

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

KAPESİTABİN İLE TEDAVİ EDİLEN METASTATİK MEME KANSERLİ
HASTALARDA SAĞ KALIMI BELİRLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. VEHBİ KUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2026

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

KAPESİTABİN İLE TEDAVİ EDİLEN METASTATİK MEME KANSERLİ
HASTALARDA SAĞ KALIMI BELİRLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. VEHBİ KUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF DR MEHMET ARTAÇ

KONYA 2026

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın çoğu aőamasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım her ulaőmaya çalıőtıĐımda telefonlarımı açıp desteğini esirgemeyen sayın tez danıőmanım Prof. Dr. Mehmet ARTAÇ' a

Tez sunumumda ve düzeltmelerde yardım ve desteklerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Sinan DEMİRIĞLU' na ve Doc. Dr. Atakan TEKİNALP' e

Tüm asistanlık, hekimlik ve hastane dıőı yaőantımda bütün zorluklara beraber göğüs gerdiğim, yoldaőım, sırdaőım ve meslektaőı olmaktan çok büyük gurur duyduğum canım eőim Dr. Ayőe KUL' a

Asistanlığım boyunca benden her türlü desteğini esirgemeyen bir abiden daha fazlası olan sayın Uzm. Dr. OĐuzhan YILDIZ' a ve Uzm Dr Fethi YÖNET'e

Bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan, sevgili annem Selma KUL' a ve sevgili babam Metehan KUL' a ve meslektaő olmaktan gurur duyduĐum asistan arkadaőım kardeőim Dr Teoman KUL' A teşekkür ederim.

DR. VEHBİ KUL

ÖZET

KAPESİTABİN İLE TEDAVİ EDİLEN METASTATİK MEME KANSERLİ HASTALARDA SAĞ KALIMI BELİRLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR VEHBİ KUL

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2026

Amaç: Metastatik meme kanseri tedavisinde kapesitabin sık kullanılan kemoterapötiklerdendir. Kapesitabin tedavisi verildiği sırada hastalarda demir, b12 ve folat düzeyinden bağımsız MCV değişiklikleri olmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde takipli metastatik meme kanserli hastalarda kapesitabin tedavisi aldığı esnada oluşan MCV değişikliklerinin prognozu gösterebilen bir belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Neü Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine 2015-2025 yılları arasında metastatik meme kanseri tanısı alıp kapesitabin tedavisi alan 71 hasta dahil edildi. Metastatik olmayan, metastaz öncesi kapesitabin alan, ferritin ve b12 değerleri tedavi sürecinde gerileyen hastalar dahil edilmedi. Hastaların tıbbi arşiv dosyalarından elde edilen, klinik, patolojik, radyolojik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmada metastatik meme kanseri tanısı olan hastaların kapesitabin tedavisi sırasında MCV değerlerindeki değişim ve bu değişimin prognoz üzerindeki etkisi istatistiksel analizler yapılarak değerlendirildi.

Bulgular: Kapesitabin ile tedavi edilen metastatik meme kanserli hastaların büyük kısmı, kapesitabin tedavisine metastatik 2. Basamak ve sonrasında başlamıştır. Kapesitabin tedavisinin erken döneminde MCV artışı olan hastalar ile olmayan hastaların genel sağkalım ve progresyonsuz sağ kalım etkisi değerlendirildiğinde her analizde de iki grup arası farkın klinik olarak anlamlı ancak istatistiksel olarak anlamlıya yakın olduğu görüldü. Yapılan değerlendirmede istatistiki anlamlılık sınıra yakın olmasının nedeninin örneklem büyüklüğünün sınırlı kaldığından dolayı olduğu düşünülmektedir.

Sonuç: Tedavi altında gelişen erken MCV artışı olan hastaların daha uzun yaşam süresi olduğu, medyan PFS'nin daha uzun olduğu, tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceği istatistiksel olarak anlamlıya yakın bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Metastatik meme kanseri, MCV artışı, kapesitabin, tedaviye yanıt, belirteç, prognoz



ABSTRACT

EVALUATION OF PROGNOSTIC FACTORS DETERMINING SURVIVAL IN PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER TREATED WITH

CAPECITABINE

DR. VEHBİ KUL

SPECIALTY THESIS, KONYA, 2026

Objective: Capecitabine is one of the commonly used chemotherapeutic agents in the treatment of metastatic breast cancer. During capecitabine therapy, changes in mean corpuscular volume (MCV) have been observed in patients independent of iron, vitamin B12, and folate levels. In this study, we aimed to investigate whether MCV changes occurring during capecitabine treatment in patients with metastatic breast cancer followed in our clinic can be used as a prognostic marker.

Methods: A total of 71 patients diagnosed with metastatic breast cancer who received capecitabine treatment at the Medical Oncology Clinic of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine between 2015 and 2025 were included in the study. Patients without metastatic disease, those who received capecitabine prior to the development of metastasis, and those whose ferritin and vitamin B12 levels decreased during the treatment period were excluded. Clinical, pathological, radiological, and laboratory data obtained from the patients' medical records were retrospectively analyzed. Changes in MCV values during capecitabine treatment in patients diagnosed with metastatic breast cancer and the impact of these changes on prognosis were evaluated using statistical analyses.

Results: The majority of patients with metastatic breast cancer treated with capecitabine initiated capecitabine therapy as second-line or later treatment in the metastatic setting. When overall survival and progression-free survival were evaluated according to the presence or absence of an early increase in MCV during capecitabine treatment, the difference between the two groups was found to be clinically meaningful but only borderline statistically significant in all analyses. It is thought that the near-significant statistical results may be attributable to the limited sample size.

Conclusion: An early increase in MCV during treatment was found to be associated with longer overall survival, longer median progression-free survival (PFS), and a potential correlation with treatment response, with results approaching statistical significance.

Keywords: Metastatic breast cancer, MCV increase, capecitabine, treatment response, biomarker, prognosis



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR.....	xii
TABLolar	xiv
ŞEKİLLER	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri.....	6
2.1.2.1. Cinsiyet.....	7
2.1.2.2. Yaş	8
2.1.2.3. Aile öyküsü.....	8
2.1.2.4. Yüksek östrojen maruziyeti	9
2.1.2.5. Diyet.....	9
2.1.2.6. Irk/Etnik Köken	10
2.1.2.7. Yüksek Meme Dansitesi	10
2.1.2.8. Parite:	10
2.1.2.9. Emzirme	10
2.1.2.10. Oral Kontraseptif Kullanımı / Hormon Replasman Tedavisi.....	11
2.1.2.11. İyonize Radyasyon	11
2.1.2.12. Benign meme hastalıkları	11
2.1.3. Klinik özellikler	11
2.1.4. Tanı ve tarama yöntemleri	13
2.1.5. Histopatolojik sınıflama	15

2.1.5.1. Non invaziv meme kanseri	16
2.1.5.2. İnvaziv meme kanseri.....	17
2.1.6. Moleküler Sınıflama	18
2.1.7. Evreleme.....	21
2.1.8. Prognoz.....	24
2.1.9. Tedavi	24
2.1.9.1. Cerrahi tedavi	25
2.1.9.2. Radyoterapi	25
2.1.9.3. Hormonal tedavi	26
2.1.9.4. Kemoterapi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	76
6. SONUÇ.....	88

KISALTMALAR

ABCSG	Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group
AC	Doksorubisin (Adriamisin) / Siklofosfamid
ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
ACR	Amerikan Kanser Cemiyeti
ADC	Apparent Derivative Coefficient
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ALND	Aksiller lenf nodu diseksiyonu
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATM	Ataksi Telenjektazi Mutated
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data Systems
BRCA	Breast cancer gene
BT	Bilgisayarlı tomografi
CA 15-3	Kanser Antijeni 15-3
CA 27-29	Kanser Antijeni 27-29
CAP	College of American Pathologists
CEM	Kontrastlı Mamografi
CEA	Karsinoembriyojenik Antijen
CESM	Contrast-Enhanced Spectral Mammography
CISH	Chromogenic in Situ Hybridization
CMF	Siklofosfamid / Metotreksat / 5-Florourasil
CTNeoBC	Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer
DBT	Digital Breast Tomosynthesis
DCIS	Duktal Karsinoma in Situ
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DFS	Hastaliksız Sağlık
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ER	Östrojen Reseptörü
FEC	5-Florourasil / Epirubisin / Siklofosfamid
FISH	Floresan in Situ Hybridization
GLOBOCAN	Global Burden of Disease Cancer Collaboration
GNRH	Gonadotropin Salgılayıcı Hormon
Gy	Gray
HER2	İnsan Epitelyal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HR	Hormon Reseptörü
HRT	Hormon replasman tedavisixii
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IGF-1	Insulin-like Growth Factor
IHC	İmmünohistokimya
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

KT	Kemoterapi
kT	Klinik T Evresi
kN	Klinik N Evresi
LCIS	Lobüler Karsinoma in Situ
LHRH	Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon
LVI	Lenfovasküler İnvazyon
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MMG	Mamografi
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
MRD	Minimal Reziduel Hastalık
NAKT	Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NIH	Ulusal Kanser Enstitüsü
NOS	Başka Yerde Sınıflandırılmayan İnvaziv Kanser
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OKS	Oral Kontraseptif
OS	Genel Sağkalım
pCR	Patolojik Tam Yanıt
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
pN	Patolojik N Evresi
PNI	Perinöral İnvazyon
PR	Progesteron Reseptörü
pT	Patolojik T Evresi
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog Gene
RT	Radyoterapi
SBRT	Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SISH	Silver-Enhanced in Situ Hybridizationxiii
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SLND	Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAC	Dosetaksel / Doksorubisin (Adriamisin) / Siklofosfamid
TC	Dosetaksel / Siklofosfamid
T-DMI	Ado-trastuzumab emtansine
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörleri
TNM	Tümör, nodül, metastaz
TCHP	Karboplatin, Trastuzumab, Dosetaksel ve Pertuzumab
TNBC	Triple Negative Breast Cancer
TP53	Tümör protein 53
USG	Ultrasonografik görüntüleme
VKI	Vücut kitle indeksi

TABLULAR

TABLO 1: KADINLARDA MEME KANSERİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ(14)	7
TABLO 2: BI-RADS DEĞERLENDİRME SİSTEMİ	15
TABLO 3: DUKTAL VE LOBULER KARSİMONA İN-SİTU FARKLARI(14)	17
TABLO 4 MEME KANSERİ MOLEKÜLER ALT TIPLERİ	21
TABLO 5: MEME KANSERİ TNM EVRELEMESİ (AJCC-8.BASKI (2018))	22
TABLO 6: KLİNİK ANATOMİK EVRELEME	23
TABLO 7: KLİNİK PROGNOSTİK TNM EVRELEMESİ	23
TABLO 8: MEME KANSERİ HASTALARININ SOSYO-DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	31
TABLO 9: MEME KANSERİ HASTALARININ TEDAVİ VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ	35
TABLO 10: HORMON RESEPTÖR DURUMU VE MOLEKÜLER ALT TİP İLE METASTAZ VARLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ	39
TABLO 11: TEDAVİ SÜRECİNDE HEMATOLOJİK PARAMETRELERDEKİ DEĞİŞİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	41
TABLO 12: ERKEN MCV ARTIŞI İLE TEDAVİ YANITI ARASINDAKİ İLİŞKİ	65
TABLO 13 ERKEN MCV ARTIŞI (≥ 5 FL & ≥ 10 FL) GRUPLARI İLE TEDAVİ YANITI İLİŞKİSİ (N=39)	66
TABLO 14 ERKEN MCV ARTIŞI (≥ 5 FL & ≥ 10 FL) GRUPLARININ KAPLAN–MEIER MEDYAN SAĞKALIM ÖZETLERİ	66
TABLO 15 ERKEN MCV ARTIŞI (≥ 5 FL & ≥ 10 FL) GRUPLARININ 1, 3 VE 5 YILLIK SAĞKALIM OLASILIKLARI (KM)	67
TABLO 16 TEK DEĞİŞKENLİ COX REGRESYON	67
TABLO 17 TEDAVİ YANITINA GÖRE MCV TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER VE GRUP ARASI KARŞILAŞTIRMA	68
TABLO 18 TEDAVİ YANITINI AYIRT ETMEDE MCV'NİN PERFORMANSINA İLİŞKİN ROC ANALİZİ	69
TABLO 19 TEDAVİDE 6 AY EŞİĞİNE GÖRE TEDAVİ YANITI	70
TABLO 20 COX REGRESYON ANALİZ SONUÇLARI (TEK TABLO)	70
TABLO 21 UNİVARIATE COX ANALİZİNDE ÇOK DEĞİŞKENLİ MODELE ADAY OLAN DEĞİŞKENLER ($p < 0,25$)	72



ŞEKİLLER

ŞEKİL 1: DÜNYA GENELİNDE BÖLGELERE GÖRE TANIMLANAN YENİ KANSER VAKALARI VE MORTALİTE ORANLARI (9).....	4
ŞEKİL 2: DÜNYA GENELİNDE TANIMLANAN KANSER TÜRLERİ SAYISI VE MORTALİTE ORANLARI (9).....	4
ŞEKİL 3: DÜNYA GENELİNDE ERKEK HASTALARDA TANIMLANAN KANSER İNSİDANSLARI VE MORTALİTE ORANLARI (9)	5
ŞEKİL 4: DÜNYA GENELİNDE KADIN HASTALARDA TANIMLANAN KANSER İNSİDANSLARI VE MORTALİTE ORANLARI (9)	5
ŞEKİL 5: TANI EVRESİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	42
ŞEKİL 6: MENOPOZ DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ.....	43
ŞEKİL 7: ER DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ.....	44
ŞEKİL 8 CERBB2 DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	44
ŞEKİL 9: MOLEKÜLER TİPİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	45
ŞEKİL 10: KLİNİK EVRENİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	47
ŞEKİL 11: NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALMA DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	48
ŞEKİL 12: OPERASYON DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	49
ŞEKİL 13: ADJUVAN KEMOTERAPİ ALMA DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	50
ŞEKİL 14: ADJUVAN RYADYOTERAPİ ALMA DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	51
ŞEKİL 15: ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİSİ ALMA DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	52
ŞEKİL 16: ADJUVAN LHRH TEDAVİSİ ALMA DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ.....	53
ŞEKİL 17: UZAK LENF NODU METASTAZ DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ.....	54
ŞEKİL 18: LOKAL VEYA REJYONEL NÜKS/METASTAZ DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ.....	55
ŞEKİL 19: KAPESİTABİN TEDAVİSİNİN UYGULANDIĞI METASTAZ EVRESİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ.....	56
ŞEKİL 20: TROMBOSİTOPENİ DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ.....	57
ŞEKİL 21: LÖKOPENİ DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	58

ŞEKİL 22: BİLİRUBİN YÜKSELMESİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	59
ŞEKİL 23: MCV YÜKSELMESİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	60
ŞEKİL 24: MCV YÜKSELMESİNİN PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	61
ŞEKİL 25: ERKEN MCV ARTIŞININ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	62
ŞEKİL 26: ERKEN MCV ARTIŞININ PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	63
ŞEKİL 27: İNDİREKT BİLİRUBİN ARTIŞININ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	64
ŞEKİL 28: ERKEN MCV ARTIŞININ PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	65
ŞEKİL 29 ERKEN MCV ARTIŞI (≥ 5 FL & ≥ 10 FL) GRUPLARININ SAĞ KALIM ERĞİSİ.....	67
ŞEKİL 30 TEDAVİ YANITINI AYIRT ETMEDE MCV'NİN PERFORMANSINA İLİŞKİN ROC EĞRİSİ.....	69
ŞEKİL 31 ÇOK DEĞİŞKENLİ SAĞKALIM ANALİZİ.....	75

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cilt kanserleri hariç tutulduğunda, meme kanseri, dünya genelinde akciğer kanserinden sonra en sık görülen malign tümör olarak bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar, her sekiz kadından birinin yaşamının herhangi bir döneminde meme kanseriyle karşılaşma riski taşıdığını göstermektedir. Özellikle 40–49 yaş aralığındaki kadınlarda, meme kanseri, kanser kaynaklı ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır. Son yıllarda bu hastalığın görülme sıklığında belirgin bir artış gözlenirken, mortalite oranlarında düşüş yaşanmıştır. Bu olumlu gelişme büyük ölçüde sağkalım oranlarındaki iyileşmeye bağlanmaktadır. Sağkalımın artmasında etkili olan başlıca faktörler; hastalığın daha erken evrede tanı alması, tümör biyolojisinde meydana gelen değişiklikler, tedavi olanaklarındaki ilerlemeler, cerrahi tekniklerden kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik ajanlara kadar uzanan geniş bir yelpazede hastaların daha etkin tedavi edilmesini sağlamıştır(1).

Moleküler düzeyde incelendiğinde, meme kanseri heterojen bir hastalık grubunu temsil etmektedir. Bu heterojenite, tümörlerin genetik ve biyolojik özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Meme kanserinin moleküler alt tipleri, çeşitli biyobelirteçlerin ekspresyonuna göre sınıflandırılmaktadır. Bu kapsamda; HER2 (ERBB2 geni tarafından kodlanan) onkoprotein aktivasyonu, östrojen ve progesteron hormon reseptörlerinin pozitifliği veya negatifliği, BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarının varlığı veya yokluğu, hastalığın moleküler karakterizasyonunda ve tedavi planlamasında önemli rol oynamaktadır(2). Meme kanseri, bu biyobelirteçlerin ekspresyon profiline göre dört temel moleküler alt tipe ayrılmaktadır. Bu alt gruplar: Luminal A, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerinin pozitif olduğu, HER2 negatif tümörleri; Luminal B, ER ve PR pozitif olup HER2 pozitif veya negatif olabilen tümörleri, HER2-pozitif, ER ve PR negatif, ancak HER2 pozitif tümörleri; ve son olarak triple negatif, yani ER, PR ve HER2 negatif olan, bazal benzeri özellikler gösteren tümörleri göstermektedir(3).

Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen güncel araştırmalara göre, meme kanseri vakalarının yaklaşık %70'i luminal A alt tipine, yaklaşık %15-20 si Luminal B (HER2-pozitif) ve HER2-zengin tipine, %12 si triple negatif meme kanseri tipine ait olduğu göstermektedir(4).

Meme kanseri tedavisi, multidisipliner bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımda, lokal tedavi yöntemleri olarak cerrahi ve radyoterapi ile geniş kapsamlı ilaç tedavilerini içeren sistemik tedaviler yer almaktadır(5).

Biz bu çalışmamızda metastatik meme kanserli hastalardan kapesitabin alan kısmında meydana gelen mcv değişimlerinin ilaçla bağlantılı olup olmadığını, eğer bağlantılı ise prognozu ve hastalıksız sağ kalımı gösteren bir parametre olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

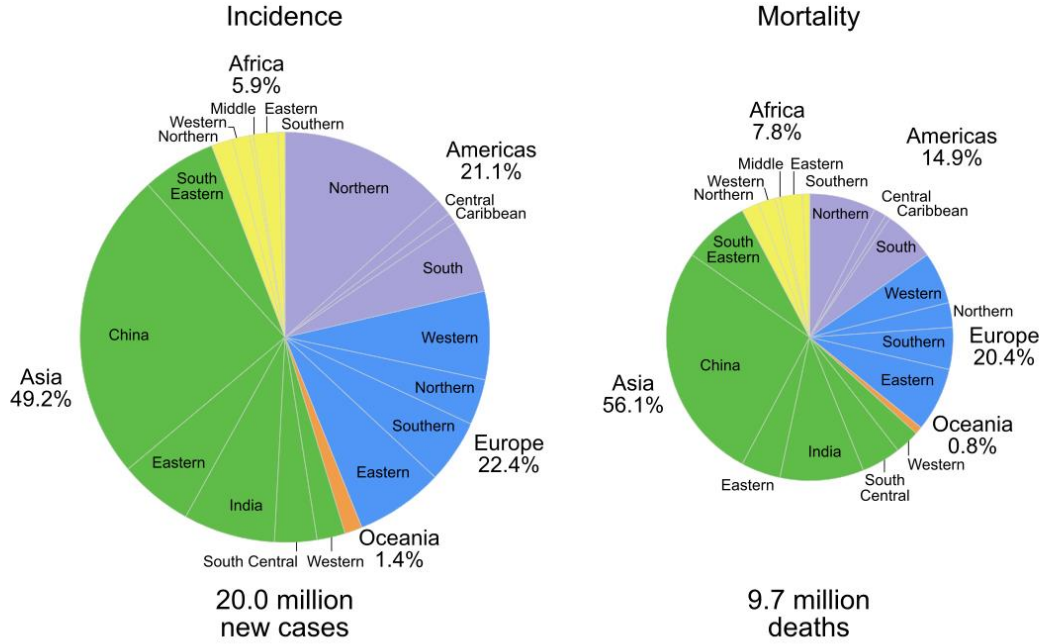
2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri, 2020 yılında tahmini 2,3 milyon yeni vaka ile tüm kanser vakalarının %11,7'sini oluşturarak, küresel kanser insidansında akciğer kanserini geride bırakmış ve en yaygın kanser türü haline gelmiştir. Kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında önemli bir yer tutan meme kanseri, 685.000 ölümlerle dünya genelinde beşinci sırada yer almaktadır. Ayrıca, kadınlar arasında meme kanseri, görülen her dört kanser vakasından biri ve her altı kanser ölümünden biri olarak dikkat çekmektedir(6).

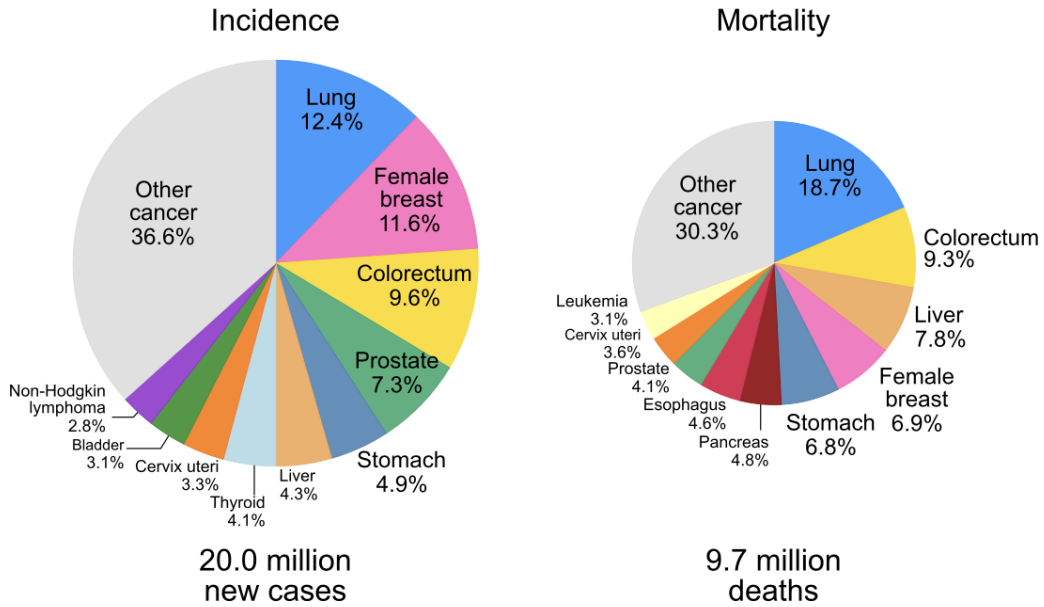
Meme kanseri tanısı için medyan yaş yaklaşık 62 olmakla birlikte, bu değer etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Hispanik ve Asya-Pasifik Adalı kadınlarda medyan tanı yaşı 57, Siyah kadınlarda 60, Amerikan Yerlisi ve Alaska Yerlisi kadınlarda ise yine 60 olarak raporlanmıştır. Beyaz kadınlarda ise bu yaş ortalaması 64'tür. Söz konusu farklılıkların, bu grupların genel yaş dağılımlarının daha genç olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Öte yandan, meme kanserine bağlı ölüm için medyan yaş genel olarak 69'dur. Bu yaş, Hispanik, Asya-Pasifik Adalı ve Siyah kadınlar için 63–64 arasında değişirken, Beyaz kadınlarda 70 olarak bildirilmektedir. Meme kanseri büyük ölçüde kadınları etkileyen bir hastalık olmakla birlikte, 2024 yılı projeksiyonlarına göre erkeklerde de yaklaşık 2.790 yeni vaka ve 530 ölüm gerçekleşmesi beklenmektedir. Bu rakamlar, tüm meme kanseri olgularının ve buna bağlı ölümlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır(7).

Gelişmiş ülkelerde ve sosyoekonomik düzeyi yüksek kadınlar arasında meme kanseri insidansının daha yüksek olduğu bilinmekle birlikte, hastalığa bağlı mortalite oranlarının ise düşük gelirli ülkelerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlar arasında daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Bu durumun olası nedenlerinden biri, görüntüleme yöntemlerinin kullanımında sağlanan ilerlemelere rağmen, düşük gelirli kadınlar arasında tarama oranlarının hâlâ görece düşük olmasıdır. Örneğin, 2008 yılı verilerine göre, tarama yaptıran yüksek gelirli kadınların oranı, düşük gelirli kadınlara kıyasla yaklaşık %21 daha fazladır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, yaşam tarzında meydana gelen değişikliklerin —örneğin gebelik yaşının gecikmesi, emzirme süresinin kısalması, erken yaşta menarş, yetersiz fiziksel aktivite ve

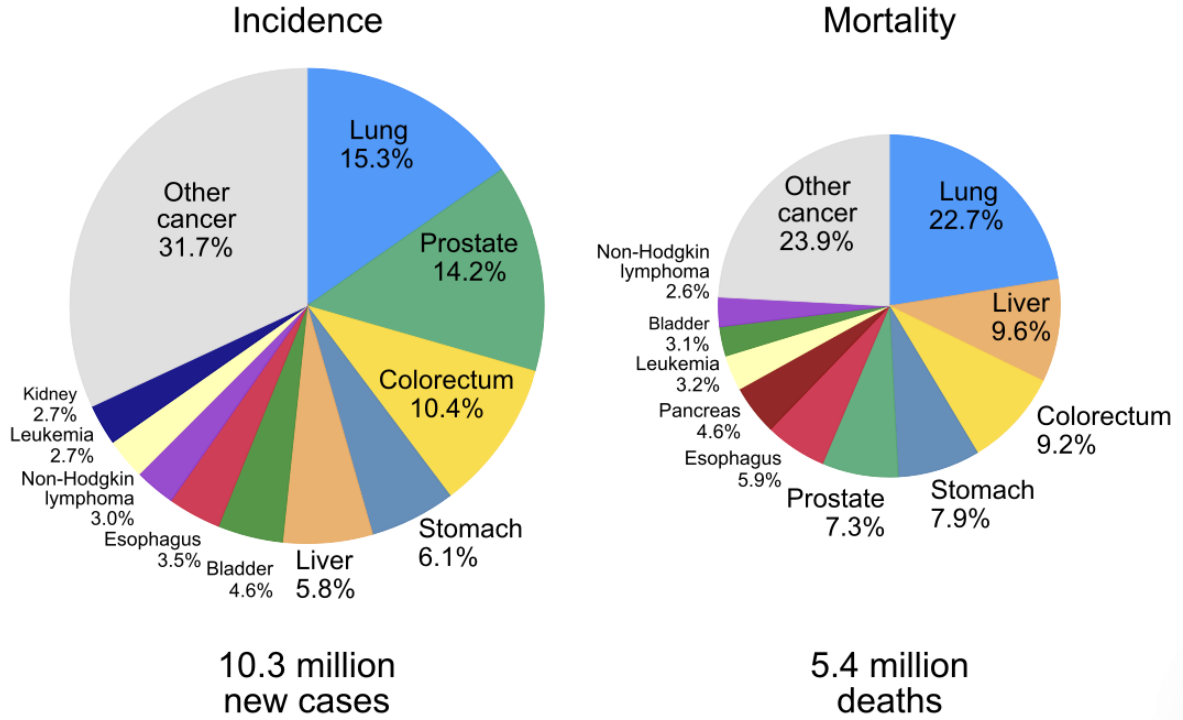
sağlıksız beslenme alışkanlıkları— meme kanseri insidansında artışa neden olacağı öngörülmektedir. Küresel düzeyde ise 2050 yılına kadar yıllık yeni meme kanseri vaka sayısının yaklaşık 3,2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir(8).



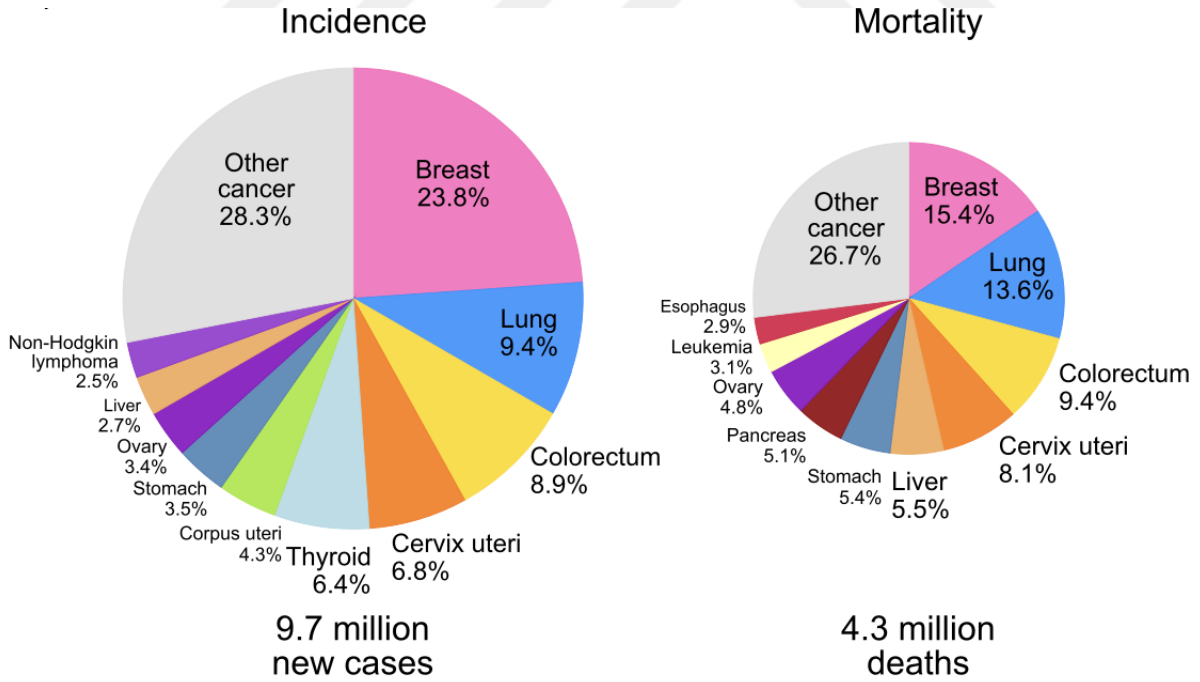
Şekil 1: Dünya Geneline Bölgelere Göre Tanımlanan Yeni Kansere Vakaları ve Mortalite Oranları (9)



Şekil 2: Dünya Geneline Tanımlanan Kansere Türleri Sayısı Ve Mortalite Oranları (9)



Şekil 3: Dünya Geneline Erkek Hastalarda Tanımlanan Kanser İnsidansları Ve Mortalite Oranları (9)



Şekil 4: Dünya Geneline Kadın Hastalarda Tanımlanan Kanser İnsidansları Ve Mortalite Oranları (9)

2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

Meme kanseriyle ilişkilendirilen çeşitli risk faktörleri genel olarak değiştirilebilir ve değiştirilemez olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Değiştirilemez risk faktörleri arasında cinsiyet, yaş, ırk, genetik yatkınlık, radyasyon maruziyeti, kişisel veya ailesel meme kanseri öyküsü, yüksek meme yoğunluğu, iyi huylu meme hastalıkları, erken menarş, geç menopoz ve steroid hormon düzeyleri yer almaktadır. Öte yandan, obezite, fiziksel aktivite yetersizliği, alkol kullanımı, oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi, doğurganlık öyküsü, emzirme süresi ve periodontal hastalık gibi faktörler değiştirilebilir risk grubu içinde değerlendirilmektedir. Kadınlar, erkeklere kıyasla meme kanseri açısından çok daha yüksek risk altındadır; her sekiz kadından birinin yaşamı boyunca meme kanserine yakalanacağı öngörülürken, erkeklerde bu oran 883'te bir olarak bildirilmektedir(10).

Meme kanseri riski yaş ilerledikçe artış göstermekte olup, ileri yaş grubundaki kadınlarda insidans oranları daha yüksektir. Her ne kadar toplam meme kanseri insidansı beyaz kadınlar arasında daha yüksek olsada, siyahi kadınlarda triple negatif meme kanseri geliştirme olasılığı daha fazladır. Bu alt tip, daha agresif seyir göstermesi ve tedaviye daha dirençli olması nedeniyle, siyahi kadınlarda hastalığın daha ciddi klinik sonuçlara yol açma riski oluşturmaktadır(11).

Giderek artan sayıda çalışma bazı meme kanseri alt tiplerinin birbirinden farklı etiyolojik faktörlere daha bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bazı risk faktörlerinin ise belirli alt tiplerle özgül ilişkiler gösterdiği anlaşılmaktadır örneğin, bazı çalışmalar yüksek doğurganlık düzeyinin luminal A tipi meme kanseri riskini azaltırken, üçlü negatif meme kanseri riskini artırabileceğini ortaya koymuştur(12). Benzer şekilde, postmenopozal dönemde obezite ve menopoz sonrası hormon tedavisi (MHT) kullanımı, luminal alt tiplerde meme kanseri riskinin artışıyla, non-luminal alt tiplere kıyasla daha güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir(13).

Tablo 1: Kadınlarda Meme Kanseri İçin Risk Faktörleri(14)

RELATIVE RISK >4.0

Age (65+ vs. <65 yr, although risk increases across all ages until age 80 yr)
Biopsy-confirmed atypical hyperplasia
Certain inherited genetic mutations for breast cancer (*BRCA1* and/or *BRCA2*)
Ductal carcinoma in situ
Lobular carcinoma in situ
Mammographically dense breasts (compared with least dense)
Personal history of early-onset (<40 yr) breast cancer
Two or more first-degree relatives with breast cancer diagnosed at an early age

RELATIVE RISK 2.1-4.0

Personal history of breast cancer (40+ yr)
High endogenous estrogen or testosterone levels (postmenopausal)
High-dose radiation to chest
One first-degree relative with breast cancer

RELATIVE RISK 1.1-2.0

Alcohol consumption
Ashkenazi Jewish heritage
Diethylstilbestrol exposure
Early menarche (<12 yr)
Height (tall)
High socioeconomic status
Late age at first full-term pregnancy (>30 yr)
Late menopause (>55 yr)
Never breastfed a child
No full-term pregnancies
Obesity (postmenopausal)/adult weight gain
Personal history of endometrial or ovarian cancer
Proliferative breast disease without atypia (usual ductal hyperplasia and fibroadenoma)
Recent and long-term use of menopausal hormone therapy containing estrogen and progestin
Recent oral contraceptive use

2.1.2.1. Cinsiyet

Meme kanserinde en temel risk faktörü cinsiyettir. Hastalık büyük oranda kadınlarda görülmektedir. Kadınların yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski yaklaşık 1:8 iken, erkeklerde bu oran 1:883'tür(15).

