T.C.SAĞLIK BİLİMLERİÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALMIŞ MEME KANSERLİ HASTALARDA METASTATİK LENF NODU ORANININ KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Eda GÜNER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

T.C.SAĞLIK BİLİMLERİÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALMIŞ MEME KANSERLİ HASTALARDA METASTATİK LENF NODU ORANININ KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Eda GÜNER

TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Kaptan GÜLBEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince bilgisi ve deneyimleri ile bize yol gösteren, her zaman destekleyen ve akademik yaşamımda örnek teşkil eden klinik eğitim sorumlusu Prof. Dr. Aybala YILDIZ' a sonsuz minnetlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında tez danışmanım olarak görev alan Prof. Dr. Kaptan GÜLBEN' e ve klinik idari sorumlumuz Prof. Dr. Soykan DİNÇ' e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim ve cerrahi eğitimime katkı sağlayan Prof. Dr. Cihangir ÖZASLAN' a sonsuz minnetlerimi sunarım.

İhtisasa başladığım ilk günden uzmanlığıma kadar eğitimimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, cerrahi sanatını öğrenmemde katkılarını gördüğüm ve birlikte çalışmaktan son derece keyif aldığım hocalarım Op. Dr. Niyazi KARAMAN, Op. Dr. Hakan BULAK, Op. Dr. Ergün YÜKSEL' e minnetlerimi sunarım.Eğitimim sürecinde üzerimde emeği geçen; değerli hocalarıma, değerli uzman abi ve ablalarıma teşekkür ederim.

Eğitim sürecinde çalışma fırsatı yakaladığım ve cerrahi sanatını öğrenmemde katkılarını gördüğüm sayın hocalarım Prof. Dr. Lütfi DOĞAN ve Doç. Dr. Bülent AKSEL' e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık hayatım boyunca kliniğin yükünü birlikte taşıdığımız her daim yanımda olan başta Seda KARAÇAM ve Çetin Bilge Kağan TÜMER olmak üzere tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim. Kendilerinden çok şey öğrendiğim ve desteklerini gördüğüm sevgili kıdemlilerim Onur Can GÜLER, Mahmut Onur KÜLTÜROĞLU, Serdar SARIDEMİR, Firuze İlayda DOĞANÇAYIR, Seyit Ali Murat ÇEKİL, Veysel Cem ÖZCAN ve Furkan SAĞDIÇ'a teşekkürler ederim.

Bu süre içerisinde yardımlarını devamlı hissettiğim servis, yoğun bakım, ameliyathane hemşirelerimize ve personeline teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan annem Hülya GÜNER, babam Hasan GÜNER ve kardeşim Ece GÜNER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR LİSTESİ iv
ŞEKİL LİSTESİ v
ÖZET vi
SUMMARY viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ 2
2.2. MEME KANSERİNDE TANI 2
2.3. MEME KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI 2
2.3.1. İn Situ Karsinomlar 2
2.3.2. İnvaziv Karsinomlar 3
2.4. MEME KANSERİNDE EVRELEME 3
2.5. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER 8
2.6. NEOADJUVAN TEDAVİ 10
2.7. ADJUVAN TEDAVİ 11
2.8. RADYOTERAPİ 11
2.9. METASTATİK LENF NODU ORANI 11
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 13
3.1. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ 13
3.2. TIPTA UZMANLIK ETİK KURULU (TUEK) ONAYI 13

3.3. HASTALARIN SEÇİMİ 13
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 16
4. BULGULAR 17
5. TARTIŞMA 26
6. SONUÇ 31
7. KAYNAKLAR 32
8. ÖZGEÇMİŞ 41
9. EKLER 43

KISALTMALAR

AC : Doksorubisin, Siklofosfamid

AJCC : American Joint Committee on Cancer

BT : Bilgisayarlı Tomografi

DCIS : Duktal Karsinoma in Situ

ER : Östrojen Reseptörü

HER-2 : Human Epidermal Growth Faktör

İTH : İzole Tümör Hücresi

İDK : İnvaziv Duktal Karsinom

İLK : İnvaziv Lobüler Karsinom

LCIS : Lobüler Karsinoma in Situ

LVİ : Lenfovasküler İnvazyon

MKC : Meme Koruyucu Cerrahi

mLNO : Metastatik Lenf Nodu Oranı

MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAK : Neoadjuvan Kemoterapi

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

PET-CT : Pozitron Emisyon Tomografisi

PLVI : Peritümöral Lenfovasküler İnvazyon

PR : Progesteron Reseptörü

ROLL : Radionuclide- Guided Occult Lesion Localisation

RT : Radyoterapi

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

USG : Ultrasonografi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: TNM sınıflamasının T evresi 4
Tablo 2: TNM sınıflamasının N klinik sınıflama 5
Tablo 3: TNMsınıflamasıNpatolojiksınıflama 6
Tablo 4: TNM sınıflamasının M evresi 7
Tablo 5: TNMsınıflamasınagörememekanserindeevreleme 7
Tablo 6: Meme kanserinde moleküler alttipler 14
Tablo 7: Hastaların klinik ve patolojik özellikleri (n=161) 17
Tablo 8: mLNO'ya göre hastaların tek değişkenli analizle karşılaştırılması 21
Tablo 9: Genel sağ kalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi 22
Tablo 10: Genel sağ kalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi 23
Tablo 11: Hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi 23
Tablo 12: Hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi 24

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: mLNO'ya göre hastalıksız sağ kalım eğrisi.....25

ÖZET

Amaç: Bu çalışma retrospektif olarak planlanmış olup, çalışmada neoadjuvan kemoterapi almış lokal ileri meme kanserli hastaların metastatik lenf nodu oranının, klinikopatolojik faktörler ve prognoz ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır ve bu çalışmanın sonuçlarının tedaviyi daha iyi planlamak konusunda literatüre katkı sunulabileceği düşünülmüştür.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya; tanı anında uzak metastazı olmayan, klinik olarak aksillası pozitif olup neoadjuvan kemoterapi (NAK) sonrası meme koruyucu cerrahi veya mastektomi ile aksiller disseksiyon yapılan, definitif patoloji raporunda aksiller lenf nodu metastazı olan (mikro veya makro metastaz) meme kanserli hastalar dahil edildi. Aksiller patolojik tam yanıt olan hastalar, dosya kayıtları eksik olan ve takiplerine gelmeyen hastalar çalışmaya alınmadı.Metastatik lenf nodu oranı (mLNO), aksiller spesmendeki metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan toplam lenf nodu sayısına bölünmesi ile elde edildi. Bizim çalışmamızda mLNO'nun ortanca değeri 0,27 olduğu için kategorizasyon 0,30 ve altı, 0,30 üstü olarak yapıldı.Aksiller metastatik lenf nodu oranının prognoz ve diğer klinikopatolojik faktörlerle (tanı anındaki yaş, menopoz durumu, tümör boyutu, tümör histolojisi, histolojik grade, cerrahi tipi, TNM evresi, ER, PR, HER2 durumu, tümör alttipi, lenfovasküler invazyonolan ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.VerilerStatistical Package for the Social Sciences 22.0® for Windows (SPSSInc., Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Sayısal veriler ortanca ve aralık olarak verildi.Kategorik değişkenler için tek değişkenli analizde ki-kare testi kullanıldı, çok değişkenli analiz ise logistic regression testi ile yapıldı. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile elde edildi, sağkalım farkları log-rank testi ile hesaplandı. Sağkalımı etkileyen faktörler tek ve çok değişkenli Cox regression modeli ile analiz edildi. Sonuçlar % 95 güvenlik aralığında (CI) değerlendirildi, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Tek değişkenli analizde, NAK sonrası memede rezidü tümör varlığı (p=0,028), yT evresi (p=0,033), yevre (p=0,033), grade (p=0,001) vemLNO (p= 0,016) ile hastalıksız sağ kalım arasında anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur.

Çok değişkenli analiz yapıldığında ise memede rezidü tümör (RO:3,1, %95 GA: 1,4-7,1, p=0,005), moleküler alt tip (RO: 2,8, %95 GA: 1,5-5,8, p=0,021), grade (RO:2,3, %95 GA: 1,3-3,9, p=0,002) ve mLNO'nun (RO:1,7, %95 GA:1,01-2,8 p=0,038) hastalıksız sağ kalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler olduğu bulunmuştur. Genel sağ kalımı etkileyen faktörler tek değişkenli analizde incelendiğinde, moleküler alt tip ile grade'in istatistiksel olarak genel sağ kalımı etkilediği belirlendi (p= 0,002). Çok değişkenli analizde ise aynı şekilde moleküler alt tip (RO: 1,3, %95 GA:1,01-1,8, p=0,013) ve grade'in (RO:2,6, %95 GA: 0,2-0,7, p=0,007) genel sağ kalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı.

Sonuç: mLNO, prognozu göstermede birçok çalışmada pN'e üstün bulunmuştur. Özellikle NAK hastalarda tedavi sonrası diseke edilen lenf nodu sayısı azalmakta ve evreleme iyi yapılamamaktadır. Bu durumda mLNO daha da önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda da mLNO'nun hastalıksız sağ kalımı göstermede anlamlı bir risk faktörü olduğu bulundu, pN ile hastalıksız sağ kalım arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. mLNO ve pN ile genel sağ kalımla anlamlı bir ilişkisi bulunamadı.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, lenf nodu oranı, neoadjuvan meme kanseri

SUMMARY

Aim: This study was planned retrospectively and it was aimed to investigate the relationship between metastatic lymph node ratio, clinicopathological factors and prognosis in patients with locally advanced breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy, and it was thought that the results of this study could contribute to the literature in planning the treatment better.

Material-Method: Patients with breast cancer who did not have distant metastases at the time of diagnosis, had clinically positive axillae, underwent axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy (NAC), breast-conserving surgery or mastectomy, and had axillary lymph node metastasis (micro or macro metastasis) in the definitive pathology report were includedin this study. Patients with axillary pathological complete response, patients with missing file records and those who did not come for follow-up were excluded from the study. Metastatic lymph node ratio (mLNR) was obtained by dividing the number of metastatic lymph nodes in the axillary specimen by the total number of lymph nodes removed. In our study, since the median value of mLNR was 0.27, categorization was made as 0.30 and below, and above 0.30.

The relationship of axillary metastatic lymph node ratio with prognosis and other clinicopathological factors (age at diagnosis, menopausal status, tumor size, tumor histology, histological grade, surgery type, TNM stage, ER, PR, HER2 status, tumor subtype, lymphovascular invasion was evaluated statistically. Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences 22.0® for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Numerical data were given as median and range. Chi-square test was used in univariate analysis for categorical variables, and logistic regression test was used in multivariate analysis. Survival curves were obtained by Kaplan-Meier method, survival differences were calculated by log-rank test. Factors affecting survival were analyzed with the univariate and multivariate Cox regression model. The results were evaluated at 95% confidence interval (CI), statistical significance level was accepted as $p<0.05$.

Results: In univariate analysis, a significant difference was found between the presence of residual breast tumor after NAC (p=0.028), yT stage (p=0.033), stage (p=0.033), grade (p=0.001), and mLNR (p= 0.016). When multivariate analysis is performed, residual tumor (RR:3.1, 95% CI: 1.4-7.1, p=0.005), molecular subtype (RR: 2.8, 95% CI: 1.5-5.8, p= 0.021), grade (RO:2.3, 95% CI: 1.3-3.9, p=0.002), and mLNO (RO:1.7, 95% CI: 1.01-2.8 p =0.038) independent prognostic factors affecting disease-free survival was found. When the factors affecting overall survival were examined in univariate analysis, it was determined that molecular subtype and grade affected overall survival statistically (p= 0.002). Similarly, in multivariate analysis, molecular subtype (RO: 1.3, 95% CI: 1.01-1.8, p=0.013) and grade (RO:2.6, 95% CI: 0.2) -0.7, p=0.007) were found to be independent risk factors affecting overall survival.

Conclusion: mLNO has been found to be superior to pN in many studies in demonstrating prognosis. Especially in NAC patients, the number of dissected lymph nodes decreases after treatment and staging cannot be done well. In this case, the mLNO becomes even more important. In our study, mLNO was also found to be a significant risk factor in demonstrating disease-free survival, and no significant relationship was found between pN and disease-free survival. No significant relationship was found between mLNO and pN and overall survival.

