

T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNiVERSiTESi

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESi

PATOLOJi ANABiLiM DALI

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ UYGULANAN MEME KANSERLİ HASTALARDA PREDİKTİF FAKTÖRLERİN YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem İPCİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Esin ATİK

HATAY-2014

T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNiVERSiTESi

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESi

PATOLOJi ANABiLiM DALI

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ UYGULANAN MEME KANSERLİ HASTALARDA PREDİKTİF FAKTÖRLERİN YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem İPCİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Esin ATİK

HATAY-2014

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZİN ADI : "**Neoadjuvan Kemoterapi Uygulanan Meme Kanserli Hastalarda Prediktif Faktörlerin Yeri**"

Dr. Özlem İPCİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU
Tıp Fakültesi Dekan V.

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet YALDIZ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Esin ATİK DOĞAN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mehmet YALDIZ ……
2. Doç. Dr. Esin ATİK DOĞAN .....
3. Doç. Dr. Sibel HAKVERDİ ……

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR ix
ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ..... vi
SİMGE VE KISALTMALAR..... vii
TEŞEKKÜR..... viii
ÖZET..... ix
ABSTRACT..... x
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Meme Embriyolojisi 3
2.2. Meme Anatomisi 3
2.2.1. Memenin Makroskopik Anatomisi 3
2.2.2 Memenin Mikroskopik Anatomisi 4
2.3. Lenfatik Sistem 5
2.3.1 Memenin Lenfatik Sistemi 5
2.4. Meme Kanseri 7
2.4.1. Epidemiyoloji 7
2.4.2. Genetik 7
2.5.Meme Kanseri Bazı Önemli Histolojik Tipleri (DSÖ, 2012) 8
2.6. Meme Karsinomlarının TNM Sınıflaması (AJCC, 2010) 9
2.6.1. TNM Klinik Sınıflaması 9
2.6.2. pTNM Patolojik Sınıflaması 11
2.7. Meme Karsinomları Evrelemesi 13
2.8. Neoadjuvan Kemoterapi Nedir? 14
3. GEREÇ ve YÖNTEM 18
4. BULGULAR 20
5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA 47
6. KAYNAKLAR 57
7. ÖZGEÇMİŞ..... 65

TABLOLAR:

Tablo1. Neoadjuvan kemoterapinin avantaj ve dezavantajları 17
Tablo 2. Yaş aralığı tablosu. 20
Tablo 3. Klinik tümör boyutları 21
Tablo 4. Tümör yatağı boyutu 22
Tablo 5. Hücresellik 23
Tablo 6. Stromal fibrozis 25
Tablo 7. Stromal elastozis 26
Tablo 8. İnflamatuar yanıt 27
Tablo 9. Histiosit miktarı 28
Tablo 10. Kolesterol yarığı 29
Tablo 11. Tümörde epitelial atipi 30
Tablo 12. Duktal karsinoma in situ 34
Tablo 13. Östrojen hormon reseptörü pozitiflik yüzdeleri 35
Tablo 14. Östrojen hormon reseptör cevabı varlığı veya yokluğu 36
Tablo 15. Östrojen Reseptörü Boyanma Yoğunluğu 36
Tablo 16. Progesteron hormon reseptörlerinin yüzde cinsinden yanıtları 37
Tablo 17. Progesteron hormon reseptörü boyanma yoğunluğu 38
Tablo 18. C-erb B2 skorlama cevabı 39
Tablo 19. Aksiller Lenf Nod Sayısı 39
Tablo 20. Metastatik En Büyük Lenf Nodu Boyutu 40
Tablo 21. Lenf nodunda Stromal Fibrozis 41
Tablo 22. Lenf nodunda nekroz varlığı 42
Tablo 23. Lenf Nodunda Kalsifikasyon 43
Tablo 24. Östrojen hormon reseptör yanıtı yüzdesi ile hücresellik ilişkisi 45

Tablo 25. Yaş ve Hücreselliğe İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler 45

Tablo 26. ASCO/CAP 2013'e göre HER-2 IHK'sal olarak skorlanması 53

ŞEKİLLER ve RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1. Yaş dağılımı frekans grafiği 20

Şekil 2. İnflamatuar yanıt için dağılım frekans grafiği 27

Şekil 3. Mitoz için frekans grafiği 33

Resim 1. Hücresellik 24

Resim 2. Hücresellik 24

Resim 3. Stromal fibrozis 25

Resim 4. Fibroelastozis 26

Resim 5. Tümör hücrelerine karşı inflamatuar yanıt 28

Resim 6. Nekroz 29

Resim 7. Nekroz ve fibrozis artışı 29

Resim 8. Tümör dev hücreleri ve tümör hücrelerinde epitelial atipi 31

Resim 9. Sitoplazmik eozinofili 31

Resim 10. Sitoplazmik vakuolizasyon 32

Resim 11. Duktal karsinoma in situ 34

Resim 12. Lenf nodunda fibrozis 41

Resim 13. Lenf Nodunda Histiositler 42

Resim 14.Lenf nodunda nekroz ve kalsifikasyon 43

SİMGE VE KISALTMALAR:

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
LİEMK	: Lokal ileri evre meme kanseri
NeoKT	: Neoadjuvan kemoterapi
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
ER	: Östrojen Reseptörü
PR	: Progesteron Reseptörü
HER	: Human Epidermal Growth Faktör Reseptörü
ALD	: Aksiller Lenf Düğümü
IHK	: İmmünohistokimya
İTH	: İzole Tümör Hücreleri
SLD	: Sentinel Lenf Düğümü
İMK	: İnflamatuvar Meme Kanseri
DKIS	: Duktal Karsinoma İn Situ
LKIS	: Lobüler Karsinoma İn Situ
FISH	: Fluorescene in situ hybridization
RECIST	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (Solid tümörlerde cevap değerlendirme kriterleri)
NOS	: Not Otherwise Specified (Başka türlü adlandırılamayan)
RT-PCR	: Ters transkriptaz/polimeraz zincir reaksiyonu
ASCO/CAP	:American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (Amerikan klinik onkoloji topluluğu/Amerikan patologlar kurulu)
AJCC	:American Joint Committee on Cancer (Amerikan kanser komitesi kanser evreleme klavuzu)
CR	:Neoadjuvan tedaviye tam yanıt
H&E	:Hematoksilen ve eozin

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi, eğitim sürecinin bir basamağını daha noktalamaktadır. Bu uzun süreçte katkı ve yardımları için tez danışmanım Doç. Dr. Esin Atik'e; tezimin hazırlığına ilk başladığımız günden bu yana her türlü desteğini gördüğüm Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Tülay Canda'ya ve tezimle ilgili her konuda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Merih Güray Durak'a sonsuz teşekkürler.

Patoloji uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Mehmet Yaldız olmak üzere Mustafa Kemal Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, bütün asistan ve çalışma arkadaşlarıma her türlü destek ve dostlukları için teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimime katkı sağlamak amacıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda bulunma fırsatını bana sağlayan Prof. Dr. M. Şerefettin Canda'ya teşekkür ederim.

Tezimi yazma aşamasındaki desteklerinden dolayı Adana Bilim ve Teknoloji Üniversitesi'nden Dr. Bilge Akça Aksay'a teşekkür ediyorum.

Sıklıkla tıp eğitimi konusunda kullanılan "usta-çırak ilişkisi" söyleminin bütün eğitim hayatı için kullanılabileceği düşüncesindeyim. Bu açıdan baktığımda, tüm eğitim hayatımın her aşamasında emeği geçen, tecrübe ve bilgilerini bana aktaran "ustalarıma" çok teşekkür ediyorum.

Bu zamana gelene kadar beni her konuda destekleyen annem ve babam başta olmak üzere aileme, uzmanlık eğitimim ve tez hazırlık süreçlerinde yapabildikleri ölçüde fedakarlıkta bulunan iki küçük oğluma anlayışları için de ayrıca teşekkür ediyorum.

ÖZET

Amaç: Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserlerden biridir. Kanserden ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır. Neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri evre meme (klinik evre III) kanserli hastalara cerrahi operasyondan önce kemoterapi verilmesidir. Böylece, tedavi sonrasında tümör çapı küçültülerek hastaya radikal mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi tercih edilebilir. Neoadjuvan tedaviden fayda görebilecek hastaları öngörebilmemizi kolaylaştırabilecek prediktif faktörler bulunmaktadır. Bu prediktif faktörleri tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 1987-2010 tarihleri arasında neoadjuvan kemoterapi sonrası mastektomi uygulanan meme kanserli hastalar çalışmaya alındı. Her hasta için 30 parametre incelenmiştir. Hastaların cerrahi öncesi bilgileri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi arşiv kayıtlarından elde edildi. Neoadjuvan kemoterapi sonrası mastektomi materyallerine ait preperatlar mikroskobik incelemeyle değerlendirildi.

Bulgular: 36 hasta değerlendirildi. Neoadjuvan kemoterapi etkisiyle inflamatuar yanıt ve hücresellik arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p=0.004). Sonuç: İnflamatuar yanıt ve hücresellik arasında ters orantılı bir ilişki mevcuttur. Hassas, spesifik ve pratik bir prediktif faktörler geliştirebilmek için daha geniş hasta gruplarıyla, hastaların kemoterapi sonrası yaşam sürelerinin takip edildiği çok merkezli klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, prediktif faktörler.

ABSTRACT

Objective: Breast cancer is the most common cancer in women and after lung cancer it is the second leading cause of death from cancer. Neoadjuvan chemotherapy is the administration of chemotherapy before surgery to locally advanced breast cancer (clinical stage III) patients. Since the tumor size is reduced after treatment, breast-conserving surgery can be preferred instead of radical mastectomy in these patients. There are predictive factors that facilitate predicting patients who may benefit from neoadjuvant chemotherapy. We aimed to identify these predictive factors.

Materials and Methods: The breast cancer patients who underwent mastectomy after neoadjuvant chemotherapy between 1987-2010 included for the study. 30 parameters were examined for each patient. Preoperative data was obtained from Dokuz Eylul University Faculty of Medicine archival records. The slides of mastectomy specimens after neoadjuvan chemotherapy was assessed by microscopic examination.

Results: 36 patients were analyzed. With the effect of neoadjuvant chemotherapy a significant relationship between inflammatory responses and cellularity was found (p=0.004).

Conclusion: There is an inversely proportional relation between inflammatory response and cellularity. To evolve sensitive, specific and practical predictive factors, multicenter clinical studies are needed with larger groups of patients with survival rates after neoadjuvan chemotherapy.

Key words: Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, predictive factors.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser olup kanserden ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır. 40-55 yaş arası kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ise birinci sırasında yer almaktadır (1, 2).

Lokal ileri evre meme kanseri (LİEMK) tanımı asıl olarak, ileri evre, klinik evre III meme kanserlerini ifade eder. Gelişmiş ülkelerde LİEMK tüm yeni meme kanserlerinin %5-20'si iken, gelişmemiş toplumlarda bu oran %73'lere kadar çıkabilmektedir (3).

Hastaların bilinçlenmesi ve tarama mamografilerinin sıklaşması sonucu meme kanseri daha erken evrelerde yakalanmasına rağmen LİEMK'leri yüksek nüks oranı ve tanı sonrası yaşam süresinin kısalığı nedeni ile tüm dünyada onkolojik cerrahi için hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Cerrahi uygulamalar meme kanseri tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. LİEMK heterojen bir grup kanseri içermesi nedeniyle tedavi seçenekleri değişkenlik göstermektedir. LİEMK'de ilk tedavi seçeneği kemoterapidir (4).

Neoadjuvan kemoterapi (NeoKT), LİEMK'li hastalara cerrahi operasyondan önce kemoterapi verilmesidir. LİEMK'li hastalarda NeoKT uygulanmasının önemli avantajlarından biri de mastektomiye aday hastalarda tümör çapının küçülmesi sonucu meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılabilme şansının yakalanmasıdır (5). LİEMK için genel olarak kabul gören tedavi modalitesi, lokal-bölgesel terapi öncesi sistemik tedavi uygulanmasıdır (6, 7).

Kemoterapinin cerrahi tedaviden önce yapılmasının bazı avantaj ve dezavantajları bulunur. Damarlar intakt iken ilaç uygulanması, tedavinin in vivo değerlendirilebilmesi, kemoterapinin biyolojik etkilerinin gözlenebilmesi, tümör evresinin düşürülmesi, inoperabl tümörün operabl hale getirilmesi, mikrometastazların eradikasyonun sağlanması, mastektomiye aday hastalarda tümör çapının küçülmesi sonucu meme koruyucu cerrahi şansının yakalanması gibi avantajları mevcutken patolojik prognostik faktörlerden olan metastatik aksiller lenf

nodu sayısının bilinememesi ve tümör çapında değişikliklere neden olması ise dezavantajlarıdır (5, 7-9).

Tedaviden fayda görebilecek hastaları ön görebilmemizi kolaylaştırabilecek prediktif faktörler bulunmaktadır. Preoperatif kemoterapi rejimi, yaş, TNM sınıflandırması, tümör çapı, histolojik tip, histolojik derece, östrojen reseptör durumu, multisentrisite kriterlerine bakılarak patolojik tam yanıt alabilme, 3cm'den küçük rezidü tümör kalması ve meme koruyucu cerrahi uygulanabilme olasılıkları hesaplanabilmektedir. Kemoterapi, cerrahi, radyoterapi kombinasyonunun uygulanması sonucu lokal ileri evre meme kanserlerinde kür şansı artmıştır. Ayrıca, meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu uygulamaları mümkün olabilir.

Kemoterapiyle elde edilecek yanıtın önceden tahmin edilebilmesi için bazı faktörlerin belirlenmesine gereksinim vardır. NeoKT verildiğinde in-vivo olarak tümörün kemoterapiye yanıtı gözlemlenir ve direnç oluşması halinde ilaçlar daha fazla toksisiteye yol açmadan değiştirilebilir. Ayrıca, primer tümörün biyolojik davranışı incelenerek klinik yanıtı etkileyebilecek daha başka histopatolojik parametreler ortaya konabilir.

NeoKT'ye yanıtı belirlemeye yönelik araştırılan parametrelerden bir diğeri de steroid hormon reseptörleridir. Birçok çalışmada meme kanserlerinde, C erbB-2 [Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2)], Ki-67, p53'ün aşırı ekspresyonunda ve östrojen (ER) ve progesteron reseptör (PR) azlığında prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir (10, 11). C erbB-2 bir onkoproteindir ve ekspresyonu arttıkça meme kanserinde histolojik derece artar, prognoz kötüleşir (12, 13). Ayrıca C erbB-2'nin pozitif olması durumunda rekürrens riskinin daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (14).

Tez çalışmamızda NeoKT'nin memedeki kanserli dokular üzerine etkilerini incelemeyi ve tedaviden fayda görebilecek hastaları tahmin edebilmeyi sağlayan prediktif faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Embriyolojisi

İnsanlarda embriyonel hayatın 6. haftasında aksilladan inguinal bölgeye doğru bir çizgi şeklinde uzanan ektodermal bir kalınlaşma olur. Süt çizgisi olarak isimlendirilen bu oluşumun alt 2/3'ü atrofiye olarak kaybolurken üst 1/3'lik parçasının orta kısmı daha belirgin bir şekil alarak memenin ilk taslağını oluşturur**.** Parenkimin farklılaşması gebeliğin 32. ile 40. haftasında lobüler ve alveoler yapıların gelişmesiyle oluşur. Meme glandı kitlesinde bir artış olurken, meme başı-areola kompleksi gelişir ve pigmente olur (15, 16).

Puberte ile birlikte meme bezlerine ait elemanların, bağ ve yağ doku oranının artmasıyla kadın memesi gelişmeye başlar. Memenin duktal sisteminin dallanmasında belirgin bir artış olurken, puberteye kadar belli belirsiz ayırd edilebilen meme ucu ve areola da belirginleşir.

2.2. Meme Anatomisi

2.2.1. Memenin Makroskopik Anatomisi

Erişkin bir kadında meme dokusu ön göğüs duvarının pektoral fasyasının yüzeyel ve derin tabakaları arasında bulunur. Meme, 2. veya 3. kaburga ile 6. veya 7. kaburgalar arasında yer alır. İçte sternumun kenarından dışta ön veya orta aksiller çizgiye kadar uzanır. Memenin üst-dış kadranı diğer kadranlara nazaran çok daha fazla glandüler elemanlar içerir. Bu nedenle, bu kadranda benign ve malign meme tümörleri daha sık görülür. Areola ve meme başının derininde bulunan düz kas lifleri ışınsal ve dairesel bir şekilde meme başına doğru uzanan laktifer duktuslar boyunca sıralanmıştır. Areolada sebase glandlar, ter bezleri ve aksesuar areoler glandlar

(Montgomery glandları) bulunur. Bu glandlar emme sırasında koruyucu olarak meme başının yağlanmasını sağlar.

2.2.2 Memenin Mikroskopik Anatomisi

Meme, asini ve duktusları oluşturan epitelyal parankim ile onları destekleyen kas ve fasya elemanları, değişik miktarlarda yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatikleri içerir. Epitelyal parankim, her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur (15, 17-19) .

Her lob 20-40 kadar lobül içerir. Başka bir deyişle, her duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her bir lobülde, toplayıcı bir duktus çevresinde gruplaşmış, sayıları 10 ile 300 arasında değişen asini bulunur. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar. Aktif olmayan meme glandında asiniler, kübik veya silindrik epitel hücrelerinin oluşturduğu tek katlı bir epitel tabakası ile döşelidir. Asinilerde epitel tabakasının dışında miyoepitelyal hücrelerden oluşan ikinci bir tabaka vardır (18, 19).

Bu hücreler uzamış şekilleri, oval nükleusları ve ince sitoplazmik fibrilleri ile düz kas hücrelerine benzerler. Bunlar sütün asini ve duktuslardan atılmasını sağlayan müsküler bir mekanizma oluşturur. Miyoepitelyal hücre tabakası asinilere yaklaştıkça incelir ve büyük toplayıcı duktuslarda ise kaybolur. Memede süt kanalları asinilerin birleşerek “terminal duktus” adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar. Terminal duktusun biri lobül içinde (intralobüler segment) ve diğeri lobül dışında (ekstralobüler segment) olmak üzere iki bölümü vardır (20).

Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesiyle laktifer (segmental) duktus oluşur. Her lobun ayrı bir laktifer duktusu olup bunlar arasında bir ilişki yoktur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerlerler ve meme başının altında “laktifer sinüs” olarak isimlendirilen bir genişleme gösterir. Ampulla olarak adlandırılan koni şeklindeki boşaltıcı bir bölümle meme başından dışarı açılır. Laktifer sinüslerin hemen meme başının altındaki ampulla kısmı çok katlı yassı epitel ile örtülüdür (19).

2.3. Lenfatik Sistem

2.3.1 Memenin Lenfatik Sistemi

Memenin lenfatik sistemi meme kanserinin yayılması bakımından önem taşır. Memenin lenfatikleri 2 grup altında incelenebilir:

1. Yüzeyel lenfatikler (deri lenfatikleri)
2. Derin lenfatikler (parankimal lenfatikler)

Yüzeyel Lenfatikler:

Meme derisinin lenfatikleridir. Meme embriyolojik olarak ektodermden oluşur ve bu nedenle bir deri organı sayılır. Deride başlıca 2 lenf ağı mevcuttur:

1. Subepitelyal veya papiller pleksus: Bu lenfatik damarlar subdermal lenfatik damarlara bağlıdırlar.
2. Subdermal lenfatik pleksus: Areolanın altındaki subareoler pleksus, meme başı ve areoladan lenfatik damarlar alır. Subepitelyal ve subdermal pleksusla bağlantı içindedir. Memenin yüzeyel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler aracılığı ile aksiller lenf nodüllerine, sekonder olarak da mammaria interna lenf nodüllerine ve subklaviküler lenf nodüllerine drene olur.

Derin Lenfatikler:

Memedeki lenfatik yayılmanın esas yönü hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. Bugün kabul edilen görüş, meme içindeki lenf akımının derin subkütanöz ve meme içindeki lenfatik damarlardan sentrifügal olarak aksiller ve mammaria interna lenf nodüllerine doğru olduğudur. Memedeki lenfatik akışın yaklaşık % 97'si aksiller nodüllere ve % 3'ü internal meme zincirine doğrudur.

Aksiller Lenf Nodları

Aksiller lenf nodülleri, memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Bu lenf nodülleri altı gruba ayrılarak incelenebilir. Genellikle aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ile 40 arasında değişir.

1. Eksternal Meme Nodülleri: Genellikle anterior veya pektoral grup olarak isimlendirilen bu lenf nodülü zinciri 2-4 lenf nodülünü içerir ve lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis major kasının dış kenarı altında bulunur.

2. Skapuler Nodüller: Genellikle posterior veya subskapuler grup olarak isimlendirilen bu gurupta 5-7 lenf nodülü bulunur. Lateral göğüs duvarında bulunur.

3. Santral Nodüller: Genellikle pektoralis minör kasının arkasında, aksillanın merkezindeki deri ve fasyanın altında bulunan oldukça büyük, 6-12 adet lenf nodülünü içerir. Bundan dolayı en kolay palpe edilebilen nodüllerdir. Çok defa diğer grupların lenfi santral nodüllere drene olduğu için metastazlar da en sık bu nodüllerde oluşur.

4. İnterpektoral Nodüller (Rotter nodülleri): Bu nodül grubu 1-4 lenf nodülünü içerir ve pektoralis major ile minör kasları arasında bulunur.

5. Aksiller Ven Nodülleri: Anatomistler tarafından genellikle lateral grup olarak isimendirilen bu gurupta 6-10 adet lenf nodülü bulunur. Aksiller venin lateral kısmı boyunca ve venin iç tarafında veya arkasında bulunur.

6.Subklaviküler Nodüller: Aksillanın en tepesinde, torakoakromial venin çıkış noktasının hemen iç tarafında bulunur ve 3-7 adet lenf nodülünü içerir. Apikal grup olarak da isimlendirilir.

Mammaria İnterna Lenf Yolu

Mammaria interna lenf yolu diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır. Mammaria interna lenfatik zinciri, göğüs duvarının bir parçasının, pariyetal plevranın ön kısmının, göğüs duvarının bu bölgesine rastlayan kasların ve üzerindeki meme dokusunun bir kısmının lenf drenajını sağlar. Mammaria interna lenfatik zinciri üzerindeki lenf nodülleri genellikle çok küçük olup nadiren 5-6 mm büyüklüğünde olabilir (21).

2.4. Meme Kanseri

2.4.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserlerden biridir ve kanserden ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır. 40-55 yaş arası kadınlarda kanserden ölümlerin ise birinci sırasında yer almaktadır (1,2).

Meme kanserinin belirtileri arasında memede bir kitlenin varlığının, memenin portakal kabuğu şeklinde bir görüntü almasının, meme başının içe çekilmesinin, meme başından kanlı ya da kansız akıntı gelmesinin, meme derisinde ülser, kızarıklık ve ödem meydana gelmesinin, lenf bezlerinde şişlik olmasının ve kolda şişlik ve ödem oluşmasının önemli olduğu bilinmektedir (22).

Memede ele gelen kitlelerin çoğu kanser olmamakla beraber, kadınlar tarafından memede farklı bir kitle veya sertlik fark edildiğinde yeterli belirtilerin erken evrede teşhis olanağının yükseltilebilmesi için kendi kendine meme muayenesi ve klinik meme muayenesi yapılması, mamografi çektirilmesi ve gerekli görüldüğü hallerde de ultrasonografi ile manyetik rezonans gibi ilave tarama yöntemlerinin kullanımına özen gösterilmesi gerekmektedir (22).

Görüntüleme yöntemleri arasında mamografi, meme kanserinin tespiti için önemli bir yer tutmaktadır. Mamografi ile küçük çaptaki tümörler bile tespit edilebilmektedir. Kalsifikasyon görülmesi teşhis açısından uyarıcı bir bulgudur. Ancak bazı benign lezyonlarda da kalsifikasyon izlenebilmektedir.

2.4.2. Genetik:

B-cell lymphoma- 2 (Bcl-2) apoptozisi inhibe ederek hücre sağ kalımını artıran bir onkogendir. Tümörlerde Bcl-2 varlığı iyi prognoz ile ilişkilidir. İleri evre tümörlerde azalmış Bcl-2 salınımı söz konusudur (23).

Meme kanserinde en çok incelenen ve meme kanseri patogenezinde hormon reseptörleri ile birlikte en etkin olan EGFR (HER) ailesi olarak bilinen reseptörlerdir (24, 25).

HER-2 geni büyümeyi uyaran proteini üretir. Bu hücre yüzeyinde bulunan HER-2 proteini hücrenin normal bölünmesine yardımcı olur. Meme kanseri tespit edilen hastaların yaklaşık %25-30'unda HER-2 testi pozitiftir.

HER-2 testi hastanın meme kanseri hakkında daha detaylı fikir verir ve tedavi kararı verirken bu testin sonucu da göz önüne alınarak daha uygun bir tedavi seçilebilir. HER-2 testi pozitif çıkan hastaların standart tedavilere cevabı daha az olabilmekte ve başka tedavi yöntemlerinin seçilmesi gerekebilmektedir. HER-2 testi pozitif hastalar Trastuzumab tedavisine adaydır. Rekürrens açısından da HER-2 testi pozitif hastalar negatif olanlara göre daha riskli gruptadırlar.

2.5.Meme Kanseri Bazı Önemli Histolojik Tipleri (DSÖ 2012):

A)Epitelyal Tümörler

- İnvaziv Duktal Karsinom (NOS)
- İnvaziv Lobüler Karsinom
- Tübüler Karsinom
- Kribriform Karsinom
- Medüller Özellikler Gösteren Karsinom
- Müsinöz Karsinom
- Nöroendokrin Özellikler Gösteren Karsinom
- İnvaziv Papiller Karsinom
- İnvaziv Mikropapiller Karsinom
- Apokrin Diferansiasyon Gösteren Karsinom
- Metaplastik Karsinom
- İnflamatuar Karsinom

B) Mezenkimal Tümörler

- Anjiosarkom
- Liposarkom
- Rabdomyosarkom
- Osteosarkom
- Leiomyosarkom

2.6. Meme Karsinomlarının TNM Sınıflaması [American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010'a göre] (26)

2.6.1. TNM Klinik Sınıflaması

T - Primer Tümör

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: İn situ kanser

Tis (DKIS): Duktal karsinoma in situ

Tis (LKIS): Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget): Tümör olmaksızın meme başının Paget Hastalığı. Altta yatan parenkimin Paget hastalığı ile ilişkili karsinomları, boyuta göre sınıflandırılmalı ancak Paget hastalığının varlığı işaret edilmelidir.

T1: En geniş tümör çapı ≤ 2 cm

T1mi: En geniş tümör çapı ≤ 0.1cm

T1a: Tümör çapı > 0,1 cm ancak ≤ 0,5 cm

T1b: Tümör çapı > 0,5 cm ancak ≤ 1cm

T1c: Tümör çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm

T2: Tümör çapı > 2 cm ancak ≤ 5 cm

T3: Tümör çapı > 5 cm

T4: Herhangi bir boyuttaki tümörün direk göğüs duvarı ve/veya cilt (cilt nodülleri veya ülserasyon) tutlumu vardır.

Not: Tek başına dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilmez

T4a: Yalnızca pektoral kas yapışıklığını /invazyonunu içermeyen göğüs duvarı tutlumu vardır.

T4b: İnflamatuar karsinom için gerekli olan özellikleri karşılamayan, cilt ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodülleri ve/veya meme derisinde ödemi (peau d'orange dahil) vardır.

T4c: T4a ve T4b nin birlikte olması

T4d: İnflamatuar karsinom

N – Bölgesel Lenf Düğümleri

NX: Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış,vs.)

N0: Bölgesel lenf düğümü metastazı yok

N1: İpsilateral mobil level I, II aksiller bir veya daha fazla lenf noduna metastaz

N2: İpsilateral klinik olarak fikse veya yığın yapmış level I, II aksiller lenf nodu metastazı veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak saptanmış* metastaz

N2a: İpsilateral birbirlerine veya diğer yapılara fikse(yığın yapmış) veya yapışık level I, II aksiller lenf nodu metastazı.

N2b: Klinik olarak aksillada lenf düğümü metastazı olmamakla birlikte sadece aynı taraf mammaria interna lenf düğümünde klinik olarak saptanmış* metastaz varlığı

N3: Level I, II aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikular (level III aksiller) lenf nod (lar)a metastaz, veya klinik olarak level I, II aksiller lenf nodu metastazı kanıtı ile birlikte ipsilateral internal mammarial nod(lar)da klinik olarak saptanmış* metastaz veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklavikular nod veya nodlara metastaz.

N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nod veya nodlara metastaz

N3b: İpsilateral internal mammarial nod veya nodlara ve aksiller lenf nod veya nodlara metastaz

N3c: İpsilateral supraklavikular lenf nod veya nodlara metastaz

***Not:** Klinik olarak saptanmış, ‘‘görüntüleme çalışmalarıyla (lenfosintigrafi hariç) veya klinik incelemelerle ve malignite için yüksek şüpheli özelliklerin olmasıyla veya ince iğne aspirasyon biyopsisinin sitolojik incelemesine göre patolojik makrometastaz farz edilmesiyle saptanmış’’ şeklinde tanımlanmaktadır. Eksizyonel biyopsi olmaksızın ince iğne aspirasyonu ile klinik olarak saptanmış metastatik hastalığın doğrulanması (f) ön eki ile gösterilmektedir (cN3a(f)gibi). Bir nodun eksizyonel biyopsisi veya bir sentinel nodun biyopsisi, pT ibaresinin yokluğunda klinik N olarak sınıflandırılmaktadır (cN1 gibi). Nodal durumun doğrulanması ile ilgili bilgiler, klinik, ince iğne aspirasyonu, core biyopsi veya sentinel lenf nodu biyopsisi gibi daha spesifik faktörler içinde tanımlanacaktır. Patolojik sınıflamada (pN) sadece eksizyon veya sentinel lenf nodu biyopsisi için ve patolojik T tayini ile birlikte kullanılmaktadır.

M – Uzak Metastaz

MX: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

2.6.2. pTNM Patolojik Sınıflaması

pT – Primer Tümör

pT kategorileri klinik olarak düzenlenmiş T kategorileri ile uyumludur.

pN – Bölgesel Lenf Düğümleri

pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir (daha önce çıkarılmış vb.)

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı hitolojik olarak tanımlanmamıştır.

Not: İzole tümör hücre(İTH) yığınları 0,2 mm.den daha büyük olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri veya tek bir histolojik kesitte 200'den daha az hücrenin olduğu yığın olarak tanımlanır. İTH rutin histoloji veya immünohistokimyasal (IHK) metotlarla saptanabilmektedir. Yalnızca ITH içeren nodlar N sınıflandırmasında total pozitif nod sayımından hariç tutulmaktadır fakat değerlendirilen toplam nod sayılarına dahil edilmelidir.

pN0(i-): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, IHK negatif**.**

pN0(i+): Bölgesel lenf nod(lar)da 0.2mm daha büyük olmayan malign hücreler (H&E veya IHK ile saptanan, ITH dahil)

pN0 (mol-): Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak yoktur. Moleküler bulgular (RT-PCR) negatiftir.

pN0 (mol+): Moleküler bulgular (RT-PCR) * pozitiftir ancak bölgesel lenf nodu metastazı histoloji veya IHK ile saptanmamıştır.

pN1: Mikrometastazlar veya 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanmış ancak klinik olarak saptanmamış** internal mammarian lenf nodu metastazı vardır.

pN1mi: Mikrometastaz (0,2 mm'den büyük ve/veya hiçbiri 0.2cm'den büyük olmayan 200'den fazla hücre)

pN1a: 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı, 0.2cm'den daha büyük olan en az bir adet metastaz vardır.

pN1b: İnterna mammarian nodlarda mikrometastazları veya SLD biyopsisinde saptanan fakat klinik olarak saptanmamış** makrometastazlar vardır.

pN1c: 1-3 adet aksiller lenf nodu ve internal mammarial lenf nodu mikrometastazları veya SLD biyopsisinde saptanan fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazlar vardır.

pN2: 4-9 adet aksiller lenf nodu veya aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış*** internal mammarial lenf nodu metastazı vardır.

pN2a: 4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı (0.2cm'den büyük olan en az bir adet tümör depoziti) vardır.

pN2b: Aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış*** internal mammarial lenf nodu metastazı vardır. ALD'nde metastaz olmaksızın, aynı taraf mammaria interna lenf düğümünde klinik olarak belirgin metastaz varlığı

pN3: 10 ya da fazla aksiller lenf nodu veya infraklavikular (level III aksiller) lenf nodu veya daha fazla pozitif level I, II aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış*** ipsilateral internal mammarian lenf nodu veya 3'den fazla aksiller lenf nodu mikrometastazı veya sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış** makrometastazları veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazları vardır.

pN3a: 10 ya da fazla aksiller lenf nodu (2'mm den büyük olan en az bir adet tümör pozitif) veya infraklavikular lenf nodu metastazı vardır.

pN3b: Bir veya daha fazla lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış*** ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı veya 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış** makrometastazlar vardır.

pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazları vardır.

Not: * RT-PCR: Ters transkriptaz/polimeraz zincir reaksiyonu

**** ''Klinik olarak saptanmamış''görüntüleme çalışmalarıyla (lenfosintigrafi hariç) veya klinik incelemelerle saptanmamış olarak tanımlanmaktadır.

***** ''Klinik olarak saptanmış''görüntüleme çalışmalarıyla (lenfosintigrafi hariç) veya klinik incelemelerle ve malignite için yüksek şüpheli özelliklerin olmasıyla veya ince iğne aspirasyon biyopsisinin sitolojik incelemesine göre patolojik makrometastaz farz edilmesi ile saptanmış olarak tanımlanmaktadır.

Tedavi Sonrası ypN:

-Tedavi sonrası yp ‘‘N’’ yukarıdaki klinik (tedavi öncesi) ‘‘N’’ yönteminde olduğu gibi değerlendirilmelidir. ‘‘sn’’ ibaresi yalnızca tedavi sonrası sentinel lenf nodu değerlendirilmesi yapılmış ise kullanılmaktadır. İşaret eklenmemişse aksiller nod değerlendirilmesi aksiller nod disseksiyonuyla yapılmıştır.

-yp tedavi sonrası SN veya aksiller nod disseksiyonuyla uygulanmamışsa X sınıflandırması (ypNX) kullanılacaktır.

-N sınıflandırmaları pN için kullanılanla aynıdır.

pM – Uzak Metastaz

pM kategorileri klinik olarak düzenlenmiş M kategorileri ile uyumludur.

Tedavi Sonrası ypM Sınıflaması:

Neoadjuvan tedavi alan hastalar için M sınıflaması, neoadjuvan tedavinin başlangıcından önce klinik evrelemede tayin edilen sınıflamadır. Tedavi başlangıcından sonra uzak metastazın tanımlanması, tedavi öncesi değerlendirmede metastaz olmadığı gösterilen yerde hastalık ilerlemiş olarak kabul edilir. Hastada kemoterapi öncesi uzak metastaz gösterilmişse (M1) hasta bundan sonra M1 olarak gösterilecektir.

2.7. Meme Karsinomları Evrelemesi

Evre 0: T(is) N0 M0

Evre IA: T1* N0 M0

Evre IB: T0 N1miM0

T1mi N1mi M0

Evre IIA: T0 N1** M0

T1* N1** M0

T2 N0 M0

Evre IIB: T2 N1 M0

T3 N0 M0

Evre IIIA: T0 N2 M0

T1* N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1,N2 M0

Evre IIIB: T4 N0,N1,N2 M0

Evre IIIC: Herhangi T N3 M0

Evre IV: Herhangi T Herhangi N M1

Notlar:

*T1, T1mi'yi içermektedir.