Kadın cinsiyeti, hormonal etkileşimler nedeniyle meme kanseri gelişiminde başlıca risk faktörlerinden biridir. Erkeklerde östrojen düzeylerinin düşük olması, meme dokusunun hormonal uyarılara karşı daha az duyarlı olmasına yol açar. Buna karşın, kadınlarda meme dokusu östrojen ve progesteron gibi cinsiyet hormonlarına yüksek düzeyde duyarlıdır. Bu hormonların özellikle uzun süreli ve yüksek seviyelerde dolaşımında bulunması, meme hücrelerinin proliferasyonunu artırarak malign dönüşüm riskini yükseltebilir. Dolayısıyla, dolaşımdaki östrojen ve androjen düzeylerindeki artış, meme kanseri gelişme riski ile anlamlı bir ilişki göstermektedir(16).

2.1.2.2. Yaş

Cinsiyetten sonra meme kanserinin gelişiminde en önemli ikinci risk faktörü yaş olarak öne çıkmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, Amerika Birleşik Devletleri'nde teşhis edilen meme kanseri vakalarının yaklaşık %75'inin 50 yaş ve üzeri kadınlarda görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bu durum, yaşın ilerlemesiyle birlikte hücrel onarım mekanizmalarının zayıflaması ve hormonal değişikliklerin etkisiyle meme kanseri riskinin arttığını göstermektedir(14).

2.1.2.3. Aile öyküsü

Yaklaşık olarak meme kanseri hastalarının %20'sinde aile öyküsü mevcuttur ve bu vakaların dörtte birinde hastalığın otozomal dominant bir kalıtım modeli ile aktarıldığı düşünülmektedir. Meme kanseri yatkınlığı ile ilişkili beş farklı gen ve gen bölgesi tanımlanmıştır. 17q21 lokasyonunda bulunan BRCA1 geni, özellikle meme-yumurtalık kanseri öyküsü bulunan ailelerin büyük bir kısmından ve yalnızca meme kanserinin görüldüğü ailelerin %40–45'inden sorumlu tutulmaktadır. Ancak, bu genin hem erkek hem de kadın bireylerin etkilendiği ailelerde rol oynamadığı görülmektedir.

13q12–13q13 bölgesinde yer alan BRCA2 lokusu, hem yalnızca meme kanserinin bulunduğu ailelerin %40–45'inde hem de erkek bireylerin etkilendiği vakaların çoğunda etkili görünmektedir. Ancak, bu bölgedeki genin yumurtalık kanseri açısından bir yatkınlık oluşturmadığı düşünülmektedir.

TP53 geni, Li-Fraumeni sendromu ve Li-Fraumeni benzeri sendrom görülen ailelerde meme kanserinin gelişiminde rol oynamaktadır. Diğer yandan, androjen reseptörü genindeki germ hattı mutasyonlarına, bazı erkek meme kanseri vakalarında rastlanmıştır. Ayrıca, ataksi

telenjiektazi hastalığının zorunlu taşıyıcısı olan kadınların, genel kadın popülasyonuna kıyasla meme kanserine yakalanma risklerinin 4 ila 12 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu durum, gendeki germ hattı mutasyonlarının da meme kanserine yatkınlık oluşturduğunu göstermektedir(17).

2.1.2.4. Yüksek östrojen maruziyeti

Kadınlarda özellikle östrojen ve progesteron gibi endojen steroid hormonlara uzun süreli maruziyetin, meme kanseri riskini artırdığı yönündeki bulgular, pek çok epidemiyolojik çalışma tarafından tutarlı bir biçimde doğrulanmıştır. Bu bağlamda, gebelik, emzirme, menarş ve menopoz gibi fizyolojik süreçlerin gerçekleşme zamanı, süreleri ve bu süreçlere eşlik eden hormonal değişiklikler, meme dokusunda potansiyel kanserojen mekanizmaların tetiklenmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır. İlk tam süreli gebeliğin erken yaşta gerçekleşmesi ve bunu izleyen doğum sayısındaki artış, meme kanseri gelişme riskinde azalma ile ilişkilendirilmektedir(18). Erken dönemde menarş, geç yaşta menopoz, ilk gebeliğin daha ileri yaşta gerçekleşmesi ve düşük doğum sayısı gibi üreme öyküsüne ilişkin faktörler, meme kanseri insidansını artıran başlıca sebepler arasında yer almaktadır. Yapılan araştırmalara göre, menopozun her bir yıl geç olması meme kanseri riskini yaklaşık %3 oranında artırıyor iken; menarşın her bir yıl geç olması bu riski %5 oranında azaltmaktadır. Ayrıca, her bir ek doğumun meme kanseri riskinde yaklaşık olarak %10'luk bir azalma sağladığı bildirilmektedir(19).

2.1.2.5. Diyet

Aşırı alkol tüketimi ve yüksek yağ alımını içeren modern beslenme alışkanlıklarının, meme kanseri riskini artırabileceği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Alkol kullanımı, dolaşımdaki östrojen ve östrojenle ilişkili hormon düzeylerini yükselterek, östrojen reseptör aracılı hücrel sinyal yollarının aktive olmasına neden olabilir(20). Modern Batı tipi diyet, yüksek oranda yağ içermesiyle dikkat çekmektedir. Özellikle doymuş yağdan zengin beslenme alışkanlıkları, meme kanseri tanısı almış bireylerde artmış mortalite ve olumsuz prognoz ile ilişkilendirilmiştir(21). Sigara kullanımı ile meme kanseri riski arasındaki ilişki tam olarak netlik kazanmamış olmakla birlikte, emzirmeyen kadınların meme sıvısında sigara dumanında bulunan mutajen maddelere rastlanmıştır. Özellikle hem sigara içen hem de yüksek miktarda alkol tüketen kadınlarda, meme kanseri gelişme riski belirgin şekilde artış göstermektedir(22).

2.1.2.6. Irk/Etnik Köken

Vakaların hastalık insidansı ile birlikte mortalite oranları, etnik kökene bağlı olarak farklılık göstermektedir. 2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yayımlanan istatistiksel verilere göre, siyah kadınlarda meme kanserine bağlı ölüm oranı, diğer etnik gruplara kıyasla yaklaşık %40 daha yüksek bulunmuştur(23).

2.1.2.7. Yüksek Meme Dansitesi

Yüksek meme dansitesi, meme kanseri için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, tarama amacıyla yapılan mamografilerin duyarlılığını azaltarak erken tanıyı güçleştirebilir, bu durum ileri evre hastalık insidansını artırabilir(24).

2.1.2.8. Parite:

Japonya'da yürütülen dokuz çalışmanın sonuçlarına göre, ilk doğumunu 36 yaş ve sonrasında gerçekleştiren kadınlarda, ilk doğumunu 21–25 yaşları arasında yapan kadınlara kıyasla meme kanserine yakalanma insidansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, iki ve üzeri doğum yapmış kadınlarda, hiç doğum yapmamış olanlara kıyasla meme kanseri insidansının daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca postmenopozal kadınlar arasında, menopoz öncesi dönemde daha fazla sayıda doğum yapmış olanlarda meme kanseri görülme oranının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda, 44 yaş öncesi Japon kadınlarda meme kanseri insidansının, hem premenopozal hem de postmenopozal dönemde menarş yaşı veya emzirme öyküsü ile benzer eğilimler gösterdiği belirlenmiştir(25).

2.1.2.9. Emzirme

Kadınlarda emzirme süresinin uzaması, emzirmeyen kadınlarla karşılaştırıldığında meme kanseri riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan meta-analizler, emzirmenin meme kanseri riskini çeşitli biyolojik mekanizmalar yoluyla azaltabileceğini öne sürmektedir.

1)Emzirme sürecinde meme hücrelerinin olgunlaşması ve farklılaşması, bu hücrelerin östrojen gibi kanserojen hormonlara karşı direncini artırır. Ayrıca, hasar görmüş DNA'ya sahip hücrelerin eliminasyonu sağlanarak, mutasyon oluşma ihtimali azalır.

2) Emzirme döneminde östrojen seviyelerindeki azalma, hormonun mitojenik etkilerini sınırlar ve bu durum yumurtlama sürecinin baskılanmasına yol açar(26).

2.1.2.10. Oral Kontraseptif Kullanımı / Hormon Replasman Tedavisi

Hormonal replasman tedavisinin (HRT) meme kanseri gelişme olasılığını artırdığı bilinmektedir ve bu risk, tedavinin süresi uzadıkça yükselmektedir. Özellikle hem östrojen hem de progesteron içeren kombinasyon tedavilerinin, yalnızca östrojen tedavisine göre daha fazla risk oluşturduğu görülmüştür. Bununla birlikte, HRT kullanımının bırakılmasından sonraki iki yıl içinde risk seviyeleri normale dönmektedir. HRT'ye bağlı gelişen meme kanserleri genellikle düşük dereceli olup, östrojen reseptörü pozitif özellikler göstermektedir. Ayrıca, vücut yağ oranı düşük veya meme dokusu yoğunluğu yüksek kadınlarda, HRT kullanımına bağlı meme kanseri riski daha fazla gözlemlenmektedir. Birçok araştırma, beş ila yedi yıl veya daha uzun süre HRT kullanan kadınlarda meme kanseri insidansının belirgin biçimde arttığını rapor etmiştir(27).

2.1.2.11. İyonize Radyasyon

İyonlaştırıcı radyasyon, meme kanseri gelişimi açısından önemli bir risk etmeni olarak kabul edilmektedir. Epidemiyolojik ve deneysel araştırmalar, meme dokusunun iyonlaştırıcı radyasyona karşı oldukça hassas olduğunu ortaya koymuştur. Radyasyona maruz kalan bireylerde, meme dokusunda radyasyona bağlı tümör gelişimini değerlendirmek için hem mutlak hem de görel risk modelleri dikkate alınmalıdır. Bu risk düzeyini etkileyen başlıca faktörler arasında uygulanan doz miktarı, ışınlamanın gerçekleştiği yaş, maruziyetin sıklığı ve eşlik eden meme bezine ait neoplastik olmayan hastalık öyküsü yer almaktadır. Hiroşima ve Nagasaki'ye atılan atom bombalarının ardından, yüksek düzeyde radyasyona maruz kalan kadınlar arasında meme kanseri vakalarının arttığı bildirilmiştir(28).

2.1.2.12. Benign meme hastalıkları

Kistler, fibroadenomlar, fibrokistik değişiklikler, duktal hiperplazi ve intraduktal papillomlar gibi iyi huylu meme lezyonları, bazı durumlarda malign dönüşüm açısından risk oluşturabilir. Özellikle atipik duktal hiperplazi tanısı alan kadınlarda, meme kanseri gelişme riski genel popülasyona göre 4 ila 5 kat daha fazladır(29).

2.1.3. Klinik özellikler

Meme kanseri, kadınlar arasında hem morbidite hem de mortalite oranı yüksek olan önemli bir malignite türüdür. Hastalarda meme kanseri konusunda farkındalık düzeyinin

artırılması ve erken tanı imkânı, tedavi sürecinin başarısı açısından kritik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, toplum genelinde kanser bilincinin oluşturulması ve bireylerin kendi vücutlarında meydana gelen değişimleri erken fark edebilmesi büyük önem taşımaktadır. Gelişmiş tarama yöntemlerinin kullanılması sayesinde hastalığın daha erken evrede saptanması mümkün olmakta; bu da mortalite oranlarının düşmesine, daha olumlu bir hastalık seyrine ve hastaliksız sağ kalım süresinin anlamlı şekilde uzamasına katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda, bu durum sağlık politikaları açısından tedaviye ayrılan maliyetin azalmasına da olanak tanımaktadır.

Meme kanseri şüphesiyle başvuran hastaların klinik başvuru nedenleri arasında en sık karşılaşılan bulgular; tarama sırasında mamografide saptanan patolojik oluşumlar, meme dokusunda asimetri, elle fark edilen kitleler, meme başı akıntısı ile meme başında veya ciltte gözlemlenen anormal değişikliklerdir. Bunlara ek olarak, inflamatuvar meme kanseri ve meme başının Paget hastalığı da hastaların başvuru nedenleri arasında yer almaktadır. Meme ile ilgili bazı klinik bulgular, meme kanseriyle karıştırılmamalıdır. Bu durumlardan ilki, meme başı akıntısının eşlik ettiği ve hem cilt hem de meme bezlerinin tutulduğu adenokarsinom tablosudur. İkinci durum ise, genellikle memede kızarıklık, sıcaklık artışı ve ödemle seyreden; tümör hücrelerinin lenfatik drenajı bozarak oluşturduğu meme başı akıntısı da olabilen infiltratif süreçtir. Bu tablo, klinik olarak mastit ile benzerlik gösterebilir ancak ayırıcı tanıda dikkatli olunması gerekir.

Meme başı akıntısının karakteristik özellikleri, tanısal süreçte önemli bir belirleyicidir. Süt şeklinde akıntı genellikle malignite riski açısından düşük kabul edilse de, nadiren de olsa altta yatan bir kanser varlığını gösterebilir. Özellikle kanlı veya berrak nitelikte akıntısı olan hastalarda fizik muayene, mamografi ve varsa tespit edilen kitle üzerinden biyopsi yapılması önerilmektedir. Tanıda daha fazla kesinlik sağlamak amacıyla, bazı durumlarda duktografi ve duktoskopi gibi görüntüleme yöntemlerine de başvurulabilmektedir. Kanlı akıntıya neden olabilecek kitle nedenlerinin başında intraduktal papillom gelmektedir.

Meme ağrısı, özellikle menstrüasyon öncesi dönemde kadınlarda sık karşılaşılan bir semptomdur. Ancak bu durum, bazı vakalarda malignite ile ilişkili olabileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir. Özellikle lokalize ve sürekli olmayan ağrının varlığında, bilateral mamografi ile birlikte klinik meme muayenesi yapılması önerilir. Eğer bu ilk değerlendirmeler

normal sonuçlanırsa, maligniteyi dışlamak amacıyla ileri görüntüleme yöntemleri olarak meme ultrasonografisi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) uygulanabilir(14).

Meme kanseri vakalarında, hastalar bazı durumlarda doğrudan metastatik tutulum gösteren organlara ait semptomlarla kliniğe başvurabilirler. Örneğin; karaciğer metastazlarında abdominal distansiyon, sarılık ve trombositopeni, beyin metastazlarında senkop, inme veya nöbet geçirme, kemik metastazlarında ise patolojik kırıklar görülebilir. Akciğer metastazı olan olgularda ise nefes darlığı ve dispne gibi solunumsal şikâyetler ön plandadır. Meme kanseri olgularında tümör en sık olarak memenin üst dış kadranda lokalize olur. Bu nedenle ele gelen kitlenin anatomik yeri, tanısal süreçte istatistiksel açıdan yardımcı bir gösterge olabilir. Ayrıca, ileri evre meme kanserlerinde nadir olmakla birlikte hiperkalsemi de klinik bulgular arasında yer alabilir(30).

2.1.4. Tanı ve tarama yöntemleri

Meme kanseri, kadınlar arasında hem görülme sıklığı hem de kansere bağlı ölüm oranı yüksek olan maligniteler arasında yer almaktadır. Ancak son yıllarda erken tanı olanaklarının artması ve tedavi yaklaşımlarındaki gelişmeler sayesinde, mortalite oranlarında anlamlı bir düşüş sağlanmıştır. Tanıda en kritik yöntemlerden biri, hastanın kendi memesini belirli aralıklarla düzenli olarak muayene etmesidir. Bunun yanı sıra, mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve gerekirse genetik analizler gibi yöntemler de tanısal süreçte önemli rol oynamaktadır.

Tanı sürecinde, özellikle mamografiyle saptanan şüpheli lezyonlar ve fizik muayenede ele gelen kitleler önemli başlangıç noktalarını oluşturmaktadır. Gerek palpe edilebilen kitleler, gerekse asemptomatik olgularda rastlantısal olarak belirlenen lezyonlarda, kesin tanının konulabilmesi için patolojik inceleme en güvenilir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Stereotaktik ya da ultrasonografi kılavuzluğunda gerçekleştirilen kor iğne biyopsileri, tanısal doğruluk açısından açık cerrahi biyopsilere oldukça yakın sonuçlar vermekte ve buna ek olarak, daha düşük komplikasyon oranları ile ilişkilendirilmektedir. Bu biyopsi teknikleri, fiziksel muayenede saptanan şüpheli kitlelerin değerlendirilmesinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Palpabl olmayan meme lezyonlarının değerlendirilmesinde mamografi, ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) eşliğinde yapılan biyopsiler günümüzde standart

yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Kontralateral memede klinik veya radyolojik olarak şüpheli bulgu olmasa dahi, potansiyel lezyonların atlanmaması adına bilateral görüntüleme yapılması önerilmektedir. Ayrıca, son dönemde dikkat çeken ve umut vaat eden yöntemlerden biri de, dolaşımdaki tümör DNA'sının analizine dayalı minimal invaziv tanı yaklaşımlarıdır(14).

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), meme kanseri açısından ortalama risk taşıyan kadınlar için 40 yaşından itibaren yıllık mamografi taramasını önermektedir. Bununla birlikte, ortalamanın üzerinde risk faktörlerine sahip bireylerde taramaların daha erken yaşta başlatılması ve daha sık aralıklarla yapılması tavsiye edilmektedir. Yüksek risk grubundaki kadınlar için ise meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tercih edilen ileri tarama yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Genetik yatkınlık nedeniyle yaşam boyu meme kanseri riski %20'nin üzerinde olan kadınlarda ve özellikle genç yaşta göğüs bölgesine radyoterapi uygulanmış bireylerde, erken yaşlarda taramaya başlanması önerilmektedir. Bu gruptaki kadınlar için, risk türüne bağlı olarak 25 ila 40 yaşları arasında değişen başlangıç yaşlarında, yıllık manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve mamografi ile izlem yapılması tavsiye edilmektedir. Yıllık tarama meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gerçekleştirildiğinde, genetik mutasyon taşıyıcısı olan bireylerde mamografik tarama 40 yaşına kadar ertelenebilir. Özellikle 50 yaşından önce meme kanseri tanısı almış kadınlar ile kişisel meme kanseri öyküsü bulunan veya yoğun meme dokusuna sahip bireylerde, yıllık ek MRG taraması önerilmektedir. Daha önce meme kanseri tanısı konmuş ve patolojik atipi saptanmış kişiler, özellikle ek risk faktörleri mevcutsa, MRG ile taramayı ciddi şekilde değerlendirmelidir. MRG önerilen ancak çeşitli nedenlerle bu görüntüleme yapılamayan hastalarda, alternatif olarak kontrastlı mamografi veya meme ultrasonografisi kullanılabilir. Tüm kadınların, özellikle Afrika kökenli Amerikalılar ile Aşkenaz Yahudisi soyundan gelenlerin, 25 yaşına kadar risk değerlendirmesinden geçmeleri önemlidir. Bu sayede, ortalamadan daha yüksek risk taşıyan bireyler erken dönemde belirlenebilir ve uygun tarama protokolleri başlatılabilir(31).

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), meme görüntüleme bulgularını standart bir şekilde sınıflandırmak amacıyla Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) adlı bir değerlendirme sistemini kullanmaktadır(32).

Tablo 2: BI-RADS Değerlendirme Sistemi

BI-RADS KATEGORİ	DEĞERLENDİRME	YÖNETİM	KANSER OLASILIĞI
0	Tam olmayan değerlendirme, ek yöntem gerektirir	Ek görüntüleme ve önceki muayeneler ile karşılaştırma için geri çağırın	Yok
1	Negatif	Rutin mamografik tarama	Malignite olasılığı %0
2	Benign bulgular	Rutin mamografik tarama	Malignite olasılığı %0
3	Olası benign bulgular	Kısa süreli takip (6 ay)	>%0 , ≤%2
4	Şüpheli bulgular	Doku tanısı-biyopsi önerilir	>%2 , <%95
5	Büyük olasılıkla malign bulgular	Doku tanısı-biyopsi önerilir	≥%95
6	Biyopsi ile kanıtlanmış malign bulgular	Klinik olarak uygun olduğunda cerrahi eksizyon	Yok

2.1.5. Histopatolojik sınıflama

Meme kanseri, histopatolojik açıdan çeşitli alt tipler barındıran ve moleküler düzeyde farklı biyolojik davranışlar sergileyen alt gruplara sahip, oldukça heterojen bir malign hastalıktır(33). Meme kanseri, genel sınıflandırma açısından iki temel gruba ayrılmaktadır: in situ karsinomlar ve invaziv karsinomlar. Bu sınıflama, tümör hücrelerinin bazal membranı aşımına göre belirlenmekte olup, hastalığın ilerleyişi ve tedavi yaklaşımı üzerinde doğrudan etkili olmaktadır(14).

İn situ karsinomlar, başlıca iki alt tipe ayrılmaktadır: duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS). DCIS, malign hücrelerin süt kanallarının epitelinde sınırlı kaldığı, çevre meme dokusuna invazyon göstermemiş erken evre bir lezyon olarak tanımlanır(34). Toplum temelli tarama programlarında yapılan mamografik incelemeler sonucunda, duktal karsinoma in situ (DCIS) olguları, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %20 ila %25'ini oluşturmaktadır(35). Lobüler karsinoma in situ (LCIS), meme bezindeki lobüllerde bulunan ve henüz çevre dokulara invazyon göstermemiş malign hücrelerin varlığıyla karakterize edilen bir lezyondur. LCIS, benign kor biyopsi örneklerinde %0,5 ile %3,6 arasında

değişen oranlarda tespit edilirken, reduksiyon mamoplasti materyallerinde görülme sıklığı %0,04 ile %1,2 arasında bildirilmektedir(36).

2.1.5.1. Non invaziv meme kanseri

Non-invaziv meme kanserleri, başlıca iki alt grupta sınıflandırılmaktadır: duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS).

DCIS: Meme dokusunun duktal yapıları boyunca yerleşim gösteren, bazal membranı henüz invaze etmemiş olmasına rağmen invaziv duktal karsinom gelişme potansiyeli taşıyan lezyonlar, non-invaziv tümörler kapsamında değerlendirilir. Bu lezyonlar arasında yer alan duktal karsinoma in situ (DCIS), özellikle atipik hiperplazi gelişen olgularda, histopatolojik olarak ayırt edilmesi güç bir tablo oluşturabilir. DCIS birçok yönüyle premalign bir durum olarak kabul edilmekte olup, tedavi edilmediği takdirde olguların yaklaşık üçte birinde, beş yıl içerisinde invaziv karsinom gelişebileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte, düşük dereceli bazı DCIS olgularının yıllar boyunca ilerleme göstermediği ve bu nedenle tanı konulmadan, dolayısıyla tedavi uygulanmadan kaldığı da literatürde vurgulanmaktadır. Ne var ki, hangi hastaların aktif tedavi gerektirdiğini ve hangilerinin güvenli biçimde izlenebileceğini ayırt etmeye yönelik güvenilir bir yöntem günümüzde halen bulunmamaktadır(37).

LCIS: Lobüler yapılar içerisinde malign hücrelerin saptanması, lobüler karsinom in situ (LCIS) ya da in situ lobüler neoplazi olarak adlandırılmaktadır. LCIS, genellikle ele gelen kitle oluşumuna yol açmaz ve mamografik incelemelerde tipik olarak şüpheli bir görüntü vermediği için, çoğu zaman başka bir nedenle gerçekleştirilen meme biyopsilerinde rastlantısal bir bulgu olarak ortaya çıkar. Duktal karsinoma in situ (DCIS) olgularında lezyon genellikle tek bir odakta sınırlı kalırken, LCIS çoğu zaman memede multifokal ve multisentirik bir dağılım gösterir. Ayrıca, kontralateral memede de görülme olasılığı yüksektir; bu durum, izlem ve tedavi stratejilerinde dikkatli değerlendirme gerektirir. Lobüler karsinoma in situ (LCIS) tanısının doğrudan meme kanserine bağlı mortaliteyi artırdığına dair bir kanıt bulunmamakla birlikte, uzun vadede invaziv meme kanseri gelişme riskini anlamlı ölçüde artırdığı bilinmektedir. Bilateral profilaktik mastektomi uygulanmayan LCIS'li kadınlarda, özellikle takip eden 15–20 yıl boyunca her yıl yaklaşık %1 oranında ve yaşam boyu her iki memede de yeni ortaya çıkan invaziv karsinom gelişme riski söz konusudur. Bu nedenle

LCIS, duktal karsinoma in situ (DCIS) ile karşılaştırıldığında daha yaygın biçimde premalign bir lezyon olarak kabul edilmekte; ancak agresif lokal tedavi yaklaşımları genellikle önerilmemektedir. LCIS tanısı almış bireylerde uzun dönem takip önemlidir ve bu hastaların, beş yıl sonrasını da kapsayacak şekilde, yıllık mamografi ve altı ayda bir fizik muayene ile düzenli olarak izlenmeleri gerekmektedir(37).

Tablo 3: Duktal ve lobuler karsinoma in-situ farkları(14)

FEATURE	LOBULAR CARCINOMA IN SITU	DUCTAL CARCINOMA IN SITU
Age	Younger	Older
Palpable mass	No	Uncommon
Mammographic appearance	Not detected on mammography	Microcalcifications, mass
Immunophenotype	E-cadherin negative	E-cadherin positive
Usual manifestation	Incidental finding on breast biopsy	Microcalcifications on mammography or breast mass
Bilateral involvement	Common	Uncertain
Risk and site of subsequent breast cancer	25% risk for invasive breast cancer in either breast over remaining lifespan	At site of initial lesion; 0.5% risk/yr of invasive breast cancer in opposite breast
Prevention	Consider tamoxifen or raloxifene or aromatase inhibitor	Consider tamoxifen or aromatase inhibitor if estrogen receptor positive
Treatment	Yearly mammography and breast examination	Lumpectomy ± radiation; mastectomy for large or multifocal lesions

2.1.5.2. İnvaziv meme kanseri

İnvaziv meme kanserleri, metastaz yapabilme potansiyelleri nedeniyle in situ lezyonlara kıyasla daha yüksek morbidite ve mortalite riski taşır; bu nedenle, bu tür lezyonların takibi ve yönetimi daha titizlikle gerçekleştirilmelidir. İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %85'i duktal kökenli olup, %10'u lobüler veya mikst (duktal/lobüler) tiptedir. Geri kalan %5'lik kesim ise, müsinöz (koloid) (%2,4), tübüler (%1,5), medüller (%1,2) ve papiller (%1) gibi nadir görülen özel alt tiplerden oluşmaktadır(37).

İnvaziv Duktal Karsinom: Meme kanserleri arasında en sık görülen histolojik tip, invaziv (infiltratif) duktal karsinomdur. Bu tip, esasen bir dışlama tanısı olarak kabul edilir; çünkü invaziv lobüler, tübüler, müsinöz, medüller ve diğer özel meme karsinomları kategorilerine girmeyen tümörler bu sınıfa dahil edilir(38). İnvaziv duktal karsinom insidansı en yüksek

oranlarda Amerika Birleşik Devletleri'nde saptanırken, en düşük bildirimler Japonya'da görülmektedir(39).

İnvaziv Lobüler Karsinom: İnvaziv meme kanserlerinin lobüler karsinom, invaziv alt tipler arasında ikinci en sık rastlanan tiptir ve Hormonal tedavi (HRT) kullanan kadınlarda bu durum daha yüksek sıklıkla gözlemlenmektedir. Bu tür, multifokalite ve bilateral tutulum açısından diğer invaziv kanser tiplerine göre daha belirgindir(40). Ayrıca, metastaz yapma paterni de diğer meme kanseri türlerinden farklılık göstermektedir. Periton, retroperiton, kemik, leptomeninks, gastrointestinal sistem, overler ve uterusu metastaz sıklığı yüksek iken, akciğer ve plevra metastazları daha az görülmektedir(41).

Diğer invaziv kanser türleri: İnvaziv duktal karsinom (IDK) ve invaziv lobüler karsinom (ILK) dışındaki yaklaşık %10'luk grup, diğer invaziv epitelyal alt tiplerden oluşmaktadır. Bu alt tipler arasında tübüler, müsinöz, medüller, invaziv mikropapiller, metaplastik, adenoid kistik ve sekretuar karsinomlar yer almaktadır. Özellikle medüller, müsinöz ve tübüler karsinom gibi özelleşmiş invaziv alt tiplerin, invaziv duktal ve lobüler karsinoma kıyasla daha iyi prognoza sahip olduğu genel olarak kabul edilmektedir(42). Mikropapiller tümörler, artmış lenfatik ve vasküler invazyon ile daha yüksek nüks oranına sahiptir(43). Adenoid kistik karsinomun genellikle iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir; tümör boyutu büyük olsa bile metastaz yapma olasılığı görece düşüktür(44).

2.1.6. Moleküler Sınıflama

Meme kanseri sınıflandırmasında östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER-2) değerlendirmesi klinik uygulamalarda rutin olarak kullanılmaktadır. ER ve PR, normal ve tümöral meme epitel hücrelerinin büyümesini düzenleyen nükleer cinsiyet steroid reseptörleri arasında yer almaktadır. Bu reseptörler, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %75'inde saptanabilmektedir. Reseptör pozitifliğinin varlığı, hormon tedavilerine yanıt alınabileceğini göstermesi açısından önemli bir biyolojik belirteç olarak değerlendirilmektedir. ER ve PR'nin immünohistokimyasal (İHK) yöntemlerle pozitif olarak kabul edilebilmesi için, tümör hücrelerinde gözlenen nükleer boyanmanın en az %1 oranında olması eşik değer olarak belirlenmiştir(45). Meme kanserlerinin yaklaşık %15'inde, 17q12.11 kromozom bölgesinde yer alan HER2 geninde gözlenen amplifikasyon sonucunda, HER2 proteini aşırı düzeyde eksprese edilir. HER2 protein ekspresyonu immünohistokimyasal

yöntemlerle değerlendirilirken, gen düzeyindeki amplifikasyon durumu ise genellikle in situ hibridizasyon teknikleri ile incelenmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntemlerden biri floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniğidir(46). HER2 proteininin aşırı ekspresyonu, genellikle daha agresif bir klinik seyir ve olumsuz prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, bu durum aynı zamanda anti-HER2 hedefli tedavilere yanıt alınabileceğine dair önemli bir öngörücü belirteç olarak da değerlendirilmektedir(47). Meme kanserlerinin yaklaşık %10 ila %15'ini oluşturan ve ER, PR ile HER2 belirteçlerinin hiçbirini eksprese etmeyen alt tip, üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK) olarak adlandırılmaktadır. ÜNMK, genellikle hızlı progresyon gösteren bir tümör tipidir ve çoğunlukla kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir(48).

Meme kanseri, gen ekspresyon profillerine dayanarak dört temel moleküler alt tipe ayrılmaktadır: Luminal A, Luminal B, HER2 pozitif ve üçlü negatif (bazal benzeri) alt tipler. Bu moleküler sınıflandırma; tedaviye yanıt, prognoz, görülme sıklığı, hastalığın klinik seyri ve görüntüleme özellikleri açısından belirgin farklılıklar göstermektedir(49).

Luminal alt tiplerde görülen tümörlerin temelinde östrojen reseptörü (ER) ekspresyonu bulunmaktadır. Luminal A ve Luminal B alt tipleri, meme kanserinin en yaygın moleküler alt gruplarını oluşturmaktadır. İnvaziv meme kanseri olgularının yaklaşık %30–40'ında Luminal A, %20–30'unda ise Luminal B alt tipi tespit edilmektedir(49). Luminal A alt tipi, immünohistokimyasal (İHK) analizlerde östrojen reseptörü (ER) pozitifliği ile karakterizedir; progesteron reseptörü (PR) düzeyi genellikle %20 veya üzerindedir. Bu alt tipte HER2 gen amplifikasyonu saptanmaz ve proliferatif aktiviteyi gösteren Ki-67 indeksi düşüktür (\leq %14). Luminal B alt tipinde ise ER pozitifliğine rağmen PR ekspresyonu sıklıkla %20'nin altında kalır, HER2 durumu yine negatiftir; ancak Ki-67 proliferasyon indeksi daha yüksek düzeyde ($>$ %14) bulunur. Luminal A ve Luminal B alt tiplerini ayırt edebilmek amacıyla Ki-67 için başlangıçta %14'lük bir eşik değeri önerilmişse de, daha güncel çalışmalarda bu sınır %20 olarak kabul edilmeye başlanmıştır(50). Luminal A moleküler alt tipe ait tümörler genellikle daha düşük histolojik dereceye sahiptir ve tüm intrinsik alt tipler arasında en iyi prognoza sahip grup olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık, Luminal B alt tip tümörler daha yüksek dereceli olma eğiliminde olup, Luminal A'ya kıyasla daha olumsuz bir prognoz ile ilişkilidir. Klinik açıdan değerlendirildiğinde, Luminal A alt tipindeki hastalar çoğunlukla yalnızca hormonal tedaviden yarar görebilirken, Luminal B alt tipinde ek olarak kemoterapi ihtiyacı doğabilmektedir(51).

HER2 gen amplifikasyonunun belirgin olarak arttığı HER2-pozitif moleküler alt grup, invaziv meme kanseri olgularının yaklaşık %12–20'sini oluşturmaktadır. HER2-pozitif tümörler, HER2-negatif gruba kıyasla daha olumsuz bir prognoz ile ilişkilendirilmekle birlikte, anti-HER2 hedefli tedavi seçeneklerinin gelişmesi sayesinde bu alt tipin tedaviye yanıtı zamanla daha umut verici hale gelmiştir. Yapılan çeşitli araştırmalarda, HER2 gen ekspresyonundaki artış; yüksek tümör derecesi, lenf nodu metastazı, kötü hücre farklılaşması ve kemoterapiye karşı direnç gibi faktörlerle ilişkilendirilmiş ve bu özelliklerin olumsuz prognostik göstergeler olduğu vurgulanmıştır(49)(50).

