

Fikriye Ecem  
KURUOĞLU



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNER FAKÜLTESİ  
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ  
ANABİLİM DALI



**KÖPEKLERDE LOKAL İLERİ EVRE MEME  
TÜMÖRLERİNDE NEOADJUVANT KEMOTERAPİDE  
KULLANILAN İKİ FARKLI KEMOTERAPİ  
PROTOKOLÜNÜN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**FİKRİYE ECEM KURUOĞLU**

**(DOKTORA TEZİ)**

**BURSA-2022**

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2022



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNER FAKÜLTESİ  
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ  
ANABİLİM DALI



**KÖPEKLERDE LOKAL İLERİ EVRE MEME  
TÜMÖRLERİNDE NEOADJUVANT KEMOTERAPİDE  
KULLANILAN İKİ FARKLI KEMOTERAPİ  
PROTOKOLÜNÜN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**FİKRİYE ECEM KURUOĞLU**

**(DOKTORA TEZİ)**

**DANIŞMAN:  
Prof. Dr. Deniz NAK**

**Proje No: DDP(V)-2019/13- Bilimsel Araştırma Projeleri  
BURSA-2022**

**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETİK BEYANI**

Doktora tezi olarak sunduğum

“KÖPEKLERDE LOKAL İLERİ EVRE MEME TÜMÖRLERİNDE NEOADJUVANT KEMOTERAPİDE KULLANILAN İKİ FARKLI KEMOTERAPİ PROTOKOLÜNÜN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**F. Ecem KURUOĞLU**

**Tarih ve İmza**

**15.06.2022**

## TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

...../...../.....

**Adı Soyadı:** Prof. Dr. Deniz NAK

**Anabilim Dalı:** VETERİNER FAKÜLTESİ DOĞUM VE JİNEKOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**Tez Konusu:** KÖPEKLERDE LOKAL İLERİ EVRE MEME TÜMÖRLERİNDE  
NEOADJUVANT KEMOTERAPİDE KULLANILAN İKİ FARKLI  
KEMOTERAPİ PROTOKOLÜNÜN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

<b><u>ÖZELLİKLER</u></b>	<b><u>UYGUNDUR</u></b>	<b><u>UYGUN DEĞİLDİR</u></b>	<b><u>ACIKLAMA</u></b>
Tezin Boyutları	■	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	■	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	■	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	■	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	■	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	■	<input type="checkbox"/>	

### DANIŞMAN ONAYI

**Unvanı Adı Soyadı:**

**İmza:**

## İÇİNDEKİLER

Dış Kapak

İç Kapak

ETİK BEYAN.....	ii
KABUL ONAY.....	iii
TEZ KONTROL BEYAN FORMU .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
TÜRKÇE ÖZET.....	viii
İNGİLİZCE ÖZET .....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Bezinin Anatomisi.....	3
2.1.1. Meme Bezinin Kan Damarları .....	3
2.1.2. Meme Bezinin Lenf Drenajı.....	4
2.2. Köpek Meme Tümörlerinin prevalansı.....	5
2.3. Köpek meme Tümörlerinde risk faktörleri .....	7
2.3.1. Yaş .....	8
2.3.2. Irk ve Genetik Yatkınlık.....	8
2.3.3. Hormonlar ve Büyüme faktörleri .....	9
2.3.4. Siklooksijenaz-2(Cox2).....	11
2.3.5. Diyet .....	11
2.4. Köpek Meme Tümörlerinin Klinik Bulguları.....	13
2.5. Köpek Meme Tümörlerinin Tanısı .....	13
2.5.1. Klinik Evreleme: TNM.....	14
2.5.2. Köpek Meme Tümörlerinde Biyopsi Yöntemleri.....	15
2.5.3. Köpek meme tümörlerinde histopatolojik değerlendirme ve sınıflandırma.....	16
2.5.4. Köpek Meme Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırması .....	18
2.5.5. Köpek Meme Tümörlerinin Moleküler Subtipleri.....	21
2.6. Klinik Prognozun Değerlendirilmesi.....	23
2.6.1. Yaş .....	23
2.6.2. Tümör boyutu .....	24
2.6.3. Tümörün Klinik Safhası .....	24
2.6.4. Lenf Nodu Durumu .....	25
2.6.5. Mevcut KMT'lerde histopatolojik değerlendirme ve sınıflandırma durumu .....	26
2.6.6. Hormon Reseptör Durumu .....	27
2.6.7. Cox-2, MIB-1, Ki-67, PCNA, HER-2 Reseptörlerinin Varlığı.....	28
2.6.8. p53, BRCA-1 ve BRCA-2 genlerinin mutasyon .....	30

2.6.9. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), mikrodamar yoğunluğu ve tümör çevresindeki lenfoid hücreli reaksiyonların durumu .....	31
2.6.10. E-cadherin.....	32
2.6.11. Karsinoembriyonik Antijen (CEA), Karbonhidrat Antijen 15.3 (CA15.3) ve LDH.....	33
2.7. Köpek Meme Tümörlerinin Tedavisi .....	35
2.7.1. Operasyon .....	35
2.7.2. Kemoterapi .....	36
2.7.3. Cox İnhibitörlerinin kullanımı.....	44
2.7.4. Hormon Terapisi.....	46
2.7.5. Desmopresin uygulaması.....	48
2.7.6. Monoklonal Antikor Kullanımı .....	49
2.7.7. Radyoterapi.....	50
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>51</b>
3.1.Tedavi Öncesi Değerlendirmeler .....	51
3.1.1. Genel Klinik Muayene.....	51
3.1.2. Hemogram ve Serum Biyokimyasal .....	51
3.1.3. Ultrasonografi ve Thoraks Radyografisi .....	52
3.2.Köpek meme tümörlerinin evresinin belirlenmesi .....	53
3.2.1. Modifiye Sistem TNM Değerlendirmesi .....	53
3.2.2. Histopatolojik Değerlendirme .....	54
3.2.3. İmmüno-histokimyasal Değerlendirme .....	55
3.3.Tedavi.....	55
3.3.1. Neoadjuvant Kemoterapi .....	55
3.4.Tedavi Sonrası Cevabın Değerlendirilmesi.....	56
3.5.Meme tümörü operasyonu.....	56
3.6.Toksisite .....	57
3.7. İstatistik.....	57
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>58</b>
4.1. Lokal ileri evre meme tümörlü köpeklerin ve meme tümörlerinin karakteristikleri .....	57
4.2. Lokal ileri evre meme tümörlü köpeklerin iki farklı kemoterapi protokolüne verdiği klinik cevaplar .....	57
4.3. Lokal ileri evre meme tümörlü köpeklerin iki farklı kemoterapi protokolünde gözlenen yan etkiler .....	64
4.4. Lokal ileri evre meme tümörlü köpeklerin subtoplendirmesi.....	67
4.5. Lokal ileri evre meme tümörlü köpeklerin tedavi öncesi ve sonrası immunohistokimyasal reseptör durumları .....	70
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>73</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>84</b>

<b>7. SİMGELER ve KISALTMALAR .....</b>	<b>103</b>
<b>8.EKLER.....</b>	<b>105</b>
<b>9.TEŞEKKÜR .....</b>	<b>113</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>114</b>

## TÜRKÇE ÖZET

Köpek meme tümörleri dişi köpeklerde görülen en yaygın tümördür. Bu tümörlerde güncel tedavi seçeneği operasyondur. Bu çalışmada; lokal ileri evre meme tümörlü köpeklerde antrasiklin/siklofosfamid kombinasyonu ve paklitaksel'den oluşan iki farklı neoadjuvant kemoterapi protokolünün tedavide operasyon öncesi klinik etkinliği ve güvenilirliğinin gösterilmesi, neoadjuvant kemoterapi öncesi alınan biyopsi numunelerinde Ki67, HER-2, östrojen ve progesteron biyobelirteçlere dayanarak subtiplerinin belirlenip, bu subtiplerin neoadjuvant kemoterapiye klinik cevabı tahmin etmede prognostik değerinin belirlenmesi ve operasyon sonrası alınan meme dokularında da neoadjuvan kemoterapinin bu biyobelirteçler üzerinde yapmış olduğu değişikliklerin immunohistokimyasal olarak karşılaştırılmalı değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmada 30 adet lokal ileri evre meme tümörlü köpek rastgele iki gruba ayrılarak gruplardan birine neoadjuvant antrasiklin/siklofosfamid kombinasyonu doksorubisin 25-30 mg/m<sup>2</sup> ve siklofosfamid 100 mg/m<sup>2</sup> hesabıyla i.v yavaş enjeksiyon şeklinde 3 hafta ara ile 4 kür şeklinde kullanılırken diğer gruba paklitaksel kemoterapisi 60mg/m<sup>2</sup> i.v yavaş enjeksiyon şeklinde haftada 1 kez 12 hafta süre ile uygulandı. Kemoterapiden önce ve kemoterapinin bitiminden 4 hafta sonra alınan tümör dokularında immunohistokimyasal olarak Ki67, HER-2, östrojen ve progesteron biyobelirteçlerinde meydana gelen değişiklikler araştırıldı. Çalışmadaki köpeklerde antrasiklin/siklofosfamid(A/C) kemoterapisi uygulananların 3/15(%20)'si tam cevap, 10/15 (%66,66) 'ı parsiyel cevap, 1/15(%6,66)'si stabil hastalık ve ilerleyen hastalık gösterdiği belirlendi. Paklitaksel kemoterapisi uygulanan köpeklerin de 13/15(%86,66) 'sı parsiyel cevap verirken,1/15(%6,66) 'si tam cevap ve ilerleyen hastalık gözlemlendiği tespit edildi. Her iki grupta da tedaviye cevap verenlerin oranı tedaviye cevap vermeyenlerin oranına göre istatistiki olarak anlamlı bulundu. Neoadjuvant kemoterapi öncesi alınan biyopsi numunelerinde Ki67, HER-2, östrojen ve progesteron biyobelirteçlerine dayanarak köpek meme tümörlerinin subtipleri belirlendi. Luminal A tipi meme tümörünün fazlalığı istatistiki olarak anlamlı bulundu. Antrasiklin/Siklofosfamid grubunda triple-negatif subtipinin tam cevap verme yüzdesi diğerlerinden yüksek olarak tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası biyobelirteçlerdeki değişiklikler istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç olarak, bu kemoterapi protokollerinin neoadjuvant kullanımının uygulanan doz ve aralıkta etkili, güvenilir ve güncel tedavi yaklaşımına alternatif bir tedavi seçeneği olduğu tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Köpek, Meme Tümörü, Neoadjuvant Kemoterapi, Antrasiklin/Siklofosfamid, Paklitaksel



## İNGİLİZCE ÖZET

### INVESTIGATION OF EFFICACY OF TWO DIFFERENT CHEMOTHERAPY PROTOCOLS USED IN NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED STAGE MAMMARY TUMORS IN DOGS

Canine mammary tumors are the most pervasive tumor in female dogs. The ruling treatment option in these tumors is surgery. In this study; The intended is demonstration of clinical effectiveness and reliability of two different neoadjuvant chemotherapy protocols occurring of anthracycline/cyclophosphamide combination and paclitaxel in dogs with locally advanced mammary tumors, determination of subtypes based on Ki67, HER2, estrogen and progesterone biomarkers in biopsy specimens taken before neoadjuvant chemotherapy, to determine the prognostic value of these subtypes in predicting the clinical response to neoadjuvant chemotherapy and to evaluate the immunohistochemically comparative changes of neoadjuvant chemotherapy on these biomarkers in breast tissues taken after the operation.

In the study, 30 small dogs which has advanced phase mammary tumor randomly divided into two groups, Neoadjuvant anthracycline/cyclophosphamide combination was used in one of the groups as doxorubicin 25-30 mg/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide 100 mg/m<sup>2</sup> in the form of i.v. slow injection with an interval of 3 weeks for 4 cures, while the other group was given paclitaxel chemotherapy as 60mg/m<sup>2</sup> i.v. slow injection once a week for 12 weeks. Changes in Ki67, HER-2, estrogen and progesterone biomarkers were investigated immunohistochemically in tumor tissues taken 4 weeks after the end of chemotherapy. 3/15 (20%) complete response, 10/15 (66.66%) partial response, 1/15 (6.66%) stable response in dogs treated with anthracycline/cyclophosphamide (A/C) chemotherapy disease and progressive disease were determined. 13/15 (86.66%) of the dogs who received paclitaxel chemotherapy gave partial response, while 1/15 (6.66%) complete response and progressive disease were observed. In both groups, the rate of those who responded to treatment was found to be statistically significant compared to the rate of those who did not respond to treatment. Subtypes of canine mammary tumors were determined based on Ki67, HER2, estrogen and progesterone biomarkers in biopsy samples taken before neoadjuvant chemotherapy. The excess of luminal type A mammary tumor was found as statistically significant. In the anthracycline/cyclophosphamide group, the percentage of complete response in the triple-negative subtype was higher than the others. Changes in biomarkers before and after treatment were not statistically significant.

As a result, was decided that the neoadjuvant use of these chemotherapy protocols is an effective, safe and alternative treatment option to the current treatment approach in the applied dose and range.

**Keywords:** Dog, Mammary Tumor, Neoadjuvant Chemotherapy, Anthracycline/Cyclophosphamide, Paclitaxel

Köpek Meme Tümörleri (KMT) kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde rastlanan en genel tümördür. Erken yaşta overiyohistektominin yaygın olarak yapıldığı ülkelere göre prevalansı değişmekle birlikte, veteriner hekimlikte önemli hastalıklardan birisi olarak hala varlığını sürdürmektedir. Dişi köpeklerde rastlanılan tümörlerin %40'ını oluşturmaktadır. Meme tümörlerin yaklaşık %50'si de malignant'tır ve kliniklere geldiklerinde bunların yarısı da metastaz yapmış durumdadır. Meme tümörü etiyolojisinde yaş önemli bir faktördür. Köpek meme tümörlerinin insidansı yaş ile artmakla birlikte, meme tümörlerinin başlangıç yaşı ortalama 8'dir. Malignant tümöre sahip köpeklerin benign tümöre sahip olan köpeklere kıyasla yaşlı oldukları ve malignant olan tümörlerin benign olanlardan boyut olarak daha büyük olduğu bildirilmiştir. İnsan meme kanserleri ile karşılaştırıldığında köpekte meme tümörlerinin görülme sıklığı üç kat daha fazladır (Moe, 2001; Rivera, & von Euler, 2011; Sorenmo, Kristiansen, Cofone, Shofer, Breen, Langeland, Mongil, Grondahl, Teige, & Goldschmidt, 2009; Sleecx, de Rooster, Veldhuis Kroeze, Van Ginneken, & Van Brantegem, 2011).

Köpek meme tümörlerinde yaş, hormonal durum (overiyohistektomi uygulanmış/uygulanmamış, eksojen hormon kullanımı), ırk, genetik yatkınlık, vücut ağırlığı ve beslenme şekli önemli risk faktörleridir. Aynı zamanda, bu risk faktörleri tedavi sonrası sağkalımı etkileyebilmektedir. Meme bezleri büyüme faktörlerine ve cinsiyet hormonlarına maruz kalmaktadır ve bu durum meme bezlerini karsinogeneze yatkın hale getirmektedir. İlk östrus siklusundan itibaren meme kök hücrelerini etkileyen progesteron hormonunun memedeki karsinogenezi tetiklediği kanıtlanmıştır. Bu sebeple, çoğu köpek birden fazla meme lobunda tümör geliştirir (Goldschmidt, Pena & Zappulli, 2017). Köpek meme tümörlerinin tanısı ve tedavisi kadın meme kanseri ile karşılaştırıldığında sınırlıdır. Bununla birlikte; kadın meme kanserinde kullanılan tedavi protokolleri köpek meme tümörlü hastalar için de tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir (Sleecx ve ark., 2011). Bu noktada kadın meme kanserli hastalarda sıkça uygulanan ancak köpek meme tümörlerinde henüz kullanımı yaygın olmayan neoadjuvant kemoterapi karşımıza çıkmaktadır. Neoadjuvant kemoterapi, primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasından önce olası postoperatif mikrometastazların gelişmesinin önlenmesi, tümörün boyutunun

küçültülmesi ve operasyona uygun hale getirilmesi için yapılan bir tedavidir. Ayrıca neoadjuvant kemoterapi sonrası tümör evresinde tam gerileme ve lenf nodu metastazının gerilediği gözlenebilmektedir (Atalay, Karaman, Yılmaz, & Altınok, 2007).

Kemoterapötik rejimin terapötik amacı ve hedefleri, bir ilaç seçildiğinde veya araştırıldığında dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir. Bugüne kadar Veteriner hekimlikte meme tümörü tedavisinde postoperatif olarak kemoterapötik ilaçların uygulanmasını içeren 'adjuvant kemoterapi' protokolü kullanılmıştır. Bu amaçla kullanılan kemoterapötikleri; doxorubicin, docetaxel, paclitaxel, mitoxantrone, gemcitabine ve karboplatin, doxorubicin + siklofosfamid, 5-fluorouracil + doxorubicin + siklofosfamid, 5-fluorouracil + cyclophosphamide, mitoxantrone + vincristine + siklofosfamid, gemcitabine + karboplatin ve mitoxantrone + karboplatin olarak sıralayabiliriz (Karayannopoulou, & Lafioniatis, 2016). İnsan hekimliğinde lokal ileri evre meme kanserli hastalara neoadjuvant kemoterapi standart olarak uygulanmaktadır (Specht, & Gralow, 2009). Kadın meme kanserli hastalarda neoadjuvant kemoterapi ile ilgili çalışmalarda, doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonu şeklinde ilaç uygulaması sonucunda patolojik tam yanıt (pTY) oranı %13-13,7 olarak bulunmuştur (Rastogi P ve ark 2008).

Ancak yukarıda bahsedilen avantajlara rağmen bugüne kadar KMT'li hastalarda neoadjuvant kemoterapinin kullanımına ilişkin çalışmalar çok sınırlıdır.

## 2.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Bezinin Anatomisi

Köpeklerde meme bezleri abdominal duvarın orta hattında paralel olarak 2 sıra halinde bulunmaktadır. Bazı köpeklerde 4 ya da 6 çift meme bezi bulunmakla birlikte, genellikle köpeklerde 5 çift meme bezi olduğu görülmektedir. Meme bezleri 2 torakal (M1 ve M2), 2 abdominal (M3 ve M4) ve 1 inguinal (M5) olmak üzere beş çifttir. Meme bezleri değişikliğe uğramış ter bezleridir. Tubuloalveolar bezlerden oluşur ve interlobüler bağ doku ile ayrılırlar. Meme bezleri; paranzim, stroma, kanallar, damarlar ve sinirlerden oluşurlar. Sekresyon yapan alveoller sekresyon aktivitesine bağlı olarak basit küboidalden kolumnar epitelyuma kadar değişiklik gösterebilir. Sekresyon yapan meme bezinde miyoepitel hücreler bulunmaktadır. Miyoepitel hücreler kontraktıl yapıya sahip olmakla beraber sütün boşaltılmasından sorumludurlar. İnterlobüler kanallar laktiferöz sinusa açılan kanallarlarla birleşir. Laktiferöz sinüsün devamında meme sinüsü bulunmaktadır. Meme sinüsü papillar kanallar aracılığı ile meme yüzeyine açılır. Bu kanallar farklı çeşitte hücre katına sahiptir. Meme bezinde laktasyon sırasında süt oluşumunu sağlayan küçük kanallar kübik epitelle kaplıdır. Papillar kanallar keratinize squamoz epitel ile kaplı iken, büyük kanallar ve sinüsler kübik ve silindirik epitele sahiptir. Miyoepitel hücreler kanallar içerisinde bol miktarda bulunur. İnteralveolar doku vaskülarizedir ve bol miktarda plazma hücresi barındırır. İnterlobular bölüm, elastik liflere sahip düzensiz yoğun bağ dokusundan oluşur (Sorenmo, Rasotto, Zappulli, & Goldschmidt, 2011).

#### 2.1.1. Meme Bezinin Kan Damarları

Meme bezlerinin ana kan desteğini sağlayan damarlar a. thoracica internadan ayrılan a. epigastrica cranialis superficialis ve a. epigastrica caudalis superficialis'tir. Meme bezlerine bu damarlara ek olarak a. thoracica lateraliden ayrılan aa. intercostales dorsales ve a. circumflexa ilium profunda da kan desteği sağlamaktadır. Bu damarlar daha çok meme derisini ve meme bezlerinin periferalde kalan bölümlerini beslemektedir (Hristakiev, Georgiev, & Altankova., 2015). Meme bezlerindeki venöz drenajın çoğu arterial damarlara paralellik gösterir. Venler arterler ile kıyaslandığında daha volümlüdür ve daha çok anastomoz yaparlar. V.

epigastrica cranialis ve caudalis süperfacialis meme bezlerinin ana damarlarıdır. Abdominal ve inguinal meme bezleri kaudal epigastrik venlere drene olurlar. Torakal meme bezleri epigastrik venlere, torasik venlere ve interkostal boşluğa drene olurlar. Küçük venler arterlere kıyasla daha sık karşıdaki meme lobuna geçiş yaparlar. Bu da malignant tümör hücrelerinin karşı meme bezlerine geçişine sebep olmaktadır (Leopold, Wolman, & Miller, 1964).

### 2.1.2. Meme Bezinin Lenf Drenajı

Genel olarak, lenfatik sistem tümör hücrelerinin yayılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Her bir meme bezi küçük lenfatik damar bağlantılarına sahiptir. Küçük lenfatik damarlar subkutisten büyük damarlara ve sonrasında lenf noduna drene olmaktadır (Pereira ve ark., 2008).

Lenfatik sistem metastazlar için önemli bir yol olduğundan köpeklerde meme tümörü operasyonlarında hangi lenf nodunun etkilenmiş olduğu ve ilgili meme bezli ile birlikte çıkarılması gerektiği bilinmelidir. Sentinel lenf nodu (SLN) bölgenin ilk olarak drene olduğu lenf nodu olarak tanımlanmaktadır. Meme tümörünün safhalandırılmasında SLN'lerin ilk metastaz gösteren lenf nodu olduğu bilinip iyi değerlendirilmesi önemlidir (Collivignarelli ve ark.,2021).

Patsikas ve ark. (2006), 41 köpekte yaptıkları çalışmalarında sağlıklı ve neoplastik meme bezlerinin lenf drenajını araştırmışlardır. Kranial ve kaudal torakal sağlıklı meme lobu axiller lenf noduna drene olur iken neoplastik meme lobunun hem axiller hem de strernal lenf noduna drene olduğunu tespit etmişlerdir. Kranial abdominal sağlıklı meme lobu axiller lenf nodu ve süperfisiyal inguinal lenf noduna drene olur iken neoplastik meme lobunun axiller, süperfisiyal inguinal ve medial iliak lenf noduna drene olduğunu bulmuşlardır. Sağlıklı kaudal abdominal meme lobu süperfisiyal inguinal lenf noduna drene olur iken neoplastik meme lobu hem süperfisiyal inguinal lenf noduna hem de axillar lenf noduna drene olduğunu göstermişlerdir. Son olarak, inguinalde yer alan sağlıklı meme lobu süperfisiyal inguinal lenf noduna drene olur iken neoplastik meme lobunun süperfisiyal inguinal ve popliteal lenf noduna drene olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda bir köpekte 3 neoplastik meme lobu ile kontralateral 4 sağlıklı meme lobu arasında anastomoz olduğunu da göstermişlerdir.