**Nodal mikrometastazlar ile birlikte olan T0 ve T1 tümörler Evre IIA'ya dahil edilmemektedirler ve Evre B olarak sınıflandırılmaktadırlar.

-M0, M0 (i+)'yi içermektedir.

-pM0 ibaresi geçerli değildir ve herhangi bir M0 klinik olmalıdır.

-Eğer hasta neoadjuvan sistemik tedavi öncesi M1 ile başvurursa, evre IV olarak kabul edilir ve neoadjuvan tedaviye yanıta bakılmaksızın evre IV olarak kalır.

-Cerrahi sonrası görüntüleme çalışmaları metastaz varlığını gösteriyorsa hastanın neoadjuvan tedavi almadığı, çalışmaların tanı sonrası 4 ay içerisinde yapıldığı ve hastalık progresyonunun olmadığı koşullarda evre durumu değiştirilebilir.

-Postneoadjuvan tedavi ‘‘yc’’ veya ‘‘yp’’ ön ekleri ile gösterilmektedir.

Not: Neoadjuvan tedaviye tam yanıt (CR) varsa evre grubu verilmemektedir. Örneğin, ypT0N0cM0 (26).

2.8. Neoadjuvan Kemoterapi Nedir?

Neoadjuvan kemoterapi (NeoKT), primer veya indüksiyon kemoterapisi olarak da bilinir. Lokal bölgesel tedavilerden önce kemoterapi uygulanmasıdır. Geniş tümörleri küçültme yeteneği nedeniyle, LİEMK yönetiminde NeoKT giderek standart tedavi yöntemi haline gelmektedir.

Klinik olarak aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı LİEMK tanımı içinde yer almaktadır:

• Tümör boyutunun >5 cm olması (T3) ve aynı tarafta aksillada mobil lenf bezlerinin ele gelmesi.

• Tümörün boyutu ne olursa olsun pektoral kas tutulumu olmaksızın göğüs duvarına invazyon olması ve/veya cilt tutulumu (aynı taraf memede ülserasyon ve/veya satellit nodüller veya inflamatuvar meme kanseri kriterlerine uymayan ödem) (T4a ve T4b)

• Aynı taraf aksillada birbirlerine veya çevre dokulara yapışık aksiller lenf bezlerinin bulunması (N2a)

• Aynı taraf internal mamari lenf nodlarında aksiller tutulum olmaksızın metastaz (N2b)

• Aynı tarafta aksilla ve internal mamari lenf nodlarına metastaz (N3b)

• Aynı taraf infra veya supraklaviküler lenf bezi metastazı (N3a ve N3c)

• İnflamatuar meme kanseri (İMK): Meme derisinin >1/3'unu tutan ödem, eritem, portakal kabuğu görünümü (T4d). (3, 26)

Klinik Evrelere göre LİEMK sınıflaması

• Primer Operabl:

– Evre II B T3 N0 M0

– Evre III A T3 N1 M0

– Memeye göre primer tümör büyüklüğünün fazla olması

• İnoperabl:

– Evre III A T0-3 N2 M0

– Evre III B T4 N0-2 M0

– Evre III C T1-4 N3 M0

– İnflamatuar meme kanseri (T4d)

Evre IIB ve evre T3N1M0-IIIA hastalar operabl LİEMK; evre T0-3N2M0-IIIA ve evre IIIB ve evre IIIC hastalar inoperabl LİEMK olarak sınıflandırılmaktadır. Operabl LİEMK'de asıl amaç MKC şansını sağlayabilmek, inoperabl meme kanserinde ise operabiliteyi sağlayabilmektir (3).

Geniş bir hasta grubunu içeren LİEMK'leri TNM 2003 sınıflamasına göre evre II B ve tüm evre III tümörleri içerir (27).

Patolojik tam yanıt ile ilişkili prediktif faktörlerin belirlenmesi, tedaviden yanıt görme olasılığı yüksek ve düşük olan hastaların ayırt edilmesine yardımcı olur.

NeoKT bazı hipotezler sonucu ortaya çıkmıştır. Hayvan modellerinde primer tümörün çıkarılmasının metastatik odaklarda metabolik aktivite artışına neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Sonuçta tümörün daha fazla yayılma riski ortaya çıkmaktadır. Farklı tümör taşıyıcı sistemlerinde primer tümörün çıkarılmasından 24 saat sonra metastazlardaki mitotik aktivite indeksinde artış tespit edilmiştir. Yine

hayvan modellerinde primer tümör hasarının 7 gün sonrasında ise bu tür bir büyüme atağının görülmediği gözlemlenmiştir (28).

Bir diğer çalışmada kanser tarafından salınan anti-anjiogenik faktörler ele alınmıştır. Tümörün çıkarılması bazı inhibitör faktörleri ortadan kaldırarak mikrometastatik tümör yataklarında anjiogenezisi indükleyebilmektedir. Anjiogenetik yolak, inhibitörlerin ortadan kaldırılışına veya cerrahi travmaya sekonder ortaya çıkan büyüme faktörlerine bağlıdır. Bu hipotezi destekleyen bir başka çalışma da anjiogenezis inhibitörü olan anjiostatin üreten Murine Lewis akciğer karsinomu hayvan çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre bu tümörün enjekte edildiği deneklerin hepsinde tümör bozulmamışken vaskülarize olmayıp büyümeyen çok sayıda akciğer mikrometastazları oluşturmaktadır. Primer tümörün çıkarılmasının ardından bu akciğer mikrometastazlarının hızla büyümeye başladığı gözlenmiştir (29).

NeoKT uygulanmasının avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Tablo 1'de bunlardan kısaca bahsedilmiştir.

Tablo 1: Neoadjuvan kemoterapinin bazı avantaj ve dezavantajları (3, 4)

AVANTAJLAR	DEZAVANTAJLAR
İlaç direnci daha azdır.	İlaç direnci gelişebilir.
İlaç duyarlılığı in vivo test edilebilir	Meme koruyucu cerrahi sonrası lokal nüks riskinde artma
Etkisiz tedavi kullanımının engellenmesi	Prognozla patoloji korelasyonunun bozulması
Kozmetik sonuçların daha iyi olması	Lokal tedavinin gecikmesi
Kozmetik sonuçların daha iyi olması	Fazla tedavi verilmesi
Tümör vaskülaritesinin bozulmamış olması	Büyük rezidüde ne yapılacağının bilinmemesi
Meme koruyucu cerrahi şansının artması	Primer tümör yanıtıyla sistemik hastalık yanıtının farklı olması
Hastalıksız sağkalımda uzama	Primer tümörün biyolojik özelliklerinde değişme

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, neoadjuvan kemoterapi (NeoKT) uygulanmış meme kanserli hastalardaki prediktif faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla neoadjuvan kemoterapi uygulanmış non-inflamatuar meme kanserli hastalar seçilmiş, bu hastaların preperatlarından kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrasına ait histolojik kesitler değerlendirilmiştir. Hasta grubumuz, primer tümör tanıları iğne biyopsi veya eksizyonel biyopsilerle verilmiş ve daha önce herhangi bir tedavi rejimi uygulanmamış, kişilerden oluşmaktadır.

Çalışmamızda tümör boyutları, tümör hücresellikleri, tümör hücrelerinde stromal fibrozis ve stromal elastozis, kronik inflamatuar yanıt, tümörde dev hücre reaksiyonu, kolesterol yarıkları oluşumu, tümör nekrozu, tümörde epitelial atipi, sitoplazmik eozinofili, pleomorfik nükleuslar, mitoz sayıları, tümör komşuluğunda duktal karsinoma in situ varlığı, lenf ve kan damarı invazyonları varlığı, tümör hücrelerinin hormon reseptör yanıtları değerlendirilerek kaydedilmiştir. Ayrıca, metastatik lenf nodlarının sayısı, en büyük metastatik lenf nodunun boyutu, metastatik lenf nodlarında stromal fibrozis derecesi, histiosit varlığı, kalsifikasyon ve nekroz parametreleri değerlendirilerek dokümante edilmiştir.

İncelenen hastalar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde 1987-2010 yılları arasında tanı alarak NeoKT uygulanmış olan 36 hastadan oluşmaktadır. Hastaların 35'inin ilk histopatolojik tanıları ve hormon reseptör yanıtları da aynı merkezde raporlanmıştır. Bir hasta konsültasyon hastası olduğundan bu hastanın tümörüne ait preperatlar mevcut olmadığından değerlendirmelerde eksiklikler bulunmaktadır ancak lenf nodlarına ait preperatlardan bazı parametreler incelenmiştir.

Hastalara NeoKT uygulanmasından önceki ilk tanı aldıkları biyopsi örnekleri ve kemoterapi sonrası mastektomi materyallerinin tüm preperatları arşivden çıkarılarak retrospektif olarak incelenmiştir. Tümör boyutlarının radyolojik olarak verilmiş ölçümleri arşiv kayıtlarından alınmıştır. Tümör nekrozu, tümör hücreselliği,

tümördeki mitoz sayısı, duktal karsinoma in situ ve lenfovasküler invazyon varlığı parametreleri mikroskopik olarak tekrar değerlendirilmiştir. Tümör hücrelerinde östrojen, progesteron hormon reseptör cevapları ile c-erb B2 IHK'sal boyamaları da tekrar değerlendirilmiştir. Tümör yataklarının boyutları mastektomi materyallerinin rapor kayıtlarından ve mikroskopik ölçümlerden elde edilmiştir. Tümör hücreselliği, ilk histopatolojik tanının verildiği preperatlardaki tümör hücre miktarı ile kemoterapi sonrası tümör yatağında kalan tümör hücre miktarları kıyaslanarak derecelendirilmiştir. Kemoterapi sonrası tümör yatağında stromal fibrozis, stromal elastozis, kronik inflamatuar yanıt, makrofaj miktarları, tümöral dev hücre reaksiyonu, sitoplazmik eozinofili ve vakuolizasyon, pleomorfik nükleus, aynı preperatlardan retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Metastatik lenf nodlarının sayısı ile en büyük metastatik lenf nodunun boyutu ölçülerek kaydedilmiştir. NeoKT sonrası aksiller bölge lenf nodlarında stromal fibrozis, müsin gölcükleri, histiosit miktarı, kalsifikasyon ve nekroz varlığı veya yokluğu değerlendirilmiştir.

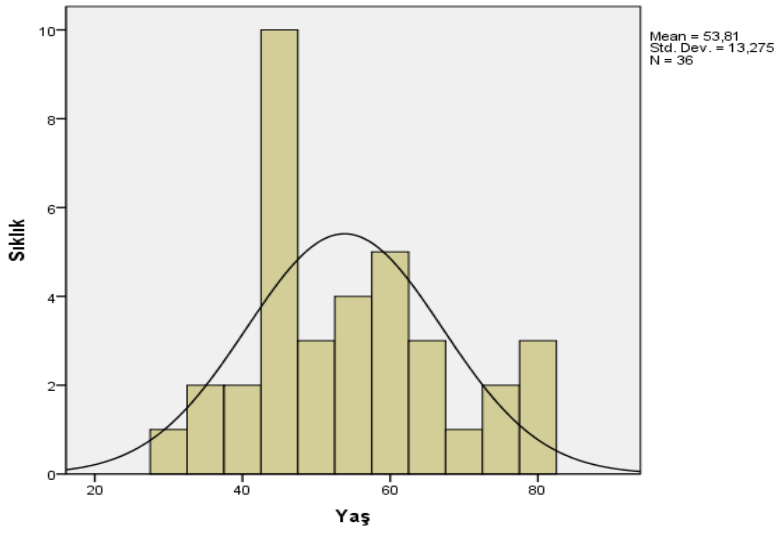
4. BULGULAR

4.1. Yaş: 36 hastanın yaş ortalaması 53,8'dir. (Hastaların yaşları 30 ile 79 arası dağılım göstermektedir). Hastalar, 50 yaşından büyük ve 50 yaşından küçük olanlar şeklinde gruplandırılmıştır**.**

Tablo 2: Yaş aralığı tablosu

		Sıklık	Yüzde	Geçerli yüzde
Geçerli	1,00	16	44,4	44,4
	2,00	20	55,6	55,6
	Toplam	36	100,0	100,0

Tablo-2'de 30-49 yaş aralığındaki hastalar 1 olarak; 50-79 yaş aralığındaki hastalar 2 olarak kodlanmıştır. 36 hastanın 16'sı(%44,4) 30-49 yaş aralığında, 20'si(%55,6) de 50-79 yaş aralığındadır.



Şekil 1: Yaş dağılımı frekans grafiği. (Not: Frequency=Sıklık; Mean=ortalama; Std. Dev.= standart sapma; N=sayı demektir).

4.2. Tümör boyutu:

36 hastanın tümör boyutlarına ilişkin veriler arşiv kayıtlarından elde edilmiştir. NeoKT öncesi klinik tümör boyutları için radyolojik ölçüm değerleri temel alınmıştır. Tümör boyutlarına ilişkin değerler 31 hastadan elde edilen veriler üzerinden incelenmiştir. 5 hastanın tümör boyutlarına ilişkin veriler, radyoloji arşiv kayıtlarında tümör boyutlarına ait bilgi bulunmadığı için, bir kısmı da konsültasyon hastası olduğu için elde edilememiştir. Tümör boyutlarının değerleri radyolojik olarak iki boyut itibariyle ölçülmüştür. En büyük tek boyut değerlendirmeye alınmıştır. Tümör boyutları, 2cm ve altı olanlar ile 2cm'den büyük olanlar şeklinde gruplanmıştır. Tümörün NeoKT öncesi boyutuna ilişkin değerler Tablo 3'te sunulmaktadır.

Tablo 3: Klinik tümör boyutları

		Sıklık	Yüzde	Geçerli yüzde
Geçerli	1,00	7	19,4	22,6
	2,00	24	66,7	77,4
	Toplam	31	86,1	100,0
Kayıp veri		5	13,9	
Toplam		36	100,0	

Tablo 3'de tümör boyutu 2cm ve altında olanlar 1 olarak kodlanmış; tümör boyutu 2cm.'nin üstünde olanlar ise 2 olarak kodlanmıştır. Araştırma kapsamındaki 7 hastanın(%22,6) tümör boyutlarının 2cm ve altında olduğu, 24 hastanın(%77,4) ise tümör boyutlarının 2cm'nin üzerinde olduğu izlenmektedir.

4.3. Tümör Yatağının Boyutu:

Tümör yatağı, hastaların meme dokularında tümörün tespit edilmiş olduğu bölgedir. Tümörün asıl bulunduğu yer olarak da tarif edilebilir. Ölçümler için NeoKT sonrası mastektomi materyallerine ait patoloji rapor kayıtlarındaki tümör yatağı boyutları esas alınmıştır. Değerlendirmeler, her tümör yatağının ölçülmüş en büyük boyutu üzerinden yapılmıştır. 4 hastanın 1'i konsültasyon hastası olduğu, diğer 3

hastanın tümör yatağı boyutlarına ait veriler patoloji rapor arşiv kayıtlarında bulunamadığı için değerlendirmeye alınmamıştır.

Toplam 36 hastanın 32'sine ait veriler değerlendirilebilmiştir. Boyutlar 2cm ve altı ile 2cm'nin üzeri olarak gruplandırılmıştır. Veriler tablo 4'te sunulmaktadır.

Tablo 4: Tümör yatağı boyutu

		Hasta sayısı	Yüzde	Geçerli yüzde
Geçerli	1,00	14	38,9	43,8
	2,00	18	50,0	56,3
	Toplam	32	88,9	100,0
Kayıp veri		4	11,1	
Toplam		36	100,0	

Tablo 4'te 2cm ve altı olanlar grup 1 olarak; 2cm üzerindekiler ise 2 olarak kodlanmıştır.

Bu verilere göre araştırma kapsamındaki 14 hastanın (%43,8) tümör yatağı boyutunun 2cm ve altı olduğu ve 18 hastanın (%56,3) ise tümör yatağı boyutlarının 2cm'nin üzerinde olduğu görülmektedir.

4.4. Hücresellik:

Hastaların ince iğne biyopsisi veya eksizyonel biyopsilerden ilk tanının verildiği materyallerdeki tümör hücreselliğiyle aynı hastanın mastektomi materyalindeki tümör hücreselliği kıyaslanmıştır. NeoKT'ye bağlı olarak, tümör hücrelerinde azalma miktarı 1 ve 5 arası derecelendirilerek değerlendirilmiştir. Bu derecelendirmeye göre; derece 1 kemoterapi sonrası kalan çok fazla tümöral hücre miktarını; derece 5 ise hiç tümöral hücre kalmadığını temsil etmektedir. İlk tanının verildiği biyopsilerdeki hücresellik için ayrı bir derecelendirme kriteri bulunmamaktadır. Hücresellik değerlendirmesi objektif bir sınıflandırma kriterine göre yapılmıştır.

Bu kriterler aşağıda yazıldığı gibidir:

Hücresellik derecesi 1: Malign hücre sayısında azalma çok az veya hiç yok; patolojik yanıt yok.

Hücresellik derecesi 2: Malign hücre sayısında %30'a kadar kayıp var; patolojik kısmi yanıt

Hücresellik derecesi 3: Malign hücre sayısında %30-90 arası kayıp var; patolojik kısmi yanıt

Hücresellik derecesi 4: Malign hücre sayısında %90'dan fazla kayıp var; tama yakın patolojik yanıt

Hücresellik derecesi 5: Hiç malign hücre yok; patolojik tam yanıt (30).

