradeli tümörlerdir (55).

Klinik olarak yavaş seyirli olup, geç nüks etme eğilimi gösterir ve prognozu oldukça iyidir. Hormonal tedaviye güçlü yanıt verirken kemoterapi gerekliliği sınırlıdır. On yıllık sağ kalım oranları %85-95 gibi yüksek seviyelerdedir. Bu alt tipte sıklıkla invaziv duktal karsinom ve özel histolojik varyantlar (tübüler, kribriform, müsinöz) görülmektedir (54,55).

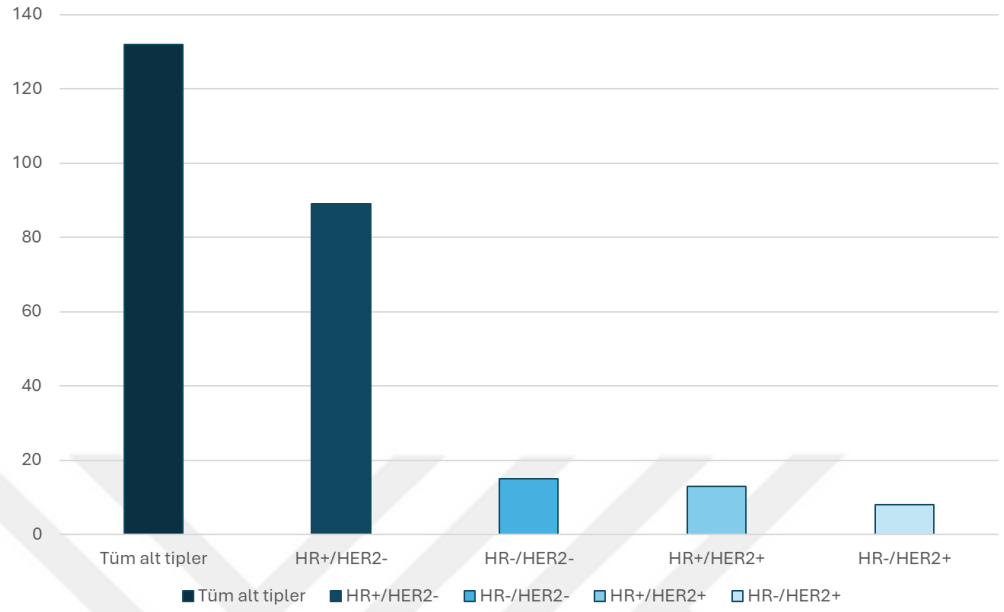
Moleküler düzeyde östrojen sinyal yolağının baskın aktivasyonu belirgindir. ESR1, GATA3, FOXA1 ve TBX3 gibi transkripsiyon faktörlerinin yüksek ekspresyonu ayırt edici niteliktedir. Bu tümörlerde genomik instabilite düşüktür ve TP53 mutasyonları nadiren görülür (54,55).

2.4.4.2 Luminal B Alt Tipi

Luminal B alt tipi tüm meme kanserlerinin %15-20sini oluşturur ve klinik olarak Luminal A'ya göre daha agresif seyir gösterir. Bu grup Luminal B (HER2 negatif) ve Luminal B (HER2 pozitif) olmak üzere ikiye ayrılır (54,55,57).

- Luminal B (HER2 negatif) alt tipi ER pozitif, PR düşük veya negatif, HER2 negatif ve yüksek Ki-67 (>%14-20) ile karakterizedir. Luminal A'ya kıyasla prognoz daha kötüdür.
- Luminal B (HER2 pozitif) alt tipi ise, ER pozitif, HER2 pozitif ve PR durumu değişken tümörleri içerir.

Histolojik olarak daha yüksek nükleer grade'e sahiptir ve lenf nodu metastazı eğilimi daha fazladır. Moleküler düzeyde proliferasyon ilişkili genlerin (örneğin MKI67, CCNB1,AURKA) yüksek ekspresyonu dikkat çekicidir. Bu tümörler Luminal A'ya göre daha belirgin genomik instabilite gösterir (57).



Grafik 3. 2018-2022 yılları arasında meme kanseri alt tiplerinde yaşa göre düzeltilmiş insidanslar (93)

2.4.4.3 HER2 Pozitif Alt Tip

HER2 pozitif alt tip, meme kanserinin yaklaşık %15-20'sini oluşturur ve karakteristik olarak ER ve PR negatif, HER2 pozitif tümörlerden meydana gelir. HER2 pozitif tümörler, hedefe yönelik tedavilerin (trastuzumab, pertuzumab, T-DM1) geliştirilmesinden önce kötü prognozlu olarak kabul edilmekteydi. Ancak bu ilaçlarla sağlanan klinik yanıtlar sayesinde sağ kalım belirgin ölçüde artmıştır. Tümörler genellikle yüksek nükleer grade'e sahip ve hızlı büyüme eğilimindedir (53,56).

Moleküler düzeyde bu alt tip ERBB2 gen ampfilikasyonu ve HER2 protein overekspresyonu ile tanımlanır ve bu durum hücre proliferasyonu, apoptoza direnç

ve anjiogenezde artışla sonuçlanır. Ayrıca PIK3CA mutasyonu bu alt tipte sık izlenir (53).

2.4.4.4 Triple Negatif Alt Tip

Triple negatif meme kanseri (TNBC; Triple Negative Breast Cancer), ER negatif, PR negatif ve HER2 negatif tümörleri kapsar ve tüm vakaların yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Bu alt tip en agresif seyirli ve kötü prognozlu grup olarak kabul edilir.

Moleküler olarak TNBC, 6 gruba ayrılmıştır (58):

- Bazal Benzeri 1 (BL1; basal-like 1): BRCA1 mutasyonları yaygındır. Platin grubu kemoterapiye yüksek yanıt verir.
- Bazal Benzeri 2 (BL2; basal-like 2): Büyüme faktörü reseptörleri ve glikolizle ilişkili genlerde artış gözlenir.
- Mezenkimal Tip: EMT (epithelial mesenchymal transition; epitelyal mezenkimal geçiş) gen ekspresyonu yüksektir ve metastatik potansiyeli yüksektir.
- Mezenkimal Kök Hücre Benzeri: Kök hücre benzeri özellikler gösterir. Tedaviye dirençlidir ve metastaz potansiyeli yüksektir.
- İmmünmodülatör Tip: İmmün yanıt genlerinin aktivasyonu baskındır.
- Luminal Androjen Reseptör: Androjen reseptörü (AR; androgen receptor) pozitif tümörlerdir. AR antagonistleriyle tedavi edilebilirler.

TNBC tümörler sıklıkla genç yaşta tanı alır, yüksek grade gösterir, hızlı büyür ve erken metastaz yapma eğilimindedir. Beş yıllık sağkalım oranı %77'dir. Kemoterapi ve immünoterapiye yanıt verebilse de hedefe yönelik tedavi seçenekleri sınırlıdır (57,58).

2.4.5 Histolojik Sınıflandırma

2.4.5.1 İnvaziv Duktal Karsinom (IDC)

İnvaziv duktal karsinom (IDC; invasive ductal carcinoma), meme kanserlerinin en yaygın görülen alt tipidir ve tüm olguların yaklaşık %75-80'ini oluşturur. DSÖ sınıflandırmasında bu tümör tipi, belirli bir histolojik özellik göstermemesi nedeniyle "no special type (NST)" olarak da adlandırılmaktadır (59).

Mikroskopik olarak, IDC heterojen yapılar sergileyebilir; solid kitleler, trabeküler dizilimler veya tek hücre şeklinde organize olabilir. Tümör hücreleri genellikle pleomorfik olup, mitotik aktivite tümörün derecesine göre değişkenlik gösterir. Stromada sıklıkla desmoplastik reaksiyon izlenir bu da tümöre sert bir yapı kazandıran karakteristik özelliktir (59,60).

İnvaziv duktal karsinomların prognozunu belirleyen başlıca faktörler arasında histolojik grade, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve moleküler alt tip yer alır. Nottingham grading sistem kullanılarak grade 1 (iyi diferansiye), grade 2 (orta diferansiye) ve grade 3 (kötü diferansiye) olarak sınıflandırılmaktadır (61).

2.4.5.2 İnvaziv Lobüler Karsinom (ILC)

İnvaziv lobüler karsinom (ILC; invasive lobular carcinoma), meme kanserlerinin ikinci en sık görülen histolojik alt tipidir ve vakaların yaklaşık %10-15'ini oluşturur. IDC'den farklı olarak ILC, karakteristik "indian file" paterni ile tanımlanır; bu patern, tümör hücrelerinin meme stromasında tek sıra halinde infiltratif ilerlemesiyle karakterizedir (62).

Hücreler genellikle küçük, uniform yapıda olup sitolojik atipi ve mitotik aktivite sınırlıdır. En ayırt edici mikroskopik özellik ise E-kadherin ekspresyonunun kaybıdır; bu durum hücreler arası adezyonun bozulmasına neden olur ve ILC'nin daha infiltratif olmasına yol açar (60,62).

Klinik olarak ILC'ler sıklıkla daha geç tanı almakta, mamografide daha zor saptanmaktave multifokal ya da multisentrik olma eğilimi göstermektedir. Genellikle ER pozitif ve düşük grade gösteren tümörlerdir, bu özellikleri hormon tedavisine daha iyi yanıt alınmasını sağlamaktadır (62).

2.4.5.3 Özel Histolojik Tipler

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'i özel histolojik tipler başlığı altında sınıflandırılan gruba aittir. Bu tümörler morfolojik olarak özgün yapılar sergiler ve çoğu zaman daha iyi prognoza sahiptir (63,64).

- Tübüler karsinom, yüksek derecede diferansiye tümör olup ince tübüler yapılar oluşturan karakteristik bir görünüm sergiler. Genellikle küçük

boyutlu, düşük grade ve ER pozitif olan bu tümörler çok iyi prognoza sahiptir.

- Müsinöz karsinom, bol miktarda ekstrasellüler müsin içeren tümör yapısı ile karakterizedir. Çoğunlukla ileri yaş kadınlarda görülür, düşük grade gösterir ve ER pozitif özellik taşır. Prognozu iyi seyirlidir.
- Medüller karsinomda tümör stromasında beligin lenfositik infiltrasyon bulunur. Genellikle yüksek grade, ER negatif ve BRCA1 mutasyonu ile ilişkilidir. Histolojik olarak agresif görünmesine rağmen beklenenden daha iyi prognoza sahiptir.
- Papiller karsinomda mikroskopik olarak belirgin papiller yapılar bulunur, morfolojik olarak heterojen bir tümör grubudur. Yavaş ilerleme paterni nedeniyle iyi prognoz ile ilişkilidir.
- Metaplastik karsinomda epitelyal ve mezenkimal hücre tipleri bir arada bulunur. Çoğu zaman triple negatif fenotip gösterir ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

2.4.6 Klinik Prezentasyon ve Tanı Yöntemleri

Meme kanserinin klinik bulguları oldukça geniş bir yelpazeye yayılır ve bu bulgular hastalığın evresi, anatomik yerleşimi, histolojik alt tipi ve moleküler profiline göre değişkenlik gösterir. Erken evrede saptanan vakalarda semptomlar minimal olabilirken, ileri evrelerde sistemik semptomlar belirginleşir (65).

Meme kanserinin en sık başvuru nedeni palpabl kitle olup vakaların yaklaşık %80'inde gözlenmektedir. Malign kitleler genellikle sert, düzensiz sınırlı, fikse ve ağrısızdır.

Meme derisinde peau d'orange (portakal kabuğu) görünümü olması dermal lenfatik invazyonun göstergesidir ve özellikle inflamatuar meme kanserinde tipiktir. Deri çekintisi, retraksiyon, eritem, ülserasyon ve ödem de malignite şüphesini güçlendiren bulgular arasındadır. Meme başında asimetri, retraksiyon, inversiyon bulunması ve spontan, tek taraflı, kanlı-seröz akıntı mevcudiyeti malignite açısndan mutlaka değerlendirilmelidir. Meme başı ve areolada egzematöz değişiklikler (Paget hastalığı) ayırıcı tanıda önem taşımaktadır (65). Mastalji meme kanserinde nadir bir semptomdur (%5-10), ancak özellikle inflamatuar tipte ağrılı bir tablo izlenebilir.

Bölgesel belirtiler olarak aksiller, supraklavikular ve infraklavikular lenf nodu büyümesi yaklaşık %30-40 hastada saptanır. Malign nodlar genellikle sert, fikse ve ağrısızdır. Lokal ileri hastalık veya cerrahi sonrası hastalarda lenfödem gelişebilir (66).

Sistemik belirtiler genelde ileri evre meme kanserlerinde görülür, yorgunluk, kilo kaybı, iştahsızlık, kemik ağrıları, nefes darlığı ve nörolojik belirtiler görülebilir. Bu belirtiler özellikle uzak metastaz varlığını düşündürür ve ileri değerlendirme gerektirir (66).

2.4.6.1 Fizik Muayene

Fizik muayene meme kanseri şüphesi olan hastada ilk ve vazgeçilmez adımdır. Muayene inspeksiyonla başlar ve hem oturur hem yatar pozisyonda iken kollar yanlarda, yukarıda ve aşağıda konumlandırarak yapılmalıdır. Meme simetrisi, deri değişiklikleri (çekinti, eritem, ödem, ülserasyon) ve meme başı değişiklikleri dikkatle değerlendirilmelidir (66).

Palpasyon hem oturur hem de supin pozisyonda sistematik olarak yapılmalıdır. Tüm meme dokusu ile aksiller, supraklavikular ve infraklavikular bölgeler palpe edilmelidir. Palpabl lezyonların boyutu, şekli, mobilite durumu ve sınırları değerlendirilmelidir (65,66).

2.4.6.2 Görüntüleme Yöntemleri

2.4.6.2.1 Mamografi

Mamografi, meme kanserinin taranmasında ve erken evrede saptanmasında altın standart görüntüleme yöntemidir. X-ışınlarının meme dokusundan geçerken farklı dokular tarafından farklı oranlarda absorbe edilmesi prensibine dayanmaktadır. Modern dijital mammografi sistemleri, düşük doz radyasyonla yüksek çözünürlükte görüntü elde etmeye olanak tanımaktadır (69).

Memenin sıkıştırılması, mamografi işleminin gerekli bir parçasıdır ve bu sayede meme kalınlığı azaltılarak X-ışınının dokulara daha etkin nüfuzu sağlanır. Aynı zamanda hareket artefaktları azalır ve doku süperpozisyonu minimize edilerek küçük lezyonların tespiti kolaylaşır. Çekim pozisyonu mamografik kalitenin korunması ve lezyonların optimal şekilde değerlendirilmesi açısından önemlidir ve standart görüntüleme iki temel pozisyon içerir. Kraniokaudal (CC; craniocaudal) projeksiyon, memeyi üst-alt düzlemde değerlendirirken; mediolateral oblik (MLO) projeksiyon meme dokusunun üst dış kadranını ve aksiller kuyruğu dahil edecek şekilde kapsamlı bir görüntüleme imkanı sunar (68,69).

Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), American College of Radiology (ACR) tarafından 1993 yılında geliştirilmiş olup, meme görüntülemesinde raporlamayı standardize etmeyi amaçlamıştır (Tablo 1). Günümüze kadar geçen süreçte sistem, klinik ihtiyaçlar konusunda birçok kez yenilenmiş ve en son 2013 yılında 5.baskı ile önemli güncellemeler yapılmıştır. Bu baskıda mamografi, ultrasonografi ve MRG (manyetik rezonans görüntüleme) için ayrı terimler tanımlanmış ve mamografik dansite değerlendirmesi yüzdelik sistemden çıkarılarak subjektif tanımlara dayalı hale getirilmiştir (70).

Tablo 1 . Meme görüntüleme bulgularını değerlendirmek ve malignite riskine göre uygun klinik yaklaşımı belirlemek için standardize edilmiş BI-RADS sınıflandırma sistemi (70)

Kategori	**Tanım**	**Malignite Riski (%)**	**Örnek Bulgular / Klinik Yönetim**
BI-RADS 0	Yetersiz değerlendirme	Belirlenemez	Teknik yetersizlik, önceki görüntü ihtiyacı; ek görüntüleme önerilir.
BI-RADS 1	Negatif	0	Normal mamografi; rutin tarama önerilir.
BI-RADS 2	Benign bulgular	0	Basit kist, fibroadenom, yağ nekrozu; rutin tarama önerilir.
BI-RADS 3	Muhtemelen benign	<2	Oval, düzgün sınırlı kitleler; 6 ay aralıklarla kısa dönem takip gerekir.
BI-RADS 4A	Düşük düzeyde şüpheli	2–10	Biyopsi önerilir; malignite olasılığı düşüktür.
BI-RADS 4B	Orta düzeyde şüpheli	10–50	Biyopsi önerilir; malignite olasılığı anlamlıdır.
BI-RADS 4C	Yüksek düzeyde şüpheli	50–95	Biyopsi önerilir; yüksek malignite olasılığı.
BI-RADS 5	Yüksek malignite olasılığı	>95	Spikülasyonlu kitle, pleomorfik kalsifikasyon; acil biyopsi ve onkolojik değerlendirme önerilir.
BI-RADS 6	Bilinen malignite	100	Tanı konmuş kanser; tedavi süreci başlamıştır (ör. NAK, cerrahi hazırlık).

Mamografik dansite, meme dokusunun yapısal kompozisyonunu yansıtan ve hem tanı hem de meme kanseri risk değerlendirmesinde önemli yeri olan bir parametredir. Mamografi görüntülerinde fibroglandüler dokunun yağ dokusuna oranı olarak tanımlanan dansite; yalnızca görüntüleme kalitesini değil, aynı

zamanda meme kanserine yakalanma riskini de etkilemektedir. Dansite bireyin yaşı, hormonal durumu ve genetik altyapısına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hormon replasman tedavisi, gebelik ve emzirme gibi durumlar dansiteyi artırabilirken; menapoz ve ilerleyen yaşla dansite azalır (69,71,73).

Tablo 2. ACR (American College of Radiology) tarafından standardize edilmiş meme dansite sınıflaması (69,70)

Kategori	Tanım	Klinik Özellikler	Tarama ve Tanı Üzerindeki Etki
Kategori A (Neredeyse Tamamen Yağlı)	Meme dokusunun çoğunluğu yağ dokudan oluşur.	Genellikle postmenopozal kadınlarda görülür.	Mamografik duyarlılık çok yüksektir.
Kategori B (Dağınık Fibroglandüler Dansite)	Fibroglandüler doku meme içinde dağınık halde bulunur; yağ dokusu hala baskındır.	Popülasyonun yaklaşık %40'ında görülür.	Görüntülemede hafif zorluk olabilir. Tarama etkinliği genellikle yüksektir.
Kategori C (Heterojen Yoğun Doku)	Fibroglandüler dokular belirgindir, lezyonları örtebilir.	Mamografik duyarlılık orta düzeydedir.	Küçük lezyonlar maskelenebilir.
Kategori D (Aşırı Yoğun Doku)	Meme dokusunun büyük kısmı fibroglandüler yapıdan oluşur.	Genç kadınlarda veya hormon replasman tedavisi alanlarda daha sık görülür.	Mamografik duyarlılık düşüktür. Maskeleme etkisi yüksektir.

Mamografik dansite ile meme kanseri riski arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Mamografide yüksek dansiteye sahip kadınlarda meme kanseri riski düşük olanlara göre 4-6 kat daha yüksek kanser riskine sahiptir (73). Yoğun

meme dokusunda stromal hiperaktivite, kollajen birikimi, büyüme faktörlerinin artışı ve aromataz ekspresyonunun yükselmesi gibi faktörler kansere yatkınlığı arttırır. Aynı zamanda yoğun fibroglandüler dokular, kanser lezyonlarının mamografik görünümünü engelleyebilir ve buna "maskeleme fenomeni" denir. Bu durum küçük veya düzensiz dokuların tanısını zorlaştırabilir. Mamografinin duyarlılığı yağlı meme dokusunda %95'e ulaşırken yoğun meme dokusunda %60-70'lere kadar düşmektedir (73,74).

2.4.6.2.2 Ultrasonografi

Meme ultrasonografisi mamografiyi tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Özellikle kistik ve solid lezyonların ayrımında genç kadınlarda ve yoğun meme dokusunda önemli tanısal katkı sağlar.

İnceleme yüksek frekanslı (7-15 MHz) lineer problar aracılığıyla yapılır. Malign lezyonlar genellikle hipoekojenik, düzensiz sınırlı, posterior akustik gölgelenme gösteren, vertikal oryantasyonlu ve artmış vaskülariteye sahip yapılar olarak izlenir. Kalın hiperekojen halo, malignite lehine bir bulgudur (75). Radyasyon içermemesi, düşük maliyetli olması, gerçek zamanlı değerlendirilmesi ve biyopsi sırasında rehberlik sağlaması avantajları iken operatöre bağlı olması, mikrokalsifikasyonları göstermede yetersiz olması ve tüm meme dokusunun sistematik taranmasının zor olması dezavantajları arasındadır (75,76).

2.4.6.2.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Meme MRG, yüksek duyarlılığı sayesinde özellikle yüksek riskli bireylerde tarama amacıyla ve tedavi planlanmasında sıkça kullanılmaktadır. Multifokalite ve multisentrisite değerlendirmesi, neoadjuvan tedavi yanıt takibi ve implant komplikasyonlarının değerlendirilmesi gibi pek çok endikasyonda tercih edilmektedir (77).

İnceleme gadolinyum yardımıyla dinamik sekanslar aracılığıyla gerçekleştirilir. T1 ağırlıklı görüntülerde kontrast öncesi ve sonrası değerlendirilerek lezyonların vaskülaritesi ve dinamik özellikleri analiz edilir. Malign lezyonlar genellikle hızlı ve yoğun kontrast tutulumu gösterir, ardından erken wash-out (kontrastı bırakma) parterni izlenir. Morfolojik özellikler (kitle şekli, sınırları, kitle içi özellikler) ile birlikte değerlendirmesi tanısal gücü artırır. BRCA murasyonu taşıyıcılarında tarama, kontralateral meme değerlendirmesi, mamografi ve USG ile saptanamayan primer tümörlerin araştırılması, neadjuvan tedavi yanıtının izlenmesi ve implantlara bağlı komplikasyonların değerlendirilmesi başlıca endikasyonlarıdır. Yüksek maliyet, kontrast gereksinimi, uzun süre tetkik zamanı ve yüksek yanlış pozitiflik oranı kullanımını sınırlandırmaktadır (78,79).

2.4.6.2.4 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron emisyon tomografisinin temel prensibi, glukoz analoğu olan 18F-florodeoksiglukozun (18F-FDG) radyoaktif işaretlenerek vücuda verilmesi ve malign hücrelerin artmış glukoz metabolizması nedeniyle bu ajanı yüksek oranda

tutması üzerine kuruludur. Kanser hücreleri, normal hücreler kıyasla daha fazla glukoz taşıyıcısı (GLUT) ekspresyonuna ve hekzokinaz aktivitesine sahiptir. Bu kimyasal farklılıklar sayesinde malign hücreler PET görüntülemede yoğun tutulum alanları olarak izlenebilmektedir. CT bileşeni ise bu metabolik aktivitenin anatomik lokalizasyonunu belirleyerek hem görüntü kalitesini arttırmakta hem de atenüasyon düzeltmesini sağlamaktadır (80,81).

Meme kanserinde PET-BT'nin klinik uygulama alanları oldukça geniştir. Tanı sürecinde özellikle lokal ileri evrelerde veya şüpheli metastatik yayılım durumlarında uzak metastaz araştırmasında tercih edilmektedir. NAK alan hastalarda erken metabolik yanıtın değerlendirilmesi, PET-BT'nin en değerli kullanım alanlarından birisindir. Ayrıca, tedavi sonrası açıklanamayan sistemik bulguların varlığında rekürrens değerlendirmesi açısından da yüksek doğruluk sağlamaktadır (82). PET-,BT çeşitli çalışmalarda %68-100 arasında değişen duyarlılık ve %83-100 arasında değişen özgüllük değerlerlerine sahiptir. Özellikle 1 cm'den küçük lezyonlar, düşük dereceli tümörler ve invaziv lobüler karsinom gibi bazı histolojik tipler düşük FDG tutulumuna sahip olabilir ve bu durum yanlış negatiflik riskini arrtırmaktadır. Ayrıca enfeksiyoz ya da inflamatuvar süreçler, postoperatif değişiklikler ve benign lezyonlar yanlış pozitifliklere neden olabilmektedir (80,82).