Normalde sağlıklı köpeklerde, lenf damarları ipsilateral lenf nodlarına drene olurlar; kontralateral meme bezlerine veya lenf nodlarına drene olmazlar, ancak meme neoplazisi vakalarında lenf drenajı değişebilmektedir (Pereira ve ark., 2008). Pereira, Rahal, de Carvalho Balieiro, & Ribeiro, (2003)'te yaptıkları bir diğer çalışmada sağlıklı meme bezleri ile kontralateral ve ipsilateral meme bezlerinin lenf damarlarında anastomoz olduğunu rapor etmişlerdir.

Sağlıklı köpeklerde meme bezlerinin lenfatik drenajı ipsilateral bölgede olurken KMT'li köpeklerde lenf drenajı değişebilmekte ve kontraetral bölgeye de drene olabilmektedir. Malignant epitel neoplazmaların (kazinomlar) lenfatik yolla, malignant mezenşimal neoplazmaların (sarkomlar) kapillerler ve venler yoluyla metastaz yaptığı gösterilmiştir. Hangi meme bezinin hangi lenf noduna drene olduğu bilinmeli ve klinisyenlerin bu lenf nodlarını değerlendirirken dikkate almaları gerekmektedir. Hatta inguinal meme bezinde oluşan karsinomların iç uyluk bölgesindeki lenfatik yol ile popliteal lenf nodlarına retrograd metastaz yaptığı da gösterilmiştir. Ayrıca köpeklerde meme tümörlerinin retrograd metastaz ile vajinaya da metastaz yaptığı rapor edilmiştir. (Sorenmo, 2011).

## 2.2. Köpek Meme Tümörlerinin Prevelansı

Köpek meme tümörleri spontan olarak oluşmaktadır. Kadın meme kanserine benzer bazı epidemiyolojik, klinik ve prognostik özelliklere sahiptir (Misdorp, 2002).

Meme bezi tümörleri, dişi köpeklerde en yaygın olarak rastlanılan tümörlerdir (Egenvall, Bonnett, & Ohagen, 2005). Genel olarak, dişi köpeklerdeki bütün tümörlerin %40'ından fazlası KMT'dir (Sorenmo ve ark., 2009). Köpek meme tümörlerinin yaklaşık %50'si de malignant karakterlidir (Sleeckx ve ark., 2011).

Köpek meme tümörlerinin insidansını cinsiyet, yaş, ırk ve fertilitte durumu gibi birçok faktörün etkilediği bilinmektedir. Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, saf ırk köpeklerde KMT görülme insidansı melez ırkların oranı ile karşılaştırıldığında önemli oranda yüksek bulunmuştur. Köpek meme tümörlerinden iyi huylu olanlar daha erken yaşta gözlenmektedir ve en sık karşılaşılanları meme displazisi ve hiperplazidir. Genellikle de 5 yaş üstü köpeklerde görülmektedir. Birçok çalışmada kötü huylu köpek meme tümörlerinin ise daha yaşlı köpeklerde

gözlendiği gösterilmiştir. Kadınlarda olduğu gibi, KMT'nin gelişme riski yaşla birlikte artmaktadır ve klinik tanıda ortalama yaş 8-10 olarak bildirilmiştir. (Jitpean, Hagman, & Ström Holst, 2012; Petrov, Ilievska, & Trojancanec, 2014; Sleenckx ve ark., 2011).

Köpeklerde meme tümörleri üzerine yapılan araştırmalar, veteriner hekimlikte tanı oranının artmasıyla birlikte, son yıllarda görülme sıklığının arttığını göstermiştir. Yapılan bir çalışmada köpeklerde meme tümörlerinin insidansı %16,8 olarak bulunmuştur. Tespit edilen tümörlerin ise %47,7'si benign ve %47,5'u malign olarak teşhis edilmiştir (Salas, Márquez, Diaz, & Romero, 2015).

2005-2013 yılları arasında İtalya'da yapılan bir çalışmada köpek meme tümörlerinin dişi köpeklerde görülen tüm tümörlere oranı %54 olarak bulunmuştur. Yıllık insidans 100.000 köpekte 250 olarak bildirilmiştir. En sık görülen malign tümörler hem epitel hem de miyoepitel dokudan köken alan kompleks ve basit karsinomlar olduğu tespit edilmiştir. Köpek meme tümörlerinin çalışma süresince özellikle son 4 yıl içerisinde arttığı, tespit edilen tümörlerin ise %30'unun benign ve %70'inin malign olduğu belirlenmiştir. Meme tümürlü köpeklerin %74'ünün kısırlaştırılmamış dişilerden oluştuğu, kısırlaştırılmış dişilerde ise KMT'nin teşhis yaşının daha büyük olduğu gözlenmiştir. Safkan köpek ırklarının KMT insidansının melez ırklara göre daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (Sorenmo, 2010; Vascellari, & Capello, 2016).

Ayrıca, KMT'lerin gelişimi hormonlara bağlıdır. Birinci, ikinci veya üçüncü östrus siklusundan önce yapılan ovariohisterektominin KMT gelişme riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilirken, yaşamın ilerleyen dönemlerinde yapılan ovariohisterektominin anlamlı bir etkisinin olmadığı ifade edilmiştir. Ovariohisterektominin çoğunlukla erken yaşta (8 hafta-12 ay) yapıldığı İngiltere ve bazı batı Avrupa ülkelerinde köpek meme tümörlerinin insidansının azaldığı görülmüştür. Ovariohisterektominin rutinde yapılmadığı İskandinav ve İspanya gibi bölgelerde ise köpek meme tümörlerinin insidansı daha yüksek olarak bulunmuştur (Egenvall, Bonnett, Ohagen, Olson, Hedhammar, & von Euler, 2005; Sorenmo ve ark. 2009). Köpek meme tümörlerine en çok kaudal abdominal ve inguinal meme bezlerinde rastlanmaktadır. Meme tümürlü köpeklerin %50-%70'i klinik tanı esnasında birden fazla tümöre sahiptir. Birden fazla meme tümörüne sahip

köpeklerde histopatolojik olarak farklı tip meme tümörleri ile karşılaşılabilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada malignant tümörlerin önceden var olan benign tümörlerden gelişebileceği varsayılmaktadır. Malignant tümörlere sahip köpeklerin benign tümöre sahip köpeklere göre daha yaşlı olduğu ve malignant tümörlerin benign tümörlere göre daha büyük olduğu görülmüştür. Köpeklerin kliniklere geldiğinde üçte ikisinin birden çok tümöre sahip olduğu ve tümör boyutları arttıkça maligniteye doğru histolojik ilerlemenin bulgularının da arttığı belirlenmiştir. Bu bulgular köpek meme tümörlerinin benign karakterden malign karaktere doğru ilerlediğini, malignant tümörlerin son dönemde oluşabileceğini düşündürmüştür. Dahası, birçok çalışmada malignant meme tümörüne sahip köpeklerin öncesinde histolojik olarak tespit edilen pre malignant lezyonlara (hiperplazi, atipik hiperplazi ve karsinoma in-situ) sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca bu köpeklerin malignant köpek meme tümörü öncesi eksojen hormon kullanımı ve overiyohistektomi geçirmemiş olduğu tespit edilmiştir. Zaman içerisinde çoklu tümörler gelişebileceği veya aynı zamanda farklı gelişim aşamalarında farklı tümörler bulunabileceği belirlenmiştir (Morris, Dobson, Bostock, & O'Farrell, 1998; Sorenmo ve ark. 2009).

### 2.3. Köpek Meme Tümörlerinde Risk Faktörleri

Köpek meme tümörleri genel olarak yaşlı, overiyohistektomi operasyonu geçirmemiş dişi köpeklerde gözlenmektedir. Köpek meme tümörlerinin gelişmesinde yaş ve hormonal durum iki önemli risk faktörüdür (Sorenmo ve ark., 2011, Benavente, Bianchi, Imperiale, & Aba, 2016). Köpek meme tümörlerinin gelişmesinde yaş ve hormonal durumundan başka farklı faktörler de rol oynamaktadır. Bunlardan en önemlileri ırk, genetik yatkınlık, büyüme faktörleri, siklooksijenaz-2 ekspresyonu ve diyetdir (Rutteman, 1990). İnsan meme kanserlerinin ve köpek meme tümörlerinin meme bezindeki pre-malign lezyondan ve benign lezyondan köken aldığı düşünülmektedir. İnsanlar ve dişi köpekler önceden atipik hiperplazi ya da karsinoma in-situ tanısı almışsa ileride primer meme kanseri geliştirme riski fazladır. Bu risk ipsilateral bölgede yüksek olmakla birlikte kontalateral bölgede de olabilmektedir (Sleeckx ve ark. 2011).



### 2.3.1. Yaş

Köpek meme tümörlerinin görülme yaşı genellikle 8 ila 10 yaş arasında değişmektedir (Chang, Chang, Chang, & Wong, 2005). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada bening ve malign tümörlerin görülme yaşlarında farklılıklar bulunmuştur. Köpeklerde bening meme tümörleri ortalama 8,5 yaş civarında görülürken, malign tümörler ortalama 9,5 yaşlarında görüldüğü belirtilmiştir (Sorenmo ve ark. 2009). Köpeklerde çoğunlukla meme tümörlerinin insidansı 6 yaş sonrasında artmakla birlikte daha çok 9-11 yaş sonrasında gözlemlendiği ve 2 yaşından küçük köpeklerde ise nadiren rastlandığı belirlenmiştir (Zatloukal, Lorenzová, Tichý, Nečas, Kecova, & Kohout, 2005). Malign tümörlerin 5 yaştan daha küçük köpeklerde gözlenmesinin nadir olduğu ifade edilmiştir (Perez Alenza, Peña, del Castillo, & Nieto, 2000).

### 2.3.2. Irk ve Genetik Yatkınlık

Birçok çalışma genetik faktörlerin meme tümörü gelişmesini etkilediğini ve bazı ırkların KMT'nin oluşumuna daha yatkın olduğunu göstermiştir. Genellikle saf ırk köpeklerde meme tümörü oluşma olasılığı melez ırk köpeklere göre daha yüksek bulunmuştur (Petrov, Ilievska, & Trojancanec, 2014). Bu ırklar Samoyed, Doberman, Schnauzer ve Yorkshire Terrier, English Cocker, Brittany, Cocker Spaniel, English Setter, Pointer, Afgan köpeği, Miniature Toy Poodle, Maltase, Chihuahua, Beagle, Dachshund, West Highland White Terrier ve Bichon Frise olduğu ifade edilmiştir (Sorenmo, 2010, Benavente ve ark., 2016).

Köpek meme tümörlerinin gelişmesinde hangi genetik faktörlerin yatkınlığı artırdığını belirlemek için birçok gen araştırılmış ve hangilerinin etkili olduğu bulunmuştur. Epidermal Growth Faktör Reseptör 2 (EGFR-2, HER-2) olarak isimlendirilen proto-onkogen Cerb-B2 transmembran proteininin sentezlenmesinde rol oynamakta ve normalde hücre bölünmesini düzenlemektedir. Fakat Her-2 mutasyona uğradığında HER-2 hücrede neoplastik değişikliklere neden olmaktadır. HER-2'nin mutasyonu ve fazla salınımı hem bening hem de malign KMT'lerde gözlenmektedir. HER-2'nin fazla salınımı nükleer pleomorfizm ve yüksek histolojik safha ve mitotik sayı ile ilgilidir. Güncel bir çalışmada HER-2'nin meme

karsinomlarında anjiyogenezisi artırdığı bulunmuştur. p53 tümör baskılama geni protein kodlamakta ve normalde hücre siklusunu, programlı hücre ölümlerini düzenlemektedir. Yine bu genin de mutasyona uğraması meme bezlerinin de aralarında bulunduğu birçok organda karsinojenik sürecin oluşmasına neden olmaktadır. p53 mutasyonları hem benign hem de malign KMT'lerde gözlenmektedir. Diğer bir tümör oluşumunu baskılayan gen Breast Cancer 1 (BRCA1)'dir ve bu gen hem insan meme kanserlerinde hem de köpek meme tümörleri ile ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada nükleer protein olan BRCA1 'in işlevinin kaybında hücrede anormal sitoplazmik dağılıma neden olabileceği gösterilmiştir. Köpeklerde nükleer BRCA1 ve ER $\alpha$  salınımının yokluğu, tümörün yüksek bölünme indeksine sahip ve malign karakterde olduğuna işaret etmektedir. Köpek meme tümörlerinde nükleusun DNA'sındaki anormallikler malign tümörlerde benign tümörlere nazaran daha çok rapor edilmiştir (Benavente ve ark., 2016).

BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları, kalıtsal meme kanserinin nedenlerinin %60'ını oluşturur, kalıtsal meme ve yumurtalık kanserinin bilinen tek nedenidir (Pruthi, Gostout, & Lindor, 2010). İnsan meme kanseri geni 10 meme tümörlü English Springer Spaniels köpekte çalışılmıştır. BRCA1 ve BRCA2 genlerinin mutasyonun bu köpek ırklarında da meme tümörü gelişiminde rol oynadığı görülmüştür (Rivera ve ark. 2009).

### 2.3.3. Hormonlar ve Büyüme Faktörleri

Ovaryum kökenli hormonlar, özellikle östrojen ve progesteron köpeklerde meme tümörlerinin gelişmesinde anahtar rol oynamaktadır (Benavente ve ark., 2016). Köpeklerde ovaryum hormonları fizyolojik koşullarda normal meme dokusunun büyümesini uyarmaktadır (Sleeckx ve ark., 2011). Östrojen (E2), Progesteron (P4), Prolaktin (PRL) ve Growth hormon (GH) memenin fizyolojik gelişimi için önemlidir. Bu hormonlar sadece gebelik süresince değil her östrus siklusu esnasında meme bezlerine etki etmektedir. E2 meme bezlerinde kanal gelişimini sağlarken P4 ile PRL memede lobuloalveolar gelişimi ve duktal sistemin

dallanmasını sağlamaktadır (Silberstein, 2001; Sorenmo, 2010). Ovaryum hormonlarının meme bezlerindeki etkisi hormonların meme bezlerinde bulunan hormon reseptörlerine bağlanmasıyla gerçekleşmektedir (Chandra ve ark., 2010; Rehm S. ve ark.,2007). Hormonların meme bezi epiteli üzerindeki proliferatif etkisi neoplastik üremeler için de gerekli koşulları oluşturabilmektedir (Sleeckx ve ark., 2011).

Östrus siklusundaki uzun luteal faz boyunca meme bezleri yüksek konsantrasyonda progesterona maruz kalmaktadır (Sleeckx ve ark., 2011). Progesteron hormonu meme bezlerinde growth hormonunun lokal olarak üretimini artırabilmektedir (van Garderen de Wit, Voorhout, Rutteman, Mol, Nederbragt, & Misdorp, 1997). GH' nin meme kanseri oluşumu sürecinde ilk adım olarak meme kök hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı tahmin edilmektedir (Sleeckx ve ark., 2011). Growth Hormon, meme hücresi proliferasyonunu uyaran ve tümörün gelişimini destekleyen lokal bir büyüme faktörü olan İnsülin benzeri Büyüme Faktörü I (IGF I) konsantrasyonlarında artışa yol açmaktadır (Queiroga, Pérez-Alenza, Silvan, Peña, Lopes, & Illera, 2008). Endojen progesteronlara ek olarak eksojen uygulanan sentetik progestinler de normal ve neoplastik meme bezlerinde growth hormonunun lokal üretimini artırabilmektedir (van Garderen ve ark., 1997). Medroksiprogesteron Acetate (MPA) gibi sentetik progestinler meme bezlerinde endojen progestinler gibi etki etmektedirler (Sorenmo, 2003). Ovaryum hormonlarından östrojen de köpek meme tümörlerinin oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Östrojen meme epitel hücrelerindeki nükleer reseptörü bağlayarak östrojene duyarlı genlerin (ERG'ler) transkripsiyonunun değişmesiyle sonuçlanan bir dizi moleküler olayı başlatmaktadır. Pozitif proliferasyon düzenleyicilerinin ekspresyonunun artmasına, anti-proliferatif ve pro-apoptotik genlerin ekspresyonunun azalmasına neden olur (Dunbier, Anderson & Ghazoui, 2010; Haakensen, Bjøro & Lüders, 2011; Haynes, Viale, & Galimberti, 2013). Östrojenin karsinogenezis'deki net etkisi hücre bölünmesini artırarak büyümeyi kolaylaştırması ve ek spontan mutasyonları teşvik etmesidir (Yaeger, 2000).

Köpeklerin yaşamlarının erken dönemlerinde endojen ovaryum hormonlarına maruz kalması, meme tümörlerinin gelişim riskini arttırmaktadır (Sorenmo ve ark., 2011). Köpek meme tümörlerinin gelişmesinde overiyohisterektomi operasyonunun

yapıldığı yaş önemlidir. Köpeklerde meme tümörlerinin gelişme riski ilk birkaç östrus siklusu esnasında belirgin şekilde artar. İlk östrus siklusundan önce ovariohisterektomi operasyonu geçiren köpeklerde meme tümörü gelişim riski sadece %0,5 iken, ilk östrus siklusundan sonra veya ikinci östrus siklusundan sonra ovariohisterektomi operasyonu geçiren köpeklerde sırasıyla risk %8 ve %26 olarak bulunmuştur (Sorenmo ve ark., 2011).

#### 2.3.4. Siklooksijenaz-2 (Cox-2)

Siklooksijenazlar bilhassa Cox-2 insan meme kanseri gelişiminde rol oynamaktadır (Costa ve ark. 2002). Son yıllarda köpek meme tümörlerinde Cox-1 ve Cox-2 salınımının olduğu gösterilmiştir (Dore ve ark. 2003). Cox-1 ve Cox-2 farklı biyolojik fonksiyonlara sahiptir. Cox-1 normal fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve birçok dokudan salgınır. Cox-2 ise normal hücrelerde bulunmaz iken, growth faktörler, inflamatuvar yanıt, tümör destekleyiciler (endotoxin, sitokin ve hormonlar) ve onkogenler tarafından salınımı uyarılabilir (Queiroga, Alves, & Pires, 2007).

Cox-2 tümör gelişimini ve anjiyogenezisi uyarabilmektedir. İnsan kanserlerinde yapılan araştırmalarda Cox-2 salınımının tümörün safhası ile de ilişkili olduğu belirlenmiştir. Anjiyogenez, tümörlerin büyümesi ve metastaz yapması için gerekli olmakla birlikte prognozu belirlerken değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Mikrodamar yoğunluğu az olan düşük Cox-2 skorlu meme tümörlü köpeklerde daha uzun sağkalım gözlenirken mikrodamar yoğunluğu çok olan ve yüksek Cox-2 skoruna sahip köpeklerin daha kötü prognoz gösterdiği belirlenmiş ve bu köpeklerin daha az hayatta kaldığı gözlenmiştir. Cox-2 inhibitörlerinin köpek meme tümörlerinin tedavisi ve kontrolünde faydalı olabileceği düşünülmektedir (Lavalle, Bertagnolli, Tavares, & Cassali, 2009). Köpeklerde malignant meme tümörleri, benign meme tümörleri ile karşılaştırıldığında Cox-2 ekspresyonunun daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (Doré, Lanthier, & Sirois, 2003).

### 2.3.5. Diyet

Steroid hormonların sentezlenmesini sağlayan yağ dokusunun oluşmasında beslenme şekli etkilidir. Adipoz doku, aromataz aktivitesi ile androjenleri östrojenlere dönüştürdüğünden dolayı önemli bir östrojen kaynağıdır. Memedeki adipoz doku arttığında östrojen salınımı artmakta ve dolayısıyla köpek meme tümörlerinin oluşmasına zemin hazırlamaktadır (Benevante, 2016).

Köpek meme tümörleri ile diyet arasındaki ilişkiyi açıklamak için meme displazili veya meme tümürlü köpekler kontrol grubu ile karşılaştırılarak araştırılmıştır. Köpeklerin beslenme durumu serum selenyum ve retinol konsantrasyonları ile deri altı yağ dokusundaki yağ asidi profiline dayanılarak gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda; ileri yaş, 1 yaşında obezite ve yüksek kırmızı et alımı, meme tümörü ve displazi geliştirme riski ile ilişkili bulunmuştur (Pérez Alenza, Rutteman, Peña, Beynen, & Cuesta, 1998).

Lim ve ark. (2015), köpeklerde obezitenin çeşitli hormonların ve sitokinlerin salgılanmasını arttırdığı için köpek meme tümörlerinin oluşumunda rol oynadığını belirlemişlerdir. Çalışmalarında da obezite ile ilişkili olan aromatazların (leptin ve insulin-like growth faktör 1 reseptör (IGFR -1) değişimi vücut kondüsyon skoru ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Köpek meme tümörlerinde hormon reseptörleri (östrojen, progesteron) , lenfatik invazyon durumu, tümörün nekrozu ve tümörün histolojik derecesi gibi prognostik faktörlerle birlikte aromatazların ekspresyonu karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir. Çalışmada kullanılan obezite ile ilişkilendirilen moleküller arasından sadece intratümöral aromataz ekspresyonunun artmış olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada meme tümörüne sahip dişi köpeklerde obez olanların normal kiloya sahip meme tümürlü köpeklere göre daha erken ergenliğe girdiği ve meme tümörü tespit edildiğinde daha yüksek histolojik dereceye sahip oldukları belirlenmiştir. Aşırı kilolu obez köpeklerde pubertas yaşının erken olması histolojik olarak yüksek dereceli karsinomların oluşmasında risk faktörü olarak belirlenmiştir. Obez köpeklerdeki aromataz salınımı ile köpek meme tümörü arasında bir ilişki olduğu ifade edilmiştir. Yapılan bir diğer çalışma da diyetin köpeklerde meme tümörü gelişimini ve hastalığın seyrini etkilediği ifade edilmiştir. Bu çalışmada genç yaşta obez olan köpeklerin ileriki yıllarda meme tümörü geliştirmeye daha yatkın

olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, meme tümörlü köpeklerin yüksek protein ve karbonhidrat ile düşük yağ içeren diyetlerle beslendiğinde yaşam sürelerinin 1,5 yıl daha arttığı bulunmuştur (Beynen, 2020).