Keywords: Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, lymph node ratio, neoadjuvant breast cancer

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser olmakla birlikte kanser bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir (1, 2). Meme kanserinde lenf nodu tutulumu önemli bir prognostik göstergedir (3).Metastatik aksiller lenf nodu sayısı meme kanseri TNM evrelemesinde kullanılan önemli bir parametredir (4).

Lokal ileri meme kanseri, triple negatif (TN) ve HER2 pozitif meme kanserinde neoadjuvan tedavi önerilmektedir (5, 6).Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi tümörün küçülmesini ve aksillanın negatifleşmesini sağlar (7-9).Neoadjuvan tedavi sonrası aksiller lenf nodlarının histolojisi değişmektedir. Lenfatik akım; nekroz, fibrozis ve apoptoz nedeniyle bozulmaktadır (10, 11). Metastatik lenf nodu oranı,metastatik lenf nodu sayısının toplam diseke edilen lenf nodu sayısına bölünmesiyle lenf nodu oranı hesaplanır.Bu nedenle aksiller lenf nodu oranının daha iyi bir evreleme olacağını bildiren çalışmalar mevcuttur (12-15). Lenf nodu oranı birçok kanserde önemli bir prognostik değere sahiptir (16-23).

Yapılan çalışmalarda lenf nodu oranı sınıflaması ile ilgili net bir fikir birliği yoktur.

Bu çalışmada retrospektif olarak planlanmış olup, neoadjuvan kemoterapi (NAK) almış lokal ileri meme kanserli hastalarda, metastatik lenf nodu oranının, klinikopatolojik faktörler ve prognoz ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır ve tedaviyi daha iyi planlamak konusunda literatüre katkı sunulabileceği düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir (%24,5) ve dünyada insidansı en yüksek kanserdir (1,2).Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir(1). Türkiye'de meme kanseri görülme oranı 47,7/100.000'dir (24).

2.2. MEME KANSERİNDE TANI

Tanıdaanamnez ve fizik muayene önemlidir. Mammografi ve meme ultrasonografisi ilk başvurulacak görüntüleme yöntemleridir. Gerekli olgularda manyetik rezonans görüntüleme de istenebilir. Laboratuvar testlerinde tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, biyokimya ve böbrek fonksiyon testleri istenir. Histopatolojik tanı için kalın iğne biyopsisi (tru cut,kor biyopsi) standart yöntemdir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, açık biyopsiler (insizyonel veya eksizyonel), tel lokalizasyon eşliğinde biyopsi, vakum yardımlı biyopsi, ROLL (radionuclide- guided occult lesion localisation) diğer biyopsi yöntemleridir. Lokal ileri meme kanserinde ve klinik şüphe varlığında bilgisayarlı tomografi ve kemik sintigrafisi, metastaz şüphesi olduğunda PET-CT istenebilir.

2.3. MEME KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2019 yılında yayınladığı 5. baskıya göre meme kanserinin histopatolojik sınıflaması aşağıdaki gibidir (25).

2.3.1. İn Situ Karsinomlar

Tümör hücreleri bazal membranı aşmamıştır. Memenin duktal ve lobüler hücelerinin malign proliferasyonudur. İki grupta incelenir.

DCIS: İnvaziv kanser gelişme riski 5 kat artmıştır. Kanser gelişimine kadar geçen süre 5-10 yıldır. Eş zamanlı invaziv kanser görülme oranı %2-40'tır. Aksiller metastaz oranı %1-2'dir (26).

İn situ nodüler neoplazmlar:Papiller DCIS, enkapsüle papiller karsinom, solid papiller karsinoma in situ bu grupta yer alır.

2.3.2. İnvaziv Karsinomlar

İnvaziv duktal karsinom: En sık görülen meme kanseri tipidir. İnvaziv karsinomların %40-70'ini oluşturur (27).

Mikroinvaziv karsinom: Meme kanserlerinin %0,5'ini oluştururlar.

İnvaziv lobüler karsinom: Meme kanserlerinin %5-10'unu oluşturur.Sıklıkla bilateral, multisentrik ve multifokal olarak izlenir.

Tübüler karsinom: Prognozu çok iyi seyreder.

Kribriform karsinom

Müsinöz karsinom: Meme kanserlerinin %2-4'ünü oluşturur. İleri yaşta görülür ve yavaş ilerler.

Müsinöz kistadenokarsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom: En kötü prognoza sahip tümörlerden biridir (28, 29).

İnvaziv papiller karsinom: Meme kanserlerinin %1,5-2,5'ini oluşturur.Meme başında kanlı ya da seröz akıntı ile ortaya çıkabilir.

Apokrin differansasiyon gösteren karsinom

Metaplastik karsinom

Nöroendokrin tümör

Nöroendokrin karsinom

Sekretuar karsinom

2.4. MEME KANSERİNDE EVRELEME

Meme kanseri evrelemesinde TNM evrelemesi kullanılmaktadır. T tümör boyutu, N aksiller lenf noduna yayılım ve M uzak organ tutulumunu göstermektedir. Tümör evresi önemli bir prognostik göstergedir.

Tablo-1’ de meme kanserinin T sınıflaması gösterilmiştir(4).

Tablo 1: TNM sınıflamasının T evresi

TX	Primer tümör saptanamamaktadır
T0	Primer tümör yok
Tis (DCIS)*	Duktal karsinoma in situ Meme başının kitlesiz Paget hastalığı
Tis (Paget)	Paget hastalığına bağlı meme parankimindeki karsinomlar, parankimal hastalığın boyutuna ve özelliklerine göre kategorize edilir
T1	Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az
T1mic	En büyük boyutu 0,1 cm veya daha az olan mikroinvazyon
T1a	En büyük boyutu 0,1 cm’den büyük olan ancak 0,5cm yi geçmeyen tümör
T1b	En büyük boyutu 0,5 cm’den büyük olan ancak 1 cm’yi geçmeyen tümör
T1c	En büyük boyutu 1 cm’den büyük olan ancak 2 cm’yi geçmeyen tümör
T2	En büyük boyutu 2 cm’den büyük olan ancak 5 cm’yi geçmeyen tümör
T3	En büyük boyutu 5 cm’den büyük olan tümör
T4	Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
T4b	Meme cildinde ödem (peau d’orange da dahil) veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri
T4c	T4a ve T4b birlikte
T4d	Enflamatuar karsinom

*Lobüler karsinoma in situ (LCIS) iyi benign bir oluşumdur ve AJCC Kanser Evreleme El Kitabı, 8. Baskıda TNM evrelemesinden çıkarılmıştır.

Tablo-2 ve Tablo-3'te meme kanserinin N sınıflaması gösterilmiştir(4).

Tablo 2: TNM sınıflamasının N klinik sınıflama

cNX	Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır (örn.daha önce eksize edilmiş)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)
cN1mi	Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2-2.0 mm arası)
cN2	Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz ya da klinik olarak aksiller level I, II lenf nodu metastazı olmadan sadece klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryan nodlarda metastaz
cN2a	Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz
cN2b	Klinik olarak aksiller level I, II lenf nodu metastazı olmadan sadece klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryan nodlarda metastaz
cN3	Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenfnod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryanlenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodumetastazı veya aksiller ya da internal mammaryan lenf nodu metastazı olsun yada olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nod(ları) metastazı
cN3a	İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)ında metastaz
cN3b	İpsilateral internal mammaryan lenf nod(lar)ında ve aksiller lenf nod(lar)ındametastaz
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz

Tablo 3: TNM sınıflaması N patolojik sınıflama

pNX		Bölgesel lenf nodları saptanamamakta (örn. patolojik inceleme için daha önce çıkartılmış veya çıkartılmamış
pN0		Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok veya izole tümör hücreleri(ITH)
	pN0(i+)	Sadece İTH'ler (bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'den daha geniş malign hücre kümesi yok)
	pN0(mol+)	Pozitif moleküler bulgular (RT-PCR ile) **, İTH yok
pN1		Mikrometastaz, 1-3 arası aksiller lenf nodlarındametastazve/veya internal mamaryan nodlarda mikrometastaz ya da sentinel lenf nodu biyopsisi ile makrometastaz ***
	pN1mi	Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2-2.0 mm arası)
	pN1a	1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir tanesi 2.0 mm'den geniş
	pN1b	İpsilateral internal mamaryal sentinel lenf nodu metastazı, ITH(izole tümör hücresi) hariç
	pN1c	pN1a ve pN1b birlikte
pN2		4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak belirgin**** metastaz
	pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı)
	pN2b	Aksiller lenf nodu metastazı yokken, internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin**** metastaz
pN3		10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda, veya infraklaviküler(level III aksiller) lenf nodlarında, veya 1-3 aksiller(level I,II) lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin**** ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarında metastaz; veya klinik olarak negatif internal mammaryan lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan mikro veya makrometastazla birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
	pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı), veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz
	pN3b	cN2b ile birlikte pN1a veya pN2a (internal mamaryal lenf nodu pozitifliği); veya pN1b ile birlikte pN2a
	pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

Not: H&E boyası ile elde edilebilen ancak sıklıkla sadece immünohistokimyasal veya moleküler metodlarla saptanan, 0.2 mm'den daha geniş olmayan tek tümör hücreleri veya 200'den daha az hücre içeren küçük hücre kümeleri 'izole tümör hücreleri(ITH)' olarak tanımlanır.

* Sınıflama sentinel lenf nodu diseksiyonu uygulanan veya uygulanmayan aksiller lenf nodu diseksiyonuna göre yapılır. Aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanmayan sentinel lenf nodu diseksiyonuna dayalı yapılan sınıflama, sentinel nod için (sn) ile belirtilir, örn; **pN0(i+) (sn)**

** **Reverse** transkriptaz/polimeraz zincir reaksiyonu

*** Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanamayan metastazlarda 'klinik olarak belirgin olmayan' terimi kullanılır.

****Görüntüleme metodlar (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanan metastazlarda 'klinik olarak belirgin' terimi kullanılır.

Tablo-4'te meme kanserinin M sınıflaması gösterilmiştir (4).

Tablo 4: TNM sınıflamasının M evresi

M0	Klinik veya radyografik uzak metastaz kanıtı yok
cM0(i+)	Metastaz bulguları olmayan bir hastada kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan nodal dokularda 0,2 mm denküçük moleküler veya mikroskopik olarak algılanan tümörhücrelerinin birikmesi
M1	Klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen ve / veyahistolojik olarak 0,2mm'den daha büyük olduğu kanıtlanmışuzak metastazlar

Tablo-5'te meme kanserinin evrelemesi gösterilmiştir (4).

Tablo 5: TNM sınıflamasına göre meme kanserinde evreleme

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1*	NO	M0
Evre 1B	T0	N1mi	M0
Evre 2A	T1*	N1mi	M0
	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	Herhangi T	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

*T1, T1mic 'i de içerir.
**Nodal mikrometastaza sahip T0 ve T1 tümörler evre IIA' nın dışında tutulur ve evreIB'ye dahil edilir.

Metastatik olmayan meme kanseri yaygın olarak iki kategoride değerlendirilir:

Erken evre – Evre I, IIA ve IIB' nin T2N1M0 alt sınıfını içerir.

Lokal ileri evre – Evre IIB' nin T3N0M0 alt sınıfını ve evre III hastaları içerir.

2.5. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognostik faktörler bize hastalığın seyri hakkında bilgi verir. Tedavinin planlanmasında ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemede önemlidir. Meme kanserinde prognostik faktör olarak tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, evre, lenfovasküler invazyon, tümörün histolojik tipi, histolojik grade, hormon reseptör durumu, onkogenler (her2/neu), tümörsupresör genler, tümör proliferasyon belirleyicileri (ki-67, mitoz sayısı) gibi pek çok parametre kullanılmaktadır (30).

Tümör boyutu: Tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür (31). Tümör boyutu aksiller lenf nodu tutulumunu da etkilemektedir aynı zamanda prognoz ile de ilişkilidir.

Aksiller lenf nodu tutulumu: Meme kanserinde prognozu etkileyen önemli bir parametredir. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça prognoz daha kötü olmaktadır (3). Tümör çapı büyüdükçe aksiller lenf nodu tutulum oranı artmaktadır.

Evre: Meme kanserinin evrelemesinde tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodları (N) ve uzak metastazlar (M) kullanılır. Evrenin meme kanserinde prognostik önemi mevcuttur.