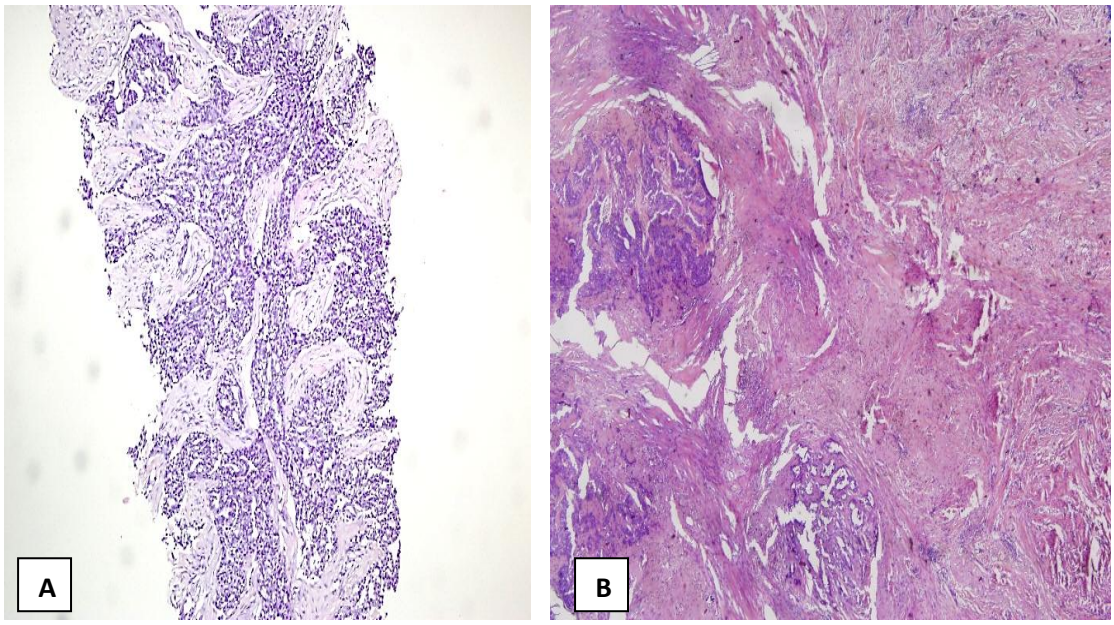
İncelenen hastalara ait hücresellik derecelendirme tablosu tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Hücresellik

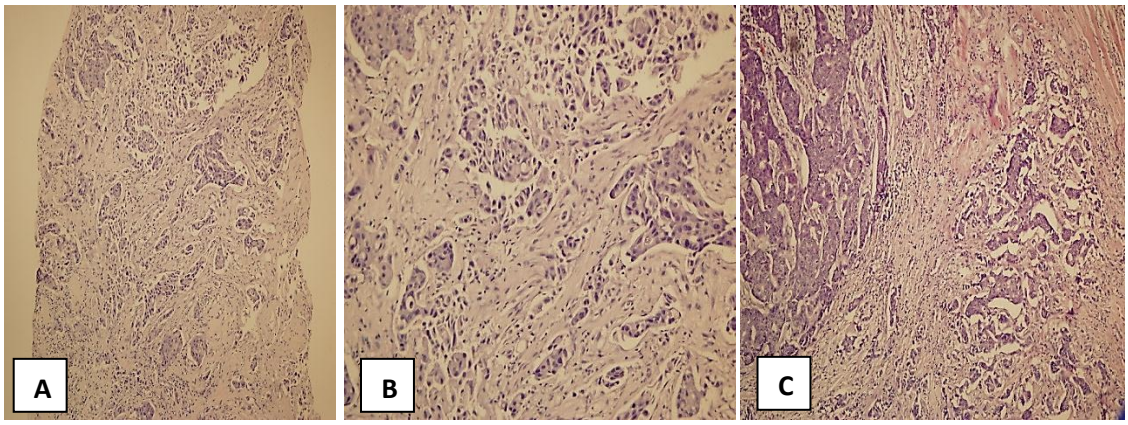
Hücresellik derecesi		Hasta sayısı	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	1,00	2	5,6	5,7	5,7
	2,00	7	19,4	20,0	25,7
	3,00	12	33,3	34,3	60,0
	4,00	7	19,4	20,0	80,0
	5,00	7	19,4	20,0	100,0
	Total	35	97,2	100,0	
Kayıp	Veri	1	2,8		
Toplam		36	100,0		

Tablo 5'te Hücresellik derecesi 1 olanlara 1 kodu, hücresellik derecesi 2 olanlara 2 kodu, hücresellik derecesi 3 olanlara 3 kodu, hücresellik derecesi 4 olanlara 4 kodu, hücresellik derecesi 5 olanlara 5 kodu verilmiştir.

Tablo 5 incelendiğinde 36 hastanın 35'inde değerlendirme yapılabilmiştir. Bir hastanın ilk tanı aldığı dokuya ait preperatlardan tümörlü dokuya ait olanlar arşivde bulunmadığından hücresellik değerlendirilmesi yapılamamıştır. Bu nedenle değerlendirme 35 hasta üzerinden yapılmıştır. 35 hastanın 2'sinde(%5,7) hücresellik derecesi 1 olarak; 7 (%20,0) hastanın derecesi 2 olarak; 12(%34,3) hastanın derecesi 3 olarak; 7(%20,0) hastanın derecesi 4 olarak ve 7(%20,0) hastanın derecesi ise 5 olarak değerlendirilmiştir.



Resim 1: Hücresellik. A:İğne biyopsi materyalinden NeoKT öncesi tümör hücreselliği (H&Ex 40) B:Aynı hastaya ait NeoKT sonrası materyalden tümör hücreselliğinde %30-90 oranında azalma. (hücresellik derecesi:3) (H&Ex400)



Resim 2: Hücresellik. A: NeoKT öncesi tümör hücreselliği **(**H&Ex100); B: NeoKT öncesi tümör hücreselliği **(**H&Ex400); C de aynı hastanın NeoKT sonrası tümör hücreselliğinde %30'a kadar kayıp (hücresellik derecesi: 2) **(**H&Ex200)

4.5. Stromal Fibrozis:

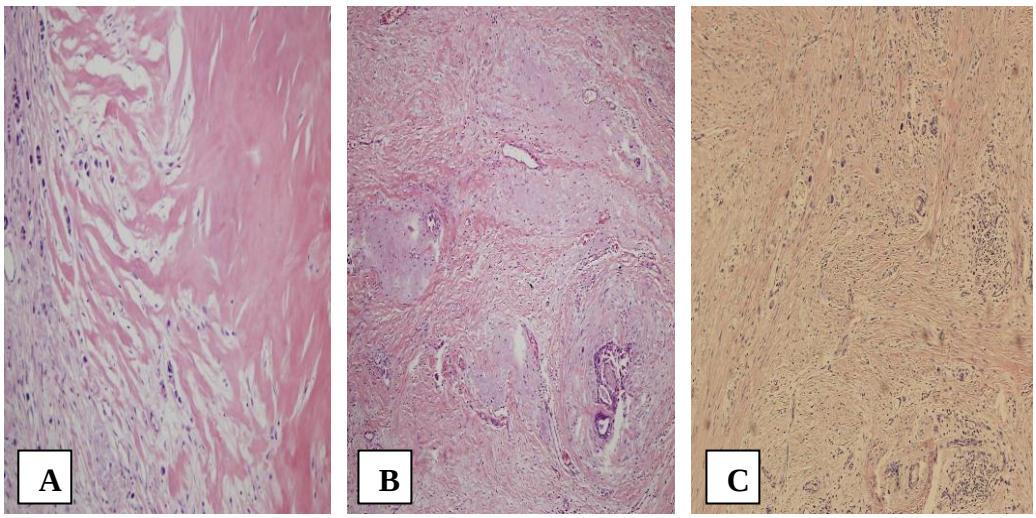
Tümörlü dokularda NeoKT'nin stromal fibrozis oluşturabilme etkisini incelemek amacıyla preperatlar değerlendirilmiştir. Stromal fibrozis, derecelendirilmiş haliyle tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Stromal fibrozis

		Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	,00	2	5,6	5,7	5,7
	1,00	4	11,1	11,4	17,1
	2,00	6	16,7	17,1	34,3
	3,00	23	63,9	65,7	100,0
	Toplam	35	97,2	100,0	
Kayıp	Veri	1	2,8		
Toplam		36	100,0		

Tablo 6'da stromal fibrozis yokluğu 0 olarak, hafif 1 olarak, orta 2 olarak, şiddetli fibrozis 3 olarak temsil edilmektedir.

Bu verilere göre 36 hastanın 35'i değerlendirilebilmiştir. Değerlendirmeye alınmayan 1 hasta konsültasyon hastasıdır. Bu hastanın sadece lenf nodlarına ait preperatlar bulunmaktadır, tümörlü dokuya ait olanlar arşivde bulunmamaktadır. 35 hastanın 2'sinde(%5,7) stromal fibrozis izlenmezken, 4'ü (%11,4) derece 1 olarak; 6'sı (%17,1) derece 2 olarak; 23'ü (%65,7) ise derece 3 olarak değerlendirmeye alınmıştır. Tablo 6 incelendiğinde kemoterapinin tümör stromasında şiddetli fibrozise yol açtığı ve tümörü sınırlamaya yardımcı olduğu yorumu çıkarılabilir.



Resim 3: Stromal fibrozis. A: Şiddetli fibrozis (H&Ex400); B: orta şiddette fibrozis ve elastozis (H&Ex40); C: Şiddetli fibrozis (H&Ex40)

4.6. Stromal Elastozis:

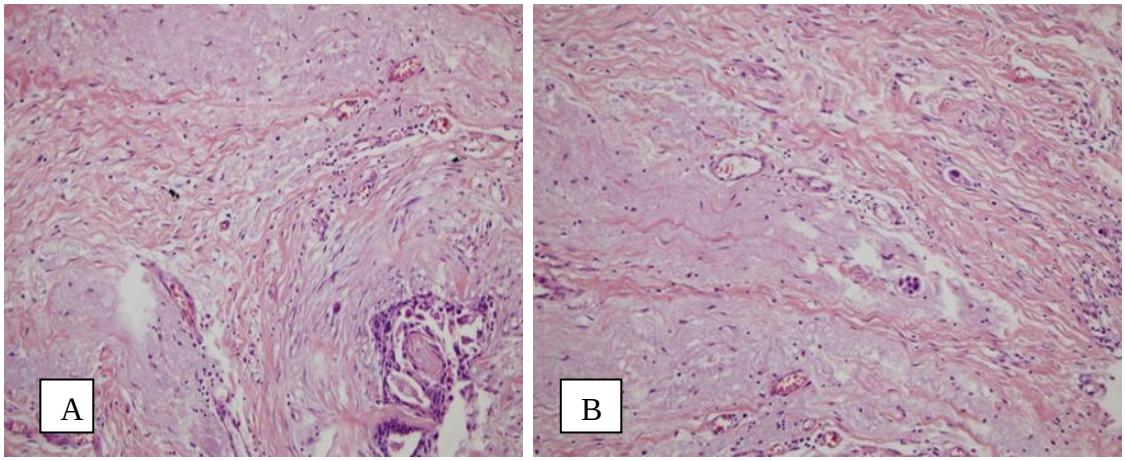
Kemoterapinin tümör stromasında elastozise neden olduğu düşünülmektedir. Hastalardan birisi konsültasyon olduğu; diğeri elastozis açısından değerlendirilemediğinden 2 hastanın verileri eksiktir. 34 hastaya ait stromal elastozis değerleri Tablo 7'de sunulmaktadır.

Tablo 7: Stromal elastozis

		Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	,00	2	5,6	5,9	5,9
	1,00	8	22,2	23,5	29,4
	2,00	6	16,7	17,6	47,1
	3,00	18	50,0	52,9	100,0
	Toplam	34	94,4	100,0	
Kayıp	Veri	2	5,6		
Toplam		36	100,0		

Tablo 7'de stromada elastozis yokluğu 0 olarak kodlanmıştır. 1 kodu ile hafif düzeyde, 2 kodu ile orta düzeyde, 3 kodu ile şiddetli düzeyde stromal elastozis temsil edilmektedir.

Bu verilere göre 2 hastada (%5,6) elastozis izlenmemiştir, 8 hastada (%22,2) hafif düzeyde elastozis; 6 hastada (%16,7) orta düzeyde elastozis;18 hastada (%50,0) ise şiddetli elastozis gözlenmiştir.



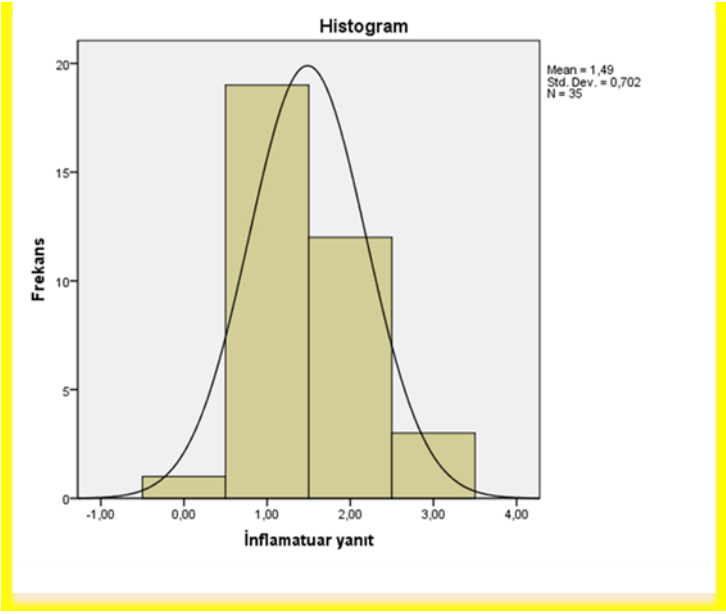
Resim 4: Fibroelastozis. Resim A (H&Ex200)ve B'de şiddetli elastozis (H&E X 40)

4.7. İnflamatuar Yanıt: Hastalardan birisi konsültasyon hastası olduğu için inflamatuar yanıt değerlendirmesi yapılamamıştır. 35 hastadan elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Bu hastalara ait veriler Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8: İnflamatuar Yanıt

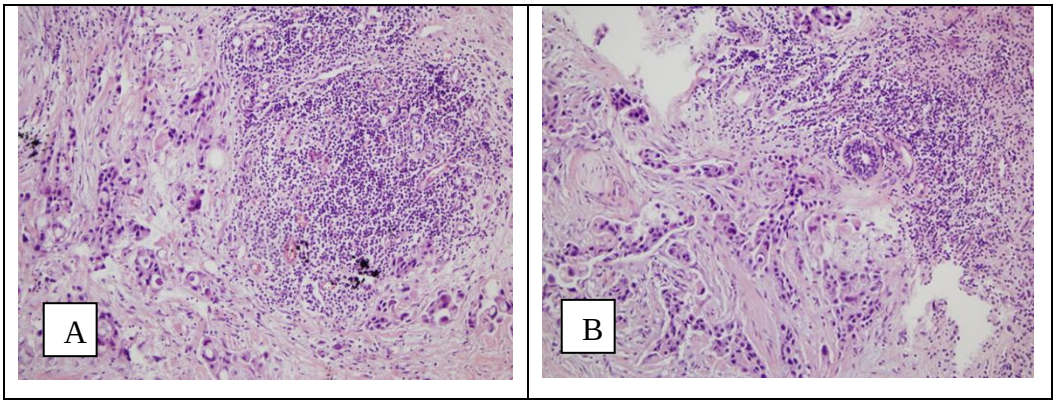
		Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	,00	1	2,8	2,9	2,9
	1,00	19	52,8	54,3	57,1
	2,00	12	33,3	34,3	91,4
	3,00	3	8,3	8,6	100,0
	Toplam	35	97,2	100,0	
Kayıp	Veri	1	2,8		
Toplam		36	100,0		

Tablo 8'e göre 35 hastanın 1'inde (%2,9) hiç inflamatuar yanıt izlenmezken 19 hastanın (%54,3) inflamatuar yanıt derecesi 1 olarak; 12 hastanın (%34,3) inflamatuar yanıt derecesi 2 olarak; 3 hastanın (%8,6) inflamatuar yanıt derecesi 3 olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 2: İnflamatuar yanıt için dağılım frekans grafiği

(Not: Frequency=Sıklık; Mean=ortalama; Std. Dev.= standart sapma; N=sayı demektir)



Resim 5: Tümör hücrelerine karşı inflamatuar yanıt. A:Şiddetli inflamatuar yanıt(H&Ex200); B: Orta şiddette inflamatuar yanıt(H&Ex400)

4.8. Histiosit Miktarı:

Değerlendirilen 36 hastanın 1'i konsültasyon hastası olduğu; diğeri histiosit miktarını değerlendirebilmek için uygun olmadığından 2 hastanın verileri eksiktir. Bu bilgilere ait veriler tablo 9'daki gibidir.

Tablo 9: Histiosit miktarı

		Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	,00	1	2,8	2,9	2,9
	1,00	21	58,3	61,8	64,7
	2,00	9	25,0	26,5	91,2
	3,00	3	8,3	8,8	100,0
	Toplam	34	94,4	100,0	
Kayıp	Veri	2	5,6		
Toplam		36	100,0		

Tablo 9'a göre tümör yatağında histiosit miktarları 1 az miktarda; 2 orta miktarda; 3 çok miktarda histiosit varlığını temsil edecek şekilde gruplandırılmıştır. Histiosit izlenmemesi 0 olarak kodlanmıştır. 34 hastanın 1'inde(%2,9) hiç histiosit izlenmezken, 21 hastada(%61,8) derece 1 düzeyinde, 9 hastada(%26,5) derece 2 düzeyinde, 3 hastada(%8,8) ise derece 3 düzeyinde histiosit varlığı tespit edilmiştir.

4.9. Kolesterol Yarıkları

Araştırma kapsamındaki 36 hastadan 2'sinde NeoKT sonrasında kolesterol yarıkları gözlenmiş, ancak diğer 34 hastada kolesterol yarığına ait bulgu izlenmemiştir. Bu bilgilere ait veriler tablo 10'da verilmiştir.