2.4.6.3. Biyopsi Teknikleri

Meme lezyonlarında kesin tanı yalnızca histopatolojik değerlendirme ile mümkündür. Bu nedenle biyopsi meme kanserinin tanı sürecinde temel basamak olarak kabul edilmektedir. Kullanılacak biyopsi tekniği lezyonun morfolojik özellikleri, yerleşimi ve eşlik eden görüntüleme bulguları doğrultusunda belirlenmektedir.

2.4.6.3.1.İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, 22-25 gauge kalınlığındaki ince bir iğne aracılığıyla lezyondan hücresel materyal elde edilmesine dayanan sitolojik bir yöntemdir. Özellikle içi sıvı dolu kistik lezyonların drenajı ve palpabl solid kitlelerin ön değerlendirmesinde kullanılabilmektedir (83). Her ne kadar hızlı uygulanabilirliği ve hasta açısından daha rahat tolere edilmebilmesi açısından avantajlı olsa da histolojik yapıyı değerlendirme imkanı sunmadığından invaziv ve in situ karsinım ayrımında yetersiz kalmakta, immünohistokimyasal analizlere olanak tanımamaktadır (83).

2.4.6.3.2. Kor İğne Biyopsisi

Kor iğne biyopsisi, 14 gauge kalınlığında iğneler kullanılarak yapılan, doku mimarisini koruyan histolojik örneklemeye imkan tanıyan bir yöntemdir. Günümüzde meme lezyonlarının tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. İşlem genellikle lokal anestezi altında yapılmakta ve ultrasonografi, stereotaktik mamografi ya da MRG rehberliğinde 4-6 adet doku silindiri örneklenmektedir (84). Histolojik tanı koydurması, immünohistokimyasal

analizlere olanak tanıması ve invaziv-in situ ayrımının yapılabilmesi önemli avantajları iken kanama, hematom, enfeksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (84).

2.4.6.3.3. Vakum Destekli Biyopsi

Vakum destekli biyopsi, 8-11 gauge çapında özel iğneler ve vakum sistemi kullanılarak gerçekleştirilen ileri bir perkutan biyopsi yöntemidir. Özellikle mikrokalsifikasyon içeren lezyonların örneklemesinde ve MRG eşliğinde yapılan biyopsilerde tercih edilmektedir (85).

2.4.6.3.4 Cerrahi Biyopsi

Cerrahi biyopsi, görüntüleme eşliğinde gerçekleştirilen, tru-cut veya vakum yardımlı biyopsilerin tanı koymada yetersiz kaldığı durumlarda ya da malignite riski yüksek lezyonlarda tanı ve/veya tedavi amacıyla uygulanmaktadır. Non-palpabl meme lezyonlarının cerrahi eksizyonu öncesinde lezyonun doğru lokalizasyonunu sağlamak için çeşitli işaretleme teknikleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında en yaygın kullanılanlar; tel rehberli lokalizasyon (wire-guided localization), radyonüklid bazlı gizli lezyon lokalizasyonu (ROLL; radioguided occult lesion localization) ve manyetik tohum lokalizasyonu (magnetic seed localization) gibi yöntemlerdir. Kitlenin yalnızca bir kısmının çıkarıldığı insizyonel biyopsi ya da tamamın çıkarıldığı eksizyonel biyopsi şeklinde olabilir (86).

2.4.7. Meme Kanseri Taraması

Mamografi günümüzde meme kanseri taramasında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalar düzenli mamografik taramanın meme kanserine bağlı mortaliteyi %20-35 oranında azalttığını ortaya koymuştur. Swedish Two-County Trial, mammografik taramanın etkinliğini gösteren en uzun süreli çalışmadır. 29 yıllık takip sonuçlarında, tarama grubunda meme kanseri mortalitesinin %31 (RR: 0,69; 95% CI: 0,56-0,84) oranında azaldığı bildirilmiştir (87). Mammografik tarama, fizik muayene ile saptanamayacak kadar küçük lezyonların tespit edilmesine imkan sağlamaktadır(67)Tarama ile saptanan tümörler genellikle daha küçük boyutlu, düşük histolojik grade'e sahip ve lend nodu negatif özellikler taşıdığı için daha az agresif tedavi gerekliliği ve daha iyi prognoz ile sonuçlanmaktadır (67,68).

Mamografinin duyarlılığı meme dansitesine bağlı olarak değişkenlik göstermekte ve özellikle yoğun meme dokusunda sahip kadınlarda bu oran %60-70'lere düşebilmektedir (88). Dijital mammografi, konvansiyonel film tabanlı sistemlere kıyasla daha iyi görüntü kalitesi ve düşük radyasyon dozu sağlamaktadır. Tomosentez (3D mammografi) ise meme dokusunu katmanlı olarak değerlendirme olanağı sunarak özellikle yoğun dokularda duyarlılığı arttırmakta ve yanlış pozitif oranları azaltmaktadır (88,90).

Klinik meme muayenesi, sağlık profesyonelleri tarafından gerçekleştirilen sistematik fizik muayenedir ve mamografik taramaya ek olarak uygulandığında tanısal katkı sağlamaktadır. Tek başına mortaliteyi azalttığına dair yeterli kanıt

olmamakla birlikte mamografiye ek uygulandığında tespit oranını %5 artttırmaktadır (75).

Kendi kendine meme muayenesi, kadınların kendi meme dokularını düzenli olarak palpasyon ile değerlendirmesini temel alan bir uygulamadır. Ancak randomize kontrollü çalışmalar, bu yöntemin mortalite üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Günümüzde meme farkındalığı kavramı öne çıkmakta olup kadınların meme dokularını tanımaları ve olası değişikliklerde sağlık kurumlarına başvurmaları önerilmektedir (90).

Ultrasonografi, özellikle yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda mammografiye ek olarak uygulandığında ek kanser tespit oranını artırabilmektedir. Bununla birlikte yanlış pozitif oranlarında da artışa neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (75,76).

MR görüntüleme, yüksek sensivitesi nedeniyle özellikle yüksek riskli kadınların taramasında kullanılmaktadır. BRCA mutastonu taşıyıcıları ile güçlü aile öyküsü olan bireylerde mamografiye ek olarak yıllık MR taraması önerilmektedir. MARIBS çalışmasında, BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında MRG + mammografi kombinasyonunun %94 sensitivite gösterdiği, sadece mammografinin ise %40 sensitivite sağladığı bildirilmiştir (93).

2.4.7.1. Uluslararası Tarama Kılavuzları

Amerikan Kanser Derneği(American Cancer Society, ACS) 2015 yılında güncellediği kılavuzlarında tarama stratejilerini yaş gruplarına göre ayırmaktadır (92):

- 40-44 yaş arası kadınlarda yıllık mamografik taramaya başlanabilir.
- 45-54 yaş arası kadınlarda yıllık mamografi taraması önerilmektedir.
- 55 yaş ve üzeri kadınlarda, sağlık durumu elverdiği sürece iki yılda bir veya tercihen yılda bir mamografi uygulanabilir.
- Yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olduğu müddetçe taramaya devam edilmelidir.

Amerikan Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF; United States Preventive Services Task Force) 2016 yılında yayımladığı kılavuzda 50-74 yaş arası kadınlarda iki yılda bir mamografi çekilmesini Grade B kanıt düzeyinde önermekte, 75 yaş üzerinde taramanın faydasına dair kanıt olmadığını öne sürmektedir. Yoğun meme dokusuna sahip kadınlar için ek tarama yöntemlerine dair yeterli kanıt olmadığını belirtilmiştir (87,90).

Avrupa Komisyonu Meme Kanseri Girişimi (ECIBC; European Commission Initiative on Breast Cancer) mamografi taramasına ilişkin kanıta dayalı öneriler geliştirmiştir. Bu doğrultuda, 50–69 yaş arası kadınlar için iki yılda bir mamografi taraması güçlü şekilde önerilmekte; 45–49 yaş arası ve 70–74 yaş arası kadınlar için ise, bireysel risk faktörleri ve kaynakların uygunluğu dikkate alınarak koşullu önerilerde bulunulmaktadır (94)

2.4.7.2 Yüksek Riskli Kadınlarda Tarama

- BRCA1 ve/veya BRCA2 mutasyonu taşıyan kadınlara yönelik tarama erken yaşta başlamaktadır. Bu bireylerde 25-30 yaşları arasında yıllık MRG taraması, 30 yaş sonrasında ise yıllık hem MRG hem de mammografi taraması önerilmektedir. TP53, PTEN, CDH1 gibi yüksek penetranslı gen mutasyonlarını taşıyan kadınlarda da benzer şekilde erken yaşta ve sık aralıklı tarama programları uygulanmaktadır (93).
- Yaşam boyu meme kanseri riski %20'nin üzerinde olan ve güçlü aile öyküsüne sahip kadınlarda, taramanın 30 yaşında ya da ailede en genç olgudan 10 yıl önce başlatılması önerilmektedir (94).
- Atipik duktal veya lobüler hiperplazi, lobüler karsinoma in situ (LCIS; lobular carcinoma in situ) gibi yüksek riskli meme lezyonlarına sahip kadınlarda yıllık mamografi ile birlikte MRG taraması düşünülmelidir (93).
- Ergenlik ve erken erişkinlik döneminde göğüs bölgesine radyoterapi uygulanmış kadınlarda tedavi sonrası 8 yıl içinde ya da 25 yaşından itibaren yıllık tarama yapılması önerilmektedir (89).

2.4.7.3 Türkiye'de Meme Kanseri Tarama Programı

Türkiye'de meme kanseri taraması Sağlık Bakanlığı öncülüğünde 2004 yılında başlatılmıştır. Program KETEM (Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri) aracılığıyla yürütülmektedir. Bu programın temel hedefi 40-69 yaş arası kadın nüfusunun en az %70'ine iki yılda bir mammografik tarama hizmeti sunmaktır (95). Türkiye'de 300'ün üzerinde KETEM bulunmaktadır ve bunlar meme, serviks ve kolorektal kanser taramaları yürüten merkezlerdir.

Türkiye Ulusal Meme Kanseri Veritabanı'na göre meme kanseri tanısı alan hastaların %47'sin 50 yaşın altında ve premenopozal dönemdedir. Bu veriler doğrultusunda Avrupa tarama programlarının standart yaş sınırının ülkemiz için uygun olmadığı gösterilmiş ve Sağlık Bakanlığı tarafından tarama yaşı 50-69 yaş aralığından 40-69 yaş aralığına çekilmiştir (95).

Ülkemizdeki 20.000 hastanın değerlendirildiği 2024 yılında yayımlanan çalışmada, meme kanseri tanısı alan hastaların %4,7'sinin Evre 0, %28,5'inin Evre I olduğu görülmüştür ve gelişmiş ülkelerde bu oranlar %20-25 ve %50-60 olduğu için Türkiye'de erken tanının istenilen düzeyde gerçekleşemediğini göstermektedir (96). "Bahçeşehir Toplum Tabanlı Mamografi Tarama Projesi" ise davet usulüne dayalı bir tarama projesidir ve bu projede meme kanseri tanısı alan 130 hastanın %19'unda Evre 0 ve %55'inde ise Evre I invaziv meme kanseri saptanmıştır. Bu sonuçlar toplum temelli ve sistematik tarama programlarının erken tanı için daha etkili olabileceğini göstermiştir (97).

2.4.8 Meme Kanseri Evrelemesi

TNM evreleme sistemi, 1943 yılından bu yana meme kanseri başta olmak üzere çeşitli solid tümörlerin anatomik yayılımı için kullanılan, uluslararası düzeyde kabul görmüş bir sınıflandırma yöntemidir *(Tablo 3)*.

Tablo 3. İnvaziv meme kanseri TNM evrelemesi (99)

pT (Primer Tümör)	**pN (Lenf Nodları)**	**pTNM Evre**
Tis	DCIS, LCIS, Paget hastalığı	**0** DCIS
T1mic (≤ 0,1 cm)	**pN1mi:** Mikrometastaz (> 0,2 mm – 2 mm)	**IB** T0-T1N1mi
T1a (≤ 0,5 cm)	**pN1a:** 1–3 aksiller lenf nodu	**IA** T1N0
T1b (> 0,5 – 1 cm)	**pN1b:** Sentinel biyopsi ile tespit edilen, klinik olarak saptanamayan internal mamarian mikroskopik/makroskopik metastaz	**IIA** T0–1N1, T2N0
T1c (> 1 – 2 cm)	**pN1c:** 1–3 aksiller + internal mammarian nod + sentinel nod pozitif, klinik olarak saptanamayan	**IIB** T2N1, T3N0
T2 (> 2 – 5 cm)	**pN2a:** 4–9 aksiller lenf nodu	**IIIA** T0–2N2, T3N1–2
T3 (> 5 cm)	**pN2b:** Klinik olarak saptanabilen internal mamarian metastaz, aksiller nod olmadan	**IIIA** T4N0–2, T3N1–2
T4a Göğüs duvarına invazyon (yalnız pektoralis kası invazyonu hariç)	**pN3a:** ≥10 aksiller nod veya infraklaviküler lenf nodları	**IIIC** Herhangi T evresi ve N3
T4b Ülserasyon, ipsilateral cilt nodülleri, ödem – "portakal kabuğu" görünümü dahil	**pN3b:** Klinik olarak saptanabilen internal mamarian nod + aksiller nod, ya da sentinel nodu ile saptanmış 3'ten fazla aksiller/internal mamary nod	**IIIC** Herhangi T evresi ve N3
T4c T4a + T4b	**pN3c:** Supraklaviküler lenf nodu	**IV** Sistemik yayılım
T4d İnflamatuvar meme kanseri		

T bileşeni primer tümörün en büyük çapına ve anatomik yayılımına göre sınflandırılmaktadır. Tis (in situ karsinom) ile başlayan bu skalada, T1 (≤ 2 cm), T2 (2-5 cm), T3 (>5 cm) ve T4 (göğüs duvarı ve/ ve ya cilt invazyonu) kategorileri yer almaktadır (99). N bileşeni bölgesel lenf nodu tutulumunu değerlendirmektedir. Patolojik olarak sınıflandırıldığında N0 lenf nodu tutulumu olmadığını; N1 1-3 aksiller lenf nodu metastazını, N2 4-9 aksiller veya internal mammarian lenf nodlarının tutulumunu, N3 ise ≥ 10 aksiller nod ile infraklavikular veya supraklavikular lenf nodu metastazlarını ifade etmektedir (99).

M bileşeni uzak metastazın varlığını gösterir. M0 uzak metastazın yokluğu, M1 metastaz varlığı anlamına gelmektedir. Uzak metastaz varlığı Evre IV hastalık olarak sınıflanmaya alınır ve genellikle palyatif tedavi stratejilerini beraberinde getirir (99,100).

Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (AJCC; American Joint Committee on Cancer) 2017 yılında yayımladığı yeni evreleme sistemi, meme kanseri evrelemesinde önemli bir paradigma değişimini beraberinde getirmiştir. Bu yeni sistem anatomik evreleme yaklaşımını biyolojik belirteçlerle zenginleştirerek prognostik evreleme sistemini önermektedir. ER, PR, HER2 durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksi gibi moleküler belirteçler artık evreleme algoritmasının temel bileşenleri arasında yer almaktadır. Bu yaklaşımın arkasındaki temel neden, aynı anatomik evreye sahip olmasına rağmen farklı moleküler profile sahip hastaların tedaviye yanıt ve sağkalım açısından ciddi farklılıklar göstermesidir (98).

TNM evreleme sisteminde klinik evreleme tanı anındaki fizik muayene, radyolojik görüntüleme ve biyopsi verileri temel alınarak yapılmaktadır. Tanı anında hastaya uygulanacak tedavi seçimi büyük ölçüde klinik evrelemeye göre yapılır. Özellikle lenf nodu değerlendirmesinde, klinik yöntemler özellikle mikrometastazların saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Klinik olarak negatif aksiller lenf nodlarının %20-30'unda patolojik incelemede metastaz saptanabilmektedir (98). Aynı zamanda klinik olarak şüpheli görülen lenf nodlarının bir kısmının patolojik incelemede benign olduğu görülebilmektedir (98,99).

Patolojik evreleme (pTNM) ise cerrahi materyalin histopatolojik incelemesi sonucunda elde edilen bilgileri yansıtır. Patolojik evreleme klinik evrelemeye göre daha yüksek oranda doğruluk sunar ve özellikle lenf nodlarının değerlendirilmesinde altın standart kabul edilir (98,99).

Neoadjuvan Kemoterapi alan hastalarda ise hem tedavi öncesi klinik evre (cTNM) hem de tedavi sonrasında patolojik evre (ypTNM) dikkate alınmaktadır. Buradaki "yp" ön takısı neoadjuvan tedavi sonrası elde edilen patolojik bulgularla oluşturulan evreyi temsil eder. Patolojik tam yanıt (pCR), meme dokusunda ve lenf nodlarında invaziv meme kanserinin saptanmaması olarak tanımlanır ve güçlü bir prognostik göstergedir. Patolojik tam yanıt oranları meme kanserinin moleküler alt tiplerine göre önemli farklılıklar göstermektedir. Triple negatif meme kanserlerinde pCR oranı %30-40 civarında iken HER2 pozitif hastalarda hedefe yönelik tedavilerle birlikte %40-60'a ulaşabilmektedir (98,99).

2.4.9 Meme Kanseri Tedavisi

2.4.9.1 Cerrahi Tedavi

Meme kanserinin lokal tedavisinde cerrahi yaklaşım, halen temel tedavi modalitesi olarak kabul edilmektedir. Uygulanacak cerrahi yönteminin belirlenmesinde tümörün boyutu, lokalizasyonu, multifokalite veya multisentriklik durumu, memenin hacmi, radyoterapiye uygunluk ve hastanın bireysel tercihi gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmaktadır.

- **Meme Koruyucu Cerrahi (MKC):** Tümörün etrafındaki sağlıklı dokuyla birlikte çıkarılması esasına dayanan ve meme bütünlüğünün korunduğu bir cerrahi tekniktir. Fisher ve arkadaşlarının yayımladığı 20 yıllık takip sonuçlarında MKC + radyoterapi ile mastektomi arasında genel sağkalım açısından fark olmadığı gösterilmiştir (101). Erken evre (T1-T2), tek odaklı tümör varlığı, uygun tümör/meme boyutu oranı radyoterapi uygulanabilirliği ve hastanın tercihi MKC için temel endikasyonları oluşturur. Multisentrik hastalık, yaygın mikrokalsifikasyon, radyoterapiye kontrendikasyon, önceki meme radyoterapisi, gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde olunması ve kötü kozmetik beklenti MKC için uygun olmayan durumlardır. Tümör en az 2 mm sağlam doku sınırıyla çıkarılmalı ve cerrahi sınırda tümör hücresi olmamalıdır (no ink on tumor). Literatür daha geniş rezeksiyonların lokal nüks oranını belirgin azaltmadığını göstermektedir (104).

Onkoplastik cerrahi MKC'nin endikasyonlarını genişleten ve estetik sonuçlarını iyileştiren bir yaklaşımdır. Bu yöntem, meme kanseri nedeniyle yapılan geniş rezeksiyon sonrası meme dokusunun yeniden şekillendirilmesini amaçlayan plastik cerrahi tekniklerinin entegrasyonuna dayanmaktadır. Onkoplastik cerrahi temeli yeni olmamakla birlikte, elde edilen onkolojik sonuçlar özellikle cerrahi sınır durumu ve nüks oranları açısından klasik meme koruyucu cerrahiyle karşılaştırıldığında benzer hatta daha üstün bulunmuştur (102,103).

- **Mastektomi:** Mastektomi, meme dokusunun tamamının çıkarılması işlemidir ve çıkarılan doku miktarına göre farklı alt türleri bulunmaktadır *(Tablo 4)*.

  Mastektomi endikasyonları arasında multisentrik veya multifokal hastalık, büyük tümör/meme oranı, yaygın mikrokalsifikasyon, radyoterapiye uygun olmama, lokal nüks, BRCA mutasyonu taşıyıcılığı ve hastanın mastektomi tercihi bulunur (105-107).

Tablo 4. Mastektomi Tipleri (105-107)

Mastektomi Türü	Tanım	Özellikler	Uygulama Durumu
Basit (Total) Mastektomi	Meme dokusu, meme başı ve areola kompleksi çıkarılır	Pektoralis major kası ve aksiller lenf nodları korunur	Genellikle DCIS veya profilaktik amaçlı
Modifiye Radikal Mastektomi	Meme dokusu + seviye I ve II aksiller lenf nodları çıkarılır	Pektoralis major kası korunur	Lokal ileri tümörlerde sık kullanılır
Radikal Mastektomi	Meme, aksiller lenf nodları ve pektoralis major kası birlikte çıkarılır	Çok nadiren uygulanır; ciddi deformite oluşturabilir	Tarihsel önemi olan, nadir kullanılan yöntem
Deri Koruyucu Mastektomi	Meme derisi korunarak meme dokusu çıkarılır	Genellikle eş zamanlı rekonstrüksiyon uygulanır	Kozmetik hedefi olan hastalarda tercih edilir
Meme Başı Koruyucu Mastektomi	Meme başı ve areola kompleksi korunur, tüm meme dokusu çıkarılır	Seçilmiş hastalarda uygulanır; rekonstrüksiyonla kombine edilir	Estetik beklentisi yüksek olgularda seçilir

Aksiller lenf durumu, meme kanserinde en güçlü prognostik göstergelerden biridir. Bu nedenle aksillaya yönelik cerrahi yaklaşım hastalığın evresine ve aksiller durumun değerlendirilmesine göre şekillenir (108).

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) klinik olarak negatif aksillarda standart yaklaşım haline gelmiştir. Radyoaktif işaretleyici (Teknesyum 99m sülfür kolloid) ve/veya mavi boya kullanılarak sentinel lenf nodları belirlenir ve çıkarılır. Daha

önceden geçirilmiş aksiller cerrahi varlığı, klinik olarak aksiller pozitiflik, inflamatuvar meme kanseri, gebelik ve teknik olarak uygulanamama sentinel lenf nodu biyopsisinin tercih edilmemesi gereken durumlardır (108,109).

Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) seviye I ve II aksiller lenf nodlarının çıkarılmasıdır, ideal olarak en az 10 lenf nodunun eksize edilmesi önerilir. Klinik olarak aksilla pozitif hastalarda, SLNB'de metastaz tespiti (özellikle birden çok metastaz görülen lenf nodu olması durumunda), neoadjuvan tedavi sonrası aksiller pozitifliğin devam etmesi aksiller diseksiyon için endikasyon oluşturur (108,109).

2.4.9.2 Radyoterapi

Radyoterapi meme kanseri tedavisinde lokal-bölgesel kontrolü sağlamak amacıyla sıklıkla kullanılan temel bir tedavi modalitesidir. MKC sonrasında uygulanan radyoterapi, lokal nüks riskini %70 oranında azaltmaktadır. Uygulanan protokoller genellikle 50 Gy/25 fraksiyon veya 40-42.5 Gy/15 fraksiyon şeklinde verilir. Boost radyoterapi, genç yaşta tanı alan veya yüksek nüks riski taşıyan hastalarda lokal kontrolü sağlamak için verilen ek doz 10-16 Gy radyoterapidir. Mastektomi sonrası radyoterapi lokal-bölgesel nüks riskini azaltmakta ve sağkalımı iyileştirmektedir. T3-T4 tümörlerde, 4'ten fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında, pozitif cerrahi sınır, inflamatuvar meme kanseri hastalarında endikedir (110,111).

Aksiller, supraklavikular ve internal mammarian lenf nodlarının radyoterapisi özellikle lenf nodu pozitifliği olan, yüksek riskli hastalarda önerilmektedir (110).

2.4.9.3. Sistemik Tedavi

Sistemik tedavi meme kanserinde mikrometastazların eradikasyonu ve uzak nüks riskinin azaltılması amacıyla uygulanır. Adjuvan kemoterapi lenf nodu pozitifliğinde, T2 ve üzeri tümörlerde, yüksek grade, triple-negatif tümörler, HER2 pozitif tümörler, yüksek riskli Luminal B tümörlerde endikedir (120).

Antrasiklin bazlı rejimler (doksorubisin ve epirubisin) adjuvan kemoterapinin temelini oluşturmaktadır. AC (adriamisin+siklofosfamid), EC (epirubisinin+ siklofosfamid) ve FEC (5-florourasil+epirubisinin+siklofosfamid) rejimleri sık kullanılan rejimlerdir. Paklitaksel ve dosetaksel özellikle lenf nodu pozitif hastalarda rejimlere eklenmektedir. Sekansiyel (antrasiklin ardından taksan) veya kombine (antrasiklin+taksan) kullanılabilir. Karboplatinler, özellikle triple negatif tümörlerde ve BRCA mutasyonu taşıyıcılarında protokollerine eklenmektedir (120).