#### 2.4. Köpek Meme Tümörlerinin Klinik Bulguları

Köpeklerde meme tümörleri, hasta sahipleri tarafından veya kliniklerde veteriner hekimlerin muayeneleri esnasında belirlenen meme lobunda veya loplarında bir veya daha fazla şişkinlikler şeklinde gözlenmektedir. Metastaz olan köpeklerde beraberinde yorgunluk, letarji, kilo kaybı, dispne, öksürük, lenfoödem ve topallık gibi klinik belirtiler gözlenirken metastazı olmayan köpeklerde genel klinik bulgular normal olarak seyretmektedir. Bununla birlikte metastazların yeri ve yaygınlığı farklı klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Misdorp, 2002; Sorenmo, 2003). Metastazların yayılımı başlıca lenfatik yolla olmakla birlikte venöz yolla da gerçekleşebilmektedir. Köpek meme tümörlerinin yaklaşık %50'si lokal lenf nodlarına metastaz oluşturmaktadır. Karsinomlar lenfatik damarlar aracılığıyla öncelikle axiller ve inginal lenf nodlarına gitmektedir. Göğüs boşluğuna giden ince lenfatik damarlar, karaciğer ve diğer paraneoplastik organlarda tümörün muhtemel yayılımı ile birlikte abdominal boşluk kadar akciğer metastazını da kolaylaştırır. Uzak metastazlardan en çok etkilenen organlar akciğerler olmakla birlikte aynı zamanda kemik metastazları da meydana gelmektedir. Radyografik olarak, akciğer tümörleri nodülün büyüklüğüne ve sınırlı olmasına bağlı olarak %65-97 aralığında tespit edilebilmektedir (Baba & Catoi, 2007; Gray ve ark., 2020).

#### 2.5. Köpek Meme Tümörlerinin Tanısı

Köpek meme tümörlerinin tanısında ilk olarak anamnez ve klinik muayene yer almaktadır. Anamnezde köpeğin yaşı, ovariyohistektomi yapılıp yapılmadığı, yapılmışsa kaç yaşında yapıldığı, ovariyohistektomi yapılmayanlarda seksüel siklusun düzeni, ekzojen hormon kullanımı, kitlelerin ne kadar süredir var olduğu ve bu süreç içerisinde kitle boyutundaki değişiklikler gibi temel sorulara cevap aranmaktadır. Anamnezden sonra yapılan ilk klinik muayenede köpeğin genel

durumu ve meme bezlerinin kontrolü yapılmaktadır. Meme bezlerinin muayenesi köpeğin dorsal pozisyonda yatışı esnasında inspeksiyon ve palpasyon ile yapılmaktadır. Her meme bezinin dikkatli bir şekilde palpe edilmesi gerekmektedir. Köpek meme tümörleri, çapı genellikle birkaç milimetreden 20 cm'ye kadar değişen, irili-ufaklı sınırları belirgin nodüler yapılardır. Tümör ve etkilenen meme bezi derisi travmatize olabilmekte, hatta deride ülserleşmeler görülebilmektedir (Sorenmo, 2003). Meme bezlerinin muayenesinde bölgesel lenf nodlarının palpasyonu da yapılmaktadır. Sağlıklı köpeklerde aksiller ve süperfisiyel inguinal lenf nodları normal ve genellikle palpe edilemezken, meme tümürlü köpeklerde lenf nodlarına metastaz şekillendiğinde lenf nodları normalden daha büyük olarak palpe edilebilmektedir (Romagnoli, 2005).

#### 2.5.1. Klinik Evreleme: TNM

Köpek meme tümörlerinin klinik sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen TNM sistemine göre yapılmaktadır. Bu sisteme göre primer tümörün boyutu (T), tümörün bölgesel lenf nodlarına yayılma durumu (N) ve uzak metastazların varlığı veya yokluğu (M) değerlendirilmektedir (MacEwen & Withrow, 1996). İlk yıllarda Owen'ın (1980) hazırladığı orijinal WHO evreleme sistemi kullanılmıştır. Ancak son yıllarda MacEwen & Withrow (1996) bu özgün evreleme sistemini modifiye etmişlerdir. Günümüzde kullanılan ve modifiye edilmiş sistemin beş aşaması vardır. Modifiye TNM sistemine göre; bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı olmayan köpekler, tümör boyutlarına bağlı olarak sırasıyla I., II. ve III. evre olarak sınıflandırılmıştır. Bölgesel lenf nodu tutulumu olan her köpek, tümör boyutuna bakılmaksızın, evre IV olarak kabul edilmekle birlikte uzak metastazı olan köpekler ise evre V olarak sınıflandırılmıştır. Tümörün kesin tanısı için altın standart histopatolojik incelemedir. Hastalarda birden fazla kitle varsa, her birinden ayrı ayrı örnekleme yapılarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Çünkü aynı hastada farklı tümör tipleri bir arada bulunabilmektedir (MacEwen & Withrow, 1996; Misdorp, 2002, Sorenmo, 2003).

Evreleme prosedürünün bir parçası olarak KMT'li her köpektan tümörün histopatolojisi yanında lenf nodlarından ince iğne biyopsisi ya da Tru-cut biyopsisi

ile numune alınmalıdır (Milgram, Worley, & Dernell, 2009). Köpek meme tümörlerinde uzak metastaz varlığını değerlendirmek için tıbbi görüntüleme tekniklerinden de yararlanılmaktadır (üç yönde toraks radyografileri ve karın ultrasonografisi). Torakstaki metastatik lezyonlar radyografik görüntülerde genellikle dairesel ve radyodens'tirler. Ancak bazı KMT'li köpeklerde akciğer patolojisine dair herhangi bir kanıt olmamakla birlikte zayıf sınırlanmış nodüller yapılar ve plevral efüzyonlar gözlenebilmektedir (Otoni ve ark. 2010). Lezyonların radyografilerde tanınabilmesi için en az 7-9 mm boyutunda olması gerekmektedir. Bu nedenle 1 mm'ye yaklaşan lezyonları tespit edebilmek için bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme tekniğinden faydalanılmaktadır. (Nemanic, London, & Wisner, 2006). Abdominal ultrasonografi ile abdominal organlardaki metastazlar belirlenebilmektedir (Sorenmo, 2003).

#### **2.5.2. Köpek Meme Tümörlerinde Biyopsi Yöntemleri**

Köpek meme tümörlerinin histopatolojik değerlendirmesi için en güvenilir yöntem insizyonel veya eksizyonel biyopsilerin incelenmesidir. İnce iğne aspirasyon sitolojisi (FNAC) insanlarda meme kanserinin erken patolojik tanısında güvenilir ve yararlı bir tanı yöntemidir ((Tham, Iyengar, Taib, & Yip, 2009). Cassali, Gobbi, Malm, & Schmitt, (2007) tarafından yapılan bir çalışmada ince iğne biyopsi yöntemi ile alınan örneklerden tanı konulma oranının %67,5 olduğunu belirlenmiştir. Aynı çalışmada malign tümör tanısında sitolojik incelemenin duyarlılık oranının %88,6, özgüllük oranının %100 olduğu belirlenirken benign lezyon tanısında ise bu oranlar sırası ile %100 ve %88,6 olduğu ifade edilmiştir. Sontas, Yüzbaşıoğlu Öztürk, Toydemir, Arun, & Ekici, (2012) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise köpek meme tümörlerinde sitolojinin malignite teşhisi için tanısal doğruluk oranının %96,5, duyarlılığın %96,2 ve özgüllüğün %100 olduğunu rapor etmişlerdir. Hazıroğlu, Yardımcı, & Aslan (2010)'da yaptıkları bir çalışmada, operasyon öncesi yapılan sitopatolojik incelemenin malignitenin erken tanısı ve tedavinin yönlendirilmesi üzerine faydası araştırılmıştır. Bu amaçla 31 meme tümürlü köpekte operasyon öncesi sitolojik inceleme ile operasyon sonrası histopatolojik inceleme karşılaştırılmıştır. Biyopsi örneklerinde gözlenen çekirdek ve kromatinlerdeki anormallikler, mitotik figürler ve atipik epitel hücrelerin varlığı malignite varlığı



olarak yorumlanmıştır. Köpeklerden operasyon öncesi ve sonrası alınan biyopsi numunelerinin histopatolojik tanı sonuçlarına göre 2 teknik arasındaki uyumluluk %88,5 olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda sitopatolojik incelemenin malignitenin erken tanısında ve tedavinin yönlendirilmesinde verilecek kararda etkili olduğu ifade edilmiştir. İnce iğne biyopsisinde enjektör, steril eldiven, antiseptik, gazlı bez, biyopsi bölgesinin lokal anestezisi için %1 lidokain gibi kolay temin edilebilen materyaller kullanılmaktadır. Biyopsi işlemi biyopsi iğnesini lezyona doğru yönlendirmek ve doğru yerden numune aspire etmek için ultrason eşliğinde yapılmalıdır (Sigmon, & Fatima, 2021).

Core needle biyopsi (CNB) ya da tru-cut denilen yöntemin zamanla FNAC tekniğinin yerini aldığı gözlenmiştir. Tru-cut biyopsi alımı için geliştirilen iğnelerin çapları 8 gauge'dan 18'gauge a kadar çeşitlilik göstermekle birlikte en sık 14 gauge'lık iğneler kullanılmaktadır. Aynı teknik günümüzde vakum ilave edilerek de uygulanabilmektedir. Bu tekniğin ismi ise vakumlu biyopsi tekniği olarak ifade edilmektedir. Bu biyopsi iğneleri yaklaşık 1 mm genişliğinde ve 1.0-1,5 cm uzunluğunda bir doku örneği almaktadır. Tru-cut biyopsi iğneleri ucuz ve kullanımı kolaydır, uygulanması esnasında mamografi, ultrason ve Manyetik Rezonans (MR) gibi görüntüleme tekniklerine başvurulmalıdır. Tekniği uygularken lokal anestezi gereken derinlikte ve steril koşullarda bölgeye uygulanmalıdır. En çok tercih edilen görüntüleme tekniği olan ultrason ile görüntüleme yapılırken bir el, probu tutarken diğer el ile biyopsi aleti tutulur. Olası komplikasyonları (göğüs duvarını travmatize etmek) önlemek amacıyla biyopsi aleti ultrason probuna paralel tutulmalıdır. Ultrason ile görüntüleme yapılırken yüksek frekanslı (10-12 MHz) problar kullanılmadır (Apesteguía, & Pina, 2011). Bu teknik ile tanı konma oranı %97,5-100 aralığında değişmektedir (Ehrhart, & Withrow, 2013; Tham ve ark. 2009; Apesteguía, & Pina, 2011).

Eksizyonel biyopsi, diğer yöntemlerden farklı olarak %100 duyarlılığa sahip olması nedeni ile tanıda altın standarttır. Biyopsi alınırken patolojik tanı elde etmek için, FNAC tekniği ile örnekleme yetersiz olursa CNB tekniği o da yeterli olmazsa eksizyonel biyopsi tekniğinin kullanılması şeklinde bir sıralama yapılmalıdır (Tham ve ark. 2009).

### 2.5.3. Köpek Meme Tümörlerinde Histopatolojik Değerlendirme ve Sınıflandırma

Histopatolojik incelemeler, lezyonun sınıflandırılmasını kolaylaştırmanın yanı sıra deri, yumuşak doku ve tümörü çevreleyen kan damarlarının infiltrasyonuna, tümörün histomorfolojisine ait ayrıntıların (pleomorfizm varlığı veya yokluğuna, farklılaşma derecesine, mitotik indekse, nekroz varlığı veya yokluğuna) değerlendirilmesine olanak sağlar. Miyoepitelyal / bazal hücre katmanının bütünlüğünün değerlendirilmesi, özellikle mikroinvazyonların belirlenmesi ayırıcı tanıda kadın meme karsinomlarında önemli bir kriterdir. Veteriner hekimlikte, alfa-düz kas aktin, S-100, kalponin, p63 ve maspin gibi miyoepitelyal belirteçler ağırlıklı olarak tümör histogenezisinin belirlenmesine yönelik araştırmalarda kullanılmıştır (Cassali ve ark., 2011).

Köpek meme tümörlerinde tümörün histopatolojik derecelendirilmesinde hücre çekirdeğindeki morfolojik varyasyonlar değerlendirilir. Tümörün histolojik derecesi, tümör invazyonu ile ilişkilidir. Beşerî hekimlikte güncel olarak en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi Elston ve Ellis (1998) tarafından modifiye edilen Nottingham'dır. Nottingham yönteminde daha objektif kriterler kullanılıp sistematik değerlendirilme yapılmaktadır. Histolojik derecenin belirlenmesi tübül oluşum indeksinin (1 puan: tümörün %75'inden fazlası tübüllerden oluşur, iki puan: tübüller oluşumlar %10 ila %75'i arasında ve 3 puan: tübüller tümörün %10 veya daha azını kaplar), nükleer pleomorfizmin (1 puan: küçük ve düzenli çekirdekler; 2 puan: çekirdeklerin boyutunda ve varyasyonunda orta derecede artış; 3 puan: boyut ve şekilde büyük çeşitlilik gösteren belirgin pleomorfizm çekirdek sayısı) ve mitotik sayının (1 puan: 0-8 mitoz, 2 puan: 9-16 mitoz ve 3 puan: 40x lenste 17 mitoz ve daha fazlası) değerlendirilmesine dayanır. Tümörün histolojik derecesi, bu üç değerlendirme sonucunda toplam skora göre 3 ile 9 arasında değişmektedir. Tümör derecelerinin değerlendirilmesinde 3-5 puan: derece I; 6-7 puan: derece II.; 8-9 puan: derece III. olarak yorumlanır. Anaplazi, derecedeki artışla birlikte artmaktadır. Histolojik derece, birincil meme kanserli kadınlarda bağımsız prognostik gösterge olarak kabul edilir. Tablo-1'de Elston & Ellis'e göre meme kanserinin histolojik derecelerinin özeti verilmiştir.

Tablo-1’de Elston & Ellis'e göre meme kanserinin histolojik dereceleri (Cassali ve ark., 2011).

	Skor
<b>Tübül Formasyonu</b>	
Tümörün > 75% den fazla	1
Tümörün 10- 75% i kadar	2
Tümörün <10% undan az	3
<b>Nükleer Pleomorfizm</b>	
Nükleer boyut normal bir hücreye benzer (kırmızı kan hücresinin boyutunun 2 - 3 katı)	1
Boyut ve varyasyonda hafif artış	2
Belirgin varyasyon	3
<b>Mitotik Hesaplama (HPF) *</b>	
0- 8 arası	1
9 -16 arası	2
17 ve üzeri	3

#### 2.5.4. Köpek Meme Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırması

Köpek meme tümörlerinin histolojik sınıflandırılmasında kullanılmak üzere farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. İlk olarak 1974 yılında yapılan sınıflandırma, 1999 yılında modifiye edilmiştir. Modifiye edilen sınıflandırmada köpek meme tümörlerinde birçok yeni histolojik alt grup oluşturulmuştur (Misdorp, Else, & Hellmen, 1999). Goldschmidt ve ark., (2011), modifiye sınıflandırmaya bazı alt gruplarında dahil ederek yeni bir sınıflandırma şekillenmiştir.

Köpek Meme Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırması (Goldschmidt ve ark., 2011)

1: Malignant Epitelyal Neoplazmlar

Karsinom– İnfiltratif olmayan

Karsinom–basit

a. Tubüler

b. Tubülopapiller

c. Kistik-papiller

d. Kribriiform Karsinoma–

mikropapiller invaziv Karsinom–

Solid Komedokarsinoma

Karsinom–Anaplastik

Kompleks bir adenom/karışık tümörden kaynaklanan karsinom

—İyi huylu tümörler gözlenebilir.

Karsinoma–kompleks tip

— Epiteyal bileşen maligndir ve miyoepitelyum iyi huyludur.

Karsinom ve malign miyoepitelyoma

— Epiteyal ve miyoepitelyal bileşenler maligndir.

Karsinoma–miks tip

— Epiteyal bileşen maligndir; miyoepitelyal

Mezenkimal bileşen iyi huyludur ve mezenkimal

bileşen kırkırdak veya kemiktir.

Duktal karsinoma– duktal adenomun malign karşılığı

İntraduktal papiller karsinom- malign karşılığı

İntraduktal papiller adenom

2: Malignant Epithelial Neoplazmlar

Skvamöz hücre karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Musinöz karsinom

Lipidden zengin (sekretör) karsinom

İğ hücreli karsinomlar

Malignant miyoepitelyoma

Skvamöz hücreli karsinom-iğ hücre varyantı

Karsinom-iğ hücre varyantı

İnflamatuvar karsinom (bkz. İnflamatuvar Karsinom bölümü)

3: Malign Mezenkimal Neoplazmalar—Sarkomlar

Osteosarkom

Kondrosarkom

Fibrosarkom

Hemanjiyosarkom

Diğer sarkomlar

4: Karsinosarkom— Malign Miks Meme Tümörü

5: Benign Neoplazmlar

Adenom–basit

Intraduktal papiller adenom (kanal papillomu)

Duktal adenom (basal adenom) ile skuamöz farklılaşma (keratohyalin granülleri)

Fibroadenom

Myoepithelioma

Kompleks adenom (adenomyoepitheliom)

Benign mikst tümör

6: Hiperplazi/Displazi

Kanal ektazisi

Lobüler hiperplazi (adenozis)

Regüler

Salgı aktivitesi ile (laktasyonel)

Fibrozis ile interlobüler fibröz bağ dokusu

Atipik

Epiteliyal

Papillomatöz

Fibroadenomatöz değişiklik-Jinekomasti

7: Meme başı neoplazmları

Adenom

Karsinom

Epidermal infiltrasyonlu karsinom (Paget benzeri hastalık)

8: Meme başının hiperplazisi/ displazisi

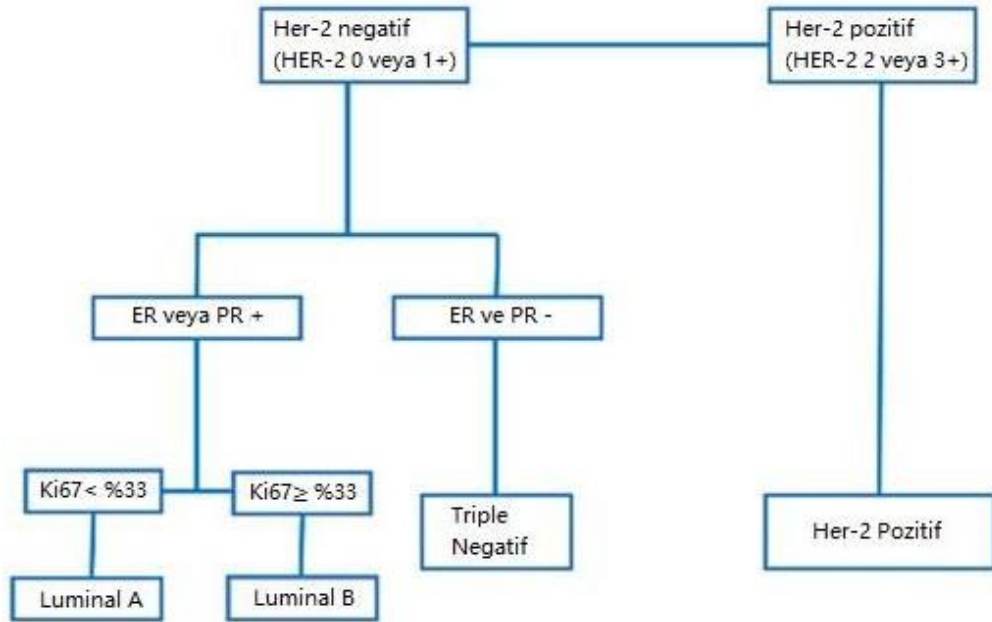
Meme başı derisinde melanozis

### 2.5.5. Köpek Meme Tümörlerinin Moleküler Subtipleri

Köpek meme tümörlerinde alt tip sınıflandırması, spesifik hücresel belirteçlerin immünohistokimyasal ekspresyonuna dayandırılmaktadır. Birçok

çalışmada alt tiplendirme araştırılmıştır. Bu amaç doğrultusunda yapılan bir çalışmada PR, ER $\alpha$ , HER2, EGFR, Ki-67 ve CK5/6 moleküler belirteçleri kullanılmıştır. Ekspresyon seviyelerinin değerlendirilmesi sonucunda, luminal A (%14,3), luminal B (%9,4), triple negatif bazal benzeri (%58,6) ve triple negatif bazal benzeri olmayan (%17,7) dahil olmak üzere birkaç farklı subtip tanımlanmıştır. Bu çalışmada HER2'yi aşırı eksprese eden KMT gözlenmemiştir. İlerleyen yıllarda yapılan bir çalışmada da köpek meme tümörlerinin klasifikasyonu HER2 ve ER ekspresyonları değerlendirilerek subtipler Luminal A (ER+/HER2-, %44,8), luminal B (ER+/HER2+, %13,5), bazal benzeri (ER-/HER2-, %29,2) ve HER2-salınımı yüksek olan (ER-/HER2+, %8,3) olarak belirlenmiştir. İnsan klasifikasyon sistemi de köpek meme tümörlerinde kullanılmaya çalışılmış fakat spesifik olarak sınıflandırma yapılamamıştır. Her çalışmada tanımlanan spesifik subtiplerde ve bunların insidens seviyelerinde bazı farklılıklar görülse de genel olarak sonuçlarda subtip sınıflandırmasının prognoz ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Çalışmalarda; luminal A subtiplerinde triple negatif subtiplere kıyasla önemli ölçüde daha uzun hastaliksız yaşam ve ortalama yaşam süresi gözlenmiştir (Gray ve ark.,2020).

Tablo.2 Köpek Meme Tümörlerinde moleküler tiplendirme (Dos Anjos ve ark.,2019)



## 2.6. Klinik Prognozun Değerlendirilmesi:

Meme tümörlü köpeklerde prognozun değerlendirilmesinde ve ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında araştırmacılar arasında görüş birliği sağlanılamamıştır. Köpek meme tümörlerinde prognozun belirlenmesi ve KMT'li köpeklerin ortalama yaşam sürelerinin tahmin edilmesinde birçok faktörden yararlanılmaktadır. Prognostik faktörler tümörün spesifik klinik, patolojik ve biyolojik karakteristik özelliklerini açıklayarak muhtemel klinik sonuçların tahmin edilmesine yardımcı olurlar. Aynı zamanda prognostik faktörler köpeklerin adjuvant tedaviler sonrasında ortalama yaşam sürelerinin tahmin edilmesinde kullanılırlar. Prognoz sıklıkla mastektomi sonrası köpeklerin hayatta kalma yüzdelerini ya da ortalama yaşam sürelerini ifade etmek için kullanılmaktadır. Ortalama yaşam süresi KMT'lerle ilgisi olmayan faktörlerden de etkilenebildiği için, bazı çalışmalarda prognozun değerlendirilmesi cerrahi eksizyon sonrası metastaz veya nükslerin ortaya çıkmasına kadar geçen süre olan hastalıksız yaşam süresi kullanılmaktadır. Ortalama yaşam süresi; hayvanın yaşına, tümörün boyutuna, tümörün klinik safhasına, lenf nodu tutulumuna, histopatolojik sınıflandırmaya, hormon reseptörlerinin ekspresyonuna (ER ve PR), tümör çevresindeki lenfoid hücresel reaksiyonlara ve mikrodamar yoğunluğuna, hücre proliferasyon markırlarına, moleküler genetik değişikliklere ve Cox-2 ekspresyonuna bağlı olarak önemli ölçüde değişkenlik gösterebilmektedir. Prognozu doğru bir şekilde değerlendirebilmek için birden fazla faktörü birlikte değerlendirmek gerekmektedir (Benevante ve ark., 2016; Cassali ve ark., 2011; Sleenckx ve ark., 2011)

### 2.6.1. Yaş

Malign köpek meme tümörleri daha çok ileri yaştaki köpeklerde teşhis edilmektedir. Bening tümöre sahip hayvanların ortalama yaşlarının 8,5 yıl ve yine malign tümöre sahip hayvanların ortalama yaşlarının 9,5 yıl olduğu gösterilmiştir (Sorenmo ve ark 2009, Vascellari ve ark 2016). Köpek meme tümörlerinin tanı oranı yaşla birlikte arttığından dolayı hastalıksız yaşam süresi ve ortalama yaşam süresi de bu nedenle daha kısa olmaktadır (Sleenckx ve ark., 2011).