Tümörün histopatolojik tipi: En sık görülen tip invaziv duktal karsinomdur (%40-70), ardından ikinci sıklıkla (%5-10) invaziv lobüler karsinom gelmektedir(25). İnvaziv lobüler karsinomun, invaziv duktal karsinom ile karşılaştırıldığında kendine özgü bir biyolojisi ve klinik davranışı vardır. Uzun süre takipli, 9000'den fazla hastanın analiziyle oluşturulan bir çalışmada; takip süresinin ilk altı yılı boyunca invaziv duktal karsinoma'a kıyasla invaziv lobüler karsinomda %16 daha düşük nüks riski izlenmiş olup 6 yıldan sonra %54 daha yüksek relaps

riski izlenmiştir (32). Tübüler, papiller, müsinöz, medüller ve adenoid kistik karsinom iyi prognozludur. Mikropapiller ve metaplastik karsinomlar ise kötü prognoz göstermektedir.

Tümör Diferansiyasyon Derecesi (Grade): Tümör grade sınıflandırılması Elston tarafından modifiye edilmiş Bloom Richardson sistemi ile yapılmaktadır. Bu sistemdetübül formasyonu, mitoz sayısı ve nükleer özellikler ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Grade I, II ve III olarak sınıflandırılmaktadır.

Lenfovasküler İnvazyon: Kan ve lenfatik damarların tümör hücreleri tarafından invazyonu prognoz açısından önemlidir. Lenfovasküler invazyonun olması lenf nodu metastazı ile korelasyon gösteren, sağkalıma olumsuz yönde etki eden bağımsız bir prognostik göstergedir

(33,34).Peritümöral lenfovasküler invazyonun (PLVI) lokal nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu, herhangi bir sistemik adjuvan tedavi almayan 1704 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında gösterilmiştir(35).

Ki-67:G0 hariç tüm hücre sikluslarında nükleusta bulunan bir antijene karşı gelişen monoklonal antikordur. Ki-67 tayini, tümörün prolifere olan hücre komponenti ile ilgili en anlamlı bilgileri vermektedir. İki büyük meta-analizin sonuçları Ki-67'nin bağımsız prognostik değeri ile uyumludur (36, 37). Kırk altı çalışmayı inceleyen bir meta-analizde, yüksek Ki-67'nin daha yüksek relaps riski ve daha kötü hastalıksız ve genel sağkalımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (36).

Hormon reseptörleri: Hormon reseptörleri tedavinin seçilmesinde önemli bir yere sahiptir. ER ve PR, meme kanserinde bağımsız prognostik faktörlerdir ve ER/PR pozitif tümörler daha iyi prognoz göstermektedir(38,39).Li ve ark. yaptıkları bir çalışmada, hormon reseptör pozitif tümörler ile negatif tümörler karşılaştırıldığında, hormon pozitif tümörlerde hastalıksız sağ kalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir (40). Ayrıca tek bir hormon reseptörü pozitif tümörlerin (ER pozitif ve PR negatif veya PR negatif ve ER pozitif), ER ve PR pozitif tümörlerden daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (40).Hormon pozitif tümörler daha çok kemik metastaz yapma eğilimi gösterirken, hormon negatif tümörler ise viseral ve beyin metastazını daha sık yapar (41).

HER2 (Epidermal Growth Factor Recepror-2, c-erb-B2):HER2 ekspresyonu için yapılan tetkikler meme kanserinde tanısal çalışmanın bir parçasıdır (42,43). Meme kanserinde prognostik önemi mevcuttur.HER2 pozitif tümörlerde prognozun daha kötü olduğu bilinmektedir. HER2 testiyle hedefe yönelik tedaviye uygun hastalar belirlenmektedir.

2.6. NEOADJUVAN TEDAVİ

Neoadjuvan kemoterapi (NAK), lokal ileri meme kanserinde, inflamatuar meme kanserinde ve inoperabl lokal ileri meme kanserinde önerilen tedavi yöntemidir (44). Bu hastalarda inoperabıl hastalığı operabıl hale getirimek amaçlanmaktadır (7). Operabıl hastalıkta seçilmiş gruplarda da neoadjuvan tedavi önerilmektedir (45). Neoadjuvan tedavi ile tümör boyutu küçülebilmekte ve hasta mastektomi yerine meme koruyucu cerrahiye uygun hale gelebilmektedir (7,8,9). Lenf nodu pozitif hastalık grubunda aksillanın negatifleşmesini sağlayabilmekte böylece lenfödem riski azalmaktadır (8). Hastada BRCA1 ve BRCA2 genetik test sonucuna göre yapacağımız operasyon şekli değişecek ise neoadjuvan tedavi sırasında zaman kazanılmaktadır. Neoadjuvan tedavi sonrası rezidü tümör durumuna göre adjuvan tedavi seçimine yardımcı olmaktadır (8). Neoadjuvan tedavi alan hastalarda patolojik tam yanıt önemli bir prognoz göstergesidirve neoadjuvan tedaviyle tümörün kemoterapiye duyarlılığı test edilebilmektedir (8,46). TN ve HER2+ hasta grubu kemoterapiye yanıtı Luminal A ve Luminal B tümörlere göre daha iyidir (45,47). Patolojik tam yanıt oranları HER2+ tümörlerde % 45-70, TN tümörlerde %40-55, Luminal B ve Luminal A tümörlerde % 0-16 şeklinde sıralanır (45,46,48). Bu göz önünde bulundurulduğunda TN ve HER2+ seçilmiş hasta gruplarında da neoadjuvan tedavi tercih edilmelidir. Palpabıl tümörü olmayan ve yaygın in sitü hastalıkta neoadjuvan tedavi önerilmemektedir.

NAK rejimlerinde antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi rejimleri 2 hafta arayla kullanılmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan tedavi rejimi 4 kür doz dens AC ile başlayıp 12 hafta süreyle haftalık paklitaksel veya 4 kür dosetaksel verilmesidir (49).TN hasta grubunda tedaviye karboplatin eklenebilmektedir (50). HER2+ grupta antrasiklin ve taksan içeren rejime trastuzumab ve pertuzumab eklenmektedir (48,51-53).

Neoadjuvan hormonoterapi HR+ HER2- grupta bazı hastalarda düşünülebilir (54). İnoperabl, düşük gradeli, postmenapozal ve kemoterapi istemeyen ya da verilemeyecek hastalarda önerilebilir. Postmenapozal hastalarda aromataz inhibitörleri verilmektedir. Aromataz inhibitörlerinin birbirlerine üstünlüğü yoktur.Hormonal tedavinin en az 4 ay kullanılması gerekmektedir.

2.7. ADJUVAN TEDAVİ

Adjuvan tedaviye karar verirken tümörün moleküler alt tipine, tümörün relaps riskine, evreye ve hastanın özelliklerine göre karar verilmelidir. HER2+ ve TN, 5 mm'den büyük tümörlere kemoterapi verilmektedir. Tedavide antrasiklin ve taksanlı kemoterapi rejimleri 2 hafta aralıklarla kullanılır (55,56). Kemoterapi sayısı 4,6 veya 8 kür olabilir.HER2+ gruba trastuzumab 12 ay süreyle verilmelidir (57). Hormon pozitif tümörlere endokrin tedavi verilmektedir. Endokrin tedavide premenapozal hastalarda tamoksifen, postmenapozal hastalarda aromataz inhibitörleri tercih edilmektedir (58-61). Tamoksifen dozu 20 mg/gün olarak verilmektedir. Tedavi süresi 5-10 yıl arasında değişmektedir (59).

2.8. RADYOTERAPİ

Meme kanserinde cerrahi sonrası radyoterapinin amacı lokal ve bölgesel kontrolü sağlamaktır. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalar, nod pozitif hastalar, cerrahi sınır pozitifliği ya da yakınlığı olan hastalar, cilde, pektoral kasa invaze tümörü olan hastalar ve T3-T4 tümörü olan hastalara cerrahi sonrası radyoterapi verilmektedir (62-64). Tüm meme ışınlaması, meme koruyucu cerrahi sonrası geride kalan meme dokusuna 40-42,5 Gy dozunda ve 15-16 fraksiyonda verilmektedir (65).Tümör yatağına boost radyoterapi, yüksek riskli hasta grubunda 10-16 Gy dozda 4-8 fraksiyonda önerilmektedir (66). Bölgesel lenf nodlarına 45-50 Gy dozunda 25-28 fraksiyondauygulanmaktadır (67,68).Göğüs duvarı radyoterapisi mastektomi skar, göğüs duvarı ve dren bölgelerini içine alır ve NCNN tarafından 45-50 Gy dozunda, 25-26 fraksiyonda verilmesi önerilmektedir.

2.9. METASTATİK LENF NODU ORANI

Metastatik lenf nodu oranı (mLNO) metastatik lenf nodu sayısının diseke edilen toplam lenf nodu sayısına bölünmesiyle hesaplanır.mLNO'nunözofagus, safra

kesesi, mide, endometriyum, kolon, pankreas, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve tiroidkanserindeprognostik öneminin olduğu gösterilmiştir(16-23). Meme kanserinde de mLNO 'nun önemli bir prognostik gösterge olduğunu bildiren birçok çalışma yapılmıştır(5, 69-77). Hatta bazı çalışmalarda prognozu göstermede pN den üstün olduğu belirtilmektedir (12, 78-82).

NA sonrası lenf nodlarında fibrozis oluşmakta, lenf nodu sayısı azalmakta ve evreleme zorlaşmaktadır (10,11). Dolayısıyla hastaların prognozu doğru olarak öngörülememekte ve lenf nodu oranının önemi artmaktadır. Yapılan çalışmalarda mLNO'ya ait cut-off oranı ile ilgili farklı değerler verilmekte olup, bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Örneğin, Tsai ve ark. çalışmalarında mLNO'yu düşük (≤0,20), orta (0,21-0,65) ve yüksek (>0,65) olarak 3 gruba ayırmıştır (13). mLNO'yu düşük (<0,20) ve yüksek (≥20) olarak iki gruba ayıran çalışmalar da mevcuttur (5). Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise mLNO düşük (≤0,10), orta (0,11-0,30) ve yüksek (>0,30) olarak üç grupta incelenmiştir (83).

Neoadjuvan tedavi alan meme kanserinde mLNO'nun prognozla ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (12-15, 79, 80, 82, 84, 85). Erken evre meme kanserinde NAK sonrası rezidü nodal kanser yükü prognozu belirleyen önemli prognostik faktörlerden biridir (86). Sonuç olarak geleneksel pN evrelemesi NAK sonrası rezidü nodal hastalığı optimal düzeyde temsil edemeyebilir. Buna alternatif olarak mLNO aksiller nodal evreleme için daha güçlü bir belirleyici olabilir. Bu çalışmadaki amacımız NAK almış meme kanserli hastalarda mLNO'nun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Genel Cerrahi Kliniğinde, 2010-2019 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile neoadjuvan tedavi alan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

3.1. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Çalışmaya %5 hata payı, %95 güç ve etki büyüklüğü 0.2 ile G-Power analiz yöntemiyle 148 hasta alınması planlanmıştır.

3.2. TIPTA UZMANLIK ETİK KURULU (TUEK) ONAYI

Araştırma için SBÜ Ankara Onkoloji SUAM'a başvurulmuş ve 04.11.2020 tarihli 102 sayı no ile Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurulu'ndan onay alınmıştır.

3.3. HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışmaya; tanı anında uzak metastazı olmayan, klinik olarak aksillası pozitif olup NAK sonrası meme koruyucu cerrahi veya mastektomi ile aksiller disseksiyon yapılan, definitif patoloji raporunda aksiller lenf nodu metastazı olan (mikro veya makro metastaz) meme kanserli hastalar dahil edildi. Aksiller patolojik tam yanıt olan hastalar, dosya kayıtları eksik olan ve takiplerine gelmeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

NAK öncesi hastaların evrelemesi ultrasonografi, mamografi, kemik sintigrafisi ve BT ile yapıldı. Gerekli olduğu durumlarda MRve PET-CT kullanıldı. Neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evreleme yapılmadı. Progresyon düşünülmeyen hastalarda 6-8 haftada bir muayene yapıldı. Progresyon düşünülen hastalarda görüntüleme yöntemlerine başvuruldu.

Hastalara neoadjuvan kemoterapi rejimi olarak HER2 negatif grubun çoğunluğuna dose dense AC (siklofosfomid 600mg/m^2, doksorubisin 60mg/m^2) 14 günlük periyotlarla 4 siklus ardından haftalık paklitaksel (80 mg/m^2) 12 hafta boyunca verilmiştir. Bazı hastalarda TC (dosetaksel 75mg/m^2, siklofosfomid 600mg/m^2) 21 gün aralarla 4 siklus şeklinde tercih edilmiştir. HER2+ gruba ise

paklitaksel 80mg/m^2 ve trastuzumab 4mg/kg dozunda haftalık periyotlarla 12 hafta boyunca verilmiştir.