Neoadjuvan kemoterapi ilk olarak lokal ileri evre tümörlerde operabilite sağlamak amacıyla uygulanmıştır. Bu yaklaşımın inoperabl vakaların %60-80'inde cerrahiye olanak tanıdığı gösterilmiştir. Zamanla, NAK'nin yalnızca lokal ileri hastalıkla sınırlı kalmaması gerektiği anlaşılmış ve erken evre hastalarda da kullanılmaya başlanmıştır. *NSABP B-18* çalışması, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapiyi karşılaştırmış, meme koruyucu cerrahi oranının neoadjuvan terapi ile

beraber %60'lardan %68'lere yükseldiğini ortaya koymuştur. Sağkalım açısından anlamlı fark olmaması bu yaklaşımın onkolojik açısından güvenli olduğunu göstermiştir. Günümüzde endikasyonları şunları içermektedir (112):

- Lokal ileri evre veya inflamatuvar meme kanseri
- Downstaging gereksinimi olan büyük tümörler
- Meme koruyucu cerrahiyi mümkün kılmak
- Triple negatif veya HER2 pozitif tümörlerde yüksek pCR beklentisi
- Kemosensiviteyi doğrudan değerlendirmek isteği

CTNeoBC metaanalizi (n=11.955) patolojik tam yanıt ile uzun dönem sonuçlar arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermiştir. Özellikle triple negatif ve HER2 pozitif tümörlerde pCR, hem hastalıksız sağkalım (DFS; disease-free survival) hem de genel sağ kalım (OS; overall survival) açısından pozitif etkilidir (6).

Patolojik yanıtı öngörmede ve hasta seçiminde bazı klinik ve belirteçler kullanılmaktadır. Genç yaş, yüksek grade, küçük tümör boyutu, yüksek Ki-67, HER2+ tümörler, triple negatif tümörler, yüksek tümör infiltran lenfosit oranı patolojik tam yanıtı arttıran faktörler arasında yer alır (6).

Neosphere çalışmasına göre HER2 pozitif tümörlerde dual HER2 blokajı (trastuzumab+pertuzumab) ile neadjuvan tedavi patolojik tam yanıt olasılığını %29'dan %45,8'e yükseldiğini göstermiştir (115). *KEYNOTE-522* çalışmasında ise triple negatif tümörlerde pembrolizumab eklenmesi pCR oranını %51,2den %64,8e yükseldiği gösterilmiştir (114).

2.4.9.4 Hormon Tedavisi

Hormon tedavisi ER ve/veya PR pozitif olan meme kanserlerinde uygulanan sistemik tedavi yöntemidir. Tamoksifen hem premenapozal hem de postmenapozal hastalarda yaygın olarak kullanılan bir SERM (selektif östrojen reseptör modülatörü)'dir. Standart kullanım süresi 5 yıl olmakla beraber riskli hastalarda 10 yıla kadar uzatılabilir (118).

Aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol ve eksemestan) periferik dokularda östrojen sentezini engelleyerek etki gösterir. Başlıca yan etkileri arasında kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteoporoz, eklem ve kas ağrıları, kardiyovasküler risk artışı sayılabilir (119).

2.4.9.5 Hedefe Yönelik Tedaviler

Trastuzumab, HER2'ye karşı geliştirilen ilk monoklonal antikor olup adjuvan tedavide 1 yıl süreyle uygulanabilmektedir. Pertuzumab ise trastuzumab ile kombine kullanımında dual HER2 blokajı sağlayarak tedavi etkinliğini arttırmaktadır (115).

T-DM1 (Trastuzumab Emtansin), trastuzumab ile emtansinin konjuge edildiği ilaç antikor konjugatıdır ve metastatik hastalıkta ikinci basamak tedavide kullanılabilmektedir. T-DXd (Trastuzumab Deruxtecan), yeni nesin antikor-ilaç konjugatıdır ve HER2 pozitif hastalarda etkili bir seçenektir (116,117). Neratinib, irreversibl pan-HER tirozin kinaz inhibitörüdür ve adjuvan trastuzumab sonrası yüksek riskli hastalarda kullanılır. Evorilomus, mTOR yolunu inhibe ederek hormon tedavisine dirençli metastatik hastalıkta aromataz inhibitörleri ile beraber

kullanılmaktadır. Alpelisib, PIK3CA mutasyonu taşıyan hastalarda fulvestrant ile birlikte kullanılarak progresyonu engellemektedir (120).

2.4.9.6 İmmünoterapi

İmmünoterapi bağışıklı sisteminin tümöre karşı doğal yanıtını arttırmayı hedefleyen sistemik bir tedavi yaklaşımıdır. Özellikle TNBC'de umut verici sonuçlar elde edilmiştir (114).

Pembrolizumab PD-1 inhibitörü olup, PD-L1 pozitif metastatik TNBC hastalarında kemoterapi ile birlikte kullanılmaktadır. Erken evre TNBC'de NAK ile kombinasyonu patolojik tam yanıtı arttırmaktadır (114).

Aterolizumab PD-L1 inhibitörü olup, metastatik triple negatif meme kanserinde paklitaksel ile kombine halde kullanılmaktadır (120).

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2019-2025 yılları arasında invaziv meme kanseri tanısı alarak neoadjuvan kemoterapi uygulanan ve sonrasında cerrahi olarak tedavi edilen hastaların geriye dönük verilerinin incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Başlangıçta 382 hasta değerlendirilmiş ve çalışma kriterlerine uygun olan 309 hasta analiz kapsamına alınmıştır.

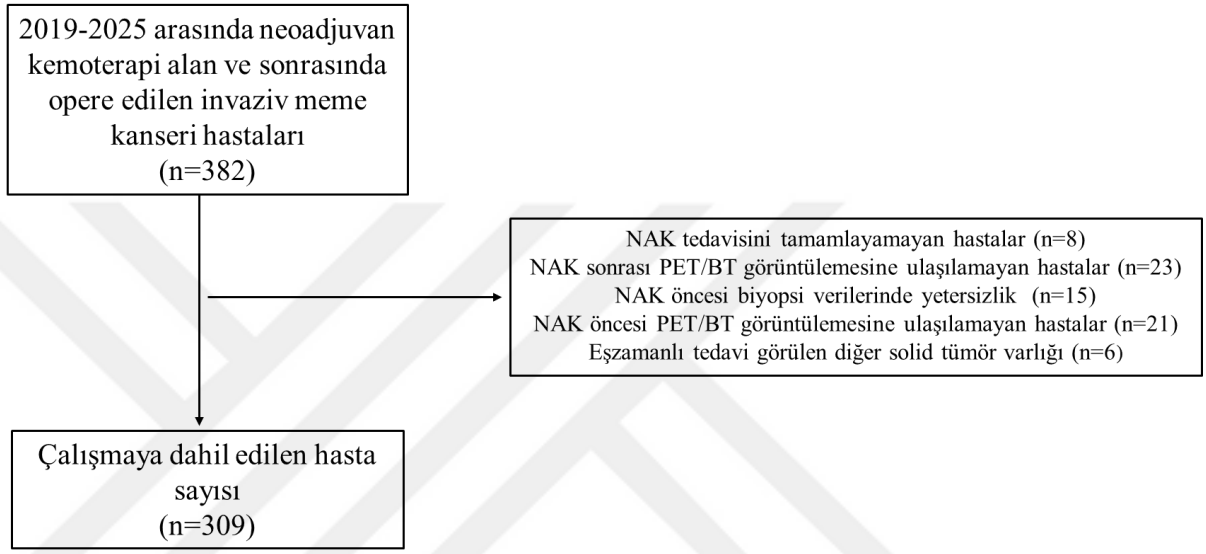
Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

- Primer invaziv meme karsinomu tanısı almış olmak
- Neoadjuvan kemoterapi uygulanmış olmak
- PET-BT görüntüleme verilerinin hem NAK öncesi hem sonrası mevcut olması
- Cerrahi olarak aksiller örnekleme (SLNB ve/veya ALND) yapılmış olması
- Eksiksiz patolojik rapor ve takip verilerine ulaşılabilir olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri şunlardır:

- 18 yaşından küçük olmak
- Erkek meme kanseri
- Eş zamanlı başka kanser için tedavi görüyor olmak

Hasta verileri Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Etik Komisyonu'nun onayı alındıktan sonra (Toplantı tarihi: 08.07.2025, onay numarası 2025-1248) hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları üzerinden kimliksizleştirilerek toplanmıştır.



Resim 6. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait diyagram

Hasta popülasyonunun tamamını kadınlar oluşturmakta olup demografik verilerde hastaların yaşı ve menopoz durumu yer almaktadır. Hastaların menopoz durumu premenopozal ve postmenopozal olarak iki kategoride değerlendirilmiştir. Klinik ve görüntüleme verileri tümörün bulunduğu meme tarafı (sağ meme-sol meme), tümörün hangi lokasyonda olduğu (üst iç, üst dış, alt iç, alt dış, retroareolar), tümörün fokalitesi (unifokal, multifokal), fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile elde edilmiş klinik evreleme sistemi (cT1, cT2, cT3, cT4 ,cN0, cN1, cN2, cM0 ,cM1), mamografi dansitesi (A,B,C,D) parametrelerini kapsamaktadır.

PET-BT verileri NAK öncesi ve sonrası olmak üzere iki ayrı zaman diliminde toplanmış; tümör ve aksiller lenf nodlarına ait SUVmax değerleri ayrı ayrı kaydedilmiştir. Hastaların aldığı NAK rejimleri çalışmada prediktif bir parametre olarak kullanılmasa da hastaların tedavisinin bitip bitmediği, kemoterapi sırasında komplikasyon olup olmadığı kontrol edilmiştir. NAK rejimlerini tamamlayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Histopatolojik veriler kitleye ve varsa aksillaya yapılmış tru-cut biyopsilerinden alınmış olup nükleer grade (1,2,3), ER (negatif %0, düşük ekspresyon %1-10, yüksek ekspresyon >%10), PR (negatif %0, düşük ekspresyon %1-20, yüksek ekspresyon >%20), HER2 reseptör durumu (IHC ve FISH/SISH sonuçlarıyla 3 ana kategoride incelenmiştir; negatif, düşük ekspresyon ve pozitif olarak), tümörü infiltre eden lenfositler (negatif, düşük <%10, orta %10-50, yüksek >%50), lenfovasküler invazyon (var, yok) olarak kategorilenmiştir.

Hastaya yapılan ameliyat tipi (meme koruyucu cerrahi, basit mastektomi, modifiye radikal mastektomi), sentinel lenf nodu çalışılan hastalarda sentinel lenf nodu sayısı ve frozen incelemede metastatik lenf nodu sayısı hastalar kimliksizleştirilerek kayıt altına alınmıştır. Ameliyat sonrasında elde edilen spesimen patolojisinde kitlenin neoadjuvan kemoterapiye bağlı yanıtı Miller-Payne grade sistemi (tam yanıt, zayıf yanıt, kısmi yanıt, rezidü hastalık, tam yanıt), aksiller lenf nodları (tam yanıt, kısmi yanıt, tam yanıt) olarak kategoriler halinde kayıt altına alınmıştır.

NAK sonrasında aksiller yanıtı öngörme ve tedavi şekli için çalışmanın planı iki şekilde belirlenmiştir. Çalışma kapsamında hastalar iki ana gruba ayrılmıştır:

- Aksiller patolojik tam yanıt (ypN0) olanlar
- Kısmi yanıt veya devam eden pozitif aksilla (ypN+)

Ayrıca klinik tam yanıt olan hastalar (aksilla PET SUVmax tutulum olmaması, fizik muayene ile ele gelen lenf nodları olmaması, USG'de şüpheli lenf nodu görülmemesi) ile patolojik tam yanıt arasındaki uyum ve diskordans değerlendirmek için hastalar 3 grupta tekrar incelenmiş:

- Klinik ve patolojik olarak uyumlu tam yanıt (ycN0/ypN0) olanlar
- Klinik tam yanıt olup patolojik yanıt olmayanlar (ycN0/ypN+)
- Klinik ve patolojik olarak yanıtsız (ycN+/ypN+) olanlar

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri), üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "ANOVA" test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri), üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

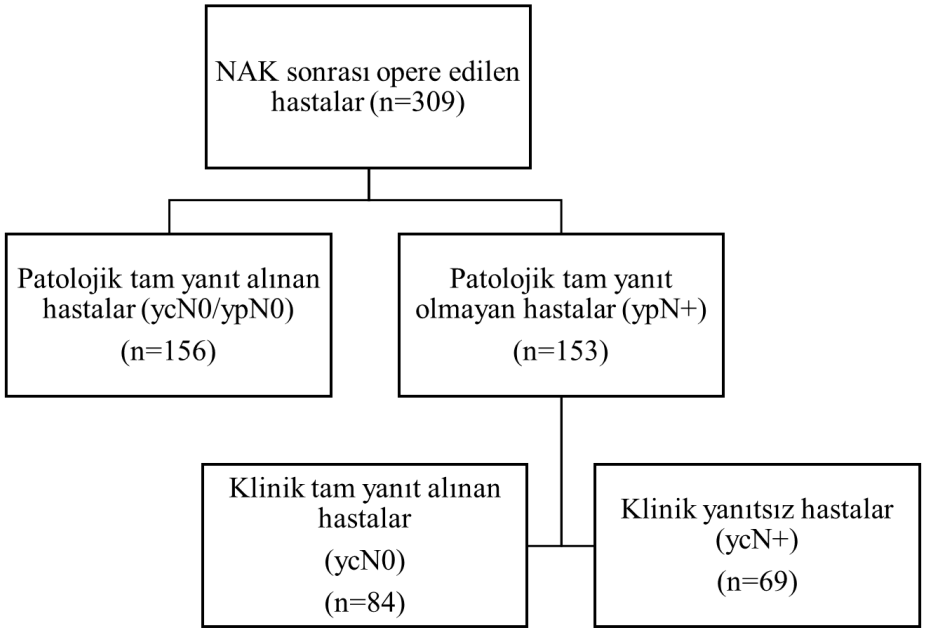
İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson-χ^2" çapraz tabloları kullanılmıştır.

Tam yanıt durumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesinde "Binary lojistik regresyon: Backward LR modeli" kullanılmıştır.

Tam yanıtı ayırt etmede kullanılacak olan bazı parametrelerin cut-off değerinin belirlenmesinde "ROC eğrileri" kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Bu retrospektif çalışmada 2019-2025 yılları arasında neoadjuvan kemoterapi (NAK) sonrası ameliyat edilen 382 hasta değerlendirilmiş olup uygunluk kriterlerlerini karşılayan 309 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar NAK sonrasında aksiller patolojik yanıta göre 2 gruba ayrılmıştır: Aksiller patolojik tam yanıt (ypN0) ve yanıtsız olan grup (ypN+). Yanıtsız olan grup (ypN+) ise kendi içinde 2 grupta incelenmiştir: klinik tam yanıt (ycN0) grubu ve klinik yanıtsız olan grup (ycN+). Bu çalışma planı, NAK sonrası elde edilen patolojik yanıtın farklı düzeylerini detaylı şekilde yansıtmakta ve tedavi etkinliğinin çok boyutlu değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Aynı zamanda klinik tam yanıt (ycN0) ve patolojik tam yanıt (ypN0) arasındaki uyumu ve diskordansı etkileyen faktörler değerlendirilmiştir.



Resim 7. Çalışma planı ve oluşturulan gruplar

Çalışma popülasyonunun tamamını kadınlar oluşturmakta olup hastaların yaş ortalaması 53,4± 12,5 yıl olarak saptanmış olup, yaş aralığı 24-78 yıl arasında değişmektedir. Menopoz durumu açısından değerlendirme yapıldığında hastaların %43,3'ü (n=134) premenopozal, %56,6'sı (n=175) ise postmenopozal dönemde bulunmaktadır.

Tablo 5. Gruplar ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi

Değişken	**ycN0/ypN0 (n=156)**		**ycN0/ypN+ (n=84)**		**ycN+/ypN+ (n=69)**		**İstatistiksel analiz***
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**Olasılık**
Menopoz durumu							
Pre-menopozal	78	50,0	34	40,5	23	33,3	χ^2=5,886
Post-menopozal	78	50,0	50	59,5	46	66,7	p=0,053
Meme lokasyonu							
Sağ	65	41,7	39	46,4	39	56,5	χ^2=4,247
Sol	91	58,3	45	53,6	30	43,5	p=0,120
Tümör lokasyonu							
Üst dış	79	50,6	52	61,8	40	58,0	χ^2=17,681
Üst iç	26	16,7	4	4,8	6	8,7	p=0,061
Alt iç	19	12,2	5	6,0	3	4,3	
Alt dış	20	12,8	11	13,1	8	11,7	
Retroareolar	11	7,1	11	13,1	11	15,9	
Inflamatuvar	1	0,6	1	1,2	1	1,4	
Fokalite							
Unifokal	130	83,3	69	82,1	53	76,8	χ^2=2,820
Multifokal	23	14,7	11	13,1	13	18,8	p=0,588
Multisentrik	3	2,0	4	4,8	3	4,4	
cT							
1	40	25,6	12	14,3	13	18,8	χ^2=5,568
2	97	62,2	57	67,9	45	65,2	p=0,473
3	9	5,8	7	8,3	4	5,8	
4	10	6,4	8	9,5	7	10,2	
cN							
0	30	19,2	3	3,6	-	-	χ^2=40,192
1	70	44,9	37	44,0	19	27,6	**p<0,001**
2	43	27,6	33	39,3	35	50,7	
3	13	8,3	11	13,1	15	21,7	
Lenf nodu Bx							
Yok	141	90,4	76	90,5	55	79,7	χ^2=5,829
Var	15	9,6	8	9,5	14	20,3	p=0,054
cM							
0	142	91,0	77	91,7	60	87,0	χ^2=1,153
1	14	9,0	7	8,3	9	13,0	p=0,562
Mamografi dansite							
A	6	3,8	5	6,0	6	8,7	χ^2=7,495
B	41	26,3	24	28,6	21	30,4	p=0,278
C	92	59,0	39	46,4	35	50,8	
D	17	10,9	16	19,0	7	10,1	

Tablo 6. Tam yanıt/yanıtsız olma durumu ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi

Değişken	ypN0 (n=156)		ypN+(n=153)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Menopoz durumu					
Pre-menopozal	78	50,0	57	37,3	χ^2=5,100
Post-menopozal	78	50,0	96	62,7	**p=0,024**
Meme lokasyonu					
Sağ	65	41,7	78	51,0	χ^2=2,695
Sol	91	58,3	75	49,0	p=0,101
Tümör lokasyonu					
Üst dış	79	50,6	92	60,1	χ^2=16,579
Üst iç	26	16,7	10	6,6	**p=0,005**
Alt iç	19	12,2	8	5,2	
Alt dış	20	12,8	19	12,4	
Retroareolar	11	7,1	22	14,4	
Inflamatuvar	1	0,6	2	1,3	
Fokalite					
Unifokal	130	83,3	122	79,7	χ^2=1,846
Multifokal	23	14,7	24	15,7	p=0,397
Multisentrik	3	2,0	7	4,6	
cT					
1	40	25,6	25	16,3	χ^2=4,758
2	97	62,2	102	66,7	p=0,190
3	9	5,8	11	7,2	
4	10	6,4	15	9,8	
cN					
0	30	19,2	3	2,0	χ^2=33,584
1	70	44,9	56	36,6	**p<0,001**
2	43	27,6	68	44,4	
3	13	8,3	26	17,0	
Lenf nodu Bx					
Yok	141	90,4	131	85,6	χ^2=1,663
Var	15	9,6	22	14,4	p=0,197
cM					
0	142	91,0	137	89,5	χ^2=0,194
1	14	9,0	16	10,5	p=0,660
Mamografi dansite					
A	6	3,8	11	7,2	χ^2=4,480
B	41	26,3	45	29,4	p=0,214
C	92	59,0	74	48,4	
D	17	10,9	23	15,0	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson-χ^2" çapraz tabloları kullanılmıştır.

Menopoz açısından yapılan değerlendirmede ycN0/ypN0 grubunda premenopozal ve postmenopozal hastaların eşit oranlarda (%50,0) yer aldığı, ycN0/ypN+ grubunda postmenopozal hastaların oranının %59,5 (n = 50) olduğu, ycN+/ypN+ ise bu oranın %66,7 (n = 46) seviyesine yükseldiği gözlenmiştir.

Gruplar arasında menopozal durum dağılımı açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlılık sınırda kalmış (χ^2 = 5,886; p = 0,053) olmakla birlikte, postmenopozal durumun daha düşük tedavi yanıt oranlarıyla ilişkili olduğu yönünde anlamlı bir eğilim (trend) dikkat çekmiştir (Tablo 5). İkili karşılaştırma analizinde (ypN0 vs ypN+) menopozal durum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (χ^2 = 5,100; p = 0,024). ypN0 grubunda premenopozal hastaların oranı %50,0 (n = 78) iken, bu oran ypN+ grupta %37,3 (n = 57) olarak belirlenmiştir (Tablo 6).

Tümör Lokalizasyonu

Tümör lokalizasyonu açısından yapılan analizde üst dış kadran tüm gruplarda en sık karşılaşılan yerleşim yeri olarak öne çıkmaktadır. ycN0/ypN0 grubunda hastaların %50,6'sı (n=79), ycN0/ypN+ %61,8'i (n=52) ve ycN+/ypN+ %58,0'i (n=40) üst dış kadranda yerleşimli tümöre sahiptir. Üst iç kadran lokalizasyonu ise gruplar arasında dikkat çekici oransal farklılıklar ortaya koymuştur. ycN0/ypN0 grubunda %16,7 (n=26) oranında gözlenirken, bu oran ycN0/ypN+ grubunda %4,8 (n=4) ve ycN+/ypN+ %8,7 (n=6) olarak saptanmıştır. Retroareolar lokalizasyon ycN0/ypN0 grubunda %7,1 (n=11) oranında görülürken, ycN0/ypN+ grubunda %13,1 (n=11) ve ycN+/ypN+ %15,9 (n=11) olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Tümör lokalizasyonu açısından yapılan ikili karşılaştırma analizinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmiştir (χ^2=16,579; p=0,005). Üst iç kadran yerleşimi ypN0 grubunda %16,7 (n=26) oranında tespit edilirken, ypN+

grupta bu oran yalnızca %6,6 (n=10) seviyesindedir. Öte yandan üst dış kadran yerleşimi ypN+ grupta %60,1 (n=92) ile daha sık gözlenmiştir (Tablo 6).

Meme lateralitesi açısından değerlendirildiğinde ypN0 grubunda sol meme tutulumu %58,3 (n=91) oranı ile baskınken; ycN0/ypN+ grubunda bu oran %53,6 (n=45), ycN0+/ypN+ grupta ise %43,5 (n=30) olarak belirlenmiştir. Diğer yandan sağ meme tutulumu ycN0+/ypN+ %56,5 (n=39) oranında en sık görülmüştür. Ancak gruplar arasında meme lateralitesi yönünden yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (χ^2=4,247; p=0,120) (Tablo 5).

Tümör fokalitesi açısından yapılan değerlendirmede unifokal tümörlerin tüm gruplarda baskın olduğu görülmektedir. Tam yanıt grubunda hastaların %83,3'ünde (n=130), ycN0/ypN+ grubunda %82,1'inde (n=69) ve ycN+/ypN+ grupta %76,8'inde (n=53) unifokal tümör saptanmıştır (Tablo 5).

Multifokal tümörler tam yanıt grubunda %14,7 (n=23), ycN0/ypN+ grubunda %13,1 (n=11) ve ycN+/ypN+ grupta %18,8 (n=13) oranında görülmüştür. Öte yandan multisentrik yerleşim tüm gruplarda oldukça düşük oranlarda izlenmiş olup tam yanıt grubunda %2,0 (n=3), klinik grubunda %4,8 (n=4) ve ycN+/ypN+ grupta %4,4 (n=3) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında tümör fokalitesi açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (χ^2=2,820; p=0,588) (Tablo 5).

Klinik Evreleme

Klinik T kategorisi değerlendirmesinde tüm gruplarda cT2 tümörlerin dominant olduğu görülmektedir. Tam yanıt grubunda %62,2 (n=97), ycN0/ypN+ grubunda %67,9 (n=57) ve ycN+/ypN+ grupta %65,2 (n=45) oranında cT2 tümör saptanmıştır *(Tablo 5)*.