Triple negatif meme kanseri, bazal benzeri alt tip olarak da sınıflandırılmakta olup, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15–20'sini oluşturmaktadır. Bu moleküler alt tipte östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 gen amplifikasyonu negatif olarak saptanır. Üçlü negatif tümörler, genellikle daha büyük boyutlarda ve histolojik olarak daha yüksek dereceli lezyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Diğer moleküler alt tiplere kıyasla, bu tümörlerin genel sağ kalımı daha kötüdür. Nüks oranlarının yüksek olduğu bu alt grupta, rekürrenslerin çoğunlukla tanıdan sonraki ilk üç yıl içinde gerçekleştiği bildirilmektedir. Çoğunlukla sporadik olarak görülmesine rağmen, BRCA1 gen mutasyonu taşıyan hastaların yaklaşık %80'inde triple negatif meme kanseri geliştiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur(49)(50).

Triple negatif meme kanserlerinin büyük bir bölümünün, belirgin bir histolojik alt tipi bulunmayan, yüksek dereceli invaziv duktal karsinomlardan oluştuğu çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Bu tümörler sıklıkla yoğun lenfositik infiltrasyon gösterir ve nadiren de olsa merkezi ya da coğrafi düzenlenmiş nekrotik alanlar içerebilir. Bu histolojik özellikler, triple negatif alt tipi diğer moleküler gruplardan ayırt etmeye yardımcı olmaktadır. Ayrıca, senkronize büyüme paternleri, medüller benzeri morfolojik yapılar ve özellikle skuamöz ya da iğsi hücrelerden oluşan metaplastik öğeler, bu tümörlerde hormon reseptörü veya HER2 pozitifliği gösteren meme kanserlerine göre daha sık rastlanan yapılarıdır. Bu doğrultuda yapılan geniş kapsamlı incelemeler, triple negatif meme kanserleri arasında; metaplastik karsinomlar, medüller benzeri tümörler ve apokrin morfoloji gösteren lezyonlar gibi belirli histolojik alt tiplerin de yer aldığını göstermiştir(52).

Tablo 4 Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri

Moleküler Alt Tip	ER	PR	HER2
Luminal A	Positive and/or	Positive	Negative
Luminal B	Positive and/or	Positive or Negative	Negative
Luminal B	Positive and/or	Positive or Negative	Positive
HER2	Negative	Negative	Positive
Tripple negative or basal-like	Negative	Negative	Negative

2.1.7. Evreleme

Tüm kanser türlerinde olduğu gibi, meme kanserinde de tedaviye başlanmadan önce hastalığın evresinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Evreleme işlemi, kanserin vücut içindeki yayılım derecesini ve hastalığın seyrini değerlendirmek açısından kritik bir aşamadır. Bu değerlendirme, hem prognozun öngörülmesi hem de hastaya en uygun tedavi planının oluşturulması için temel bir adımdır. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından 1959 yılında geliştirilen TNM sınıflama sistemi, meme kanseri başta olmak üzere birçok solid tümörün evrelendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistemdeki her harf, hastalığın farklı bir özelliğini temsil eder. “T” harfi, primer tümörün boyutunu ve meme dokusu içerisindeki yerleşimini tanımlar; tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonu, evrenin belirlenmesinde önemli rol oynar. “N” harfi, hastalığın bölgesel lenf nodlarına yayılım durumunu ve yayılımın derecesini gösterir. Lenf nodu tutulumu, hastalığın ilerleme düzeyi hakkında önemli prognostik bilgiler sunar. “M” harfi ise kanserin uzak organlara—örneğin karaciğer, akciğer veya kemik gibi yapılar—metastaz yapıp yapmadığını belirtir(53). Tanı konulduğu evre, hastanın sağ kalım süresi üzerinde önemli bir etkidir. Meme kanserinde hastalık ne kadar erken evrede tespit edilirse, tanı sonrası beş yıllık sağ kalım oranı o ölçüde artmaktadır. Klinik veriler göstermektedir ki, meme kanserli vakaların yaklaşık %63,5’i lokal evrede, %29’u lokal ileri evrede ve %6’sı metastatik evrede tanı almaktadır. SEER verilerine göre (2012-2018), tüm ırkları kapsayan beş yıllık sağ kalım oranları lokalize meme kanseri için %99,1, lokal ileri evre için %86,1 ve uzak metastatik evre için %30 olarak rapor edilmiştir(54).

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC), meme kanseri evrelemesinde hem anatomik hem de prognostik evre gruplarını tanımlamıştır. Bu evreleme sistemi, invaziv tümörlerin evre I'den evre IV'e kadar sınıflandırılmasını esas alır. Buna göre; evre I ve II, erken evre hastalığı; evre III, lokal olarak ileri hastalığı; evre IV ise uzak metastaz içeren hastalık tablosunu temsil eder.

Tablo 5: Meme Kanseri TNM Evrelemesi (AJCC-8.Baskı (2018))

Tümör Evresi (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	DCIS ya da meme başının DCIS ile ilişkili Paget hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm <u>T1a:</u> Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm <u>T1b:</u> Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤ 10 mm <u>T1c:</u> Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümör çapı >20 mm, ≤ 50 mm
T3	Tümör çapı >50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu* <u>T4a:</u> Göğüs duvarı tutulumu <u>T4b:</u> Ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut ('peau d'orange' dahil) <u>T4c:</u> T4a+T4b <u>T4d:</u> İnflamatuvar meme karsinomu
Lenf Nodu Evresi (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış ya da fizik muayene bilgisi yok)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aksiller lenf nod(lar) metastazı var <u>cN1mi:</u> Mikrometastaz var (>0.2 mm <2 mm)
N2	Klinik olarak fikse veya konglomere aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak metastaz var <u>N2a:</u> Birbirlerine veya diğer yapılara fikse, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı var <u>N2b:</u> Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var
N3	İnfraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nod(lar)'da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nod(lar)'a metastaz <u>N3a:</u> İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz <u>N3b:</u> İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nod(lar)'a metastaz <u>N3c:</u> İpsilateral supraklavikular nod(lar)'a metastaz
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok
cM0 (+1)	Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var
M1	Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastazlar var

*Pektoral kas invazyonu ve tek başına dermis invazyonu T4 olarak tanımlanamaz.

Tablo 6: Klinik Anatamik Evreleme

Evre	TNM
Evre 0	Tis N0 M0
Evre 1A	T1 N0 M0
Evre 1B	T0-1 Nmic M0
Evre 2A	T0-1 N1 M0 ya da T2 N0 M0
Evre 2B	T2 N1 M0 ya da T3 N0 M0
Evre 3A	T0-2 N2 M0 ya da T3 N1-2 M0
Evre 3B	T4 N0-2 M0
Evre 3C	T1-4 N3 M0
Evre 4	T1-4 N0-3 M1

TNM evreleme sisteminde yapılan önemli bir güncelleme ile birlikte, fizik muayene, hasta öyküsü, görüntüleme sonuçları ve varsa biyopsi bulgularının yanı sıra tümör derecesi (grade), HER2, ER, PR gibi biyolojik belirteçler ile genomik değişiklikler klinik prognostik evreleme tablosuna eklenmiştir. Bu değişiklik, hastalığın prognozunu daha doğru değerlendirmek amacıyla anatomik ve biyolojik verilerin birlikte kullanılmasını sağlamaktadır. Ayrıca, lobüler karsinoma in situ (LCIS) artık benign bir lezyon olarak tanımlanmış ve evreleme sistemine dahil edilmemiştir.

Tablo 7: Klinik Prognostik TNM Evrelemesi

		ER+/PR+ HER2+	ER+/PR+ HER2-	ER+/PR- HER2+	ER-/PR+ HER2+	ER-/PR- HER2+	ER+/PR- HER2-	ER-/PR+ HER2-	ER-/PR- HER2-
TisN0M0 G1-3		0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0M0	G1	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
T0N1mi M0	G2	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
T1N1mi M0	G3	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B	E1B
T0N1M0	G1	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A
T1N1M0	G2	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B
T2N0M0	G3	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B
T2N1M0	G1	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E2B
T3N0M0	G2	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E3B
	G3	E1B	E2B	E2B	E2B	E2B	E3A	E3A	E3B
T0N2M0	G1	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T1N2M0	G2	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T2N2M0	G3	E2B	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B	E3B	E3C
T3N1M0									
T3N2M0									
T4N0M0	G1	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N1M0	G2	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N2M0	G3	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C	E3C	E3C
T1-4N3 M0									
T1-4N1-3 M1		E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4

2.1.8. Prognoz

Erken evre meme kanserinde prognozun belirlenmesinde en kritik iki faktör patolojik lenf nodu durumu ve tümör boyutudur. Bunun yanı sıra, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 protein ekspresyonu da prognoza önemli katkılar sağlamaktadır. Kötü prognoz genellikle yüksek lenf nodu tutulumu, yüksek histolojik grade, büyük tümör boyutu, ER ve PR negatifliği ile HER2'nin aşırı ekspresyonu ile ilişkilendirilmektedir. Tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kullanılmak üzere, son yıllarda bu biyobelirteçlerin geliştirilmesine önemli ölçüde önem verilmiştir. Tedavi yanıtını öngörmeye bu markerların tüm invaziv meme kanseri vakalarında standart olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Östrojen reseptörü (ER) ve/veya progesteron reseptörünü (PR) eksprese eden birçok tümör, endokrin tedaviye olumlu yanıt gösterirken, her iki reseptörden yoksun olan tümörlerde bu tedaviye yanıt verme olasılığı düşüktür. Immunhistokimya yöntemi ile HER2 proteininin aşırı ekspresyonu veya in situ hibridizasyon (ISH) yöntemiyle HER2 gen amplifikasyonunun saptanması, HER2 hedefli tedavilere yanıt ile ilişkilidir. Ancak, ER, PR veya HER2 ekspresyonunun kemoterapi etkinliği üzerindeki etkisini destekleyen kanıtlar henüz net değildir(14).

2.1.9. Tedavi

Meme kanseri tedavisinde temel prensip, multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesidir. Bu yaklaşım; cerrahi müdahale, radyoterapi ve sistemik tedavi seçeneklerini içeren bir bütünlük içerisinde yürütülmelidir. Her hasta, bireysel klinik özellikleri doğrultusunda kapsamlı biçimde değerlendirilmeli; tedavi planlaması ise hastanın genel sağlık durumu, hastalığın evrelemesi ve tümörün moleküler alt tipi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır(55). Meme kanserinde iki ana tedavi yöntemi öne çıkmaktadır: lokal tedavi ve sistemik tedavi. Lokal tedavi; kitlenin cerrahi rezeksiyonu, aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) veya nodal örnekleme ve postoperatif radyoterapi uygulamalarını kapsamaktadır. Sistemik tedavi ise kemoterapi, hormonal tedavi, immünoterapi ve hedefe yönelik ajanlardan oluşmaktadır. Sistemik tedavinin temel amacı, lokal tedavi sonrasında ortaya çıkabilecek uzak metastazları ve lokal-bölgesel nüksleri önlemektir(14).

Metastatik olmayan meme kanserinde tedavinin temel amacı, primer tümör ile bölgesel lenf nodlarının tamamen ortadan kaldırılması yoluyla hastalığın metastaz yapmasının ve tekrarlamasının önlenmesidir. Sistemik tedavi cerrahi öncesinde (neoadjuvan), sonrasında

(adjuvan) ya da her iki dönemde birden uygulanabilir. Metastatik meme kanseri tedavisinde temel hedefler, hastaların yaşam süresini uzatmak ve hastalığa bağlı semptomları hafifletmektir. Bu evrede esas olarak sistemik tedavi yöntemleri tercih edilmekte olup, lokal tedavi uygulamaları genellikle palyatif amaçla kullanılmaktadır(56).

2.1.9.1. Cerrahi tedavi

Meme kanseri tanısıyla izlenen hastalarda cerrahi yaklaşımın temel amacı, tümörü temiz cerrahi sınırlarla çıkarmaktır. Bu doğrultuda standart yaklaşımlar arasında total mastektomi veya meme koruyucu cerrahi ile tümör eksizyonunu takiben uygulanan radyoterapi yer almaktadır. Mastektomi ile meme koruyucu cerrahi arasında seçim yapılırken; tümörün boyutu, memenin hacmi, multifokal hastalık varlığı, beklenen kozmetik sonuçlar, hastanın radyoterapiye uygunluğu ve bireysel tercihler gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir(57). Meme koruyucu cerrahinin uygulanmasında mutlak kontrendikasyonlar arasında gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde olunması, multisentirik lezyon varlığı, daha önce ilgili göğüs duvarına radyoterapi uygulanmış olması, inflamatuvar meme kanseri tanısı ve yaygın malign görünümlü makrokalsifikasyonların bulunması yer almaktadır. Öte yandan, multifokalite, aile öyküsünde pozitiflik, tümör çapının 5 cm'den büyük olması ile eşlik eden skleroderma veya sistemik lupus eritematozus varlığı rölatif kontrendikasyonlar arasında değerlendirilmektedir(58).

Aksiller lenf nodlarına yönelik cerrahi yaklaşım, meme cerrahisinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Lenf nodlarının çıkarılması, hem hastalığın anatomik yayılımını değerlendirmek amacıyla tanısız bir işlev görür hem de mevcut metastatik odakların uzaklaştırılması yoluyla tedavi edici bir rol üstlenir. Cerrahi tedaviye yönelik karar süreci, tanı anında aksiller lenf nodu tutulumunun klinik olarak belirgin olup olmamasına ve hastaya neoadjuvan sistemik tedavi uygulanıp uygulanmadığına bağlı olarak şekillenir. Tanı sırasında aksiller lenf nodlarında klinik olarak belirgin tutulum saptanmış ve ilk tedavi seçeneği olarak cerrahi planlanmışsa, aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) uygulanması gerekmektedir(57).

2.1.9.2. Radyoterapi

Meme kanseri tedavisinde radyoterapi, cerrahi ve sistemik tedaviye tamamlayıcı olarak uygulanmakta olup; lokal ve bölgesel hastalık kontrolünü artırmak, nüks olasılığını azaltmak ve sağkalımı iyileştirmek açısından önemli bir yere sahiptir. Primer meme kanserinin lokal tedavisinde küratif amaçla uygulanırken, metastatik ya da cerrahiye uygun olmayan

olgularda palyatif amaçla kullanılmaktadır. Uygulanacak radyoterapi protokolü, hastalığın evresine ve gerçekleştirilen cerrahi müdahalenin türüne göre bireyselleştirilerek planlanmalıdır(59).

2.1.9.3. Hormonal tedavi

19. yüzyılın sonlarında, ileri evre premenopozal meme kanseri olgularında ooferektomiye verilen olumlu yanıtların gözlemlenmesi, meme kanseri tedavisinde endokrin terapilerin kullanımına yönelik ilk bilimsel temellerin atılmasına olanak sağlamıştır(60). Meme kanseri alt tiplerinin yaklaşık üçte ikisi, hormon reseptörlerinin (HR+) pozitifliği ve HER2 aşırı ekspresyonunun bulunmaması ile karakterize edilmekte olup, bu tümörler endokrin tedaviye duyarlılık göstermeleri nedeniyle ayrı bir sınıf altında değerlendirilmektedir(61). HR pozitif/HER2 negatif alt tip, 50 yaş altı kadın hastalarda meme kanseri vakalarının yaklaşık %65'ini, 50 yaş ve üzerindeki hastalarda ise yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır(62).

Östrojen reseptörü (ER) pozitif meme kanserinde, endojen östrojenin ER' ye bağlanması, reseptörlerin dimerizasyonunu tetikleyerek östrojene duyarlı genlerin transkripsiyonunu başlatır. Bu süreç, tümör hücre proliferasyonunu destekleyen temel bir mekanizma olarak kabul edilir. Premenopozal kadınlarda östrojenin başlıca kaynağı overler iken, postmenopozal dönemde östrojen üretimi büyük ölçüde adrenal kaynaklı androjenlerin aromataz enzimi aracılığıyla periferik dokularda dönüşümüyle gerçekleşir(63). Hormon reseptörü pozitifliği saptanan metastatik evre meme kanseri hastalarında, antiöstrojen ajanlar veya östrojen sentezini inhibe eden tedavilerle yaklaşık %60–70 oranında yanıt elde edilebilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar arasında tamoksifen, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları ve aromataz inhibitörleri yer almaktadır. Premenopozal dönemde hormon reseptörü pozitif hastalarda, tamoksifen ve GnRH analoglarının hem adjuvan hem de metastatik evrede etkin olduğu gösterilmiştir. Postmenopozal hastalarda ise tamoksifenin yanı sıra aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan) tercih edilebilmektedir. Ayrıca, bu grupta aromataz inhibitörlerinin, gerek metastatik hastalıkta gerekse adjuvan tedavi sürecinde tamoksifene kıyasla daha etkili olduğu bildirilmektedir(64).

"Güncel kılavuzlara göre, adjuvan endokrin tedavi endikasyonu açısından östrojen reseptörü (ER) pozitifliğinin %1 ve üzeri olması yeterli kabul edilmektedir(65).

2.1.9.4. Kemoterapi

Sistemik tedavide kullanılan kemoterapi rejimleri, preoperatif (neoadjuvan) ve postoperatif (adjuvan) dönemlerde uygulanmak üzere sınıflandırılmaktadır.

a) Adjuvan Kemoterapi:

Adjuvan kemoterapinin uygulanmasındaki temel hedef cerrahiden veya radyoterapiden sonra mikrometastatik hastalığın ortadan kaldırılması yoluyla nüks gelişiminin önlenmesi ve buna paralel olarak morbidite ile mortalite oranlarının azaltılmasıdır(66).

Son yıllarda meme kanserine bağlı mortalite oranlarındaki azalmanın, adjuvan tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemelerle ilişkili olduğu görülmektedir. Erken evre meme kanserinde beş yıllık sağkalım oranları %50 ile %95 arasında değişmektedir. Özellikle hormon reseptörü negatif meme kanseri tanısı alan hastaların adjuvan kemoterapiden daha belirgin düzeyde yarar sağladığı bildirilmektedir. Beş yıllık izlem süresinde, 50 yaşın altındaki hormon reseptörü negatif meme kanseri olgularında nüks oranında %13'lük, hormon reseptörü pozitif olgularda ise %8'lik mutlak bir düşüş saptanmıştır. Elli yaş ve üzerindeki hastalarda ise beş yıllık dönemde yineleme oranlarında hormon reseptörü negatif grupta %10, hormon reseptörü pozitif grupta %5 oranında mutlak azalma olduğu belirtilmiştir. Adjuvan kemoterapinin sağladığı yarar, lenf nodu durumu ile ilişkili olup lenf nodu pozitif meme kanseri hastalarının bu tedaviden daha belirgin düzeyde fayda sağladığı bildirilmektedir(67). Kemoterapinin etkinliği HER-2 durumu ile de ilişkilidir. HER-2 pozitif hastalarda antrasiklin temelli adjuvan tedavilerin siklofosfamid/metotreksat/fluorourasil rejimine kıyasla daha etkili olduğu, HER-2 negatif olgularda ise benzer etkinlik düzeylerinin gözlemlendiği bildirilmektedir(68). Triple negatif meme kanseri tanısı alan hastalarda, taksan grubu kemoterapötiklerin DNA hasarı oluşturan ajanlar (alkilleyici kemoterapiler ve platin türevleri gibi) ile birlikte kullanılması önerilmektedir.

Adjuvan kemoterapinin optimal süresi kesin olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, rekürrens riski yüksek olan hastalarda (örneğin lenf nodu pozitif olgular) genellikle toplam 18–24 haftayı kapsayan bir tedavi süresi hedeflenmekte ve en az dört kürlük (12–16 hafta) kemoterapi uygulanması önerilmektedir. HER-2 pozitif meme kanseri olgularında, trastuzumab (Herceptin) tedaviye bir yıl süreyle dahil edilmeli olup, haftalık ya da üç haftada bir uygulanacak şekilde planlanabilir. HERA (Herceptin Adjuvant) klinik çalışmasında, erken evre HER-2 pozitif meme kanseri tanısı alan hastalarda iki yıl süreyle uygulanan adjuvan

trastuzumab tedavisinin, bir yıllık tedaviye kıyasla ek bir etkinlik sağlamadığı; buna karşın bir yıllık tedavinin standart tedavi ile karşılaştırıldığında hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde anlamlı derecede olumlu etkiler oluşturduğu gösterilmiştir(69).

b) Neoadjuvan Kemoterapi:

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT), erken evre hastaların bir kısmında, lokal ileri evredeki olguların büyük bölümünde (özellikle HER2 pozitif veya triple negatif alt tiplerde) ve inflamatuvar meme kanseri tanısı alan hastalarda tercih edilen bir tedavi yaklaşımıdır(70).

Neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri veya inoperabl meme kanseri olgularında tümör hacmini azaltarak evre düşüşü sağlamak, meme koruyucu cerrahi uygulanabilmesine olanak tanımak ve daha agresif cerrahi girişimlere aday olmayan hastalarda aksiller diseksiyon gereksinimini ortadan kaldırmak amacıyla uygulanmaktaydı ancak günümüzde neoadjuvan kemoterapinin kullanım alanı, erken evrede ve cerrahi olarak rezektabl meme kanseri bulunan hastaları da içerecek biçimde genişlemiştir. Bu yaklaşım, daha iyi kozmetik sonuçların elde edilmesine katkı sağlamakta ve lenfödem gibi cerrahiye bağlı komplikasyonların görülme riskini azaltmaktadır(71).

Neoadjuvan tedaviye verilen yanıt, meme kanserinin moleküler alt tiplerine göre değişkenlik göstermektedir ve agresif alt tiplerde etkinliğinin daha belirgin olduğu bilinmektedir. Patolojik tam yanıt, primer meme dokusunda ve lenf nodlarında in situ hastalık dışında rezidüel invaziv tümör saptanmaması olarak tanımlanmakta olup, hasta sağkalımı ile güçlü bir ilişki göstermektedir(71). Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda patolojik tam yanıt oranları, HER2 pozitif/HR negatif meme kanserinde %52,9, triple negatif meme kanserinde %34,2 ve HR pozitif meme kanserinde %14,7 olarak belirlenmiştir. HR pozitif meme kanserlerinde neoadjuvan tedaviye yanıt genel olarak düşük olmasına karşın, patolojik tam yanıt oranı Luminal A tümörlerde %6,4 iken, Luminal B tümörlerde daha yüksek oranlarda (%11–22) gözlenmiştir(72).

Kapesitabin: Kapesitabin, timidin fosforilaz enzimi etkisiyle aktif formu olan 5-florourasile (5-FU) dönüşen, ağız yoluyla kullanılan bir ön ilaçtır. Bu enzimin düzeyi, normal sağlıklı dokularla karşılaştırıldığında çeşitli tümör dokularında ve karaciğerde daha yüksek bulunmuştur. İlacın en sık atılım yolu böbreklerdir ve kreatinin klerensi (CrCl) 30–50 mL/dk

arasında olan hastalarda dozun %75 oranında azaltılması önerilmektedir. CrCl'nin 30 mL/dk'nın altında olduğu durumlarda ise ilaç kontrendikedir. Kapesitabin, prostat, böbrek, over ve pankreas kanserleri de dahil olmak üzere birçok tümörde kabul edilebilir tolere edilebilirlik ile değişken düzeylerde etkinlik göstermiştir; en güçlü kanıtlar ise metastatik meme ve kolorektal kanserlerde elde edilmiştir. Kapesitabin monoterapisi ile en sık karşılaşılan doz sınırlayıcı yan etkiler hiperbilirubinemi, ishal ve el-ayak sendromudur. Ayrıca miyelosüpresyon, yorgunluk ve halsizlik, karın ağrısı ile bulantı da rapor edilmiştir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından metastatik kolorektal ve meme kanseri için onaylanan kapesitabin dozu, her 3 haftalık döngünün ilk 2 haftasında genellikle günde iki kez, 12 saat arayla ağız yoluyla 1250 mg/m² olarak uygulanmaktadır(73).

Kapesitabin tedavisi alan hastalarda eşlik eden anemi olmaksızın MCV artışının, aktif formu olan 5-FU aracılığıyla **timidilat sentaz inhibisyonu** nedeniyle DNA sentezinin bozulması ve daha büyük eritrositlerin üretilmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir(74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, kapesitabin ile tedavi edilen metastatik meme kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla ileri düzey istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistics (sürüm 26.0) yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Öncelikle tanımlayıcı istatistikler kapsamında sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS) veya medyan [çeyrekler arası aralık; IQR], kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak özetlenmiştir.

Normal dağılım varsayımı Shapiro–Wilk testi, çarpıklık ve basıklık katsayıları, histogram ve Q–Q grafikleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler için non-parametrik testler tercih edilmiştir. Sürekli değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında Wilcoxon işaretli sıralar testi veya bağımlı örneklem t-testi uygulanmıştır.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare (χ^2) testi veya Fisher's Exact testi ile incelenmiştir.

Sağkalım analizleri için Kaplan–Meier yöntemi kullanılmış; gruplar arasındaki sağkalım farkları log-rank testi ile değerlendirilmiştir. Sağkalımı etkileyen potansiyel faktörlerin bağımsız etkilerini belirlemek amacıyla Cox regresyon analizi uygulanmıştır. İlk aşamada değişkenler tek değişkenli (univariable) modele dahil edilerek hazard ratio (HR) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplanmış, ardından anlamlı ve klinik olarak önemli değişkenler çok değişkenli (multivariable) Cox regresyon modeline alınmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada Necmettin Erbakan üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği ve polikliniğine ocak 2015 - haziran 2025 yılları arasında başvurmuş olan meme kanseri tanı kapesitabin tedavisi planlanan 126 hasta incelenmiş olup bunlardan herhangi bir merkezde meme kanseri tanısı alıp tanı anında veya takipte metastatik evreye ilerleyip sonrasında kapesitabin tedavisi alan 71 hasta dahil edildi. Metastatik olmayan, metastaz öncesi

dönemde adjuvan kapesitabin alan, ferritin ve b12 değerleri tedavi sürecinde gerileyen, tedavi öncesi b12 eksikliğine sekonder makrositozu olan hastalar dahil edilmedi.

Hastaların Yaş ortalaması $48 \pm 10,7$ yıldır. Hastaların %98,6 (n=70)'sı kadın, %1,4 (n=1)'ü erkektir. Menopoz durumu açısından olguların %43,7 (n=31)'si premenopozal, %43,7 (n=31)'si postmenopozal, %11,3 (n=8)'ü perimenopozal ve %1,4 (n=1)'ü erkek hastadır. Hastaların büyük çoğunluğu sigara (%83,1; n=59) ve alkol (%90,1; n=64) kullanmayan gruptadır. Ek hastalık açısından %67,6 (n=48)'ında komorbidite bulunmazken, en sık görülen durumlar birden fazla hastalık (%15,5; n=11) ve hipertansiyon (%5,6; n=4)'dur. Tanı anındaki evre dağılımı incelendiğinde, olguların %53,5'inin (n=38) lokal ileri evrede, %15,5'inin (n=11) erken evrede, ve %31,0'nun (n=22) metastatik evrede tanı aldığı belirlenmiştir. Metastaz yerleri değerlendirildiğinde, en sık metastaz alanı kemik (%54,9; n=39) olup, bunu akciğer (%33,8; n=24) ve karaciğer (%26,8; n=19) izlemiştir. Beyin (%9,9; n=7), uzak lenf nodu (%23,9; n=17), lokal/rejyonel (%23,9; n=17) ve cilt (%8,5; n=6) metastazları daha nadir görülmüştür.

Tablo 8: Meme Kanseri Hastalarının Sosyo-demografik Özellikleri

	Ortalama	\pm SS
Yaş	48	10,7
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	70	98,6
Erkek	1	1,4
Menopoz Durumu		
Premenopoz	31	43,7
Postmenopoz	31	43,7

Perimenopoz	8	11,3
Erkek hasta	1	1,4
Sigara Kullanımı		
Kullanmıyor	59	83,1
Bırakmış	4	5,6
Kullanıyor	2	2,8
Bilinmiyor	6	8,5
Alkol Kullanımı		
Kullanmıyor	64	90,1
Kullanıyor	1	1,4
Bilinmiyor	6	8,5
Eşlik Eden Hastalık		
Yok	48	67,6
Hipertansiyon	4	5,6
Diabetes Mellitus	1	1,4
Hipotiroidi	2	2,8
Birden Çok Hastalık	11	15,5
Astım	2	2,8
Hepatit B Virüs Pozitifliği	1	1,4
TAH-BSO malignite (-) ¹	1	1,4
Anksiyete bozukluğu	1	1,4
Tam Evresi		

Lokal ileri evre	38	53,5
Erken evre	11	15,5
Metastatik evre	22	31,0
Toplam	71	100

Metastaz Yerleri²

Karaciğer	19	26,8
Akciğer	24	33,8
Kemik	39	54,9
Beyin	7	9,9
Uzak lenf nodu	17	23,9
Lokal / rejyonel	17	23,9
Cilt	6	8,5

¹Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingo-Ooforektomi (malignite negatif)

²Bir hastada birden fazla metastaz odağı olabildiği için oranların toplamı %100'ü aşmaktadır. Her metastaz alanı yüzdesi toplam hasta sayısına göre hesaplanmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen 71 metastatik meme kanserli hastanın büyük çoğunluğunun (%90,1; n=64) invaziv duktal karsinom histolojisine sahip olduğu saptanmıştır. Daha az oranda mikst tip (%4,2; n=3), invaziv lobüler (%1,4; n=1) ve medüller karsinom (%1,4; n=1) olgularına rastlanmıştır. Bu bulgu, metastatik evreye ilerleyen olgular arasında invaziv duktal tipin baskın olduğunu göstermektedir.

Hormonal reseptör durumuna göre değerlendirildiğinde, hastaların %73,2'sinde (n=52) östrojen reseptörü (ER), %52,1'inde (n=37) ise progesteron reseptörü (PR) pozitif bulunmuştur. Reseptör pozitifliği oranlarının yüksek olması, hasta grubunda hormon duyarlı

tümörlerin belirgin olduğunu ortaya koymaktadır. Östrojen reseptör pozitiflik yüzdesinin medyan değeri %60 (IQR: 0–90), progesteron reseptör pozitiflik yüzdesinin ise %5 (IQR: 0–60) olarak hesaplanmıştır. Bu dağılım, olguların bir kısmında hormonal reseptör ekspresyonunun düşük veya heterojen olabileceğini düşündürmektedir.

C-erbB-2 (HER2) ekspresyonuna göre olguların %56,3'ü (n=40) negatif, %19,7'si (n=14) IHC 2 pozitif/FISH (+), %23,9'u (n=17) ise IHC 3 pozitif olarak belirlenmiştir. Bu sonuç, HER2 pozitifliğinin çalışmada anlamlı bir alt grup oluşturduğunu göstermektedir. Moleküler alt tip dağılımı incelendiğinde hastaların %46,5'i (n=33) Luminal A, %11,3'ü (n=8) Luminal B HER2 (-), %14,1'i (n=10) Luminal B HER2 (+), %12,7'si (n=9) HER2 pozitif ve %15,5'i (n=11) Triple Negatif tipte yer almıştır. Bu dağılım, metastatik olgular arasında Luminal tiplerin baskın olduğunu, ancak Triple Negatif alt grubun da dikkate değer bir oran oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Klinik evre açısından değerlendirildiğinde, tanı anında hastaların %33,8'inin (n=24) evre 3, %31,0'ünün (n=22) evre 2, %29,6'sının (n=21) evre 4 ve yalnızca %5,6'sının (n=4) evre 1 olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, çalışmaya dâhil edilen hastaların büyük kısmının ileri evre tanı aldığına işaret etmektedir.

Cerrahi tedavi açısından bakıldığında, hastaların %90,1'ine (n=64) operasyon uygulanmış olup en sık yapılan cerrahi işlem mastektomi + aksiller diseksiyon (MRM)'dir (%71,8; n=51). Bunu mastektomi + sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) (%14,1; n=10) ve MKC + SLNB (%4,2; n=3) izlemiştir. Bu durum, metastatik döneme ulaşan olguların çoğunun önceki evrelerde cerrahi tedavi geçirdiğini göstermektedir.

Kapesitabin tedavisine başlanma basamağı incelendiğinde, hastaların %25,4'ü (n=18) 2. basamakta, %19,7'si (n=14) 4. basamakta, %18,3'ü (n=13) 3. basamakta, %15,5'i (n=11) 1. basamakta, kalan kısmı ise daha ileri basamaklarda tedaviye alınmıştır (%11,3; n=8, %5,6; n=4, %4,2; n=3). Bu bulgu, kapesitabinin genellikle ikinci veya sonraki basamak tedavi olarak tercih edildiğini göstermektedir. Kapesitabin tedavi süresi açısından medyan değer 8 ay (IQR: 4–15,5) olarak bulunmuştur.

Yan etki gelişimi %7,0 (n=5) oranında saptanmış olup, çoğu hastada tedavi iyi tolere edilmiştir.

Tedavinin kesilme nedenleri arasında en sık progresyon (%69,0; n=49) yer alırken, tedavi süresinin yeterli olması (%11,3; n=8) ve ilaç intoleransı (%9,9; n=7) diğer başlıca nedenlerdir.

Prognostik açıdan, çalışma sonunda hastaların %77,5'i (n=55) exitus, %22,5'i (n=16) ise yaşamaktadır. Bu oranlar, metastatik meme kanserinde beklenen klinik seyirle uyumlu olup, hasta grubunun genel prognozunun ileri evreye özgü olarak olumsuz olduğunu göstermektedir.

Tablo 9: Meme Kanseri Hastalarının Tedavi ve Prognostik Özellikleri

	n	%
Histoloji		
İnvaziv duktal karsinom	64	90,1
İnvaziv lobüler karsinom	1	1,4
Mikst tip	3	4,2
Diğer	2	2,8
Medüller karsinom	1	1,4
ER³		
Pozitif	52	73,2
Negatif	19	26,8
PR⁴		
Pozitif	37	52,1
Negatif	34	47,9
c-erbB-2⁵		
Negatif	40	56,3
IHC 2 pozitif, FISH (+)	14	19,7

IHC 3 pozitif	17	23,9
Moleküler Tip		
Luminal A	33	46,5
Luminal B HER2 (-)	8	11,3
Luminal B HER2 (+)	10	14,1
HER2 pozitif	9	12,7
Triple negatif	11	15,5
Tanı Klinik Evre		
Evre 1	4	5,6
Evre 2	22	31,0
Evre 3	24	33,8
Evre 4	21	29,6
Operasyon		
Evet	64	90,1
Hayır	7	9,9
Operasyon Tipi		
Mastektomi + AD (MRM)	51	71,8
Mastektomi + SLNB	10	14,1
MKC + SLNB	3	4,2
Kapesitabin Metastatik Kaçınıcı Basamakta Alındı		
1. basamak	11	15,5
2. basamak	18	25,4

3. basamak	13	18,3
4. basamak	14	19,7
5. basamak	8	11,3
6. basamak	4	5,6
7. basamak	3	4,2

Yan Etki Gelişti Mi?