Metastatik lenf nodu oranı, aksiller spesmendeki metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan toplam lenf nodu sayısına bölünmesi ile elde edildi. Bizim çalışmamızda mLNO'nun ortanca değeri 0,27 olduğu için kategorizasyon 0,30 ve altı, 0,30 üstü olarak yapıldı. Literatürde bu değeri baz alan çalışmalar vardır.Aksiller metastatik lenf nodu oranının prognoz ve diğer klinikopatolojik faktörlerle (tanı anındaki yaş, menopoz durumu, tümör boyutu, tümör histolojisi, histolojik grade, cerrahi tipi, TNM evresi, ER, PR, HER2 durumu, tümör alttipi, lenfovasküler invazyonolan ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Evreleme TNM sınıflaması kullanılarak yapıldı (4). İmmünohistokimyasal boyamayla ER ve PR %1'den fazla ekspresyon pozitif ekspresyon olarak alındı (87,88). HER2 için sadece membranöz boyama kabul edildi ve %10'dan fazla güçlü membranöz pozitiflik College of American Pathologists (CAP) kılavuzlarına göre pozitif (+3) kabul edildi. HER2'nin şüpheli (+2) ekspresyonu olduğu vakalarda HER2 gen amplifikasyonu için SISH (Floresan In Situ Hibridizasyon) testi uygulandı. Sonuçlar, CAP kılavuzlarına göre amplifiye (pozitif) veya amplifiye edilmemiş (negatif) olarak yorumlandı (89,90).

Moleküler altipler Tablo-6' da gösterilmiştir (91).

Tablo 6: Meme kanserinde moleküler alttipler

Moleküler subtip	Hormon reseptör durumu	Her2 durumu
Luminal A	ER pozitif,PR yüksek (>%20)	Negatif
Luminal B	ERpozitif, PR düşük(<%20)	Negatif
	ER pozitif ve PR pozitif veya negatif	Pozitif
Her2pozitif (non- luminal)	ER ve PR negatif	Pozitif
Triple negatif	Negatif	Negatif

Hastalar yaş gruplarına göre; 50 yaş ve altı, 50 yaş üstü, menapoz durumuna göre; premenapoz ve postmenapoz; preoperatif tümör boyutuna göre 4 cm ve altı, 4 cm üstü olarak ve ameliyat tipine göre mastektomi ve meme koruyucu cerrahi olarak iki grupta incelendi. Tümör histolojisi; invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom ve diğerleri olarak üç gruba ayrıldı. Neoadjuvan tedavi sonrası rezidü tümör durumuna göre iki gruba ayrıldı. Postoperatif yeniden patolojik evreleme yapıldı. Tümör evresi T0, T1, T2, T3 ve T4 olarak dört grupta incelendi. N evresi N1, N2 ve N3 olarak üç grupta incelendi. Postoperatif evre; Evre 2, Evre 3 olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Tümör ER, PR ve HER2 reseptör pozitifliğine göre iki gruba ayrıldı. Tümör moleküler alt tipi luminal A, luminal B, HER2 pozitif ve triple negatif olarak dört gruba ayrıldı. Tümör gradelemesi; grade I, grade II ve grade III olarak kategorize edildi. Lenfovasküler invazyon olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı.

Altı hasta postoperatif dönemde radyoterapi almadı. MRM yapılan hastalara postoperatif dönemde Rapid ARC cihazıyla göğüs duvarı, supraklvikular bölge, aksiller bölge ve mammaria interna bölgesine 5000cGy/25 fraksiyonda tedavi uygulandı. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalara ek olarak Rapid ARC cihazıyla tümör yatağına 5-6 gün 10 Gy boost olmak üzere toplam 60 Gy ERT uygulandı. HER2+ moleküler alt grupta tedavi 1 yıla tamamlanmıştır. Hormon reseptör pozitif pre- veya postmenapozal gruba kemoterapi devamında tamoksifen 20mg/gün dozunda 5-10 yıl süreyle verilmiştir. Postmenapozal bir grup hasta da aromotaz inhibitörü almıştır.

Hastalar tedavi sonrası ilk 2 yıl 3 ayda bir, 2-5 yıl arasında 6 ayda bir ve yıldan sonra yıllık kontrole çağrılmıştır. Takiplerde anamnez, fizik muayene ve yıllık mammografi yapılmış gerekli durumlarda ek laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine başvurulmuştur.

Hastalıksız sağ kalım süresi, hastalığın tanısından lokal nükse ya da uzak organ metastazına kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağ kalım süresi ise hastalığın tanısından itibaren hastalığa bağlı olan veya olmayan nedenlerle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler Statistical Package for the Social Sciences 22.0® for Windows (SPSSInc., Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Sayısal veriler ortanca ve aralık olarak verildi.Kategorik değişkenler için tek değişkenli analizde ki-kare testi kullanıldı, çok değişkenli analiz ise logistic regression testi ile yapıldı. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile elde edildi, sağkalım farkları log-rank testi ile hesaplandı. Sağkalımı etkileyen faktörler tek ve çok değişkenli Cox regression modeli ile analiz edildi. Sonuçlar % 95 güvenlik aralığında (CI) değerlendirildi, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

SBÜ Ankara Onkoloji SUAM Genel Cerrahi Kliniği'nde 2010-2019 yılları arasında meme kanseri tanısıyla NAK alan vesonrasında opere edilen, postopreratif patoloji raporunda aksiller lenf nodu tutulumu saptanmış, verileri retrospektif olarak toplanan 161 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo-7' de görülmektedir.

Tablo 7: Hastaların klinik ve patolojik özellikleri (n=161)

Değişken	**n**	**%**
Yaş (yıl)		
Median (range)	51 (25-82)	
≤50	80	49
>50	81	51
Menapoz		
Pre	85	53
Post	76	47
Aile öyküsü		
Yok	142	88
Var	19	12
Meme taraf		
Sağ	84	52
Sol	77	48
Tümör lokalizasyonu		
Üst iç	13	8
Üst dış	118	73
Alt iç	9	6
Alt dış	10	6
Bilinmeyen	11	7
Ameliyat tipi		
Mastektomi	153	95
MKC	8	5
Aksiller disseksiyon tipi		
Düzey 1-2	157	98
Düzey 1-2-3	4	2
Preop Tümör boyutu (cm)		
Median (range)	4 (1-11)	
≤4 cm	87	54
>4 cm	74	46
Histolojik tip		
İDK	137	85
İLK	9	6
Diğer	15	9

Tablo 7: (Devamı) Hastaların klinik ve patolojik özellikleri (n=161)

Değişken	**n**	**%**
Memede rezidü tümör		
Yok	20	12
Var	141	88
yT evre		
T0	20	12
T1	42	26
T2	62	39
T3	37	23
ypN durumu		
N1	65	40
N2	70	44
N3	86	16
yEvre		
Evre 2	58	36
Evre 3	103	64
ER		
Pozitif	122	76
Negatif	39	24
PR		
Pozitif	106	66
Negatif	55	34
HER2+		
Negatif	109	68
Pozitif	52	32
Moleküler alt tip		
LA	55	34
LB	68	42
HER2+	16	10
TN	22	14
Grade		
I	5	3
II	73	45
III	83	52
LVİ		
Yok	116	72
Var	45	28
mLNO		
≤30	89	55
>30	72	45
Diseke edilen lenf nodu sayısı median (range)	16 (6-49)	
Metastatik lenf nodu sayısı median (range)	5 (1-25)	

İDK: invaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, MKC: Meme koruyucu cerrahi, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2, LA:Luminal A meme kanseri, LB:Luminal B meme kanseri, HER2 +: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 pozitif meme kanseri, TN: Triple negatif meme kanseri, LVİ: Lenfovasküler invazyon, mLNO: Metastatik lenf nodu oranı.

Hastaların ortanca yaşı 51 (25-82 yaş) olup, yaşları 25 ve 82 arasında değişmekte olup, %49'u 50 yaş ve altı, %51'i 50 yaş üstünde idi. Yetmiş altı hasta (%47) postmenapozal, 85'i (%53) ise premenapozaldi. On dokuz hastanın (%12) ailesinde meme kanseri öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların %52'sinin sağ meme, %48'inin sol meme kanseri olduğu saptandı. Kadranlara göre tümör lokalizasyonu Tablo-7'de gösterilmiştir.

Yüz elli üç hastaya (%95) mastektomi, 8 hastaya (%5) meme koruyucu cerrahi uygulandığı,%98'ine (157) düzey 1-2 aksiller diseksiyon, %2'sine (4) ise düzey 1-2-3 aksiller diseksiyon yapıldığı belirlendi. Hastaların tümör boyutu 1 cm ve 11 cm arasında değişmekte olup ortanca değeri 4 cm olarak saptandı. Seksen yedi (%54) hastada tümör 4 cm ve altı, 74 (%46) hastada tümör 4 cm'in üstündeydi.

Tümörün histolojik tipleri incelendiğinde %85 oranıyla en fazla invaziv duktal karsinom, %6 invaziv lobüler karsinom ve %9 diğer tiplerden oluştuğu tümörler tespit edilfi. Yirmi (%12) hastada NAK sonrası memede rezidü tümörün kalmadığı saptandı.Ameliyat sonrası 42 (%26) hastada T1, 62 (%39) hastada T2, 37 (%23) hastada T3 tümör mevcuttu.Altmış beş (%40) hasta N1, 70 (%44) hasta N2 ve 86 (%16) hasta N3 kategorisinde olupevreleme yapıldığında 58'i (%36) evre2, 103'ü (%64) ise evre 3 grubundaydı.

Hormon reseptör durumuna göre122 (%76) hasta ER pozitif, 39 (%24) hasta ER negatif; 106 (%66) hasta PR pozitif, 55 (%34) hasta PR negatif; 52 (%32) hasta HER2 pozitif, 109 (%68) hasta HER2 negatif idi. Hastalar moleküler alt tiplerine göre sınıflandırıldığında %34'ü (55) luminal A, %42'si (68) luminal B, %12'si (16) HER2+ ve %14'ü (22) triple negatifti. Beş (%3) hastada grade I, 73 (%45) hastada grade II ve 83 (%52) hastada grade III tümör vardı. Lenfovasküler invazyon%28 (45) hastada pozitifken, %72 (116) hastada negatifti.

Aksiller disseksiyonla çıkarılan ortanca lenf nodu sayısı 16 olup sayı 6 ve 49 arasında değişmekte idi. Metastaik lenf nodu sayısı 1 ve 25 arasında değişirken ortanca sayı 5'ti. mLNO 89 (%55) hastada 0,30 ve altında iken, 72 (%45) hastada 0,30'un üstündeydi.

Postoperatif olarak 155 hastaya (%96) RT uygulandı.Postoperatif dönemde kemoterapi alan hasta sayısı ise 78 (%48) idi. Hastaların takip süresi 6 ve 128 ay

arasında değişmek olup ortanca takip süresi 38 aydı. Takipler sırasında 12 (%7)hastada lokal nüks, 53 (%33) hastada uzak metastaz geliştiği saptandı. Toplam 51 hastanın (%32) öldüğü belirlendi. Uzak metastazlı 26 (%49) hastada solid organ, 24 hastada (%45) multiple (solid organ+kemik) ve üç hastada (%6) izole kemik metastazı gelişti.

mLNO'ya göre hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo-8'de karşılaştırılmıştır.