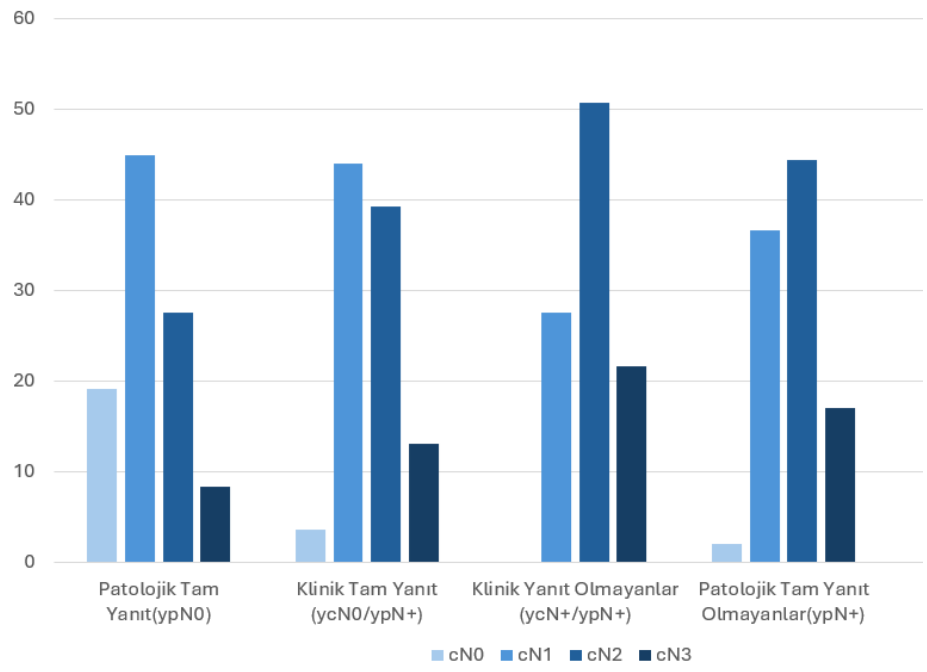
cT1 tümörler, tam yanıt grubunda %25,6 (n=40) oranı ile en sık görüldüğü grup olmuştur. Buna karşın, ycN0/ypN+ grubunda %14,3 (n=12) ve ycN+/ypN+ grupta %18,8 (n=13) oranlarında saptanmıştır. Bu bulgu, küçük tümörlerin neoadjuvan kemoterapiye daha yüksek yanıt oranı gösterme eğiliminde olduğunu düşündürmektedir *(Tablo 5)*.

cT3 tümörlerin dağılımı gruplar arasında benzerlik göstermektedir: tam yanıt grubunda %5,8 (n=9), ycN0/ypN+ grubunda %8,3 (n=7) ve ycN+/ypN+ grupta %5,8 (n=4) oranında saptanmıştır. Benzer şekilde cT4 tümörler de tam yanıt grubunda %6,4 (n=10), ycN0/ypN+ grubunda %9,5 (n=8) ve ycN+/ypN+ grupta %10,2 (n=7) oranında izlenmiştir. Gruplar arasında cT kategorisine ilişkin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (χ^2=5,568; p=0,473).

Klinik N kategorisi değerlendirmesi gruplar arasında en belirgin farklılığın görüldüğü parametrelerden biridir ve neoadjuvan kemoterapi yanıtını öngörmede kritik öneme sahiptir. Tam yanıt grubunda cN1 hastalık %44,9 (n=70) oranında en sık görülürken, cN0 hastalık %19,2 (n=30) oranında saptanmıştır. Bu dağılım, sınırlı aksiller tutulumun tam yanıt için olumlu bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir. YcN0/ypN+ grubunda da cN1 hastalık %44,0 (n=37) oranında

dominant olmakla birlikte cN0 hastalık sadece %3,6 (n=3) oranında görülmüştür. Bu grupta cN2 hastalık %39,3 (n=33) ve cN3 hastalık %13,1 (n=11) oranında saptanmıştır. YcN+/ypN+ grupta ise cN2 hastalık %50,7 (n=35) oranında en sık görülürken cN0 hastalık hiç saptanmamıştır. cN1 hastalık %27,6 (n=19) ve cN3 hastalık %21,7 (n=15) oranında görülmüştür (Tablo 5).

Gruplar arasında cN kategorisi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (χ^2=40,192; p<0,001). İkili karşılaştırmada da cN kategorisi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=33,584; p<0,001). Tam yanıt grubunda cN1 hastalık %44,9 (n=70) oranında en sık görülürken, ycN+/ypN+larda cN2 hastalık %44,4 (n=68) oranında dominant olmuştur.



Grafik 4. Klinik lenf nodu evresi gruplar arası karşılaştırma

Klinik M kategorisi değerlendirmesinde tüm gruplarda cM0 hastalık dominant olarak görülmektedir. Tam yanıt grubunda %91,0 (n=142), ycN0/ypN+ grubunda %91,7 (n=77) ve ycN+/ypN+ grupta %87,0 (n=60) oranında cM0 hastalık saptanmıştır. Gruplar arasında cM kategorisi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (χ^2=1,153; p=0,562).

Mamografik dansite değerlendirmesinde tüm gruplarda ACR tip C (heterojen yoğun meme dokusu) en sık görülen kategori olarak öne çıkmaktadır. Tam yanıt grubunda %59,0 (n=92), ycN0/ypN+ grubunda %46,4 (n=39) ve ycN+/ypN+ grupta %50,8 (n=35) oranında kategori C dansite saptanmıştır. Gruplar arasında mamografik dansite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (χ^2=7,495; p=0,278).

Tablo 7 .Gruplar ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi

Değişken	ycN0/ypN0 (n=156)		ycN0/ypN+ (n=84)		ycN+/ypN+ (n=69)		İstatistiksel analiz*
	n	%	n	%	n	%	Olasılık
Nükleer grade							
0	2	1,3	-	-	-	-	χ^2=31,056
1	4	2,6	14	16,7	8	11,6	**p<0,001**
2	63	40,3	47	56,0	37	53,6	
3	87	55,8	23	27,3	24	34,8	
Östrojen reseptörü							
Negatif	73	46,8	5	6,0	15	21,8	χ^2=63,724
Düşük (%1-10)	16	10,3	2	2,4	1	1,4	**p<0,001**
Yüksek (>%10)	67	42,9	77	91,6	53	76,8	
Progesteron reseptörü							
Negatif	85	54,5	12	14,3	21	30,4	χ^2=45,726
Düşük (%1-10)	23	14,7	11	13,1	11	15,9	**p<0,001**
Yüksek (>%10)	48	30,8	61	72,6	37	53,7	
Her2 reseptör							
Negatif	64	41,0	44	52,4	39	56,5	χ^2=25,000
Her2 low	27	17,3	25	29,8	20	29,0	**p<0,001**
Her2 pozitif	65	41,7	15	17,8	10	14,5	
Tümörü infiltre eden lensofit							
Düşük TIL (<%10)	13	28,9	12	57,1	12	57,1	χ^2=10,264
Orta TIL (%10-50)	17	37,8	8	38,1	5	23,9	**p=0,036**
Yüksek TIL (>%50)	15	33,3	1	4,8	4	19,0	
Lenfovasküler invazyon							
Yok	141	90,4	53	63,1	36	52,2	χ^2=44,498
Var	15	9,6	31	36,9	33	47,8	**p<0,001**
Miller Payne Grade							
Tam yanıt	7	4,5	21	25,0	25	36,3	χ^2=114,001
Zayıf yanıt	2	1,3	3	3,6	11	15,9	**p<0,001**
Kısmı yanıt	24	15,4	29	34,5	21	30,5	
Rezidü	36	23,1	18	21,4	9	13,0	
Tam yanıt	87	55,7	13	15,5	3	4,3	
Ameliyat tipi							
MKC	41	26,2	11	13,1	14	20,3	χ^2=71,630
Simple mastektomi	82	52,6	25	29,8	4	5,8	**p<0,001**
MRM	33	21,2	48	57,1	51	73,9	

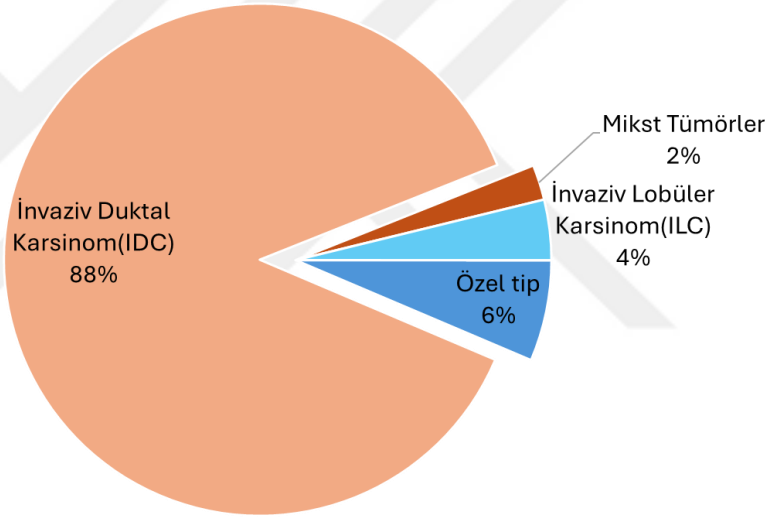
Tablo 8. Tam yanıt/yanıtsız olma durumu ile nitel özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi

Değişken	ypN0 (n=156)		ypN+(n=153)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Nükleer grade					
0	2	1,3	-	-	χ^2=29,375
1	4	2,6	22	14,4	**p<0,001**
2	63	40,3	84	54,9	
3	87	55,8	47	30,7	
Östrojen reseptörü					
Negatif	73	46,8	20	13,0	χ^2=59,223
Düşük (%1-10)	16	10,3	3	2,0	**p<0,001**
Yüksek (>%10)	67	42,9	130	85,0	
Progesteron reseptörü					
Negatif	85	54,5	33	21,6	χ^2=40,035
Düşük (%1-20)	23	14,7	22	14,4	**p<0,001**
Yüksek (>%20)	48	30,8	98	64,0	
Her2 reseptör					
Negatif	64	41,0	83	54,2	χ^2=24,707
Her2 low	27	17,3	45	29,4	**p<0,001**
Her2 pozitif	65	41,7	25	16,4	
Tümörü infiltre eden lensofit					
Yok	111	71,2	111	72,5	χ^2=8,775
Düşük TIL (<%10)	13	8,3	24	15,7	**p=0,032**
Orta TIL (%10-50)	17	10,9	13	8,5	
Yüksek TIL (>%50)	15	9,6	5	3,3	
Lenfovasküler invazyon					
Yok	141	90,4	89	58,2	χ^2=42,124
Var	15	9,6	64	41,8	**p<0,001**
Miller Payne Grade					
Yanıtsızlık	7	4,5	46	30,1	χ^2=97,041
Zayıf yanıt	2	1,3	14	9,2	**p<0,001**
Kısmı yanıt	24	15,4	50	32,7	
Rezidü	36	23,1	27	17,6	
Tam yanıt	87	55,7	16	10,4	
Ameliyat tipi					
MKC	41	26,2	25	16,3	χ^2=71,630
Simple mastektomi	82	52,6	29	19,0	**p<0,001**
MRM	33	21,2	99	64,7	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson-χ^2" çapraz tabloları kullanılmıştır.

Tümörün Histopatolojik Özellikleri

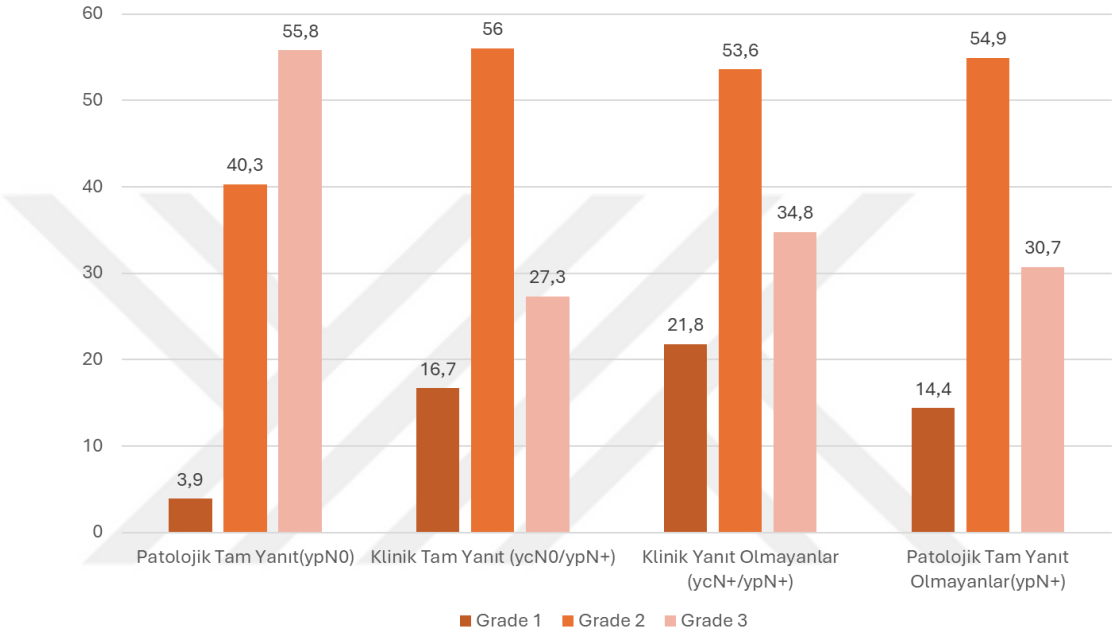
Çalışmamızda değerlendirilen hastaların büyük çoğunluğunda (%86) invaziv duktal karsinom (IDC) saptanmıştır. Özel tip tümörler %7 oranında yer tutarken invaziv lobüler karsinom (ILC) %4 ve mikst tümörler %3 oranında gözlenmiştir.



Grafik 5. Çalışma popülasyonunun histopatolojik dağılımı

Gruplar arasında nükleer grade ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi 2=31,056$; $p<0,001$). Tam yanıt olan 87 kişinin (%55,8) nükleer grade 3 olduğu, ycN0/ypN+ olan 47 kişinin (%56,0) ve ycN+/ypN+ olan 37 kişinin (%53,6) nükleer grade 2 olduğu belirlenmiştir. Tam yanıt olanların ağırlıklı olarak nükleer grade 3 olduğu, klinik ve ycN+/ypN+ olanların ise ağırlıklı olarak nükleer grade 2 olduğu belirlenmiştir. İkili karşılaştırmada da nükleer grade açısından

istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=29,375; p<0,001). ypN0 grubunda grade 3 tümörler %55,8 (n=87) oranında görülürken, ypN+larda grade 2 tümörler %54,9 (n=84) oranında dominant olmuştur.

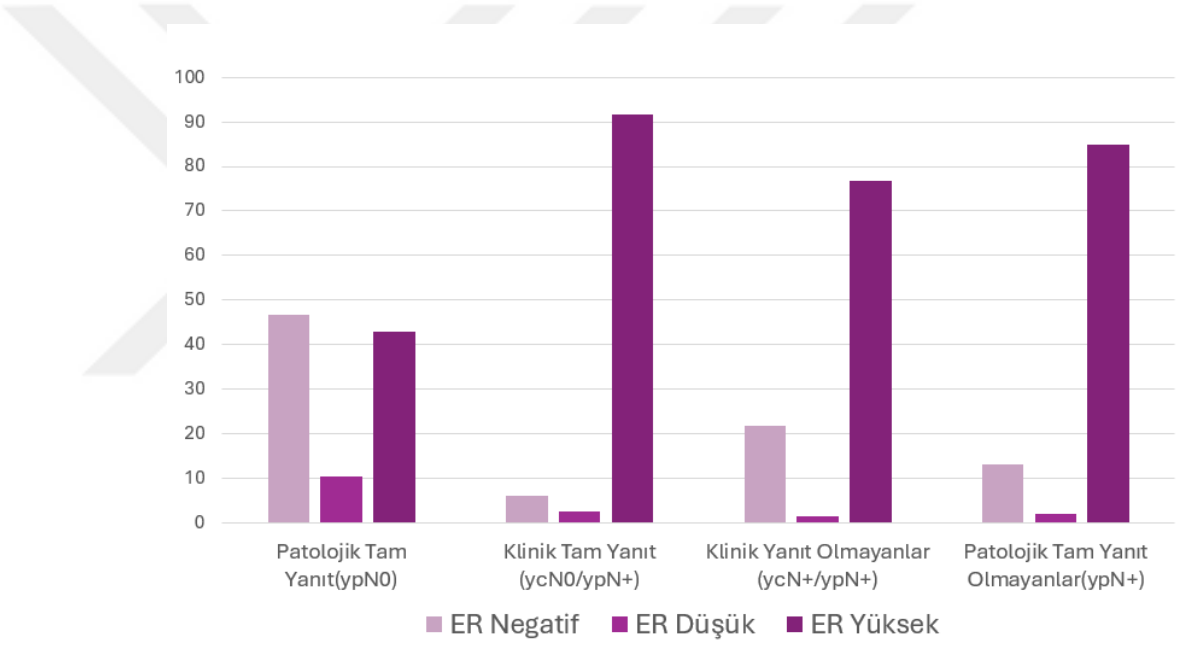


Grafik 6. Nükleer grade düzeyinin gruplar arasındaki dağılımı

Hormon Reseptör Durumu ve Moleküler Özellikler

Gruplar arasında östrojen reseptörü ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (χ2=63,724; p<0,001). Tam yanıt olan 73 kişinin (%46,8) östrojen reseptörü negatif olduğu, ycN0/ypN+ olan 77 kişinin (%91,6) ve ycN+/ypN+ olan 53 kişinin (%76,8) yüksek (>%10) olduğu belirlenmiştir. Tam yanıt olanların ağırlıklı olarak östrojen reseptörü negatif olduğu, ycN0/ypN+ olan ve ycN+/ypN+ olanların ise ağırlıklı olarak östrojen reseptörü yüksek pozitif (>%10) olduğu belirlenmiştir.

Tam yanıt/yanıtsız olma durumu ile östrojen reseptörü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi 2=59,223$; $p<0,001$). Tam yanıt olan 73 kişinin (%46,8) östrojen reseptörü negatif olduğu, yanıtsız olan 130 kişinin (%85,0) yüksek (>%10) olduğu belirlenmiştir. Tam yanıt olanların ağırlıklı olarak negatif olduğu, yanıtsız olanların ise ağırlıklı olarak östrojen reseptörü yüksek (>%10) olduğu belirlenmiştir *(Grafik 7)*.

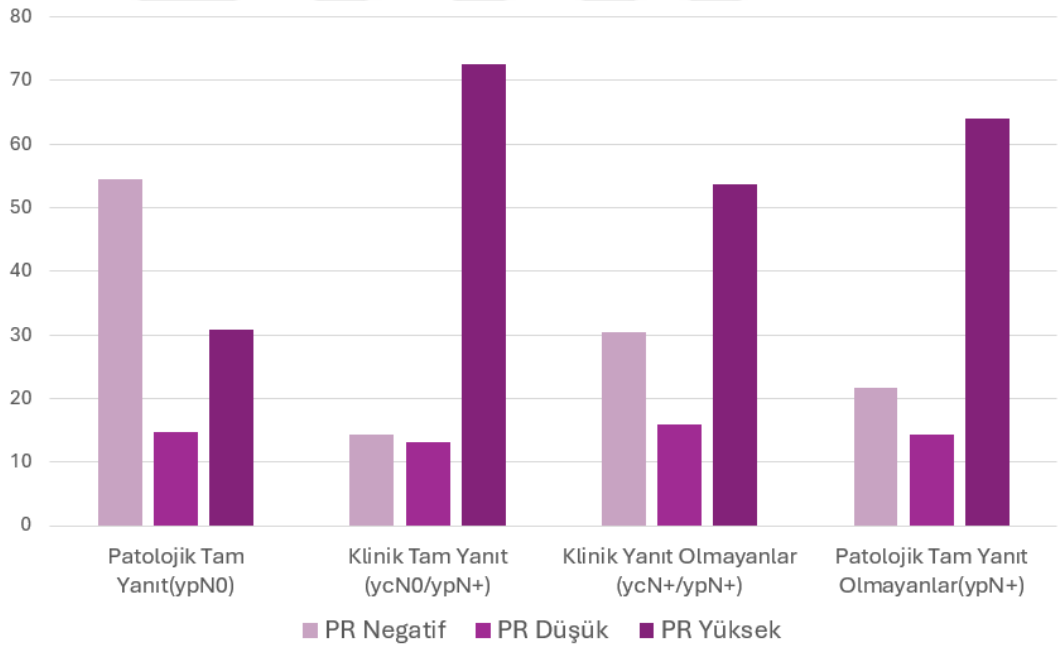


Grafik 7. Östrojen reseptör durumu gruplar arası dağılım grafiği

Gruplar arasında progesteron reseptörü ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi 2=45,726$; $p<0,001$). Tam yanıt olan 85 kişinin (%54,5) progesteron reseptörü negatif olduğu, ycN0/ypN+ olan 61 kişinin (%72,6) ve ycN+/ypN+ olan 37 kişinin (%53,7) yüksek (>%10) olduğu belirlenmiştir. Tam yanıt olanların ağırlıklı olarak progesteron reseptörü negatif olduğu, ycN0/ypN+ ve

ycN+/ypN+ olanların ise ağırlıklı olarak progesteron reseptörü yüksek (>%10) olduğu belirlenmiştir.(Grafik 8)

Tam yanıt/yanıtsız olma durumu ile progesteron reseptörü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi 2=40,035$; $p<0,001$). Tam yanıt olan 85 kişinin (%54,5) progesteron reseptörü negatif olduğu, yanıtsız olan 98 kişinin (%64,0) yüksek (>%10) olduğu belirlenmiştir. Tam yanıt olanların ağırlıklı olarak negatif olduğu, yanıtsız olanların ise ağırlıklı olarak progesteron reseptörü yüksek (>%10) olduğu belirlenmiştir.

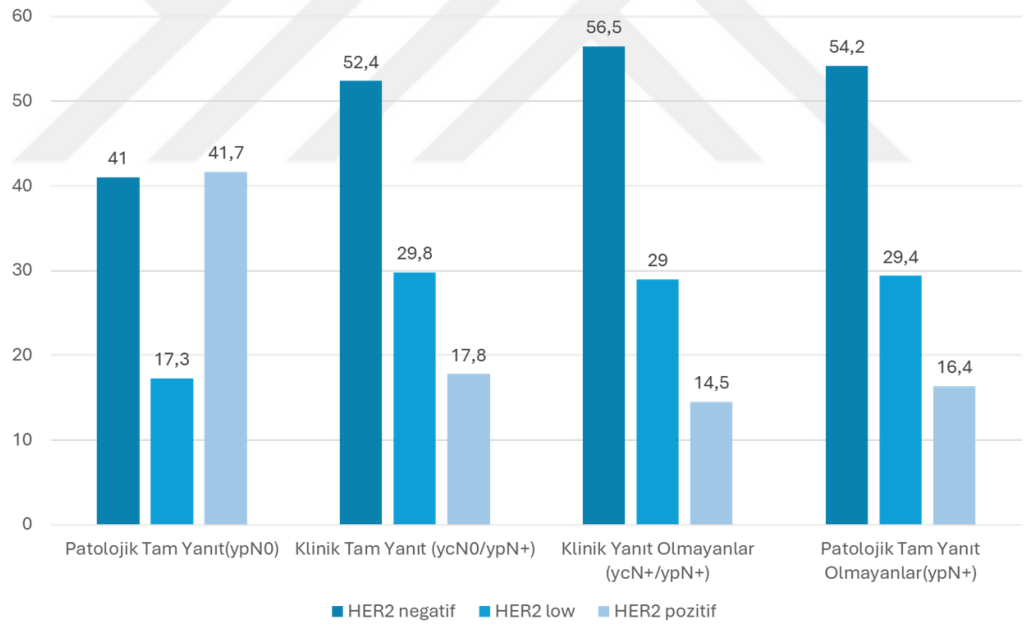


Grafik 8. Progesteron reseptör durumu gruplar arası dağılım grafiği

Gruplar arasında HER2 reseptör durumu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi 2=25,000$; $p<0,001$). Tam yanıt olan 65 kişinin (%41,7) HER2 reseptörü pozitif olduğu, ycN0/ypN+ olan 44 kişinin (%52,4) ve ycN+/ypN+ olan

39 kişinin (%56,5) negatif olduğu belirlenmiştir. ypN0 olanların ağırlıklı olarak HER2 reseptörü pozitif olduğu, ycN0/ypN+ ve ycN+/ypN+ olanların ise ağırlıklı olarak HER2 reseptörü negatif olduğu belirlenmiştir (Grafik 9).