### 2.6.2. Tümör Boyutu

Tümör boyutu KMT'li köpeklerde en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Büyük boyutlu meme tümörüne sahip köpekler küçük boyuta tümörü olan köpeklerle kıyaslandığında ortalama yaşam süresi ve hastaliksız yaşam süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir. 3 cm'den büyük tümörü olan köpekler, çapı 3 cm'den küçük tümöre sahip köpeklere göre ortalama yaşam sürelerinin 14-22 ay daha az olduğu gözlenmiştir (Benevante ve ark. 2016, Ferreira ve ark. 2009). Tümör çapı 5 cm'den büyük olan KMT'li köpeklerde lenf nodu metastazı olasılığı yüksek bulunmuştur (Chang ve ark.2005). Yapılan bir çalışmada büyük tümöre sahip köpekler için ortalama yaşam süresi ve hastaliksız yaşam süresi 0-6 ay gibi kısa bir süre olarak bildirilmiştir. Çapı 3 cm'den büyük tümöre sahip köpeklerde kötü prognoza işaret eden progesteron (PR) reseptörünün azalması veya yüksek proliferasyon indeksi gibi faktörler saptanmıştır. Köpek meme tümörlerinde tümörün deriye veya deri altındaki dokulara invazyonu genellikle kötü prognoza işaret etmektedir. Bununla birlikte tümörlerle birlikte üzerindeki derinin ülserasyonu da malignite ile ilişkilendirilmiştir (Sleeckx ve ark., 2011).

### 2.6.3. Tümörün Klinik Safhası

MacEwen & Withrow (1996) köpek meme tümörlerinde var olan sınıflandırmayı geliştirerek en güncel klinik sınıflandırmayı yayımlamışlardır. Bu sınıflandırmada tümörün boyutu, lenf nodu metastazı ve uzak metastazların varlığı değerlendirilerek meme tümürlü köpeklerin klinik safhası belirlenmektedir. Yamagami, Kobayashi, Takahashi, & Sugiyama, (1996) 175 meme tümürlü köpek üzerinde yaptıkları bir çalışmada, TNM ve histopatolojik sınıflandırma yapmışlardır. Çalışmalarında 2 yıl süre ile bu parametrelerin prognoza etkisi araştırılmıştır. TNM sistemindeki artış zayıf prognoz ile ilişkilendirilirken, WHO histolojik sınıflandırma sistemine göre sınıflandırılmış adenokarsinomların alt tipleri arasında ortalama yaşam sürelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Köpek meme tümörlerinde karsinomlarda tubuler form ya da myoepitel hücre proliferasyonunun gözlenmemesi ortalama yaşam süresinin kısalması ile ilişkilendirilmiştir. Deri, lenf damarları ve damarlara invaze olan tümörler, invaze olmayan tümörlere göre daha kötü prognoza

sahip olmaktadır. Yapılan çalışma sonucunda köpek meme tümörlerinin prognozunun değerlendirilmesinde TNM sınıflandırma sistemi ile histolojik sınıflandırmanın karşılaştırılmalı olarak incelenmesinin daha faydalı olacağı belirtilmiştir. Malignant meme tümörlü 79 köpek üzerinde operasyon sonrası ortalama yaşam sürelerinin prognostik faktörlerle ilişkilendirildiği bir çalışmada, KMT'li köpekleri klinik olarak sınıflandırmışlar ve safhası IV- V olan meme tümörlü köpeklerin ortalama yaşam sürelerinin 6 ay olduğunu safhası I, II veya III olan meme tümörlü köpeklerin ise operasyondan 6 ay sonrasında halen hayatta olduklarını tespit etmişlerdir (Chang ve ark., 2005). Philibert, Snyder, & Glickman, N. (2003) köpek meme karsinomlarında prognozu etkileyen faktörler üzerine yaptıkları çalışmalarında, TNM değerlendirmesine göre safha I'e sahip meme tümörlü köpeklerin teşhis sonrası ortalama yaşam süresini 24 ay bulurken, II, III ve IV. safhadaki köpeklerin ortalama yaşam sürelerini sırasıyla 12-15 ve 19 ay olarak belirlemişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada 63 meme tümörlü köpek TNM sistemine göre sınıflandırıldıktan sonra mastektomi operasyonuna alınmıştır. Operasyon sonrasında tüm meme tümörleri histopatolojik olarak da değerlendirilmiştir. Meme tümörlü köpeklerin TNM safhada, tümörün histopatolojik tipi ve safhası ile karşılaştırılmıştır. Histopatolojik safhası I olan tümörlerin TNM safhası çoğunlukla I-II ve III. safhada gözlenirken, nadiren de IV ve V. safhada gözlenmiştir. Basit karsinomaya sahip köpekler V. safhaya nazaran daha çok I. safhada tespit edilmişlerdir. Karsinoma miks tümörlerin V. klinik safhada olması az sayıda köpekte rastlanmış ve bu tümörlerin normalden daha az agresif olduğu bulunmuştur. Kompleks karsinomalar basit karsinomalara nazaran hayvanların çoğunluğunda lenf nodlarının invazyonu ile birlikte daha az hücresel farklılaşma göstermişlerdir. Sonuç olarak, meme karsinomalarının prognostik değerlendirmesi için en iyi parametrenin histopatolojik safha olduğunu ifade edilmiştir (Gundim de Araújo, & Blanca, 2016).

#### **2.6.4. Lenf Nodu Durumu**

Köpek meme tümörlerinin metastazları lenf damarları ve venler aracılığı ile olmakla birlikte daha çok lenf damarları ile meydana gelmektedir. Karsinomalar lenfatik drenajla aksiller ve inguinal lenf nodlarına buradan da ince lenf damarları

aracılığı ile akciğer ve parankimatöz organlara metastaz yapabilmektedir (Tiemessen, 1989). Köpek meme tümörlerinin safhalandırılmasında mevcut tümörün büyüklüğü ile lenf nodlarının ve uzak metastazlarının durumu değerlendirilmektedir. Malign karakterdeki köpek meme tümörlerinin çoğu metastaz yapmaktadır (Millanta, Calandrella, & Bari, 2005). Bölgesel lenf nodları ve uzak bölgelerdeki metastazlar prognoz açısından önemli olmaktadır. Bir araştırmada, 2 yıllık takip süresi içerisinde lenf nodu metastazı olan 28 köpekten 24'ünün öldüğü, lenf nodu metastazı olmayan 38 hayvandan ise sadece 8'inin öldüğü gözlenmiştir (Karayannopoulou, Kaldrymidou, & Constantinidis, 2005). Tanı sırasında metastazı olmayan meme tümürlü köpeklerde postoperatif ortalama yaşam süresi 28 ay bulunur iken metastazı olan köpeklerde bu süre 5 ay olarak belirlenmiştir (Philibert ve ark., 2003). Sentinel lenf nodu pozitif olan köpeklerin sentinel lenf nodu negatif olan köpeklere göre prognozunun daha kötü olduğu ifade edilmiştir. Sentinel lenf nodu pozitif olan hastalar IV. safha olarak kabul edildiklerinden sistemik olarak tedavi edilmelidir (Sorenmo ve ark. 2011).

#### 2.6.5. Mevcut KMT'lerde Histopatolojik Değerlendirme ve Sınıflandırma

Tümörlerin biyolojik davranışlarını belirleyebilmek için histopatolojik değerlendirme gerekmektedir. Beşerî hekimlikte Elston ve Ellis derecelendirme yöntemleri invaziv duktal meme karsinomlarında ve diğer invaziv tümörlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Köpek meme tümörlerinde histolojik sınıflandırma prognoz açısından önemli olmaktadır. Histolojik derecesi yüksek olan köpek meme tümörleri düşük ortalama yaşam süresine sahip olduğu görülmektedir (Goldschmidt ve ark.2011; Sleenckx ve ark., 2011; Sorenmo ve ark. 2011). Histolojik derecesi yüksek olan KMT'lerde tanı sırasında metastaz saptanmasa bile, bu KMT'lerin bir yıl içerisinde metastaz yapma yeteneğinde olduğu saptanmıştır (Sleenckx ve ark., 2011). Yapılan bir çalışmada meme tümürlü köpekler Elston ve Ellis yöntemine göre histopatolojik olarak safhalandırılarak 2 yıllık süre boyunca takip edilmiştir. İncelenen 85 köpekten 27'sinde (%31,8) 1. safha, 28'inde (%32,9) 2. safha ve 30'unda (%35,3) 3. safha tümör teşhis edilmiştir. Araştırmadaki tüm köpeklere mastektomi uygulanmış ve sonrasında sahip olunan tümör safhasındaki farklılıklarla

ilişkili olacak şekilde köpeklerin ortalama yaşam sürelerinde de farklılıklar gözlenmiştir. Üçüncü safhadaki KMT'li köpeklerin ortalama yaşam süreleri, 2. ve 1.safhadaki meme tümörüne sahip köpeklerle kıyaslandığında daha kısa olduğu ve ölüm riskinin 21 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (Karayannopoulou ve ark. 2005).

#### 2.6.6. Hormon Reseptörlerinin Durumu

Köpek meme tümörlerinde en çok araştırılan biyobelirteçler östrojen ve progesteron reseptörleridir. Östrojen ve progesteronun meme tümörlerinin büyümesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bening ve malign köpek meme tümörlerinin birçoğunda östrojen ve progesteron reseptörleri ile birlikte prolaktin ve growth hormonu reseptörleri de bulunabilmektedir (Cassali ve ark., 2011; Kaszak, Ruszczak, & Kanafa, 2018) Yapılan bir diğer çalışmada 45 meme tümürlü köpeğin serum ve meme dokusundaki steroid hormonların seviyeleri ile prognoz ilişkisi araştırılmıştır. Bening ve malign meme tümörleri karşılaştırıldığında serum ve dokulardaki steroid hormon seviyeleri anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Malignant meme tümörlerinde dokularda artan östrojen sülfat, dehidroepiandrosteron, androstenedion, testesteron ve progesteron seviyeleri tümörün nüksü ve uzak metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Malignant KMT'li köpeklerde meme dokularında bu hormonların artışı ile hastalısız yaşam süresi ve ortalama yaşam süresi arasında da dikkate değer bir ilişki olduğu ifade edilmiştir. Dokularda bu hormon seviyelerindeki artışın zayıf prognozu gösterdiği ve hayvanın operasyon sonrası ilave tedaviye ihtiyaç duyduğu şeklinde yorumlanmıştır. Buna karşılık serum hormon seviyeleri ise prognoz açısından anlamlı bulunmamıştır (Queiroga, Pérez-Alenza, & González-Gil, 2015).

Millanta ve ark. 2005' te yaptıkları çalışmalarında köpek meme tümörlerinde steroid reseptörlerinin normal, displazik ve neoplastik meme dokusundaki seviyelerini belirleyip steroid reseptörlerin varlığının prognoza etkisini araştırmışlardır. Östrojen reseptör (ER)'lerinin varlığı sağlıklı, hiperplazik/displazik ve benign tümörlerde karsinomlara nazaran önemli derecede daha yüksek bulunmuştur. Progesteron reseptör (PR)'leri sağlıklı meme dokusunda ve bening lezyonlarda yüksek oranda bulunurken malign lezyonlarda düşük seviyelerde tespit edilmiştir. PR'lerinin varlığı

normal dokuda, displazik dokuda ve benign tümörlerde önemli değişiklikler göstermezken karsinomlarda önemli olacak şekilde daha düşük bulunmuştur. Köpeklerde ER ve PR'lerinin varlığı ve ortalama yaşam süresi arasında önemli bir ilişki tespit edilememiştir. Yapılan bir başka çalışmada da ER ve PR'lerinin düşük olması, malignite ve prognozun kötü olması ile ilişkilendirilmiştir. ER ve PR'lerin varlığının gösterildiği malign KMT'li köpeklerin %85'i operasyondan 1 yıl sonrasında yaşamlarına devam ederken, ER pozitif olup PR negatif olan malign KMT'li köpeklerin %33,3'ü hayatta kaldığı gözlenmiştir (Chang, Tsai, & Liao, 2009). Şennazlı, Yıldırım, & Arun, 2015'te yaptıkları çalışmalarında köpek meme tümörlerinde ER, PR ve Ki-67 antikorlarının belirlenmesi, belirteçlerin histomorfolojik alt tiplerine ayrılmasını ve prognostik önemlerini değerlendirmişlerdir. Köpek meme tümürlü 60 doku örneği incelenmiş ve tüm köpeklerin klinik safhası TNM'ye göre sınıflandırılmıştır. Örnekler immunohistokimyasal yöntemle anti ER, PR ve Ki-67 kullanılarak işaretlenmiştir. ER ve PR değerleri iyi huylu tümörlerde belirgin olarak yüksek bulunurken kötü huylu tümörlerde Ki-67 değerleri daha yüksek olduğu ifade edilmiştir.

#### **2.6.7. Cox-2, MIB-1, Ki-67, PCNA, HER-2 Reseptörlerinin Varlığı**

Cyclooxygenase-2 (Cox-2) gibi biyobelirteçlerin ve MIB-1 gibi proliferasyon indekslerinin tespiti KMT'lerde spesifik tedavi protokollerinin belirlenmesine yardımcı olduğu için rutinde yapılması gerekmektedir. Köpek meme tümörlerinde Cox-2 reseptörlerinin artması tümörün agresifliğine ve prognozun olumsuzluğuna işaret etmektedir. Anaplastik karsinomlarda Cox-2 seviyesinin adenokarsinomlara göre daha yüksek olduğu ve bu durumun prognozu ve ortalama yaşam süresini olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Bu sebeple Cox-2 inhibitörlerinin kullanımının meme tümörlerinin ilerlemesini kontrol etmede alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür. İnflamatuvar karsinomlarda Cox-2 salınımının çok yüksek olduğu belirlenmiş ve hastalar piroxicam ile tedavi edilmiştir. Tedavi edilen köpeklerin klinik kondüsyonlarının ve ortalama yaşam sürelerinin arttığı gözlenmiştir. MIB-1 varlığının insanlarda olduğu gibi köpeklerde de malignant meme tümörlerinde artış gösterdiği ifade edilmiştir (Cassali ve ark., 2011). Tümörlerin büyümesi ve metastaz yapmasında önemli bir faktör olan anjiyogenez hem insan hem

de köpek meme tümörlerinin prognozu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Köpek meme tümörlerinde Cox-2 reseptörlerinin varlığı ve mikrodamar yoğunluğunun ortalama yaşam süresine etkisini incelemek için KMT'li ve sağlıklı köpeklerin meme bezleri incelenmiştir. Tümör anjiyogenezisini değerlendirmek için mikrodamar dansitesini CD31 metodu ile belirlemiştir. Boyanan tüm tümörlerin %46 sının CD31 ve Cox-2 pozitif olduğunu ve pozitif olanlarında tümör histolojik tipleri arasında istatistiksel anlamda farklılık olmadığı belirlenmiştir. Mikrodamar yoğunluğu ve Cox-2 varlığının az olduğu metaplastik karsinomlu köpeklerde ortalama yaşam süresinin uzun olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda artan mikrodamar yoğunluğu ve Cox-2 varlığı malignant tümörlerle ilişkilendirilirken, malignant olmayan lezyonlarda malignant tümörlere kıyasla Ki-67 indeksi daha düşük olarak bulunmuştur. Ki-67 indeksinin yüksek olması metastaz, tümör kaynaklı ölüm, ortalama yaşam süresinin ve hastalısız yaşam süresinin kısa olmasına işaret edebileceği ifade edilmiştir. Sonuç olarak; malignite ve prognozun değerlendirilmesi açısından Ki-67 indexinin belirlenmesinin hızlı ve güvenilir bir yöntem olduğu ifade edilmiştir (Zuccari, Santana, & Cury, 2004). Meme kanseri hastalarında neoadjuvant kemoterapi sonrası pTY iyi bir prognozu göstermektedir. Proliferasyon belirteci olan Ki-67 pTY' nin tahmin edilmesine yardımcı olabilmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda yapılan bir çalışmada Ki-67'nin meme kanseri hastalarında prognostik değeri araştırılmıştır. Çalışmada neoadjuvant kemoterapi öncesi alınan core biyopsilerde Ki-67 değerleri belirlenmiş ve neoadjuvant kemoterapi rejimleri sonrası pTY oranları ile Ki-67'nin ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Ki-67 değerinin yüksek olduğu hastaların neoadjuvant kemoterapi sonrasında pTY'ye daha yatkın olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda; Ki-67 'nin neoadjuvant tedavi alan meme kanserli hastalar için kemoterapiye yanıt ve prognozla ilgili bilgi verdiği ifade edilmiştir (Fasching ve ark., 2011). Neoadjuvant kemoterapi uygulanan hastalarda kemoterapiye yanıtın tahmin edilmesinde Ki-67 belirtecinin araştırıldığı bir başka çalışmada, antrasiklin içeren neoadjuvant kemoterapi alan 74 meme kanserli kadından kemoterapi öncesi alınan core biyopsi örneklerinde immunohistokimyasal olarak Ki-67 değerleri belirlenmiştir. Neoadjuvant kemoterapi sonrası 10 hastada pTY, 6 hastada klinik tam cevap, 44 hastada parsiyel klinik cevap, 24 hastada da stabil hastalık tespit edilmiştir. Çalışmada tümör dokusundaki ER'nin negatif, insan

epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)'nin pozitif ve Ki-67 varlığının yüksek olması pTY oranının artması ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma sonucunda Ki-67 varlığının değerlendirilmesinin pTY ve neoadjuvant kemoterapiye cevabı tahmin etmede yardımcı olabileceği ifade edilmiştir (Kim ve ark., 2014). Tao, Chen, & Zhang, (2017)'de 6793 meme kanserli hastayı içeren toplam 36 çalışmanın meta-analizini yapmışlardır. Çalışmalarında kanser hastalarının pTY oranları ile Ki-67 değerlerinin korelasyonu incelemişlerdir. Sonuç olarak; Ki-67 ekspresyonun hastaların pTY oranları ile pozitif ilişkili olduğunu ve Ki-67 ekspresyonunun değerlendirilmesi ile neoadjuvant kemoterapi alan hastaların prognozunun önceden tahmin edilebileceği ifade edilmiştir.

İnsan epidermal growth faktör reseptörü (HER-2) meme kanserlerinde önemli bir biyobelirteçtir. İnsan meme kanserlerinde HER-2 seviyesi ortalama yaşam süresini, tümörün büyümesini ve farklılaşmasını etkileyebilmektedir. İnsan meme kanserlerinin %30 'unda HER-2 salınımı gözlenmektedir. Veteriner hekimlikte de serumda ve meme dokusunda Her-2'nin varlığı tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda Her-2 salınımı tümörün mitotik indeksi, yüksek histolojik safhası, tümörün büyüklüğü ve zayıf prognozla ilişkilendirilirken bazı çalışmalar da bunu doğrulamamıştır. HER-2 seviyesinin veteriner hekimlikte yorumlanabilmesi için daha çok araştırmaya gerek duyulduğu ifade edilmiştir (Kaszak ve ark., 2018).

#### **2.6.8. p53, BRCA-1 ve BRCA-2 Genlerinin Mutasyonu**

p53 geni DNA'nın onarımında, hücre döngüsünün düzenlenmesinde ve apoptozda görev almaktadır. Bu genin tümör baskılayıcı özelliği olmakla birlikte tümör gelişimi sırasında gen mutasyonuna bağlı olarak tümör dokusunda birikip onkojenik özellik kazanabilmektedir. Köpeklerde yapılan bir çalışmada p53 pozitif meme tümörlerinin büyük köpek ırklarında, özellikle Boxer'larda daha sık olduğu bildirilmiştir. Bu gen mutasyonunun genetik olabileceği ve bu nedenle değerlendirmeler sırasında genetik yatkınlığın göz önünde bulundurulması tavsiye edilmiştir (Baykal &Turna, 2021).

BRCA1 ve BRCA2 genleri meme tümörleri ile ilişkili en önemli genlerdir. Yapılan bir çalışmada bazı köpek ırklarında meme tümörü oluşma insidansının daha yüksek olduğu ve KMT'lerin oluşumunda genetik bileşenlerin etkisinin olduğu

düşünülmüştür. Bu amaçla genler ile köpek meme tümörleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için 25 meme tümürlü köpek ile 10 sağlıklı köpek karşılaştırılmıştır. BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki varyasyonlar ile köpek meme tümörleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Araştırmada özellikle BRCA1'in 9. eksonunda bir tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve BRCA2'nin 24. eksonunda bir SNP ile köpek meme tümörleri arasında önemli derecede bir ilişki olduğu bulunmuştur (Enginler, Akış, & Toydemir, 2014). Kadın meme kanserlerine nazaran köpek meme tümörlerinin altında yatan kalıtsal risk faktörleri hakkında daha az bilgi mevcuttur. İngiliz Cocker'ların %36'sının KMT'lerden etkilendiği bu ırkın meme tümörlerine daha yatkın olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada KMT'lerle ilişkili olabileceği düşünülen 10 kadın meme kanseri geni (BRCA1, BRCA2, CHEK2, ERBB2, FGFR2, LSP1, MAP3K1, RCAS1, TOX3 ve TP53) değerlendirilmiştir. Bu genlerden BRCA1 ve BRCA2 genlerinin KMT'lerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak; BRCA1 ve BRCA2 genlerinin İngiliz Cocker'larda risk faktörü olduğu gözlenmiştir (Rivera, Melin, & Biagi, 2009). Yapılan bir diğer çalışmada, köpeklerde 2 sağlıklı, 7 displazik ve 44 neoplastik meme bezinde BRCA1 proteininin varlığı ve hücre içi dağılımı incelenerek bunun klinik ve patolojik değişkenler ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisi immünohistokimyasal olarak araştırılmıştır. Sağlıklı meme bezlerinin epitel hücrelerinde ve meme displazilerinde BRCA1 proteini güçlü nükleer immün işaretleme göstermiştir. Özellikle kötü huylu tümörler olmakla birlikte iyi huylu tümörlerin çoğunluğunda da BRCA1 proteininin nükleer ekspresyonunda önemli bir azalma ve sitoplazmik ekspresyonda bir artış gösterilmiştir. BRCA1 ekspresyonunun azalması, proliferasyon belirteci Ki-67'nin yüksek olması ve ER negatif tümörler aralarında ilişki bulunmuştur. Köpek meme tümörlerinde BRCA1'in azalması ve anormal dağılımı, malign karakterler ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, BRCA1'in KMT'lerin malign davranışında bir rolü olduğu belirtilmiştir (Nieto ve ark.,2000).