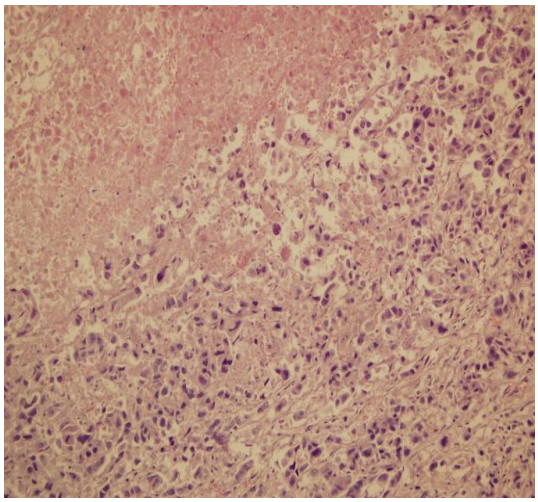
Tablo 10: Kolesterol Yarıkları

		Hasta sayısı	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	,00	34	94,4	94,4	94,4
	1,00	2	5,6	5,6	100,0
	Toplam	36	100,0	100,0	

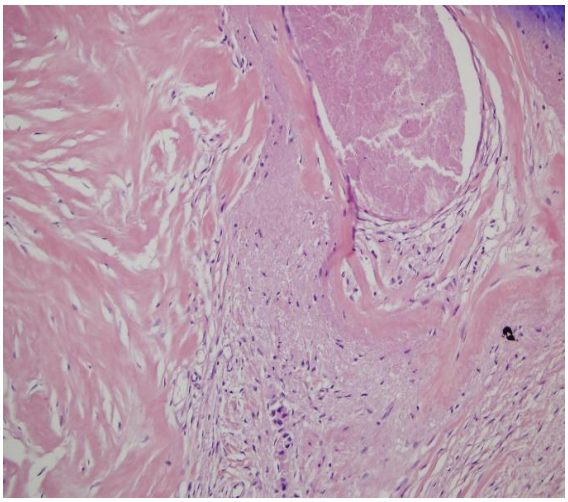
Tablo 10'da kolesterol yarıkları izlenmemesi 0 olarak; kolesterol yarıkları varlığı 1 olarak kodlanmıştır.

4.10. Tümör nekrozu:

36 hastanın 33'ünde(%91,7) nekroz izlenmemiş, 3 hastada(%8,3) tümörde nekroz tespit edilmiştir.



Resim 6: Nekroz (H&E x100)



Resim 7: Nekroz ve stromal fibrozis artışı (H&Ex100)

4.11. Tümörde Epitelial Atipi:

Kemoterapi etkisine bağlı olarak tümör hücrelerinde nükleer atipide artış izlenmektedir (31). Tablo 11'de tümör hücrelerinde epitelial atipi değerlendirilmesine ait veriler bulunmaktadır. Tümörde epitelial atipi 1'den 3'e kadar derecelendirilerek ele alınmıştır. 1:hafif atipi varlığı; 2 orta derecede atipi; 3 şiddetli atipi varlığı olarak değerlendirilmiştir.

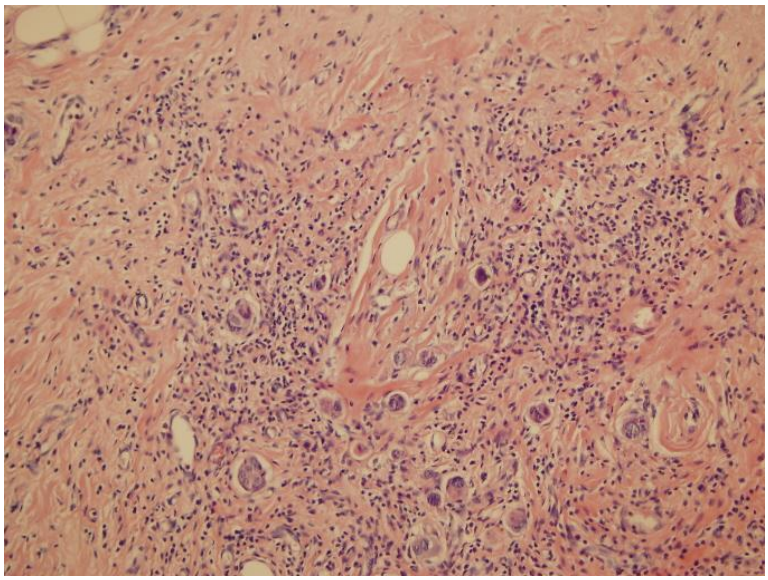
Tablo 11: Tümörde epitelial atipi

		Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	,00	7	19,4	19,4	19,4
	1,00	11	30,6	30,6	50,0
	2,00	3	8,3	8,3	58,3
	3,00	15	41,7	41,7	100,0
	Toplam	36	100,0	100,0	

Tablo 11'deki verilere göre, 36 hastadan 7'sinde(%19,4) hiç epitelial atipi izlenmezken 11'inde(%30,6) hafif; 3'ünde(%8,3) orta derecede; 15'inde(%41,7) şiddetli epitelial atipi tespit edilmiştir.

4.12. Tümör Dev Hücresi:

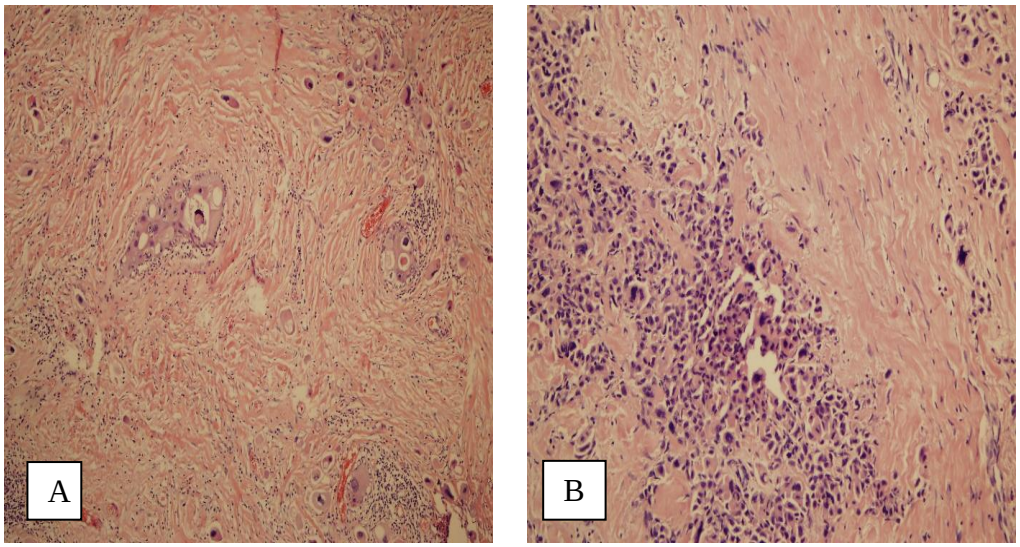
Kemoterapi etkisine bağlı olarak tümör hücrelerinde bazı değişiklikler görülür. Tümör dev hücreleri oluşumu bu değişiklerden biridir.36 hastanın 11'inde (%30,6) tümör dev hücresi izlenmemişken, 25'inde (%69,4) tümör dev hücre oluşumu izlenmiştir.



Resim 8: Tümör dev hücreleri ve tümör hücrelerinde epitelial atipi(H&E x40)

4.13. Sitoplazmik Eozinofili:

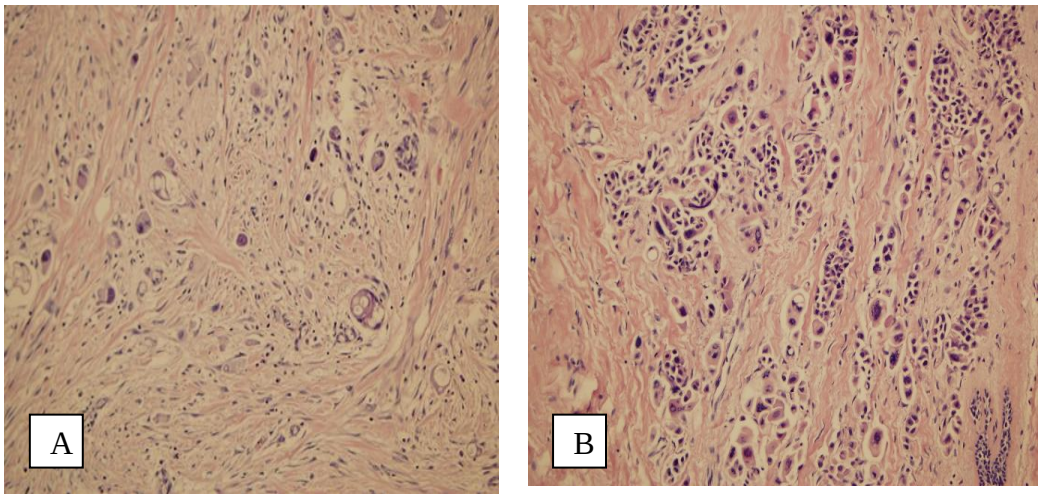
Kemoterapi etkisine bağlı olarak tümör hücrelerinde sitoplazmik eozinofili de izlenebilir. 36 hastanın 7'sinin(%19,4) tümörlerinde sitoplazmik eozinofili izlenmemiş, 29'unda(%80,6) sitoplazmik eozinofili tespit edilmiştir.



Resim 9: A: Sitoplazmik eozinofili (H&Ex 40) ve B: Tümör hücrelerinde sitoplazmik eozinofili**(**H&Ex 100)

4.14. Sitoplazmik Vakuolizasyon:

Kemoterapi etkisine bağlı olarak görülebilecek bulgulardan biri de sitoplazmik vakuolizasyondur. 36 hastanın 9'unda (%25,0) sitoplazmik vakuolizasyon izlenmezken 27'sinde (%75,0) sitoplazmik vakuolizasyon tespit edilmiştir.



Resim 10: Sitoplazmik vakuolizasyon. A: Tümör hücrelerinde sitoplazma içinde vakuolizasyon(H&Ex 400); B: Tümör hücrelerinde sitoplazmada vakuoller ve sitoplazmik eozinofili(H&Ex400).

4.15. Pleomorfik Nükleus:

Kemoterapi etkisine bağlı olarak tümör hücrelerinde görülen önemli bulgulardan birisi de pleomorfik nükleustur. 36 hastanın tümörleri incelendiğinde 8 hastada (%22,2) pleomorfik nükleus tespit edilmemiş; 28 hastada (%77,8) ise pleomorfik nükleus izlenmiştir.

4.16. Mitoz:

Mitoz, canlı veya çoğalan tümör hücrelerinin varlığının göstergesi sayılabilir. Tümördeki mitoz oranı 10 büyük büyütme (Olympus BX51 marka mikroskopta 40'lık objektif) alanında mitoz sayılarak 1'den 3'e kadar derecelendirilmiştir.

(Olympus BX51) 40'lık objektif büyütme alanında mitoz sayıldığında;

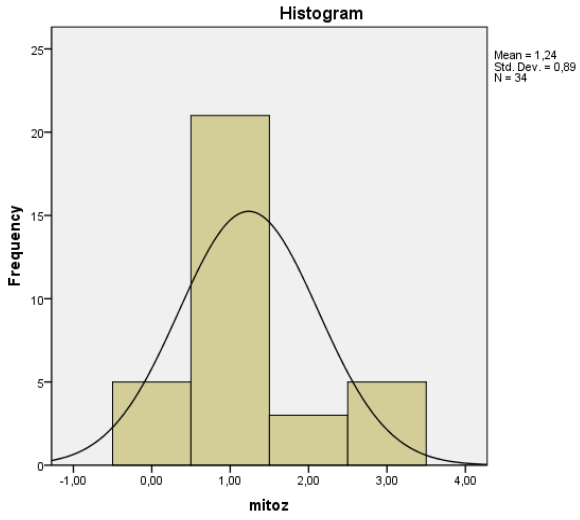
0: Hiç mitoz yok;

1: <10 mitoz;

2: 10-20 mitoz;

3:>20 mitotik figür olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Mitoz, 36 hastanın 34'ünün tümöründe değerlendirilebilmiştir. Hastalardan 1'i sadece deri metastazına ait materyalden değerlendirildiğinden bu hasta için mitoz açısından yorum yapılmamıştır. İncelenen diğer hastanın tümör yatağında şiddetli fibrozis bulunması ve yeterli tümör hücresi izlenememesi nedeniyle değerlendirme yapılmamıştır. 34 hastanın 5'inde (%13,9) hiç mitotik figür izlenmemiş; 21'inin(%58,3) mitoz derecesi 1 olarak; 3'ünün (%8,3) mitoz derecesi 2 olarak; 5'inin(%13,9) mitoz derecesi 3 olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 3: Mitoz için frekans grafiği (Not: Frequency=Sıklık; Mean=ortalama; Std. Dev.= standart sapma; N=sayı demektir).

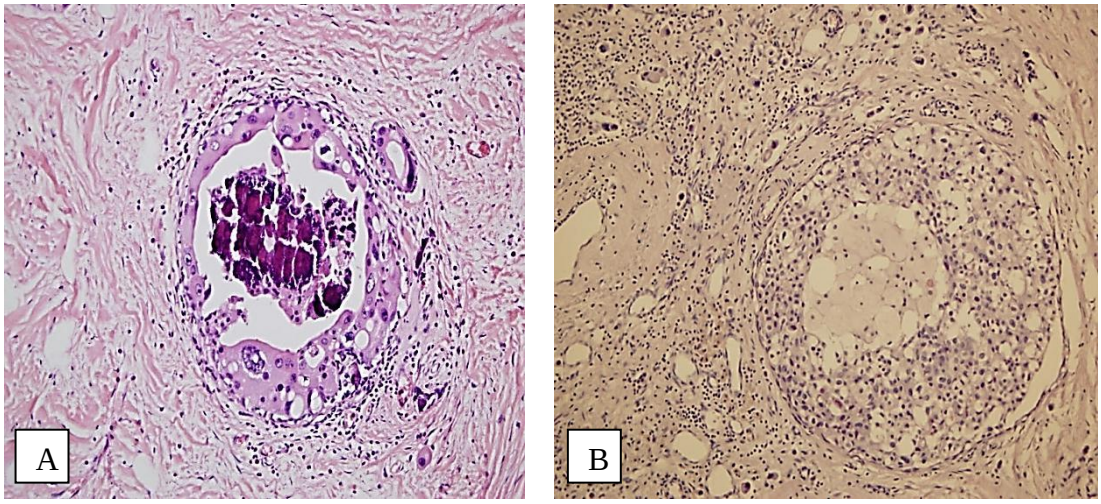
4.17. Duktal Karsinoma İn Situ Varlığı:

DKIS varlığı 36 hastadan 35'inde incelenebilmiştir. Hastalardan 1'i sadece deri metastazına ait materyalden değerlendirildiğinden bu hastada DKIS değerlendirme grubuna alınmamıştır. DKIS içeren hasta grupları tablo 12'de gösterilen değerlerdedir.

Tablo 12: Duktal karsinoma in situ (DKIS)

		Hasta sayısı	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	,00	16	44,4	45,7
	1,00	19	52,8	54,3
	Toplam	35	97,2	100,0
Kayıp	Veri	1	2,8	
Toplam		36	100,0	

Tablo 12'de 0: DKIS yok; 1: DKIS var olarak kodlanmıştır**.**35 hastanın verileri değerlendirildiğinde 19 hastada(%54,3) DKIS tespit edilmiştir. 16 hastada(%45,7) ise DKIS izlenmemiştir.



Resim 11: Duktal karsinoma in situ (DKIS). A:DKIS (H&E x400). B: DKIS ve çevresinde azalmış tümöral hücreler (H&E x400)

4.18. Lenf Damarı İnvazyonu:

Tümörlerde lenf damarı invazyonu da araştırılmıştır.36 hastadan 34'ü değerlendirmeye alınmıştır. 2 hastadan birinin materyali deri metastazından alındığı ve diğeri konsültasyon hastası olup değerlendirme için uygun materyal içermediğinden bu hastalar lenf ve kan damar invazyonları incelenmesinde hariç tutulmuştur. 34 hastanın 10'unda(%27,8) herhangi bir lenf damar invazyonu tespit edilememiştir. 34 hastanın 24'ünde(%66,7) ise lenf damarı invazyonu izlenmiştir.

4.19. Kan Damarı İnvazyonu:

36 hastadan 34 hastanın tümörlerinde kan damar invazyonları değerlendirilmiştir. 2 hastanın değerlendirilmeme nedeni lenf damar invazyonu bölümünde açıklanmıştır. 34 hastanın 27'sinde (%75,0) kan damarı invazyonu tespit edilmemiştir; 7 hastada(%19,4) ise kan damarı invazyonu izlenmiştir.

4.20. Östrojen Reseptör Pozitiflik Yüzdesi:

Verilere bakıldığında 36 hastanın 10'unda hormon reseptör yanıtları hiç değerlendirilmemiş; eski raporlardaki kayıtlarda da bulunamamıştır. Çalışmamızda 10 hastanın hormon reseptör yanıtına ilişkin IHK'sal çalışma preperatı da olmadığından bu hastalara ait veriler eksiktir.

26 hastanın östrojen hormon reseptör yanıtları gruplandırılmıştır. Tablo 13'te hastaların ER pozitiflik yüzdeleri verilmiştir. Bu verilere göre 14 hastanın(%38,9) reseptör pozitiflik yüzdesi 50 ve altında iken, 12 hastanın(%33,3) reseptör pozitiflik yüzdesi 50'nin üzerinde bulunmuştur.

Tablo 13: Östrojen hormon reseptörü pozitiflik yüzdeleri

Pozitiflik yüzde değeri		Hasta sayısı	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	,00	11	30,6	42,3
	5,00	1	2,8	3,8
	10,00	1	2,8	3,8
	40,00	1	2,8	3,8
	60,00	1	2,8	3,8
	80,00	5	13,9	19,2
	85,00	1	2,8	3,8
	90,00	4	11,1	15,4
	100,00	1	2,8	3,8
	Toplam	26	72,2	100,0
Kayıp	Veri	10	27,8	
Toplam		36	100,0	

Hastaların östrojen reseptör yanıtları derecelendirilmeden, sadece varlığı ve yokluğuna göre gruplandırılarak değerlendirdiğinde elde edilen sonuçlar tablo 14'te verilmiştir..