Tam yanıt/yanıtsız olma durumu ile Her2 reseptörü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi 2=24,707$; $p<0,001$). Tam yanıt olan 65 kişinin (%41,7) her2 reseptörü pozitif olduğu, yanıtsız olan 83 kişinin (%54,2) negatif olduğu belirlenmiştir. Tam yanıt olanların ağırlıklı olarak pozitif olduğu, yanıtsız olanların ise ağırlıklı olarak HER2 reseptörü negatif olduğu belirlenmiştir.



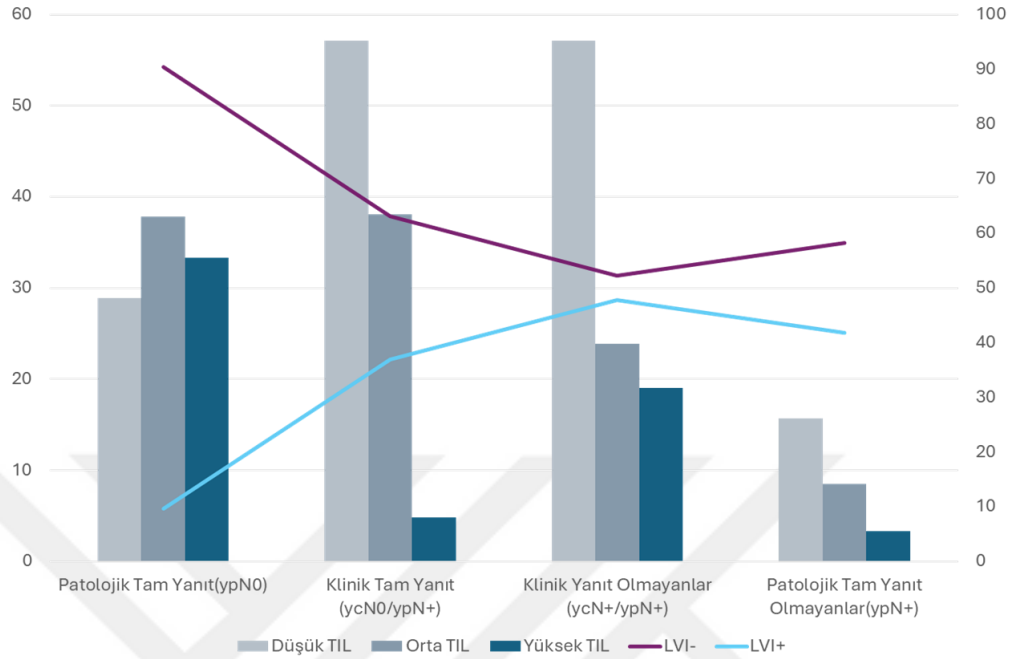
Grafik 9. HER2 reseptör durumunun gruplar arası dağılımı

Gruplar arasında tümörü infiltre eden lenfosit(TIL) ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi 2=10,264$; $p=0,036$). ycN0/ypN0 olan 17 kişinin (%37,8) orta TIL (tümör infiltre lenfosit) olduğu, ycN0/ypN+ olan 12 kişinin

(%57,1) ve ycN+/ypN+ olan 12 kişinin (%57,1) düşük TIL olduğu belirlenmiştir. ycN0/ypN0 olanların ağırlıklı olarak orta TIL olduğu, ycN0/ypN+ ve ycN+/ypN+ olanların ise ağırlıklı olarak düşük TIL olduğu belirlenmiştir. İkili karşılaştırmada TIL durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=8,771; p=0,013). ycN0/ypN0 grubunda orta TIL %37,8 (n=17) oranında en sık görülürken, ycN+/ypN+larda düşük TIL %57,1 (n=24) oranında dominant olmuştur.

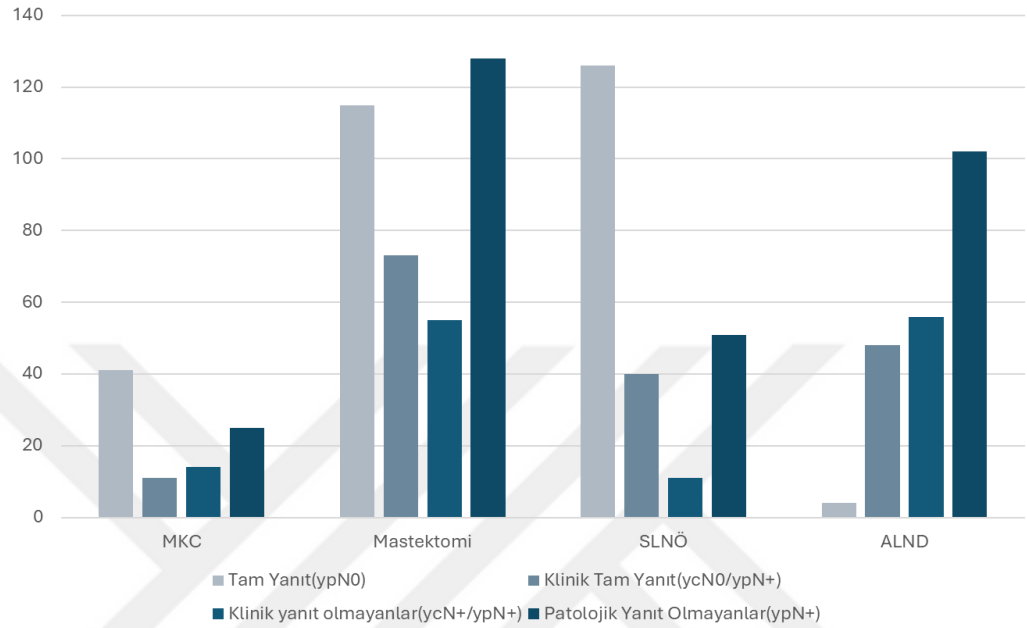
Gruplar arasında lenfovasküler invazyon (LVI) ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (χ2=44,498; p<0,001). ycN0/ypN0 olan 141 kişide (%90,4) lenfovasküler invazyon olmadığı, ycN+/ypN+ olan 33 kişide (%47,8) lenfovasküler invazyon olduğu belirlenmiştir. Lenfovasküler invazyon olmayanların ağırlıklı olarak ycN0/ypN0 olduğu, lenfovasküler invazyon olanların ise ağırlıklı olarak ycN+/ypN+ olduğu belirlenmiştir.

Tam yanıt/yanıtsız olma durumu ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (χ2=42,124; p<0,001). Tam yanıt olan 141 kişinin (%90,4) lenfovasküler invazyon olmadığı, yanıtsız olan 64 kişinin (%41,8) lenfovasküler invazyon olduğu belirlenmiştir. Lenfovasküler invazyon olmayanların ağırlıklı olarak tam yanıt olduğu, lenfovasküler invazyon olanların ise ağırlıklı olarak yanıtsız olduğu belirlenmiştir.



Grafik 10. Tümör infiltre lenfosit ve lenfovasküler invazyonun gruplar arası dağılımı

Gruplar arasında Miller Payne Grade durumu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi 2=114,001$; $p<0,001$). ypN0 olan 87 kişinin (%55,7) memedeki kitlede tam yanıt olduğu, ycN0/ypN+ olan 29 kişinin (%34,5) kısmi yanıt olduğu ve ycN+/ypN+ olan 25 kişinin (%36,3) yanıtsızlık olduğu belirlenmiştir. Tam yanıt/yanıtsız olma durumu ile Miller Payne Grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi 2=97,041$; $p<0,001$). Tam yanıt olan 87 kişinin (%55,7) kitlede tam yanıt olduğu, yanıtsız olan 50 kişinin (%32,7) kısmi yanıt olduğu belirlenmiştir. Aksiller tam yanıt olanların(ypN0) ağırlıklı olarak kitlede de tam yanıt olduğu, yanıtsız olanların ise ağırlıklı olarak kısmi yanıt olduğu belirlenmiştir.



Grafik 11. Gruplar arası ameliyat tipi dağılımı

Grup ile ameliyat tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi2$=71,630; p<0,001). ypN0 olan 82 kişinin (%52,6) simple mastektomi olduğu, ycN0/ypN+ olan 48 kişinin (%57,1) ve yanıtsız olan 51 kişinin (%73,9) MRM olduğu belirlenmiştir. ypN0 olanların ağırlıklı olarak simple mastektomi olduğu, ycN0/ypN+ ve ycN+/ypN+ ise ağırlıklı olarak MRM olduğu belirlenmiştir. Tam yanıt/yanıtsız olma durumu ile ameliyat tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi2$=71,630; p<0,001). Tam yanıt olan 82 kişinin (%52,6) simple mastektomi olduğu, yanıtsız olan 99 kişinin (%64,7) MRM olduğu belirlenmiştir. Tam yanıt olanların ağırlıklı olarak simple mastektomi olduğu, yanıtsız olanların ise ağırlıklı olarak MRM olduğu belirlenmiştir.

Klinik tam yanıt elde edilen olgular arasında (ypN0 ve ycN0/ypN+) memeye yönelik cerrahi uygulamalarda mastektomi %73,9 (n=108) oranı ile baskın yaklaşım olurken, meme koruyucu cerrahi (MKC) yalnızca %26,1 (n=38) oranında tercih edilmiştir. Aksiller cerrahi yaklaşımda ise sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) %66,2 (n=161) oranında uygulanmış, buna karşın aksiller diseksiyon %33,8 (n=82) oranında gerçekleştirilmiştir. Patolojik tam yanıt elde edilen hastalarda ise mastektomi oranı %73,3 (yaklaşık 123 hasta) ile benzer düzeyde kalmış, MKC ise %26,7 (yaklaşık 45 hasta) ile sınırlı kalmıştır. Aksillaya yönelik cerrahide ise SLNB ve aksiller diseksiyon oranlarının birbirine yakın seyretmesi dikkat çekicidir; bu durum, patolojik tam yanıta rağmen aksiller diseksiyonun halen yaygın olarak tercih edildiğini göstermektedir (Grafik 6).

Tablo 9. Gruplara göre bazı nicel bulguların karşılaştırılması

Değişken	ycN0/ypN0 (n=156) (1)		ycN0/ypN+ (n=84) (2)		ycN+/ypN+ (n=69) (3)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Yaş (yıl)	51,69±11,81	50,5 [18,8]	54,94±12,85	56,0 [20,8]	56,42±12,78	58,0 [21,0]	F=4,186 **p=0,016 [1-3]**
Tümör boyutu (mm)	28,82±14,54	25,0 [19,0]	30,97±16,15	26,0 [18,5]	29,44±12,59	30,0 [14,5]	χ^2=2,002 p=0,367
Ki-67 (%)	47,36±23,04	40,0 [39,3]	31,50±20,18	30,0 [25,0]	36,42±21,21	30,0 [30,0]	χ^2=30,355 **p<0,001 [1-2,3]**
Pre NAK kitle SUVmax	10,92±6,50	9,6 [7,1]	8,26±4,62	7,5 [6,1]	8,47±5,64	7,6 [4,9]	χ^2=13,829 **p<0,001 [1-2,3]**
Pre NAK aksiller SUVmax	4,86±6,13	2,9 [7,7]	4,92±4,07	4,3 [4,7]	8,22±5,69	5,8 [7,0]	χ^2=32,642 **p<0,001 [1,2-3]**
Post NAK PET kitle SUVmax	1,44±2,52	0,0 [2,1]	1,46±1,84	1,0 [2,6]	3,40±2,93	2,7 [2,7]	χ^2=42,735 **p<0,001 [1,2-3]**
Post NAK PET aksiller SUVmax	0,01±0,01	0,0 [0,0]	0,00±0,00	0,0 [0,0]	3,22±2,86	2,1 [2,5]	χ^2=295,610 **p<0,001 [1,2-3]**

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "ANOVA" test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip

olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 10. Gruplara göre bazı nicel bulguların karşılaştırılması

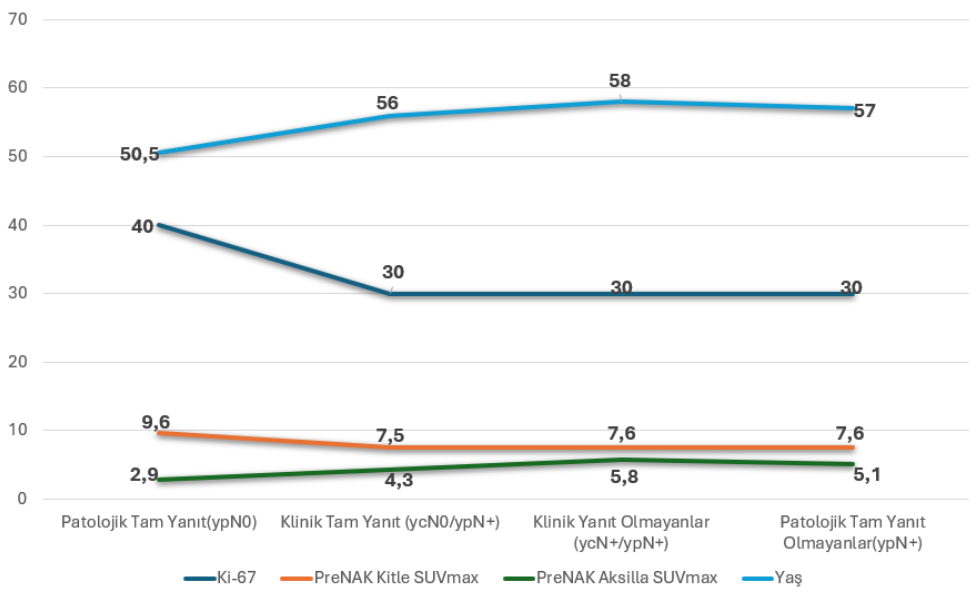
Değişken	ypN0 (n=156)		ypN+ (n=153)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Yaş (yıl)	51,69±11,81	50,5 [18,8]	55,60±12,79	57,0 [21,0]	Z=-2,858 **p=0,004**
Tümör boyutu (mm)	28,82±14,54	25,0 [19,0]	30,28±14,62	28,0 [15,0]	Z=-5,297 **p<0,001**
Ki-67 (%)	47,36±23,04	40,0 [39,3]	33,72±20,73	30,0 [26,0]	Z=-3,717 **p<0,001**
Pre NAK kitle SUVmax	10,92±6,50	9,6 [7,1]	8,35±5,09	7,6 [5,8]	Z=-4,252 **p<0,001**
Pre NAK aksille SUVmax	4,86±6,13	2,9 [7,7]	6,41±5,12	5,1 [5,8]	Z=-4,257 **p<0,001**
Post NAK PET kitle SUVmax	1,44±2,52	0,0 [2,1]	2,34±2,58	2,0 [3,2]	Z=-4,252 **p<0,001**
Post NAK PET aksilla SUVmax	0,01±0,01	0,0 [0,0]	1,45±2,50	0,0 [1,9]	Z=-9,213 **p<0,001**

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışma grupları arasında yaş dağılımının analizine yönelik bulgular, neoadjuvan kemoterapiye verilen yanıt ile yaş arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. ycN0/ypN0 grubunda ortalama yaş 51,69 ± 11,81 yıl (medyan: 50,5; IQR: 18,8) olarak belirlenirken, ycN0/ypN+ grubunda bu değer 54,94 ± 12,85 yıl (medyan: 56,0; IQR: 20,8), ycN+/ypN+ grubunda ise 56,42 ± 12,78 yıl (medyan: 58,0; IQR: 21,0) olarak saptanmıştır. Gruplar arası yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (F=4,186; p = 0,016) ve yapılan post-hoc Tukey analizinde, ypN0 ile ypN+ grup arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir.

Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirmesi, tedavi yanıtını öngörmede kritik öneme sahip bir parametredir ve çalışmamızda en güçlü prediktif faktörlerden

biri olarak öne çıkmaktadır. Tam yanıt grubunda ortalama Ki-67 değeri %47,36±23,04 (medyan: %40,0, IQR: 39,3) ile en yüksek düzeyde saptanırken, ycN0/ypN+ grubunda %31,50±20,18 (medyan: %30,0, IQR: 25,0) ve ycN+/ypN+ grupta %36,42±21,21 (medyan: %30,0, IQR: 30,0) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında Ki-67 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış (χ^2=30,355; p<0,001) ve post-hoc Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda tam yanıt grubu ile ycN0/ypN+ ve ycN+/ypN+ gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir. İkili karşılaştırmada Ki-67 değerleri ypN0 grubunda %47,36±23,04 iken, ypN+larda %33,72±20,73 olarak saptanmış ve ypN0 grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (Z=-3,717; p<0,001).



Grafik 12. Yaş, Ki-67, PreNAK Kitle SUVmax, PreNAK Aksilla SUVmax ile gruplar arası dağılım

Tümör boyutu açısından yapılan analiz, gruplar arasında beklenmedik sonuçlar ortaya koymuştur. ypN0 grubunda ortalama tümör boyutu 28,82±14,54 mm (medyan: 25,0 mm; IQR: 19,0) olarak belirlenirken, ycN0+/ypN+ grubunda 30,97±16,15 mm (medyan: 26,0 mm; IQR: 18,5), ycN+/ypN+ grupta ise 29,44±12,59 mm (medyan: 30,0 mm; IQR: 14,5) olarak saptanmıştır. Üç grup arasında yapılan karşılaştırmada, tümör boyutu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (χ^2=2,002; p=0,367). İkili karşılaştırma analizlerinde (tam yanıt vs. ycN+/ypN+ grup), tümör boyutu açısından anlamlı düzeyde farklılık gözlenmiştir (Z=-5.297; p<0,001). YcN+/ypN+ grupta ortalama tümör boyutu 30,28±14,62 mm (medyan: 28,0 mm) olup, tam yanıt grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha büyük olarak bulunmuştur.

PET-BT Bulguları ve Metabolik Aktivite

Gruplar arasında Pre-NAK kitle SUVmax değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ2=13,829; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; ycN0/ypN0 olanlar ile ycN0/ypN+ olanlar ve ycN+/ypN+ olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. YcN0/ypN0 grubunda ortalama pre-NAK kitle SUVmax değeri 10.92±6.50 (medyan: 9,6; IQR: 7,1) ile en yüksek düzeyde saptanırken, ycN0/ypN+ grubunda 8,26±4,62 (medyan: 7,5; IQR: 6,1) ve ycN+/ypN+ grupta 8,47±5,64 (medyan: 7,6; IQR: 4,9) olarak bulunmuştur.

İkili karşılaştırmada pre-NAK kitle SUVmax değerleri ypN0 grubunda 10,92±6,50 iken, ycN+/ypN+larda 8,35±5,09 olarak saptanmış ve ypN0 grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (Z=-4,252; p<0,001).

Gruplar arasında Pre-NAK aksilla SUVmax değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi 2$=32,642; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; ycN0/ypN0 ve ycN0/ypN+ olanlar ile ycN+/ypN+ olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. NAK öncesi aksiller SUVmax değerleri açısından değerlendirme yapıldığında ycN+/ypN+ grupta ortalama değer 8,22±5,69 (medyan: 5,8; IQR: 7,0) ile en yüksek düzeyde saptanırken, ycN0/ypN0 grubunda 4,86±6,13 (medyan: 2,9; IQR: 7,7) ve ycN0/ypN+ grubunda 4,92±4,07 (medyan: 4,3; IQR: 4,7) olarak bulunmuştur.

Gruplar arasında Post-NAK PET kitle SUVmax değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi 2$=42,735; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; ycN0/ypN0 ve ycN0/ypN+ olanlar ile ycN+/ypN+ olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. YcN0/ypN0 grubunda ortalama post-NAK kitle SUVmax değeri 1,44±2,52 (medyan: 0,0; IQR: 2,1) ile en düşük düzeyde saptanırken, ycN0/ypN+ grubunda 1,46±1,84 (medyan: 1,0; IQR: 2,6) ve ycN+/ypN+ grupta 3,40±2,93 (medyan: 2,7; IQR: 2,7) olarak bulunmuştur.

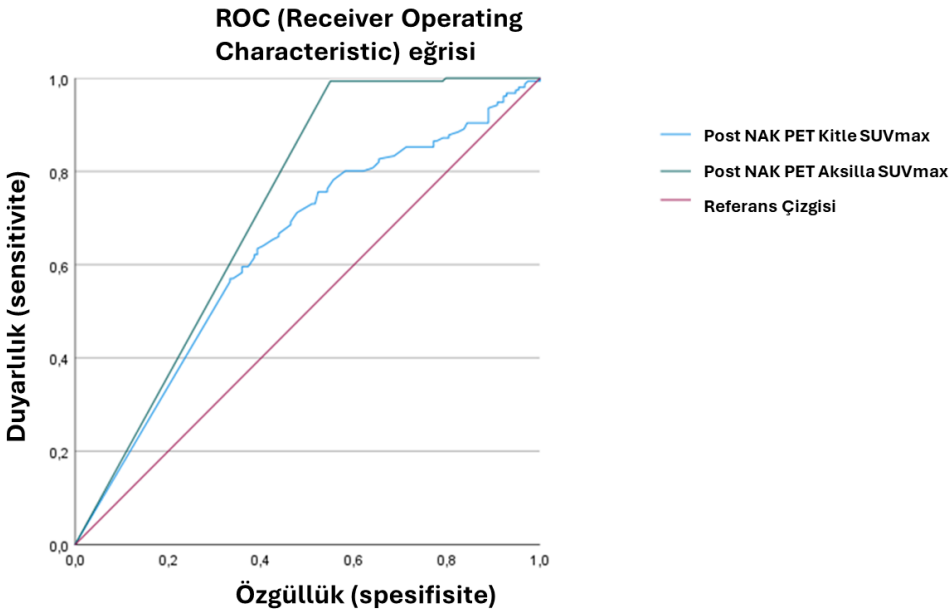
Tablo 11. Patolojik tam yanıt durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli

Değişken	B	S.H.	Wald	sd	p	OR	95% Güven Aralığı (OR)	
							Alt	Üst
Östrojen reseptör								
Yüksek (>%10)			10,847	2	**0,004**			
Düşük (%1-10)	2,115	0,683	9,599	1	**0,002**	8,289	2,175	31,590
Negatif	2,335	1,420	2,703	1	**0,005**	10,328	5,639	24,039
Post NAC PET kitle SUVmax	-0,152	0,052	8,488	1	**0,004**	0,859	0,775	0,951
Post NAC PET aksilla SUVmax	-1,872	0,708	6,995	1	**0,008**	0,154	0,038	0,616
Ki-67 (%)	0,028	0,006	25,431	1	**<0,001**	1,029	1,017	1,040
Sabit	1,659	0,303	30,003	1	**<0,001**	5,252		

CCR: %96,4

Patolojik tam yanıt durumu baz alınarak tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan tüm parametreler kullanılarak yapılan Lojistik regresyon analizi (Backward:LR modeli) sonucunda optimal model tabloda verilmiştir. Östrojen reseptörünün patolojik tam yanıtı etkileyen anlamlı bir prediktör olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Östrojen reseptörü negatif olanların yüksek olanlara göre patolojik tam yanıt olma durumu 10,328 kat daha fazladır (OR=10,328). Östrojen reseptörü düşük olanların, yüksek olanlara göre patolojik tam yanıt olma durumu 8,289 kat daha fazladır (OR=8,289). Post-NAK PET kitle SUVmax değerinin patolojik tam yanıtı etkileyen anlamlı bir prediktör olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Post-NAK PET kitle SUVmax değeri 1 birim arttığında patolojik tam yanıt olma durumu %14,1 azalmaktadır (OR=0,859). Post-NAK PET aksilla SUVmax değerinin patolojik tam yanıtı etkileyen anlamlı bir prediktör olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Post-NAK PET aksilla SUVmax değeri 1 birim arttığında patolojik tam yanıt olma durumu %84,6 azalmaktadır(OR=0,154).

Tablo 12. Tam yanıtı ayırt etmede kullanılacak olan bazı parametrelerin ROC eğrisi

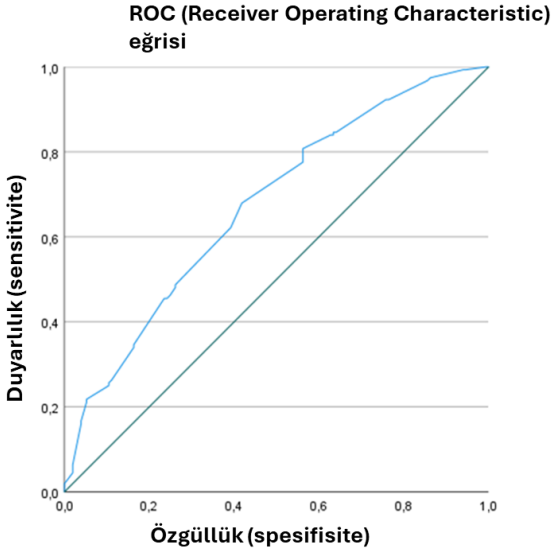


Değişken	Alan	Standart Hata	p	AUC %95 G.A.		Cut-off
				Alt	Üst	
Post NACT PET Kitle SUVmax	0,634	0,032	**<0,001**	0,571	0,696	≤1,455
Post NACT PET Aksilla SUVmax	0,722	0,030	**<0,001**	0,664	0,780	≤0,400

Patolojik tam yanıt durumunu ayırt etmede kullanılacak olan optimal Post-NAK PET Kitle SUVmax düzeyi cut-off değeri %63,5 sensivite ve %60,8 spesifite ile ≤1,455 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,634; p<0,001). Patolojik tam yanıt durumunu ayırt etmede kullanılacak olan optimal Post-NAK PET Aksilla SUVmax düzeyi cut-off değeri %99,4 sensivite ve %54,9 spesifite ile ≤0,400 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,722; p<0,001). Patolojik tam yanıt durumunu ayırt etmede

kullanılacak olan optimal metastatik lenf nodu sayısı cut-off değeri %97,4 sensivite ve %96,7 spesifite ile ≤0,500 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,722; p<0,001).