#### **2.6.9. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR), Mikrodamar Yoğunluğu ve Tümör Çevresindeki Lenfoid Hücreli Reaksiyonların Durumu**

EGFR, kadın meme kanserinde anjiyogenezisin ve metastazın artması ile ilişkili olan önemli bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. Köpek meme tümörlerinde etkisini incelemek amacıyla 61 KMT'li köpekte immunokimyasal



boyama yapılarak EGFR ve mikrodamar yoğunluğu araştırılmıştır. EGFR ekspresyonunun yüksek olması tümörün boyutu, nekrozu, mitotik safhası, histolojik safhası, klinik derecesi ve malignant tümörlerle ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, EGFR inhibitörlerinin metastazik meme tümörlerinin tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Carvalho, Guimarães, & Pires, 2013).

Anjiyogenez tümörlerin büyümesi ve metastaz yapması için önemli olan damar ağlarından yeni kapiller damarların oluşumunu sağlayan çok aşamalı bir süreçtir. Bening ve malign KMT'lerde anjiyogenezi belirlemek için platelet endotelial hücre yapışma molekülünün (CD31) değerlendirildiği bir çalışmada, bilgisayar görüntü analizi ile intratumoral mikrodamar yoğunluğu ve immünolojik vasküler yapıların alanı ile çevresi ölçülmüştür. Elde edilen bulgular tümörlerin birçok safhasında anjiyogenezin de arttığını doğrulamıştır. Çalışmada anaplastik malignant tümörlerde çok sayıda küçük ve yeni damarlar tanımlanmıştır. Anjiyogenez verilerinin meme tümörlerinin farklı safhaları ve histolojik tipleri ile korelasyonu, insan hekimliğindeki bulgularla tutarlı bulunmuş ve anjiyogenezin veteriner hekimlikte de prognostik bir değere sahip olabileceği ifade edilmiştir (Restucci De Vico, & Maiolino, 2000).

Tümör dokusunda lenfosit ve plazma hücrelerinin gözlenmesi immun sistemin antitümör tepkisinin morfolojik kanıtı olarak varsayılmış ve tümörün nüks oranının düşük olması ile ilişkilendirilmiştir (Gilbertson, Kurzman, & Black, 1983).

Prospektif bir çalışmada lokal ileri evre meme tümörlü köpeklerde operasyon, kemoterapi ve cox inhibitörlerini içeren farklı tedavi rejimleri karşılaştırılmıştır. 29 meme tümörlü köpeğe farklı tedaviler uygulanmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Cox salınımı düşük olan meme tümörüne sahip köpekler cox salımı yüksek olanlara göre daha uzun ortalama yaşam süresine sahip olduğu belirtilmiştir. Sadece meme tümörü operasyonu olan köpeklere göre adjuvan tedavi gören köpeklerin daha uzun ortalama yaşam süresine sahip olduğu ifade edilmiştir. Lokal ileri evre meme tümörüne sahip köpeklerde hastalığın klinik safhasına ve immunofenotipik karakterine göre operasyon sonrası destekleyici tedavi yapılması gerektiğini belirtmiştir (Campos ve ark., 2012).

### 2.6.10. E-cadherin

Metastazlar bir dizi kompleks gen düzensizlikleri ile ilişkili bir süreçtir. Bu süreçler hala tam olarak anlaşılmamış olsa da tümör hücreleri yayılacak ve metastaz yapacaksa bir dizi anahtar proteinin düzensizliği gerçekleşmelidir. Kanser metastazının gelecekteki etkili ve yenilikçi tedavilerinin oluşabilmesi için malign dönüşümün tüm ana bileşenlerinin anlaşılması gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Kodlanmış proteinlerin ve aralarındaki ilişkilerin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmesine imkân tanımaktadır. E-cadherin ve integrinler gibi yapışma moleküllerinin çoğu tümör metastazında yer aldığı gösterilmiştir. E-cadherin epitel fenotipin düzenlenmesinde önemli bir regülatör olmakla birlikte meme tümörünün ilerlemesi ve hastanın ortalama yaşam süresi ile ilişkili olabilmektedir (Chan, Matchett, McEnhill &,2015). Asproni, Ressel, & Millanta, 2015 'te yaptıkları bir çalışmada 54 köpek meme tümöründe (15 hiperplazi, 7 adenom, 32 karsinom) Fosfataz ve tensin homolog (PTEN) ve E-cadherin varlığının değerlendirilmesi için immunohistokimyasal analiz yapmışlardır. Meme tümörünün operasyonla uzaklaştırılması sonrası ortalama yaşam süresini belirleyebilmek için köpekler 2 yıl süreyle takip edilmiştir. Tüm hiperplazik örneklerde her iki belirteç de pozitif boyanmıştır. Adenomların %100'ü PTEN için ve %86'sı E-cadherin için pozitif olarak belirlenirken karsinomların %69'u ve %34'ü sırasıyla PTEN ve E-cadherin için pozitif bulunmuştur. Her iki belirteç için pozitif boyanmış meme tümörüne sahip köpeklerin, daha uzun ortalama yaşam süresine sahip olduğu ve lenfatik invazyonunun bulunmadığı ifade edilmiştir. Çalışmanın sonucunda PTEN ve E-cadherinin tümör baskılayıcı etkisi olduğu belirlenmiştir.

### 2.6.11. Karsinoembriyonik Antijen (CEA), Karbonhidrat Antijen 15.3 (CA15.3) ve Laktat Dehidrojenaz (LDH)

Kanserin varlığı ile ilişkilendirilen antijenler, 30 yılı aşkın bir süredir klinik uygulamalarda kapsamlı bir şekilde araştırılmakta ve kullanılmaktadır. Tümör belirteçleri, normal hücrel metabolizma ürünleri olmakla birlikte çoğunlukla malignite oluşumu esnasında üretimleri artmaktadır. Bu belirteçler tümör dokusunda ve kanda belirlenebilmektedir. Belirteçler esas olarak tümör tarafından üretilmekle

birlikte ikincil olarak da tümörün varlığına yanıt olarak diğer vücut sıvılarında tespit edilebilmektedir. Meme kanserinde en yaygın olarak kullanılan serum belirteçleri karsinoembriyonik antijeni (CEA) ve karbonhidrat antijeni 15.3 (CA 15.3)'dir. İnsan hekimliğinde bu belirteçler, meme kanserli kadınların prognozunun değerlendirilmesi ve tedavinin izlenmesine yardımcı olarak kullanılmaktadır (Baykal & Turna, 2021).

CEA, gastrointestinal mukozanın normal hücreleri tarafından üretilen ve esas olarak kolon, rektum, meme ve akciğer adenokarsinomlarında aşırı eksprese edilen bir glikoproteindir ve hücreler arası adezyonda görev alır. Metastatik meme kanserli kadınlarda serum CEA'daki değişiklikler ile tedaviye yanıt arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır (Almeida ve ark., 2007; Souza ve ark., 2002). CA15.3, hücre yapışmasına neden olan MUC1 geni tarafından kodlanan yüksek moleküler ağırlıklı bir müsin glikoprotein'dir (Souza ve ark.,2002). Bilinen müsinler arasında MUC1, hücre proliferasyonu, apoptoz, adezyon ve invazyon dahil birçok hücresel özelliğin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Tümörler oluşurken hücrenin yüzeyi bozulur ve polarizasyonu kaybolur. Büyüyen tümörün neden olduğu normal doku yapısının bozulması ile birlikte, immünoassaylar aracılığıyla ölçülebilen MUC1 müsininin dolaşıma girer (Cheung ve ark., 2000). Bu belirteçlerin insan meme neoplazmalarının tedavi cevaplarının izlenmesi için spesifik olduğu gösterilmiştir (Marchesi, Manuali, & Pacifico, 2010). Kanser hücresinin hızlı proliferasyonu ve metabolik taleplerinin artması, anaerobik hücresel metabolizmada önemli bir konuma sahip olan piruvatın laktata geri dönüşümünden sorumlu bir enzim olan Laktat Dehidrojenaz (LDH) düzeyinde bir artışa yol açar. Tümör içi hipoksi ve asitlik, LDH'nin artan aktivitesi ile bağlantılıdır. Tümör davranışını belirleyebilecek belirteçlerin tanımlanması özellikle meme kanseri için önemlidir ve bu belirteçlerdeki artış hastalığın ilerlemesi şeklinde yorumlanabilmektedir (Koukourakis ve ark.,2003). Bu tür belirteçlerin, KMT'lerin tanısı ve tedavisi için kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla yapılan bir çalışmada sağlıklı dişi köpeklerin CEA, CA15.3 ve LDH'nin serum konsantrasyonları, lenf nodu metastazı olan ve olmayan meme kanseri tanısı alan dişi köpeklerin serum konsantrasyonları ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; CA15.3 ve LDH'nin yüksek serum konsantrasyonları regional ve uzak metastazın varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Lenf

nodu metastazı olan hayvanlar metastazı olmayan hayvanlarla karşılaştırıldığında serum CA15.3 konsantrasyonu anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. CEA seviyesinin değerlendirilmesi yapıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Campos ve ark.,2012).

## 2.7. Köpek Meme Tümörlerinin Tedavisi

Köpek meme tümörlerinde ilk tedavi seçeneği hemen daima operasyondur. Köpek meme tümörlerinde operasyonun haricinde tedavi açısından belirlenmiş kesinleşmiş bir prosedür olmasa da lokal ileri evre hastalığı olan metastazik ve histopatolojik olarak agresif KMT'si olan köpeklere; radyoterapi, anti-Cox-2 tedavisi, kemoterapi, anti-anjiyojenik tedavi, desmopresin, hormonal tedavi gibi adjuvan tedaviler uygulanmaktadır ((Fossum & Hedlund 1997; Morris, Dobson, & Bostock, 1993; Sleenx ve ark., 2011; Sorenmo, 2003).

### 2.7.1. Operasyon

Operasyon, köpeklerin inflamatuvar olmayan ve metastaz yapmamış meme tümörlerinde ilk tedavi seçeneğidir (Sorenmo, 2011). Cerrahi eksizyon, kitlenin sınırları düzgün olduğu ve tümörde metastaz olmadığı durumlarda küratif olabilmektedir. Aynı zamanda histopatolojik tanıya da imkân vermektedir (Fossum & Hedlund 1997). Köpeklerde yapılan cerrahi eksizyon en basit teknikle tümörün sağlam histolojik sınırlara ulaşacak şekilde çıkarılmasını amaçlamaktadır. Operasyonun süresi; primer tümörün büyüklüğüne, yerleşimine, altındaki dokulara fiksasyon durumuna, seçilen tekniğe göre değişkenlik göstermektedir. Her operasyon hastaya özel olarak planlanmaktadır. Operasyon seçenekleri lumpektomi ya da nodulektomi, basit mastektomi, regional mastektomi, unilateral ya da bilateral mastektomi şeklinde olmaktadır. Lumpektomi veya nodulektomi, iyi huylu, çapı 0,5-1 cm'den küçük, sınırları belirgin, alttaki dokulara fikse olmamış tümörlerin operasyonla çıkarılmasıdır. Maligniteden şüphelenilen durumlarda daha büyük eliptik kesiler yapılarak tümör çıkarılır, kanama kontrolü sonrasında deri basit ayrı dikişler ile kapatılır. Basit mastektomi tek bir meme lobunun çıkarılması işlemi olarak tanımlanmaktadır. Regional mastektomi ise büyük meme tümörlerinde ya da

birden fazla meme lobunda tümörlerin olduğu köpeklerde tercih edilen bir operasyon yöntemidir. Regional mastektomide venöz ve lenfatik drenajın ortak olduğu meme lopları (T1-T2-A1 ve A2-İ) ipsilateral lenf nodları ile birlikte eksize edilmektedir. Muhtemel metastazları önlemek amacıyla lenfografi ile SLN'lerin tümör ile ilişkisi belirlenerek operasyonun yöntemi hakkında karar verilmesi daha doğru bir yaklaşımdır. Unilateral mastektomide ipsilateral meme lopları birlikte çıkarılmaktadır. Her iki meme zincirinde de birden fazla tümör bulunduğu unilateral mastektomi 4-6 hafta aralıklarla uygulanabilmekle birlikte derisi esnek ve düz göğüs yapısına sahip köpeklerde bilateral mastektomi de yapılabilmektedir (Papazoglou, Basdani, & Karayannopoulou, 2014; Sorenmo 2011). Operasyon esnasında en büyük tehlike malign KMT'li hastaların %50' sinde operasyon sonrasında hastanın ölümüne yol açan mikrometastazların oluşmasıdır (Misdorp, 2002). Yapılan bir çalışmada 143 KMT'li köpeğe farklı operasyon teknikleri uygulanmış ve sonrasında bu köpekler 738,5 gün boyunca takip edilmiştir. Operasyon tekniği seçilirken tümörlerin boyutu, sayısı, lenf drenajı ve tümörün deriye veya kasa penetrasyonu göz önüne alınmıştır. Opere edilen köpeklerin %84,6'sı birden fazla tümöre sahipken bu köpeklerin %52,5' inde iki meme zincirinde de tümör bulunduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada köpek meme tümörlerinde seçilen operasyon tekniklerinin ortalama yaşam süresini ve hastaliksız yaşam süresini değiştirmedigi ifade edilmiştir (Horta, Lavallo, & Cunha, 2014). Yapılan operasyon teknikleri, endikasyonları ve kontrendikasyonları Tablo 3'te sunulmaktadır.

### 2.7.2. Kemoterapi

Kemoterapi (KT), normal sağlıklı hücrelere zarar vermeden hücrenin biyokimyasal sürecini değiştirerek ya da dolaylı olarak hücrenin üremesini engelleyerek tümör gelişimini baskılamak ya da belirtilerini kontrol etmek için yapılan ilaç tedavisidir. Kemoterapi, tümör hücrelerinin bölünme yeteneklerini engelleyerek ve tümör hücrelerini apoptoza zorlayarak tümörlerin ilerlemelerini durdurur. Vücudun normal biyolojik işleyişinde, fazladan üretilen hücreler veya hasarlı hücreler parçalanmakta ve vücut hücreleri yenilenmektedir. Buna karşılık tümör hücreleri apoptoz mekanizması tarafından kontrol edilemediğinden, artan

bölünme kapasitesine ve ölümsüzlük yeteneğine sahip olurlar. Kemoterapotik ilaçlar, tümör hücrelerinin büyümesini durdurmak veya ölmelerini sağlamak için birtakım değişiklikler meydana getirir (De Vita, & Chu, 2008).

Tablo 3- Köpek meme tümörlerinde operasyon teknikleri (Sleeckx ve ark., 2011)

Operasyon tipi	Tanım	Endikasyonlar	Kontraendikasyonlar
<b>Lumpektomi</b> <b>Nodülektomi</b>	✓ Küçük ( $\leq 5$ mm) ve invaziv olmayan meme tümörlerinin etrafındaki 1cm normal meme dokusu ile birlikte çıkarılması (lokal eksizyon)	Meme bezindeki küçük, hareketli nodüller	Birden fazla lezyonun gözlendiği köpek meme tümörleri ve malignite belirtilerine sahip köpek meme tümörleri
<b>Regional Mastektomi</b>	Venöz ve lenfatik drenajın ortak olduğu meme bezlerinin ipsilateral lenf nodları ile birlikte rezeksiyonu	-Torasik 1-2 meme loblarında tümör gözlendiğinde torasik ve - abdominal 1 meme loblarının rezeksiyonu -Abdominal 2, inguinal meme loblarında tümör gözlendiğinde; abdominal ve inguinal meme loblarının rezeksiyonu -Bitişik meme bezlerinde tümör gözlendiğinde -Torakal 1 ve torakal 2 ya da abdominal 2 ve inguinal meme bezleri arasındaki tümörlerde	
<b>Unilateral Mastektomi</b>	İpsilateral meme bezlerinin birlikte rezeksiyonu	-İpsilateral meme zincirinde birden fazla kitle gözlenmesi -Abdominal 1 meme lobunda tümör gözlenmesi	
<b>Bilateral Mastektomi</b>	Tüm meme bezlerinin rezeksiyonu	Her iki meme zincirinde de birden fazla kitle gözlenmesi	-Operasyon hattında oluşacak gerginlik nedeniyle önerilmez. -Yaklaşık birkaç hafta ara ile aşamalı unilateral mastektomiler tercih edilir.

KT'nin asıl amacı kanser hücrelerini kemoterapötik ajanlar kullanarak öldürmektir. Sitotoksik anti-neoplastik ajanlar bu amaçla kullanılırlar. KT uygulamaları esnasında verilen ilaçlar alkilleyici ajanlar, kortikosteroidler, anti metabolitler, anti tümör antibiyotikler, mitotik inhibitörler ve topoizomeraz inhibitörleri olarak sıralanabilmektedir. Alkilleyici ajanlar, DNA'nın transkripsiyonunu engelleyerek protein üretimini baskılamaktadır. Bu ajanlar hücreye girdiğinde DNA üzerindeki alkil grupları hidrojen atomları ile yer değiştirir ve anti karsinojen bir etki oluşur. Bu ajanlar birçok kanser türünün tedavisinde başarıyla kullanılmakta olup alkil sülfonatlar, nitrozürelere, traizenler, nitrojen hardalları, etilenamin ve metilenamin olmak üzere 6 alt gruba ayrılırlar. Anti metabolitler; insan vücudunda sinyal iletimi, enzimlerin uyarılması veya engellenmesinden sorumlu küçük moleküllerin baskılanmasını sağlayan özel kimyasal maddelerdir. Hücrenin sentez (S) fazı süresince apoptozu tetikleyebilirler. Anti-metabolitlerin alt grupları pürin ve pirimidin analogları, nükleozid analogları, nükleotid analogları ve antifolatlar olarak sıralanabilir. Gemsitabin, Fludarabin, Merotraksat gibi anti-metabolitler çeşitli kanserlerin tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Antitümör antibiyotikleri, kanserli hücrelerin DNA/RNA sentezini baskılayarak büyümesini ve bölünmesini yavaşlatan kimyasal ilaçlardır. Mikrotübüller hücrenin bölünmesinden ve şeklinin oluşmasından sorumlu özel proteinlerdir. Bu proteinlere bağlanarak mikrotübül oluşmasını engelleyen ve böylece hücrenin mitoz fazına müdahale eden ajanlara mitotik inhibitörler adı verilmektedir. Mikrotübüller düzgün oluşmadığında hücreler de olması gerektiği gibi bölünemeyecek, yeni oluşan kromozomlar kardeş hücrelerin zıt kutuplarına çekilemeyecek ve hücre daha oluşmasında hasar görecektir. Mikrotübül ajanlara örnek verilecek olunursa Dosestaksel, Paklitaksel, Vinblastin yaygın olarak kullanılan bu gruba ait başarılı kemoteropetiklerdir. DNA'nın transkripsiyonunun doğru şekilde yapılabilmesi için topoizomeraz adlı moleküller tarafından katlanmış ipliklerinin açılması ve düz hale getirilmesi gerekmektedir. Topoizomeraz inhibitörleri, bu özel molekülleri inhibe ederek DNA'nın transkripsiyonunu engellemektedir. DNA'nın çift ipliğinde meydana gelen geri dönüşümsüz bir kırık, hücrenin apoptoz sürecine girmesine neden olmaktadır. İrinotekan ve Topotekan topoizomeraz I'ı inhibe ederken, Teniposid ve Etoposid gibi ilaçlar topoizomeraz II'nin işlevini bozmada başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Kemoteropetik ilaçlar sıklıkla oral, intratrakeal, intrakaviter ve intravenöz şekillerde uygulanmakla beraber intramusküler veya intraperitoneal yollarla da uygulanabilmektedir (Baykara, 2016; Gustafson & Page, 2013).

İnsanlarda meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve en fazla ölüme neden olan kanser türüdür (Harbeck, & Gnant, 2017). İnsan meme kanserlerinin tedavisinde multidisipliner bir



yaklaşım gerekmektedir. Hastanın klinik evresi, tümörün histopatolojik özellikleri, prediktif ve prognostik faktörlere bağlı olarak lokal veya sistemik tedaviye karar verilmektedir. Sistemik tedavide kemoterapötikler öne çıkmaktadır (Aydiner & Topuz, 2007). Kemoterapi, operasyon sonrası adjuvant olarak uygulanabildiği gibi radyoterapi ile benzer şekilde cerrahi girişim öncesinde tümörün boyutunu küçültmek üzere neoadjuvant tedavi şeklinde de kullanılabilir (Mian, Tinelli, & DE March, 2014). Meme kanseri tedavisinde kitle boyutunun küçültülmesi ve meme koruyucu cerrahiye olanak sağlaması nedeni ile neoadjuvant kemoterapinin (NAK) kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Neoadjuvant kemoterapinin operasyon öncesi tümörün evresinin ve lenf nodülü metastazının geriletilmesi, tedaviye tam cevap alınan olgularda mükemmele yakın sonuçların alınması, muhtemel postoperatif mikrometastazların gelişmesine engel olunması, tümörün büyüklüğünü azaltarak operasyona uygun hale getirilmesi ve uygulanan kemoterapinin klinik sonuçlarını gözlemlenebilmesi gibi avantajları bulunmaktadır (Gustafson & Page 2013, Mieog, van der Hage, & van de Velde, 2007; Özmen, 2011). Kadın meme kanserlerinde neoadjuvant kemoterapide birçok ilaç kullanılmaktadır. Neoadjuvant antrasiklin içeren rejimlerle taksanların kombine edilmesi sonucunda tam patolojik yanıtta ve hastalısız yaşam süresinde diğer kemoterapi rejimleri ile karşılaştırıldığında artış gözlemlendiği bildirilmiştir (Gogas & Fountzilas, 2003). Kadın meme kanserlerinde antrasiklin ve paklitaksel'den oluşan standart neoadjuvant kemoterapi protokollerine hormon negatif ve her-2 pozitif olan olgularda aynı zamanda anti-her2 ajanların tedaviye ilave edilmesi ile de patolojik yanıt oranları arttırılmıştır (Pernaut, Lopez, & Ciruelos, 2018).

Günümüzde veteriner hekimlikte kanserlerin tedavisinde sayılı kemoterapötik ajan kullanılmaktadır. Bugüne kadar köpeklerde tümör tedavisinde çeşitli kemoterapötik ajanlar kullanılmıştır. Kemoterapi inflamatuvar meme karsinomlu (IMC) köpeklerde veya ileri metastatik hastalığı olan köpeklerde operasyon sonrası adjuvan tedavi olarak tavsiye edilmektedir (Sorenmo, 2003).