Yapılan tek değişkenli analizde mLNO ile Evre ve pN arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,001). Yaş, menapoz, tümör boyutu, ameliyat tipi, histopatolojik tip, rezidü tümör, Tevre, moleküler alt tip, grade ve LVİ arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 8: mLNO'ya göre hastaların tek değişkenli analizle karşılaştırılması

Değişken	**mLNO ≤0,30**		**mLNO >0,30**		**p değeri**
	n	%	n	%	
Yaş(yıl)					0,806
≤50	45	51	35	49	
>50	44	49	37	51	
Menapoz					0,997
Pre	47	53	38	53	
Post	52	47	34	47	
Tümör boyutu(cm)					0,773
≤4	49	55	38	53	
>4	40	45	34	47	
Ameliyat tipi					0,673
Mastektomi	84	94	69	96	
MKC	5	6	3	4	
Histopatolojik tip					0,442
İdk	78	89	58	81	
İlk	4	5	6	8	
Diğer	7	8	8	13	
Memede rezidü tümör					0,483
Yok	16	18	10	14	
Var	73	82	62	86	
yT evre					0,55
T0	11	7	9	6	
T1	26	16	16	10	
T2	35	22	27	17	
T3	17	10	20	12	
ypN durumu					0,001
N1	62	70	3	4	
N2	27	30	43	60	
N3	0	0	26	36	
yEvre					0,001
Evre 2	53	33	5	3	
Evre 3	36	22	67	42	
Moleküler alt tip					0,115
LA	25	28	30	42	
LB	43	48	25	35	
HER2+	11	13	5	7	
TN	10	11	12	16	
Grade					0,97
I-II	43	48	35	49	
III	46	52	37	51	
LVİ					0,085
Yok	69	78	47	65	
Var	20	22	25	35	

MKC: Meme koruyucu cerrahi, İdk: invaziv duktal karsinom, İlk: İnvaziv lobüler karsinom, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2, LA:Luminal A meme kanseri, LB:Luminal B meme kanseri, HER2 +: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 pozitif meme kanseri, TN: Triple negatif meme kanseri, LVİ: Lenfovasküler invazyon, mLNO: Metastatik lenf nodu oranı.

Sağkalım analizi yapıldığında; tek değişkenli analizde karşılaştırılmasıTablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Genel sağ kalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi

Değişken		RO	%95 GA	p değeri
Yaş (yıl)	≤50/>50	0,9	0,5-1,6	0,819
Menapoz	Pre/Post	1,0	0,5-1,7	0,919
Tümör boyutu (cm)	≤4 />4	1,2	0,7-2,1	0,448
Ameliyat tipi	Mastektomi/MKC	0,2	0,03-1,9	0,202
Histolojik tip	İDK/İLK/Diğer	0,9	0,5-1,5	0,746
Memede rezidü tümör	Yok/Var	1,9	0,8-4,5	0,132
yT evre	T0/T1/T2/T3	1,1	0,8-1,4	0,451
ypN	N1/N2/N3	1,1	0,7-1,6	0,548
yEvre	2/3	1,5	0,9-2,6	0,110
Moleküler alt tip	LA/LB/HER2+/TN	1,4	1,1-1,9	0,002
Grade	I-II/III	2,6	1,4-4,8	0,002
LVİ	Yok/Var	1,7	0,9-3,1	0,059
mLNO	≤0,30/>0,30	1,4	0,8-2,5	0,161

RO: Risk oranı, GA: Güven aralığı, MKC: Meme koruyucu cerrahi, İDK: invaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, ypN: Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik lenf nodu durumu, LA:Luminal A meme kanseri, LB:Luminal B meme kanseri, HER2 +: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 pozitif meme kanseri, TN: Triple negatif meme kanseri, LVİ: Lenfovasküler invazyon, mLNO: Metastatik lenf nodu oranı.

Tablo-9'da görüldüğü gibi genel sağ kalımı etkileyen faktörler tek değişkenli analizle değerlendirildiğinde; yaş, menapoz, tümör boyutu, histolojik tip, memede rezidü tümör, yTevre, ypN durumu, yEvre, LVİ ve mLNO'nun anlamsız olduğu (p>0,05), moleküler alt tip ile grade'in ise genel sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilediği belirlendi (p=0,002, her iki değişken için)

Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan faktörler çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde aynı şekilde moleküler alt tip (RO: 1,3, %95 GA:1,01-1,8, p=0,013) ve grade'in (RO:2,6, %95 GA: 0,2-0,7, p=0,007) genel sağ kalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı (Tablo-10).

Tablo 10: Genel sağ kalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi

Değişken		RO	%95 GA	p değeri
Moleküler alt tip	LA/LB/HER2+/TN	1,3	1,01-1,8	0,013
Grade I-II/III	I-II/III	2,6	0,2-0,7	0,007

RO: Risk oranı, GA: Güven aralığı, LA:Luminal A meme kanseri, LB:Luminal B meme kanseri, HER2 +: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 pozitif meme kanseri, TN: Triple negatif meme kanseri.

Yapılan istatistiksel analizlerde yukarıda görüldüğü gibi mLNO'nun genel sağ kalım üzerinde anlamlı bir prognostik etkisinin olmadığı bulunmuştur (p>0,05).

Tablo-11'de hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi görülmektedir.

Tablo 11: Hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi

Değişken		RO	%95 GA	P değeri
Yaş (yıl)	≤50/>50	0,8	0,5-1,3	0,467
Menapoz	Pre/Post	1,6	0,6-1,7	0,804
Tümör boyutu (cm)	≤4 />4	1,2	0,7-2,0	0,314
Ameliyat tipi	Mastektomi/MKC	0,4	0,1-1,8	0,260
Histolojik tip	İDK/İLK/Diğer	1,1	0,7-1,6	0,578
Memede rezidü tümör	Yok/Var	2,4	1,1-5,3	0,028
yT evre	T1/T2/T3	1,3	1,0-1,6	0,033
ypN	N1/N2/N3	1,2	0,9-1,7	0,138
yEvre	2/3	1,8	1,1-3,1	0,033
Moleküler alt tip	LA/LB/HER2+/TN	1,4	1,1-1,8	0,001
Grade	I-II/III	2,3	1,3-3,8	0,001
LVİ	yok/var	1,6	1,0-2,7	0,053
mLNO	≤0,30/>0,30	1,8	1,1-2,9	0,016

RO: Risk oranı, GA: Güven aralığı, MKC: Meme koruyucu cerrahi, İDK: invaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, ypN: Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik lenf nodu durumu, LA:Luminal A meme kanseri, LB:Luminal B meme kanseri, HER2 +: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 pozitif meme kanseri, TN: Triple negatif meme kanseri, LVİ: Lenfovasküler invazyon, mLNO: Metastatik lenf nodu oranı.

Tek değişkenli analizde, NAK sonrası memede rezidü tümör varlığı (p=0,028),yTevresi (p=0,033), yevre (p=0,033), grade (p=0,001), moleküler alt tip (p=0,001) vemLNO (p= 0,016) ile hastalıksız sağ kalım arasında anlamlı bir

farkolduğu bulunmuştur. Yaş, menapoz, tümör boyutu, histolojik tip, ameliyat tipi, ypN durumu ve LVİ ile hastalıksız sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan faktörler çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde memede rezidü tümör (RO:3,1, %95 GA: 1,4-7,1, p=0,005), moleküler alt tip (RO: 2,8, %95 GA: 1,5-5,8, p=0,021), grade (RO:2,3, %95 GA: 1,3-3,9, p=0,002) ve mLNO'nun (RO:1,7, %95 GA:1,01-2,8 p=0,038) hastalıksız sağ kalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler olduğu bulunmuştur,yTevresi ve yEvrenin hastalıksız sağ kalımla anlamlı bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür (p>0,05, Tablo-12).

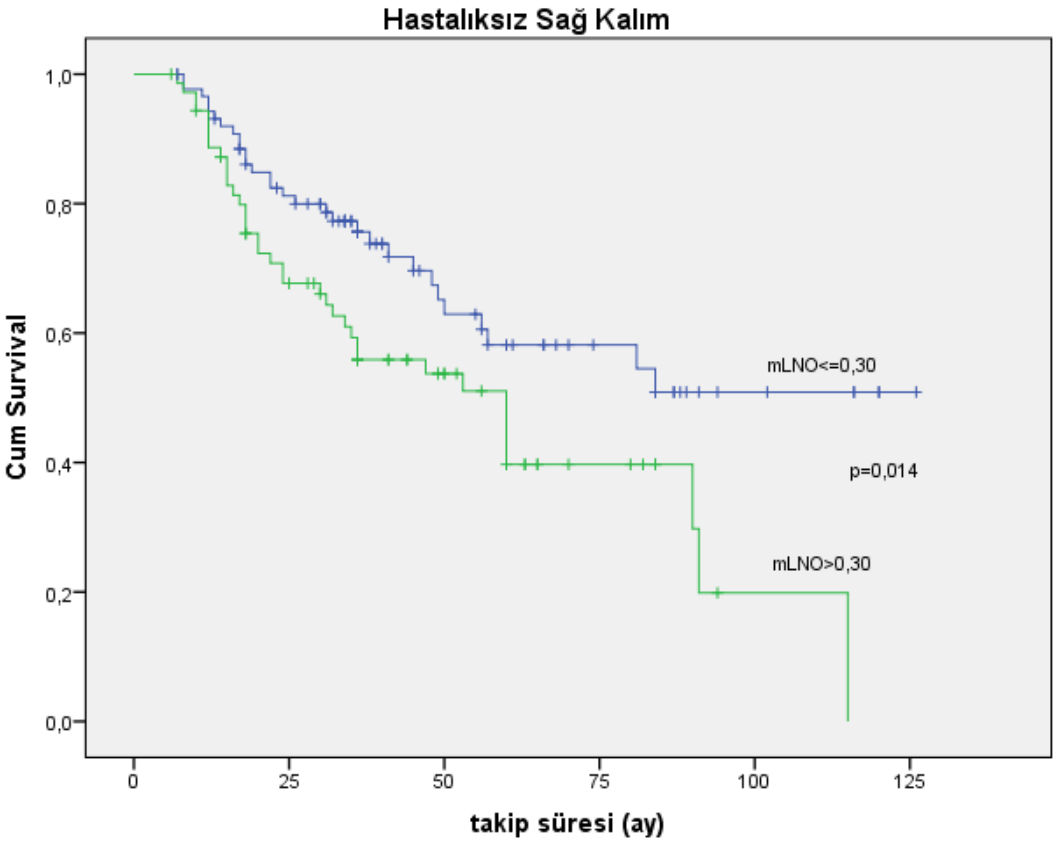
Tablo 12: Hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi

Değişken		**RO**	**%95 GA**	**p değeri**
Memede rezidü tümör	Yok/Var	3,1	1,4-7,1	0,005
yT evre	T0/T1/T2/T3			A.D.
yEvre 2/3	2/3	-	-	A.D.
Moleküler alt tip	LA/LB/HER2+/TN	2,8	1,3-5,8	0,021
Grade	I-II/III	2,3	1,3-3,9	0,002
mLNO	≤0,30/>0,30	1,7	1,01-2,8	0,038

RO: Risk oranı, GA: Güven aralığı, A.D: Anlamlı değil, LA:Luminal A meme kanseri, LB:Luminal B meme kanseri, HER2 +: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 pozitif meme kanseri, TN: Triple negatif meme kanseri, mLNO: Metastatik lenf nodu oranı.

TN grupta hastalıksız ortalama yaşam süresi 42 ay ve diğer alttiplerle karşılaştırıldığında en kötü, Luminal A grup ise hastalıksız ortalama yaşam süresi 82 ay olupprognozu göstermede en iyi moleküler alttip olarak saptandı.

Yukarıdaki istatistiksel analizlerde görüldüğü gibi mLNO'nun hastalıksız sağ kalımı etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. mLNO'ya göre hastalıksız sağ kalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: mLNO'ya göre hastalıksız sağ kalım eğrisi

mLNO ≤0,30 olan grupta; 5-yıllık hastalıksız sağ kalım %58, hastalıksız ortalama yaşam süresi 83 ay, mLNO >0,30 olan hastalarda ise 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %39, hastalıksız ortalama yaşam süresi ise 59 ay olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

Meme kanserinde lenf nodu pozitifliği önemli bir prognostik göstergedir. Aksiller diseksiyonda çıkartılan lenf nodu sayısı hastanın yaşı, cerrahın deneyimi, anatomi ve patoloğun deneyimi gibi birçok faktörden etkilenmektedir (15). Neoadjuvan tedavi sonrası lenf nodlarında fibrozis ve nekroz gelişmekte, lenfatik akım bozulmaktadır (84). Bunun sonucu olarak aksiller lenf nodu sayısı, primer operasyona göre azalabilmektedir. (10,11). Bu nedenle neoadjuvan tedavi sonrası evreleme ve prognozu belirlemek daha zor olmaktadır. Evreleme güvenilirliği azalmakta ve hastaların prognozu ön görülememektedir. NAK alanlarda lenf nodu sayısının azalması evrelemeyi de etkiliyebilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda mLNO'nun pN' e göre prognozu göstermede daha üstün olduğu gösterilmiştir (78,79,80-82). Bu bağlamada mLNO'nunözofagus, safra kesesi, mide, endometriyum, kolon, pankreas, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve tiroid kanserinde prognostik öneminin olduğunu bildiren çalışmalar vardır (16-23).