Tablo 13. Patolojik tam yanıtı ayırt etmede kullanılacak olan Ki-67 yüzdesine ait ROC eğrisi



Değişken	Alan	Standart Hata	p	AUC %95 G.A.		Cut-off
				Alt	Üst	
Ki-67 (%)	0,674	0,030	**<0,001**	0,614	0,733	≥32,50

Patolojik tam yanıt durumunu ayırt etmede kullanılacak olan optimal Ki-67 (%) düzeyi cut-off değeri %67,9 sensivite ve %58,2 spesifite ile ≥32,50 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,674; p<0,001).

5.TARTIŞMA

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignite olup dünya genelinde yılda yaklaşık 2,3 milyon yeni vaka ile önemli bir halk sağlığı sorunu olmaktadır (42). Son yirmi yılda meme kanseri tedavisinde önemli bir dönüşüm yaşanmış ve NAK, modern onkolojik yaklaşımların temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir. Başlangıçta yalnızca lokal ileri ya da inoperabl hastalıklar için tercih edilse de zamanla erken evre olguları da kapsayacak şekilde genişlemiştir. NAK'nin meme koruyucu cerrahi olanaklarını arttırması, tümörün tedaviye yanıtının invivo olarak değerlendirilme imkânı sunması ve sonrasındaki tedavi stratejilerine yön vermesi gibi avantajları bu tedavi modalitesini öne çıkarmaktadır (4).

NAK sonrası pCR kavramı, cerrahi sonrasında nihai patolojide meme dokusunda ve aksiller lenf nodlarında invaziv kanser saptanmaması olarak tanımlanır ve uzun dönem sağkalımın önemli belirteçlerinden biri öne çıkmaktadır. Meme dokusunda elde edilen pCR uzun süredir iyi bir prognostik belirteç olarak kabul edilmekle birlikte son yıllarda yapılan çok merkezli çalışmalar aksiller pCR'nin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından güçlü bir belirleyiciği olduğunu göstermiştir (6,8).

Aksiller pCR'nin doğru bir şekilde öngörülmesi, yalnızca prognostik değer taşımakla kalmayıp, cerrahi planlamada da hayati öneme sahiptir. Klasik yaklaşımda, klinik olarak lenf nodu pozitif hastalarda rutin aksiller diseksiyon önerilmekteydi. Ancak günümüzde neoadjuvan tedaviye iyi yanıt veren hastalarda

SLNB gibi daha az invaziv yöntemlerin uygulanabilirliği konusunda giderek artan kanıtlar mevcuttur (109).

Görüntüleme bulguları ile patolojik sonuçlar arasındaki uyum ise hala araştırılmakta olan önemli bir alandır. PET-BT metabolik olarak aktif hastalığı saptamada yüksek duyarlılığa sahip olsa da patolojik tam yanıtı öngörmedeki özgüllüğü çalışmalara ve hasta gruplarına göre değişkenlik göstermektedir (82).

Çalışmamızda, neadjuvan kemoterapi alan 309 meme kanseri hastasında tedavi yanıtını etkileyen faktörlerin kapsamlı analizi gerçekleştirilmiş ve elde edilen bulgular güncel literatür ışığında değerlendirilmiştir. Çalışmamızın literatüre en önemli katkısı; klinik, histopatolojik, moleküler ve metabolik parametrelerin bir arada değerlendirilmesi olmuştur.

Çalışmamızda elde edilen %50,5 pCR oranı, güncel literatürle uyumlu bulunmuştur. Janssen ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınlandığı prospektif çalışmada %38 pCR oranı bildirilmiş (121), benzer şekilde diğer çalışmalara bakıldığında %19-52 arasında değişen oranlar rapor edilmiştir (6,122). Bu uyumluluk, çalışmamızın hasta popülasyonunun literatürle karşılaştırılabilir olduğunu ve elde edilen sonuçların genellenebilir olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda literatürde değişken patolojik tam yanıt oranları, hastalarda patolojik tam yanıt sağlayan faktörlerin irdelenmesi gerektiğini göstermektedir.

Bu çerçevede geliştirilen prediktif bir modelin tedavi öncesi risk sınıflamasında, tedaviye yanıtın izlenmesine ve cerrahi yaklaşımın planlamasında

klinik karar verme süreçlerine anlamlı katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir. Özellikle PET-BT bulgularının güçlü prediktif kapasitesi, metabolik görüntülemenin NAK yönetiminde giderek artan önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda pCR grubundaki hastaların ortalama yaşının $51,69 \pm 11,81$ yıl olarak saptanması ve bu değerin yanıtsız gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunması ($p = 0,016$), genç yaşın neoadjuvan kemoterapiye daha iyi yanıt ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu özellikle genç hastalarda tümörlerin daha agresif biyolojik özellikler taşıyabileceği, dolayısıyla kemoterapötik ajanlara daha duyarlı olabileceği yönündeki mevcut literatürle örtüşmektedir. Nitekim GeparTrio çalışmasında, 40 yaş altı hastalarda pCR oranının %57'ye kadar yükselebildiği bildirilmiştir (123). Bu durum genç hastaların daha agresif tümörlere yakalanma olasılığının daha fazla olması ve bu tümörlerin hızlı proliferasyon göstermesinden ötürü kemoterapiye daha duyarlı olmasından kaynaklanabilir (124).

Cerrahi planlama açısından bakıldığında genç hastalarda yüksek pCR oranlarının elde edilmesi, aksiller cerrahinin daha konservatif yaklaşımlarla yürütülebileceğine dair önemli ipuçları sunmaktadır. Özellikle NAK sonrası dönemde aksiller tam yanıtın güçlü göstergeleri ile birlikte değerlendirildiğinde genç yaş grubunda sentinel lenf nodu biyopsisinin daha önem kazanması ve gereksiz aksiller diseksiyonların önüne geçilebilmesi mümkün olabilir.

Menopozal durum da tedavi yanıtı üzerinde anlamlı etkilere sahip bir başka klinik parametre olarak öne çıkmaktadır. Tam yanıt grubunda premenopozal ve postmenopozal hastaların eşit oranlarda (%50,0) temsil edildiği görülürken, ycN+/ypN+ grupta postmenopozal hastaların oranı %66,7'ye ulaşmaktadır. Bu dağılım, premenopozal hastaların hormonal durumu nedeniyle kemoterapiye daha iyi yanıt verdiğini ve bu hasta grubunun özellikle aksiller cerrahi planlamasında daha titiz değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, ileri yaşla beraber luminal tip meme kanserlerinin daha sık görülmesi ve bu tipin kemoterapiye daha az duyarlı olmasından kaynaklanmaktadır (123-125). Bu bağlamda yaş ve menopozal durumun birlikte değerlendirilmesi, neoadjuvan kemoterapi sonrası elde edilecek yanıtı öngörmede ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri oluşturmada klinik açıdan değerli parametreler sunmaktadır. Özellikle genç ve premenopozal hastaların daha iyi yanıt oranları göstermesi, bu grupta daha konservatif cerrahi seçeneklerin gündeme gelmesini desteklemektedir.

Çalışmamızda tümör lokalizasyonunun aksiller tedavi yanıtı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi, anatomik faktörlerin neoadjuvan kemoterapi sonrasındaki cerrahi yaklaşımlara olan yansımalarını anlamak açısından önemli bulgular ortaya koymuştur. Özellikle üst iç kadran yerleşimli tümörlerin tam yanıt grubunda %16,7 oranında görülmesine karşın ycN+/ypN+ grupta yalnızca %6,6 oranında saptanması, bu anatomik bölgenin aksiller tam yanıtla pozitif ilişki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Üst iç kadran lokalizasyonunun bu avantajlı konumu, büyük olasılıkla lenfatik drenaj paternleri ile ilişkilidir. Anatomik olarak bu bölge yalnızca aksiller lenf nodlarına değil, aynı zamanda internal mammarian zincire de drenaj gösterebilmektedir. Bu çift yönlü drenaj, lenfatik yükün daha dengeli dağılmasına ve bu sayede aksiller bölgedeki rezidüel hastalık ihtimalinin azalmasına katkı sağlıyor olabilir (29). Literatürde bu bölgedeki tümörlerin daha iyi yanıt profiline sahip olduğuna dair benzer gözlemler mevcuttur (126). Bu bağlamda üst iç kadran yerleşimli tümörlerde aksiller cerrahinin daha konservatif biçimde planlanabileceği ve minimal invaziv yaklaşımların güvenle tercih edilebileceği değerlendirilebilir. Buna karşılık, retroareolar lokalizasyonlu tümörlerin tam yanıt grubunda %7,1 oranında, ycN+/ypN+ grupta ise %15,9 oranında yer alması, bu anatomik bölgenin daha kötü tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Retroareolar bölgenin yoğun lenfatik ağ yapısı ve hormonal stimülasyona yüksek duyarlılığı, burada yerleşen tümörlerin daha invaziv özellikler göstermesine neden olabilir. Ayrıca bu bölgedeki tümörlerin sıklıkla çok odaklı veya diffüz yerleşim göstermesi, cerrahi sınırların kontrolünü güçleştirerek tedavi yanıtını da olumsuz etkileyebilir. Dolayısıyla retroareolar lokalizasyonlu hastalarda aksiller cerrahi stratejilerin daha radikal planlanması gerektiği, bu anatomik özelliklerin göz önünde bulundurularak tedaviye yön verilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir (126,127).

Bu çalışmada klinik N (cN) kategorisinin NAK sonrası aksiller tedavi yanıtı üzerindeki etkisi kapsamlı biçimde değerlendirilmiş ve başlangıç aksiller hastalık yükünün cerrahi planlama sürecindeki belirleyici rolü net biçimde ortaya

konmuştur. Bulgularımız, aksiller tutulum derecesinin tedavi yanıtı üzerinde anlamlı etkileri olduğunu göstermektedir.

Tam yanıt grubunda cN1 evresinin %44,9 oranında en sık gözlenen aksiller tutulum tipi olması, sınırlı aksiller hastalığın tam yanıt için olumlu bir prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu sınırlı metastatik yük taşıyan lenf nodlarının kemoterapiye daha duyarlı olabileceği hipotezini desteklemektedir. Klinik uygulamada, bu hasta grubunun aksiller diseksiyondan kaçınma ve daha konservatif cerrahi seçeneklerle yönetilme potansiyeli taşıdığı görülmektedir. Buna karşın patolojik yanıt olmayan hasta grubunda cN2 evresinin %50,7 oranı ile en sık görülen aksiller tutulum tipi olması, ileri aksiller hastalık yükünün düşük tedavi yanıtı ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Hennessy ve arkadaşlarının 2005 yılında yayımladıkları çalışmada patolojik tam yanıt alan hastalardan başlangıçtaki evresi cN1 olanlar %60'ı oluştururken cN2 %34, cN3 ise %6'sını oluşturmaktadır (128). Caudle ve arkadaşlarının 2016 yılındaki çalışmasında başlangıç aksiller hastalık yükü, aksiller pCR'nin en güçlü belirleyicisi olarak gösterilmiştir ve bizim bulgularımız da bu sonuçları destekler niteliktedir (129). Ancak Boughey ve arkadaşlarının yürüttüğü *ACOSOG Z1071* çalışmasında cN2-3 hastalık düzeyine sahip olmasına rağmen %41 oranında aksiller patolojik tam yanıt elde edildiği bildirilmiş ve başlangıç aksiller tutulumun NAK sonrası tam yanıt için mutlak bir engel oluşturmadığı vurgulanmıştır (9). Bu bulgu, başlangıç aksiller hastalık yükünün, diğer biyolojik ve moleküler faktörlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Bu veriler, cerrahi planlama süreçlerinde klinik N kategorisinin merkezi önemini vurgulamaktadır. Özellikle

cN0 ve cN1 hastalarda SLNB daha güvenilir bir yöntem olarak tercih edilebilirken, cN2 ve cN3 hastalarda daha kapsamlı aksiller değerlendirme yöntemlerinin gerekli olabileceği düşünülmelidir. 2013 yılında yayımlanan SENTINA çalışmasında cN0 hastalarda SLNB sonrası yanlış negatiflik oranı %8,4 olarak bildirilmiş, cN pozitif hastalarda ise bu oran %14,2'ye yükselmiştir (130). Bu durum, ileri aksiller tutulum varlığında SLNB'nin sınırlılıklarını ortaya koymakta ve cerrahi stratejilerin bu doğrultuda yeniden yapılandırılmasını gerekli kılmaktadır.

Çalışmamızda mamografik dansitenin NAK yanıtı üzerine etkisi değerlendirilmiş ve cerrahi karar süreçlerindeki potansiyel belirleyici rolü incelenmiştir. Bulgularımız ACR tarafından önerilen 4 kategoride incelenmiş olup istatistiksel olarak gruplar olarak anlamlı fark bulunmasa da yoğun meme dansiteleri (C ve D) tam yanıt olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Yoğun mamografik dansiteye (ACR Tip C ve D) sahip bireylerde daha iyi tedavi yanıtı alınması genç yaş, premenopozal durum ve yüksek endojen östrojen seviyeleri ile olan ilişkiler çerçevesinde değerlendirilebilir. Nitekim Boyd ve arkadaşlarının 2007 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, yoğun meme dansitesi bu parametrelerle doğrudan ilişkili bulunmuş ve bu özelliklerin NAK yanıtını artıran diğer klinik faktörlerle birlikte görülme eğiliminde olduğu gösterilmiştir (69).

Çalışmamızda nükleer grade'in NAK yanıtı üzerindeki etkisi güçlü bir şekilde ortaya konmuş; özellikle yüksek grade'e sahip tümörlerin tedaviye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir ($p<0,001$). Grade 3 tümörlerin %58,8'inde tam yanıt

(pCR) elde edilmiş olması, bu tümörlerin yüksek proliferatif aktiviteye ve biyolojik agresifliğe rağmen kemoterapiye duyarlılıklarının arttığını göstermektedir. Bu bulgu yüksek grade tümörlü hastalarda NAK sonrası daha konservatif aksiller yaklaşımların düşünülebileceğini ortaya koymaktadır. Elston ve Ellis tarafından 1991 yılında geliştirilen ve yaygın olarak kullanılan histolojik gradeleme sistemine göre Grade 3 tümörler; belirgin nükleer pleomorfizm, yüksek mitotik indeks ve düşük tübül formasyonu gibi özelliklerle karakterize edilmektedir (131). Bu morfolojik özellikler, hücrelerin kemoterapötik ajanlara karşı artmış duyarlılığını açıklamaktadır. Literatür bulguları da bu ilişkiyi desteklemektedir. Colleoni ve arkadaşlarının 2004 yılında gerçekleştirdiği geniş ölçekli bir çalışmada, Grade 3 tümörlerde pCR oranı %13,2 olarak bildirirken; Grade 1-2 tümörlerde bu oranın %3 düzeyine kadar düştüğü gösterilmiştir (132). GeparTrio çalışmasında Grade 3 tümörlerde patolojik tam yanıt %25-40 arasında değişirken Grade 1 tümörlerde bu oran %7-10 arasında kalmıştır (123). Yüksek grade tümörlerin kemoterapiye karşı artmış duyarlılığı, çeşitli birbiriyle ilişkili biyolojik mekanizmalara dayanmaktadır. Bu tümörler sıklıkla bozulmuş DNA onarım mekanizmaları, genomik instabilite ve düzensiz hücre döngüsü kontrol noktaları ile karaktersizdir. Bu tür yapısal ve fonksiyonel bozukluklar özellikle DNA hasarına yol açan kemoterapötik ajanlara karşı hücresel hassasiyeti artırmaktadır. Buna ek olarak yüksek grade tümörler genellikle yüksek proliferatif aktivite gösterir ve bu durum kemoterapi ilaçlarının etkinliğini artırır (134).

Çalışmamızda ER durumu, NAK'ye yanıtı öngörmede en güçlü prediktif faktörlerden biri olarak belirlenmiştir. ER negatif hastalarda patolojik tam yanıt

(pCR) elde etme olasılığı ER yüksek pozitifliği (>%10) olan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (OR=10.328, %95 GA:5.639-24.039;p=0,005). Bu bulgu, güncel literatürle güçlü uyum göstermekte olup, ER durumunun NAK planlanmasındaki belirleyici rolünü vurgulamaktadır. ER negatif meme kanserinin kemoterapiye daha duyarlı olduğu bilgisi literatürde uzun süredir kabul görmektedir. CTNeoBC çalışmasında ER reseptörü pozitif ve HER2 negatif olan tümörlerin patolojik tam yanıtı %18 iken, triple negatif tümörlerde bu oran %34 olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde HER2 pozitif hastalarda, ER pozitif olanlar %32 patolojik tam yanıt gösterirken ER negatif olanlarda tam yanıt oranı %55'lere çıkmaktadır (6).

Ayrıca çalışmamızda ER düşük pozitifliği (%1-10) de ayrıca değerlendirilmiş olup, ER düşük pozitif olan hastalarda da pCR oranının ER yüksek pozitif gruba anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (OR=8.289; %95 GA: 2.715-31.590;p=0,002). Bu sonuç, ER ekspresyon düzeyinin tedavi yanıtında dereceli bir etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda 2023 yılında yayımlanan bir çalışmada ER düşük pozitifliğe sahip hastaların daha iyi kemoterapi yanıtı göstermekle birlikte, genel prognozlarının daha olumsuz olabileceği bildirilmiştir (135).

ER negatif tümörlerin kemoterapiye daha iyi yanıt vermesinin altında yatan biyolojik mekanizmalar oldukça karmaşıktır. Bu tümörler genellikle hormonal sinyal yolağına bağımlı olmadan büyümekte, yüksek proliferasyon hızı sergilemekte ve DNA onarım mekanizmalarında çeşitli defektler barındırmaktadır.

Özellikle antrasiklin ve taksan bazlı rejimlerin hızlı çoğalan hücreler üzerinde daha etkili olduğu bilinmekte ve ER negatif tümörlerin bu özelliği kemoterapiye duyarlılığı açıklamaktadır (125).

Klinik uygulamada ER negatifliğinin güçlü bir prediktif faktör olması, bu hasta grubunun neoadjuvan tedavi stratejilerinde daha yoğun kemoterapi rejimlerine yönlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Rastogi ve arkadaşlarının çalışmasında bu hastalarda daha yüksek pCR oranlarına ulaşıldığında meme koruyucu cerrahi olasılığının arttığını ve aksiller cerrahi morbiditesinin azaltılabileceğini ortaya koymuştur (112). Buna karşılık ER pozitif hastalarda pCR oranlarının düşük olması, bu alt grup için farklı tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi gerekliliğini gündeme getirmektedir. Ellis ve ark., özellikle postmenapozal ER pozitif hastalarda neoadjuvan endokrin tedavinin (NET) etkili bir alternatif olduğunu ve meme koruyucu cerrahi oranlarını arttırdığını göstermiştir (136). Ayrıca Hurvitz ve Johnston'un çalışmaları, CDK 4/6 inhibitörlerinin NET ile kombinasyon halinde neoadjuvan ortamda değerlendirilmesinin umut verici sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir (137).

Çalışmamızda PR durumunun pCR ile olan ilişkisi, hormon reseptör pozitif meme kanserlerinin biyolojik heterojenitesine ışık tutmaktadır. PR pozitif hastalarda %44,4 oranında tam yanıt elde edilmesi, bu biyobelirtecin tek başına güçlü bir prediktif değer taşımadığını; ancak ER durumu ile birlikte değerlendirildiğinde klinik karar sürecine anlamlı katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Hormon reseptör ekspresyon düzeylerinin kemoterapi yanıtını belirlemedeki rolü, son dönemde yapılan birçok çalışmada ayrıntılı olarak incelenmiştir. Purdie ve ark., 2014 yılında yayımladıkları makalede, ER+/PR- tümörlerin, ER+/PR+ olan tümörlere kıyasla daha agresif bir profile sahip olduğunu ve HER2 pozitiflik olasılığının daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (138). Tümör hücrelerindeki hormon duyarlılığının azalması kontrolsüz proliferasyonu arttırdığından kemoterapiye duyarlı hale getirmektedir. Benzer biçimde Van Asten ve arkadaşlarının 2018 tarihli çalışmasında PR durumunun özellikle ER pozitif hastalarda uzun dönem prognoz açısından önemli bir gösterge olduğu vurgulanmıştır (139). Bu çalışmada, PR pozitif hastalarda hastalıksız sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular PR durumunun hem prognostik hem de prediktif açıdan değerli bir parametre olduğunu desteklemektedir.

Bununla birlikte PR durumunun neoadjuvan kemoterapiye yanıt üzerindeki prediktif gücünün sınırlı olabileceği de bazı çalışmalarda ortaya konmuştur. 2013 yılında yayımlanan bir diğer analizde PR durumunun kemoterapi yanıtını tek başına öngörmedeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı bildirilmiş ve bu parametrenin diğer moleküler belirteçlerle birlikte değerlendirilmesinin daha uygun olduğu ifade edilmiştir (140).

Çalışmamızda HER2 pozitif hastaların %41,7'sinde pCR elde edilmesi, anti-HER2 tedavilerin neoadjuvan ortamda son derece etkili olduğunu göstermektedir. Bu yüksek yanıt oranı bu hasta grubunda hedefe yönelik tedavi

stratejilerinin klinik başarı açısından merkezi bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Söz konusu bulgu, Gianni ve çalışma arkadaşlarının 2012 yılında yayımladığı *NeoSphere* çalışmasının sonuçlarıyla yüksek düzeyde örtüşmektedir. Bu çalışmada trastuzumab ve pertuzumab kombinasyonu alan hastalarda pCR oranı %45,8'e kadar ulaşmıştır (115).

HER2 pozitif tümörlerde neoadjuvan tedaviye verilen bu yüksek yanıt aksiller cerrahi planlamada daha konservatif yaklaşımların gündeme gelmesine olanak tanımaktadır. Özellikle dual anti-HER2 tedavi alan hastalarda aksiller pCR oranlarının %66,2'ye kadar ulaşabilmesi, bu grupta aksiller diseksiyondan kaçınma yönünde daha cesur stratejilerin uygulanabileceğini düşündürmektedir. Benzer biçimde 2015 yılında yayımlanan *NeoALTTO* çalışmasında, lapatinib ile trastuzumabın kombine kullanımının tek başına trastuzumab tedavisine kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek pCR oranı sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı HER2 pozitif grupta bağımsız bir prognostik belirteç olarak görülmüştür (142).

Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksi tam yanıt grubunda ortalama %47.36±23.04 olarak saptanmış ve bu değer, ycN+/ypN+ gruba oranla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). Bu sonuç Ki-67'nin NAK'ye eoadjuvan kemoterapiye yanıtı öngörmedeki gücünü ortaya koymakta olup güncel bilimsel literatürle tutarlılık göstermektedir.

Ki-67'nin NAK yanıtıyla ilişkisi farklı çalışmalarda geniş kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. Kim ve arkadaşlarının 2014 yılında yayımladığı çalışmada

Ki67 ekspresyonu ≥ %25 cut-off değer olarak belirlenmiş ve bu hastaların neodjuvan kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği ve bu değerin prediktif gücünün anlamlı olduğu görülmüştür (143). Literatürde net bir cut off değeri olmamakla birlikte değerler %13 ile %50 arasında değişmektedir (16,144). Çalışmamızda elde edilen ortalama %47,36 Ki-67 değeri, mevcut literatürde pCR ile ilişkilendirilen eşik değerlerle de uyumludur. Ayrıca neoadjuvan kemoterapi süresince Ki-67 düzeyindeki değişim de prognostik değer taşımaktadır. 2021 yılına ait bir çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası Ki-67 düzeylerinde değişim oranı özellikle luminal B tipi kanserlerde prognostik olarak anlamlı bulunmuştur (145).