Ogilvie, Reynolds, & Richardson (1989), histolojik olarak malignant olduğu doğrulanmış içerisinde meme tümörlü köpeklerin de olduğu farklı tümörlere sahip 185 köpek üzerinde antitümör antibiyotiği olan doksorubisinin tedavideki etkinliğini belirlemeye çalışmışlardır. Olguların %84'üne doksorubisin 30 mg/m<sup>2</sup> hesabıyla, iv, 21 gün arayla 2 kez uygulanmıştır. Uygulama yapılan köpeklerin %41'inde parsiyel veya tam küçülme tespit edilmiştir. Meme karsinomuna sahip 8 köpeğin ise sadece 2'sinde parsiyel veya tam küçülme gözlenmiştir. Karayannopoulou, Kaldrymidou, & Constantinidis (2001)' de yaptıkları bir çalışmada 3.safhaya sahip 16 malign meme tümörlü köpekte operasyon ve operasyona ilave adjuvant

kemoterapi uygulamasını karşılaştırmışlardır. Kemoterapide, 5-fluorouracil ( $150 \text{ mg/m}^2$ ) ve siklofosfamid ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) kombinasyonu intravenöz olarak haftada bir 4 hafta boyunca uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, adjuvant kemoterapi alan köpekler sadece operasyon yapan grupla karşılaştırıldığında hastaliksız yaşam ve ortalama yaşam sürelerine kemoterapi rejiminin pozitif etkisi olduğu ifade edilmiştir.

Simon, Schoenrock, & Baumgärtner (2006)'da yaptığı başka bir çalışmada 31 meme tümörlü köpeğin 19'una sadece operasyon uygulanmış 12'sine ise operasyon sonrası adjuvant olarak doksorubisin ya da dosetaksel uygulanmıştır. Operasyona ek olarak kemoterapi ile tedavi edilen köpeklerde daha uzun dönem lokal kontrolün sağlandığı ifade edilmiş olmasına rağmen metastaz süresi ve ortalama yaşam süreleri arasında gruplar arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. Dosetaksel ile tedavi edilen köpeklerde hafif derecede alerjik deri reaksiyonlarının şekillendiği belirtilmiştir. Dördüncü ve 5. safha meme tümörüne sahip köpekler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada sadece operasyonla tedavi edilen köpekler ile operasyon sonrası adjuvant olarak haftalık gemitabisin ile en az 4 siklus tedavi edilen köpekler karşılaştırılmıştır. Çalışmada meme tümörlü köpeklere gemitabin uygulandığında hastalığın lokal tekrarlama, metastaz ve ortalama yaşam süresi üzerine etkisi araştırılmıştır. Gemitabin intravenöz olarak  $800 \text{ mg/m}^2$  dozunda uygulanmıştır. Ortalama yaşam süresini etkileyen; köpeğin yaşı overiyohisterekтоми geçirip/ geçirmemesi, kilosu, klinik safhası, tümörün histolojik safhası, köpek kemoterapi aldı ise kaç doz tedavi gördüğü gibi tüm faktörler incelenmiştir. Sonuç olarak; hastaliksız yaşam ve ortalama yaşam süreleri ile metastaz zamanı için sadece operasyon yapılan grupla karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. Gemitabinin  $800 \text{ mg/m}^2$  dozunda iyi tolere edildiği, hiçbir köpekte gastrointestinal ve hematolojik toksisite belirtileri gözlenmediği belirtilmiştir. Uygulanan dozun güvenilir olmasına rağmen agresif köpek meme tümörlerinde operasyon sonrası gemitabinin kullanımı tavsiye edilmemiştir (Marconato, Lorenzo, & Abramo, 2008).

Cisplatin meme tümörlü 7 köpekte ilacın farmakokinetik profilini, tolere edilebilirliğini ve etkinliğini incelemek üzere üç farklı dozda uygulanmıştır. Her doz uygulamasında cisplatin, 7 gün boyunca her gün deri altından uygulanmış ve 7 günlük bir dinlenme periyodunun ardından bu uygulamaya doz artışı yapılarak devam edilmiştir. Cisplatin'in maksimum tolere edilebilen dozu  $0,46 \text{ mg/kg}$ ' in üzerinde bulunmuştur. Bazı hedef tümörlerde geçici olarak tümör boyutunda küçülme gözlenmesine rağmen toplam tümör yükünde azalma gözlenmemiştir (Kristiansen ve ark. 2017). Gültiken ve ark., 2015'te yaptıkları bir diğer çalışmada adenokarsinom tanısı konmuş meme tümörüne sahip 13 köpek üzerinde *Tarantula cubensis* özütü (TCE)'nün etkisini araştırmışlardır. *Tarantula cubensis* haftada bir kez 3 hafta

süreyle her köpeğe 3 ml deri altı uygulanmıştır. Son enjeksiyondan 7-10 gün sonrasında tüm köpeklerle mastektomi operasyonu yapılmıştır. Enjeksiyonlar öncesi ve operasyon sonrası alınan tümör dokuları immunohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. B-hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) ve Ki-67 ekspresyonunun tedavi sonrası meme dokularında enjeksiyonlar öncesine kıyasla daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası meme dokuları arasında fibroblast büyüme faktörü veya vasküler endotelyal büyüme faktörü ekspresyonunda önemli farklılıklar gözlenmemiştir. Apoptotik indeksin tedavi öncesi düşük olduğu ve tedavi sırasında arttığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, TCE'nin apoptozu indükleyerek köpeklerde meme adenokarsinomunun lokal büyümesini kontrol etmede etkili olabileceği ifade edilmiştir.

Retrospektif bir çalışmada 94 meme tümörlü köpekten 58 'ine sadece operasyon 36'sına da operasyon sonrası adjuvan olarak doksorubisin-karboplatin, mitoksantron-karboplatin, doksorubisin ve karboplatin kemoterapi seçeneklerinden birisi uygulanmıştır. Çalışmada ortalama yaşam sürelerini karşılaştırmak ve bununla ilişkili prognostik faktörleri tanımlamak amaçlanmıştır. Ortalama yaşam süresine etki eden prognostik faktörler olarak klinik safha, lenfatik invazyon, ülserasyon ve düzgün operasyon sınırları olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada adjuvan kemoterapi alan 4.safha lenfatik invazyonlu ileri safha meme tümörüne sahip köpeklerde ortalama yaşam süreleri bakımından kemoterapi seçenekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen operasyon sonrası mitoksantron ve karboplatin verilen düzgün operasyon sınırlarına sahip 5 köpekte ortalama yaşam süresinin diğer köpeklerden daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (Tran, Moore, & Frimberger, 2016).

Zambrano-Estrada ve ark., (2018)' de moleküler iyodun (I2) antineoplastik etkisini belirlemek için 27 meme tümörlü köpek üzerinde çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada meme tümörlü köpeklerde kemoterapi protokolü olarak doksorubisin 30 mg/m<sup>2</sup> dozunda her 3 haftada bir 20 dakika boyunca ya da her iki haftada bir aynı dozdan 60 dakika boyunca 4 siklus olarak uygulanmıştır. Her bir kemoterapi protokolündeki köpekler rastgele iki gruba bölünerek günlük olarak iyot 10 mg/kg'dan ya da plasebo olarak boyalı su ilave olarak verilmiştir. Gruptaki köpeklerde tümör cevap oranı %18 olarak saptanmıştır. Doksorubisinin yavaş verildiği grupta yan etkiler daha az gözlenirken plasebo ve iyot verilen köpekler arasında tümör cevap oranı arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Doksorubisinin hızlı verildiği grupta ise I2 takviyesi tümör epitel fraksiyonlarını azaltarak, kemorezistans ekspresyonunu ve invazyon markerlerini engelleyerek antineoplastik etkiyi artırdığı belirlenmiştir. I2 takviyesi yapılan her iki grupta da tümör lenfosit infiltrasyonu gözlenmiştir.10 aylık hayatta kalma oranlarına bakıldığında I2 verilen gruplarda %67-73 oranında hastalıksız yaşam süresi olduğu ifade edilmiştir. Çalışma sonucunda doksorubisinin yavaş verilmesi ile birlikte I2

takviyesinin, hastaliksız yaşam süresini artırdığı, tümörün invazyonunu ve doksorubisinin yan etkilerini azalttığı bildirilmiştir. Aynı zamanda tedaviye yanıt oranlarını arttırdığı da ifade edilerek etkili bir tedavi olarak önerilmiştir.

Köpek meme tümörlerinde kullanılan kemoteropatik ilaçlar ve bu ilaçların malignant meme tümörlü köpeklerde adjuvan kullanımının yaşam süreleri üzerine etkileri Tablo 4 ve Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 4. Köpek Meme Tümörlerinde Kullanılan Kemoteropatik İlaçlar (Karayannopoulo, & Lafioniatis, 2016)

Antikanser Ajanlar	İlaç Kategorisi
5-Fluorasail	Antimetabolit
Siklofosamid	Alkileyici Ajan
Gemcitabin	Antimetabolit
Doksorubisin	Antitümör Antibiyotik
Paklitaksel, Dosetaksel	Taksan
Mitoksantron	Antitümör Antibiyotik
Tamoksifen	Östrojen Antagonisti
Karboplatin, Sisplatin	Platinyum Ajan
Benzen- polikrboksilik asit kompleksi sisdiamineplatinum diklorit	Platinyum Ajan
Desmopressin	Vazopressinin sentetik derivatı
Aglepriston	Progesteron Antagonisti
Tarantula Cubensis Ekstraktı	Homeopatik İlaç
Meloksikam, Piroksikam, Derakoksib	Cox inhibitörü
Vinkristin, Vinblastin	Vinka Alkoloidi
Heksadesiklofosfakolin	Fosfolipit
4-Metilyumbeliferon	Hyaluronan sentez inhibitörü
Migrastin	Natural mikrobiyal ürün
Melatonin	Hormon
Curcumin	Bitki derivatı
Tolfenamik asit	Cox inhibitörü
Masitinib	Tyrosin Kinaz İnhibitörü
Cetuximab, Transtuzumab	Monoklonal Antikorlar

Tablo.5. Kemoteropatik İlaçların Yaşam Süreleri Üzerine Etkileri (Karayannopoulo, & Lafioniatis, 2016)

Önemli derecede etkileyenler	Zayıf derecede etkileyenler	Etkisizler
5-Fluorouracil	Doxorubicin	Gemcitabine
Cyclophosphamide	Docetaxel	
Carboplatine	Mitoxantron	
Desmopressin (DDAVP)a		
COX inhibitörleri (NSAID)		

### 2.7.3. Cox İnhibitörlerinin Kullanımı

Siklooksijenaz prostaglandin sentezine araşidonik asit aşamasında katılan bir enzimdir. Yapılan çalışmalarda Cox enziminin malignant tümörlerde normal meme dokusuna göre daha fazla arttığı belirlenmiştir. Enzimin tespitinden sonra Cox inhibitörlerinin meme tümörlerinde kullanımı düşünülmüştür (Kivrak, & Aydın, 2017). Sağlıklı meme bezinde benign ve malign meme tümörlerinde Cox-2 ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı meme bezlerinde Cox-2 ekspresyonuna rastlanmazken, benign tümörlerin %24'ünde, malign tümörlerin ise %56'sında Cox-2 ekspresyonunun gözleendiği ifade edilmiştir. Sonuç olarak, köpek meme tümörlerinde Cox-2'nin önemli miktarda bulunduğu ve köpek meme tümörogenezisinde önemli bir role sahip olduğu gözlenmiş ve köpek meme tümörlerinde anti-Cox-2 tedavisi tavsiye edilmiştir (Dore, 2003).

İnflamatuvar meme karsinomları (İMC) köpeklerde nadir olarak görülmekle birlikte agresif ve yüksek oranda metastaz yapma yeteneğine sahiptirler. Yapılan retrospektif bir çalışmada İMC'li köpeklerin tedavisinde kemoterapi ile piroxicam uygulanan köpeklerin klinik sonuçları karşılaştırılmıştır. Bütün meme tümörlerinde Cox-2 ekspresyonu gözlenmiştir. Kemoterapi yapılan 2 köpeğe 1. gün doksorubisin 30 mg/m<sup>2</sup> dozunda intravenöz olarak ve 4. gün siklofosfamid 200 mg/m<sup>2</sup> dozunda peros uygulanmıştır. Uygulamanın 6 ve 7. günlerinde klinik olarak her iki köpekte letarji, solgun muköz membran, melena gözlenirken bir köpekte bu bulgulara ilave olarak hematemezis, abdominal hemorajik efüzyon ve inguinal hematom oluşmuştur. Her iki köpekde muayene gününde ölmüştür. Kemoterapi yapılan 3. köpeğe de doksorubisin ve siklofosfamid kemoterapilerine ilave olarak 20 mg/m<sup>2</sup> dozundan prednizolon günlük olarak peros ve 11. günde 150 mg/m<sup>2</sup> dozundan 5-fluorosil intravenöz uygulanmıştır. Bu köpek de 30. günde sahibi tarafından ölü bulunmuştur. 7 köpekten oluşan 2.gruptaki köpeklere ise günlük olarak 0,3 mg/ kg dozundan sadece piroksikam verilmiştir. Bu köpeklerde bölgesel eritemin, ödemin ve ağrının azaldığı; köpeklerin aktivite seviyesinin ve iştahlarının arttığı ifade edilmiştir. Progresyonsuz yaşam süresi piroksikam tedavisine başlanılıp klinik iyileşmelerin gözlenmesinden hastalığın ilerlemesinin kaydedilmesine kadar olan süre olarak tanımlanmıştır. Bu köpekler aylık olarak kontrol edilmişlerdir. Klinik iyileşmenin gözleendiği 7 köpekte progresyonsuz süre 120 – 210 gün aralığında belirlenmiştir. Hastalığın klinik belirtilerinin gözleendiği 7 hayvanda da belirtilerin gözlenmesinden sonra 1 ay içerisinde ötenazi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, İMC'li köpeklerde doksorubisin içeren kemoterapilerle karşılaştırıldığında piroxicam tedavisinin ortalama yaşam süresini daha

çok arttırdığı ve tedavide etkili olan tek ajan olduğu ifade edilmiştir (de M. Souza, Toledo-Piza, & Amorin, 2010). Siklooksijenaz-2 enzimi karsinogenezisin birçok aşamasında yer almakta ve bu enzimin yüksek ekspresyonları, malignansi ve tümörün anjiyogenenizi ile ilişkilendirilmektedir. Arenas, Peña, Granados-Soler, & Pérez-Alenza (2016)'da yaptıkları bir çalışmada, yüksek dereceli malignant meme tümörlü köpeklerde uygulanan adjuvant kemoterapi ile cox-2 inhibitörlerinin hastalıksız ve ortalama yaşam sürelerine etkisini araştırmışlardır. 28 malignant meme tümörlü köpek üzerinde yaptıkları çalışmalarında tüm köpeklere operasyon yapılmış, operasyon sonrasında köpekler 3 gruba ayrılıp 1. Gruptaki 8 köpeğe mitoksantron ile adjuvant kemoterapi 2. Gruptaki 7 köpeğe cox-2 inhibitörü olarak firocoxib, 3.gruptaki 13 köpeğe de hiçbir tedavi uygulanmayarak kontrol olarak ayrılmıştır. Mitoksantron üç haftada bir kez 5,5 mg/m<sup>2</sup> dozunda 5 kez, firocoxib 5 mg/kg dozundan 24 ay boyunca her gün uygulanmıştır. Tüm köpekler ölene kadar takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda firocoxib veya mitoksantron'dan birisi ile yapılan adjuvan tedavi sonrası köpeklerde hastalıksız yaşam süresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek bulunmuştur. Firocoxib ile tedavi edilen köpeklerde ortalama yaşam süresi ve hastalıksız yaşam süresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek bulunmuştur. Mitoksantron tedavisi ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama yaşam süresi ve hastalıksız yaşam süresi açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır. Sonuç olarak yüksek dereceli malignant köpek meme tümörlerinde firocoxib ile yapılan adjuvan tedavi tavsiye edilmiştir.

#### 2.7.4. Hormon Tedavisi

Köpek meme tümörlerinde hormon reseptörlerinin araştırılmasına 1990'ların sonunda başlanmıştır. Bu çalışmalar; bu reseptörlerin klinik-patolojik ilişkilerine ve daha az olarak ta prognostik değerlerine odaklanarak yürütülmüştür. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin seviyeleri malignant KMT'lerde azaldığı ifade edilmiştir (Pena ve ark.,2014). Meme tümörlü köpeklerin tedavisinde Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri, antiöstrojenler ve antigestagenler araştırılmıştır. Overiyohisterektomi operasyonu yapılmamış KMT'li 18 köpekten oluşan bir grupta yapılan çalışmada, köpeklerin yarısı 12 ay boyunca her 21 günde bir 60 µg/kg depo Goserelin ile tedavi edilirken, diğer yarısı da herhangi bir tedavi uygulanmayarak kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Goserelin (Sentetik GNRH) ile tedavi edilen köpeklerde, dolaşımdaki östradiol ve progesteron seviyelerinin anöstrus düzeylerine düştüğü ve KMT'lerin boyutlarının azaldığı gözlenmiştir. 2 yıl sonra sağkalım oranının %88 olduğu tespit edilmiştir. Tedavi süresince hiçbir yan etki ile karşılaşılmamıştır. Goserelinin,

KMT'lerin tedavisinde uzun vadede etkileri olan yararlı bir ilaç olabileceği düşünülmüştür (Marti & Fernandez, 2010; Sleecx ve ark.2011). Tamoksifen, ER'lere bağlanabilen steroidal olmayan, anti-östrojenik bir ilaçtır (Romagnoli ,2005; Yamashita ve ark., 2006). 0.4-0,8 mg/kg/gün hesabıyla oral olarak 4-8 hafta süreyle kullanılması tavsiye edilmektedir. Tamoksifen aynı zamanda östrojen benzeri yan etkilere sahiptir. Bu yan etkiler kısırlaştırılmamış dişilerde ovaryum hastalıklarına ve pyometraya, idrar tutamamaya ve vulvanın büyüklüğünde artış ve alopesiyi içeren bazı östrojenik bulgular gibi yan etkilere sebep olabilir (Marti & Fernandez, 2010). Doksan üç meme tümörlü köpek ile yapılmış bir çalışmada, 23 köpeğe meme tümörü operasyonu ile birlikte overiyohistektomi operasyonu uygulanmış ve bu köpeklere postoperatif dönemde tamoksifen verilmiştir. Tamoksifen kullanan köpeklerin 18'inde şiddetli östrojenik etkiler (vulva şişmesi, vulvar akıntısı, davranış değişiklikleri) gözleendiğinden hayvan sahiplerinin isteği doğrultusunda tedavi sonlandırılmıştır. Geriye kalan hayvanların sayısı az olduğu için prognoz açısından herhangi bir değerlendirme yapılamamıştır (Morris, Dobson, & Bostock, 1993).

PR-pozitif KMT'lerde antiprogesterinlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (Romagnoli, 2017). Aglepriston KMT'lerde operasyondan bir hafta önce tek doz 20 mg/kg, sc. veya operasyondan önce 1.2.7. ve 8. günlerde 10 mg/kg, sc. dozundan kullanılabilir. Aglepriston meme bezi tümörlerinde progesteron reseptörlerini engelleyerek progesteronun bağlanmasını önler. Yapılan aglepriston uygulamalarının bazı yazarlara göre tümörün boyutunu bazı yazarlara göre de progesteron reseptörleri ve Ki-67 ekspresyonunu azalttığı ifade edilmiştir (Marti & Fernandez, 2010). Aglepristonun köpek meme karsinomlarında proliferasyon ve apoptoz üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada 27 adet overiyohistektomi operasyonu geçirmemiş ve meme tümörüne sahip dişi köpeğin 22'sine 20 mg/kg dozundan aglepriston 1. ve 8. günlerde uygulanmıştır. Kontrol grubu olarak bırakılan 5 köpeğe de aynı günlerde plasebo verilmiştir. Tüm köpeklerden 1. uygulama öncesi ve 15. günde tümör örnekleri alınmıştır. Çalışmada tümör dokularının PR ekspresyonu, proliferasyon ve apoptotik indeksleri belirlenmiştir. Sonuç olarak; PR pozitif tümörlerin aglepriston ile tedavi sonrasında proliferasyon indeksinin önemli ölçüde azaldığı belirlenmiş ve neoadjuvant aglepriston tedavisinin köpeklerde meme karsinomu hücrelerinin proliferasyonu üzerine inhibe edici etkisi olduğu ifade edilmiştir (Guil-Luna, Sánchez-Céspedes, & Millán, 2011). Guil-Luna, Millán, & De Andres, (2017)'nin aynı konuda yaptıkları başka bir çalışmada meme tümörlü köpeklerde aglepriston tedavisinin hastalıksız yaşam ve ortalama yaşam sürelerine etkisini araştırmışlardır. Elli meme tümörlü köpekten 34 köpek aglepriston ile

tedavi edilirken 16 köpeğe plasebo uygulanmıştır. Tüm köpeklerden 1. ve 15. günlerde tümör dokuları alınıp immunohistokimyasal olarak değerlendirme yapılmıştır. Ortalama yaşam ve hastaliksız yaşam süreleri operasyon sonrası her 4-6 ayda bir kontrol edilerek 1 yıl süreyle takip edilmiştir. Aglepriston tedavisinin, 3 cm'den küçük boyutlu PR pozitif tümörlü, kompleks ve karışık tümörlü, I ve II. histolojik dereceye sahip proliferasyon indeksi %10 ve aşağısında olan tümörlü köpeklerin hastaliksız yaşam sürelerini artırdığı ifade edilmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada da bening meme tümörlerine sahip köpeklere operasyon öncesi yapılan aglepriston tedavisinin tümör boyutlarında yaptığı değişiklik araştırılmıştır. Tüm meme tümörlerinden tedavi öncesinde ince iğne biyopsisi ile numune alınıp alınan numuneler histopatolojik olarak incelenmiştir. Bening meme tümörüne sahip 21 köpeğe 24 saat arayla 10 mg/kg dozundan aglepriston 2 kez deri altı olarak uygulanmıştır. Tümör boyutları tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda tedavi sonrasında bening meme tümörlerinde boyut olarak küçülme tespit edilmiştir (Pieczevska, Glińska-Suchocka, & Nizański, 2021).

#### 2.7.5. Desmopresin Uygulaması

Son yıllarda, desmopressin (DDAVP olarak da bilinen 1-deamino 8-D-arginin vazopressin) KMT'li köpeklerde lenf noduna ve akciğer metastazlarına engel olmak amacıyla perioperatif olarak kullanılmıştır. Desmopressin, diyabetes insipidus ve von Willebrand hastalığı olan insanlarda ve köpeklerde kullanılan hemostatik özelliklere sahip antidiüretik hormonun sentetik bir türevidir (Sleeckx ve ark 2011).