Hayır	66	93,0
Evet	5	7,0

Kapesitabin Kesilme Nedeni

Progresyon	49	69,0
Tedavi süresi yeterli	8	11,3
İntolerasyon	7	9,9
Exitus	4	5,6
Takibi bırakmış / kendi isteği	2	2,8
Hâlen alıyor	1	1,4

Exitus Durumu

Yaşıyor	16	22,5
Exitus	55	77,5

Toplam 71 100

Median**[IQR]**

Östrojen Reseptör Pozitiflik Yüzdesi (%)

60

0-90

Progesteron Reseptör Pozitiflik Yüzdesi (%)	5	0-60
Kapesitabin Alma Süresi (Ay)	8	4-15,5

³Östrojen Reseptörü

⁴Progesteron Reseptörü

⁵Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

Bu Tabloda (Tablo 9), çalışmada yer alan hormon reseptörleri (ER, PR) ve moleküler alt tipler ile metastaz yerleri arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla yapılan Ki-kare (χ^2) ve Fisher's exact testleri sunulmuştur. Analizlerde yalnızca istatistiksel olarak anlamlı bulunan ilişkiler ($p<0,05$) tablolandırılmıştır. Bu testler, metastaz paternlerinin biyolojik ve klinik değişkenlerle olan bağlantısını ortaya koyarak, sağkalım ve hastalık seyrini etkileyebilecek prognostik göstergelerin belirlenmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Lokal/rejyonel metastaz varlığı, hem östrojen (ER) hem de progesteron (PR) reseptör durumu ve moleküler alt tiplerle anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. ER durumu incelendiğinde, ER pozitif olguların %84,6'sında lokal/rejyonel metastaz saptanmazken, yalnızca %15,4'ünde metastaz gelişmiştir. Buna karşın ER negatif olgularda metastaz oranı %47,4'e yükselmiştir ($p=0,005$; Fisher's exact test). Bu sonuç, ER negatif tümörlerin lokal nüks ve bölgesel metastaz açısından daha agresif bir biyolojiye sahip olduğunu göstermektedir. PR durumu açısından benzer bir eğilim gözlenmiştir. PR pozitif olguların %86,5'inde lokal/rejyonel metastaz yokken, yalnızca %13,5'inde metastaz saptanmıştır. PR negatif grupta ise bu oran %35,3'e yükselmiştir ($p=0,032$; Fisher's exact test). PR pozitifliği, lokal kontrolün daha iyi sağlanmasıyla ilişkili bir prognostik belirteç olarak değerlendirilmiştir. Moleküler alt tipler arasında yapılan karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,022$; Fisher's exact test). Luminal A tipinde lokal/rejyonel metastaz oranı en düşük bulunmuştur (%9,1). Buna karşın HER2 pozitif (%55,6) ve triple negatif (%36,4) alt tiplerde metastaz oranı belirgin derecede yüksektir. Bu durum, HER2 pozitif ve triple negatif tümörlerin lokal nüks ve metastaz açısından daha agresif seyir gösterdiğini desteklemektedir.

Cilt metastazı açısından, ER pozitif olguların %96,2'sinde cilt metastazı saptanmazken yalnızca %3,8'inde metastaz gelişmiştir. Buna karşın ER negatif olgularda cilt metastazı oranı

%21,1'e kadar yükselmiştir (p=0,040; Fisher's exact test). Bu sonuç, ER negatif meme kanserlerinin cilt tutulumu açısından daha yüksek metastatik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 10: Hormon Reseptör Durumu ve Moleküler Alt Tip ile Metastaz Varlığı Arasındaki İlişki

	Lokal/Rejyonel Metastazı		p
	Var n (%)	Yok n (%)	
ER			
Pozitif	44 (84,6)	8 (15,4)	0,005**a
Negatif	10 (52,6)	9 (47,4)	
PR			
Pozitif	32 (86,5)	5 (13,5)	0,032**a
Negatif	22 (64,7)	12 (35,3)	
Moleküler Tip			
Luminal A	30 (90,9)	3 (9,1)	0,022**b
Luminal B HER2-	6 (75,0)	2 (25,0)	
Luminal B HER+	7 (70,0)	3 (30,0)	
HER2+	4 (44,4)	5 (55,6)	
Triple Negatif	7 (63,6)	4 (36,4)	
Cilt Metastazı			
	Var n (%)	Yok n (%)	p
ER			

Pozitif	50 (96,2)	2 (3,8)	0,040^{*b}
Negatif	15 (78,9)	4 (21,1)	
Karaciğer Metastazı			
	Var n (%)	Yok n (%)	p
PR			
Pozitif	22 (59,5)	15 (40,5)	0,006^{*a}
Negatif	30 (88,2)	4 (11,8)	

* $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

^a Ki-kare testi uygulanmıştır.

^b Fisher's exact test uygulanmıştır.

Tablo 11'de hastaların tedavi öncesi (başlangıç) ve tedavi sonrası (bitiş) hematolojik parametrelerinde meydana gelen değişimler karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre beyaz küre (WBC) ve nötrofil (NEU) düzeylerinde tedavi sonrasında bir azalma gözlenmiş olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Buna karşılık trombosit (PLT) değerlerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p = 0,018$). Bu bulgu, tedavi sürecinin trombosit sayısında düşüşe yol açabileceğini göstermektedir.

Ortalama eritrosit hacmini gösteren MCV değerinde ise tedavi sonrasında anlamlı bir artış saptanmıştır ($p < 0,001$). Bu durum, tedavinin eritrosit hacmi üzerinde genişleme yönünde bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir (tablo 11).

Tablo 11: Tedavi Sürecinde Hematolojik Parametrelerdeki Değişimlerin Karşılaştırılması

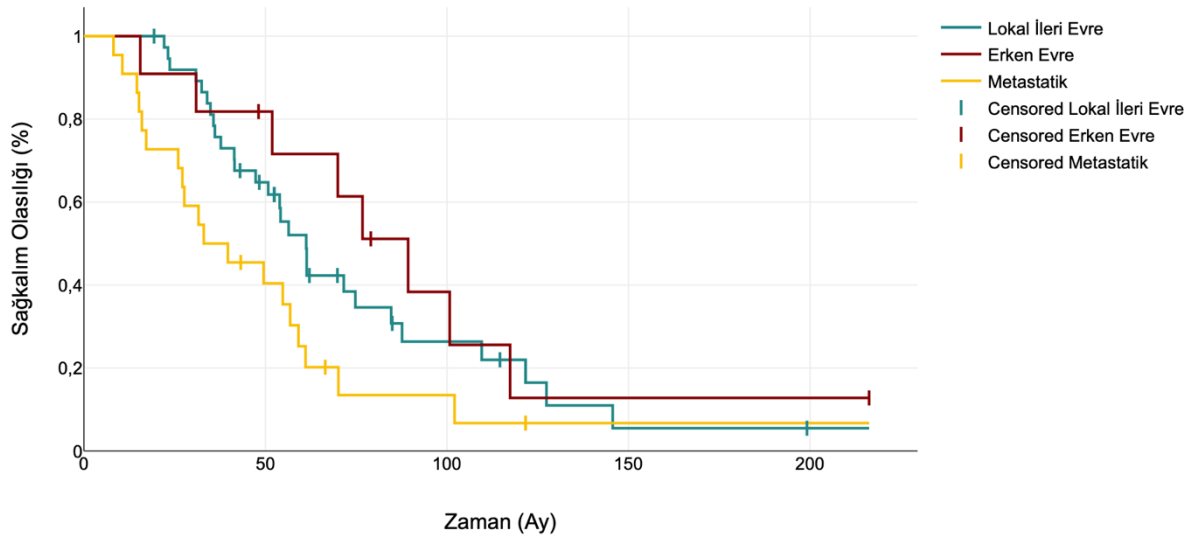
	Başlangıç Medyan [IQR]/(Ort ± SS)	Bitiş Medyan [IQR]/(Ort ± SS)	p
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6,30 [4,80–7,65]	5,35 [4,40–7,25]	0,109 ^a
NEU ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4,00 [2,90–4,60]	3,30 [2,60–4,50]	0,254 ^a
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	233 ± 80,4	208 ± 93,8	0,018^{*b}
MCV (fL)	88,0 [81,8–91,3]	94,5 [89,6–98,9]	< 0,001^{*a}

* p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

^a Wilcoxon test.

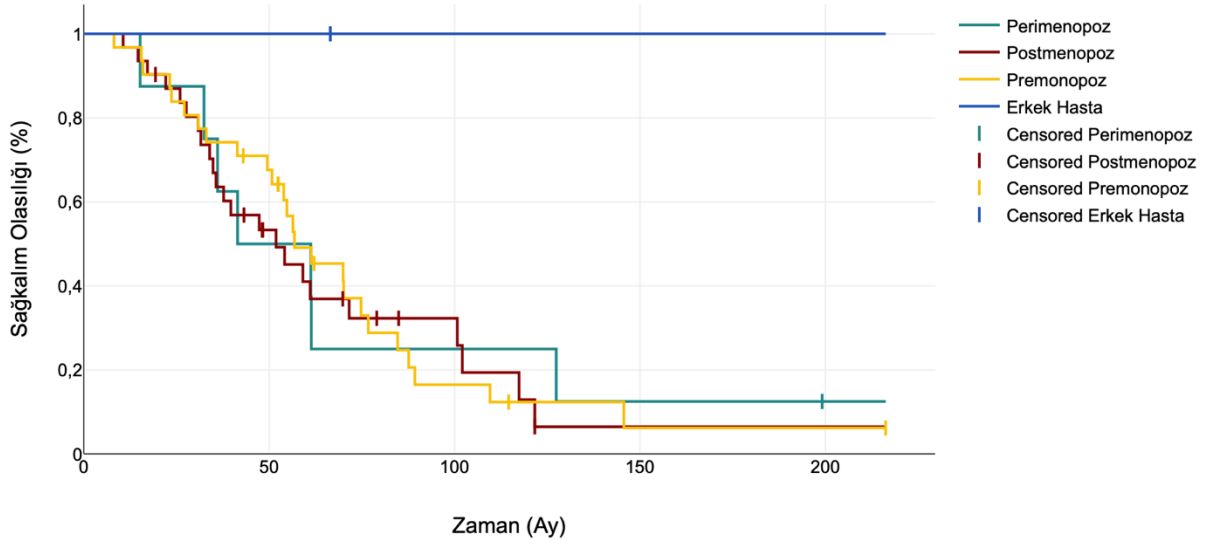
^b Student's t-test

Tanı evresine göre genel sağkalım süreleri incelendiğinde, median sağkalım süresi erken evre hastalarda 89,3 ay (CI: 51,9–NA), lokal ileri evrede 61,2 ay (CI: 50,8–87,6) ve metastatik evrede 36,3 ay (CI: 27,1–61,0) olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,025). Cox regresyon analizinde, metastatik evrede tanı alan hastalarda ölüm riski lokal ileri evreye göre 1,97 kat (HR: 1,09–3,56, p=0,025) artmış bulundu. Erken evre hastalarda ise risk oranı istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR: 0,75, p=0,476). Ayrıca Kaplan–Meier analizine göre; 12. ay sağkalım oranları lokal ileri ve erken evre hastalarda %100, metastatik evrede %90,9, 36. ayda sırasıyla %78,4, %81,8 ve %50,0, 60. ayda ise %52,0, %71,6 ve %25,3 olarak hesaplandı. Sonuç olarak tanı evresi ilerledikçe sağkalım süresinde anlamlı azalma saptandı (p=0,025). (Şekil 5).



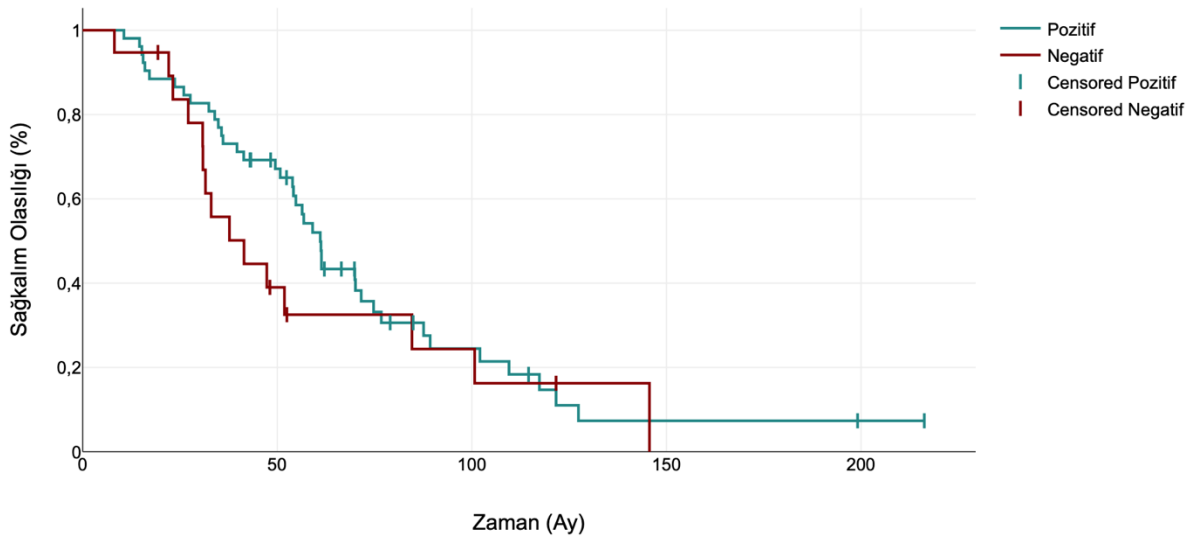
Şekil 5: Tam Evresinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Menopoz durumuna göre sağkalım süreleri incelendiğinde, median sağkalım süresi premenopozal hastalarda 56,8 ay (CI: 50,8–84,6), postmenopozal hastalarda 51,9 ay (CI: 35,7–102,1), perimenopozal hastalarda 51,3 ay (CI: 36,1–NA) olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,754$). Cox regresyon analizinde menopoz durumu ile sağkalım arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,554$). Kaplan–Meier analizine göre 12. ay sağkalım oranı tüm gruplarda %100 civarındadır. 36. ayda premenopozal hastalarda %74,2, postmenopozal hastalarda %63,6 ve perimenopozal hastalarda %75,0; 60. ayda ise sırasıyla %49,1, %41,0 ve %50,0 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, menopoz durumu ile sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamış ($p=0,754$), ancak postmenopozal dönemde sağkalım süresinin görece daha kısa olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (Şekil 6).



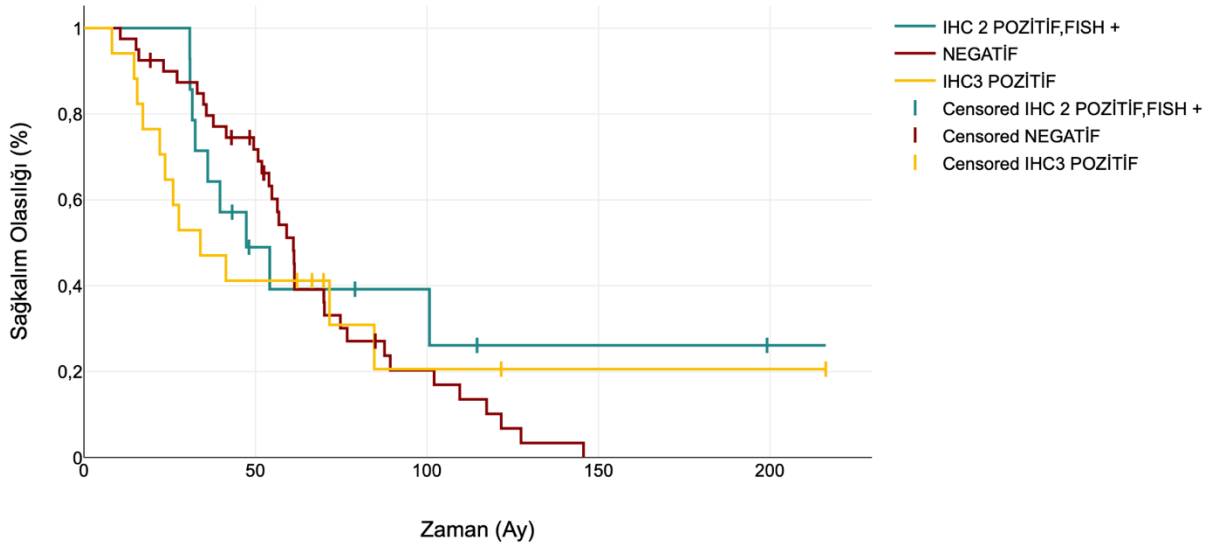
Şekil 6: Menopoz Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

ER pozitif hastalarda medyan genel sağkalım süresi 61,0 ay (CI: 54,1–76,7), ER negatif hastalarda ise 41,5 ay (CI: 30,9–NA) olarak saptanmıştır. ER pozitif hastaların sağkalım süresinin daha uzun olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,291$). Cox regresyon analizine göre, ER negatif olan hastalarda ölüm riski ER pozitif olanlara kıyasla 1,38 kat daha yüksek bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (HR=1,38; %95 CI: 0,76–2,51; $p=0,295$). Kaplan–Meier sağkalım eğrisine göre, ER pozitif hastalarda 12. ayda sağkalım oranı %98,1, 36. ayda %75,0, 60. ayda ise %52,0 olarak hesaplanmıştır. ER negatif hastalarda ise aynı dönemlerde sağkalım oranları sırasıyla %94,7, %55,7 ve %32,5 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, ER pozitifliğinin genel sağkalımı artırdığını göstermekte; ancak farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmektedir. (Şekil 7).



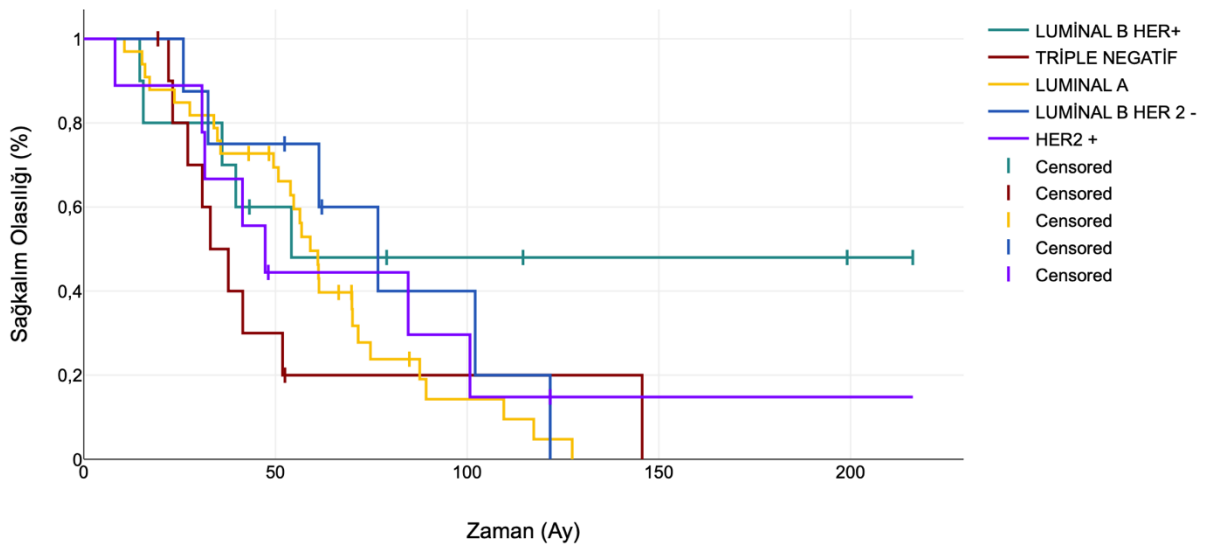
Şekil 7: ER Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

CERBB2 durumuna göre yapılan analizde, IHC3 pozitif hastalarda medyan genel sağkalım süresi 33,9 ay (CI: 23,6–NA), IHC2 pozitif ve FISH (+) hastalarda 47,3 ay (CI: 36,1–NA), negatif hastalarda ise 61 ay (CI: 53,9–76,7) olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, HER2 (CERBB2) negatif hastalarda genel sağkalım süresi daha uzun, IHC3 pozitif hastalarda ise belirgin şekilde daha kısa olmasıyla beraber fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,822$). Cox regresyon analizine göre, IHC2 pozitif ve FISH (+) hastalarda ölüm riski IHC3 pozitif hastalara kıyasla 0,78 kat ($HR=0,78$; %95 CI: 0,33–1,86; $p=0,575$), negatif hastalarda ise 0,96 kat ($HR=0,96$; %95 CI: 0,50–1,87; $p=0,910$) olarak saptanmıştır. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Kaplan–Meier sağkalım eğrileri incelendiğinde, IHC3 pozitif hastalarda 12., 36. ve 60. ay sağkalım oranlarının sırasıyla %94,1, %47,1 ve %41,2; IHC2 pozitif ve FISH (+) hastalarda %100, %71,4 ve %39,2; HER2 negatif hastalarda ise %97,5, %79,7 ve %51,2 olduğu belirlenmiştir. Kısa dönem sağkalım oranları benzer görünmekle birlikte, uzun dönem sağkalımda HER2 negatif hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu, HER2 pozitif hastalarda ise sağkalımın belirgin biçimde azaldığı gözlenmiştir. Buna rağmen elde edilen farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı ve CERBB2 durumunun bu örneklemede sağkalım için bağımsız bir belirleyici olmadığını göstermektedir (Şekil 9).



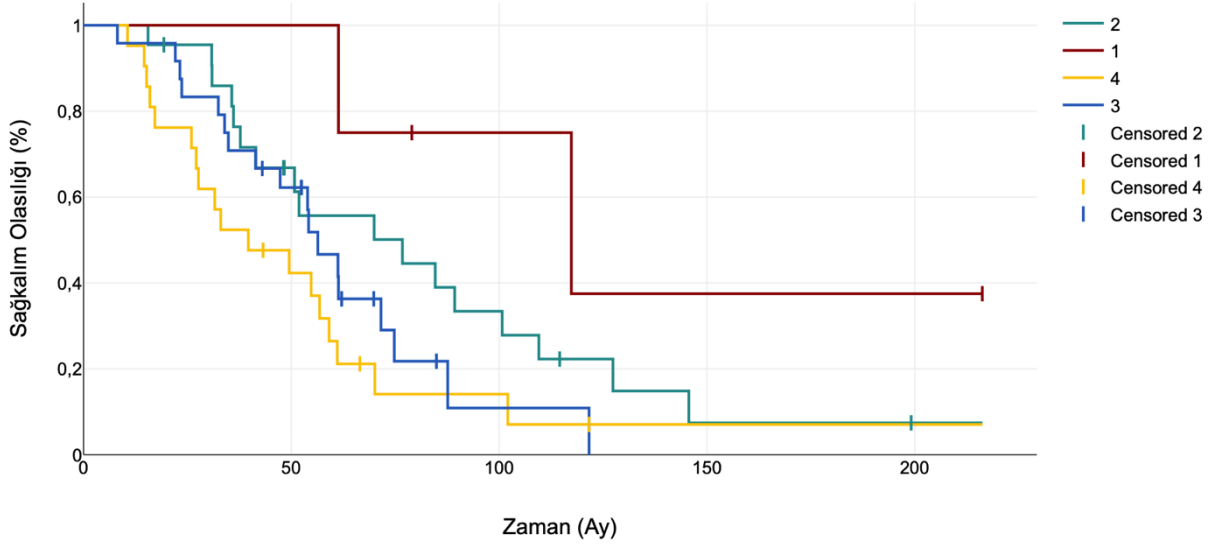
Şekil 8 CERBB2 Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

Moleküler tiplere göre yapılan Kaplan–Meier sağkalım analizinde, Luminal A hastalarda medyan genel sağkalım süresi 59,1 ay (CI: 53,9–74,8), Luminal B HER2- hastalarda 76,7 ay (CI: 61,4–NA), Luminal B HER2+ hastalarda 54,1 ay (CI: 36,1–NA), HER2+ hastalarda 47,3 ay (CI: 31,6–NA) ve Triple Negatif hastalarda 35,4 ay (CI: 27,1–NA) olarak saptanmıştır. Bu bulgular, Luminal B HER2- alt tipine sahip hastalarda genel sağkalım süresinin en uzun, Triple Negatif alt tipte ise en kısa olduğunu göstermektedir ancak fark anlamlı değildir ($p=0,255$). Cox regresyon analizinde, Luminal B HER2- hastalarda ölüm riski Luminal A grubuna göre 0,71 kat ($HR=0,71$; %95 CI: 0,29–1,71; $p=0,443$), Luminal B HER2+ hastalarda 0,43 kat ($HR=0,43$; %95 CI: 0,16–1,16; $p=0,095$), HER2+ hastalarda 0,94 kat ($HR=0,94$; %95 CI: 0,41–2,17; $p=0,891$) ve Triple Negatif hastalarda 1,42 kat ($HR=1,42$; %95 CI: 0,65–3,11; $p=0,376$) olarak belirlenmiştir. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Kaplan–Meier sağkalım eğrileri incelendiğinde Luminal B HER2- hastalarda 12., 36. ve 60. ay sağkalım oranları sırasıyla %100, %75,0 ve %75,0; Luminal A hastalarda %97,0, %72,7 ve %49,6; Luminal B HER2+ hastalarda %100, %80,0 ve %48,0; HER2+ hastalarda %88,9, %66,7 ve %44,4; Triple Negatif hastalarda ise %100, %50,0 ve %20,0 olarak saptanmıştır. Sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde, Luminal alt tiplerin sağkalım açısından daha avantajlı olduğu, özellikle Luminal B HER2- alt tipinde sağkalım süresinin daha uzun olduğu görülmektedir. Buna karşılık Triple Negatif ve HER2 pozitif tümörlerde genel sağkalım süresi belirgin biçimde kısalmıştır. Ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılmadığından, bu bulguların sınırlı örneklem koşullarında yorumlanması gerekmektedir (Şekil 10).



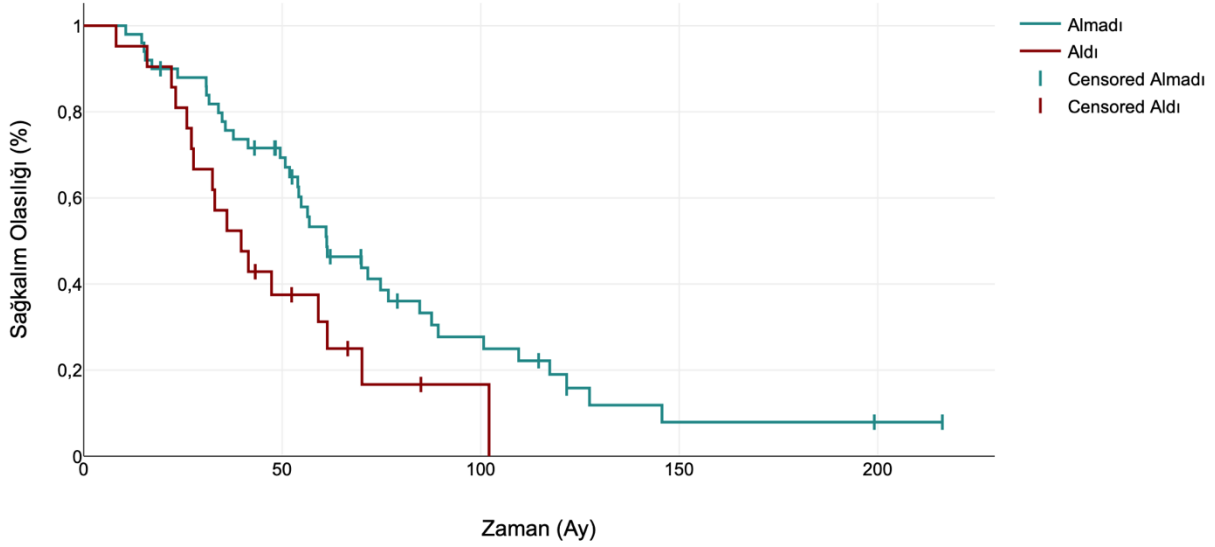
Şekil 9: Moleküler Tipin Sağkalım Üzerine Etkisi

Tanı anındaki klinik evre ile sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde, hastaların evresi ilerledikçe genel sağkalımın belirgin olarak kısaldığı görüldü. Evre 1’de tanı alan hastalarda medyan sağkalım 117,4 ay (CI: 61,4–NA), evre 2’de 76,7 ay (CI: 41,5–127,4), evre 3’te 56,4 ay (CI: 47,3–NA) ve evre 4’te 39,6 ay (CI: 27,1–61,0) olarak hesaplandı. Daha erken evrede tanı alan hastaların kapesitabin verilen metastatik döneme kadar ve metastatik dönem sırasında istatistiksel anlamlı olarak daha uzun yaşadığını göstermektedir ($p=0,028$). Cox regresyon analizinde evre 4 hastalar referans alındığında, evre 3 hastalarda ölüm riski 0,70 katına düşmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR=0,70; %95 GA: 0,37–1,36; $p=0,296$). Buna karşılık evre 2 hastalarda riskin anlamlı olarak azaldığı görüldü (HR=0,46; %95 GA: 0,23–0,92; $p=0,027$). Evre 1 hastalarda ise örnek sayısı sınırlı olmasına rağmen riskin en düşük olduğu ve evre 4’e göre ölüm riskinin yaklaşık beşte bire indiği saptandı (HR=0,17; %95 GA: 0,04–0,76; $p=0,020$). Zaman noktalarına göre sağkalım oranları da bu bulguyu destekledi. Evre 4 hastalarda 12. ayda sağkalım %95,2 iken 36. ayda %52,4’e ve 60. ayda %26,5’e düştü. Evre 3 hastalarda 12. ay sağkalımı %95,8, 36. ay sağkalımı %70,8 ve 60. ay sağkalımı %46,7 olarak bulundu. Evre 2 hastalarda 12. ayda tüm hastalar yaşamını sürdürürken (%100), 36. ayda sağkalım %81,1 ve 60. ayda %55,7 olarak hesaplandı. Evre 1 hastalarda izlem süresi içinde 12., 36. ve 60. aylarda sağkalım %100 olarak devam etti; ancak hasta sayısı çok düşük olduğu için bu sonuç genellenemez. Kapesitabin metastatik dönemde verilmiş olsa bile hastanın tanı anındaki klinik evresinin uzun dönem sağkalım üzerinde belirleyici olduğu, özellikle evre 2’de tanı alan hastaların evre 4’e göre anlamlı sağkalım üstünlüğü göstermektedir (Şekil 11).



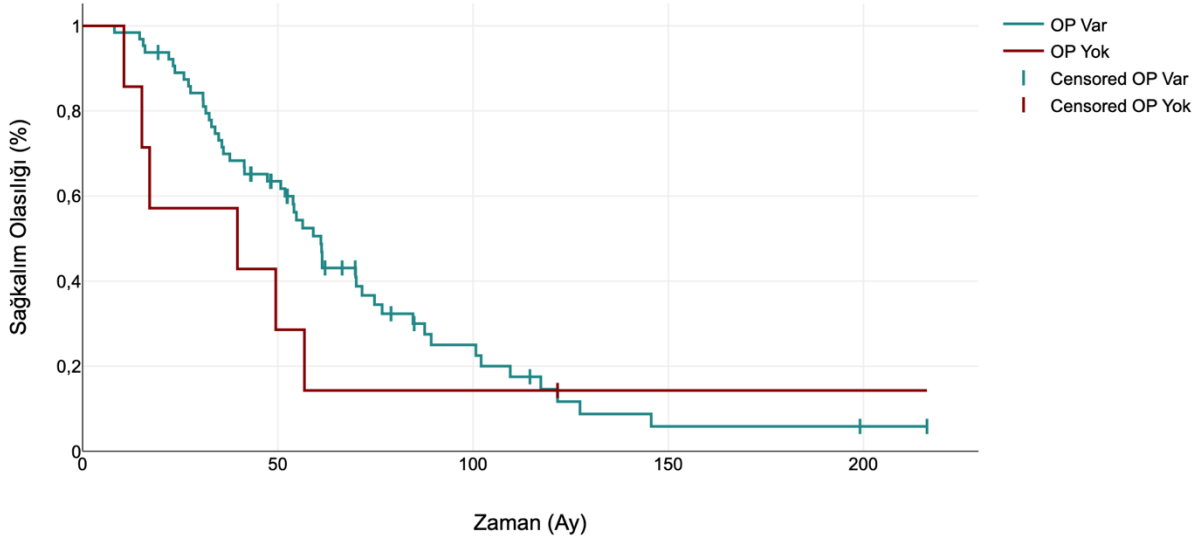
Şekil 10: Klinik Evrenin Sağkalım Üzerine Etkisi

Neoadjuvan kemoterapi uygulamasına göre yapılan Kaplan–Meier sağkalım analizinde, neoadjuvan kemoterapi almayan hastalarda medyan sağkalım süresi 61,2 ay (CI: 54,1–87,6) iken, alan hastalarda 39,6 ay (CI: 27,6–NA) olarak bulunmuştur. Bu fark, neoadjuvan tedavi alan grubun genel sağkalım süresinin anlamlı biçimde daha kısa olduğunu göstermektedir ($p=0,025$). Cox regresyon analizine göre neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda ölüm riski, almayanlara kıyasla yaklaşık 1,96 kat daha yüksek bulunmuştur (HR=1,96; %95 CI: 1,08–3,55; $p=0,027$). Bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlıdır ve neoadjuvan kemoterapi alan grubun sağkalım açısından dezavantajlı olduğunu göstermektedir. Zaman noktalarına göre incelendiğinde, neoadjuvan kemoterapi almayan hastalarda 12., 36. ve 60. ay sağkalım oranları sırasıyla %98,0, %75,7 ve %53,3 iken; kemoterapi alan hastalarda bu oranlar %95,2, %57,1 ve %31,2 olarak hesaplanmıştır. Özellikle 5 yıllık izlemde farkın belirginleştiği görülmüştür. Bu bulgular, neoadjuvan tedavi alan hastalarda sağkalımın kısaltıldığını göstermektedir. Bunun olası nedeni, bu grubun başlangıçta tümör yükü, evre veya biyolojik agresiflik açısından daha ileri durumda olması olabilir. Dolayısıyla neoadjuvan kemoterapi almak, sağkalımı tek başına olumsuz etkileyen bağımsız bir faktör olarak değil, hastalığın ileri evre göstergesi olarak değerlendirilebilir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı risk artışı, klinik pratikte bu hastaların daha yakından izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Şekil 12).