Neoadjuvan tedavi triple negatif, HER2+ hastalar ve lokal ileri meme kanserinde önerilmektedir (5,6). Neoadjuvan tedaviyle aksiller cevap artmakta ve memedeki tümör kaybolabilmektedir.HER2+ hastalarda, anti HER2 tedaviyle patolojik tam yanıt oranı %20-65 arasında değişmektedir (48,92-96). Neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt oranları triple negatif olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında triple negatif grupta %22 iken, triple negatif olmayan grupta %11 olarak bulunmuştur (47,85,97,98). ER/PR pozitif meme kanserinde neoadjuvan tedaviyle patolojik tam yanıt oranı düşük olup %0-16 arasında değişmektedir (46).Neoadjuvan tedavi sonrası lenf nodu tutulumunun olması kötü prognozla ilişkilidir. Azalan lenf nodu sayısına karşılık, mLNO prognozu göstermede daha iyi bir gösterge olabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda mLNO farklı sınır değerlerle kategorize edilmektedir ve bu değerler konusunda net bir fikir birliği yoktur. mLNO'yu düşük (0,01-0,20), orta (0,21-0,65) ve yüksek (0,65 üstü) alan çalışmalar olduğu gibi, düşük (0,20 ve altı) ve yüksek (0,20 üstü) olarak kategorize eden çalışmalar da mevcuttur (5, 99). Güncel çalışmalarda mLNO geniş bir aralıkta değerlendirilmektedir.

Vinh-Hung ve ark. neoadjuvan tedavi almayan aksillar lenf nodu pozitifliği olan 1829 hastada yaptığı çalışmada mLNO≤20 düşük, 0,21-0,65 orta ve >0,65 yüksek risk olarak 3 gruba ayırmışlardır (99). Çok değişkenli analizde hastaların yaşı, tanı yılı, grade, tümör boyutu, radyoterapi, hormonoterapi, kemoterapi ve mLNO genel sağ kalımda bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

Hatoum ve ark. neoadjuvan tedavi almamış aksiller lenf nodu pozitif 669 hastada yaptıkları çalışmada mLNO, <0,25,0,25-0,49, 0,50-0,74, 0,75-1 olarak 4 gruba ayrılmıştır (100). Tek değişkenli analizde tümör boyutu, ER ve PR reseptör durumu, tümör evresi, pN ve mLNO genel sağ kalımla ilişkili bulunmuş, çok değişkenli analizde ise mLNO, ER ve PR durumunun genel sağ kalım ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. pN ile genel sağ kalım arasında prognostik bir ilişki bulunamamıştır.

Kim ve ark. 330 neoadjuvan tedavi almamış, aksiller lenf nodu pozitif olan ve adjuvan radyoterapi alan hastalarda yaptıkları çalışmada mLNO'yu≤0,25,0,26-0,55 ve >55 olarak 3 gruba ayırmışlardır (101). Tek değişkenli analizde hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımla tümör boyutu, pN sınıflaması, mLNO, grade, lenfovasküler invazyon, ER ve PR durumu ilişkili bulunmuş, çok değişkenli analizde mLNO hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımla ilişkili bulunurken, pN ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Birçok çalışmada mLNO'nun prognostik bir faktör olarak pN'den daha üstün bir prognostik gösterge olduğu bildirilmesine rağmen, neoadjuvan tedavi alan hastalarla ilgili yapılan çalışma sayısı azdır.

Çalışmamıza NAK sonrası opere edilen ve patolojik olarak aksillası pozitif olan 161 hasta dahil edildi. mLNO, metastatik lenf nodu sayısının diseke edilen toplam lenf nodu sayısına bölünmesiyle hesaplandı. mLNO kategorizasyonu 0,30 ve altı, 0,30 üstü olmak üzere iki gruba ayrılarak yapıldı.

Yapılan tek değişkenli analizde rezidü tümör varlığı, tümör evresi, evre, grade, moleküler alt tip ve mLNO hastalıksız sağ kalım ile ilişkili bulunurken pN ile hastalıksız sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çok değişkenli analizde ise rezidü tümör varlığı, moleküler alt tip, grade ve mLNO'nun hastalıksız sağ kalım için bağımsız risk faktörleri olduğu belirlendi. mLNO'nun hastalıksız sağ kalım için

önemli bir prognostik faktör olduğu ve rekürrens riskini 1,7 kat arttırdığı görüldü. mLNO ≤0,30 olan grupta 5-yıllık hastalıksız sağ kalım %58, hastalıksız ortalama yaşam süresi 83 ay, mLNO >0,30 olan hastalarda ise 5-yıllık hastalıksız sağ kalım %39, hastalıksız ortalama yaşam süresi ise 59 ay olarak saptandı. Neoadjuvan tedavi sonrası memede rezidü tümör varlığı tespit edilen hastalarda hastalıksız sağ kalımın daha kötü olduğu saptandı. Tümör moleküler alttipinin hastalıksız sağ kalım için anlamlı bir diğer risk faktörü olduğu belirlendi. TN grup hastalıksız ortalama yaşam süresinin 42 ay ve diğer alttiplerle karşılaştırıldığında prognozu en kötü, Luminal A grup ise hastalıksız ortalama yaşam süresinin 82 ay olduğu ve prognozu en iyi moleküler alttip olarak saptandı. Ayrıca grade III tümörlerde, grade I-II tümörler ile karşılaştırıldığında hastalıksız sağ kalım oranının anlanlı şekilde daha düşük olduğu görüldü. Çalışmamızda pN ve mLNO'nun genel sağ kalım ile anlamlı ilişkisi bulunamadı.

Keam ve ark. evre 2-3 neoadjuvan tedavi alan meme kanseri olan 205 hastada yaptıkları, aksilla pozitif ve negatif hastaların alındığı çalışmada mLNO'nun cut-off değerini 0,25 olarak belirlemişlerdir (14). Bu çalışmada mLNO, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımda bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Ayrıca klinik evre ve ER pozitifliğinin de hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım için anlamlı diğer risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir.

Soran ve ark. yaptıkları bir diğer çalışmada mLNO 0,20 ve altı,0,20 üstü olarak iki gruba ayrılmıştır (15). Neoadjuvan tedavi almış 179 hastanın bulunduğu çalışmada aksilla negatif olan hastalar çalışmaya alınmamış, mLNO'nun genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım için önemli bir prognostik değişken olduğu bulunmuştur. Hastalıksız sağ kalımda pN istatistiksel olarak anlamsız çıkmış olup, mLNO'nun prognozu göstermede daha üstün olduğu belirtilmiştir. Genel sağ kalımda mLNO ve pN anlamlı faktörler olarak bulunmuş ancak mLNO'nun prognozu daha iyi gösterdiği bildirilmiştir. ER/PR+ HER2- mLNO ≤%20 olan hasta grubunda uzak metastaz görülme olasılığı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. TN ve ER/PR- HER2+ mLNO ≤%20 olan hasta grubunda genel sağ kalım anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur.

Yapılan bir diğer çalışmada Cho ve ark. mLNO'yu 0,01-0,20, 0,21-0,65 ve 0,65 üstü olarak 3 grupta incelemişlerdir (12). İki yüz otuz altı aksilla pozitif ve negatif olan hastanın yer aldığı çalışmada, pN evrelemesi ve mLNO tek değişkenli analizde hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım ile ilişkili olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise mLNO hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunurken, pN evrelemesinin istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olmadığı tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizde hastalıksız sağ kalımda mLNO dışında anlamlı çıkan bir diğer faktör de hormon reseptör durumudur.

Saxena ve ark'nın aksiller nod pozitif ve negatif 314 meme kanserli hastada yaptığı çok merkezli çalışmada mLNO dört grupta incelenmiştir (0, 0,1-0,20 düşük, 0,21-0,65 orta ve >0,65 yüksek) (102). Çok değişkenli analizde mLNO ve pN'nin hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım için anlamlı risk faktörleri olduğu bulunmuş, mLNO'nun prognozu göstermekte pN'e üstünlüğü saptanmamıştır.

Neoadjuvan tedavi alan 799 aksilla pozitif ve negatif meme kanserli hastada yapılan bir çalışmada Kim ve ark. mLNO'yu düşük (0-0,20), orta (0,21-0,65) ve yüksek olarak (0,65üstü) üç grupta incelemişlerdir (103). Tek değişkenli analizde mLNO yüksek grupta hastalıksız sağ kalım oranları daha kötü çıkmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analiz yapıldığında mLNO ile hastalıksız sağ kalım arasında fark bulunmamıştır. Moleküler subtip incelemesinde hormon reseptör pozitif, HER2 negatif grupta mLNO'nun iyi bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli analizde hastalıksız sağ kalımı etkileyen faktörler tümörün grade' i, moleküler subtip, Tevre, ypN, lenfovasküler invazyon ve patolojik tam yanıt olarak bulunmuştur.

Hormon reseptörü pozitif ve triple negatif, postoperatif aksillası pozitif ve negatif olup neoadjuvan tedavi alan meme kanserli hastalarda Tsai ve ark. yapmış olduğu çalışmada, mLNO düşük (0-0,20), orta (0,21-0,65) ve yüksek olarak (0,65 üstü) üç grupta incelenmiştir ve bu çalışmada mLNO'nun hastalıksız sağ kalımı anlamlı şekilde etkilediği görülmüştür (13). Ayrıca hastalıksız sağ kalım ile moleküler alttip arasındaki ilişki incelendiğinde, mLNO'yu 0,15 ve altı, 0,15 üstü olarak iki guruba ayırdıklarında mLNO ile her iki moleküler alt tip arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar yukarıda neoadjuvan tedavi almış hastalarda elde edilen çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir. Bu çalışmalarda da mLNO'nun sağkalımla ilişkisi ortaya konmuş olup, mLNO'nun değeri çalışmalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Tüm bu çalışmalar gelecekte meme kanserinin evrelemesi ve prognozunun belirlenmesi açısından mLNO'nun, pN'e göre daha doğru bilgi verebileceğine işaret etmekte olup yapılacak daha büyük ve prospektif çalışmalara ışık tutabilecektir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Hasta sayısı nispeten az ve takip süresi kısa, tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Çalışmanın daha büyük hasta gruplarında ve daha uzun takip süreleriyle yapılması daha yararlı olabilir. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 2010 yılından itibaren alınmış olup, HER2+ meme kanserinde hedefe yönelik trastuzumab tedavisi ülkemizde 2013 yılından itibaren neoadjuvan tedavide onay almıştır. O yüzden bir kısım hastaya trastuzumab tedavisi verilmemiştir. Bir diğer kısıtlama ise hastaların kemoterapi rejimlerinde heterojenitenin olmasıdır.

6. SONUÇ

mLNO, prognozu göstermede birçok çalışmada pN'e üstün bulunmuştur. Özellikle NAK hastalarda tedavi sonrası diseke edilen lenf nodu sayısı azalmakta ve evreleme iyi yapılamamaktadır. Bu durumda mLNO daha da önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda da mLNO'nun hastalıksız sağ kalımı göstermede anlamlı bir risk faktörü olduğu bulundu, pN ile hastalıksız sağ kalım arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. mLNO ve pN ile genel sağ kalımla anlamlı bir ilişkisi bulunamadı. Bizim çalışmamızda mLNO cut-off değeri 0,30 olarak alındı. Yapılan çalışmalarda standart bir mLNO cut-off değeri bulunmamaktadır. Bu konuda hasta sayısının daha çok olduğu ve takip süresinin daha uzun olduğu prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar standart bir cut-off değeri bulunmasına da ışık tutabilir.

.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. 2020 statistics. [Available from:http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf.
2. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. Br J Radiol. 2022;95(1130):20211033.
3. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. Surg Gynecol Obstet. 1970;131: 79-88.
4. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290-303.
5. van der Wal BC, Butzelaar RM, van der Meij S, Boermeester MA. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2002;28(5):481-9.
6. Baslaim MM, Al Malik OA, Al-Sobhi SS, Ibrahim E, Ezzat A, Ajarim D, et al. Decreased axillary lymph node retrieval in patients after neoadjuvant chemotherapy. Am J Surg. 2002;184(4):299-301.
7. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol 2008;26:814-819.
8. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007;2007(2):CD005002.
9. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. J Am Coll Surg 2015;220:1063-1069.
10. Bélanger J, Soucy G, Sidéris L, Leblanc G, Drolet P, Mitchell A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer results in a lower axillary lymph node count. J Am Coll Surg. 2008;206(4):704-8.
11. Newman L, Pernick NL, Adsay V, et al. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. Ann Surg Oncol 2003;10:734–739.