Desmopressin (DDAVP), cerrahi işlem esnasında kanama bozukluğu olan hastalarda başarılı bir şekilde kullanılan hemostatik özelliklere sahip bir vazopressin peptid analogudur. Son zamanlarda yayınlanan deneysel ve klinik veriler perioperatif DDAVP'nin uygulanmasının, meme tümörü hücrelerinin yayılmasını engellediğini ve apoptozu indüklediğini göstermiştir. Perioperatif uygulanan DDAVP'nin etkisini ve lokal ileri meme tümörüne sahip köpeklerde tümörün histolojik sınıfı ile olan ilişkisini belirlemek amacıyla meme karsinomlu 28 köpek üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Mastektomi operasyonu öncesi perioperatif olarak 18 köpeğe 1 µg / kg'lık intravenöz DDAVP, 10 köpeğe de plasebo olarak salin çözeltisi uygulanmıştır. Tümör malignitesi Elston ve Ellis'in metoduna göre iyi farklılaşmış (sınıf 1), orta derecede farklılaşmış (Sınıf 2) veya kötü farklılaşmış (Sınıf 3) olarak sınıflandırılmıştır. DDAVP tedavisi alan gruptaki köpekler ile kontrol grubundaki köpekler karşılaştırıldığında safha 2 ve 3 olan köpeklerde hastaliksız ve ortalama yaşam süresini önemli bir şekilde uzattığı ifade edilmiştir. Safha 1 olan tümöre sahip köpeklerde ise tedavi grupları arasında hastaliksız ve



ortalama yaşam süreleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışma sonucunda, DDAVP'nin küçük hayvanlardaki agresif tümörlerin tedavisinde cerrahi bir adjuvan olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Hermo, Turic, & Angelico, 2011). Yapılan bir başka çalışmada da meme karsinomlu köpeklerde desmopressinin etkisini belirlemek amacıyla perioperatif olarak meme tümörlü 24 köpekten 12 köpeğe desmopressin uygulanırken 12 köpeğe de plasebo uygulanmıştır. Tüm köpeklere mastektomi ve overiohisterektomi operasyonu birlikte yapılmıştır. Köpeklerin takibi, birinci yıl her 4 ayda bir daha sonraki yıllarda her 6 ayda bir tekrarlanmıştır. Desmopressin uygulanan köpekler ile plasebo grubu arasındaki primer metastaz ve ortalama yaşam süreleri arasında istatistiki bir fark gözlenmemiştir. Çalışmanın sonucunda, meme karsinomlu köpeklerde perioperatif dönemde desmopressin uygulamasının metastazı önlemediği ifade edilmiştir (Sorenmo, Durham, & Evans, 2020). Alanso, Turic, & Garona, (2021) 'de yaptığı bir çalışmada da 28 meme tümörlü overiyohisterektomi operasyonu geçirmemiş köpeğe perioperatif dönemde 1 µg/kg dozundan DDAVP enjeksiyonu uygulanmış ve bu uygulamanın ortalama yaşam süresine ve metastaz riskine etkisi araştırılmıştır. Tüm köpeklere mastektomi operasyonu ile birlikte overiyohisterektomi operasyonu da uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda; safha 2 ve safha 3 olan tümörlere sahip köpeklerde ortalama yaşam süresinin arttığı ve overiyohisterektomi operasyonunun metastaz riskini azalttığı ifade edilmiştir.

#### 2.7.6. Monoklonal Antikor Kullanımı

İnsan monoklonal antikorlar, vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEGF) karşı kullanılan yeni terapilerden birisidir (örn. Bevacizumab). Bu antikorlar, lokal ileri evre meme kanseri olan kadınlarda veya İMC'li kadınlarda anti-anjiyojenik etkiye dolayısıyla antitümöral bir etkiye sahiptir. Köpek meme tümörlerinde dahil olmak üzere çoğu solid tümör büyürken anjiyogenezi indüklemektedir. Çok sayıda yeni kan damarının, tümör hücrelerine oksijen ve besin sağladığı ve metastazı kolaylaştırdığı gözlenmiştir. Köpek meme tümörlerinde anti-anjiyojenik tedavinin kullanımı hakkında henüz bir bilgi mevcut değildir. Teorik olarak, özellikle malign KMT'lerin anti-anjiyojenik tedaviye karşı oldukça duyarlı olduğu düşünülmektedir (Sleekx ve ark. 2011).

Karşılaştırmalı onkoloji çalışmalarında köpek ve insan tümörü ile ilişkili antijenler ErbB-1 ve ErbB -2'nin biyolojik ve moleküler benzerlikleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca, insan klinik onkolojisinde oldukça önemli olan anti-ErbB-1 (cetuximab) ve anti-ErbB-2 antikorları (trastuzumab)'nın köpeklerde kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır. Köpek meme tümörlerinde 10 hastadan 3'ünde ErbB-1 ve 10 hastadan 4'ünde ErbB-2'nin aşırı ekspresyonu

gösterilmiştir. Aynı zamanda köpek ve insan molekülleri arasında ErbB-1 için %91 ve ErbB-2 için %92 amino asit benzerliği rapor edilmiştir. Sonuç olarak, insan ve köpek Erb-1 ve -2 tümör ilişkili antijenlerinin benzerlikleri, köpeklerde antikor bazlı immünoterapiyi kolaylaştırabileceği düşünülmüştür (Singer, Fazekas, & Wang, 2014).

### 2.7.7. Radyoterapi

Radyoterapi KMT'lerde henüz bir tedavi yöntemi olarak kullanılmamış olmasına rağmen tümörün tamamen uzaklaştırılamadığı, metastatik hastalığı veya IMC'si olan köpeklerde operasyon sonrası adjuvan tedavi olarak önerilebilir (MacEwen & Withrow, 1996). Radyoterapi ile köpek burun karsinomu, lenfoma ve osteosarkom gibi çeşitli tümörlerin palyatif tedavisinde umut verici sonuçlar elde edilmiş ve birkaç radyasyon protokolü oluşturulmuştur (Buchholz, Hagen, & Leo, 2009).

Sonuç olarak; insan meme kanserindeki tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında lokal ileri evre KMT'li köpeklerde tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu ve insanlarda başarılı bir şekilde uygulanan neoadjuvant kemoterapi protokollerinin veteriner hekimlikte etkin bir şekilde benimsenmediği gözlenmiştir. Lokal ileri evre köpek meme tümörlerinin tedavisinde yeni yaklaşımlar belirlenmesi ve seçeneklerin artırılması gerekmektedir. Köpek meme tümörlerinde neoadjuvant kemoterapinin güvenilirliğini ve etkinliğini gösteren literatürler oldukça sınırlıdır. Bu nedenle sunulan bu çalışmada;

birinci olarak, lokal ileri evre meme tümörlü köpeklerde antrasiklin/siklofosfamid kombinasyonu ve paklitaksel'den oluşan iki farklı neoadjuvant kemoterapi protokolünün tedavide klinik etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması,

ikinci olarak, neoadjuvant kemoterapi öncesi alınan biyopsi numunelerinde Ki67, HER-2, östrojen ve progesteron biyobelirteçlerine dayanarak KMT'lerin subtiplerinin belirlenmesi ve bu subtiplerin neoadjuvant kemoterapiye klinik cevabı tahmin etmede prognostik değerinin araştırılması,

üçüncü olarak da kemoterapi öncesi ve operasyon sonrası alınan meme dokularında neoadjuvant kemoterapinin bu biyobelirteçler üzerinde yapmış olduğu değişikliklerin immunohistakimyasal olarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine gelen 7-14 yaşlı 30 adet farklı ırk ve vücut ağırlığında lokal ileri evre meme tümörlü (T1-3 N0-1 M0) dişi köpek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen köpek ırkları Terrier (8), Cocker (5), Alman kurdu (3), Golden Retriever (3), Rottweiler (2), Doberman (2), Poodle (1), Pinscher (1), Sibiry kurdu (1), Beagle (1), Samoyed (1) ve Melez (1) olarak değişiklik gösterdi. Çalışmadaki köpeklerin 26' sını multiple meme tümörüne sahip iken 4 köpekte tek meme lobunda tümör tespit edildi. Tedavi süresince tüm köpekler yaşına ve ırkına uygun olacak şekilde ticari köpek maması ile beslendi. Köpeklerin hiçbirinin anamnezinde yalancı gebelik ve hormon kullanımı hikâyesi belirtilmedi. Tüm köpekler hala düzenli olarak östrus sikluslarını gösteriyorlardı ve son östruslarının üzerinden en az 2 ay geçmişti. Tez çalışması için Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (HADYEK) onay alındı (2018-01/03).

### **3.1. Tedavi Öncesi Değerlendirmeler**

#### **3.1.1. Genel Klinik Muayene:**

Meme tümörü şikâyeti ile gelen köpekler hakkında ayrıntılı bir anemnez (yaş, doğum sayısı, ovariohisterektomi geçirip- geçirmediği, düzenli olarak kızgınlık gösterip-göstermediği, son kızgınlık tarihi, memedeki tümörün ilk ne zaman farkedildiği, daha önce meme tümörü operasyonu geçirip geçirmediği, yalancı gebelik hikayesinin ve memedeki tümörün haricinde başka dâhili bir probleminin olup-olmadığı... gibi) alındı. Daha sonra vücut ısısının, respirasyon ve pulzasyon sayısının, kapillar geri dolum süresinin belirlenmesini, abdominal muayene, tümörün ve lenf yumrularının inspeksiyon ve palpasyonunu içeren genel klinik muayene yapıldı. Tüm köpeklere genel klinik muayene sonrası vajinoskopi ve vajinal sitolojiyi içeren jinekolojik muayene yöntemi uygulandı.

#### **3.1.2. Hemogram ve Serum Biyokimyasal:**

Bütün köpeklerden ilk muayene gününde kan alındı. Köpeklerin tam kan sayımı (CBC) yapıldı ve serum biyokimyasal değerleri ölçüldü. Kan numunelerinde White Blood Cell (WBC), Lenfosit (LYM), Monosit (MON), Nötrofil (NEU), Eosinofil (EOS), Bazofil (BAS), Red Blood Cell (RBC), Hemogloblin (HGB), Hematokrit (HCT), Mean Corpuscular Volum (MCV), Mean Corpuscular Hemogloblin (MCH), Mean Corpuscular Hemogloblin

Konsantrasyonu (MCHC) gibi hemogram değerlerinin ölçümü VetScan HM5, Veterinary Hematology Analyzer (Abaxis, USA) cihazı ile yapıldı. Kan serumlarında Albumin (ALB), Alkalen Fosfataz (ALP), Alanin aminotransferaz (ALT), Amilaz (AMY), Total Bilirubin (TBİL), Kan Üre Nitrojen (BUN), Kalsiyum (CA), Fosfor (PHOS), Kreatinin (CRE), Glikoz (GLU), Sodyum (NA), Potasyum (K), Total Protein (TP), ve Globulin (GLOB) değerleri “VETSCAN® VS2 Chemistry Analyzer” (Abaxis, USA) cihazı ile belirlendi.

### 3.1.3. Ultrasonografi ve Thoraks Radyografisi:

Tüm köpeklerde var olan meme tümörlerinin yapısını ve olası uzak metastazlarını değerlendirmek için ultrasonografi yapıldı. Ultrason muayeneleri 3-10 MHz aralığında çalışan mikrokonveks prob kullanılarak B- mod real time ultrasonografi cihazı ile (Mindray, DC-N2, China) gerçekleştirildi. Gerekli olduğu düşünülen hastalara kalp patolojisini belirlemek için rutin muayenelerine ekokardiyografik görüntüleme de ilave edildi. Neoadjuvant kemoterapi öncesinde tüm hayvanların meme tümörlerinden ultrasonografik görüntüleme eşliğinde 14 gauge tru-cut biyopsi iğnesi (Geotek, Katrakore, TÜRKİYE) ile lenf nodlarından 22 gauge iğne ile biyopsi alındı (Resim.1). Köpeklerde akciğer metastazlarının varlığını değerlendirmek için; sağ-sol, latero-lateral ve ventro-dorsal olmak üzere üç farklı pozisyonda akciğer radyografisi alındı.

Resim.1. Bir köpekte meme tümöründen yapılan tru-cut biyopsinin ve lenf nodundan yapılan ince iğne biyopsisinin görüntüsü



## 3.2. Köpek meme tümörlerinin evresinin belirlenmesi

### 3.2.1. Modifiye Sistem TNM Değerlendirmesi

Tüm köpeklerin meme tümörlerinin evrelendirilmesi modifiye TNM sistemine göre yapıldı. Modifiye TNM sisteminde; T primer tümör büyüklüğünü göstermekte olup tümörün çapına göre T<sub>1</sub>- T<sub>2</sub>- T<sub>3</sub> olarak sınıflandırıldı. N bölgesel lenf nodunu temsil etmekte olup sınıflandırılmasında sitolojik metastazın varlığı esas alınarak N<sub>0</sub>- N<sub>1</sub> olarak adlandırıldı. M uzak metastazı ifade etmekte ve uzak metastazın olup olmamasına bağlı olarak M<sub>0</sub> -M<sub>1</sub> şeklinde sınıflandırıldı. Çalışmadaki köpeklerin meme tümörlerine TNM' sınıflandırılması yapıldıktan sonra tümörlerin evresi belirlendi (Tablo 6).

Tablo 6.Köpek Meme Tümörlerinin Sınıflandırılmasında Kullanılan Modifiye TNM Sistemi (Sorenmo ve ark. 2011).

#### T-Primer Tümör

**T<sub>1</sub> maksimum <3 cm çapında**

**T<sub>2</sub> maksimum 3-5 cm çapında**

**T<sub>3</sub> maksimum >5 cm çapında**

#### N-Bölgesel Lenf nodülü

**N<sub>0</sub> histolojik veya sitolojik olarak metastaz yok**

**N<sub>1</sub> histolojik veya sitolojik olarak metastaz var**

#### M-Uzak metastazı

**M<sub>0</sub> Uzak metastazı yok**

**M<sub>1</sub> Uzak metastazı var**

<b>I</b>	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>II</b>	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>III</b>	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>IV</b>	T (T <sub>1-2,3</sub> )	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
<b>V</b>	T (T <sub>1-2,3</sub> )	N (N <sub>0-1</sub> )	M <sub>1</sub>

Modifiye sistem TNM sınıflandırmasına göre bu köpeklerin meme tümörleri II-III-IV. safha (T<sub>1-3</sub>, N<sub>0-1</sub>, M<sub>0</sub>) olarak belirlenerek çalışmaya dâhil edildi. Köpek meme tümörlerinde safha II-III-IV meme tümörleri lokal ileri evre meme tümörü olarak adlandırıldı.

### **3.2.2. Histopatolojik Değerlendirme**

Neoadjuvant kemoterapi öncesinde ve sonrasında alınan tümör doku örnekleri, %10 tamponlu formalin ile tespit edilip rutin olarak alkol ve ksilen serilerinden geçirilerek parafine gömüldü. Her numuneden 4 µm kalınlığındaki kesitler elde edildi ve kesitler hematoksilin-eozin (H&E) ile boyandı. Yapılan histopatolojik incelemelerde köpek meme tümörlerinin histopatolojik tanısında Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği sınıflandırma kriterleri esas alındı. Tüm örnekler tübül ve meme alveollerinin formasyonu, pleomorfizm, nükleer polimorfizm, mitotik indeks, nekroz, yangı, infiltrasyon, komşu dokulara invazyon ve lenf nodu metastazı yönünden incelendi.

### **3.2.3. İmmüno-histokimyasal Değerlendirme**

Neoadjuvant kemoterapi öncesinde alınan tru-cut biyopsi örneklerinde ve daha sonra operasyonla uzaklaştırılan tümörlü dokuya ait örneklerde östrojen, progesteron, HER-2 ve Ki67'yi değerlendirmek için immunohistokimyasal boyamalar yapıldı. İmmünohistokimyasal boyama için adezivli lama alınan doku kesitlerine sırasıyla deparafinizasyon, rehidrasyon, dereceli alkollerden geçirme, peroksidaz inhibisyonu, antijenlerin açığa çıkarılması için sitrat tampon çözeltisinde (50 µl/100ml) (pH:6) 100°C'de 15dk. otoklavda ısı işlem uygulaması-durulama (üç dakika, PBS çözeltisi), protein blokajı (10 dk.), primer antikor, sekonder antikor, kromojen uygulanması (DAB), zemin boyama (Harris Hematoksilin), dehidrasyon ve kapatma işlemleri yapılarak kesitler ışık mikroskopunda incelendi. KMT'lerin immünohistokimyasal sınıflandırması Dos Anjos ve ark (2019)'da tarif ettiği şekilde yapıldı. Yapılan immunohistokimyasal boyamalar boyanmanın yoğunluğuna göre; 0: negatif, 1+: zayıf, 2+: orta, 3+: şiddetli olarak değerlendirildi. Ayrıca boyanma alanı yüzde olarak hesaplandı ve sonuçta  $\Sigma = I \times R$  [ $\Sigma$ = toplam, I= intensity(yoğunluk), R= ratio (yüzdelik oran)] formülü ile skorlamalar yapıldı.

## **3.3. Tedavi**

### **3.3.1. Neoadjuvant Kemoterapi**

Histopatolojik değerlendirme sonucu malign teşhisi konan lokal ileri evre meme tümörüne sahip 30 adet köpek rastgele iki farklı neoadjuvant kemoterapi protokolünden birisine dahil edildi. Tüm köpeklerden her neoadjuvant kemoterapi öncesinde kan numuneleri alınarak hemogramları yapıldı.

Tüm köpeklere premedikasyon olarak deksametazon (Dexacure, Alivira, Ankara, Türkiye) 2 mg/kg, iv, metoklopramid (Metpamid, Zero, İstanbul, Türkiye) 0,5 mg/kg, iv, Paklitaksel grubuna ilave olarak feniramin hidrojen maleat (Avil, Sandoz, İstanbul,) 0.25mg/kg, iv olarak kemoterapiden 30 dakika öncesinde uygulandı.

I. gruba (15 köpek); Antrasiklin+Siklofosfamid (AC) kombinasyonu, doksorubisin(Adrimisin, Deva, İstanbul, Türkiye) <15 kg köpeklere 25 mg/m<sup>2</sup>; >15 kg köpeklere 30 mg/m<sup>2</sup> (10 dakika) ve siklofosfamid (Endoxan, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) 100 mg/m<sup>2</sup> (30 dakika) hesabıyla i.v yavaş enjeksiyon şeklinde 3 hafta ara ile 4 kür şeklinde kullanıldı.

II. gruba (15 köpek); paklitaksel (Ataxil, Deva, İstanbul, Türkiye), 60mg/m<sup>2</sup> i.v 1 saat boyunca yavaş enjeksiyon şeklinde haftada 1 kez 12 hafta süre ile uygulandı.

### **3.4. Tedavi Sonrası Cevabın Değerlendirilmesi**

Tedavi başlangıcında, her tedavi öncesi ve son kemoterapiden 4 hafta sonra tümör hacmi ultrason rehberliğinde ölçüldü. Klinik iyileşmeyi değerlendirmek için tam cevap, parsiyel cevap, stabil hastalık ve ilerleyen hastalık gibi parametreler kullanıldı. Bu tanımlamalar için; tek tümörlerden en büyük çap, 2 ve üzeri sayıda tümörlerin en büyük çapları toplamı değerlendirildi.

Tam cevap; tüm lezyonların kaybolması, patolojik lenf nodunun kısa ekseninin 10 mm'den küçük olması,

Parsiyel cevap; hedef lezyonun çaplarında en az %30 azalma olması,

Stabil hastalık; hedef lezyonun çaplarının toplamında %30 dan daha az küçülme ya da %20 den daha az büyüme olması,

İlerleyen hastalık; bir veya daha fazla yeni lezyonun oluşması ya da çapların toplamında %20 veya daha fazla artış olması şeklinde tanımlanmıştır (Nguyen ve ark., 2013).

### **3.5. Meme Tümörü Operasyonu**

Neoadjuvant tedavilerin bitiminden 4 hafta sonra hemogram normal değerlere geldiğinde geriye kalan tümörlü meme dokularının çıkarılması amacıyla operasyonlar yapıldı. Genel anestezi için öncelikle; ksilazin HCl 2 mg/kg (Alfazyne %2, Alfasan Uluslararası BV, Woerden, Hollanda) premedikasyon amacıyla im olarak enjekte edildi. Daha sonra Ketamine

HCl 5-10 mg / kg (Alfamin %10, Alfasan Uluslararası BV, Woerden, Hollanda) iv olarak kullanıldı. Tüm köpeklere endotrakeal tüp yerleştirildi ve anestezi idamesine izofloran (Forane Likid, Abbott, Kent, İngiltere) ile devam edildi. Tavsiye edildiği gibi köpeklere operasyon süresince 2 L / dak'da %100 oksijen desteği sağlandı. Sorenmo ve ark. (2011)'de tarif ettiği şekilde, lumpektomi, mastektomi, bölgesel mastektomi, unilateral ve bilateral mastektomi operasyonlarından birisi yapıldı. Postoperatif profilaksi için tüm köpeklere amoksisilin / klavulanik asit (8,75 mg /kg, im) (Synulox, Pfizer, İstanbul, Türkiye) 5 gün süreyle kullanıldı. Ağrı yönetimi için tüm köpeklere Carprofen (Rimadyl; Pfizer Inc., Zaventem, Belçika) postoperatif 5 gün (4 mg / kg, SC) boyunca enjekte edildi.

### **3.6. Toksikite**

Çalışma süresince karşılaşılan toksisite ile ilgili yan etkiler “Veterinary Cooperative Oncology parameters v1.1 (2016)’ya göre değerlendirildi. 1. derece toksisite bulgularında köpekler sadece klinik olarak takip edildi. 2.derece toksisite bulgularında gözlenen yan etkilere göre semptomatik tedavi uygulandı. 3.derece toksisite bulgularında ise bu bulgular normale dönene kadar kemoterapötik ilaçlarda %20 doz azaltımına gidildi.

### **3.7. İstatistik**

Neoadjuvant kemoterapi öncesi ve sonrası tümör dokularının ölçümlerinin karşılaştırılması ile elde edilen, tam cevap, parsiyel cevap, stabil hastalık ve ilerleyen hastalık gösteren köpek sayılarının yüzdelerinin tedavi grupları arasında karşılaştırılmasında verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri analizi için medyan(minimum-maksimum), nitel veri için frekans olarak belirtilmiştir. Normal dağılım göstermeyen bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanılmıştır. Kategorik verinin analizinde Fisher-Freeman-Halton ve Fisher’in Kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Gruplar arasında subtiplendirmenin ve tedaviye cevap verenler ile cevap vermeyenlerin karşılaştırılmasında One-Way Anova testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.