Şekil 11: Neoadjuvan Kemoterapi Alma Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

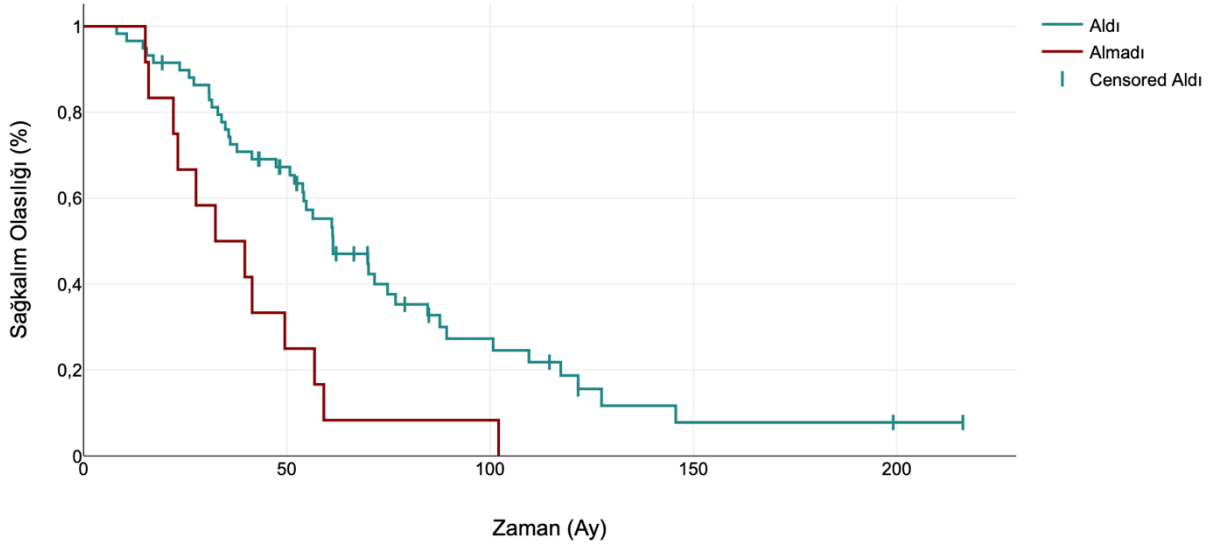
Kaplan–Meier sağkalım analizinde operasyon durumuna göre yapılan değerlendirmede, operasyon yapılan hastalarda medyan sağkalım süresi 61 ay (CI: 51,9–74,8) iken, operasyon yapılmayan hastalarda bu süre 39,6 ay (CI: 15,2–NA) olarak hesaplanmıştır. Bu fark, operasyon yapılan hastalarda sağkalımın daha uzun olduğunu göstermektedir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,249$). Cox regresyon analizine göre operasyon yapılmayan hastalarda ölüm riski, operasyon yapılan hastalara göre yaklaşık 1,64 kat daha yüksek bulunmuştur (HR=1,64; %95 GA: 0,70–3,86; $p=0,254$). Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Zaman noktalarına göre incelendiğinde, operasyon yapılan hastalarda 12., 36. ve 60. ay sağkalım oranları sırasıyla %98,4, %71,5 ve %50,6 iken; operasyon yapılmayan hastalarda bu oranlar %85,7, %57,1 ve %14,3 olarak saptanmıştır. Özellikle 5 yıllık izlemde farkın klinik açıdan belirginleştiği, ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görülmektedir. Bu sonuçlar, operasyonun uygulanmasının genel sağkalım süresini uzatma eğiliminde olduğunu, ancak örneklem büyüklüğü sınırlılığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemediğini göstermektedir. Klinik olarak değerlendirildiğinde, operasyon yapılmayan hastaların büyük olasılıkla ileri evre veya cerrahiye uygun olmayan olgular olduğu düşünülebilir. Dolayısıyla bu bulgular, operasyonun koruyucu veya tedavi edici etkisini dışlamamakta, daha çok klinik özellik farklarını yansıtmaktadır (Şekil 13).



Şekil 12: Operasyon Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

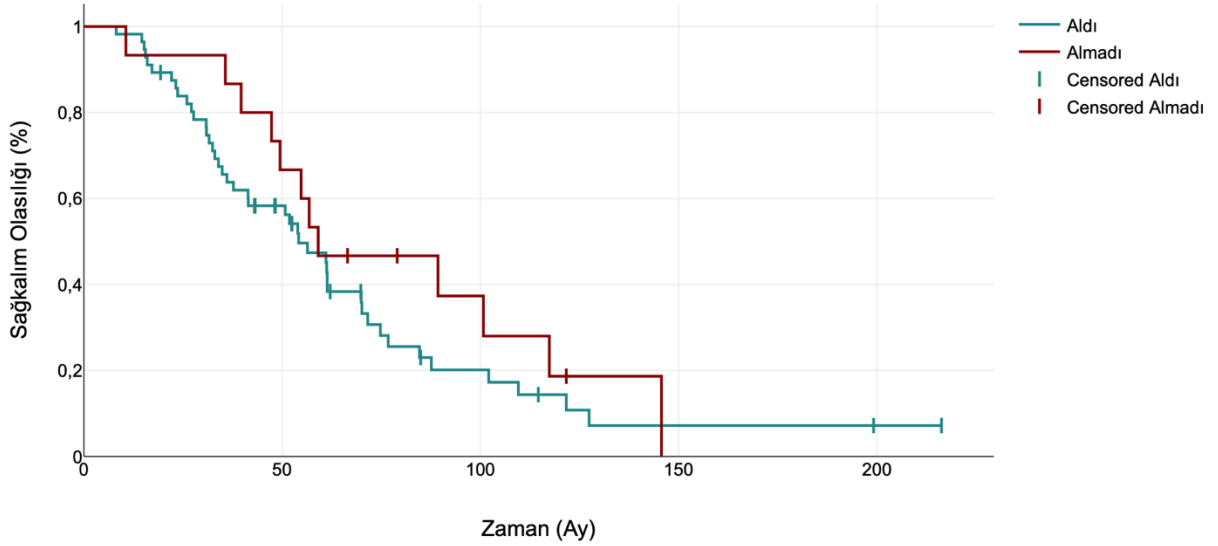
Kaplan–Meier sağkalım analizine göre adjuvan kemoterapi alan hastalarda medyan sağkalım süresi 61,4 ay (CI: 53,9–84,6) iken, adjuvan kemoterapi almayan hastalarda 36 ay (CI: 23,2–NA) olarak bulunmuştur. Bu sonuç, adjuvan kemoterapi uygulamasının genel sağkalımı belirgin biçimde uzattığını göstermektedir. Gruplar arasındaki fark log-rank testi ile değerlendirildiğinde, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Adjuvan kemoterapi alan ve almayan hastalar arasındaki sağkalım eğrileri anlamlı düzeyde ayrılmıştır.

Cox regresyon analizine göre, adjuvan kemoterapi almayan hastalarda ölüm riski, alan hastalara göre yaklaşık 2,72 kat daha yüksektir (HR=2,72; %95 GA: 1,41–5,26; $p=0,003$). Bu sonuç, adjuvan kemoterapi uygulamasının sağkalım üzerinde koruyucu ve istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Zaman noktasına göre değerlendirildiğinde, adjuvan kemoterapi alan hastalarda 12., 36. ve 60. ay sağkalım oranları sırasıyla %96,6, %74,3 ve %55,2 iken; almayan hastalarda bu oranlar %100, %50,0 ve %8,3 olarak saptanmıştır. Beş yıllık izlemde, adjuvan kemoterapi almayan hastaların sağkalım oranının dramatik biçimde azaldığı gözlenmiştir. Bu bulgular, adjuvan kemoterapinin meme kanseri hastalarında uzun dönem sağkalımı anlamlı ölçüde artırdığını göstermektedir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ($p<0,01$) adjuvan kemoterapi uygulanmasının hastaların genel sağkalımına olumlu katkı sağladığı, tedavi almayan hastalarda ise ölüm riskinin belirgin şekilde arttırdığını göstermektedir (Şekil 14).



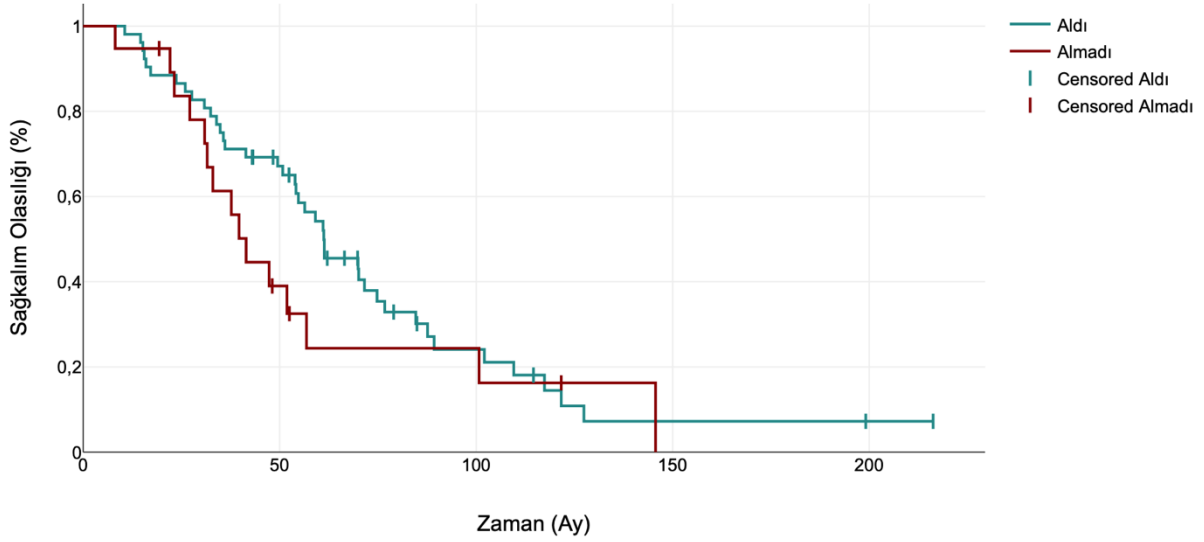
Şekil 13: Adjuvan Kemoterapi Alma Durumunun Sağlık Üzerine Etkisi

Kaplan–Meier sağlık analizine göre adjuvan radyoterapi alan hastalarda medyan sağlık süresi 54,1 ay (CI: 41,4–70,1), adjuvan radyoterapi almayan hastalarda ise 59,1 ay (CI: 49,5–NA) olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,320$). Cox regresyon analizinde, adjuvan radyoterapi almayan hastalarda ölüm riski, alan hastalara göre 0,72 kat olarak hesaplanmış ($HR=0,72$; %95 GA: 0,38–1,37; $p=0,320$) ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Bu sonuç, adjuvan radyoterapi almanın genel sağlık üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Zaman noktasına göre incelendiğinde, radyoterapi alan hastalarda 12., 36. ve 60. ay sağlık oranları sırasıyla %98,2, %65,6 ve %47,4 iken; almayan hastalarda bu oranlar %93,3, %86,7 ve %46,7 olarak bulunmuştur. Özellikle erken dönemde (ilk 3 yıl) sağlık oranları benzer seyretmiş, geç dönemde ise gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.



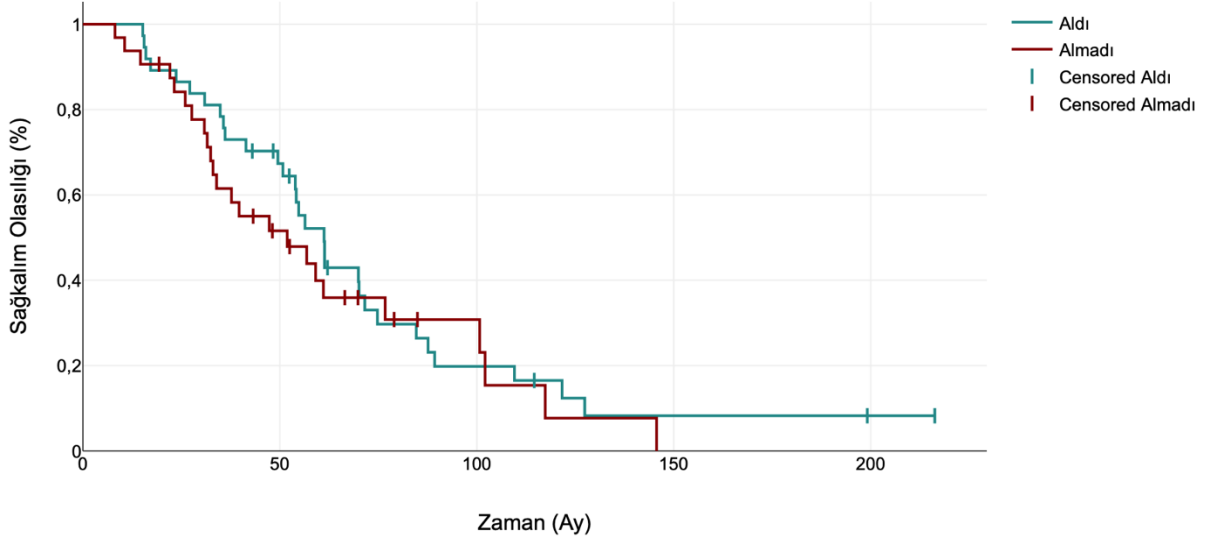
Şekil 14: Adjuvan Readyoterapi Alma Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

Kaplan–Meier sağkalım analizine göre adjuvan endokrin tedavi alan hastalarda medyan sağkalım süresi 61,2 ay (CI: 54,1–84,6), tedavi almayan hastalarda ise 41,5 ay (CI: 31,6–NA) olarak belirlenmiştir. Her iki grup arasında sağkalım farkı olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,240$). Cox regresyon analizinde, adjuvan endokrin tedavi almayan hastalarda ölüm riski, alanlara göre 1,43 kat daha yüksek bulunmuştur (HR=1,43; %95 GA: 0,78–2,61; $p=0,243$). Bu sonuç, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa da, adjuvan endokrin tedavinin genel sağkalımı uzatma yönünde eğilim gösterdiğini düşündürmektedir. Zaman noktasına göre değerlendirildiğinde, endokrin tedavi alan hastalarda 12., 36. ve 60. ay sağkalım oranları sırasıyla %98,1, %73,1 ve %54,2 iken; almayan hastalarda bu oranlar %94,7, %61,3 ve %24,4 olarak saptanmıştır. Özellikle beşinci yılda tedavi almayan hastaların sağkalım oranının belirgin biçimde azaldığı görülmektedir. Bu bulgular, adjuvan endokrin tedavi alan hastalarda sağkalımın daha uzun olduğunu, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığını göstermektedir. (Şekil 16).



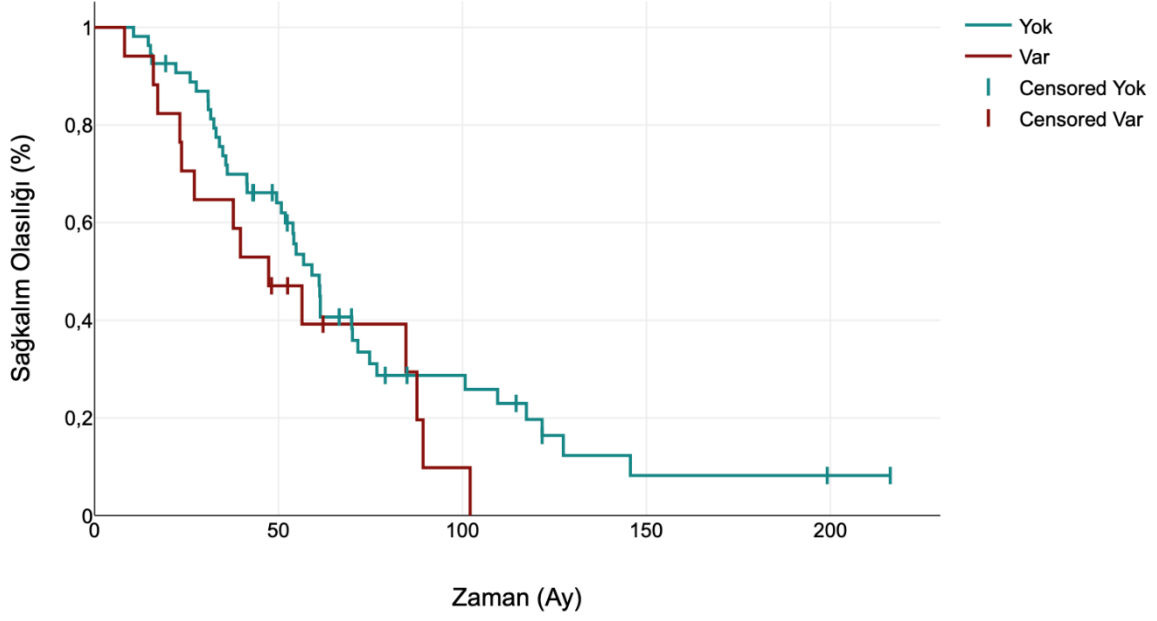
Şekil 15: Adjuvan Endokrin Tedavisi Alma Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

Kaplan–Meier sağkalım analizine göre adjuvan LHRH tedavisi alan hastalarda medyan sağkalım süresi 61,2 ay (CI: 53,9–84,6), tedavi almayan hastalarda ise 51,9 ay (CI: 33,0–102,1) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında fark gözlenmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,431$). Cox regresyon analizinde, LHRH tedavisi almayan hastalarda ölüm riski, alanlara kıyasla 1,24 kat daha yüksek bulunmuştur (HR=1,24; %95 GA: 0,72–2,13; $p=0,431$). Ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır, dolayısıyla LHRH tedavisinin sağkalım üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı değerlendirilmektedir. Zaman bazlı incelemede, tedavi alan hastalarda 12., 36. ve 60. ay sağkalım oranları sırasıyla %100, %75,7 ve %52,1 iken; tedavi almayan hastalarda bu oranlar %93,8, %61,5 ve %39,9 olarak bulunmuştur. Özellikle uzun dönem (60. ay) sağkalım oranları LHRH tedavisi alan grupta daha yüksek seyretmiştir. Sonuç olarak, adjuvan LHRH tedavisi alan hastalarda sağkalım oranları daha iyi bir eğilim göstermesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ya da hasta alt gruplarındaki heterojenliğin etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Klinik açıdan değerlendirildiğinde ise LHRH tedavisinin sağkalımı olumlu yönde etkileyebileceği, ancak bu etkinin daha geniş örneklemelerde teyit edilmesi gerektiği düşünülmektedir (Şekil 17).



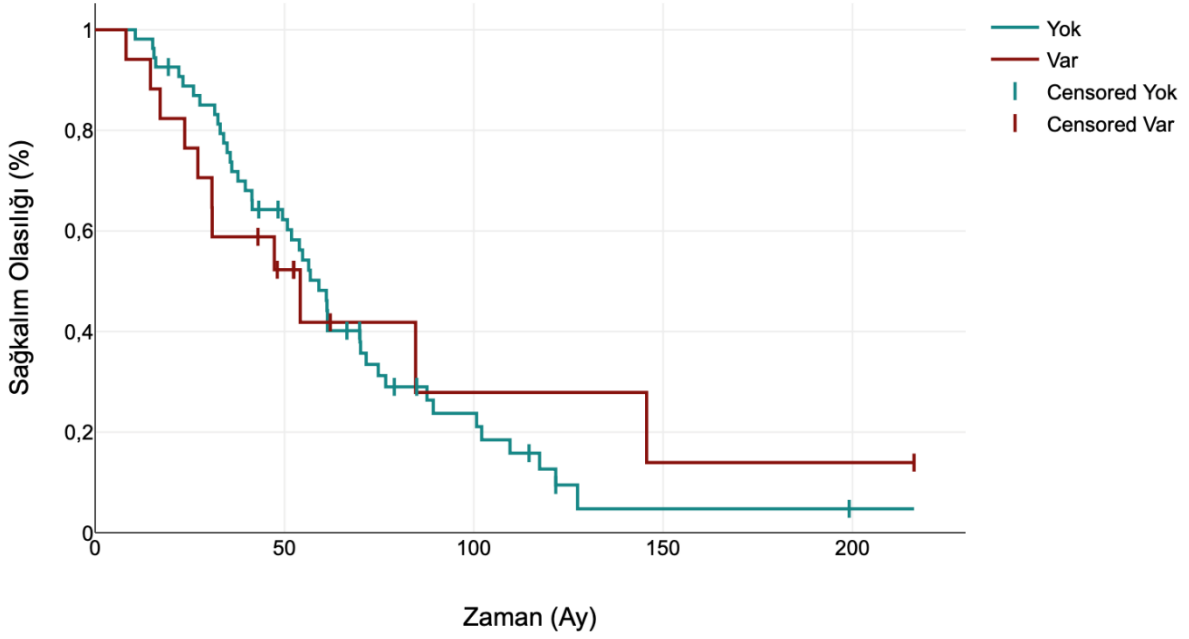
Şekil 16: Adjuvan LHRH Tedavisi Alma Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

Uzak lenf nodu metastazı bulunan hastalarda medyan sağkalım süresi 47,3 ay (%95 GA: 27,1–NA) olarak saptanırken, metastazı bulunmayan hastalarda bu süre 59,1 ay (%95 GA: 51,9–74,8) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,175$). Cox regresyon analizine göre uzak lenf nodu metastazı olan hastalarda ölüm riski, metastazı olmayanlara göre 1,54 kat daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (%95 GA: 0,83–2,85, $p=0,175$). Metastazı olmayan grupta 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %98,1, %71,8 ve %49,2 iken; metastazı bulunan grupta bu oranlar %94,1, %64,7 ve %39,2 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, uzak lenf nodu metastazı varlığı sağkalımı olumsuz yönde etkilemekte, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır (Şekil 22).



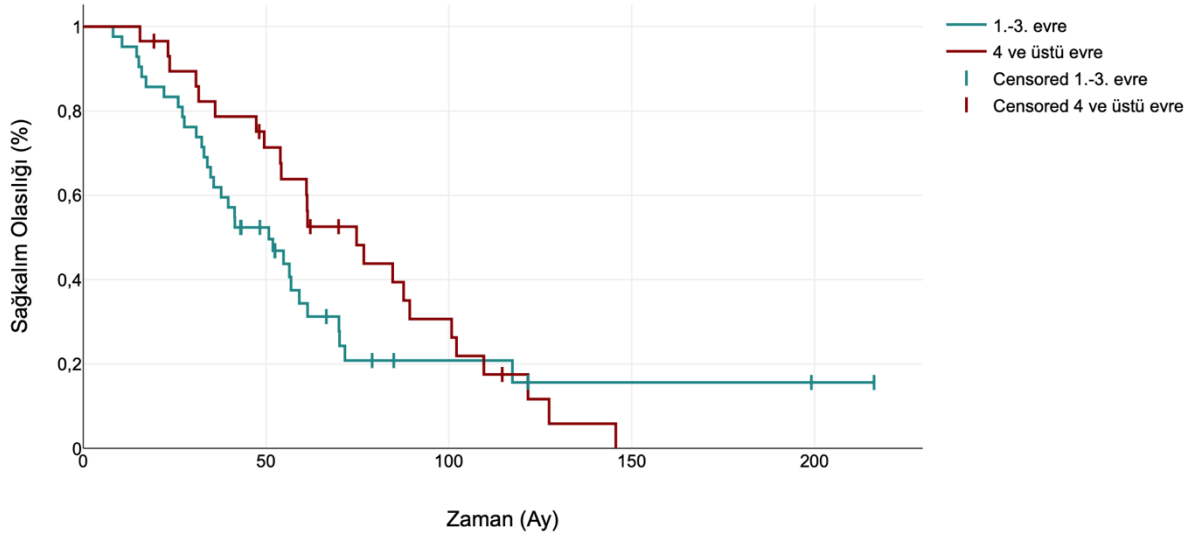
Şekil 17: Uzak Lenf Nodu Metastaz Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

Lokal veya rejyonel nüks/metastaz bulunan hastalarda medyan sağkalım süresi 54,1 ay (%95 GA: 30,8–NA) olarak saptanırken, bu tür nüks/metastazı olmayan hastalarda medyan sağkalım süresi 59,1 ay (%95 GA: 50,8–71,6) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,881$). Cox regresyon analizine göre lokal/rejyonel nüks veya metastazı bulunan hastalarda ölüm riski, metastazı olmayanlara göre 0,95 kat olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (%95 GA: 0,48–1,87, $p=0,881$). Lokal/rejyonel nüksü olmayan grupta 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %98,1, %73,7 ve %48,2 iken; nüks veya metastaz bulunan grupta bu oranlar %94,1, %58,8 ve %41,8 olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak, lokal veya rejyonel nüks/metastaz varlığı sağkalımı olumsuz yönde etkileme eğilimi göstermesine rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bulgular, bölgesel hastalık nüksünün genel sağkalım üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu, ancak klinik seyri olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir (Şekil 23).



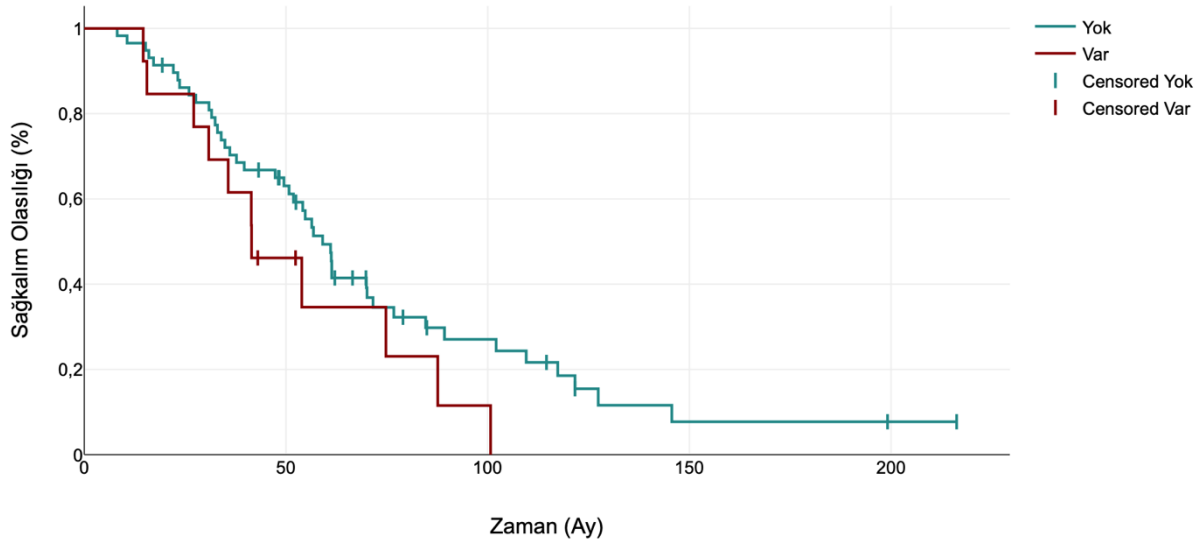
Şekil 18: Lokal Veya Rejyonel Nüks/Metastaz Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

Kapesitabin tedavisinin uygulandığı basamak, metastatik hastalığın evresini yansıttığı için sağkalım üzerindeki olası etkisi incelenmiştir. Buna göre 1–3. basamakta (erken metastatik evre) kapesitabin alan olguların medyan sağkalım süresi 50,8 ay (%95 GA: 35,7–69,9), 4. basamak ve üzerinde (ileri metastatik evre) kapesitabin alan olguların medyan sağkalım süresi ise 74,8 ay (%95 GA: 54,1–102,1) olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,295$). Kaplan–Meier eğrileri incelendiğinde, ileri metastaz evresinde kapesitabin alan hastalarda sağkalımın daha uzun olma eğiliminde olduğu görülmüştür. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (log-rank = 0,293). Cox regresyon analizinde de benzer şekilde, ileri metastaz evresinde kapesitabin alan hastalarda ölüm riski, erken evrede kapesitabin alan hastalara kıyasla %25 daha düşük bulunmuştur (HR = 0,75; %95 GA: 0,44–1,29); ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,295$). Bu bulgular, metastatik hastalığın ileri evrelerinde kapesitabin uygulanan olgularda sağkalımın uzama eğiliminde olduğunu göstermektedir (Şekil 24).



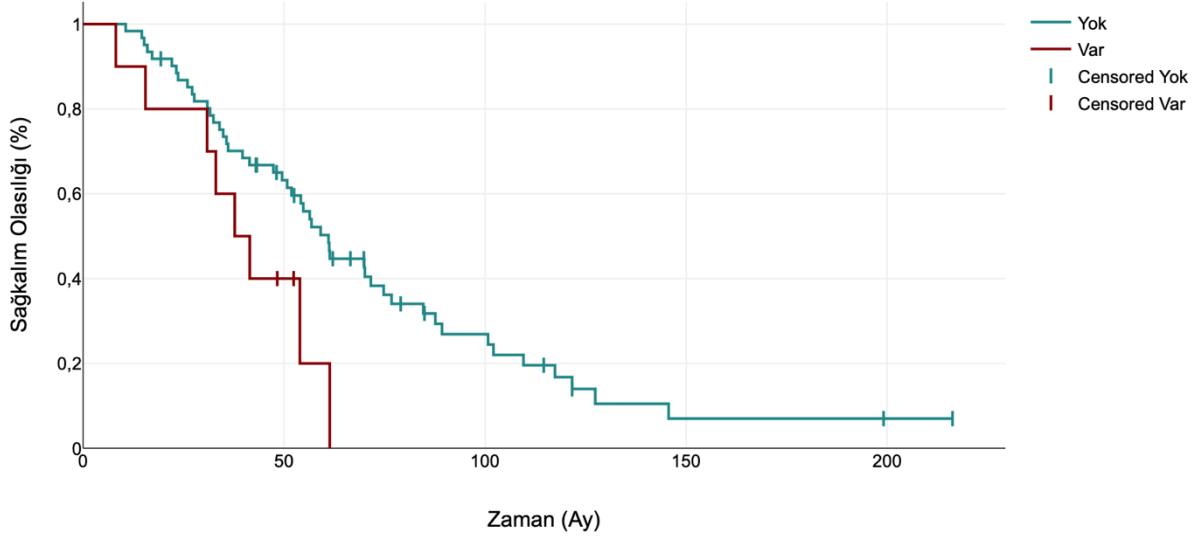
Şekil 19: Kapesitabin Tedavisinin Uygulandığı Metastaz Evresinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Kaplan–Meier sağkalım analizine göre, trombositopeni gelişmeyen hastalarda medyan sağkalım süresi 59,1 ay (%95 GA: 50,8–76,7) iken, trombositopeni gelişenlerde bu süre 41,5 ay (%95 GA: 30,8–NA) olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir ($p=0,138$). Cox regresyon analizinde trombositopeni varlığı, ölüm riskinde artışla ilişkili bulunmuştur ($HR=1,67$; %95 GA: 0,85–3,27, $p=0,138$), ancak bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Klinik olarak değerlendirildiğinde, trombositopeni gelişen hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olması, kemoterapiye bağlı hematolojik toksisitenin genel klinik seyir üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Trombositopeni, genellikle tedavi dozu azaltılması, kür gecikmesi veya tedavinin sonlandırılması gibi sonuçlara yol açtığından, bu durum sağkalımı dolaylı olarak kısaltabilmektedir. Bununla birlikte, mevcut çalışmada trombositopeni gelişen hasta sayısının görece az olması ($n=13$) ve buna bağlı güven aralığının genişliği, istatistiksel anlamın oluşmamasında etkili olmuştur. Bu nedenle, gözlenen eğilimin klinik olarak anlamlı olabileceği ancak istatistiksel olarak desteklenmediği sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak, trombositopeni gelişen olgularda sağkalımın daha kısa olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, hematolojik toksisite gelişiminin sağkalımı olumsuz yönde etkileyebileceğine işaret etmekte, ancak daha geniş örneklemlerli çalışmalarda doğrulanması gerektiğini göstermektedir(Şekil 25).



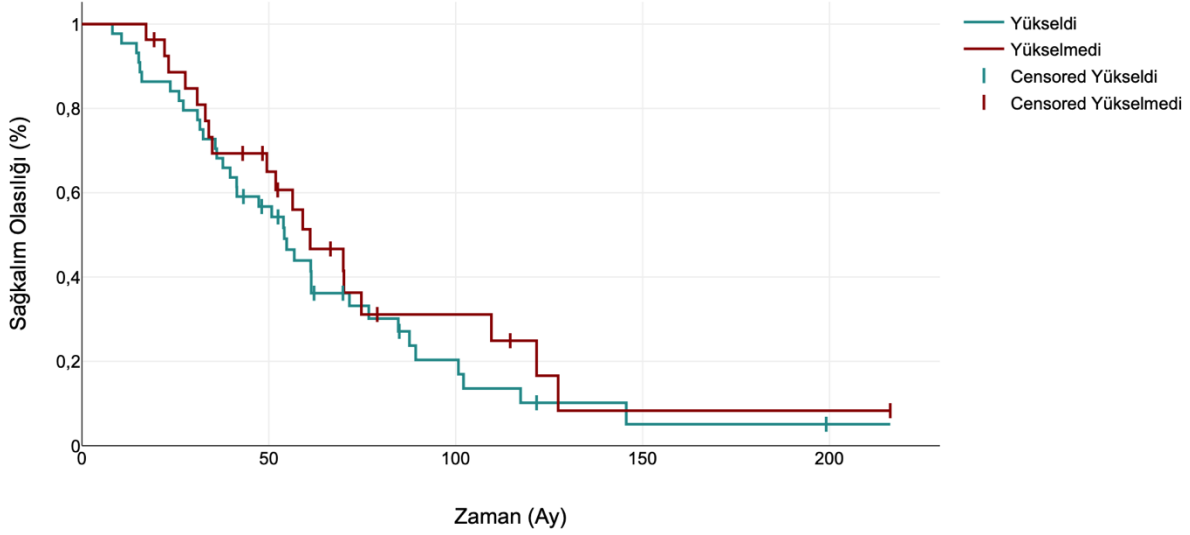
Şekil 20: Trombositopeni Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

Kaplan–Meier sağkalım analizine göre lökopeni gelişmeyen hastalarda medyan sağkalım süresi 61,0 ay (%95 GA: 51,9–76,7) iken, lökopeni gelişen hastalarda bu süre 39,6 ay (%95 GA: 30,8–NA) olarak saptanmıştır. Log-rank testi, iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı sınırda olduğunu göstermiştir ($p=0,037$). Cox regresyon analizinde lökopeni varlığı, ölüm riskinde anlamlı bir artışla ilişkili bulunmuştur ($HR=2,32$; %95 GA: 1,05–5,11; $p=0,037$). Buna göre, lökopeni gelişen hastalarda ölüm riski, lökopeni gelişmeyenlere kıyasla yaklaşık 2,3 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu hematolojik toksisitenin sağkalım üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olabileceğini göstermektedir. Klinik açıdan değerlendirildiğinde, lökopeni gelişimi genellikle kemoterapiye bağlı immüsupresyonun bir göstergesi olup, enfeksiyon riski, tedavi kesintisi veya doz azaltımı gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu durum, sağkalımın kısalmasıyla sonuçlanabilmektedir. Ayrıca, lökopeni gelişen olgularda tedavi yanıtı veya tolere edilebilirlik düzeyinin düşük olması da bu eğilimi desteklemektedir. Sonuç olarak, bu çalışmada lökopeni gelişen olgularda sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha kısa olduğu saptanmıştır (Şekil 26).