12. Cho DH, Bae SY, You JY, Kim HK, Chang YW, Choi YJ, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging for predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Kaohsiung J Med Sci. 2018;34(6):341-347.

13. Tsai J, Bertoni D, Hernandez-Boussard T, Telli ML, Wapnir IL. Lymph Node Ratio Analysis After Neoadjuvant Chemotherapy is Prognostic in Hormone Receptor-Positive and Triple-Negative Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2016;23(10):3310-6.

14. Keam B, Im SA, Kim HJ, Oh DY, Kim JH, Lee SH, et al. Clinical significance of axillary nodal ratio in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2009;116(1):153-60.

15. Soran A, Ozmen T, Salamat A, Soybir G, Johnson R. Lymph Node Ratio (LNR): Predicting Prognosis after Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) in Breast Cancer Patients. Eur J Breast Health. 2019;15(4):249-255.

16. Greenstein AJ, Litle VR, Swanson SJ, Divino CM, Packer S, Wisnivesky JP. Prognostic significance of the number of lymph node metastases in esophageal cancer. J Am Coll Surg. 2008;206(2):239-46.

17. Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. J Urol. 2003;169(3):943-5.

18. Hyung WJ, Noh SH, Yoo CH, Huh JH, Shin DW, Lah KH, et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in T3 gastric cancer. World J Surg. 2002;26(3):323-9.

19. Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, Osann K, Shin JY, Cohn D, et al. The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients. Br J Cancer. 2007;97(5):605-11.

20. Vaccaro CA, Im V, Rossi GL, Quintana GO, Benati ML, Perez de Arenaza D, et al. Lymph node ratio as prognosis factor for colon cancer treated by colorectal surgeons. Dis Colon Rectum. 2009;52(7):1244-50.

21. You MS, Lee SH, Choi YH, Shin BS, Paik WH, Ryu JK et al. Lymph node ratio as valuable predictor in pancreatic cancer treated with R0 resection and adjuvant treatment. BMC Cancer. 2019;19(1):952.

22. Zhou J, Lin Z, Lyu M, Chen N, Liao H, Wang Z, et al. Prognostic value of lymph node ratio in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Jpn J Clin Oncol. 2020;50(1):44-57.

23. Lindfors H, Ihre Lundgren C, Zedenius J, Juhlin CC, Shabo I. The Clinical Significance of Lymph Node Ratio and Ki-67 Expression in Papillary Thyroid Cancer. World J Surg. 2021;45(7):2155-2164.

24. [Available from: (https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2016-yiliturkiye-kanser-i-statistikleri.html).

25. WHO Classification of Tumors Editorial Board, ed. WHO Classification of Tumors, 5th Edition – Breast Tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2019.

26. Frykberg ER, Bland KI. The Breast WB 13.Saunders Co 1998;p.1012-1043.

27. Tavassoli FA. Pathology of the breast. 2nd edi. Stamford Connecticut, Appleton-Lange, 1999, pp.373-436.

28. Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, Barton B, Fisher B. Pathologicfindings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). VI. Invasive papillary cancer. Am J Clin Pathol 1980;73(3):313-22.

29. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H, Ozdemir N. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. Histopathology 2004;44(1):18-23.

30. Rogers CE, Loveday RL, Drew PJ, Greenman J. Molecular prognostic indicators in breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2002;28(5):467-78.7.

31. Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. Cancer. 1990; 66: 331-40.

32. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. J Clin Oncol. 2008;26(18):3006-14.

33. Pinder S, Ellis I, Galea M, O'rouke S, Blamey R, Elston C. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1994; 24(1):41-7.

34. Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. Cancer. 2012;118(15):3670-80.

35. Pınder SE, Ellıs IO, Galea M, O'rouke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology.1994;24(1):41-7.

36. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki- 67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. Br J Cancer. 2007;96(10):1504-13.

37. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. The Breast. 2008;17(4):323-34.

38. Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, Pearson OH, Marshall JS. Progesterone receptors as a prognostic factor in Stage II breast cancer. N Engl J Med. 1983;309(22):1343-7.

39. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. Br J Cancer. 2014;110(3):565-72.

40. Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang J, Wu Y, et al. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer–Specific Survival of Patients With Single Hormone 52 Receptor–Positive Breast Cancer. JAMA Network Open. 2020;3(1):e1918160-e.

41. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Davidson NE, Geyer CE, et al. Fouryear follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2epositive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31.

42. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25(33):5287-312.

43. Wolff AC, Hammond MEH, 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.

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

45. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012;30:1796-1804

46. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14. Erratum in: Lancet. 2019;393(10175):986.

47. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:1275-1281.

48. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. The Lancet 2010;375:377-384.

49. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. J Clin Oncol. 2015;33(21):2353-60.

50. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol. 2015;33(1):13-21.

51. Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(1):25-32.

52. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. Anticancer Drugs 2011;22:128-135.

53. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013;24:2278-2284.

54. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer. 2007;110(2):244-54.

55. Sparano J, Wang M, Morrino S, Jones V, Perez E, Saphner T,et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Eng J Med 2008; 358:1663-71.

56. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;352:930-42.

57. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273-1283.

58. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the trial. Eur J Cancer 2015;51:451-463

59. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013;381:805-816.

60. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002;359:2131-2139.

61. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex,Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60-62.

62. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011;378:1707-1716.

63. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 2014;383:2127-2135.

64. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. J Clin Oncol 2006;24:2268-2275.

65. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol 2013;14:1086-1094.

66. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breastconserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol 2000;55:219-232.

67. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. New England Journal of Medicine 2015;373:317-327.

68. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2015;373:307-316.

69. Yang C, Liu F, Li S, Li W, Zhai L, Ren M, et al. Lymph node ratio: a new feature for defining risk category of node-positive breast cancer patients. Int J Surg Pathol. 2012 Dec;20(6):546-54.

70. Cetin IA, Akay SU, Caglar Ozkok HB, Sengoz M. Lymph node ratio as an independent prognostic factor for breast cancer-related mortality in patients with node-positive breast cancer. J Cancer Res Ther. 2020;16(6):1387-1392.

71. Liao GS, Chou YC, Golshan M, Hsu HM, Hong ZJ, Yu JC, Zhu JH. Prognostic value of the lymph node ratio in breast cancer subtypes. Am J Surg. 2015;210(4):749-54.

72. Ibrahim EM, Elkhodary TR, Zekri JM, Bahadur Y, El-Sayed ME, Al-Gahmi AM, et al. Prognostic value of lymph node ratio in poor prognosis node-positive breast cancer patients in Saudi Arabia. Asia Pac J Clin Oncol. 2010;6(2):130-7.

73. Dings PJ, Elferink MA, Strobbe LJ, de Wilt JH. The prognostic value of lymph node ratio in node-positive breast cancer: a Dutch nationwide population-based study. Ann Surg Oncol. 2013;20(8):2607-14.

74. Chagpar AB, Camp RL, Rimm DL. Lymph node ratio should be considered for incorporation into staging for breast cancer. Ann Surg Oncol. 2011;18(11):3143-8.

75. Solak M, Turkoz FP, Keskin O, Aksoy S, Babacan T, Sarici F, et al. The lymph node ratio as an independent prognostic factor for non-metastatic node-positive breast cancer recurrence and mortality. J BUON. 2015;20(3):737-45.

76. Singh D, Mandal A. The prognostic value of lymph node ratio in survival of non-metastatic breast carcinoma patients. Breast Cancer Res Treat. 2020;184(3):839-848.

77. Xiao XS, Tang HL, Xie XH, Li LS, Kong YN, Wu MQ, et al. Metastatic axillary lymph node ratio (LNR) is prognostically superior to pN staging in patients with breast cancer--results for 804 Chinese patients from a single institution. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(9):5219-23.

78. Oven Ustaalioglu BB, Bilici A, Kefeli U, Seker M, Yildirim E, Salepci T, et al. Does the metastatic lymph node ratio influence the disease-free survival of patients with breast cancer: single-center experiences. Oncology. 2010;79(1-2):105-11.

79. De la Cruz-Ku GA, Chambergo-Michilot D, Valcarcel B, Rebaza P, Möller M, Araujo JM, et al. Lymph node ratio as best prognostic factor in triple-negative breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. Breast J. 2020;26(9):1659-1666.

80. Wu SG, Li Q, Zhou J, Sun JY, Li FY, Lin Q, et al. Using the Lymph Node Ratio to Evaluate the Prognosis of Stage II/III Breast Cancer Patients Who Received Neoadjuvant Chemotherapy and Mastectomy. Cancer Res Treat. 2015;47(4):757-64.

81. Wang F, He W, Qiu H, Wang X, Guo G, Chen X, et al. Lymph node ratio and pN staging show different superiority as prognostic predictors depending on the number of lymph nodes dissected in Chinese patients with luminal A breast cancer. Clin Breast Cancer. 2012;12(6):404-11.

82. Ai X, Liao X, Wang M, Hu Y, Li J, Zhang Y, et al. Prognostic Value of Lymph Node Ratio in Breast Cancer Patients with Adequate Pathologic Evidence After Neoadjuvant Chemotherapy. Med Sci Monit. 2020 9;26:e922420.

83. Yang C, Liu F, Li S, Li W, Zhai L, Ren M, et al. Lymph node ratio: a new feature for defining risk category of node-positive breast cancer patients. Int J Surg Pathol. 2012;20(6):546-54.

84. Chen S, Liu Y, Huang L, Chen CM, Wu J, Shao ZM. Lymph node counts and ratio in axillary dissections following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a better alternative to traditional pN staging. Ann Surg Oncol. 2014;21(1):42-50.

85. Agarwal R, Philip A, Pavithran K, Rajanbabu A, Goel G, Vijaykumar DK. Prognostic significance of residual nodal burden using lymph node ratio in locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Indian J Cancer. 2019;56(3):228-235.

86. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. J Clin Oncol 2017; 35: 1049-1060.

87. Collins LC, Botero ML, Schnitt SJ. Bimodal frequency distribution of estrogen receptor immunohistochemical staining results in breast cancer.Am J Clin Pathol. 2005;123:16–20.

88. McCarty KS Jr, Miller LS, Cox EB, et al. Estrogen receptor analyses: correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. Arch Pathol Lab Med. 1985;109(8):716–21.

89. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, 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.

90. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology—College of American Pathologists (ASCO/CAP) Clinical Practice Guideline Update. Arch Pathol Lab Med. 2013.

91. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Panel members: personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann Oncol. 2013;24:2206–23.

92. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. Ann Surg Oncol. 2012;19(5):1508-16.

93. 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;23(16):3676-85.

94. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive

operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res. 2007;13(1):228-33.

95. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. J Clin Oncol. 2010;28(12):2024-31.

96. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol. 2011;29(25):3351-7.

97. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res. 2007;13(8):2329-34.

98. Nahleh Z. Neoadjuvant chemotherapy for "triple negative" breast cancer: a review of current practice and future outlook. Med Oncol. 2010;27(2):531-9.

99. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Rapiti E, Vlastos G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27(7):1062-8.

100. Hatoum HA, Jamali FR, El-Saghir NS, Musallam KM, Seoud M, Dimassi H, et al. Ratio between positive lymph nodes and total excised axillary lymph nodes as an independent prognostic factor for overall survival in patients with nonmetastatic lymph node-positive breast cancer. Ann Surg Oncol. 2009;16(12):3388-95.

101. Kim JY, Ryu MR, Choi BO, Park WC, Oh SJ, et al. The prognostic significance of the lymph node ratio in axillary lymph node positive breast cancer. J Breast Cancer. 2011;14(3):204-12.

102. Saxena N, Hartman M, Aziz R, Rapiti E, Bhoo Pathy N, Lim SE, et al. Prognostic value of axillary lymph node status after neoadjuvant chemotherapy. Results from a multicentre study. Eur J Cancer. 2011;47(8):1186-92.