Tümör infiltre lenfositler (TIL), tümör dokusunda göç eden mononükleer inflamatuvar hücrelerin, tümör stroma alanına oranını tanımlamaktadır. Çalışmamızda kullanılan TIL kategorileri (düşük <%10, orta %10-50, yüksek > %50), literatürde yaygın kabul gören sınıflandırma sistemleri ile uyum göstermektedir. Wang ve arkadaşlarının 23 çalışmayı kapsayan meta-analizinde benzer cut-off değerleri kullanılmış ve yüksek TIL düzeylerinin pCR ile güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir (154). TIL değerlendirmesinin klinik kullanıma entegrasyonu için standardizasyonun gerekliliği, 2014 yılında Salgado ve arkadaşları tarafından yayımlanan Uluslararası TIL Çalışma Grubu (International TILs Working Group) konsensus raporunda net biçimde ifade edilmiştir. Raporda stromal TIL'lerin %10'luk artışlarının bile klinik olarak anlamlı olduğu belirtilmiş; böylece TIL'lerin nicel analizine dayalı karar destek sistemlerinin geliştirilmesi önerilmiştir (142)

Çalışmamızda TIL düzeyinin patolojik tam yanıt (pCR) ile anlamlı ilişki göstermesi (p=0,036), tümör immün mikroçevresinin neoadjuvan kemoterapiye yanıt üzerindeki belirleyici rolünü bir kez daha ortaya koymuştur. Bu bulgu immün sistemin yalnızca tümör progresyonu değil, aynı zamanda kemoterapötik yanıtın belirlenmesinde de etkin bir faktör olduğunu göstermekte; dolayısıyla cerrahi planlamada dikkate alınması gereken biyolojik bir belirteç olarak öne çıkmaktadır.

Denkert ve arkadaşlarının 2018 yılında yayımladığı kapsamlı meta-analizde, yüksek TIL düzeyine sahip hastalarda pCR oranının %50'ye kadar ulaştığı gösterilmiştir. Bu çalışma özellikle TNBC gibi immünojenik tümörlerde TIL'lerin prognostik ve prediktif değerini net bir şekilde ortaya koymuştur (10). Benzer şekilde Loi ve ekibinin FinHER trial analizinde, TIL düzeyinin TNBC hastalarında sağkalım süresi ve tedavi yanıtı üzerinde güçlü etkiler gösterdiği belirtilmiştir (146). Aynı zamanda yüksek TIL seviyesine sahip hastaların trastuzumab tedavisinden daha fazla yarar sağladığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, tümör immün mikroçevresinin anti-HER2 tedavilerin etkinliğinde belirleyici rol oynayabileceğini göstermektedir.

Luminal meme kanserinde TIL'lerin prognostik rolü, diğer moleküler alt tiplerden daha karmaşık bir biyolojik yapıya sahiptir. Denkert ve arkadaşlarının meta-analizinde, luminal HER2 negatif tümörlerde TIL düzeyindeki artışın paradoksal biçimde daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). Bu bulgu, immün infiltrasyonun meme kanserinin farklı alt tiplerinde farklı biyolojik anlamlar taşıyabileceğini düşündürmektedir. Söz konusu paradoks, luminal

tümörlerde immün infiltrasyonun, antitümör yanıt yerine kronik inflamatuvar süreci yansıtması ve bu durumun tümör progresyonunu destekleyebilmesi olasılığı ile açıklanmaktadır (155). Ayrıca luminal tümörlerde TIL'lerin hücresel kompozisyonu, TNBC ve HER2 pozitif alt tiplerden belirgin şekilde farklı olup özellikle düzenleyici T hücrelerinin (Treg) yüksek oranda bulunması, immün supresyonu arttırarak tümör bağışıklık yanıtını zayıflatabilir (156).

Son yıllarda neoadjuvan tedavi protokollerinde immünoterapinin artan rolüyle birlikte TIL düzeyi sadece pasif bir prognostik faktör değil, aynı zamanda immün yanıt potansiyelini belirlemede aktif bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Bu bağlamda Schmid ve arkadaşlarının yürüttüğü KEYNOTE-522 çalışmasında, kemoterapiye pembrolizumab eklenmesinin özellikle TIL düzeyi yüksek hastalarda pCR oranlarını anlamlı biçimde artırdığı gösterilmiştir (114). Bu sonuç, TIL'lerin immünoterapötik yanıtın öngörülmesinde de değerli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

TIL düzeyinin cerrahi stratejilere etkisi, yalnızca aksiller diseksiyonun sınırlandırılması ile sınırlı kalmamakta; aynı zamanda immünoterapiye duyarlı hasta alt gruplarının tanımlanması açısından da klinik kararları yönlendirmektedir. Bu nedenle, TIL değerlendirmesinin patolojik raporlarda standart hale getirilmesi ve moleküler alt tiplerle birlikte yorumlanması gelecekte multidisipliner yaklaşımın vazgeçilmez bir bileşeni haline gelebilir.

Lenfovasküler invazyon (LVI), tümör hücrelerinin lenfatik veya kan damarlarını invaze etmesiyle karakterize olup, hematojen ve lenfatik metastazın

başlıca mekanizmalarından biridir. Çalışmamızda tam yanıt olan hastalarda %10'un altında LVI görülmüş olup ycN+/ypN+ hastalarda ise %41,8 LVI görülmüştür ($\chi 2$=42,124; p<0,001). Mohammed ve arkadaşlarının çalışmasında LVI'nın meme kanserinde metastatik potansiyeli belirleyen histopatolojik faktörlerden biri olduğu bildirilmiş ve sağkalım süresi üzerindeki olumsuz etkisi net biçimde ortaya konmuştur (147). Rakha ve ekibinin çalışmasında ise LVI varlığı aksiller lenf nodu metastazı için bağımsız bir prediktör olarak tanımlanmış ve kanser evreleme sistemlerine dahil edilmesi gerektiği savunulmuştur (148). Ryu ve arkadaşlarının çalışmasında LVI varlığı NAK sonrası tümör yükü ve lenf nodu tutulumu daha şiddetliydi ve hiçbir hasta patolojik tam yanıta ulaşmadı (149). Cerrahi uygulamalar açısından değerlendirildiğinde LVI pozitif hastalarda aksiller diseksiyon endikasyonlarının daha agresif şekilde ele alınması gerektiği söylenebilir. Bu yaklaşım, özellikle rezidüel aksiller hastalık riski yüksek olan olgularda lokorejyonel kontrolü artırmak ve nüks oranlarını azaltmak açısından önem taşımaktadır. Tüm bu bulgular LVI'nin neoadjuvan tedavi sonrasında aksiller cerrahi stratejilerin belirlenmesinde dikkate alınması gereken yüksek riskli bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda PET-BT bulgularının (NAK yanıtını öngörmedeki etkinliğini kapsamlı biçimde incelenmiş; özellikle post-NAK aksiller SUVmax değerlerinin yüksek prediktif güce sahip olduğu ortaya konmuştur (χ^2=295,610; p<0,001).

Primer kitleye ait pre-NAK SUVmax değerleri pCR grubunda ortalama 10.92±6.50 olup, yanıtsız gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur

(p<0.001). Bu durum yüksek metabolik aktiviteye sahip tümörlerin kemoterapiye daha iyi yanıt verebildiğini gösteren mevcut literatürle tutarlıdır. Yüksek başlangıç SUVmax değerleri tümörün agresif biyolojik özelliklerini yansıtmakla birlikte aynı zamanda kemoterapiye yüksek duyarlılık potansiyelini de göstermektedir. Bu paradoksun cerrahi açıdan önemi, yüksek başlangıç SUVmax değerine sahip hastalarda neoadjuvan kemoterapi sonrası aksiller cerrahi yaklaşımının daha konservatif olabileceği yönündedir (80-82). Öte yandan aksiller metastazlara ait pre-NAK SUVmax değerleri incelendiğinde, ycN+/ypN+ grupta ortalama 8,22±5,69 ile en yüksek düzeyde saptanırken, tam yanıt grubunda bu değer 4,86±6,13 olarak belirlenmiştir (p<0,001). Bu sonuç aksiller hastalık yükünün yüksekliğinin daha kötü tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceğini ve Groheux'ün aksiller metastazlar üzerine yaptığı çalışmalarla örtüştüğünü göstermektedir (82).

Post-NAK dönemde elde edilen PET-BT verileri çalışmamızın en çarpıcı bulgularını oluşturmaktadır. Tam yanıt grubunda primer kitle SUVmax değeri ortalama 1,44±2,52 iken, ycN+/ypN+ grupta bu değer 3,40±2,93 olarak saptanmıştır (p<0,001). Bu bulgular, Şengöz'ün 2023 yılında yayımladığı çalışmada bildirilen post-NAK metabolik yanıt değerleriyle paralellik göstermektedir (41). Söz konusu çalışmada post-NAK SUVmax için belirlenen 2,14 cut-off değeri ile %70 duyarlılık ve %85 özgüllük elde edilmiştir (AUC: 0,810). Bizim çalışmamızda elde edilen cut-off değeri daha düşük (≤1,455) olmakla birlikte, bu farkın hasta grubu ve tedavi rejimi değişkenlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. En yüksek ayırt edici güç ise post-NAK aksiller SUVmax parametresinde gözlenmiştir. Tam yanıt grubunda bu değer 0,01±0,01 olarak

minimal düzeyde belirlenirken, ycN+/ypN+ grupta ortalama 3,22±2,86 bulunmuştur. ROC analizinde %99,4 duyarlılık ve %54,9 özgüllükle AUC: 0,722 elde edilmiştir ve bu değer χ^2=295,610 ile istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur.

PET-BT'nin tanısal doğruluğu, tümörün moleküler alt tipine göre değişkenlik göstermektedir. Triple negatif meme kanserlerinde genellikle daha yüksek SUVmax değerleri ve daha belirgin metabolik yanıt gözlenirken HER2 pozitif alt tiplerde de yüksek metabolik aktivite ile kemoterapi yanıtı arasında korelasyon bildirilmiştir. Ancak, hormon reseptörü pozitif tümörlerde metabolik aktivitenin daha düşük olması nedeniyle PET-BT'nin tanısal duyarlılığı sınırlı kalabilmektedir (82).

PET-BT bulgularının gösterdiği yüksek prediktif değer, bu görüntüleme yönteminin NAK sonrası cerrahi planlamada da kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Koolen'in çalışması PET-BT'nin aksiller değerlendirmede konvansiyonel yöntemlere kıyasla daha üstün performans gösterdiğini belirtmiştir (151).

Çalışmamızda post-NAK aksiller SUVmax değerinin ≤0,400 olması aksiller tam yanıtın güvenilir bir göstergesi olarak değerlendirilmiş ve aksiller diseksiyondan kaçınılması açısından önemli bir karar aracı olarak önerilmiştir. PET-BT bulguları, neoadjuvan kemoterapi sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesinde son derece değerli parametreler sunmaktadır. Özellikle aksiller değerlendirmede post-NAK SUVmax değerlerinin klinik karar süreçlerine

entegrasyonu, hasta seçimi, cerrahi yaklaşım ve tedavi planlaması açısından gelecekte standart protokollerin bir parçası haline gelebilecek potansiyele sahiptir.

Çalışmamızda cerrahi yaklaşım türlerinin dağılımı incelendiğinde NAK sonrası cerrahi tercihinin literatürden farklı olduğu görülmektedir. Aksillada pCR elde edilen hastaların %55,7'sinde memedeki tümörde de pCR gözlenmiş olup rezidü hastalık ile birlikte değerlendirildiğinde bu oran %78'in üzerine çıkmaktadır. Her ne kadar ycN+/ypN+ gruba göre tam yanıt grubunda MKC oranı daha yüksek olsa da bu oran %26,2de sınırlı kalmıştır. MKC oranlarının arttığı gösterilen ilk randomize çalışmalardan *NSABP B-18* çalışmasında neoadjuvan kemoterapinin meme koruyucu cerrahi oranlarını %62'den %72'ye yükselttiği bildirilmiştir (5). Bu farkın temel sebepleri arasında çalışma merkezinin tersiyer hastane olması ve hastaların bir kısmının işaretleme yapılmadan neoadjuvan kemoterapiye yönlendirildikten sonra tarafımıza başvurması yer almaktadır. Bir diğer neden olarak da merkezimizde NAK için yönlendirilen hastaların büyük çoğunluğunun lokal ileri ve ileri evre olması, buna bağlı olarak hem hastalarda hem de cerrahlar arasında onkolojik güvenlik endişesinin devam etmesi ve yerleşik cerrahi alışkanlıkların sürdürülmesi sayılabilir. Her ne kadar sistemik tedavi ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler meme koruyucu yaklaşımları desteklese de klinik pratiğe bu değişimin tam anlamıyla yansımadığı görülmektedir.

Çalışmamızda aksilla yönetiminde ise klinik tam yanıt alınan hastaların %67'sinde SLNB yapılmış olup %33'ünde ise doğrudan aksiller diseksiyon yapılmıştır. SLNB yapılan hastalarda ise %24 oranında metastatik lenf nodları

saptanmış olup aksiller diseksiyona tamamlanmıştır. Elde ettiğimiz bulgular, neoadjuvan kemoterapi sonrası SLNB'nin yeniden değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Klinik olarak pozitif aksilla saptanan hastalarda SLNB uzun süre kontrendike kabul edilse de, uygun hasta seçimiyle bu yöntemin güvenle uygulanabileceği görülmektedir. *ACOSOG Z1071* çalışmasında ortaya konan bulgular, NAK sonrası SLNB'nin bazı önemli sınırlılıkları olduğunu göstermiştir. Özellikle 2021 yılında yayımlanan güncel analizde SLNB'nin yanlış negatiflik oranı %11,2 olarak bildirilmiş ve bu oran, klinik olarak kabul edilebilir %10 eşiğinin üzerinde değerlendirilmiştir (9). Bu sınırlılıkların ışığında düşük post-NAK aksiller SUVmax, ER negatifliği, yüksek TIL düzeyi ve LVI negatifliği, SLNB'nin yanlış negatiflik oranını azaltabilecek parametrelerdir. *NSABP B-32* çalışmasının 15 yıllık takip verileri, SLNB'nin aksiller diseksiyonla benzer sağkalım sağladığını göstermektedir (109).

Son yıllarda geliştirilen "targeted aksiller diseksiyon" (TAD) yaklaşımı, NAK sonrası aksiller cerrahide önemli bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntemle, tedavi öncesi biyopsi ile metastatik olduğu doğrulanan lenf nodları işaretlenmekte ve tedavi sonrasında bu nodlar cerrahi olarak çıkarılmaktadır. TAD yaklaşımıyla işaretli nodların %91 oranında başarıyla çıkarabildiği ve yalancı negatiflik oranının %1,4'e kadar düştüğü gösterilmiştir. Çalışmamız post-neoadjuvan aksiller SUVmax değeri yüksek olan hastalarda TAD'nin daha güvenli bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir (129). Verilerimiz aksiller diseksiyon endikasyonlarının bireyselleştirilmesi gerektiğini göstermektedir. NAK öncesi pozitif aksilla saptanan tüm hastalara rutin diseksiyon uygulanması günümüzde

geçerliliğini yitirmektedir. Post-neoadjuvan yüksek SUVmax, LVI pozitifliği ve hormon reseptör pozitifliği gibi faktörler, diseksiyon gerekliliğini artırabilir. Bu doğrultuda önerilen "metabolik aksiller evreleme" kavramı klinik karar süreçlerine entegre edilmelidir. ER pozitif hastalarda tam yanıt oranlarının görece düşük olması bu hasta grubunda aksiller diseksiyon kararlarının dikkatle verilmesini gerektirmektedir. *ACOSOG Z0011* çalışmasında 1-2 pozitif SLN durumunda diseksiyonun atlanabileceği bildirilse de, bu bulgular neoadjuvan tedavi almış hastalara genellenemez (152).

Bu çalışmanın retrospektif doğası yapısal olarak bazı sınırlılıklar içermektedir. Retrospektif tasarımlar veri toplamaya bağlı eksiklikler ve standardizasyon zorlukları nedeniyle potansiyel yanlılık riski taşır. Ancak çalışmamızda detaylı veri toplama protokolü ve sistematik kalite kontrol adımları sayesinde bu olası sınırlılıklar minimize edilmiştir. Tek merkezli tasarım ise elde edilen bulguların farklı hasta popülasyonlarına genellenebilirliğini sınırlandırabilir. Zira merkezler arası tedavi protokolleri, patoloji değerlendirme yaklaşımları ve hasta karakteristikleri anlamlı farklılıklar gösterebilmektedir. Ancak hastanemizin tersiyer bir merkez olması ve çevre illerin de dahil olduğu yoğun bir populasyona hizmet vermesi nedeniyle oldukça farklı hasta populasyonları ile karşılaşılmakta ve farklı merkezlerde NAK verilen hastaların cerrahi işlemleri merkezimizde yapılabilmektedir. Bu durum ise tek merkeze bağlı sınırlılıkları en aza indirmektedir. Görüntüleme değerlendirmelerinde yalnızca SUVmax parametresinin dikkate alınması PET-BT teknolojisinin diğer potansiyel prediktif

ölçütleri olan SUVmean, metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi verilerin göz ardı edilmesine yol açmıştır.

Elde edilen bulguların çok merkezli ve prospektif araştırmalarla doğrulanması, geliştirilebilecek bir prediktif modelin klinik uygulamaya aktarımı açısından hayati önem taşımaktadır. Böyle bir doğrulama süreci, modelin farklı hasta gruplarında güvenilirliğini ve genellenebilirliğini de test etme fırsatı sunacaktır.

İmmünoterapötik ajanların neoadjuvan ortamda değerlendirilmesi özellikle triple negatif ve HER2 pozitif meme kanseri alt tiplerinde umut verici sonuçlar sunmaktadır. Çalışmamızda TIL'nin prediktif önemi göz önüne alındığında, bu parametrenin immünoterapiye yanıtı öngörmede kullanılabilirliği değerlendirilmeye değerdir. PET-BT'nin aksiller yanıt tahminindeki yüksek doğruluk düzeyi bu teknolojinin sentinel lenf nodu biyopsisi kararı gibi cerrahi adımlarda kullanılma potansiyelini gündeme getirmektedir. Aksiller yönetimin neoadjuvan tedavi sonrası dönüşüme uğradığı bu dönemde metabolik görüntülemenin rolü prospektif verilerle daha net biçimde ortaya konmalıdır.

6.SONUÇ

Bu çalışma, neoadjuvan kemoterapi sonrası aksiller patolojik yanıtı öngörmede post-neoadjuvan aksiller SUVmax, tümör SUVmax ve östrojen reseptör durumunun yüksek prediktif değere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu parametreler aksiller cerrahi planlamada geleneksel yaklaşımlardan daha objektif ve bireyselleştirilmiş stratejilere geçişi mümkün kılmaktadır. PET-BT'nin sağladığı metabolik bilgi, aksiller cerrahinin yönlendirilmesinde faydalı bir araç olarak öne çıkmaktadır ve özellikle post-neoadjuvan aksiller SUVmax değerinin klinik rutinde kullanılması gereksiz aksiller cerrahilerin önüne geçilmesi sağlayabilir. Histopatolojik belirteçlerle (TIL, LVI, ER durumu) birlikte değerlendirildiğinde aksiller cerrahi kararları çok boyutlu bir yaklaşımla yeniden şekillendirilebilir. Bu model; cerrahi morbiditenin azaltılması, yaşam kalitesinin korunması ve onkolojik güvenliğin sürdürülmesi açısından belirgin avantajlar sunmaktadır. Gelecekte bu bulguların prospektif çalışmalarla desteklenmesi, teknolojik gelişmelerle bütünleştirilmesi ve klinik kılavuzlara adapte edilmesi, meme kanseri tedavisinde kişiselleştirilmiş cerrahi yaklaşımların standardize edilmesine katkı sağlayacaktır. Neoadjuvan kemoterapi çağında aksiller cerrahi paradigmasının bilimsel veriler ışığında yeniden şekillenmesi, modern meme cerrahisinin vazgeçilmez bir gerekliliğidir.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
2. Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast cancer in Turkey; an analysis of 20.000 patients with breast cancer. Eur J Breast Health. 2019;15(3):141-6.
3. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. Ann Surg Oncol. 2012;19(5):1508-16.
4. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005;97(3):188-94.
5. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. 1998;16(8):2672-85.
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384(9938):164-72.
7. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989;63(1):181-7.

8. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. J Clin Oncol. 2007;25(24):3657-63.
9. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA. 2013;310(14):1455-61.
10. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. Lancet Oncol. 2018;19(1):40-50.
11. Groheux D, Mankoff D, Espié M, Hindié E. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison with conventional staging. J Nucl Med. 2013;54(1):5-11.
12. Groheux D, Hindié E, Delord M, Giacchetti S, Hamy AS, de Bazelaire C, et al. Prognostic impact of 18FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2012;104(24):1879-87.
13. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res. 2007;13(8):2329-34.

14. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. BMC Cancer. 2011;11:486.
15. Macias H, Hinck L. Mammary gland development. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2012;1(4):533-57.
16. Spina, E., & Cowin, P. (2021). Embryonic mammary gland development. Seminars in Cell & Developmental Biology, 114, 83-92.
17. Cowin P, Wysolmerski J. Molecular mechanisms guiding embryonic mammary gland development. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010 Jun;2(6):a003251. doi: 10.1101/cshperspect.a003251. Epub 2010 May 19.
18. Hens JR, Wysolmerski JJ. Key stages of mammary gland development: molecular mechanisms involved in the formation of the embryonic mammary ridge, mammary buds, and the mammary ductal tree. Breast Cancer Res. 2005;7(5):220-5.
19. Le TC, Berlin KD, Benson SD, Eastman MA, Bell-Eunice G, Nelson AC, et al. Heteroarotinoids with Anti-Cancer Activity Against Ovarian Cancer Cells. Open Med Chem J. 2007 Dec 19;1(1):11–23.
20. Kim, J.Y.S., Fracol, M. (2021). Breast Embryology and Anatomy. In: Kim, J.Y. (eds) Managing Common and Uncommon Complications of Aesthetic Breast Surgery. Springer, Cham.
21. DeFilippis, E. M., & Arleo, E. K. (2014). The ABCs of Accessory Breast Tissue: Basic Information Every Radiologist Should Know. American Journal of Roentgenology, 202(5), 1157-1162.

22. Schmidt H. (1998). Supernumerary nipples: prevalence, size, sex and side predilection -- a prospective clinical study. *European journal of pediatrics*, *157*(10), 821–823.
23. Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41st ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2016.
24. Rivard AB, Galarza-Paez L, Peterson DC. Anatomy, Thorax, Breast. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519575/
25. Overview of the Breast - Breast Pathology | Johns Hopkins Pathology. Johns Hopkins Medicine, Pathology. Published 2021. Accessed February, 2025. https://pathology.jhu.edu/breast/overview
26. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. Clin Obstet Gynecol. 2011;54(1):91-5.
27. Geddes DT. Inside the lactating breast: the latest anatomy research. J Midwifery Womens Health. 2007;52(6):556-63.
28. Love SM, Barsky SH. Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. Cancer. 2004;101(9):1947-57.
29. Suami H, Pan WR, Mann GB, Taylor GI. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. Ann Surg Oncol. 2008;15(3):863-71.

30. Jaspars JJ, Posma AN, van Immerseel AA, Gittenberger-de Groot AC. The cutaneous innervation of the female breast and nipple-areola complex: implications for surgery. Br J Plast Surg. 1997;50(4):249-59.
31. Casoli, V., & Vacher, C. (2022). Embryologie et anatomie du thorax et du sein [Embryology and anatomy of the thorax and breast]. Annales de chirurgie plastique et esthetique, 67(5-6), 278–290.
32. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from the breast. Ann Surg. 2004;239(2):232-7.
33. Radiotherapy and Oncology. Lengelé, Benoit; Nyssen-behets, Catherine; Scalliet, Pierre. Published September 1, 2007. Volume 84, Issue 3. Pages 335-347. © 2007.Fig. 1
34. Breehl L, Caban O. Physiology, Puberty. [Updated 2023 Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534827/
35. Katulski K, Katulski A, Nykowska A, Beutler K, Kozielek K, Antczak S, Katulska K. Physiological changes in the mammary glands during a female's life. Pol J Radiol. 2024 Aug 9;89:e386-e390. doi: 10.5114/pjr/189566. PMID: 39257924; PMCID: PMC11384216.
36. Apter, D., & Hermanson, E. (2002). Update on female pubertal development. Current opinion in obstetrics & gynecology, 14(5), 475–481.
37. Skorupskaite, K., George, J. T., & Anderson, R. A. (2014). The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. Human reproduction update, 20(4), 485–500.