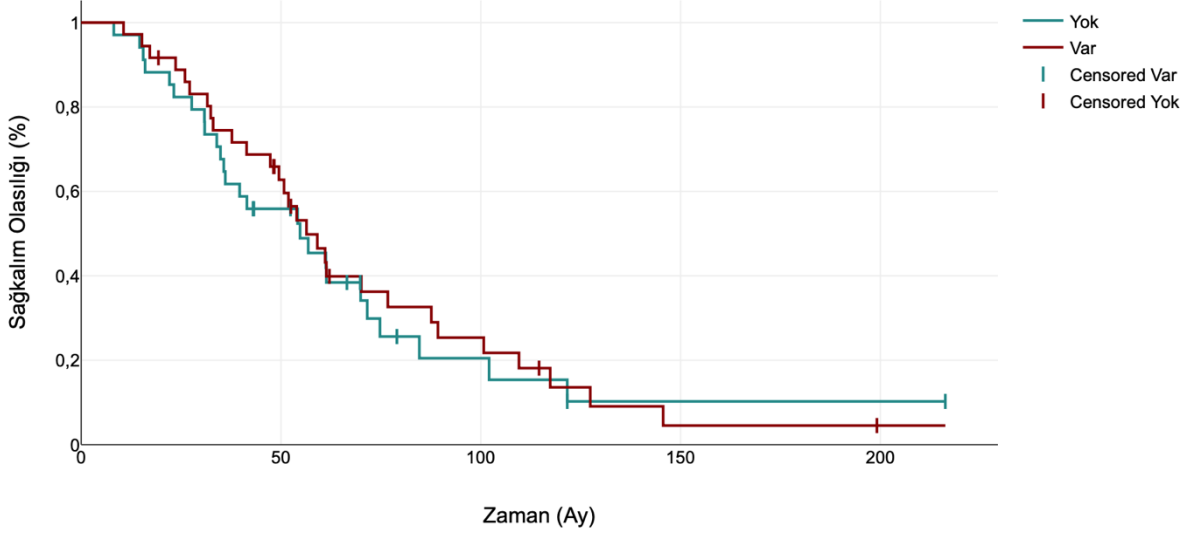
Şekil 21: Lökopeni Durumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

Kaplan–Meier sağkalım analizine göre bilirubin düzeyinde yükselme gözlenen hastalarda medyan sağkalım süresi 54,1 ay (%95 GA: 41,4–76,7) iken, bilirubin yükselmesi olmayanlarda bu süre 61,0 ay (%95 GA: 49,5–127,4) olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir ($p=0,409$). Cox regresyon analizinde bilirubin yükselmemesi, ölüm riskinde azalma ile ilişkili görünmekle birlikte ($HR=0,79$; %95 GA: 0,45–1,38; $p=0,409$), bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Klinik açıdan değerlendirildiğinde, bilirubin artışı genellikle hepatotoksisite veya karaciğer fonksiyon bozukluğu göstergesi olup, ilaç metabolizması ve eliminasyonu üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Bu nedenle sağkalımın bilirubin düzeylerinden etkilenmesi biyolojik olarak anlamlı bir olasılıktır. Ancak mevcut çalışmada gözlenen farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, bu ilişkinin klinik eğilim düzeyinde kaldığını göstermektedir. Sonuç olarak, bilirubin düzeyinde yükselme görülen olgularda sağkalımın daha kısa olma eğiliminde olduğu saptanmıştır (Şekil 27).



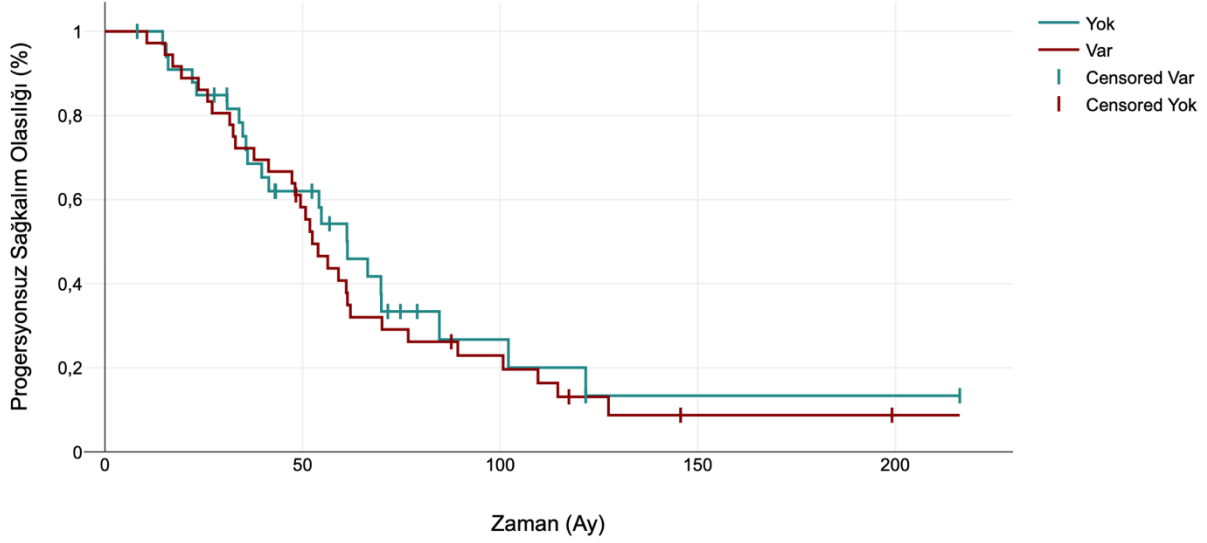
Şekil 22: Bilirubin Yükselmesinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Kapesitabin tedavisi süresince MCV (ortalama eritrosit hacmi) değerinde artış gözlenen hastalar ile artış gözlenmeyen hastalar arasında genel sağkalım farkı Kaplan–Meier yöntemi ile incelenmiştir. Gruplar arasındaki fark log-rank testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,708$). MCV yükselmesi olan hastalarda medyan genel sağkalım süresi 113 ay [95% GA: 87,3–206,5], yükselme olmayanlarda ise 91,1 ay [95% GA: 76,2–162,9] olarak saptanmıştır. Cox regresyon analizinde MCV yükselmesi olan hastalarda ölüm riski, yükselme olmayanlara kıyasla 0,84 kat daha düşük bulunmuş (HR=0,84; %95 GA: 0,49–1,43; $p=0,708$), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.



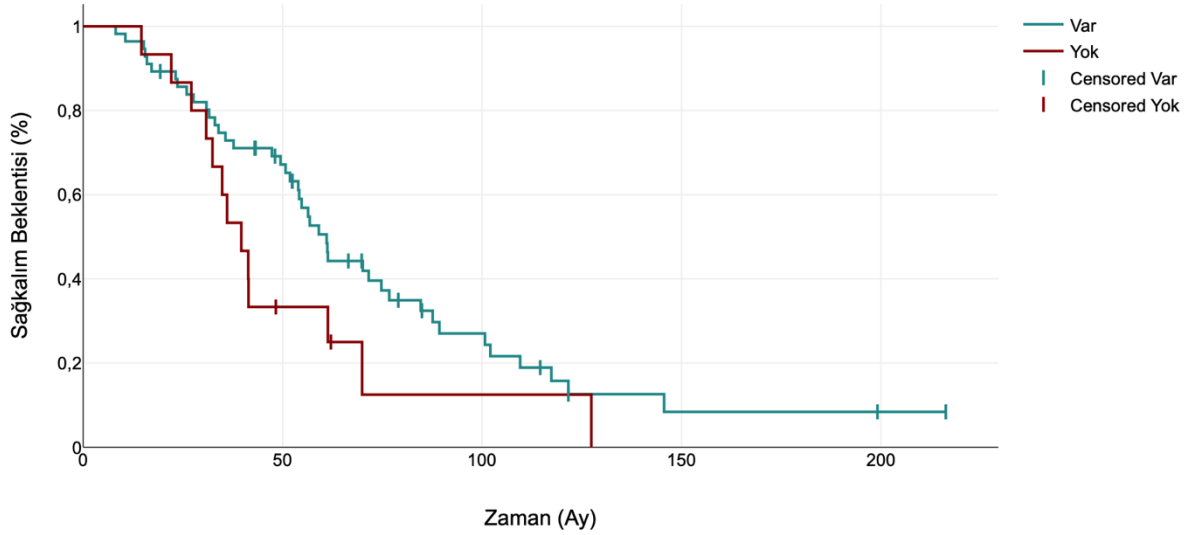
Şekil 23: MCV Yükselmesinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Kapesitabin tedavisi sırasında MCV değerinde artışın progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerindeki etkisi Kaplan–Meier analizi ile değerlendirildi. MCV yükselmesi olan hastaların medyan PFS süresi 61,4 ay (GA: 41,5–102,1) iken, MCV yükselmesi olmayan hastalarda medyan PFS 52,5 ay (GA: 47,3–70,1) olarak hesaplandı. MCV artışı olan grupta progresyonsuz sağkalım eğrisinin daha uzun seyretmesine rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Log-rank $p=0,586$). Cox regresyon analizinde MCV yükselmesi olan hastaların olay (progresyon veya ölüm) riskinin, yükselme olmayanlara kıyasla %14 daha düşük olduğu görüldü (HR: 0,86; GA: 0,50–1,49; $p=0,587$). Etki yönü koruyucu yönde olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.



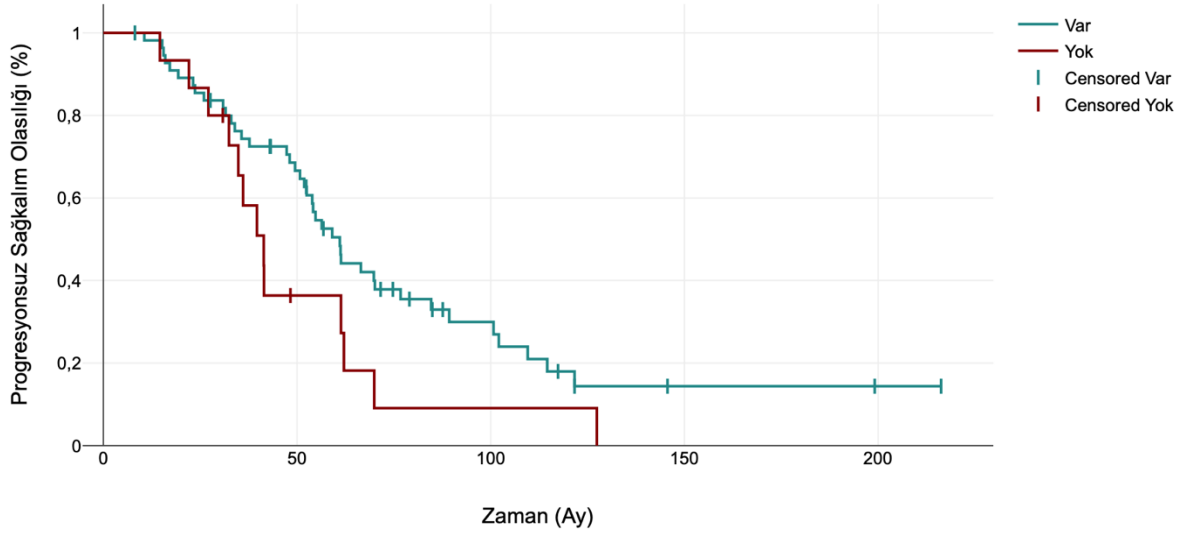
Şekil 24: MCV Yükselmesinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Kapesitabin tedavisinin erken döneminde MCV artışı olup olmamasının hastaların genel sağkalım üzerine etkisi Kaplan–Meier yöntemiyle değerlendirildi. Erken MCV artışı olan hastalarda medyan sağkalım süresi 61 ay (GA: 53,9–84,6) iken, erken MCV artışı olmayan hastalarda medyan sağkalım 39,6 ay (GA: 32,4–NA) olarak bulundu. Bu sonuçlar, erken MCV artışı bulunan hastalarda daha uzun yaşam süresi eğilimi olduğunu göstermekle beraber istatistiksel sınırdan anlamlılık düzeyine yaklaşmıştır (log-rank $p=0,076$). Cox regresyon analizinde, erken MCV artışı olmayan hastalarda ölüm riski, artış gösteren gruba kıyasla 1,76 kat daha yüksek bulunmuştur (HR: 1,76; GA: 0,94–3,33). Bu sonuç anlamlılık sınırına yakın olsa da ($p=0,079$) klinik açıdan dikkate değerdir. Bir yıllık, üç yıllık ve beş yıllık sağkalım oranları incelendiğinde; erken MCV artışı olan hastalarda sağkalım oranları sırasıyla %96,4, %72,9 ve %50,6 olarak bulunmuştur. Erken MCV artışı olmayan hastalarda ise sırasıyla %100, %60 ve %33,3 olarak hesaplanmıştır. Üçüncü ve beşinci yıl verilerindeki belirgin farklar, erken MCV artışının uzun dönem yaşam üzerine olumlu etkisine işaret etmektedir. Bu bulgular, erken MCV artışının ölüm riskini azaltma yönünde güçlü bir eğilim gösterdiğini, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle anlamlılık düzeyine ulaşmasa da potansiyel bir prognostik belirteç olabileceğini ortaya koymaktadır.



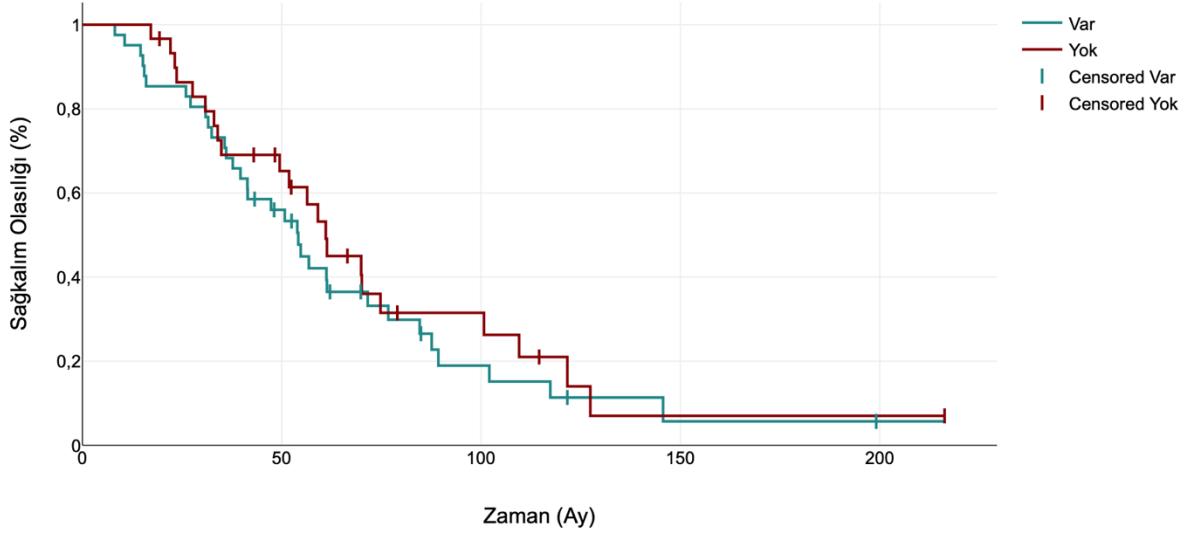
Şekil 25: Erken MCV Artışının Sağkalım Üzerine Etkisi

Erken dönemde MCV artışı ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki Kaplan–Meier yöntemiyle değerlendirildi. Erken MCV artışı olan hastalarda median PFS süresi 61 ay (95% GA: 52,5–84,6) olarak hesaplanırken, erken MCV artışı olmayan grupta median PFS 41,4 ay (95% GA: 34,9–NA) idi. İki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlıya yakın ancak anlamlı değil bulundu (log-rank $p = 0,061$). Cox regresyon analizine göre erken MCV artışı olmayan hastalarda progresyon veya ölüm riski, erken artış gösterenlere kıyasla 1,82 kat daha yüksektir (HR = 1,82; 95% GA: 0,97–3,44; $p = 0,064$). Bu değer, erken MCV artışının PFS açısından koruyucu yönde bir eğilime sahip olduğunu, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığını göstermektedir. Zaman noktasına göre sağkalım oranları incelendiğinde; 12. ay PFS oranı erken MCV artışı olanlarda %98,2, olmayanlarda %100; 36. ayda sırasıyla %74,3 ve %65,5; 60. ayda ise %50,5 ve %36,4 olarak bulunmuştur. Uzun dönem izlemlerde MCV artışı olan grupta sağkalım eğrisi daha avantajlı seyir göstermiştir. Bu sonuçlar, erken dönemde MCV artışının PFS üzerinde pozitif bir eğilim oluşturduğunu, ancak mevcut örneklem büyüklüğünde etkinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığını göstermektedir.



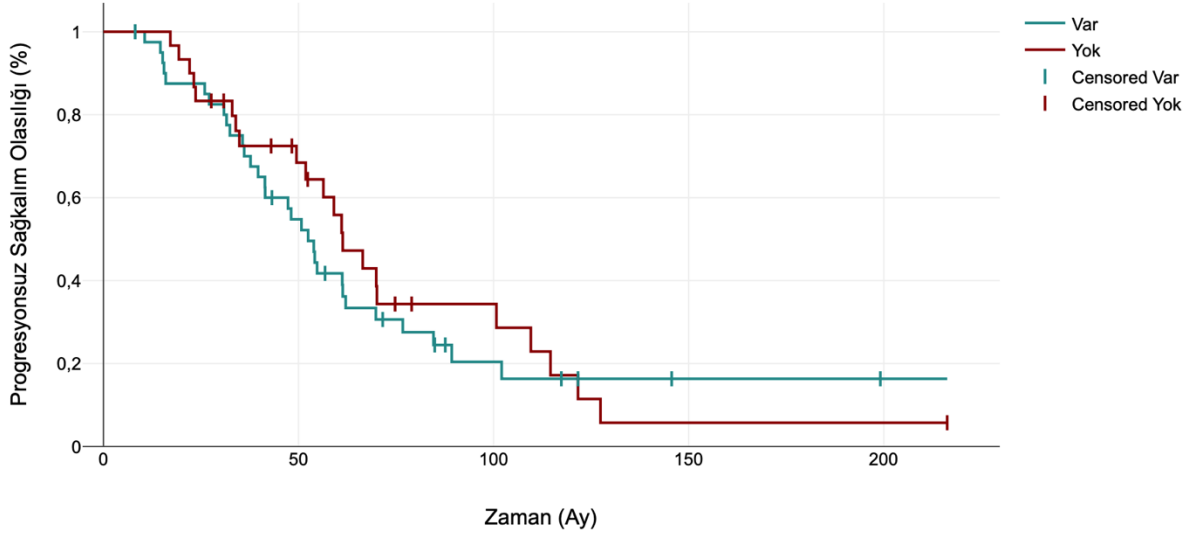
Şekil 26: Erken MCV Artışının Progressyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Kapetsitabin tedavisi sırasında indirekt bilirubin artışının genel sağkalım üzerine etkisi Kaplan–Meier yöntemiyle değerlendirildi. Median genel sağkalım değerleri incelendiğinde, indirekt bilirubin artışı olan hastalarda median genel sağkalım 54,1 ay (GA: 41,4–76,7), artış olmayan hastalarda ise median genel sağkalım 61 ay (GA: 49,5–109,6) olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasındaki median genel sağkalım değerleri arasında klinik olarak hafif bir farklılık görülmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (log-rank $p=0,494$). Cox regresyon analizi sonuçları da bu durumu desteklemektedir. Referans grup olarak “indirekt bilirubin artışı olan” hastalar alındığında, bilirubin artışı olmayanlarda ölüm riski %17 daha düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (HR=0,83; GA: 0,48–1,42; $p=0,494$).



Şekil 27: İndirekt Bilirubin Artışının Sağkalım Üzerine Etkisi

Kapetsitabin tedavisi sırasında indirekt bilirubin artışı ile progresyonsuz sağkalım (PFS) arasındaki ilişki Kaplan–Meier yöntemi ile değerlendirilmiştir. Median PFS süreleri incelendiğinde; indirekt bilirubin artışı olan hastaların median PFS süresi 52,5 ay (GA: 41,4–69,8), artış olmayan hastaların median PFS süresi ise 61,4 ay (GA: 51,9–114,6) olarak bulunmuştur. Her ne kadar artış olmayan grupta median PFS süresi daha uzun görünse de, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,593$). Cox regresyon analizi de bu bulguyu desteklemektedir. Referans grup “bilirubin artışı olanlar” kabul edildiğinde, artış göstermeyen hastalarda olay riskinin yalnızca %14 oranında daha düşük olduğu görülmüştür; ancak bu fark anlamlı değildir (HR=0,86; GA: 0,50–1,49; $p=0,595$).



Şekil 28: Erken MCV Artışının Progressyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Erken MCV artışının tedavi yanıtı üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla iki kategorili kontenjans analizi yapılmıştır. Tedaviye yanıt veren hastaların tamamında erken MCV artışı izlenirken, yanıt alınamayan hastalarda bu artış gözlenmemiştir. Yapılan istatistiksel testler sonucunda iki grup arasındaki farkın anlamlılık sınırında olduğu görülmüştür ($p=0,103$). Etki büyüklüğünü ifade eden odds ratio değeri 7,18 olup, erken MCV artışının tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak güven aralığının geniş olması örneklem büyüklüğünün sınırlı kaldığını göstermektedir.

Tablo 12: Erken MCV Artışı ile Tedavi Yanıtı Arasındaki İlişki

Erken MCV Artışı	Tedavi Yanıtı Var (n, %)	Tedavi Yanıtı Yok (n, %)	Toplam (n, %)
Var	10 (%20,4)	0 (%0,0)	10 (%16,1)
Yok	39 (%79,6)	13 (%100,0)	52 (%83,9)
Toplam	49 (%100,0)	13 (%100,0)	62 (%100,0)

Fisher exact test $p = 0,103$, Odds Ratio = 7,18 (GA %95: 0,39–131)

Erken MCV farkı (mcv erken fark) değişkeni kullanılarak, erken MCV artışı ≥ 5 olan hastalar iki kategoriye ayrılmıştır: $5 < 10$ ('5 fL üstü') ve ≥ 10 ('10 fL üstü'). Bu gruplar arasında tedaviye yanıt (Var/Yok) ve sağkalım uçları karşılaştırılmıştır. Kategorik karşılaştırmalarda hücre

frekanslarının düşük olabilmesi nedeniyle Fisher exact testi raporlanmıştır. Sağkalım için Kaplan–Meier medyan sağkalım özetleri, 1-3-5 yıllık sağkalım olasılıkları ve tek değişkenli Cox regresyon sonuçları sunulmuştur.

Tablo 13 Erken MCV Artışı (≥ 5 fL & ≥ 10 fL) Grupları ile Tedavi Yanıtı İlişkisi (N=39)

Erken MCV artışı	Yanıt var, n (%)	Yanıt yok, n (%)	Toplam, n
10 fL ve üstü (≥ 10)	5 (12.8)	22 (56.4)	27
5 fL ve üstü ($5 < 10$)	4 (10.3)	8 (20.5)	12

Ki-kare $p=0,311$; Fisher exact $p=0,416$.

Erken MCV artışının 5 fL ve üstü grubunda ($4/12= \%33,3$) yanıt oranı, artışın 10 fL ve üstü ($5/27= \%18,5$) olan gurubdan daha yüksek görünmekle birlikte gruplar arasında tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Fisher $p=0,416$).

Tablo 14 Erken MCV Artışı (≥ 5 fL & ≥ 10 fL) Gruplarının Kaplan–Meier Medyan Sağkalım Özetleri

Erken MCV artışı	Kayıt (n)	Olay (n)	Medyan (ay)	GA%95 alt	GA%95 üst
10 fL ve üstü (≥ 10)	30	25	56.4	50.8	87.6
5 fL ve üstü ($5 < 10$)	13	8	70.1	54.1	NA

10 fL ve üstü (≥ 10) grubunda 30 hastanın 25’inde olay (exitus) gerçekleşmiş olup medyan sağkalım 56,4 ay (GA%95: 50,8–87,6) olarak hesaplanmıştır. 5 fL ve üstü ($5 < 10$) grubunda ise 13 hastanın 8’inde olay gözlenmiş ve medyan sağkalım 70,1 ay (GA%95 alt sınır: 54,1; üst sınır: NA) bulunmuştur. Medyan sağkalım 5 fL ve üstü grubunda daha uzun görünmekle birlikte, bu grupta örneklem ve olay sayısının daha düşük olması nedeniyle güven aralığının üst sınırının hesaplanamaması belirsizliğe işaret etmektedir, dolayısıyla bulgular istatistiksel anlamlılık sonuçlarıyla birlikte ve ihtiyatla yorumlanmalıdır.

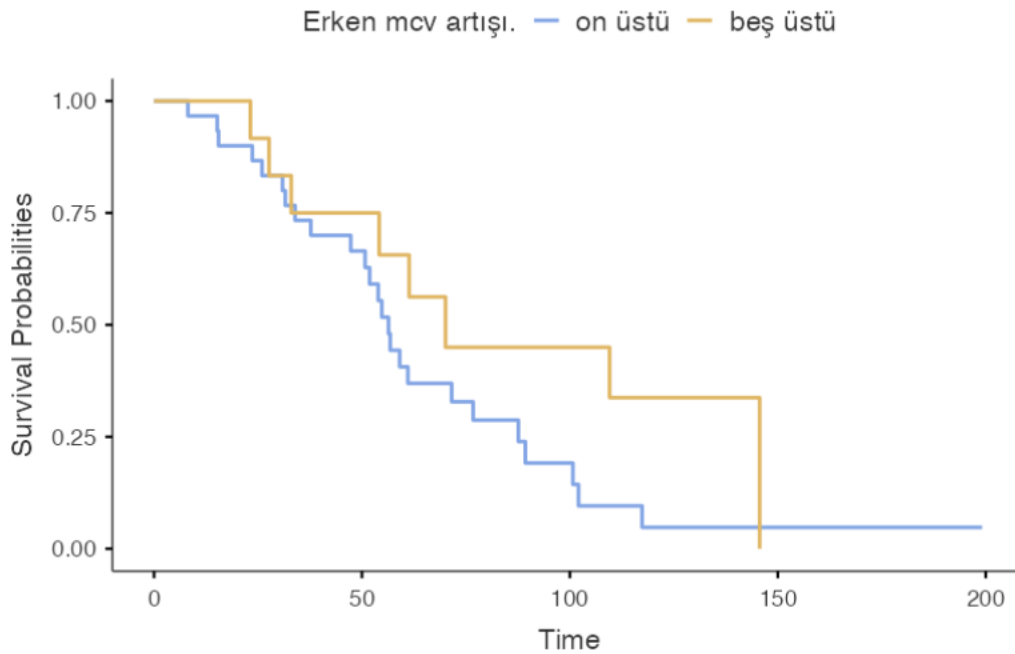
Tablo 15 Erken MCV Artışı (≥ 5 Fl & ≥ 10 Fl) Gruplarının 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım olasılıkları (KM)

	12 ay, % (GA%95)	36 ay, % (GA%95)	60 ay, % (GA%95)
10 fL ve üstü (≥ 10), n=30	96,7 (90,5–100,0)	73,3 (59,1–91,0)	40,6 (26,0–63,6)
5 fL ve üstü ($5 < 10$), n= 13	100,0 (100,0–100,0)	75,0 (54,1–100,0)	65,6 (43,2–99,7)

5 fL ve üstü grupta 1 ve 3 yıllık sağkalım oranları 10 fL ve üstü gruba benzerken, 5 yıllık sağkalım daha yüksek görünmektedir. Ancak 5 fL ve üstü grubunda örneklem sayısının sınırlı olması ve güven aralıklarının geniş yapısı nedeniyle bulgular ihtiyatla değerlendirilmelidir.

Tablo 16 Tek değişkenli Cox regresyon

Karşılaştırma	HR (GA%95)	p-değeri
5 fL ve üstü vs 10 fL ve üstü	0,55 (0,25–1,24)	0,152



Şekil 29 Erken MCV Artışı (≥ 5 Fl & ≥ 10 Fl) Gruplarının Sağ Kalım Eğrisi

Erken MCV artışın 5 fL ve üstü grubunda **exitus (ölüm) olayı** riski, 10 fL ve üstü gruba kıyasla daha düşük yönde olmakla birlikte (HR=0,55), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,152). Medyan sağkalım 5 fL ve üstü grubunda daha uzun görünmektedir; ancak 5 fL ve üstü grubunda örneklem sayısının sınırlı olması (n=13) nedeniyle bulgular ihtiyatla yorumlanmalıdır.

Tablo 17 Tedavi Yanıtına Göre MCV Tanımlayıcı İstatistikler ve Grup Arası Karşılaştırma

Değişken	Toplam n=71 (100%)		Yanıt Var n=9 (14,8%)		Yanıt Yok n=52 (85,2%)		p
	Ortalama±SS	Medyan [IQR]	Ortalama±SS	Medyan [IQR]	Ortalama±SS	Medyan [IQR]	
Kapesitabin başlangıç MCV [fL]	87,6±7,34	88,0 [81,8–91,3]	87,4±4,64	87,0 [83,8–90,5]	88,1±7,46	88,7 [82,8–92,3]	0,515
Kapesitabin bitiş MCV [fL]	96,0±26,5	94,5 [89,6–98,9]	101±8,17	103 [94,3–104]	97,7±27,3	94,4 [88,9–98,8]	0,041*
MCV farkı [bitiş–başlangıç, fL]	0,329±26,8	-0,050 [-5,95–3,18]	2,19±6,96	3,00 [-1,90–5,40]	1,73±27,9	-1,05 [-6,25–2,13]	0,102
Erken MCV farkı [fL]	8,20±7,98	8,30 [1,30–14,1]	11,5±5,04	9,60 [8,40–16,6]	7,87±8,31	7,75 [0,50–14,1]	0,154

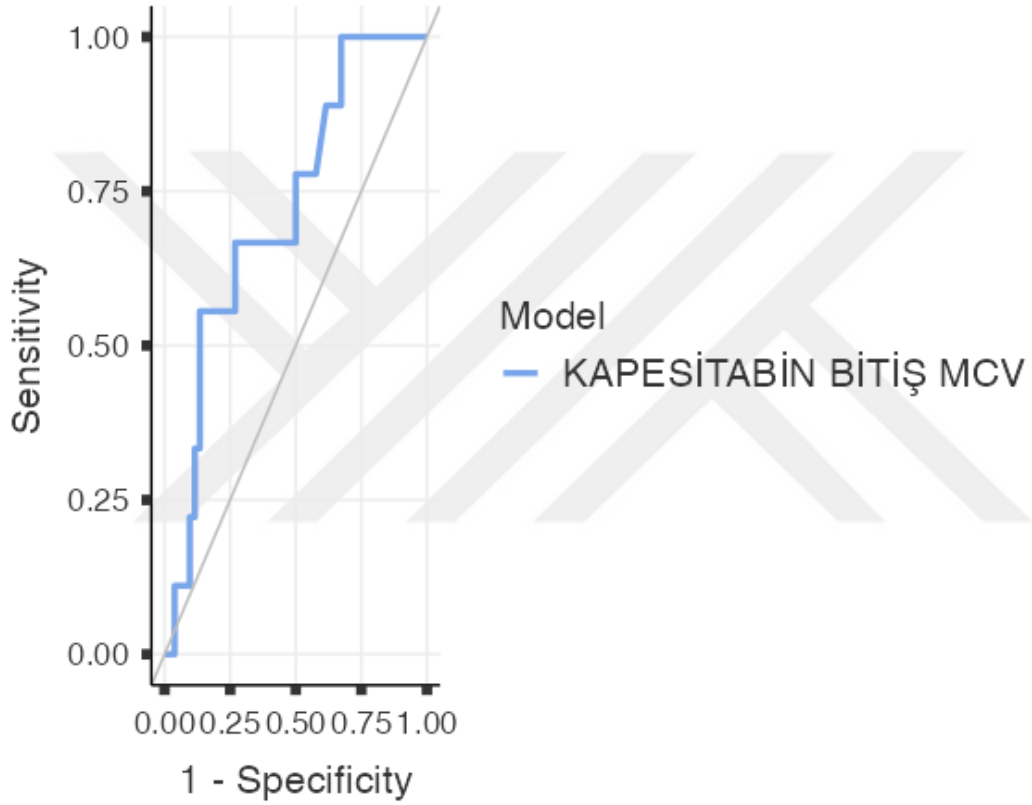
* p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo X'e göre kapesitabin tedavisine yanıt durumuna göre gruplar başlangıçta MCV açısından benzerdir (Yanıt Var: 87,4±4,64; medyan 87,0 [83,8–90,5] vs Yanıt Yok: 88,1±7,46; medyan 88,7 [82,8–92,3]; p=0,515); buna karşın tedavi bitiş MCV değeri yanıt veren hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksektir (Yanıt Var: 101±8,17; medyan 103 [94,3–104] vs Yanıt Yok: 97,7±27,3; medyan 94,4 [88,9–98,8]; p=0,041), bu da yüksek bitiş MCV düzeyinin tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. MCV farkı (bitiş–başlangıç) ve erken MCV farkı yanıt veren grupta daha yüksek eğilim gösterse de (MCV farkı medyanı 3,00 vs -1,05; erken fark medyanı 9,60 vs 7,75), bu değişkenler açısından grup farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0,102 ve p=0,154; Mann-Whitney U)

Tablo 18 Tedavi Yanıtını Ayırt Etmede MCV'nin Performansına İlişkin ROC Analizi

Değişken	AUC	GA %95	p	Optimal cut-off (Youden)	Duyarlılık / Özgüllük
Kapesitabin bitiş MCV (fL)	0,716	0,540–0,892	0,016*	102,4	%55,56 / %86,54

* p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 30 Tedavi Yanıtını Ayırt Etmede MCV'nin Performansına İlişkin ROC Eğrisi

Tedavi yanıtını ayırt etmede MCV parametrelerinin performansı ROC analizi ile değerlendirilmiş ve Youden indeksi temel alınarak optimal cut-off değerleri belirlenmiştir. Bitiş MCV için AUC=0,716 (p=0,016) olup, optimal cut-off değeri 102,4 fL olarak saptanmıştır. Bu eşik değerde özgüllük yüksek (%86,54), duyarlılık orta düzeydedir (%55,56).