Tablo 14: Östrojen hormon reseptör cevabı varlığı veya yokluğu

		Hasta sayısı	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	,00	11	30,6	42,3	42,3
	1,00	15	41,7	57,7	100,0
	Toplam	26	72,2	100,0	
Kayıp	Veri	10	27,8		
Toplam		36	100,0		

Tablo 14'e göre östrojen hormon reseptör cevabı negatif(yok) olanlar 0 ile, östrojen hormon reseptör cevabı pozitif(var) olanlar ise 1 ile kodlanmıştır. Östrojen hormon reseptör cevabı için değerlendirilebilen 26 hastanın 11'i (%30,6) negatif; 15'i(%41,7) ise pozitif olarak reaksiyon vermiştir.

4.21. Östrojen Reseptör Boyanma Yoğunluğu:

Tablo 15: Östrojen Reseptörü Boyanma Yoğunluğu

		Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	,00	11	30,6	40,7
	1,00	4	11,1	14,8
	2,00	4	11,1	14,8
	3,00	8	22,2	29,6
	Toplam	27	75,0	100,0
Kayıp Veri		9	25,0	
Toplam		36	100,0	

Hormon reseptör yanıtları, tümör hücre çekirdeklerindeki boyanma yoğunluğu IHK'sal olarak 0 ile 3 pozitif arasında derecelendirilerek verilmektedir.

4.22. Progesteron Reseptörü Pozitiflik Yüzdesi:

Çalışmamızdaki 36 hastanın bir kısmının hormon reseptör yanıtlarına ait preperatları bulunmadığından, bazılarına ise sadece "pozitif" olarak yorumlanmış olup yüzde değeri verilmediğinden 6 hastanın verileri eksiktir. Progesteron reseptör yanıtları %0-%90 arası boyanma yoğunluğuna göre 30 hastada değerlendirilmiş ve sonuçları tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16: Progesteron hormon reseptörlerinin yüzde cinsinden yanıtları

Pozitiflik yüzde değeri		Hasta sayısı	Yüzde	Geçerli yüzde	Kümülatif yüzde
	,00	12	33,3	40,0	40,0
	1,00	1	2,8	3,3	43,3
	5,00	1	2,8	3,3	46,7
	10,00	1	2,8	3,3	50,0
	20,00	2	5,6	6,7	56,7
	30,00	1	2,8	3,3	60,0
	40,00	2	5,6	6,7	66,7
	50,00	1	2,8	3,3	70,0
	70,00	4	11,1	13,3	83,3
	75,00	1	2,8	3,3	86,7
	80,00	1	2,8	3,3	90,0
	90,00	3	8,3	10,0	100,0
	Total	30	83,3	100,0	
Kayıp veri		6	16,7		
Toplam		36	100,0		

4.23. Progesteron Reseptörü Boyanma Yoğunluğu:

Hormon reseptör yanıtları IHK'sal yöntemler uygulanıp tümör hücre çekirdeklerindeki boyanma yoğunluğuna göre 0'dan 3'e kadar derecelendirilerek verilmektedir.

Tablo 17: Progesteron hormon reseptörü boyanma yoğunluğu

		Sıklık	Yüzde	Geçerli yüzde	Kümülatif yüzde
	,00	12	33,3	38,7	38,7
	1,00	6	16,7	19,4	58,1
	2,00	6	16,7	19,4	77,4
	3,00	7	19,4	22,6	100,0
	Total	31	86,1	100,0	
Kayıp veri		5	13,9		
Toplam		36	100,0		

Tablo 17'de 31 hastanın progesteron reseptör boyanma yoğunlukları verilmiştir. 12 hastada (%38,7) hiç boyanma izlenmemiştir. 19 hastanın 6'sında (19,4) derece 1; 6'sında (%19,4) derece 2 ve 7 hastada (%22,6) ise derece 3 progesteron reseptör boyanma yoğunluğu değerlendirilmiştir.

4.24. C-erb B2 yanıtı:

Değerlendirmelerde IHK'sal yöntem kullanılmış ve ASCO/CAP önerilerine göre skorlama sistemi kullanılarak derecelendirilmiştir. Bu skorlama sistemi tümör hücrelerinin IHK'sal olarak boyanma yüzdesi ve yoğunluğu esas alınarak yapılır. Boyanma skorlama sistemi ve kodları şu şekilde yapılmaktadır.

0:Hiç boyanma yok;
1 kodu: Skor 1 boyanma paterni için kullanılmış olup tümöral hücre zarlarını çevrelemeyen, varlığı zor saptanan, tam membranöz olmayan boyamalar veya hücrelerin %10'dan azında tüm hücre zarını çevreleyen zayıf boyanma olmasıdır.
2 kodu: Skor 2 boyanma paterni için kullanılmıştır ve tümöral hücrelerin en az %10'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen ancak orta şiddette boyanma var ise ya da %30'undan az ancak kuvvetli membranöz boyanma varlığıdır.
3 kodu: Skor 3 boyanma paterni için kullanılmıştır ve IHK'sal yöntemle invaziv karsinom hücrelerinin en az %30'unda tüm sitoplazmik membranı çevreleyen uniform tarzda kuvvetli immün boyanma olmasıdır (32). Hastalara ait C-erb B2 skorlama cevapları tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: C-erbB2 skorlama cevabı

		Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	,00	15	41,7	44,1
	1,00	4	11,1	11,8
	2,00	4	11,1	11,8
	3,00	11	30,6	32,4
	Toplam	34	94,4	100,0
Kayıp	Veri	2	5,6	
Toplam		36	100,0	

Tablo 18 değerlendirildiğinde 36 hastanın 34'ünde skorlama yapılmış ve bu hastaların 15'inde (%44,1) hiç boyanma izlenmemiş; 4'ü(%11,8) skor 1 olarak; 4'ü(%11,8) skor 2 olarak; 11'i(%32,4) skor 3 olarak derecelendirilmiştir.

4.25. Aksiller Lenf Nodları Sayısı:

Hastaların örneklenebilen aksiller lenf nod sayıları tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19: Aksiller Lenf Nod Sayısı

		Hasta sayısı	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	,00	9	25,0	25,7
	1,00	5	13,9	14,3
	3,00	3	8,3	8,6
	5,00	3	8,3	8,6
	6,00	1	2,8	2,9
	8,00	2	5,6	5,7
	9,00	2	5,6	5,7
	10,00	1	2,8	2,9
	12,00	1	2,8	2,9
	13,00	1	2,8	2,9
	14,00	1	2,8	2,9
	17,00	1	2,8	2,9
	18,00	2	5,6	5,7
	19,00	1	2,8	2,9
	22,00	1	2,8	2,9
	48,00	1	2,8	2,9
	Toplam	35	97,2	100,0
Kayıp	Veri	1	2,8	
Toplam		36	100,0	

4.26. Metastatik En Büyük Lenf Nodunun Boyutu:

Her hastanın lenf nodlarından en büyük lenf nodunun boyutu kaydedilmiş ve bu veriler tablo 20'de sunulmuştur.

Tablo 20: Metastatik En Büyük Lenf Nodu Boyutu

		Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	,00	8	22,2	23,5
	3,00	2	5,6	5,9
	4,00	2	5,6	5,9
	5,00	1	2,8	2,9
	6,00	1	2,8	2,9
	10,00	4	11,1	11,8
	12,00	5	13,9	14,7
	13,00	3	8,3	8,8
	15,00	4	11,1	11,8
	18,00	1	2,8	2,9
	20,00	3	8,3	8,8
	Toplam	34	94,4	100,0
Kayıp	Veri	2	5,6	
Toplam		36	100,0	

Tablo 20'de listelenen lenf nodlarının boyutları milimetre cinsinden hesaplanmıştır. 36 hastadan 1'inin lenf nodlarına ait preperatlar mevcut olmayıp 34'ünün raporunda en büyük lenf nodunun boyutu kayıtlıdır ve bu hastaların materyalleri çalışmaya eklenmiştir. Hastaların %23,5'inde metastatik lenf nodu izlenmezken diğer hastaların en büyük metastatik lenf nodlarının boyutları tablo 20'de verildiği gibidir.

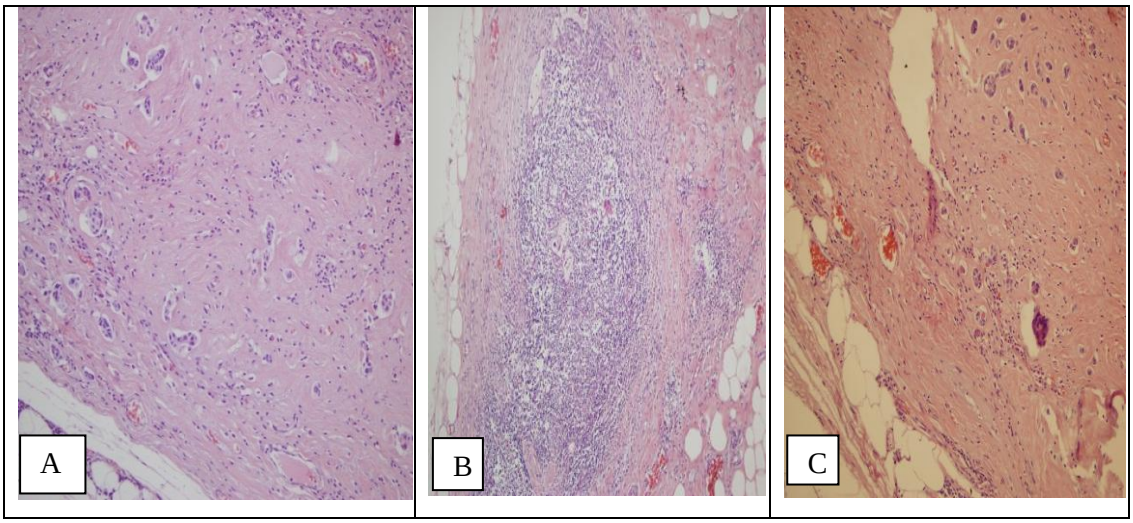
4.27. Lenf Nodunda Stromal Fibrozis:

Lenf nodlarında NeoKT sonrası stromal fibrozis izlenen hastalar fibrozis derecelendirmesine göre tablo 21'de gösterildiği şekilde gruplandırılmıştır .

Tablo 21: Lenf nodunda Stromal Fibrozis

		Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	,00	3	8,3	8,6
	1,00	7	19,4	20,0
	2,00	5	13,9	14,3
	3,00	20	55,6	57,1
	Toplam	35	97,2	100,0
Kayıp	Veri	1	2,8	
Toplam		36	100,0	

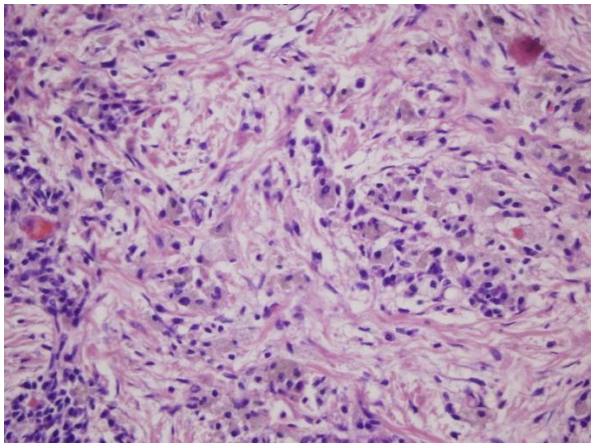
Tablo 21'e göre, 36 hastadan 35'i değerlendirmeye alınmıştır. 0 fibrozis bulunmadığını; 1 hafif derecede fibrozis; 2 orta derecede fibrozis; 3 şiddetli fibrozis izlendiğini temsil etmektedir. 35 hastanın 3'ünde(%8,6) lenf nodunda fibrozis hiç izlenmemiş; 7'sinde(%20) hafif derecede fibrozis; 5'inde(%14,3) orta derecede fibrozis; 20'sinde(%57,1) şiddetli fibrozis izlenmiştir.



Resim 12: Lenf nodunda fibrozis A: Lenf nodunda şiddetli stromal fibrozis(H&Ex400); B: Lenf nodunda orta şiddette stromal fibrozis(H&Ex40); C: Lenf nodunda şiddetli stromal fibrozis(H&Ex400)

4.28. Lenf Nodunda Histiosit Varlığı:

İncelenen 36 hastadan 35'i değerlendirmeye alınmıştır. 35 hastanın 3'ünde (%8,3) lenf nodunda histiosit hiç izlenmemiş; 18'inde (%50,0) hafif derecede fibrozis;6'sında (%16,7) orta derecede fibrozis; 8'inde (%22,2) şiddetli fibrozis izlenmiştir.



Resim 13: Lenf Nodunda Histiositler (H&E X200)

4.29. Lenf Nodunda Nekroz:

İncelenen 35 hastanın 29'unda (%82,9) lenf nodunda nekroz izlenmezken 6'sında (%17,1) nekroz tespit edilmiştir. Lenf nodunda nekroz durumuna ait veriler tablo 22'dedir.

Tablo 22: Lenf nodunda nekroz varlığı

		Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	,00	29	80,6	82,9
	1,00	6	16,7	17,1
	Toplam	35	97,2	100,0
Kayıp	Veri	1	2,8	
Toplam		36	100,0	

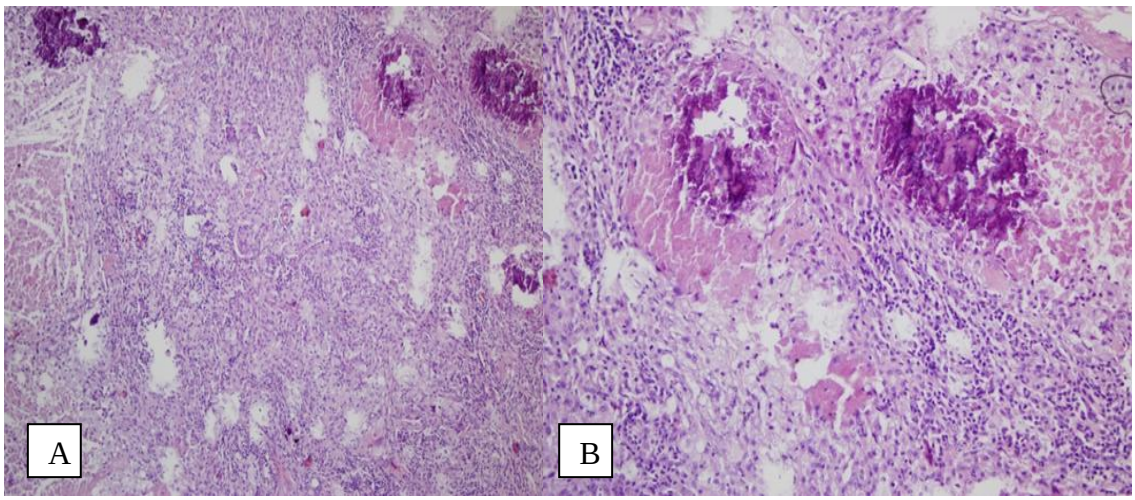
0: Lenf nodunda nekroz yok; 1: lenf nodunda nekroz var olarak değerlendirildi.

4.30. Lenf Nodunda Kalsifikasyon:

İncelenen 35 hastanın 5'inde (%14,3) lenf nodunda kalsifikasyon izlenmezken 30'unun (%85,7) lenf nodunda kalsifikasyon tespit edilmiştir. 0: yok, 1: var olarak değerlendirildi. Bu parametreye ait veriler tablo 23'teki gibidir.

Tablo 23: Lenf Nodunda Kalsifikasyon

		Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	,00	30	83,3	85,7
	1,00	5	13,9	14,3
	Toplam	35	97,2	100,0
Kayıp	Veri	1	2,8	
Toplam		36	100,0	



Resim 14: Lenf nodunda nekroz ve kalsifikasyon. A(H&Ex40)-B(H&Ex400):

4.31. İstatistiksel Analizler:

4.31.1-Hücresellik – İnflamatuar Yanıt Arasındaki İlişki:

Tümör hücreselliğindeki azalma miktarının NeoKT cevabını yansıttığı düşünülerek kıyaslamalar hücresellik üzerinden yapılmıştır. Tümör hücreselliğindeki azalma miktarı yukarıda hücresellik başlığı altında bahsedildiği şekilde derecelendirilmiştir.

Tümöre karşı oluşan inflamatuar yanıt ile hücresellikte azalma arasındaki ilişkiyi incelemek için Ki-kare testi yapılmıştır. Yapılan Ki-kare testine göre %5 güven aralığında hücresellik ve inflamatuvar yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. (p=0.004)

4.31.2-Östrojen Hormon Reseptör Yanıtı İle Hücresellik Arasındaki İlişki:

Östrojen yüzde değerleri ile hücresellik arasındaki ilişkiyi saptayabilmek için Ki kare testi yapılmış ve yapılan Ki kare testi anlamlı bulunmamıştır (p=0,384). Ancak, sonuç istatistiki açıdan değerlendirildiğinde aradaki ilişkinin bulunmamasının bir diğer nedeni örneklem yetersizliği şeklinde değerlendirilebilir. Bu nedenle östrojen yüzde değerleri ile hücresellik arasındaki ilişkinin daha büyük örneklem setlerinde incelenmesi gerekliliği karşımıza çıkmaktadır. Östrojen yüzde değerleri ile hücreselliğe ilişkin karşılaştırmalı tanımlayıcı istatistikler tablo 24'te sunulmaktadır.