38. Khan YS, Fakoya AO, Sajjad H. Anatomy, Thorax: Mammary Gland. [Updated 2025 Feb 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547666
39. Pillay J, Davis TJ. Physiology, Lactation. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499981/
40. Alex, A., Bhandary, E., & McGuire, K. P. (2020). Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. Advances in experimental medicine and biology, 1252, 3–7.
41. Ni, Y., Chen, Q., Cai, J., Xiao, L., & Zhang, J. (2021). Three lactation-related hormones: Regulation of hypothalamus-pituitary axis and function on lactation. Molecular and Cellular Endocrinology, 520, 111084. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111084
42. Filho, A. M., Laversanne, M., Ferlay, J., Colombet, M., Piñeros, M., Znaor, A., Parkin, D. M., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2025). The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. International journal of cancer, 156(7), 1336–1346.
43. Kim, J., Harper, A., McCormack, V. et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. Nat Med 31, 1154–1162 (2025).

44. Giaquinto, A. N., Sung, H., Newman, L. A., Freedman, R. A., Smith, R. A., Star, J., Jemal, A., & Siegel, R. L. (2024). Breast cancer statistics 2024. CA: a cancer journal for clinicians, 74(6), 477–495.
45. International Agency for Research on Cancer (IARC). (n.d.). *Cancer Today: Breast cancer statistics*. Retrieved August 7, 2025, from https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0_1&mode=cancer&cancers=20&sort_by=value1&group_populations=1
46. Neuhouser, M. L., Aragaki, A. K., Prentice, R. L., Manson, J. E., Chlebowski, R., Carty, C. L., Ochs-Balcom, H. M., Thomson, C. A., Caan, B. J., Tinker, L. F., Urrutia, R. P., Knudtson, J., & Anderson, G. L. (2015). Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. JAMA Oncology, 1(5), 611-621.
47. Li, Y., Song, W., Gao, P., Guan, X., Wang, B., Zhang, L., Yao, Y., Guo, Y., Wang, Y., Jiang, S., & Sun, S. (2025). Global, regional, and national burden of breast, cervical, uterine, and ovarian cancer and their risk factors among women from 1990 to 2021, and projections to 2050: findings from the global burden of disease study 2021. BMC Cancer, 25(1), 330.
48. Hulka, B. S., & Moorman, P. G. (2001). Breast cancer: hormones and other risk factors. Maturitas, 38(1), 103–116.
49. Anne-Marie Martin, Barbara L. Weber, Genetic and Hormonal Risk Factors in Breast Cancer, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 92, Issue 14, 19 July 2000, Pages 1126–1135,

50. American Cancer Society. (n.d.). *Lifestyle-related breast cancer risk factors*. Retrieved August 7, 2025, from https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/risk-and-prevention/lifestyle-related-breast-cancer-risk-factors.html
51. Fragomeni, S. M., Sciallis, A., & Jeruss, J. S. (2018). Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. Surgical oncology clinics of North America, 27(1), 95–120.
52. Derakhshan, F., & Reis-Filho, J. S. (2022). Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. Annual review of pathology, 17, 181–204.
53. Baselga J. (2002). Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. The oncologist, 7 Suppl 4, 2–8.
54. Fortner, R. T., Sisti, J., Chai, B., Collins, L. C., Rosner, B., Hankinson, S. E., Tamimi, R. M., & Eliassen, A. H. (2019). Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies. Breast cancer research : BCR, 21(1), 40.
55. Inic, Z., Zegarac, M., Inic, M., Markovic, I., Kozomara, Z., Djurisic, I., Inic, I., Pupic, G., & Jancic, S. (2014). Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. Clinical Medicine Insights. Oncology, 8, 107–111.

56. Turova, P., Kushnarev, V., Baranov, O. et al. The Breast Cancer Classifier refines molecular breast cancer classification to delineate the HER2-low subtype. npj Breast Cancer 11, 19 (2025).
57. Goyette, E. R. J., & Muller, K. E. (n.d.). Molecular subtypes. PathologyOutlines.com. Retrieved August 1, 2025, from https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmolecularsubtypes.html
58. Wang, DY., Jiang, Z., Ben-David, Y. *et al.* Molecular stratification within triple-negative breast cancer subtypes. *Sci Rep* 9, 19107 (2019).
59. Barroso-Sousa R, Metzger-Filho O. Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: results and therapeutic implications. Ther Adv Med Oncol. 2016 Jul;8(4):261-6. doi: 10.1177/1758834016644156. Epub 2016 Apr 25.
60. Mubarak, F., Kowkabany, G., Popp, R., Bansal, S., Ahmed, S. H., Sharan, S., Sukniam, K. B., Raikot, S. R., Jimenez, P. B., Popp, K., Manaise, H. K., & Gabriel, E. (2024). Early Stage Breast Cancer: Does Histologic Subtype (Ductal vs. Lobular) Impact 5 Year Overall Survival? Cancers, 16(8), 1509.
61. O.S. Shah,A. Nasrazadani,J. Foldi,J.M. Atkinson,C.G. Kleer,P.F. McAuliffe,T.J. Johnston,W. Stallaert,E.M. da Silva,P. Selenica,H. Dopeso,F. Pareja,D. Mandelker,B. Weigelt,J.S. Reis-Filho,R. Bhargava,P.C. Lucas,A.V. Lee, & S. Oesterreich, Spatial molecular profiling of mixed invasive ductal and lobular breast cancers reveals heterogeneity in intrinsic molecular subtypes, oncogenic signatures, and mutations, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 121 (31) e2322068121,

62. Thomas, M., Kelly, E. D., Abraham, J., & Kruse, M. (2019). Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. Seminars in oncology, 46(2), 121–132.
63. Xiao, Y., Ma, D., Ruan, M. et al. Mixed invasive ductal and lobular carcinoma has distinct clinical features and predicts worse prognosis when stratified by estrogen receptor status. Sci Rep 7, 10380 (2017).
64. Li, Y., Ye, Y., Tao, X., Liang, X., Qiu, X., & Zhao, J. (2025). Prognostic Features and Predictive Model for Mixed Invasive Ductal and Lobular Breast Carcinoma in Early-Stage Patients. Clinical Breast Cancer, 25(6), e846-e856.e846.
65. Mayo Clinic. (n.d.). *Breast cancer*. Retrieved January 2025, from https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/breast-cancer/diagnosis-treatment/drc-20352475
66. National Breast Cancer Foundation. (n.d.). *Breast cancer signs and symptoms*. Retrieved January 2025, from https://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-symptoms-and-signs/
67. Devolli-Disha E, Manxhuka-Kërliu S, Ymeri H, Kutllovci A. Comparative accuracy of mammography and ultrasound in women with breast symptoms according to age and breast density. Bosn J Basic Med Sci. 2009 May;9(2):131-6. doi: 10.17305/bjbms.2009.2832. PMID: 19485945;
68. Pisano, E. D., Gatsonis, C., Hendrick, E., Yaffe, M., Baum, J. K., Acharyya, S., Conant, E. F., Fajardo, L. L., Bassett, L., D'Orsi, C., Jong, R., Rebner,

M., & Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group (2005). Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. The New England journal of medicine, 353(17), 1773–1783.

69. Boyd, N. F., Rommens, J. M., Vogt, K., Lee, V., Hopper, J. L., Yaffe, M. J., & Paterson, A. D. (2005). Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. The Lancet Oncology, 6(10), 798-808. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70390-9
70. D'Orsi, C. J., Sickles, E. A., Mendelson, E. B., et al. (2013). ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA: American College of Radiology.
71. 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 : JACR, 6(12), 851–860.
72. Hendrick, R. E., Pisano, E. D., Averbukh, A., Moran, C., Berns, E. A., Yaffe, M. J., Herman, B., Acharyya, S., & Gatsonis, C. (2010). Comparison of acquisition parameters and breast dose in digital mammography and screen-film mammography in the American College of Radiology Imaging Network digital mammographic imaging screening trial. AJR. American journal of roentgenology, 194(2), 362–369.
73. Pollán, M., Ascunce, N., Ederra, M., Murillo, A., Erdozáin, N., Alés-Martínez, J., & Pastor-Barriuso, R. (2013). Mammographic density and risk

of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study. *Breast cancer research : BCR*, *15*(1), R9.

74. Kerlikowske, K., Zhu, W., Hubbard, R. A., Geller, B., Dittus, K., Braithwaite, D., Wernli, K. J., Miglioretti, D. L., O'Meara, E. S., & Breast Cancer Surveillance Consortium (2013). Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy. *JAMA internal medicine*, *173*(9), 807–816.
75. Kolb, T. M., Lichy, J., & Newhouse, J. H. (2002). Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*, *225*(1), 165–175.
76. Hong, A. S., Rosen, E. L., Soo, M. S., & Baker, J. A. (2005). BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. AJR. American journal of roentgenology, 184(4), 1260–1265.
77. Schnall, M. D., Blume, J., Bluemke, D. A., DeAngelis, G. A., DeBruhl, N., Harms, S., Heywang-Köbrunner, S. H., Hylton, N., Kuhl, C. K., Pisano, E. D., Causer, P., Schnitt, S. J., Thickman, D., Stelling, C. B., Weatherall, P. T., Lehman, C., & Gatsonis, C. A. (2006). Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. Radiology, 238(1), 42–53.
78. Saslow, D., Boetes, C., Burke, W., Harms, S., Leach, M. O., Lehman, C. D., Morris, E., Pisano, E., Schnall, M., Sener, S., Smith, R. A., Warner, E.,

Yaffe, M., Andrews, K. S., Russell, C. A., & American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group (2007). American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA: a cancer journal for clinicians, 57(2), 75–89.

79. Monticciolo, D. L., Newell, M. S., Moy, L., Niell, B., Monsees, B., & Sickles, E. A. (2018). Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. Journal of the American College of Radiology : JACR, 15(3 Pt A), 408–414.
80. Groheux, D., Hindié, E., Delord, M., Giacchetti, S., Hamy, A. S., de Bazelaire, C., de Roquancourt, A., Vercellino, L., Toubert, M. E., Merlet, P., & Espié, M. (2012). Prognostic impact of (18)FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer. Journal of the National Cancer Institute, 104(24), 1879–1887.
81. Groheux, D., Cochet, A., Humbert, O., Alberini, J. L., Hindié, E., & Mankoff, D. (2016). ^{18}F-FDG PET/CT for Staging and Restaging of Breast Cancer. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 57 Suppl 1, 17S–26S.
82. Groheux, D., Mankoff, D., Espié, M., & Hindié, E. (2016). ^{18}F-FDG PET/CT in the early prediction of pathological response in aggressive subtypes of breast cancer: review of the literature and recommendations for use in clinical trials. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 43(5), 983–993.

83. Willems, S. M., van Deurzen, C. H., & van Diest, P. J. (2012). Diagnosis of breast lesions: fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? A review. Journal of clinical pathology, 65(4), 287–292.
84. Verkooijen, H. M., Peeters, P. H., Buskens, E., Koot, V. C., Borel Rinkes, I. H., Mali, W. P., & van Vroonhoven, T. J. (2000). Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. British journal of cancer, 82(5), 1017–1021.
85. Perlet, C., Heywang-Kobrunner, S. H., Heinig, A., Sittek, H., Casselman, J., Anderson, I., & Taourel, P. (2006). Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer*, *106*(5), 982–990.
86. Rampaul, R. S., Bagnall, M., Burrell, H., Pinder, S. E., Evans, A. J., & Macmillan, R. D. (2004). Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. The British journal of surgery, 91(12), 1575–1577.
87. US Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2024;331(22):1918–1930.
88. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. Breast. 2022 Aug;64:85-99.
89. US Preventive Services Task Force, Nicholson, W. K., Silverstein, M., Wong, J. B., Barry, M. J., Chelmow, D., Coker, T. R., Davis, E. M., Jaén, C. R., Krousel-Wood, M., Lee, S., Li, L., Mangione, C. M., Rao, G., Ruiz,

J. M., Stevermer, J. J., Tsevat, J., Underwood, S. M., & Wiehe, S. (2024). Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA, 331(22), 1918–1930.

90. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening (2012). The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet (London, England), 380(9855), 1778–1786.
91. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. JAMA. 2015;314(15):1599–1614.
92. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. An interactive website for SEER cancer statistics. [Erişim Tarihi: 2 Ağu 2025]. Erişim Adresi: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/
93. Thompson DJ, Leach MO, Kwan-Lim G, Gayther SA, Ramus SJ, Warsi I, et al. Assessing the usefulness of a novel MRI-based breast density estimation algorithm in a cohort of women at high genetic risk of breast cancer: the UK MARIBS study. Breast cancer research : BCR. 2009;11(6): R80.
94. Ulutürk A, López-Alcalde J, Neamțiu L, Lerda D, Ambrosio M, Pylkkanen L, et al. European guidelines for breast cancer screening and diagnosis: the European breast guidelines. Publications Office; 2016. Erişim Adresi: https://data.europa.eu/doi/10.2788/503032

95. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı. Kanser taramaları. Özmen V, editör. [Erişim Tarihi: 20 May 2025]. Erişim Adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari.html
96. Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. Eur J Breast Health. 2019;15(3):141-146.
97. Kayhan A, Gurdal SO, Ozaydin N, Cabioglu N, Ozturk E, Ozcinar B, et al. Successful first round results of a Turkish breast cancer screening program with mammography in Bahcesehir, Istanbul. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2014;15(4):1693–1697.
98. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Annals of surgical oncology. 2018;25(7):1783–1785.
99. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 7. baskı. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. s. 152-158.
100. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(4):290–303.
101. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the

treatment of invasive breast cancer. The New England journal of medicine. 2002;347(16):1233–1241.

102. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. Annals of surgical oncology. 2010;17(5):1375–1391.
103. Asgeirsson KS, Rasheed T, McCulley SJ, Macmillan RD. Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conserving surgery. European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2005;31(8):817–823.
104. De la Cruz Ku G, Karamchandani M, Chambergo-Michilot D, Narvaez-Rojas AR, Jonczyk M, Príncipe-Meneses FS, et al. Does Breast-Conserving Surgery with Radiotherapy have a Better Survival than Mastectomy? A Meta-Analysis of More than 1,500,000 Patients. Annals of surgical oncology. 2022;29(10):6163–6188.
105. Mota BS, Riera R, Ricci MD, Barrett J, de Castria TB, Atallah ÁN, et al. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;11(11):CD008932.
106. Margolese RG. Surgical considerations for invasive breast cancer. The Surgical clinics of North America. 1999;79(5):1031–1046.
107. De-la-Cruz-Ku G, Valcarcel B, Morante Z, Möller MG, Lizandro S, Rebaza LP, et al. Breast-conserving surgery vs. total mastectomy in

patients with triple negative breast cancer in early stages: A propensity score analysis. Breast disease. 2020;39(1):29–35.

108. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. The New England journal of medicine. 2003;349(6):546–553.

109. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. The Lancet. Oncology. 2010;11(10):927–933.

110. Castaneda SA, Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. Surgical oncology clinics of North America. 2017;26(3):371–382.

111. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. Journal of the National Cancer Institute. 2005;97(2):116–126

112. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. Journal of

clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(5):778–785

113. Haque W, Verma V, Hatch S, et al. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2018;170:559–567.
114. Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, Cortes J, Dent R, McArthur H, et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2024;35(5):429–436.
115. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 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. Lancet Oncol. 2016;17(6):791–800.
116. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol. 2014;32(33):3744–52.
117. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380(7):617–28.

118. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;365(9472):1687–1717.

119. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2010;11(12):1135–41.

120. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021;39(13):1485–1505.

121. Janssen LM, Janse MHA, Penning de Vries BBL, et al. Predicting response to neoadjuvant chemotherapy with liquid biopsies and multiparametric MRI in patients with breast cancer. npj Breast Cancer. 2024;10(1):10

122. Haque W, Verma V, Hatch S, Klimberg VS, Butler EB, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2018;170(3):559–67.

123. Huober, J., von Minckwitz, G., Denkert, C. et al. Effect of neoadjuvant anthracycline–taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. Breast Cancer Res Treat 124, 133–140 (2010).

124. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. J Clin Oncol. 2016;34(27):3308–14.

125. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. Breast. 2015;24 Suppl 2:S26-35.

126. Desai, A. A., Hoskin, T. L., Day, C. N., Habermann, E. B., & Boughey, J. C. (2018). Effect of Primary Breast Tumor Location on Axillary Nodal Positivity. Annals of surgical oncology, 25(10), 3011–3018.

127. Wu S, Zhou J, Ren Y, Sun J, Li F, Lin Q, et al. Tumor location is a prognostic factor for survival of Chinese women with T1-2N0M0 breast cancer. Int J Surg. 2014;12(5):394–8..

128. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. J Clin Oncol. 2005;23(36):9304–11.

129. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. J Clin Oncol. 2016;34(10):1072-8.

130. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after

neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2013;14(7):609–18.

131. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991;19(5):403–10.
132. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, Bottiglieri L, Gelber RD, Veronesi P, et al. Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy. Ann Oncol. 2008;19(3):465–72.
133. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. Br J Cancer. 2004;91(12):2012-7.
134. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol. 2008;26(19):3153–8.
135. Moldoveanu D, Hoskin TL, Day CN, Schulze AK, Goetz MP, Boughey JC. Clinical Behavior, Management, and Treatment Response of Estrogen Receptor Low (1-10%) Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2023;30(11):6475–83.
136. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive

primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2001;19(18):3808-16.

137. Hurvitz SA, Martin M, Press MF, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, et al. Potent Cell-Cycle Inhibition and Upregulation of Immune Response with Abemaciclib and Anastrozole in neoMONARCH, Phase II Neoadjuvant Study in HR+/HER2- Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2020;26(3):566–80.
138. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. Br J Cancer. 2014;110(3):565–72.
139. Van Asten K, Slembrouck L, Olbrecht S, Jongen L, Brouckaert O, Wildiers H, et al. Prognostic Value of the Progesterone Receptor by Subtype in Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER-2 Negative Breast Cancer. Oncologist. 2019;24(2):165-71
140. Hefti MM, Hu R, Knoblauch NW, Collins LC, Haibe-Kains B, Tamimi RM, et al. Estrogen receptor negative/progesterone receptor positive breast cancer is not a reproducible subtype. Breast Cancer Res. 2013;15(4):R68.
141. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer JU, Just M, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. Lancet Oncol. 2021;22(8):1151–61.
142. Salgado R, Denkert C, Campbell C, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free

Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial. JAMA Oncol. 2015;1(4):448–55.

143. Kim KI, Lee KH, Kim TR, Chun YS, Lee TH, Park HK. Ki-67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. J Breast Cancer. 2014;17(1):40-6.

144. Wajid S, Samad FA, Syed AS, Kazi F. Ki-67 and Its Relation With Complete Pathological Response in Patients With Breast Cancer. Cureus. 2021;13(7):e16788.

145. Tan S, Fu X, Xu S, Qiu P, Lv Z, Xu Y, et al. Quantification of Ki67 Change as a Valid Prognostic Indicator of Luminal B Type Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy. Pathol Oncol Res. 2021;27:1609913.

146. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. Ann Oncol. 2014;25(8):1544–50.

147. Mohammed RA, Martin SG, Gill MS, Green AR, Paish EC, Ellis IO. Improved methods of detection of lymphovascular invasion demonstrate that it is the predominant method of vascular invasion in breast cancer and has important clinical consequences. Am J Surg Pathol. 2007;31(12):1825–33.

148. Rakha EA, Martin S, Lee AH, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. Cancer. 2012;118(15):3670–80.
149. Ryu YJ, Kang SJ, Cho JS, Yoon JH, Park MH. Lymphovascular invasion can be better than pathologic complete response to predict prognosis in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Medicine (Baltimore). 2018;97(30):e11647.
150. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. Ann Oncol. 2007;18(3):473–8.
151. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS, Vogel WV, Oldenburg HS, van der Hage JA, et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. Breast Cancer Res Treat. 2012;131(1):117–26.
152. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2011;305(6):569–75.
153. Darlington A. Breast Anatomy. In: Mercer C, Hogg P, Kelly J, editörler. Digital Mammography: A Holistic Approach. Cham: Springer International Publishing; 2022. s. 21-29.

154. Wang K, Xu J, Zhang T, Xue D. Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: A meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(28):44288–98.

155. Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. JAMA Oncol. 2016;2(10):1354–60.

156. Bates GJ, Fox SB, Han C, Leek RD, Garcia JF, Harris AL, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. J Clin Oncol. 2006;24(34):5373–80.

8. ÖZET

Amaç: Bu çalışma, neoadjuvan kemoterapi (NAK) uygulanan meme kanseri hastalarında aksiller patolojik tam yanıtı (pCR) öngören faktörleri belirlemek ve bu faktörlerin cerrahi karar süreçlerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda, 2018–2025 yılları arasında NAK alan 309 meme kanseri hastası retrospektif olarak incelendi. Hastalar, tedavi yanıtına göre pCR ve yanıtsız gruplara ayrıldı. Klinik özellikler, histopatolojik bulgular, moleküler belirteçler (ER, PR, HER2, Ki-67), PET-BT SUVmax değerleri ve cerrahi sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların %50,5'inde pCR elde edildi. pCR grubunun ortalama yaşı daha düşüktü (p=0,016) ve premenopozal hastalarda yanıt oranı yüksekti. Grade 3 tümörlerde pCR oranı anlamlı olarak fazlaydı (p<0,001). ER negatifliği, pCR olasılığını 10,3 kat artırdı (p=0,005); HER2 pozitifliği ve yüksek Ki-67 düzeyi de yanıtla ilişkiliydi. PET-BT analizinde, NAK sonrası düşük aksiller SUVmax (<0,400) değerleri, yüksek doğrulukla aksiller pCR'yi öngördü (duyarlılık %97,4; özgüllük %96,7).

Sonuç: Genç yaş, premenopozal durum, yüksek histolojik grade, ER negatifliği, HER2 pozitifliği, yüksek Ki-67 ve NAK sonrası düşük aksiller SUVmax değerleri, aksiller pCR'yi öngören güçlü faktörlerdir. Bu faktörlerin birlikte değerlendirilmesi, cerrahi planlamada değerli bir öngörü aracı olarak

kullanılabilir. Bu bulgular, uygun hastalarda aksiller cerrahinin daha konservatif planlanmasına ve gereksiz diseksiyonların önlenmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, PET-BT

9.ABSTRACT

Objective: This study aimed to identify factors predicting axillary pathological complete response (pCR) in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy (NAC) and to evaluate the impact of these factors on surgical decision-making.

Materials and Methods:A retrospective analysis was conducted on 309 breast cancer patients who underwent NAC between 2018 and 2024 at the Department of General Surgery, Gazi University Faculty of Medicine. Patients were categorized into pCR and non-pCR groups based on treatment response. Clinical features, histopathological findings, molecular markers (ER, PR, HER2, Ki-67), PET-CT SUVmax values, and surgical outcomes were compared.

Results: Overall, 50.5% of patients achieved pCR. The pCR group had a significantly younger mean age ($p=0.016$), and premenopausal patients showed higher response rates. Grade 3 tumors demonstrated a significantly higher pCR rate ($p<0.001$). ER negativity increased the likelihood of pCR by 10.3-fold ($p=0.005$), while HER2 positivity and high Ki-67 index were also associated with favorable responses. PET-CT analysis revealed that a low axillary SUVmax (<0.500) predicted axillary pCR with high accuracy (sensitivity 97.4%, specificity 96.7%).

Conclusion: Younger age, premenopausal status, high histologic grade, ER negativity, HER2 positivity, elevated Ki-67 index, and low axillary SUVmax values are strong predictors of axillary pCR following NAC. Metabolic

parameters derived from PET-CT can serve as valuable tools in surgical planning. These findings support more conservative axillary surgery in appropriately selected patients, potentially reducing unnecessary dissections without compromising oncological safety.

Keywords: Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, PET-CT

10. ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 14.07.2025-E.1287337

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu

2025 AİLE YILI

Sayı : E-77082166-302.08.01-1287337 14.07.2025
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

Sayın Prof. Dr. Mustafa ŞARE
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Mustafa ŞARE ve Ahmet Can KOYUNCUOĞLU'dan oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı **Arş. Gör. Ahmet Can KOYUNCUOĞLU**'nun uzmanlık tez çalışması olan ***"Meme Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası PET-BT ve Histopatolojik Bulgulara Dayalı Aksiller Yanıt ve Cerrahi Yaklaşımın Değerlendirilmesi"*** başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun **08.07.2025** tarih ve **11** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Araştırma Kod No: 2025 -1248

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu :BSM2FJJZ9Z Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr
Bilgi için :Melek Yeşilova Kaya
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:3548401

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.