Tablo 19 Tedavide 6 Ay Eşğine Göre Tedavi Yanıtı

Tedavi	Yanıt Var (n, %)	Yanıt Yok (n, %)	Toplam
>6 ay	9 (%24,3)	28 (%75,7)	37
≤6 ay	1 (%4,0)	24 (%96,0)	25
Toplam	10 (%16,1)	52 (%83,9)	62

Ki-Kare Testi: $\chi^2=4,56$; $p=0,033$. Fisher Exact Testi $p=0,040$ (N=62).

Tedavi süresinin 6 ay eşğine göre tedavi yanıtı dağılımı karşılaştırıldığında, >6 ay tedavi alan hastalarda yanıt oranı %24,3 (9/37) iken, ≤6 ay tedavi alan hastalarda yanıt oranı %4,0 (1/25) olarak saptandı; bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2=4,56$, $p=0,033$; Fisher $p=0,040$). Bu bulgu, daha uzun süre tedavi alabilen hastalarda klinik yanıtın daha sık görüldüğünü göstermektedir.

Tablo 20 Cox Regresyon Analiz Sonuçları (Tek Tablo)

Değişken	Karşılaştırma	HR (GA %95)	p
Tanı evresi	Metastatik vs Lokal ileri	1,97 (1,09–3,56)	0,025*
Tanı evresi	Erken evre vs Lokal ileri	0,75	0,476
ER	Pozitif vs Negatif	1,38 (0,76–2,51)	0,295
PR	Pozitif vs Negatif	1,82 (1,03–3,19)	0,038*
HER2 (CERBB2)	IHC2+ & FISH(+) vs IHC3+	0,78 (0,33–1,86)	0,575
HER2 (CERBB2)	Negatif vs IHC3+	0,96 (0,50–1,87)	0,910

Moleküler tip	Luminal B HER2- vs Luminal A	0,71 (0,29–1,71)	0,443
Moleküler tip	Luminal B HER2+ vs Luminal A	0,43 (0,16–1,16)	0,095
Moleküler tip	HER2+ vs Luminal A	0,94 (0,41–2,17)	0,891
Moleküler tip	Triple Negatif vs Luminal A	1,42 (0,65–3,11)	0,376
Tanı klinik evre	Evre 3 vs Evre 4	0,70 (0,37–1,36)	0,296
Tanı klinik evre	Evre 2 vs Evre 4	0,46 (0,23–0,92)	0,027*
Tanı klinik evre	Evre 1 vs Evre 4	0,17 (0,04–0,76)	0,020*
Neoadjuvan KT	Aldı vs Almadı	1,96 (1,08–3,55)	0,027*
Operasyon	Var vs Yok	1,64 (0,70–3,86)	0,254
Adjuvan KT	Aldı vs Almadı	2,72 (1,41–5,26)	0,003*
Adjuvan RT	Aldı vs Almadı	0,72 (0,38–1,37)	0,320
Adjuvan endokrin tedavi	Aldı vs Almadı	1,43 (0,78–2,61)	0,243
Adjuvan LHRH	Aldı vs Almadı	1,24 (0,72–2,13)	0,431
Karaciğer metastazı	Var vs Yok	0,73 (0,41–1,31)	0,294
Akciğer metastazı	Var vs Yok	1,69 (0,97–2,96)	0,066
Kemik metastazı	Var vs Yok	1,05 (0,62–1,79)	0,858
Beyin metastazı	Var vs Yok	1,21 (0,51–2,84)	0,664
Uzak lenf nodu metastazı	Var vs Yok	1,54 (0,83–2,85)	0,175
Lokal/Rejyonel metastaz	Var vs Yok	0,95 (0,48–1,87)	0,881

Trombositopeni	Var vs Yok	1,67 (0,85–3,27)	0,138
Lökopeni	Var vs Yok	2,32 (1,05–5,11)	0,037*
Bilirubin yükselmesi	Var vs Yok	0,79 (0,45–1,38)	0,409
MCV yükselmesi	Var vs Yok	0,84 (0,49–1,43)	0,708
Erken MCV artışı	Var vs Yok	1,82 (0,97–3,44)	0,064
İndirekt bilirubin artışı	Var vs Yok	0,86 (0,50–1,49)	0,595

* $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tek değişkenli Cox regresyon analizleri sonucunda $p < 0,25$ koşulunu sağlayan değişkenler; Yaş, Tanı Evresi, PR, Tanı klinik evre, Tanı klinik evre, Neoadjuvan KT, Adjuvan KT, Adjuvan endokrin tedavi, Akciğer metastazı, Uzak lenf nodu metastazı, Erken MCV artışı, Trombositopeni ve Lökopeni olarak belirlenmiştir. Buna karşılık ER, adjuvan RT, adjuvan LHRH, karaciğer metastazı, kemik metastazı ve benzeri değişkenler $p \geq 0,25$ olduğu için çok değişkenli modele aday olarak alınmamıştır.

Tablo 21 Univariate Cox Analizinde Çok Değişkenli Modele Aday Olan Değişkenler ($p < 0,25$)

Değişken	Karşılaştırma	HR (GA %95)	p
Yaş	Sürekli (1 birim artış)	1,02 (1,00-1,05)	0,064
Tanı Evresi	Metastatik vs Lokal ileri	1,97 (1,09-3,56)	0,025
PR	Pozitif vs Negatif	1,82 (1,03-3,19)	0,038
Tanı klinik evre	Evre 2 vs Evre 4	0,46 (0,23–0,92)	0,027
Tanı klinik evre	Evre 1 vs Evre 4	0,17 (0,04–0,76)	0,020
Neoadjuvan KT	Aldı vs Almadı	1,96 (1,08-3,55)	0,027
Adjuvan KT	Aldı vs Almadı	2,72 (1,41-5,26)	0,003

Adjuvan endokrin tedavi	Aldı vs Almadı	1,43 (0,78-2,61)	0,243
Akciğer metastazı	Var vs Yok	1,69 (0,97-2,96)	0,066
Uzak lenf nodu metastazı	Var vs Yok	1,54 (0,83-2,85)	0,175
Erken MCV artışı	Var vs Yok	1,76 (0,94-3,33)	0,079
Trombositopeni	Var vs Yok	1,67 (0,85-3,27)	0,138
Lökopeni	Var vs Yok	2,32 (1,05-5,11)	0,037

Not: Aday değişkenler univariate Cox analizinde $p < 0,25$ kriterine göre seçilmiştir.

Aday değişkenler kategorik (yaş hariç) olduğu için değişkenler arası ilişki ki-kare testi ve Fisher exact testi ile değerlendirilmiş, ilişkinin gücü Cramer's V katsayısı ile yorumlanmıştır. Bu aşamanın amacı, klinik olarak birbiriyle bağlantılı değişkenlerin aynı modele birlikte girerek modelde örtüşme/instabilite oluşturmasını önlemektir. Tanı evresi ile tanı klinik evre arasında çok güçlü bir ilişki saptandı ($\chi^2=88,5$; $p < 0,001$; Cramer's $V=0,789$). Bu iki değişken aynı klinik bilgiyi farklı biçimde yansıttığından çok değişkenli modele birlikte alınmadı; tanı klinik evre dışlanarak tanı evresi modele dâhil edildi. Benzer şekilde PR ile adjuvan endokrin tedavi arasında güçlü düzeyde ilişki bulundu ($\chi^2=22,8$; $p < 0,001$; Cramer's $V=0,567$). Endokrin tedavi kararı reseptör durumuna bağlı olduğundan, aynı bilgiyi tekrar eden bu iki değişkenden endokrin tedavi değişkeni dışlandı ve PR modele bırakıldı. Adjuvan kemoterapi ile neoadjuvan kemoterapi arasında orta-yüksek düzeyde ilişki gözlemlendi ($\chi^2=14,3$; $p < 0,001$; Phi= $0,449$); aynı hasta grubunda birlikte kümelenme olasılığı nedeniyle tek değişkenli Cox analizinde daha güçlü ilişki gösteren adjuvan kemoterapi modele alınırken neoadjuvan kemoterapi dışlandı. Lökopeni gelişimi ile trombositopeni gelişimi arasında orta düzeyde ilişki bulundu ($\chi^2=7,81$; $p=0,005$; Fisher $p=0,014$; Cramer's $V=0,332$). Modelin parsimoni ilkesine uygun ve sade tutulması ile birlikte tek değişkenli analizde daha güçlü ilişki göstermesi nedeniyle trombositopeni dışlanarak lökopeni modele dâhil edildi. Son olarak tanı evresi ile akciğer metastazı arasındaki ilişki zayıf düzeydeydi ($\chi^2=0,929$; $p=0,628$; Cramer's $V=0,114$); bu nedenle kollinearite açısından birlikte modele alınabilir bulundu.

Yukarıda belirtilen eleme ve temizleme adımlarının ardından çok değişkenli Cox modeli, tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ bulunan aday değişkenler arasından kollinear/örtüşen değişkenler dışlanarak kurulmuştur. İlk aşamada geniş model; tanı evresi, PR, adjuvan kemoterapi, akciğer metastazı, uzak LAP, erken MCV artışı, lökopeni gelişimi ve yaş değişkenlerini içerecek şekilde oluşturulmuş; bu modelde PR ve lökopeni anlamlı bulunurken diğer değişkenlerin anlamlı katkısı sınırlı kalmıştır. Modelin parsimoni ilkesine uygun biçimde sadeleştirilmesi amacıyla tanı evresi ve metastaz alt lokasyonları (akciğer metastazı ve uzak LAP) çıkarılarak analiz tekrarlanmıştır; bu aşamada PR, adjuvan kemoterapi ve lökopeni bağımsız olarak anlamlılığını korurken erken MCV artışı anlamsız, yaş ise sınırda anlamlılık düzeyinde kalmıştır. Son olarak, raporlamada kullanılacak final model PR, adjuvan kemoterapi, erken MCV artışı, lökopeni gelişimi ve yaş değişkenlerinden oluşturulmuş; erken MCV artışı hipotez değişkeni olarak modelde bırakılarak nihai sonuçlar bu model üzerinden sunulmuştur.

Nihai çok değişkenli Cox modelinde toplam 71 olgu yer almış, eksik veri bulunmamış ve 55 olay (ölüm) gözlenmiştir. Modelin genel uyumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Likelihood ratio testi=21,751 (df=5), $p=0,001$). Modelin ayırt edicilik düzeyi concordance (C-index)= 0,692 (SE=0,041) olup kabul edilebilir düzeydedir. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde PR pozitifliği, adjuvan kemoterapi almama ve lökopeni gelişimi sağkalımı bağımsız olarak etkileyen faktörler olarak saptanmıştır

Tablo 22 Çok Değişkenli Cox Regresyon Modeli Sonuçları

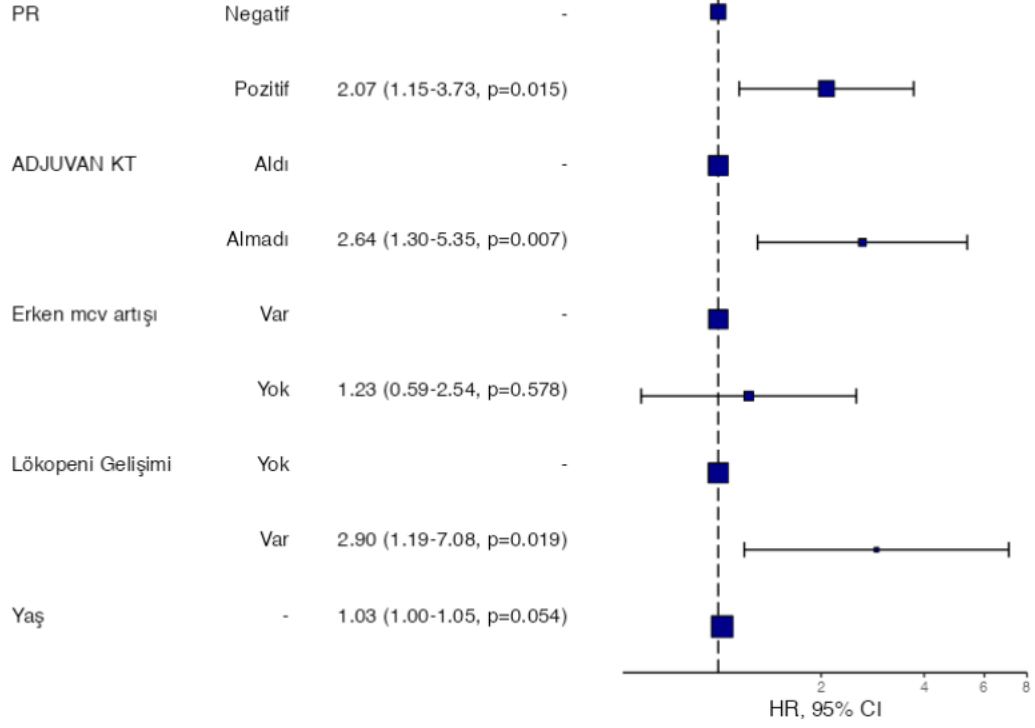
Değişken	HR (GA %95)	p
PR	2,07 (1,15-3,73)	0,015*
Adjuvan KT	2,64 (1,30-5,35)	0,007*
Erken MCV artışı	1,23 (0,59-2,54)	0,578
Lökopeni gelişimi	2,90 (1,19-7,08)	0,019*
Yaş	1,03 (1,00-1,05)	0,054

* p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Hazards Regression Plot

[3]

Survival: HR (95% CI, p-value)



Şekil 31 Çok Değişkenli Sağlık Analizi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya toplamda 71 adet metastatik meme kanserli hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda sağ kalım açısından bakılan çoğu faktörün literatürde yapılan çoğu çalışmayla benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir.

Meme kanserinde sağ kalım üzerinde etkili olan çeşitli faktörler vardır. Bunlardan bir kaç tane evresi, histolojik grade, hormon reseptör durumu (er ve pr durumu) , her2 ekspresyonu, ki-67 proliferasyon indeksi olarak sıralanabilir(75).

Mortalite ve sağ kalım üzerine etkili faktörler Ru Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da değerlendirilmiş olup BCSS(meme kanserine özgü sağ kalım) ve OS' nin tek değişkenli analizi, evli olmayan medeni durum, Afrika kökenli olmak, yüksek tümör derecesi, büyük tümör boyutu, ileri N evresi , Her2 pozitif ve üçlü negatif kanser alt tiplerine sahip olmanın sağ kalımı olumsuz etkileyen faktörler olduğu tespit edilmiş. Buna karşılık evlilik durumu, afrika kökenli olmayan ırk , kemoterapi uygulaması, radyoterapi ve cerrahinin daha iyi sağkalım için koruyucu faktörler olduğu yapılan çalışmada ortaya konmuş(76).

Çalışmamızda ER durumu incelendiğinde, ER negatif tümörlerin lokal nüks ve bölgesel metastaz açısından daha agresif bir biyolojiye sahip olduğu gösterilmiştir. ER pozitif hastaların sağkalım süresinin daha uzun olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgular doğrultusunda, ER pozitifliğinin genel sağkalımı artırdığı fakat bu sonucun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmektedir.

Ru Wang ve arkadaşlarının yaptığı geniş ölçekli bir Çin çalışmasında meme kanseri alt tipinin sağkalımı önemli ölçüde etkilediği için önemli bir prognostik faktör olduğu ortaya sürülmüş. Üçlü negatif model diğer gruplara kıyasla sağkalımı önemli ölçüde azaltma eğilimindedir .Alt tipe göre katmanlı olarak genel ve meme kanserine özgü sağkalım tahminleri ; HR+/HER2-, HR+/HER2 + , HR-/HER2+ ve TN(üçlü negatif) olarak kategorize edilirse ilk üç alt tipte, beyin metastazında en kötü sağkalım ve kemik metastazında en iyi sağkalım görülürken, üçlü negatif alt tipte, çoklu metastazı olan hastaların en kötü prognoza sahip olduğu vurgulanmış(76).

Anne-Dorthe Mosgaard Knudsen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada farklı tedavi hatları analiz edildiğinde kapesitabinin etkisinde anlamlı bir fark gözlenmemiş. Hastalar ER-pozitif hastalığı olanlar ve ER-negatif hastalığı olanlar olarak ikiye ayrıldığında, PFS(progresyonsuz sağ kalım)' de istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiş olup; sırasıyla 5,3 ay ve 2,5 ay olarak rapor edilmiş. Genel sağkalım (OS) için de benzer bir eğilim olduğu açıklanmış.

Yine Anne-Dorthe Mosgaard Knudsen ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada HER2 normal metastatik meme kanseri olan ve herhangi bir tedavi hattında kapesitabin alan hastalarda ortanca PFS 4,3 ay, ortanca OS ise 14 ay olarak rapor edilmiş. PFS tedavi hattından bağımsız olarak tutarlı bulunmuş ancak östrojen reseptör durumuna göre önemli ölçüde farklılık göstermiş olup östrojen reseptör negatif hastalığı olan hastalarda sonuçlar daha kötü olarak raporlanmıştır(77).

Can Tian ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kapesitabin idame grubunda, HR-pozitif ve HER2-pozitif hastalar kapesitabin idame tedavisinden en büyük faydayı gösterirken, üçlü negatif hastalar en kötü PFS' ye sahip(78).

Hong ve arkadaşları ER-pozitifliğin, kapesitabin tedavisinin ikinci veya sonraki aşamalarında daha iyi PFS için yararlı bir öngörücü belirteç olabileceğini öne sürmekte(79).

Gluk S. Ve arkadaşlarının yaptığı doksetaksel-kapesitabin ile doksetakselin tek başına karşılaştırıldığı randomize bir çalışmanın retrospektif analizi, kombinasyonun yalnızca ER-pozitif tümörlü hastalarda üstün olduğunu bulmuştur(80).

Benzer şekilde, erken evre meme kanseri olan yaşlı kadınlarda kapesitabin ile geleneksel adjuvan kemoterapi (CMF veya AC) karşılaştırılarak yapılan randomize bir çalışmada, kapesitabin, ER-negatif tümörlü hastalarda nüks riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilirken, ER-pozitif tümörlü hastalarda böyle bir ilişki gözlenmemiştir(81).

Moleküler alt tipler arasında yapılan karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Luminal A tipinde lokal/rejyonel metastaz oranı en düşük bulunmuştur (%9,1). Buna karşın HER2 pozitif (%55,6) ve triple negatif (%36,4) alt tiplerde metastaz oranı belirgin derecede yüksektir. Bu durum, HER2 pozitif ve triple negatif tümörlerin lokal nüks ve metastaz açısından daha agresif seyir gösterdiğini desteklemektedir. Karaciğer metastazı açısından ise

PR pozitif olguların %40,5'inde karaciğer metastazı saptanmış olup, bu oran PR negatif olgularda %11,8 olarak bulunmuştur . Bu fark, PR pozitifliği olan hastalarda karaciğer metastazı eğiliminin belirgin biçimde arttığını göstermektedir.

Ru wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HR-/HER2+ tümörler en yüksek karaciğer metastazı oranlarını gösterirken, HR+/HER2- tümörler en yüksek akciğer metastazı oranlarını göstermiştir. Beyin, daha önce üçlü negatif kanserler arasında tercih edilen bir metastaz bölgesi olarak tanımlanmıştır(76).

Kennecke ve arkadaşları HER2 ile zenginleştirilmiş meme tümörlerinin, luminal A tümörlerine kıyasla karaciğer metastazı geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır(82).

Martin ve arkadaşları, 2010-2013 yılları arasında beyin metastazı olan meme kanseri hastalarının görülme sıklığı oranını daha önce bildirmişlerdir. Meme kanseri tanısı sırasında herhangi bir uzak bölgeye metastaz görülme sıklığı oranının HR-/HER2+ ve üçlü negatif alt tiplere sahip hastalarda en yüksek olduğunu (sırasıyla %11,37 ve %11,45) bulmuşlardır(83).

Benny Nanda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer metastazları üçlü negatif alt tipte daha yaygın olduğu tespit edilmiş(84). Ancak, karaciğer metastazının meme kanseri alt tipiyle ilişkili olmadığını bildiren bazı başka çalışmalar da mevcuttur(85).

Çalışmamızda analiz sonuçlarına göre beyaz küre (WBC) ve nötrofil (NEU) düzeylerinde tedavi sonrasında bir azalma gözlenmiş olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşılık trombosit (PLT) değerlerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Bu bulgu, tedavi sürecinin trombosit sayısında düşüşe yol açabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda yapılan Cox regresyon analizinde trombositopeni varlığı, ölüm riskinde artışla ilişkili bulunmuştur, ancak bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Klinik olarak değerlendirildiğinde, trombositopeni gelişen hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olması, kemoterapiye bağlı hematolojik toksisitenin genel klinik seyir üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Trombositopeni, genellikle tedavi dozu azaltılması, kür gecikmesi veya tedavinin sonlandırılması gibi sonuçlara yol açtığından, bu durum sağkalımı dolaylı olarak kısaltabilmektedir. Bununla birlikte, mevcut çalışmada trombositopeni gelişen

hasta sayısının görece az olması (n=13) ve buna bağlı güven aralığının genişliği, istatistiksel anlamın oluşmamasında etkili olmuştur. Bu nedenle, gözlenen eğilimin klinik olarak anlamlı olabileceği ancak istatistiksel olarak desteklenmediği sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak, trombositopeni gelişen olgularda sağkalımın daha kısa olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, hematolojik toksisite gelişiminin sağkalımı olumsuz yönde etkileyebileceğine işaret etmekte, ancak daha geniş örneklemlerle çalışmalarda doğrulanması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda lökopeni gelişen hastalarda ölüm riski, lökopeni gelişmeyenlere kıyasla yaklaşık 2,3 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu hematolojik toksisitenin sağkalım üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olabileceğini göstermektedir. Klinik açıdan değerlendirildiğinde, lökopeni gelişimi genellikle kemoterapiye bağlı immüsupresyonun bir göstergesi olup, enfeksiyon riski, tedavi kesintisi veya doz azaltımı gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu durum, sağkalımın kısılmasıyla sonuçlanabilmektedir. Ayrıca, lökopeni gelişen olgularda tedavi yanıtı veya tolere edilebilirlik düzeyinin düşük olması da bu eğilimi desteklemektedir. Sonuç olarak, bu çalışmada lökopeni gelişen olgularda sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha kısa olduğu saptanmıştır. Ayrıca tekli analizde anlamlı bir faktör olmasına rağmen neoadjuvan kemoterapi ve lökopeni ile trombositopeni ve nötrojeni gibi değişkenler çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu durum, bu hematolojik toksisitelerin kısa süreli ve tedaviye bağlı geçici etkiler olabileceğini düşündürmektedir.

Shigemasa Takamizawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kapesitabin monoterapi alan hastalar arasında, anlamlı derecede daha iyi PFS' nin NLR(nötofil lenfosit oranı) <3 , ER+ durumu, cerrahi geçirme öyküsü, ALC(toplam lenfosit sayısı) $\geq 1.500/\mu\text{L}$, LMR(lenfosit monosit oranı) ≥ 5 ve PLR(platelet sayısı) <250 ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, kapesitabin alan hastalarda, NLR' nin <3 olması bağımsız olarak daha iyi PFS öngörmüş, ancak daha iyi OS öngörmediği belirtilmiştir. Bu nedenle, NLR' nin metastatik veya tekrarlayan meme kanseri için kapesitabin alan hastalarda OS tahmin etmek için yararlı bir parametre olarak kabul edilmediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada kemoterapi kaynaklı miyelosüpresyon nötrojeniye yol açabileceğinden, NLR bu ortamda hastaların inflamatuvar durumunu doğru bir şekilde yansıtmayabileceği belirtilmiştir. Buna karşılık, trombositler veya monositler miyelosüpresyona (nötrofillere kıyasla) daha az duyarlı olduğundan, PLR veya LMR daha doğru inflamatuvar belirteçler olabilir ve bu ortamda sağkalım sonuçlarını daha iyi tahmin edebilir. Dahası, immünite ile ilgili genlerin aşırı ekspresyonu kapesitabin

monoterapisine yanıtı tahmin edemeyebilir, bu da NLR' nin bir inflamatuvar belirteç olarak kapesitabin ile tedavi edilen hastalar için uygun bir prognostik faktör olmayabileceğini düşündürebilir. Bu bağlamda kapesitabin monoterapisine başlandıktan sonra hayatta kalma sonuçlarını tahmin etmek için kullanılacak daha uygun inflamatuvar olmayan belirteçlerin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmış(86).

Masuda Norikazu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kapesitabin grubunda yaygın hematolojik advers olaylar (hastaların >%40'ında meydana gelen) lökopeni, trombositopeni, nötropeni ve anemi olarak belirlenmiş. Kapesitabin grubunda yaygın hematolojik olmayan advers olaylar (hastaların >%20'sinde meydana gelen) yorgunluk, bulantı, ishal, stomatit ve alanin aminotransferaz, bilirubin, laktat dehidrojenaz, aspartat aminotransferaz ve alkalın fosfataz seviyelerindeki artış olarak listelenmiş. Çoğu advers olay şiddet olarak 1. veya 2. Dereceyken Kapesitabin grubunda, hastaların %6,3'ünde 3. veya 4. derece nötropeni, %2,9'unda 3. veya 4. derece ishal ve %1,6' da 3. veya 4. derece lökopeni kaydedilmiş(87).

Lorenzo Gerratan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada yüksek MLR ve NLR daha kötü bir prognozla ilişkiliydi ve bunların kombinasyonu hasta popülasyonunu üç farklı prognostik grupta standardize etti. Aksine, PLR' nin önceki büyük bir meta-analize göre OS ile önemli ölçüde ilişkili olmadığı, ancak OS açısından yüksek PLR' li meme kanseri hastaların daha olumlu sonuçları olduğu kaydedilmiş(88).

Xing ve arkadaşları tarafından yapılan yakın tarihli bir meta-analiz, NLR' nin HER2 pozitif ve TNBC alt tipleri için OS ile ilişkili olduğunu, luminal A ve luminal B tümörlerinde hiçbir ilişki bulunmadığını göstermiştir(89).

Aynı zamanda Ethier ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada NLR' nin OS üzerindeki olumsuz prognostik etkisinin tüm klinik-patolojik gruplarda tutarlı olduğu tespit edilmiş(90).

Çalışmamız aynı zamanda operasyon uygulanmasının genel sağkalım süresini uzatma eğiliminde olduğunu, ancak örneklem büyüklüğü sınırlılığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemediğini göstermektedir. Klinik olarak değerlendirildiğinde, operasyon yapılmayan hastaların büyük olasılıkla ileri evre veya cerrahiye uygun olmayan olgular olduğu

düşünülebilir. Dolayısıyla bu bulgular, operasyonun koruyucu veya tedavi edici etkisini dışlamamakta, daha çok klinik özellik farklarını yansıtmaktadır.

Ru Wang ve ark. yaptığı çalışmada cerrahi geçiren hastaların cerrahi geçirmeyenlere kıyasla hem BCSS(meme kanserine özgü sağ kalım) hem de OS açısından sağkalım avantajına sahip olduğunu gösteren gözlemlerle tutarlıdır(76).

Çalışmamızda tanı evresine göre genel sağkalım süreleri incelendiğinde, median sağkalım süresi erken evre hastalarda 89,3 ay , lokal ileri evrede 61,2 ay ve metastatik evrede 36,3 ay olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Sonuç olarak tanı evresi ilerledikçe sağkalım süresinde anlamlı azalma saptandı. Bu sonuç diğer literatür çalışmalarıyla örtüşmektedir. Aynı zamanda çalışmamızda tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde, kapesitabin metastatik dönemde verilmiş olsa bile hastanın başlangıçtaki (tanı anındaki) klinik evresinin uzun dönem sağkalım üzerinde belirleyici olduğu, özellikle evre 2’de tanı alan hastaların evre 4’e göre anlamlı sağkalım üstünlüğü göstermektedir.

Neoadjuvan kemoterapi (KT) uygulamasına göre yapılan Kaplan–Meier sağkalım analizinde, neoadjuvan tedavi alan grubun genel sağkalım süresinin anlamlı biçimde daha kısa olduğunu göstermektedir ($p=0,025$). Cox regresyon analizine göre neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda ölüm riski, almayanlara kıyasla yaklaşık 1,96 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlıdır ve neoadjuvan kemoterapi alan grubun sağkalım açısından dezavantajlı olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, neoadjuvan tedavi alan hastalarda sağkalımın kısaldığını göstermektedir. Bunun olası nedeni, bu grubun başlangıçta tümör yükü, evre veya biyolojik agresiflik açısından daha ileri durumda olması olabilir. Dolayısıyla neoadjuvan kemoterapi almak, sağkalımı tek başına olumsuz etkileyen bağımsız bir faktör olarak değil, hastalığın ileri evre göstergesi olarak değerlendirilebilir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı risk artışı, klinik pratikte bu hastaların daha yakından izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Kaplan–Meier sağkalım analizine göre adjuvan kemoterapi alan hastalarda medyan sağkalım süresi 61,4 ay iken, adjuvan kemoterapi almayan hastalarda 36 ay olarak bulunmuştur. Bu sonuç, adjuvan kemoterapi uygulamasının genel sağkalımı belirgin biçimde uzattığını göstermektedir. Fakat bu sonuç histolojik ve moleküler belirli alt gruplarda değil çalışmaya dahil edilen tüm hasta popülasyonuna aittir. Gruplar arasındaki fark log-rank testi ile

değerlendirildiğinde, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Adjuvan kemoterapi alan ve almayan hastalar arasındaki sağkalım eğrileri anlamlı düzeyde ayrılmıştır. Cox regresyon analizine göre, adjuvan kemoterapi almayan hastalarda ölüm riski, alan hastalara göre yaklaşık 2,72 kat daha yüksektir ($p=0,003$). Bu sonuç, adjuvan kemoterapi uygulamasının sağkalım üzerinde koruyucu ve istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, adjuvan kemoterapinin meme kanseri hastalarında uzun dönem sağkalımı anlamlı ölçüde artırdığını göstermektedir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ($p<0,01$) adjuvan kemoterapi uygulanmasının hastaların genel sağkalımına olumlu katkı sağladığı, tedavi almayan hastalarda ise ölüm riskinin belirgin şekilde artırdığını göstermektedir.

Can tian ve ark. yaptığı bir çalışmada Kapesitabin idame tedavisi hormon reseptörü (HR) pozitif veya HER2 pozitif hastalarda endokrin idame tedavisi veya anti-HER2 tedavisi ile benzer etkiler gösterdi. Üçlü negatif meme kanseri (TNBC) olan hastalarda, kapesitabin idame tedavisi PFS' de marjinal bir fayda gösterdi. Geç dönem kapesitabin idame tedavisine kıyasla, birinci basamak kapesitabin idame tedavisi medyan PFS' yi önemli ölçüde uzattığı bildirilmiş. Diğer HR/HER2 alt tiplerine kıyasla, HR pozitif ve HER2 pozitif alt tiplerine sahip hastalar kapesitabin idame tedavisinden önemli ölçüde fayda gördüğü tespit edilmiş(78).

Norikazu Masuda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kapesitabin metastatik meme kanseri olan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç metastatik meme kanserli hastalarda yapılan çoğu çalışmayla örtüşmekte. Hastalığı antrasikline, taksana veya her ikisine de dirençli olan hastalarda genellikle ikinci basamak monoterapi olarak kapesitabin kullanıldı. PFS oranı kapesitabin grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ve nüks, ikinci kanser veya ölüm süresi kapesitabin grubunda kontrol grubuna göre daha uzundu. OS kapesitabin grubunda kontrol grubuna göre daha uzundu. ($p<0,01$) Edinilen tüm sonuçlar hormon pozitif ve hormon negatif gruplar arasında da benzer olarak raporlanmıştı. Bu çalışma, rezidüel invaziv tümörleri veya lenf nodu metastazı olan, HER2 negatif meme kanserli hasta grubu da dahil olmak üzere hastalarda neoadjuvan kemoterapiden sonra postoperatif adjuvan tedavi olarak uygulanan kapesitabinin hastalısız sağkalımı ve genel sağkalımı uzattığını göstermiştir(87).

Çalışmamızda metastaz yerleri değerlendirildiğinde, en sık metastaz alanı kemik (%54,9; n=39) olup, bunu akciğer (%33,8; n=24) ve karaciğer (%26,8; n=19) izlemiştir. Beyin (%9,9; n=7), uzak lenf nodu (%23,9; n=17), lokal/rejyonel (%23,9; n=17) ve cilt (%8,5; n=6)

metastazları daha nadir görülmüştür. Akciğer metastazı bulunan hastalarda Akciğer metastazı varlığına göre sağkalım eğrileri arasında istatistiksel olarak sınırda bir fark gözlenmiştir ($p=0,063$). Cox regresyon analizine göre akciğer metastazı bulunan hastalarda ölüm riski, metastazı olmayanlara kıyasla yaklaşık 1,69 kat daha yüksek olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı sınıra yakın bulunmuştur. Sonuç olarak, akciğer metastazı varlığı sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir. İstatistiksel anlamlılık sınırda olmakla birlikte, eğilimsel olarak metastaz varlığının mortalite riskini artırdığı görülmektedir. Karaciğer metastazı varlığı sağkalımı olumsuz yönde etkileme eğiliminde olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Kemik metastazı varlığı genel sağkalımı belirgin şekilde etkilememekte, her iki grup benzer sağkalım profili göstermektedir. Kemik metastazı yapılan çoğu çalışmayla benzer sonuçlar vermektedir. Yapılan çoğu çalışmada sonuçlar kemik metastazı açısından paralel seyretmektedir. Beyin metastazı varlığının genel sağkalım üzerinde belirgin bir etkisi gözlenmemiştir. Her ne kadar beyin metastazı bulunan grupta sağkalım oranları benzer seyretse de, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ($n=7$) nedeniyle bu sonuçların dikkatli yorumlanması gerekmektedir. Aynı zamanda , uzak lenf nodu metastazı varlığı sağkalımı olumsuz yönde etkilemekte, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır . Bulgular, bölgesel hastalık nüksünün genel sağkalım üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu, ancak klinik seyri olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, metastatik hastalığın ileri evrelerinde kapesitabin uygulanan olgularda sağkalımın uzama eğiliminde olduğunu göstermektedir. Metastaz yerlerindeki sağ kalım oranlarının sınıra yakın olması örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasından kaynaklı olabilir.