Tablo 24: Östrojen hormon reseptör yanıtı yüzde gruplaması ile hücresellik ilişkisi

			Hücresellik derecesi					Toplam
			1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	
Östrojen yüzde değerleri grup kodu	1,00	Hasta sayısı	1	4	4	1	3	13
		Yüzde	7,7%	30,8%	30,8%	7,7%	23,1%	100,0%
	2,00	Hasta sayısı	1	1	6	3	1	12
		Yüzde	8,3%	8,3%	50,0%	25,0%	8,3%	100,0%
Toplam		Hasta sayısı	2	5	10	4	4	25
		Yüzde	8,0%	20,0%	40,0%	16,0%	16,0%	100,0%

Tablo 24'te östrojen değeri %50 ve altında olduğunda "1", %50'nin üstünde olduğunda "2" şeklinde kodlanmıştır.

4.31.3-Hücresellik İle Yaş arasındaki İlişki:

Tümör hücreselliğindeki azalmaya ait değerler 50 yaş ve altındaki hastalar ile 50 yaşından büyük hastalar arasında kıyaslanmıştır. Kıyaslamaya ait veriler tablo 25'te verilmiştir.

Tablo 25: Yaş ve Hücreselliğe İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

			Hücresellik derecesi					Toplam
			1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	
Yaş	≤50	Hasta sayısı	1	1	7	2	4	15
		Yüzde	6,7%	6,7%	46,7%	13,3%	26,7%	100,0%
	>50	Hasta sayısı	1	6	5	5	3	20
		Yüzde	5,0%	30,0%	25,0%	25,0%	15,0%	100,0%
Toplam		Hasta sayısı	2	7	12	7	7	35
		Yüzde	5,7%	20,0%	34,3%	20,0%	20,0%	100,0%

Elli yaş ve daha küçük hastaların %46,7'sinin hücresellik değerinin 3 olduğu görülmektedir. 50 yaş ve altı hastaların %26,7'sinin hücresellik değeri ise 5'tir. 50 yaş üstü hastaların büyük çoğunluğunun (%30) hücresellik değerinin 2; %25'inin 3 ve %25'inin hücresellik değerinin 4 olduğu görülmektedir. 50 yaş üstü hastaların %15'inin hücresellik değeri 5'tir.

Bu bulgulara göre daha genç yaştaki hasta grubunun NeoKT cevabının daha iyi olduğu sonucu çıkarılabilir.

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

NeoKT'nin temel amacı cerrahi operasyon öncesi kitleyi küçülterek meme koruyucu cerrahiye uygun hale getirmek ve muhtemel mikrometastazlara cerrahi öncesinde müdahele etmektir. Ancak her hastanın kemoterapiye verdiği cevap birbirinden farklı olabilmektedir. Kemoterapiden kesin fayda sağlayacak hastaları bilmek mümkün olmamakla birlikte fayda görmesi muhtemel hastalar öngörülebilir. Patolojik tam yanıt ile ilişkili prediktif faktörlerin belirlenebilmesi, tedaviden yanıt alabilme olasılığı daha yüksek ve daha düşük olan hastaları ayırabilmemize yardım eder. Kemoterapi sonrası patolojik tam yanıtın olumlu uzun dönem sonuçları vardır ve bu nedenle sağkalım için bir belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (33-35).

AJCC kriterlerine göre, tüm patolojik evreler göz önüne alındığında metastazsız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkili değişkenler inflamatuar hastalık varlığı, lenfovasküler invazyon, tedavi öncesi evre, tümör boyutu, klinik lenf nod durumu, ve tedavi sonrası tümör boyutudur. Yeterli veri olmamakla birlikte, metastazsız sağkalımla hastanın yaşı, ırkı, menapoz durumu, klinik yanıt oranı veya tümörün hormon reseptör durumu ilişkili değildir. Metastazsız sağkalım, NeoKT sonrasında alınan adjuvan kemoterapiyle de ilişkili değildir.

NeoKT cevabını sınıflama sistemlerinin çoğu patolojik ve klinik yanıtların çeşitli kombinasyonlarını kullanırlar. Standart, doğru ve güvenilir bir cevap sınıflama sistemi bulunmayışı nedeniyle çoğu çalışmada neoadjuvan tedavi sonuçlarında sağkalım yerine patolojik tam yanıt kullanılmıştır (36).

NeoKT'ye patolojik cevap LİEMK hastalarda en önemli prognostik ve prediktif faktördür. Çalışmamızda her hasta için 30 parametre incelenmiştir. Hastaların sağ kalımlarına ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle incelenen parametrelerin, hastaların patolojik tam yanıt veya hastalıksız sağ kalımları üzerine etkilerini bu çalışmada net olarak aydınlatma imkanı bulunmamaktadır. Ancak bazı parametreler NeoKT'den hangi hasta grubunun daha fazla yararlanabileceğini tahmin imkanı sağ-

layabilmektedir. Çalışmamızda bu parametrelerden bazıları ve NeoKT'nin tümör hücrelerine histopatolojik açıdan etkileri incelenmiştir.

Yaş: AJCC'ye göre yaş NeoKT cevabını etkilemeyen faktörler arasında yer almaktadır. Ancak çalışmamızda hastalara ait tüm verileri dökümante etmek istediğimizden hastaları 50 yaş üzeri ve 50 yaş altı olarak iki grup halinde ele aldık. Bu hasta gruplarında hücresellikde azalma miktarları kıyaslandığında, istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte daha genç yaş hastaların NeoKT cevabının 50 yaş üstü hastalara kıyasla biraz daha iyi olduğu görünmektedir.

Klinik Tümör Boyutu: Klinik tümör boyutu NeoKT'ye cevabı belirlemede önemli bir parametredir.

İlk tümör boyutu 4cm'den küçük olan hastalar daha büyük boyutlulara kıyasla koruyucu tedavilerden daha fazla yararlanabilirler. Ancak tümör gerilemesi boyuttan bağımsız olarak aynıdır (37).

Yapılan bir çalışmada, NeoKT alan 549 hasta incelenmiş ve tümör boyutu ile NeoKT arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır. Tümör boyutu 2cm ve altında olanlarda %50 komplet yanıt; 2-4cm olanlarda %38; 4cm'den büyük olanlarda ise %18 komplet yanıt izlenmiştir. Tümör boyutu 2cm ve altında olanlar için NeoKT düşünülebilir (38). Tedaviye cevabı belirlemek açısından klinik tümör boyutunun değerlendirilmesi hastalığın prognozu bakımından önemli görülmektedir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların %22,6'sının klinik tümör boyutu 2cm ve altında iken %77,4'ünün 2cm'den büyük olduğu tespit edilmiştir. Büyük tümör boyutlu hasta oranın yüksekliği NeoKT cevabı için olumsuz bir faktördür.Ancak, hastalarımızın NeoKT sonrası yaşam sürelerine ilişkin bilgimiz olmadığından bu olumsuz faktörün çalışmamıza net etkisi gösterilememiştir.

Tümör Yatağının Boyutu: NeoKT sonrası radikal mastektomi materyallerinde tümör yatağı boyutları ölçülmüştür. Hastaların %43,8'inin tümör yatağı boyutu 2cm ve altında, %56,3'ü ise 2cm üzerinde ölçülmüştür. Klinik tümör boyutları 2cm'nin üzerinde olanların yüzdesi NeoKT sonrası ölçülen tümör yatağı boyutlarının yüzdesinden daha yüksek görünmektedir. Klinik tümör boyutlarına kıyasla tümör yatağı boyutlarında azalma olduğu düşünülebilir.

Hücresellik: NeoKT'ye patolojik yanıtı değerlendirmede kullanılan önemli parametrelerden birisi hücresellik parametresidir. Hücresellik, bir dokudaki belirli hücrelerin (tümör hücreleri gibi) sayısını ifade etmektedir. Hücresellikteki azalmayı konu alan fazla çalışma bulunmamaktadır. Birkaç çalışmadan çıkan sonuca göre NeoKT uygulanmış hastaların ameliyat materyalindeki rezidü tümör miktarı mükemmel bir prognostik faktördür. (36, 39, 40)

Bizim çalışma grubumuzdaki hastalardan sadece %5,7'sinin hücreselliğinde daha önce bahsedilmiş derecelendirme kriterlerine göre hiçbir azalma izlenmemiştir. Hastaların %54,3'ünde tümör hücrelerinde azalış %30-90 arasında olup %20'sinde hücresellikde %90'dan fazla azalma, %20'sinde ise tümör hücrelerinde tam kayıp tespit edilmiştir. Hastaların %40'ının NeoKT'den fayda gördüğü yorumu çıkarılabilir

Tümörde Stromal Fibrosiz ve Elastozis: NeoKT etkisiyle tümör stromasında çeşitli değişiklikler izlenebilmektedir. Tümör yatağında inflamatuar yanıt, fibrozis, elastozis ve histiosit birikimi kemoterapi sonucu oluşan değişikliklerdendir.

Tümör stroması incelenen 35 hastanın %5,7'sinde fibrozis izlenmezken, %94,3'ünde çeşitli derecelerde stromal fibrozis izlenmiştir. Çalışma grubundaki hastaların büyük çoğunluğunda NeoKT etkisiyle tümöral alanda stromal fibrozis gözlenmiştir. Fibrozis gibi tedavi etkisinin göstergesi olan histolojik bulgular kemoterapiye patolojik kısmi veya tam yanıt verenlerde özellikle tümörün olduğu bölgelerde ortaya çıkmaktadır (41, 42).

Radyolojik olarak da bu bulguları destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Görüntüleme yöntemleriyle NeoKT sonrası tümör boyutunu tahmin etmek önemli fakat problemlidir. Küçülen tümör fibrotik hale gelirken stromal hyalinizasyon oluşmakla birlikte tümörde mikrodamarlar azalmakta ve tümördeki dağılmayla da boyut bu nedenlerle net olarak tahmin edilememektedir (43). Ayrıca bizim hasta grubumuzun çoğunda stromal elastozis de tespit edilmiştir.

İnflamatuar Yanıt: İmmün sistemin onkogenezde, tümör progresyonunda ve tedaviye cevapta kritik rol aldığının doğrulanmasıyla immün infiltratın potansiyel prognostik ve belki de prediktif rolü daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır (44). Klasik sitotoksik bileşikler, radyoterapi ve hedefe yönelik ajanlar gibi bazı anti-

kanser ilaç tedavilerinin başarısı anti-kanser immün yanıtın aktivasyonuna bağlıdır (45).

Bizim hasta grubumuzda çeşitli derecelerde inflamatuar yanıt izlenmektedir. Şiddetli inflamatuar yanıt hastaların sadece %8,3'ünde gözlemlenmiştir. Bazı hastaların inflamatuar yanıt ve fibrozis oranları diğer hastalardan daha fazla olabilmektedir. Kemoterapinin hastalar üzerindeki etkileri hastalar arasında farklılıklar göstermektedir.

İnflamatuar yanıtla ilişkili kavramsal devrimlerle birlikte tümörü infiltre eden spesifik hücre popülasyon çokluğunun bir prognostik veya hatta prediktif biyo-belirleyici gibi risk sınıflaması için kullanılabilme olasılığı ilgi çekmektedir (44, 46).

Bir çalışmanın sonuçlarına göre meme kanserli hastalarda tümörün CD3 ve CD8 pozitif sitotoksik T lenfositlerle infiltrasyonu olumlu bir prognostik değer olarak yorumlanmaktadır. Bu değer, tümör derecesiyle pozitif ancak tanı yaşı, östrojen ve progesteron reseptör pozitiflikleriyle negatif korelasyon gösterir (47).

Tümör Stromasında Histiosit Miktarı: Histiositler dokulardaki makrofajlardır. Makofajlarca salınan sitokinler immün cevabın tipini belirlemektedir. "Klasik" olarak aktive edilen makrofajlar (M1) koruyucu T helper-1 yanıtlarını destekleyen İnterlökin-12 sekrete ederken, "alternatif" olarak aktive edilen makrofajlar (M2) toleransı destekleyen sitokinlerin salınımına yol açmaktadır (44, 48, 49). M2 spesifik belirleyici olan CD163 ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Meme kanserli hastalarda CD 163 boyanan hücrelerin artışı kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Makrofajların tümör adacıkları içinden çok tümör stromasında bulunmasının kritik rol oynadığı vurgulanmaktadır (44, 50).

Çalışma grubumuzdaki hastaların büyük bölümünde tümör yatağında hafif-orta miktarda histiosit dikkati çekmiştir.

Tümör Nekrozu: İnvaziv meme kanserinde nekroz prognostik bir faktördür. Orta derecede/belirgin santral tümör nekrozu relapssız sağkalımı düşürür, lenf düğümü pozitifliğinden bağımsız olarak hastalarda mortaliteyi arttırmaktadır (51).

Nekroz NeoKT nedeniyle de oluştuğundan, NeoKT sonrası cerrahi materyalde tümör nekrozu varlığı, patolojik tam yanıt olarak düşünülmüştür (52).

Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların %91,7'sinde tümör nekrozu izlenmemiş, %8,3 hastada tümör nekrozu tespit edilmiştir. Bir çalışmaya göre kemoterapiye dirençli meme kanserli hastalarda intratümöral nekroz oranı %20 iken bu oran kemoterapiye duyarlı hastalarda %10 olarak bulunmuştur. Tümör nekrozu kemoterapiye duyarlılıkla önemli oranda ilişkili bir faktör olarak görünmemektedir (53).

Tümörde Epitelial Atipi, Dev Hücreler, Pleomorfik Nükleus Ve Sitoplazmik Vakuolizasyon: Çalışma grubumuzdaki hastaların %19,4'ünde hiç epitelial atipi izlenmezken hastaların geri kalanında çeşitli derecelerde atipi tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmaya göre kemoterapi etkisiyle ortaya çıkan özelliklerden birisi tümöral hücrelerde nükleer atipi artışı izlenmesidir. Nükleer atipiye sıklıkla tümör hücrelerinin genişlemesi eşlik etmektedir. Kemoterapi sonrasında belirgin olarak daha kötü bir histolojik görünüm oluşur. Atipi artışı, anaplazi, pleomorfizm ve dev hücre oluşumu ortaya çıkmaktadır. Sonrasında paradoks olarak "skuamoid differansiasyon" izlenmektedir. Yaygın vakuolizasyon sıklıkla radyoterapi sonrası görülen bir değişikliktir. Kemoterapi sonrası bulgular içinde vakuolizasyon, minör bir bulgudur ancak fokal olarak bulunabilir (31). Bizim hastalarımızın %75'inde sitoplazmik vakuolizasyon izlenmiştir.

Mitoz: Çalışmamızda NeoKT sonrası mastektomi materyallerinde mitoz sayılmıştır. Değerlendirilen hastaların %72,2'sinde mitoz çok azalmış veya hiç izlenmemiştir. Bu sonuçlara göre NeoKT'nin hastaların büyük bölümünde tümör hücre çoğalmasını azalttığı veya durdurduğu yorumu çıkarılabilir.

DKIS: Çalışma grubumuzdaki incelenebilen hastaların %52,8'inde DKIS mevcut olup %44,4'ünde ise DKIS izlenmemiştir. DKIS izlenen olgularda insitu karsinom invaziv tümör alanları içinde veya komşuluğunda yer almaktadır. Hasta grubumuzdaki DKIS boyutları ölçülmemiştir. DKIS hücrelerinde de kemoterapinin morfolojik etkileri izlenebilmektedir.

Lenfovasküler ve Kan Damarı İnvazyonu: Hastaların %66,7'sinde lenf damarı invazyonu; %19,4'ünde ise kan damarı invazyonu tespit edilmiştir. Lenfovasküler invazyon varlığı, büyük tümör boyutu, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği kemoterapiye dirençli meme kanserleri ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur

(53).Yapılan bir çalışmaya göre NeoKT sonrası cerrahi materyalde lenfovasküler invazyon saptanması patolojik tam yanıtı öngörmede önemlidir (51).

Hormon Reseptör Yanıtları: Geniş prospektif çalışmalarda östrojen ve progesteron hormon reseptörleri negatif olan tümörlerde patolojik komplet yanıt oranları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu tümörlerin gerilemeleri de (regresyon) daha iyidir. Östrojen ve/veya progesteron reseptörleri pozitif tümörlerin koruyucu tedavilere cevabı negatiflere kıyasla daha düşük orandadır (29).

Bizim hasta grubumuzdaki çalışılabilen ER yanıtlarına bakıldığında sadece %30,6'sı negatif; %41,7'si pozitif reaksiyon vermiştir. PR'de ise bu oran çalışılabilen hastaların %38,7'sinde negatif; %61,3'ünde ise pozitif yanıt şeklindedir Yapılan çalışmalar ışığında hasta grubumuzun büyük kısmında NeoKT cevaplarının daha düşük çıkabileceği yorumu yapılabilir.

C-erbB-2 (HER-2) Yanıtı: Hastalarımızın %44,1'inde hiç boyanma izlenmemiş; %32,4'ünde ise skor 3 olarak derecelendirilen boyanma paterni izlenmiştir.

C-erbB-2 pozitifliği hastalıksız sağ kalım ile metastazsız ve genel sağ kalım için olumsuz sonuçların göstergesidir (37). C-erbB-2 (HER-2) kromozom 17q21'de yer alan 185 kD'luk, tirozin kinaz aktiviteli bir transmembran proteini kodlayan gendir. C-erbB-2 aşırı salınımı kötü bir prognostik parametre olarak kabul edilmektedir. Ayrıca metotreksat bazlı kemoterapiye ve tamoksifene direnci, doksorubisin bazlı kemoterapiye ise olumlu cevabı belirlemektedir (54, 55).

HER-2 (C-erbB-2) değerlendirme yöntemleri :

1.Yöntem IHK'dır: Bu yöntem hücre yüzeyindeki proteinleri tespit eder. Skorlama ile sonuç verilir. Bu skorlamaya göre, 0 veya 1+ olması negatif, 2+ veya 3+ olması pozitif olarak değerlendirilir.

Skor 0:Hiç boyanma yok;

Skor 1:Boyanma paterni tümöral hücre zarlarını çevrelemeyen, varlığı zor saptanan, tam membranöz olmayan boyamalar veya hücrelerin %10'dan azında tüm hücre zarını çevreleyen zayıf boyanma olmasıdır.