103. Kim SH, Jung KH, Kim TY, Im SA, Choi IS, Chae YS, et al. Prognostic Value of Axillary Nodal Ratio after Neoadjuvant Chemotherapy of Doxorubicin/Cyclophosphamide Followed by Docetaxel in Breast Cancer: A Multicenter Retrospective Cohort Study. Cancer Res Treat. 2016;48(4):1373-1381.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı	:	EdaGüner
Doğum yeri ve tarihi:		
Uyruğu	:	T.C.
Medeni Durumu	:	Bekar
İletişim adresi ve telefon	:	
Yabancı dili	:	İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

SBÜ Ankara Dr.Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi SUAM–Genel CerrahiKliniği Asistan Doktor 2018-

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi 2011-2017

Bolu İzzet Baysal Anadolu Lisesi

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Prastisyen hekim: 2017

Genel Cerrahi kliniği asistan doktor: 2018

IV- Mesleki Deneyimi

Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi: 2017- 2018

SBÜ Ankara Dr.Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi SUAM–Genel CerrahiKliniği Asistan Doktor: Halen

V- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

1. Güner, E., Culcu, S., Aydin, F. Skin necrosis after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A case report. Acta Oncologica Turcica, 53(1), 158-161.

2. Culcu, S., Yüksel, C., Kültüroğlu, M. O., Göksel, F., Güner, E., Aksel, B., Doğan, L.. Pelvic Exenteration for Recurrent Rectal Cancer: a Single Institution Experience. Turkish Journal of Colorectal Disease, 2021: 31(1).
3. Güner E., Markoç F., Özaslan C., Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Breast in 64 – Year – Old Women, Acta Oncologica Turcica, 2022; 55(2): 180-185
4. Özcan, V. C., Kutun, S., Özlük, K. K., Güner, E., Aksel, B., Doğan, L., & Özaslan, C. Comparison of Clavien-Dindo and Common Terminology Criteria for Adverse Events Classifications in Postoperative Early-Stage Complications of Patients with Colorectal Cancer. Acta Oncologica Turcica, *55*(3), 165-173.
5. Niyazi Karaman, Kubilay Kenan Özlük, Eda Güner, Mehmet Okan Kayhan, Gülay Bilir Dilek, Medistinal Yerleşimli Thyroglossal Kanal Kisti Duvarına Yerleşik ParatiroidMedistinal ParatiroidAdenom: Literatürdeki İlk OlguAdenom: Olgu, 22.Ulusal Cerrahi Kongresi, 2022 Antalya, EPS-0860 (Poster sunumu)

VI- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

1. Lokal İleri Evre Meme Kanseri Kursu, 07.04.2018 Ankara, Ankara Meme Hastalıkları Derneği
2. Temel Cerrahi Eğitim Kursu, 22.12.2018 Ankara, Türk Cerrahi Derneği
3. II. Ankara Onkoplastik ve Rekonstrüktif Meme Cerrahisi Kursu, 27.04.2019, Ankara Meme Hastalıkları Derneği
4. 18. Medikal Cerrahi Endokrinoloji Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 07.11.2019 Antalya, Endokrinolojide Diyalog Derneği
5. Masterclass-3 sempozyumu (Kolorektal tümörler), 05.03.2020 İstanbul, Gastroentoloji Cerrahisi Derneği
6. 22. Ulusal Cerrahi Kongresi, 23.03.2022 Antalya, Türk Cerrahi Derneği

9. EKLER

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	Eda GÜNER
Uzmanlık Dalı:	Genel Cerrahi
Eğitim Kurumu:	SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	08.03.2018
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	08.03.2023
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. Kaptan GÜLBEN
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	Prof. Dr. Kaptan GÜLBEN

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)

Neoadjuvan kemoterapi almış meme kanserli hastalarda metastatik lenf nodu oranının klinikopatolojik faktörler ve prognoz ile ilişkisi

Meme kanserinde aksiller tutulum önemli bir prognostik faktördür. Metastatik aksiller lenf nodu sayısı, meme kanserinin patolojik TNM evrelemesinde kullanılan önemli bir parametredir. Neoadjuvan kemoterapi (NAK) lokal ileri meme kanserinde standart tedavi olup, bu tedavi ile hem primer tümörün, hem de aksiller hastalığın regresyonu hedeflenmektedir. Ancak, NAK sonrası tüm hastalarda aksiller tam yanıt elde edilememektedir. Histopatolojik olarak aksillası pozitif erken evre meme kanserli hastalarda metastatik lenf nodu oranının (MLNO) prognostik değerinin olduğu ve pN sınıflandırmasına alternatif olarak kullanılabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. NAK sonrası aksiller lenf nodlarında rezidü tümör saptanan lokal ileri meme kanserli hastalarda, metastatik lenf nodu oranının (MLNO) prognostik önemi ile ilgili çeşitli çalışmalar olmakla birlikte, bu konu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmada, NAK almış lokal ileri meme kanserli hastalarda patolojik MLNO'nun klinikopatolojik faktörler ve prognoz ile ilişkisinin araştırılması planlandı. Bu çalışmayla, NAK alan meme kanserli hastalarda prognozu daha iyi tahmin etmek ve tedaviyi daha iyi planlamak mümkün olabilir.

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Klinik olarak aksillası pozitif meme kanserli hastalarda, NAK sonrası MLNO hastalar için prognostik bir gösterge midir? NAK sonrası elde edilen aksiller cevap klinikopatolojik faktörlerle ilişkili midir?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Aksiller lenf nodu tutulumu meme kanserinde önemli bir prognostik faktördür. NAK almış lokal ileri meme kanserli hastalarda MLNO ile prognoz, lokorejyonel rekürrens ve hastalıksız sağ kalım arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar vardır (1). Bazı raporlarda tümör subtipleri, özellikle de HER2 pozitif ve triple negatif hastalarda MLNO'nun, pN evrelemesinden daha iyi bir prognostik indikatör olduğu bildirilmekte ve MLNO, pN evrelmesine altrenatif olarak gösterilmektedir (2, 3). Günümüzde lokal ileri meme kanserinde standart tedavi yöntemi olarak kabul edilen NAK sonrası residü nodal tutulumun olması önemli bir prognostik göstergedir (4). NAK sonrası aksiller MLNO'nun prognostik faktör olduğunu gösteren çalışma sayısı azdır (5,6) ve MLNO temelli sınıflandırmalar yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu çalışma, meme kanseri nedeni ile tedavi gören hastalarda NAK sonrası prognozu daha iyi tahmin etmek ve daha ileri tedaviyi planlamak için klinik uygulamaya ek katkı sunabilir.

1. Liu D, Chen Y, Deng M, Xie G, Wang J, Zhang L, Liu Q, Yuan P, Feng X. Lymph node ratio and breast cancer prognosis: a meta-analysis. Breast Cancer. 2014;21:1–9. doi: 10.1007/s12282-013-0497-8.
2. Ahn SH, Kim HJ, Lee JW, Gong GY, Noh DY, Yang JH, Jung SS, Park HY. Lymph node ratio and pN staging in patients with node-positive breast cancer: a report from the Korean breast cancer society. Breast Cancer Res Treat. 2011;130:507–515. doi: 10.1007/s10549-011-1730-9
3. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Rapiti E, Vlastos G, Deglise C, Usel M, Lutz JM, Bouchardy C. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27:1062–1068. doi: 10.1200/JCO.2008.18.6965.
4. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, Walls A, Bousamra A, Ramineni M, Sinn B, Hunt K, Buchholz TA, Valero V, Buzdar AU, Yang W, Brewster AM, Moulder S, Pusztai L, Hatzis C, Hortobagyi GN. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. J Clin Oncol. 2017;35:1049–1060. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1010
5. Soran A, Ozmen T, Salamat A, Soybir G, Johnson R. Lymph Node Ratio (LNR): Predicting Prognosis after Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) in Breast Cancer Patients. Eur J Breast Health 2019; 15(4): 249-255.
6. Tsai J, Bertoni D, Boussard TH, Telli M, Wapnir IL. Lymph Node Ratio Analysis After Neoadjuvant Chemotherapy is Prognostic in Hormone Receptor-Positive and Triple-Negative Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2016;23:3310–3316. doi: 10.1245/s10434-016-5319-8

3-Araştırma amacı (Objectives)

Tanı anında aksillası klinik olarak pozitif olan meme kanserli hastalarda, NAK sonrası aksiller patolojik tam yanıt önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Patolojik tam yanıtın elde edilemediği olgularda rezidü aksiller tümör yükünü gösteren ve son zamanlarda bu hasta grubunda da daha fazla irdelenen aksiller MLNO önemli bir prognostik gösterge olabilir ve pN sınıflamasına alternatif teşkil edebilir. Bu çalışmada amaç, aksilla pozitif lokal ileri meme kanserli hastalarda NAK'a aksiller cevabın seviyesini ve diğer faktörlerle ilişkisini ortaya koymak ve prognoz ile ilişkisini değerlendirmektir.

4-Hipotez (Hypothesis)

Aksilla pozitif olup NAK almış meme kanserli hastaların aksiller cevabın göstergelerinden biri olan MLNO ile diğer klinikopatolojik özellikleri arasında bir ilişki olabilir, ayrıca bu durum direkt veya dolaylı olarak prognoza etki edebilir.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Retrospektif araştırma

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği.

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

Tanı anında uzak metastazı olmayan, klinik olarak aksillası pozitif (palpasyonla metastatik olduğu düşünülen veya iğne biopsisi ile kanıtlanmış) ve NAK almış, arkasından meme koruyucu cerrahi veya mastektomi ile birlikte aksiller disseksiyon yapılan, definitif patoloji raporunda aksiller lenf nodu metastazı olan (mikro veya makro metastaz) meme kanserli hastalar çalışmaya dahil edilecektir. Aksiller patolojik tam yanıtı olan hastalar ile dosya kayıtları eksik olan ve takiplerine gelmeyen hastalar çalışmadan çıkarılacaktır.

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Birincil değişken:

1- NAK alan hastalarda aksiller MLNO'ları
2- Lokal veya uzak metastaz gelişme oranları ve süresi
3- Sağkalım analizi

İkincil değişken: Diğer klinikopatolojik veriler

9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)

Katılımcılar; klinik olarak N+, uzak metastazı olmayan, NAK almış ve tedavi sonrası patolojik olarak rezidü metastatik aksiller lenf nodu olan meme kanseri hastaları olarak planlandı. Tasarlanan çalışma planına göre, hastalara ait dosya kayıtları 2008-

2019 yılları arasında geriye dönük olarak incelenecek ve çalışmanın amacı doğrultusunda kullanılacak olan gerekli klinik ve patolojik veriler kaydedilecektir. Elde edilen verilerle aksiller MLNO'nun prognoz ve diğer klinikopatolojik faktörlerle olan ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilecektir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)

Araştırma hipotezi iki yönlü seçilmiş olup, I.tip hata α:0.05, II.tip hata β:0.2 (power:% 85) olacak şekilde örneklem sayısı 148hasta olarak hesaplanmıştır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

Veriler SPSSversiyon 17.0 istatistik programı kullanılarak analiz edilecektir. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilecektir. Dosya kayıtlarından hastaların tanı anındaki yaş, menapoz durumu, aldığı neoadjuvan tedaviler, tümör boyutu, tümör histolojisi, histolojik grade, cerrahi tipi, TNM evresi, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, ER, PR, HER2 durumu, tümör subtipi lenfovasküler invazyon, lenf nodu ekstrakapsüler invazyon, adjuvan tedaviler, lokal veya uzak nüks ve ölümler kaydedilecektir. Metastatik lenf nodu oranı aksiller spesmendeki pozitif lenf nodu sayısının çıkarılan toplam lenf nodu sayısına bölünmesi ile elde edilecektir. Kategorik değişkenler için tek değişkenli analizde ki-kare testi kullanılacak, çok değişkenli analiz ise logistic regression testi ile yapılacaktır. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi, sağkalım farkları log-rank testi ile hesaplanacaktır. Sağkalımı etkileyen faktörler tek ve çok değişkenli Cox regression modeli ile analiz edilecektir. Sonuçlar % 95 güvenlik aralığında (CI) değerlendirilecek olup, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p< 0,05$ olarak kabul edilecektir.
Nüks süresi (hastalıksız sağkalım süresi), hastalığın tanısından lokal nükse yada uzak organ metastazına
kadar geçen süre olarak, genel sağkalım süresi ise hastalığın tanısından itibaren hastalığa bağlı olan veya olmayan nedenlerle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Araştırma Helsinki Deklarasyonu ve Denek Araştırma Etik Kuralları ile çelişmeyecektir. Araştırma İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygundur.

13- Anahtar kelimeler (Key words)

Neoadjuvan kemoterapi, meme kanseri, pozitif lenf nodu oranı, prognoz.

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüsüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss ≥500mL/blood loss <500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MesH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.