Çinde yapılan Ru Wang ve arkadaşlarının yaptığı geniş ölçekli bir çalışmada tüm hastaların %39,8' ini ($n=7292$) i kemik metastazı, bunu çoklu metastaz (%33,07, $n=6059$), akciğer metastazı (%10,94, $n=2005$), karaciğer metastazı (%7,34, $n=1346$), diğer metastaz(%7,34, $n=1344$) ve beyin metastazı (%1,51, $n=276$) izledi. Sağkalım analizi için toplam 18.322 hasta tespit edilmiş. Kemik metastazı olan hastalar, 3 yıllık %50,5' lik OS oranıyla en iyi sağkalım oranına sahipti, bunu diğer metastazı, karaciğer metastazı ve akciğer metastazı olan hastalar izledi (OS oranı sırasıyla %41,9, 38,2 ve %37,5). Beyin metastazı ve çoklu metastazı olan hastalar diğer alt gruplara göre daha kötü OS' ye sahipti Kaplan-Meier grafikleri, kemik metastazı olan hastaların hem BCSS (meme kanserine özgü sağ kalım) hem de OS' de en iyi sağkalım oranını, beyin metastazı olan hastaların ise en kötü sağkalım oranını elde ettiğini göstermiştir ($p < 0.001$, her ikisi için). Çok değişkenli analizler, yaş, ırk, medeni

durum, derece, tümör alt tipi, tümör boyutu, primer kanser cerrahisi ve radyoterapi veya kemoterapi öyküsünün bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermiştir. Çalışmada aynı zamanda kemik metastazı olan hastalar en iyi prognoza sahip olduğunu ve beyin metastazı en agresif alt grup olduğu tespit edilmiş(76).

Çalışmamızın tersine Gerratana ve ark. yaptığı bir çalışmada , uzak metastazın ilk yeri olarak akciğere sahip meme kanseri hastalarının, ilk metastaz yeri olarak kemik (44,4 ay), karaciğer (36,7 ay) veya beyin (7,35 ay) olanlara kıyasla en iyi sağkalım sonucuna (58,5 ay) sahip olduğunu bildirmiştir(91).

Kaplan–Meier sağkalım analizine göre bilirubin düzeyinde yükselme gözlenen hastalarda medyan sağkalım süresi 54,1 ay iken, bilirubin yükselmesi olmayanlarda bu süre 61 ay olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir . Cox regresyon analizinde bilirubin yükselmemesi, ölüm riskinde azalma ile ilişkili görünmekle birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Klinik açıdan değerlendirildiğinde, bilirubin artışı genellikle hepatotoksisite veya karaciğer fonksiyon bozukluğu göstergesi olup, ilaç metabolizması ve eliminasyonu üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Bu nedenle sağkalımın bilirubin düzeylerinden etkilenmesi biyolojik olarak anlamlı bir olasılıktır. Ancak mevcut çalışmada gözlenen farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, bu ilişkinin klinik eğilim düzeyinde kaldığını göstermektedir. Sonuç olarak, bilirubin düzeyinde yükselme görülen olgularda sağkalımın daha kısa olma eğiliminde olduğu saptanmıştır. Kapetsitabin tedavisi altında indirekt bilirubin artışı olan hastalarda median genel sağkalım 54,1 ay, artış olmayan hastalarda ise median genel sağkalım 61 ay olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasındaki median genel sağkalım değerleri arasında klinik olarak hafif bir farklılık görülmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Median PFS süreleri incelendiğinde; indirekt bilirubin artışı olan hastaların median PFS süresi 52,5 ay, artış olmayan hastaların median PFS süresi ise 61,4 ay olarak bulunmuştur. Her ne kadar artış olmayan grupta median PFS süresi daha uzun görünse de, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Jinski hu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon sonuçları, serum direkt bilirubininin meme kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir Total bilirubininin meme kanseri için bağımsız bir koruyucu faktör olduğu, direkt

bilüribinin ise bir risk faktörü olduğunu bulunmuştur. Bu arada, meme kanseri hastalarının serumundaki direkt bilürin seviyesindeki değişiklikler, porfirin içeren bileşiklerin metabolizmasındaki değişikliklerin veya karaciğer ve safra yolu fonksiyonundaki değişikliklerin göstergesidir. İlişkili mekanizmaları açıklamak ve doğrulamak için daha fazla araştırma gerektiği belirtilmiştir(92).

Li chen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada çeşitli malignitelerde prognostik öneme sahip olan ve skorun hesaplanmasında serum albumin ile bilürin değerlerinin kullanıldığı ALBI skorlaması kullanılarak elde edilen veriler doğrultusunda, ALBI skorunun ameliyat sonrası karaciğer metastazı olan meme kanseri hastalarında DFS ve OS' nin potansiyel bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir. Düşük ALBI puan grubundaki medyan DFS ve OS, yüksek ALBI puan grubundan daha uzun olarak raporlanmıştır(93).

Çalışmamızda ortalama eritrosit hacmini gösteren MCV değerinde ise tedavi sonrasında anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu durum, tedavinin eritrosit hacmi üzerinde genişleme yönünde bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Kapesitabin tedavisi süresince MCV yükselmesi olan hastalarda medyan genel sağkalım süresi 113 ay, yükselme olmayanlarda ise 91,1 ay olarak saptanmıştır. Cox regresyon analizinde MCV yükselmesi olan hastalarda ölüm riski, yükselme olmayanlara kıyasla 0,84 kat daha düşük bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kapesitabin tedavisi sırasında MCV değerinde artış olan hasta grubunda progresyonsuz sağkalım (PFS) süresi 61,4 ay iken, MCV yükselmesi olmayan hastalarda medyan PFS 52,5 ay olarak hesaplandı. MCV artışı olan grupta progresyonsuz sağkalım eğrisinin daha uzun seyretmesine rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Cox regresyon analizinde MCV yükselmesi olan hastaların olay (progresyon veya ölüm) riskinin, yükselme olmayanlara kıyasla %14 daha düşük olduğu görüldü. Etki yönü koruyucu yönde olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Kapesitabin tedavisinin erken döneminde MCV artışı olup olmamasının hastaların genel sağkalım üzerine etkisi Kaplan–Meier yöntemiyle değerlendirildi. Erken MCV artışı olan hastalarda medyan sağkalım süresi 61 ay iken, erken MCV artışı olmayan hastalarda medyan sağkalım 39,6 ay olarak bulundu. Bu sonuçlar, erken MCV artışı bulunan hastalarda daha uzun yaşam süresi eğilimi olduğunu göstermekle beraber istatistiksel sınırdan anlamlılık düzeyine yaklaşmıştır. Cox regresyon analizinde, erken MCV artışı olmayan hastalarda ölüm riski, artış

gösteren gruba kıyasla 1,76 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç anlamlılık sınırına yakın olsa da ($p=0,079$) klinik açıdan dikkate değerdir. Eken MCV artışının ölüm riskini azaltma yönünde güçlü bir eğilim gösterdiğini, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle anlamlılık düzeyine ulaşmasa da potansiyel bir prognostik belirteç olabileceğini ortaya koymaktadır. Erken MCV artışı olan hastalarda median PFS süresi 61 ay (95% GA: 52,5–84,6) olarak hesaplanırken, erken MCV artışı olmayan grupta median PFS 41,4 ay idi. İki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlıya yakın bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Uzun dönem izlemlerde MCV artışı olan grupta sağkalım eğrisi daha avantajlı seyir göstermiştir. Bu sonuçlar, erken dönemde MCV artışının PFS üzerinde pozitif bir eğilim oluşturduğunu, ancak mevcut örneklem büyüklüğünde etkinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığını göstermektedir. Erken MCV artışının tedavi yanıtı üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla iki kategorili kontenjans analizi yapılmıştır. Tedaviye yanıt veren hastaların tamamında erken MCV artışı izlenirken, yanıt alınamayan hastalarda bu artış gözlenmemiştir. Yapılan istatistiksel testler sonucunda iki grup arasındaki farkın anlamlılık sınırında olduğu görülmüştür ($p=0,103$). Etki büyüklüğünü ifade eden odds ratio değeri 7,18 olup, erken MCV artışının tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak güven aralığının geniş olması örneklem büyüklüğünün sınırlı kaldığını göstermektedir. Suna çokmert ve arkadaşlarının yaptığı Metastatik kolorektal kanserde MCV artışı ile tedavi yanıtı çalışmasında tek değişkenli analiz, OS ve PFS için olumlu bir prognozun MCV artışıyla ilişkili olduğunu göstermiş(94), Çağatay arslan ve arkadaşlarının yaptığı Kapesitabin tedavisinde MCV artışı klinik yanıt ile ilişkili çalışmada Ortalama hücre hacmi seviyelerindeki erken artışın 8'den yüksek olması, yani 9. haftaya kadar olan artış, tedaviden klinik fayda sağlanabileceğini göstermiş(95).

İlkay Gültürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, CDK 4–6 ve aromataz inhibitörü kombinasyonu kullanılarak metastatik hormon pozitif meme kanseri olan hastaların takibinde makrositozun ($MCV>100$) sağkalımı tahmin edebileceğini gösterilmiş. 6-12. Aylarda makrositoz gelişen hastalarda OS-PFS arasında güçlü bir korelasyon olduğu ve bu hastaların daha uzun OS ve PFS' ye sahip oldukları tespit edilmiş. CDK 4-6 inhibitörü ve aromataz inhibitörü tedavisi alan hastaların takibinde gözlenen makrositozun klinik seyirleri için yararlı olabileceği çalışmada belirtilmiş(96).

Literatürdeki diğer kanser türleri üzerine yapılan çalışmalar da makrositozun sağkalım üzerindeki etkisini araştırmıştır. Tirozin Kinaz İnhibitörleri kullanılarak böbrek hücreli

karsinom hastalarında yapılan bir çalışmada, makrositozlu hastaların daha uzun PFS ve OS' ye sahip olduğu gözlenmiştir(97).

Akciğer kanseri, over kanseri ve meme kanseri tanıları ile metastatik evrede kemoterapi alan hastaların analiz edildiği çalışmalarda, makrositozlu grubun daha uzun sağkalım sürelerine sahip olduğu gözlenmiştir(98,99).

Silvia Dellapasqua ve arkadaşlarının yaptığı Kırmızı kan hücrelerinin artan ortalama korpusküler hacmi, bevacizumab ile kombinasyon halinde metronomik kapesitabin ve siklofosfamide yanıtı tahmin eden çalışmasında, makrositoz hastalık ilerlemesi riskinin yarıya inmesine neden oldu (p-değeri 0,028). Yapılan analizde, metastatik meme kanseri için metronomik kapesitabin artı siklofosfamid ve i.v. bevacizumab ile tedavi edilen 69 hastada makrositoz başlangıcı hastalık ilerlemesi riski ile ters orantılı olarak raporlanmış. (p-değeri 0,028). Sonuç olarak, makrositoz, metastatik meme kanseri için metronomik kapesitabin artı siklofosfamid ve i.v. bevacizumab ile tedavi edilen hastalarda tümör yanıtını önemli ölçüde öngördü. Bu bulgular kapesitabin tarafından TS(timidilat sentaz) inhibisyonu ile açıklanabilir ve muhtemelen makrositozu klinik sonuçla ilişkili olan kapesitabin etkinliğinin farmakodinamik bir belirteci olarak tasvir edilebilir. Bevacizumab'ın makrositozu belirleyen eşlik eden bir faktör olarak rolü olup olmadığı, sunitinib ile olana benzer şekilde daha fazla araştırılması gerektiği vurgulanmış. Diğer çalışmalarla doğrulanırsa, elde edilen bulguların düşük doz oral kapesitabin ve bevacizumablı veya bevacizumabsız siklofosfamid ile metronomik tedavi sırasında erken bir yanıt belirteci olarak makrositozun rolünü destekleyebilir(100).

Standart 21 günlük oral kapesitabin tedavisi döngüleri alan 76 metastatik meme kanseri hastası üzerinde yapılan retrospektif bir incelemede, MCV kemoterapi sırasında doza bağlı ve zamana bağlı bir şekilde arttı ve çalışma hastalarının %57' sinde kapesitabin kullanırken makrositoz (MCV >100 fl) gelişti(101).

Oktay bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı Metastatik meme kanserinde kapesitabin tedavisi ile ortalama korpusküler hacmin prognostik değerinin eksikliği çalışmasında, tümör yanıtı ile MCV' deki artış arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. MCV' deki artışın tahmin edici bir belirteç olup olmadığını belirlemek için daha fazla sayıda hasta içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir(102).

Sonuç olarak çalışmamızda çok değişkenli analiz bulguları, hormonal reseptör durumu (özellikle PR pozitifliği), adjuvan tedavi uygulamaları (kemoterapi), tedavi sonrası gelişebilen hematolojik toksisiteler, tümör moleküler alt tipi, metastaz yeri ve sayısı metastatik meme kanserli hastalarda sağkalım üzerinde belirleyici rol oynadığını göstermektedir. Bu sonuçlarımızın çoğu literatür taramalarında benzerlik elde etmiştir. Kapesitabin tedavisi alan hastalarda sistemik tedavi geçmişinin ve tümör biyolojisinin sağkalım üzerinde güçlü prognostik etkiler oluşturduğunu, dolayısıyla kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini desteklemektedir. Aynı zamanda çalışmamızın örneklem sayısındaki kısıtlılık bazı prognostik değerlerin istatistiksel olarak anlamlıya yakın çıkmasına neden olmuş olup bu sonuçlar örneklem kümesi daha büyük olan bazı meta analizlerle desteklenirse anlamlı veriler elde edilebileceğini ortaya koymuştur.

6. SONUÇ

Meme kanseri her sekiz kadından birini etkileyen mortalite ve morbititeye yol açan malign bir hastalıktır. Takip ve tedavisinde kapesitabin kemoterapisi FDA tarafından onaylanmış ve önem kazanmıştır. Bu çalışmamızda metastatik meme kanseri tanılı hastalarda kapesitabin tedavisi sırasında makrositozun ve diğer parametrelerin prognozu gösteren bir belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Elde edilen sonuçlara göre ortalama eritrosit hacmini gösteren MCV değerinde kapesitabin tedavisi sonrasında artış saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun yanında istatistiksel anlamlılık oranına ulaşmayan ancak klinik olarak anlamlı erken MCV artışı bulunan hastalarda daha uzun yaşam süresi olduğu, erken MCV artışı olan grupta medyan PFS' nin daha yüksek olduğu, erken MCV artışının tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceği öngörülmüştür. Bu sonucun güven aralığının geniş olması ve örneklem sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Kapesitabin ile tedavi edilen metastatik meme kanserli vakalarda erken mcv yükselmesi istatistiki olarak anlamlılık seviyesine yaklaşıp potansiyel prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ*. 2012 Apr 26;344:e2718. doi:10.1136/bmj.e2718 PubMed PMID: 22539013.
2. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Sep 23;5(1):66. doi:10.1038/s41572-019-0111-2 PubMed PMID: 31548545.
3. Weigelt B, Hu Z, He X, Livasy C, Carey LA, Ewend MG, et al. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res*. 2005 Oct 15;65(20):9155–8. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-2553 PubMed PMID: 16230372.
4. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014 May 14;106(5). doi:10.1093/JNCI/DJU055 PubMed PMID: 24777111.

5. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2020(3):225–9. doi:10.1093/jjco/hyz213
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660 PubMed PMID: 33538338.
7. Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, Freedman RA, Smith RA, Star J, et al. Breast cancer statistics 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(6):477–95. doi:10.3322/caac.21863 PubMed PMID: 39352042.
8. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys.* 2015 Jun;72(2):333–8. doi:10.1007/s12013-014-0459-6 PubMed PMID: 25543329.
9. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May 4;74(3):229–63. doi:10.3322/caac.21834
10. Parida S, Sharma D. Microbial Alterations and Risk Factors of Breast Cancer: Connections and Mechanistic Insights. *Cells.* 2020 Apr 28;9(5). doi:10.3390/cells9051091 PubMed PMID: 32354130.
11. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Nov;69(6):438–51. doi:10.3322/caac.21583 PubMed PMID: 31577379.
12. Gaudet MM, Gierach GL, Carter BD, Luo J, Milne RL, Weiderpass E, et al. Pooled Analysis of Nine Cohorts Reveals Breast Cancer Risk Factors by Tumor Molecular Subtype. *Cancer Res.* 2018 Oct 15;78(20):6011–21. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0502 PubMed PMID: 30185547.

13. Hurson AN, Ahearn TU, Koka H, Jenkins BD, Harris AR, Roberts S, et al. Risk factors for breast cancer subtypes by race and ethnicity: a scoping review. *J Natl Cancer Inst.* 2024 Dec 1;116(12):1992–2002. doi:10.1093/JNCI/DJAE172 PubMed PMID: 39018167.
14. Goldman Lee, Cecil RL., Cooney KA. *Goldman-Cecil medicine.* Elsevier; 2024.
15. Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer.* 2020 May 15;126(10):2225–49. doi:10.1002/cncr.32802 PubMed PMID: 32162336.
16. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* 2013 Sep;14(10):1009–19. doi:10.1016/S1470-2045(13)70301-2 PubMed PMID: 23890780.
17. Andersen TI. Genetic heterogeneity in breast cancer susceptibility. *Acta Oncol (Madr).* 1996;35(4):407–10. doi:10.3109/02841869609109913 PubMed PMID: 8695152.
18. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer.* 2005;92:167–75. doi:10.1038/sj.bjc.6602302
19. Dall GV, Britt KL. Estrogen effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk. *Front Oncol.* 2017 May 26;7(MAY). doi:10.3389/FONC.2017.00110
20. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002 Nov 18;87(11):1234–45. doi:10.1038/sj.bjc.6600596 PubMed PMID: 12439712.

21. Makarem N, Chandran U, Bandera E V, Parekh N. Dietary fat in breast cancer survival. *Annu Rev Nutr.* 2013;33:319–48. doi:10.1146/annurev-nutr-112912-095300 PubMed PMID: 23701588.
22. Knight JA, Fan J, Malone KE, John EM, Lynch CF, Langballe R, et al. Alcohol consumption and cigarette smoking in combination: A predictor of contralateral breast cancer risk in the WECARE study. *UICC International Journal of Cancer IJC.* 2017;141:916–24. doi:10.1002/ijc.30791
23. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Nov;72(6):524–41. doi:10.3322/caac.21754 PubMed PMID: 36190501.
24. Huang S, Houssami N, Brennan M, Nickel B. The impact of mandatory mammographic breast density notification on supplemental screening practice in the United States: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 May;187(1):11–30. doi:10.1007/s10549-021-06203-w PubMed PMID: 33774734.
25. Takeuchi T, Kitamura Y, Sobue T, Utada M, Ozasa K, Sugawara Y, et al. Keitaro Matsuo 10,11 | Mariko Naito 12 | Keitaro Tanaka 13 | Manami Inoue. *Cancer Med.* 2021;10:14. doi:10.1002/cam4.3752
26. Methods in Medicine C and M. Retracted: Breastfeeding and Reduced Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med.* 2023 Jan;2023(1). doi:10.1155/2023/9876039
27. Oncology Narod NR | C. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8:669–76. doi:10.1038/nrclinonc.2011.110
28. А Бази́ка Д, О Литви́ненко О. Пробле́ми радіа́ційної медици́ни та радіобіоло́гії = Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. doi:10.33145/23044833662023328822248

29. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Feb 1;149(3):569–75. doi:10.1007/S10549-014-3254-6 PubMed PMID: 25636589.
30. Papadakis MA, Mcphee SJ, Rabow MW, Mcquaid KR, Associate W, York N, et al. *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment 2022.* Report.
31. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Lee CS, Destounis S V. Breast Cancer Screening for Women at Higher-Than-Average Risk: Updated Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol.* 2023 Sep;20(9):902–14. doi:10.1016/j.jacr.2023.04.002 PubMed PMID: 37150275.
32. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging.* 2017 Mar;98(3):179–90. doi:10.1016/j.diii.2017.01.001 PubMed PMID: 28131457.
33. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(7):8500–5. PubMed PMID: 26339424.
34. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther.* 2010 Nov 15;10(10):955–60. doi:10.4161/cbt.10.10.13879 PubMed PMID: 21057215.
35. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Nov 2;69(6):438–51. doi:10.3322/caac.21583
36. Sokolova A, Lakhani SR. Lobular carcinoma in situ: diagnostic criteria and molecular correlates. *Modern Pathology.* 2021 Jan;34:8–14. doi:10.1038/s41379-020-00689-3
37. Loscalzo Joseph, Fauci AS., Kasper DL., Hauser SL., Longo DL., Jameson JLarry. *Harrison’s principles of internal medicine.* McGraw Hill; 2022. 235 p.

38. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*. 2013 May;8(2):149–54. doi:10.1159/000350774 PubMed PMID: 24415964.
39. Desantis CE, Fedewa SA, Ann ;, Sauer G, Kramer JL, Smith RA, et al. Breast Cancer Statistics, 2015: Convergence of Incidence Rates Between Black and White Women. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:31–42. doi:10.3322/caac.21320
40. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW. Invasive lobular carcinomas of the breast--the prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer*. 1989 Oct;60(4):605–9. doi:10.1038/bjc.1989.323 PubMed PMID: 2803932.
41. Parrilla C, Barco I, Pedrerol A, Pessarrodona A, Giménez N, García-Fernández A. Atypical uterine cervix metastases from invasive lobular carcinoma of the breast. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Oct;139(1):103–5. doi:10.1002/ijgo.12250 PubMed PMID: 28661577.
42. Toikkanen S, Pylkkänen L, Joensuu H. Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer*. 1997;76(9):1234–40. doi:10.1038/bjc.1997.540 PubMed PMID: 9365176.
43. Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, Sparano L, Petrella G. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *Am J Clin Pathol*. 2004 Jun;121(6):857–66. doi:10.1309/XTJ7-VHB4-9UD7-8X60 PubMed PMID: 15198358.
44. Vranic S, Bender R, Palazzo J, Gatalica Z. A review of adenoid cystic carcinoma of the breast with emphasis on its molecular and genetic characteristics. *Hum Pathol*. 2013 Mar;44(3):301–9. doi:10.1016/j.humpath.2012.01.002 PubMed PMID: 22520948.
45. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2784–95. doi:10.1200/JCO.2009.25.6529 PubMed PMID: 20404251.

46. Gordian-Arroyo AM, Zynger DL, Tozbikian GH. Impact of the 2018 ASCO/CAP HER2 Guideline Focused Update. *Am J Clin Pathol*. 2019;152:17–26. doi:10.1093/ajcp/aqz012
47. Bedard PL, Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ. Stemming resistance to HER-2 targeted therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2009 Mar;14(1):55–66. doi:10.1007/s10911-009-9116-x PubMed PMID: 19259796.
48. Yam C, Mani SA, Moulder SL. Targeting the Molecular Subtypes of Triple Negative Breast Cancer: Understanding the Diversity to Progress the Field. *Oncologist*. 2017 Sep;22(9):1086–93. doi:10.1634/theoncologist.2017-0095 PubMed PMID: 28559413.
49. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *J Breast Imaging*. 2021 Jan 26;3(1):12–24. doi:10.1093/jbi/wbaa110 PubMed PMID: 38424845.
50. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Jan;27(1):95–120. doi:10.1016/j.soc.2017.08.005 PubMed PMID: 29132568.
51. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020 Jan;27(1):27–35. doi:10.1097/PAP.000000000000232 PubMed PMID: 31045583.
52. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2021;17:181–204. doi:10.1146/ANNUREV-PATHOL-042420-093238 PubMed PMID: 35073169.
53. 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 Jul 8;67(4):290–303. doi:10.3322/caac.21393 PubMed PMID: 28294295.
54. Female Breast Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2025 Oct 14]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

55. Bai J, Gao Y, Zhang G. The treatment of breast cancer in the era of precision medicine. *Cancer Biol Med*. 2025. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0510
56. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288–300. doi:10.1001/jama.2018.19323 PubMed PMID: 30667505.
57. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Nov;16(11):1362–89. doi:10.6004/jnccn.2018.0083 PubMed PMID: 30442736.
58. Franceschini G, Martin Sanchez A, Di Leone A, Magno S, Moschella F, Accetta C, et al. New trends in breast cancer surgery: a therapeutic approach increasingly efficacy and respectful of the patient. *G Chir*. 2015;36(4):145–52. doi:10.11138/gchir/2015.36.4.145 PubMed PMID: 26712068.
59. DeVita VT., Lawrence TS., Rosenberg SA. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer : principles and practice of oncology*. Wolters Kluwer; 2023. 48 p.
60. Beatson GT. On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. *Trans Med Chir Soc Edinb*. 1896;15:153–79. PubMed PMID: 29584099.
61. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Apr 28;106(5). doi:10.1093/jnci/dju055 PubMed PMID: 24777111.
62. Lopez-Tarruella S, Echavarria I, Jerez Y, Herrero B, Gamez S, Martin M. How we treat HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol*. 2022 Mar 1;18(8):1003–22. doi:10.2217/FON-2021-0668/ASSET/ADD62E04-3C87-4DF3-807F-46E9A6BF3BF4/ASSETS/GRAPHIC/IFON_A_12333704_F0002.JPG PubMed PMID: 35094535.

63. Reinbolt RE, Mangini N, Hill JL, Levine LB, Dempsey JL, Singaravelu J, et al. Endocrine therapy in breast cancer: the neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach. *Semin Oncol Nurs*. 2015 May;31(2):146–55. doi:10.1016/j.soncn.2015.02.002 PubMed PMID: 25951743.
64. Cinieri S, Orlando L, Fedele P, Cusmai A, D’Amico M, Rizzo P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann Oncol*. 2007 Jun;18 Suppl 6:vi63-5. doi:10.1093/annonc/mdm227 PubMed PMID: 17591835.
65. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Apr 20;38(12):1346–66. doi:10.1200/JCO.19.02309 PubMed PMID: 31928404.
66. Haddad TC, Goetz MP. Landscape of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1408–15. doi:10.1245/s10434-015-4405-7 PubMed PMID: 25727557.
67. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005 May 14;365(9472):1687–717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0 PubMed PMID: 15894097.
68. Pritchard KI, Shepherd LE, O’Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2006 May 18;354(20):2103–11. doi:10.1056/NEJM0A054504 PubMed PMID: 16707747.
69. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, De Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2013 Sep 21;382(9897):1021–8. doi:10.1016/S0140-6736(13)61094-6 PubMed PMID: 23871490.

70. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, 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 HE.... *The Lancet*. 2010;375(9712):377–84. doi:10.1016/S0140-6736(09)61964-4 PubMed PMID: 20113825.
71. Asaoka M, Gandhi S, Ishikawa T, Takabe K. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast Cancer (Auckl)*. 2020;14. doi:10.1177/1178223420980377 PubMed PMID: 33402827.
72. Asaoka M, Narui K, Suganuma N, Chishima T, Yamada A, Sugae S, et al. Clinical and pathological predictors of recurrence in breast cancer patients achieving pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019 Dec 1;45(12):2289–94. doi:10.1016/j.ejso.2019.08.001 PubMed PMID: 31787153.
73. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A review. *Clin Ther*. 2005;27(1):23–44. doi:10.1016/j.clinthera.2005.01.005 PubMed PMID: 15763604.
74. Wenzel C, Mader RM, Steger GG, Pluschnig U, Kornek G V, Scheithauer W, et al. Capecitabine treatment results in increased mean corpuscular volume of red blood cells in patients with advanced solid malignancies. *Anticancer Drugs*. 2003 Feb;14(2):119–23. doi:10.1097/00001813-200302000-00005 PubMed PMID: 12569298.
75. Popa MT, Noditi A, Peleaşa TM, Stoleru S, Blidaru A. Breast Cancer: A Heterogeneous Pathology. Prognostic and Predictive Factors - A Narrative Review. *Chirurgia (Bucur)*. 2025;120(1):32. doi:10.21614/chirurgia.3100
76. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer*. 2019 Dec 12;19(1):1091. doi:10.1186/s12885-019-6311-z

77. Knudsen ADM, Modvig MW, Vogsen M, Kodahl AR. Effect of capecitabine as monotherapy for HER2 normal metastatic breast cancer. *Medical Oncology*. 2024 Mar 27;41(5):99. doi:10.1007/s12032-024-02356-y
78. Tian C, Yang J, Xie N, Tang Y, Zhou H, Hu ZY, et al. The prognosis and risk factors for capecitabine maintenance treatment in metastatic breast cancer: a retrospective comparative cohort study. *Ann Transl Med*. 2022 Sep;10(17):924–924. doi:10.21037/atm-22-3828
79. Hong JY, Park YH, Choi MK, Jung HA, Lee SJ, Ahn JS, et al. Characterization of Durable Responder for Capecitabine Monotherapy in Patients With Anthracycline- and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015 Oct;15(5):e287–92. doi:10.1016/j.clbc.2015.04.004
80. Gluck S, Russell C, O'Shaughnessy J, Yuan G, Odom D, Sherrill B, et al. Relationship between survival and estrogen receptor (ER) status in pts with metastatic breast cancer (MBC) treated with capecitabine (C) and docetaxel (D): An exploratory data analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 May 20;27(15_suppl):1024–1024. doi:10.1200/jco.2009.27.15_suppl.1024
81. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, et al. Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009 May 14;360(20):2055–65. doi:10.1056/NEJMoa0810266
82. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jul 10;28(20):3271–7. doi:10.1200/JCO.2009.25.9820
83. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Warren LE, Bellon JR, Punglia RS, et al. Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Aug 1;3(8):1069. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0001

84. Kurniawan BN, Ferianto D, Pieter Jr J. Evaluation of breast cancer metastasis and mortality rates based on molecular subtype: A description study. *Breast Dis.* 2022 Dec 28;41(1):427–32. doi:10.3233/BD-229000
85. Park HS, Kim S, Kim K, Yoo H, Chae BJ, Bae JS, et al. Pattern of distant recurrence according to the molecular subtypes in Korean women with breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2012 Dec 8;10(1):4. doi:10.1186/1477-7819-10-4
86. Takamizawa S, Shimoi T, Satomi-Tsushita N, Yazaki S, Okuya T, Kojima Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor for patients with metastatic or recurrent breast cancer treated using capecitabine: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2022 Dec 14;22(1):64. doi:10.1186/s12885-021-09112-9
87. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine.* 2017 Jun;376(22):2147–59. doi:10.1056/NEJMoa1612645
88. Gerratana L, Basile D, Toffoletto B, Bulfoni M, Zago S, Magini A, et al. Biologically driven cut-off definition of lymphocyte ratios in metastatic breast cancer and association with exosomal subpopulations and prognosis. *Sci Rep.* 2020 Apr 24;10(1):7010. doi:10.1038/s41598-020-63291-2 PubMed PMID: 32332763.
89. Wei B, Yao M, Xing C, Wang W, Yao J, Hong Y, et al. The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016 Sep;Volume 9:5567–75. doi:10.2147/OTT.S108419
90. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research.* 2017 Dec 5;19(1):2. doi:10.1186/s13058-016-0794-1
91. Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, Bolzonello S, Minisini AM, Fasola G, et al. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2015 Feb 29;32(2):125–33. doi:10.1007/s10585-015-9697-2

92. Hu J, Cai Y, Chen Y, Zhu X. Serum Direct Bilirubin as a Biomarker for Breast Cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2024 Nov;Volume 16:735–43. doi:10.2147/BCTT.S491523
93. Chen L, Tan C, Li Q, Ma Z, Wu M, Tan X, et al. Assessment of the albumin-bilirubin score in breast cancer patients with liver metastasis after surgery. *Heliyon*. 2023 Nov;9(11):e21772. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e21772
94. Gültürk I, Colak R, Kapar C, Guliyev M, Yıldırım C, Yilmaz M. Could macrocytosis predict survival In advanced breast cancer patients that were treated with CDK 4–6 inhibitors? *The Breast*. 2024 Dec;78:103820. doi:10.1016/j.breast.2024.103820
95. Boraska Jelavić T, Boban T, Brčić L, Vrdoljak E. Is macrocytosis a potential biomarker of the efficacy of dose-dense paclitaxel–carboplatin combination therapy in patients with epithelial ovarian cancer? *Anticancer Drugs*. 2017 Sep;28(8):922–7. doi:10.1097/CAD.0000000000000538
96. Buti S, Bordi P, Tiseo M, Bria E, Sperduti I, Di Maio M, et al. Predictive role of erythrocyte macrocytosis during treatment with pemetrexed in advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2015 Jun;88(3):319–24. doi:10.1016/j.lungcan.2015.03.016
97. Kloth JSL, Hamberg P, Mendelaar PAJ, Dulfer RR, van der Holt B, Eechoute K, et al. Macrocytosis as a potential parameter associated with survival after tyrosine kinase inhibitor treatment. *Eur J Cancer*. 2016 Mar;56:101–6. doi:10.1016/j.ejca.2015.12.019
98. Dellapasqua S, Bagnardi V, Bertolini F, Sandri MT, Pastrello D, Canello G, et al. Increased mean corpuscular volume of red blood cells predicts response to metronomic capecitabine and cyclophosphamide in combination with bevacizumab. *The Breast*. 2012 Jun;21(3):309–13. doi:10.1016/j.breast.2012.01.015
99. Karvellas CJ, Sawyer M, Hamilton M, Mackey JR. Effect of Capecitabine on Mean Corpuscular Volume in Patients With Metastatic Breast Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2004 Aug;27(4):364–8. doi:10.1097/01.COC.0000071464.83271.08

100. Bozkurt O, Berk V, Kaplan MA, Cetin B, Ozaslan E, Karaca H, et al. Lack of Prognostic Value of Mean Corpuscular Volume with Capecitabine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014 Mar 30;15(6):2501–4. doi:10.7314/APJCP.2014.15.6.2501