Skor 2:Boyanma paterni tümöral hücrelerin en az %10'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen ancak orta şiddette boyanma varlığı ya da %30'undan az ancak kuvvetli membranöz boyanma varlığıdır.

Skor 3: Boyanma paterni immunohistokimyasal yöntemle invaziv karsinom hücrelerinin en az %30'unda tüm sitoplazmik membranı çevreleyen uniform tarzda kuvvetli immün boyanma olmasıdır (32).

2.Yöntem Fluorescence in situ hybridization (FISH)'dir: Bu yöntem HER-2 gen kopyalarının adedini belirler. Normal hücrede iki kopya vardır. İkiden fazla olması pozitif (amplifiye) olarak kabul edilir.

Çalışmamızda HER-2 (C-erb B2) skorlamasında yukarıdaki ASCO/CAP 2007 kriterleri esas alınmıştır. Ancak 2013 yılında ASCO/CAP 2013 HER-2 değerlendirme klavuzu önerileri yayınlanmıştır. Bu kriterlere göre IHK'sal skorlamadaki değişiklikler Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26: ASCO/CAP 2013'e göre HER-2'nin IHK'sal skorlama kriterlerindeki değişiklikler

Konu	2007 yılı skorlama önerileri	2013 yılı skorlama önerileri
HER-2 değerlendirilmesinde uygun algoritma	HER-2 pozitifliği IHK'sal olarak 3+: (Tümör hücrelerinin en az %30'unda tüm sitoplazmik membranı çevreleyen uniform tarzda kuvvetli immün boyanma)	HER-2 testinin IHK'sal olarak 3+ şeklinde raporlanması için halkasal tarzda tam/bütün ve yoğun sitoplazmik membran boyanması gerekmektedir.
	HER2'nin belirsiz/şüpheli boyanması IHK'sal olarak 2+ şeklinde tanımlanırdı	IHK'sal 2+'liği: Sitoplazmik membranı tam çevrelemeyen, ve veya en az %10 tümör hücresinde zayıf/orta yoğunlukta boyanma veya %10 ve daha az hücrede membranında halkasal tarzda tam olarak kuvvetli boyanma olmasıdır.

	HER-2 IHK'sal olarak 0: Boyanma yok 1+:Tümör hücrelerinde tümöral hücre zarlarını çevrelemeyen, varlığı zor saptanan, tam membranöz olmayan boyamalar veya hücrelerin %10'dan azında tüm hücre zarını çevreleyen zayıf boyanma olması	HER-2 IHK'sal olarak 0: Boyanma olmaması veya tam olmayan ve %10 ve daha az tümör hücresinde soluk/zor seçilebilen boyanma olması. 1+: Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında soluk/zor seçilebilen ve tam olmayan sitoplazmik membran boyanması.

Not: HER 2 testinin sonucu IHK'sal olarak 2+ olduğunda sonucun belirsiz/şüpheli olduğu belirtilmelidir. Aynı materyalden alternatif bir test uygulanması veya uygunsa yeni bir materyalde aynı ya da alternatif testin yapılması istenmelidir (56).

Çoğu çalışmada HER-2 geni patolojik tam yanıtı göstermede güçlü bir marker olarak ele alınsa da bazı çalışmalar bunun aksini savunmaktadır (57-59).

Bizim hasta grubumuzdaki çoğu hastada c-erbB-2 pozitif olarak yorumlanmıştır ve NeoKT için olumsuz bir parametre olarak değerlendirilebilir.

Yapılan çalışmalarda HER-2 pozitif hastaların neoadjuvan tedavilerine trastuzumab eklenmesi patolojik komplet yanıt oranını anlamlı derecede arttırmıştır. Trastuzumab olmaksızın kemoterapi verilen hastalarda %26 tam yanıt elde edilirken, Trastuzumab'ın eklendiği kemoterapi rejimiyle %65,2 gibi önemli oranlarda patolojik tam yanıt elde edilmiştir (60).

Aksiller Lenf Nodu Tutulumu ve En Büyük Metastatik Lenf Nodunun Boyutu: Çalışma grubumuzdaki hastaların metastatik lenf nodlarından en büyükleri ölçülmüştür. Kemoterapiye cevabı belirlemede önemli diğer bir parametre de aksiller metastatik lenf nodu sayısıdır (61). Hastaların %23,5'inde hiç metastatik lenf nodu izlenmezken diğer hastalarda çeşitli sayılarda metastatik lenf nodları bulunmaktadır. Hastaların %8,8'inde en büyük metastatik lenf nodu boyutu 20mm olarak ölçülmüştür. NeoKT çoğu meme tümörünün boyutunu küçültür ve pozitif lenf nod insidansını da düşürür (62).

Lenf Nodunda Fibrozis, Nekroz ve Kalsifikasyon: Lenf nodunda fibrozis, nekroz, kalsifikasyon ve parenkimal histiositler NeoKT'nin lenf nodlarına etkileri olarak kabul edilmektedir (63). Lenf nod metastazlarında fibröz stromal cevap genel sağkalım için olmasa da hastalıksız sağkalım için önemlidir. Patolojik olarak tespit edilen lenf nod metastazlarının sayısı ve insidansı cerrahi sonrasına kıyasla cerrahi öncesi tedavi uygulanan hastalarda daha düşüktür (41).

Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların büyük çoğunluğunda (%91,4) çeşitli derecelerde fibrozis izlenmiş olup sadece küçük bir kısmının (%8,6) lenf nodunda fibrozis izlenmemiştir. Lenf nodunda kalsifikasyon da değerlendirilmiş ve hastaların %85,7'sinde lenf nodlarında kalsifikasyon tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların %82,9'unda lenf nodunda nekroz izlenmezken %17,1'inde izlenmiştir.

Yanıtı etkileyen diğer bir faktör de kullanılan kemoterapötik ajandır. Çalışma grubumuzda çeşitli tümör tiplerine ve hormon reseptör durumlarına bağlı olarak kullanılan tedavi rejimleri de farklılık göstermektedir. NeoKT için ayrı ayrı her hastaya uygulanmış kemoterapi rejimleri kayıtlarımızda bulunmamaktadır. Ancak hastalara 1987-2010 yılları arasında tümörlerine uygun neoadjuvan tedaviler uygulanmıştır.

Tüm bunlarla beraber, bir hastanın NeoKT'ye cevap verip vermeyeceği tam olarak öngörülemez. Çünkü tedaviye başlamadan tümörlerin ilaçlara duyarlılığı genellikle bilinmemektedir. NeoKT, LİEMK'de in vivo tümör yanıtını, dolayısıyla uygun tedaviyi belirlemede en iyi fırsatı sağlar. Klinik yanıt, bazı çalışmalarda Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterlerine (RECIST) göre değerlendirilmiştir (64, 65). Ancak çalışmamızdaki hastaların surveyleri bilinmediğinden bu kriterler bizim hasta grubumuzda uygulanamamıştır.

Neoadjuvan Kemoterapiye Yanıtın Değerlendirilmesi: International Union Against Cancer (UICC) kriterlerine göre kemoterapiye tam yanıt primer tümörün tamamen ortadan kalkması; kısmi yanıt, tümör azalmasının %50 olması; stabil hastalık, tümördeki azalmanın %50'den az olması veya tümör boyutunda %25'ten az bir artış olması; ilerleyen hastalık tümör boyutunda %25'lik bir artış olması anlamlarına gelmektedir(66).

Prediktif faktör belirleyicilerinin büyük kısmı pahalıdır ve tahlil etmek zordur. Çok sayıda prediktif faktörü aynı anda incelemek için de 36 hasta yeterli değildir. Hassas, spesifik ve pratik bir prediktif faktör geliştirebilmek için çok daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu da geniş, çok merkezli klinik çalışmalarla mümkündür. Çünkü küçük hasta gruplarıyla yapılan çalışmalar yetersiz kalmaktadır. NeoKT'ye yanıtın tahmini sorusunun cevabı belki de meme kanserinin genomik profilinde yatmaktadır(64).

NeoKT'ye cevap oranları yüksek olsa da bazı hastalar NeoKT'den fayda görmez. Cevapsız hastaların erken fark edilmesiyle, bu hastalara alternatif tedaviler planlanmalıdır. Bu nedenle klinik ve patolojik yanıtı daha erkenden belirleyebilecek biyolojik markerların klinik önemi bulunmaktadır.

6. KAYNAKLAR:

1. Harris JR. Diseases of the Breast: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

2. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993. CA Cancer J Clin. 1993 Jan-Feb;43(1):7-26.

3. Güler N, Karabulut B, Koçdor MA, Kaya H, Esen G, Özaslan C, et al. 2010 İstanbul Meme Kanseri Konsensus Toplantısı Toplantı Raporları. The Journal of Breast Health 2011. 2010;7 No:2(Lokal İleri Meme Kanseri).

4. Özgüroğlu M. Lokal ileri Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Yaklaşımı. Meme Kanseri Sempozyum Dizisi. 2006;54:111-4.

5. Sadetzki S, Oberman B, Zipple D, Kaufman B, Rizel S, Novikov I, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2005 Jun;12(6):480-7.

6. Asoglu O, Muslumanoglu M, Igci A, Ozmen V, Karanlik H, Ayalp K, et al. Breast conserving surgery after primary chemotherapy in locally advanced breast cancer. Acta Chir Belg. 2005 Feb;105(1):62-8.

7. Bergh J, Jonsson PE, Glimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. Acta Oncol. 2001;40(2-3):253-81.

8. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DN, Jr., Bader J, Wesley MN, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. Cancer Res. 1987 Jul 15;47(14):3889-94.

9. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, Montague ED, Buzdar AU, Yap HY, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. Cancer. 1983 Mar 1;51(5):763-8.

10. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. Br J Cancer. 1996 Dec;74(11):1796-800.

11. Sjogren S, Inganas M, Lindgren A, Holmberg L, Bergh J. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. J Clin Oncol. 1998 Feb;16(2):462-9.

12. Leal CB, Schmitt FC, Bento MJ, Maia NC, Lopes CS. Ductal carcinoma in situ of the breast. Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p53, and c-erbB-2 protein. Cancer. 1995 Apr 15;75(8):2123-31.

13. Albonico G, Querzoli P, Ferretti S, Magri E, Nenci I. Biophenotypes of breast carcinoma in situ defined by image analysis of biological parameters. Pathol Res Pract. 1996 Feb;192(2):117-23.

14. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman P. The Consensus Conference on the Treatment of in situ Ductal Carcinoma of the Breast, 22-25 April 1999. Breast. 2000 Aug;9(4):177-86.

15. Osborne MP, editor. Diseases of the breast. Lippincott-Raven1996.

16. JS S. Cancer of the breast. 4th ed. London: London: Saunders Co,; 1995.

17. MH R, editor. Histology. A text and atlas. Williams and Wilkins: Williams and Wilkins; 1989.

18. Haagensen CD, editor. Diseases of the breast. 3 ed: London: Saunders Co; 1986.

19. Romrell LI, editor. The breast-Comprehensive management of benign and malignant diseases. 2 ed: London: Saunders Co; 1998.

20. Kuhns JGA, D.M., editor. Cancer of the breast. 4th ed: London: Saunders Co; 1995.

21. Yalav O. Erken Evre Meme Kanserli Hastalarda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Yeri [Uzmanlık tezi]. Adana: Çukurova Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı; 2009.

22. Somunoğlu S. Meme Kanseri Belirtileri ve Erken Tanıda Kullanılan Tarama Yöntemleri. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi. 2009;4(10).

23. Kariya S, Ogawa Y, Nishioka A, Moriki T, Ohnishi T, Ito S, et al. Relationship between hormonal receptors, HER-2, p53 protein, Bcl-2, and MIB-1 status and the antitumor

effects of neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in invasive breast cancer patients. Radiat Med. 2005 May;23(3):189-94.

24. de Bono JS, Rowinsky EK. The ErbB receptor family: a therapeutic target for cancer. Trends Mol Med. 2002;8(4 Suppl):S19-26.

25. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001 Feb;2(2):127-37.

26. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK. AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu. 7th ed. Parlak CB, N., editor: Nobel Tıp Kitabevi; 2012.

27. Escobar PF, Patrick RJ, Rybicki LA, Weng DE, Crowe JP. The 2003 revised TNM staging system for breast cancer: results of stage re-classification on survival and future comparisons among stage groups. Ann Surg Oncol. 2007 Jan;14(1):143-7.

28. Fisher B, Saffer E, Rudock C, Coyle J, Gunduz N. Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production and response to a serum growth-stimulating factor in mice. Cancer Res. 1989 Apr 15;49(8):2002-4.

29. Tewari M, Krishnamurthy A, Shukla HS. Predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Surg Oncol. 2008 Dec;17(4):301-11.

30. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. Arch Pathol Lab Med. 2009 Apr;133(4):633-42.

31. Moll UM, Chumas J. Morphologic effects of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. Pathol Res Pract. 1997;193(3):187-96.

32. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med. 2007;131(1):18-43.

33. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol. 2006 Apr 20;24(12):1940-9.

34. Tao Y, Klause A, Vickers A, Bae K, Ellis M. Clinical and biomarker endpoint analysis in neoadjuvant endocrine therapy trials. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 May;95(1-5):91-5.

35. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005 Feb 2;97(3):188-94.

36. Carey LA, Metzger R, Dees EC, Collichio F, Sartor CI, Ollila DW, et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. J Natl Cancer Inst. 2005 Aug 3;97(15):1137-42.

37. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). Ann Oncol. 1999 Jan;10(1):47-52.

38. Kaufmann P, Dauphine CE, Vargas MP, Burla ML, Isaac NM, Gonzalez KD, et al. Success of neoadjuvant chemotherapy in conversion of mastectomy to breast conservation surgery. Am Surg. 2006 Oct;72(10):935-8.

39. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol. 2003 Nov 15;21(22):4165-74.

40. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol. 2002 Mar 15;20(6):1456-66.

41. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. Cancer. 2002 Aug 15;95(4):681-95.

42. Sharkey FE, Addington SL, Fowler LJ, Page CP, Cruz AB. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma. Mod Pathol. 1996 Sep;9(9):893-900.

43. Tse GM, Chaiwun B, Wong KT, Yeung DK, Pang AL, Tang AP, et al. Magnetic resonance imaging of breast lesions--a pathologic correlation. Breast Cancer Res Treat. 2007 May;103(1):1-10.

44. Senovilla L, Vacchelli E, Galon J, Adjemian S, Eggermont A, Fridman WH, et al. Trial watch: Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer. Oncoimmunology. 2012 Nov 1;1(8):1323-43.

45. Galluzzi L, Senovilla L, Zitvogel L, Kroemer G. The secret ally: immunostimulation by anticancer drugs. Nat Rev Drug Discov. 2012 Mar;11(3):215-33.

46. Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer. 2012 Apr;12(4):298-306.

47. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee AH, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. J Clin Oncol. 2011 May 20;29(15):1949-55.

48. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat Rev Immunol. 2008 Dec;8(12):958-69.

49. Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. Annu Rev Immunol. 2009;27:451-83.

50. Medrek C, Ponten F, Jirstrom K, Leandersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients. BMC Cancer. 2012;12:306.

51. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. Cancer. 1993 Apr 15;71(8):2507-14.

52. Kurosumi M, Akashi-Tanaka S, Akiyama F, Komoike Y, Mukai H, Nakamura S, et al. Histopathological criteria for assessment of therapeutic response in breast cancer (2007 version). Breast Cancer. 2008;15(1):5-7.

53. Uematsu T, Kasami M, Watanabe J, Takahashi K, Yamasaki S, Tanaka K, et al. Is lymphovascular invasion degree one of the important factors to predict neoadjuvant chemotherapy efficacy in breast cancer? Breast Cancer. 2011 Oct;18(4):309-13.

54. Paik S BJ, Park J, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D ErbB2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node positive, hormone reeptornegative breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1998(90):1361-70.

55. GM. C. Should select of adjuvant chemotherapy for patients with breast cancer be based on erb-B2 status? J Natl Cancer Inst. 1998(90):1320-1.

56. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. Arch Pathol Lab Med. 2013 Oct 7.

57. Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. Br J Cancer. 2003 Feb 10;88(3):406-12.

58. Rody A, Karn T, Solbach C, Gaetje R, Munnes M, Kissler S, et al. The erbB2+ cluster of the intrinsic gene set predicts tumor response of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide within the GEPARTRIO trial. Breast. 2007 Jun;16(3):235-40.

59. von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kummel S, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled

analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. Breast Cancer Res Treat. 2011 Jan;125(1):145-56.

60. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3676-85.

61. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol. 2008 Feb 10;26(5):814-9.

62. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol. 1997 Jul;15(7):2483-93.

63. Brown AS, Hunt KK, Shen J, Huo L, Babiera GV, Ross MI, et al. Histologic changes associated with false-negative sentinel lymph nodes after preoperative chemotherapy in patients with confirmed lymph node-positive breast cancer before treatment. Cancer. 2010 Jun 15;116(12):2878-83.

64. Tewari M, Pradhan S, Singh U, Singh TB, Shukla HS. Assessment of predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Asian J Surg. 2010 Oct;33(4):157-67.

65. Hayward JL, Carbone PP, Heusen JC, Kumaoka S, Segaloff A, Rubens RD. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. Br J Cancer. 1977 Mar;35(3):292-8.

66. Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier JF, Borel C, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as

predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. Eur J Cancer. 2004 Jan;40(2):205-11.

7. ÖZGEÇMİŞ

20.01.1977'de İstanbul doğdum.

İlkokul eğitimimi İskenderun Demir Çelik İlkokulu'nda; ortaokul ve lise eğitimimi İskenderun İstiklal Makzume Anadolu Lisesi'nde; üniversiteyi Trabzon'da Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladım.

2004-2007 yılları arasında Trabzon'da Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak görev yaptım.

2008 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak göreve başladım. Halen bu bölümde çalışmaya devam etmekteyim.