#### 4.

### BULGULAR

#### 4.1. Lokal İleri Evre Meme Tümörlü Köpeklerin Ve Meme Tümörlerinin Karakteristikleri

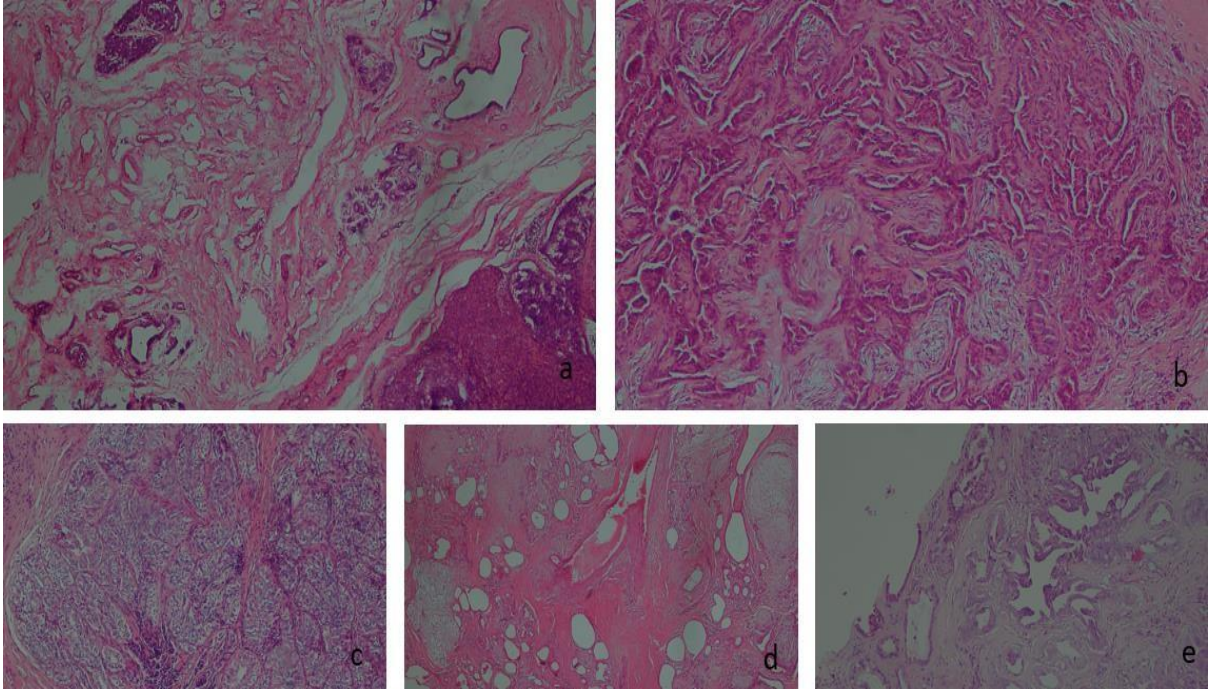
Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi ve Özel kliniklere gelen farklı ırk ve vücut ağırlığına sahip lokal ileri evre meme tümörlü (T1-3 N0-1 M0) 30 adet dişi köpek rastgele iki tedavi grubundan birine dahil edilmiştir. Köpeklerin ortalama yaşı  $9.73 \pm 0.39$  (Ort.  $\pm$  S.H) olarak tespit edildi. Çalışmada kullanılan köpek ırklarının %26,6' sını Terrier, %16,6' sını Cocker, %10 'u Alman Çoban Köpeği, %10 'u Golden Retriever, %6,6'sını Rottweiler, %6,6'sını Doberman, %3,3'ü Poodle, %3,3'ü Pinscher, %3,3'ü Sibirya kurdu, %3,3'ü Beagle, %3,3'ü Samoyed ve %3,3'ü Melez olarak belirlenmiştir. Meme tümörü tedavisi için getirilen köpeklerin fertilitte durumları incelendiğinde hiçbir köpeğin overiyohisterektomi operasyonu geçirmediği tespit edilmiştir. Tedaviye alınan köpeklerin hepsi östrus siklusunun anöstrus evresinde olduğu belirlenmiştir. Meme tümörlü köpeklerin 26 (%86,7)'sini birden fazla tümöre sahip iken, sadece 4 (%14,3) tanesinin bir tümöre sahip olduğu gözlenmiştir. Çalışmadaki meme tümörlü köpeklerin tümör tipleri incelendiğinde solid adenokarsinom 17/30 (%56,66), Schrious adenokarsinom 8/30 (%26,66), malignant miks tümör 2/30 (%6,66), papiller adenokarsinom 2/30(%6,66) ve tubuler adenokarsinom 1/30(3.33) olduğu belirlenmiştir (Resim 2). Tümör çapları incelendiğinde 30 köpeğin 21'inin 3-5 cm, 9'unun ise 1-3cm arasında olduğu gözlenmiştir. Köpeklerin yaşları, ırkları, fertilitte durumları, sikluslarının safhası, tümör sayıları, tümör tipleri ve lenf nodu durumlarını içeren hasta karakteristikleri her iki kemoterapi grubuna göre tablo 7 ve tablo 8' de özetlenmiştir.

#### 4.2. Lokal İleri Evre Meme Tümörlü Köpeklerin İki Farklı Kemoterapi Protokolüne Verdiği Klinik Cevaplar

İki farklı kemoterapi uygulaması yapılan lokal ileri evre meme tümörlü köpeklerde A/C kombinasyon kemoterapisi uygulananların 3/15(%20)'i tam cevap, 10/15 (%66,66) 'i parsiyel cevap, 1/15(%6,66)'i stabil hastalık ve ilerleyen hastalık gösterdiği belirlenmiştir. Paklitaksel kemoterapisi uygulanan köpeklerinde 13/15(%86,66) 'i parsiyel cevap verirken,1/15(%6,66) 'inde tam cevap ve ilerleyen hastalık gözlendiği tespit edilmiştir. Paklitaksel grubunda stabil hastalığa rastlanmamıştır. Her iki tedavi grubundan tam cevap gösteren köpeklerin meme tümörleri <3 cm ve lenf yumruları pozitif. Meme tümörü sayısı birden fazla olan A/C grubundan 1 köpekte ve Paklitaksel grubundan 2 köpekte tam klinik

cevap alınmıştır. Ancak sonuçlar parsiyel cevaba yansımıştır. Lokal ileri evre meme tümörlü köpeklerin iki farklı kemoterapi protokolüne verdiği klinik cevaplar Tablo.9’da sunulmuştur.

Resim 2. Köpek meme tümörlerinde gözlenen histopatoloji preparatları, A. Schirous adenokarsinom (H&E, x4 orijinal büyütme), B. Tubuler adenokarsinom (H&E, x10 orijinal büyütme), C. Solid adenokarsinom (H&E, x10 orijinal büyütme), D. Malignant miks tümör (H&E, x4 orijinal büyütme), E. Papiller adenokarsinom (H&E, x4 orijinal büyütme)



**Tablo.7 Antrasiklin/Siklofosfamid Kombinasyonu İle Neoadjuvant Tedavi Uygulanan Lokal İleri Evre Meme Tümörlü Köpeklerin Karakteristikleri**

No	Yaş	İrk	Fertilite Durumu	Siklus Safhası	Tümör Sayısı	Tümör Tipi	Tümör Çapı	Lenf Nodu Durumu
<i>Antrasiklin/Siklofosfamid</i>								
1	8	Terier	Fertil	Anöstrus	>1	Solid adenokarsinom	3-5 cm	Pozitif
2	7	Alman Çoban köpeği	Fertil	Anöstrus	1	Solid adenokarsinom	> 5 cm	Negatif
3	8	Poodle	Fertil	Anöstrus	>1	Solid adenokarsinom	< 3 cm	Pozitif
4	14	Terier	Fertil	Anöstrus	>1	Solid adenokarsinom	< 3 cm	Pozitif
5	10	Terier	Fertil	Anöstrus	>1	Malignant miks tümör	3-5 cm	Negatif
6	12	Rotweiller	Fertil	Anöstrus	1	Schrious adenokarsinom	3-5 cm	Negatif
7	9	Doberman	Fertil	Anöstrus	>1	Tubuler adenokarsinom	< 3 cm	Pozitif
8	10	Samoyed	Fertil	Anöstrus	>1	Papiller adenokarsinom	3-5 cm	Negatif
9	8	Golden Retriever	Fertil	Anöstrus	>1	Schrious adenokarsinom	3-5 cm	Pozitif
10	10	Rotweiller	Fertil	Anöstrus	>1	Solid adenokarsinom	3-5 cm	Negatif
11	10	Golden Retriever	Fertil	Anöstrus	>1	Schrious adenokarsinom	3-5 cm	Negatif
12	14	Sibiry kurdu	Fertil	Anöstrus	1	Papiller adenokarsinom	3-5 cm	Negatif
13	11	Melez	Fertil	Anöstrus	>1	Solid adenokarsinom	3-5 cm	Negatif
14	7	Alman Çoban köpeği	Fertil	Anöstrus	>1	Solid adenokarsinom	3-5 cm	Negatif
15	9	Alman Çoban köpeği	Fertil	Anöstrus	1	Solid adenokarsinom	3-5 cm	Negatif

**Tablo.8 Paklitaksel İle Neoadjuvant Tedavi Uygulanan Lokal İleri Evre Meme Tümörlü Köpeklerin Karakteristikleri**

No	Yaş	İrk	Fertilite Durumu	Siklus Safhası	Tümör Sayısı	Tümör Tipi	Tümör Çapı	Lenf Nodu Durumu
<b>Paklitaksel</b>								
1	8	Terier	Fertil	Anestrus	>1	Solid adenokarsinom	> 5 cm	Negatif
2	7	Cocker	Fertil	Anestrus	>1	Schirous adenokarsinom	3-5 cm	Pozitif
3	8	Terier	Fertil	Anestrus	>1	Solid adenokarsinom	< 3 cm	Pozitif
4	14	Cocker	Fertil	Anestrus	>1	Solid adenokarsinom	3-5 cm	Pozitif
5	10	Pincher	Fertil	Anestrus	>1	Solid adenokarsinom	< 3 cm	Pozitif
6	9	Golden Retriever	Fertil	Anestrus	>1	Schirous adenokarsinom	3-5 cm	Pozitif
7	11	Terier	Fertil	Anestrus	>1	Solid adenokarsinom	3-5 cm	Pozitif
8	10	Terier	Fertil	Anestrus	>1	Malignant miks tümör	3-5 cm	Pozitif
9	8	Cocker	Fertil	Anestrus	>1	Schirous adenokarsinom	3-5 cm	Pozitif
10	9	Doberman	Fertil	Anestrus	>1	Solid adenokarsinom	> 5 cm	Negatif
11	10	Beagle	Fertil	Anestrus	>1	Solid adenokarsinom	> 5 cm	Negatif
12	14	Terier	Fertil	Anestrus	>1	Schirous adenokarsinom	3-5 cm	Pozitif
13	11	Golden Retriever	Fertil	Anestrus	>1	Solid adenokarsinom	3-5 cm	Pozitif
14	7	Cocker	Fertil	Anestrus	>1	Solid adenokarsinom	3-5 cm	Pozitif
15	9	Cocker	Fertil	Anestrus	>1	Schirous adenokarsinom	3-5 cm	Pozitif

Tablo 9. Lokal İleri Evre Meme Tümörlü Köpeklerin İki Farklı Kemoterapi Protokolüne Verdiği Klinik Cevaplar

	Kemoterapi protokolü		p
	Antrasiklin/siklofosfamid n=15	Paklitaksel n=15	
Tam cevap	3(%20)	1(%6.66)	0,598
Parsiyel cevap	10(%66.66)	13(%86.66)	0,390
Stabil hastalık	1(%6.66)	0 (%0)	1,000
İlerleyen hastalık	1(%6.66)	1(%6.66)	1,000

İki kemoterapi protokolü Tam cevap, Parsiyel cevap, Stabil hastalık ve İlerleyen hastalık klinik iyileşme değişkenleri açısından karşılaştırıldığında protokoller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Antrasiklin/siklofosfamid kombinasyonu ile tedavi edilen bir köpekte ilerleyen hastalık 3. siklusta tespit edilmiş ve köpeğin tedavisi sonlandırılmıştır. Köpek dört hafta sonrasında mastektomi operasyonuna alınmıştır. Paklitaksel ile tedavi edilen diğer bir köpekte de 3. haftada ilerleyen hastalık tespit edilmiş olup tedavisi sonlandırılıp aynı şekilde operasyona alınmıştır.

Antrasiklin/siklofosfamid ve Paklitaksel ile kemoterapi uygulanan her iki grupta da tedaviye cevap verenlerin oranı ile tedaviye cevap vermeyenlerin oranı karşılaştırıldığında tedaviye cevap verenler istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $P<0.001$ ) (Tablo 10).

Tablo.10. Lokal İleri Evre Meme Tümörlü Köpeklerin İki Farklı Kemoterapi Protokolüne Verdiği Tedaviye Cevap Oranları

Kemoterapi Protokolleri	Tedaviye Cevap Veren	Tedaviye Cevap Vermeyen	p
Antrasiklin/siklofosfamid n=15	13 (%86,66)	2(%13,32)	<0,001
Paklitaksel n=15	14(%93,32)	1 (%6,66)	<0,001

Antrasiklin/siklofosfamid kombinasyonu ile tedavi edilen ve tam cevabın gözleendiği bir köpekte tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik görünüm Resim 3'te sunulmuştur.

Resim 3. Antrasiklin/siklofosfamid kombinasyonu ile tedavi edilen tam cevabın alındığı bir köpekte tedavi öncesi ve sonrası klinik görünüm



Antrasiklin/siklofosfamid kombinasyonu ile tedavi edilen tam iyileşmenin gözlemlendiği bir köpekte tedavi öncesi ve sonrası yapılan ultrasonografik görüntüleme Resim.4'te karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

Resim.4. Antrasiklin/siklofosfamid kombinasyonu ile tedavi edilen tam cevabın alındığı bir köpekte tedavi öncesi ve sonrası ultrasonografik görünüm



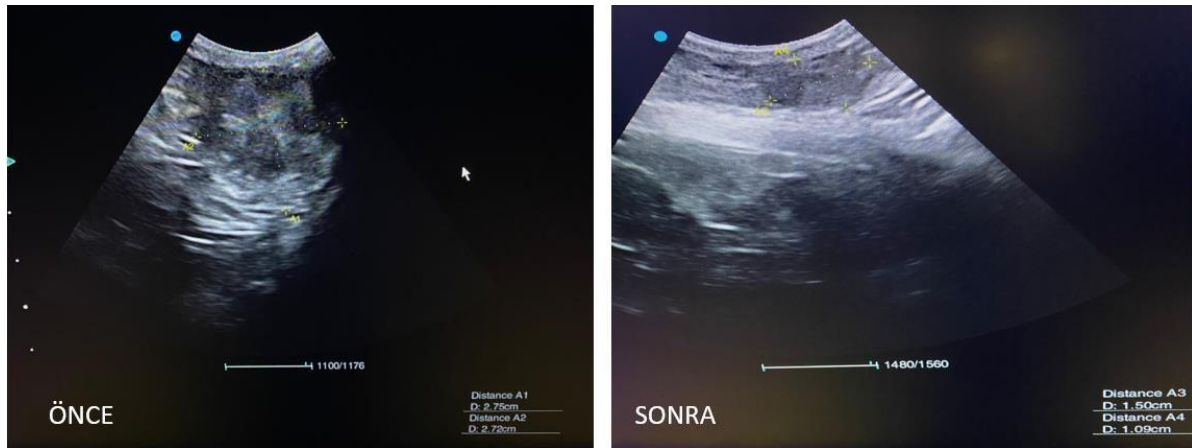
Antrasiklin/siklofosfamid kombinasyonu ile tedavi edilen parsiyel iyileşmenin gözleendiği bir köpekte tedavi öncesi ve sonrası yapılan ultrasonografik görünüm karşılaştırılmalı olarak Resim 5.'te sunulmuştur.

Resim.5.Antrasiklin/siklofosfamid kombinasyonu ile tedavi edilen parsiyel cevabın alındığı bir köpekte tedavi öncesi ve sonrası ultrasonografik görünüm



Paklitaksel ile tedavi edilen parsiyel iyileşmenin gözleendiği bir köpekte tedavi öncesi ve sonrası yapılan ultrasonografik görünüm karşılaştırılmalı olarak Resim 6.'da sunulmuştur.

Resim.6. Paklitaksel ile tedavi edilen parsiyel cevabın alındığı bir köpekte tedavi öncesi ve sonrası ultrasonografik görünüm



### 4.3. Lokal İleri Evre Meme Tümörlü Köpeklerin İki Farklı Kemoterapi Protokolünde Gözlenen Yan Etkiler

Neoadjuvant kemoterapiler esnasında ve sonrasında meydana gelen yan etkiler Veteriner Onkoloji Grubun (2016) yaptığı sınıflandırmaya göre belirlenmiş olup gözlenen yan etkilerin açıklanmalı olarak sınıflandırılması tablo 11’de verilmiştir. Neoadjuvant kemoterapiler esnasında ve sonrasında meydana gelen yan etkilerin derecelendirilmesi tablo 12’de verilmiştir.

Tablo-11 (VCOG-CTCAE v1.1) (2016)

	1.derece	2.derece	3.derece	4.derece	5.derece
Ateş	39.5–40.0°C (103.5–104°F)	>40.0–41°C	>41–42°C	>42°C	Ölüm
Kusma	24 saatte 3’ten az tedaviye gerek yok.	24 saat içerisinde 3-10 kez, medikal tedavi gerekli	Total parenteral Besleme (TPN), İv sıvı gereksinimi	Hayat tehdit edici	Ölüm
Anoreksi	İştahı korumak için diyet değişikliği gerekli	Ciddi kilo kaybı olmadan 3 günden daha az oral alımda değişiklik	Kilo kaybı ≥10%	Hayat tehdit edici	Ölüm
Letarji	Hafif derece	Orta derecede, günlük hareketleri yapabiliyor.	Günlük hareketler kısıtlanmış	Yardımsız günlük hareketleri yapamıyor, zorla besleme	Ölüm
Kilo kaybı	<10%	10–15%	>15%	-	Ölüm
Alopesi	Bölgesel tüy dökümü	Generalize tüy dökümü	-	-	-
Enteritis	Asemptomatik	Abdominal ağrı, dışkıda kan, medikal tedavi gerekli	Hospitalizasyon >48h, ateş	Hayat tehdit edici	Ölüm
Deri ülserasyonu	Ülsere alan <1 cm, ödem	Ülsere alan 1-2 cm, deride ve deri altında kalınlaşma	Ülsere alan >2cm; deride kalınlaşma, subkutan nekroz	Kasa kadar uzanan herhangi bir boyutta ülserleşme	Ölüm
Neutropenia	1500µL–1to<LLN	1000–1499µL	500–999µL–1	<500µL–1	Ölüm
Hematokrit ↓	Dog: 30% <LLN	Dog: 20<30%	Dog: 15<20%	Dog: <15%	Ölüm



Yan Etkiler		
Antrasiklin/siklofosfamid		
	Derece	
<u>Klinik Bulgular</u>	I	II
Ateş		1
Kusma	3	
Disfaji		4
Halsizlik	4	
Kilo kaybı	2	
Alopesi	3	1
Kaşınıtı		1
Enteritis		2
Hematüri		1
Pulmoner Ödem		1
Deride ülserasyon		1
<u>Laboratuvar Bulguları</u>		
Nötropeni	1	1
Trombositopeni	2	
Hematokrit Değeri	2	

Tablo. 12 Antrasiklin ve Siklofosfamid Kemoterapisinde Gözlenen Yan Etkiler

Antraksiklin/siklofosfamid kombinasyonu ile neoadjuvant kemoterapi uygulamaları esnasında herhangi bir yan etki gözlenmemesine rağmen tedavi sonrası gözlenen yan etkiler tablo 12’ de belirtilmiştir. Tüm yan etkiler 1. ve 2. dereceden yan etkilerle sınırlanmıştır. Yan etkilerin tamamının 2. uygulama sonrası meydana geldiği gözlenilmiştir. Yan etki belirlenen köpeklerde 3. ve 4. kemoterapi sonrasında herhangi bir yan etki tekrar gözlenmemiştir. Gözlenen yan etkilerden birinci derece olanlarına hiçbir medikal tedavi uygulanmamıştır. Tedavi sürecinde 15 köpekte en fazla gözlenen yan etkiler disfaji (4 köpek), halsizlik (4 köpek) ve alopesi (4 köpek) olmuştur. Tedaviler sonrası lokal ve generalize alopesi gözlenen terrier ırkı iki köpeğin klinik görünümü Resim.7’de verilmiştir.

Antraksiklin/siklofosfamid kombinasyonu uygulanan bir köpek 2.uygulamadan bir gün sonra genel durumun bozulması şikâyeti ile kliniklerimize başvurmuştur. Yapılan genel muayenede köpektaki halsizlik belirgin olarak gözlemlenmiştir. Dışkı muayenesi sonucunda enteritis teşhisi konulmuştur. İlave yapılan laboratuvar tetkiklerinde hemogram sonucunun yorumlanması nihayetinde 2. derecede nötropeni teşhisi de konan köpeğe Zylexis (inaktif paropoxvirus ovis içeren non spesifik paraimmun aktivatörü, Zoetis, Belçika) 1ml, sc, 48 saat arayla 3 doz şeklinde uygulanmıştır. Enteritisin tedavisi için metranidazol (Flagy, Sanofi, İstanbul/ Türkiye) 25 mg/kg dozundan günde 2 kez 5 gün süre ile peros olarak kullanılmıştır. Köpek 1 hafta sonrasında tedavi sonrası için kliniklerimize çağırılmış yapılan kontrol muayenelerinde herhangi bir klinik şikâyetinin kalmadığı gözlenmiştir.

Resim 7. Antraksiklin/Siklofosfamid Kombinasyonu Uygulanan Terrier Irkı Köpeklerde Alopesinin Klinik Görünümü



Tablo 13. Paklitaksel Kemoterapisinde Gözlenen Yan Etkiler

Yan Etkiler			
Paklitaksel	Derece		
	I	II	III
<b><u>Klinik Bulgular</u></b>			
Kaşıntı	8	1	
Alerjik reaksiyon	6	2	1
Spontan Kanama	1		
Pneumothorax	1		
Halsizlik	1		
Disfaji	2	1	
Kusma	1	1	
Nöropati		1	
Pulmoner Ödem		1	
Taşipne		1	
Poliüri	1		
Sistit	1		
<b><u>Laboratuvar Bulguları</u></b>			
Nötrofli	1		
Trombositopeni	1		

Paklitaksel ile yapılan neoadjuvant kemoterapi protokolünde uygulama esnasında en belirgin gözlenen klinik bulgu kaşıntı ve alerjik reaksiyonlar olmuştur. Uygulama yapılan köpeklerden 8 köpekte kaşıntı belirgin olarak gözlenilirken beraberinde bu köpeklerden

6'sında 1. derecede 2'sinde 2. derecede alerjik reaksiyon gözlenmiştir. 1. Derecedeki alerjik reaksiyonlu köpeklere herhangi bir uygulama yapılmazken 2. dereceden alerjik reaksiyon gözlenen köpeklere tedaviden 30 dakika öncesinde uygulanan feniramin hidrojenu maleat (Avil, Sandoz, İstanbul,) 0.25mg/kg dozundan iv olarak tekrar uygulanmıştır. Paklitaksel uygulanan bir köpekte 4.haftada III. derece alerjik reaksiyon gözlenmesi üzerine 5. haftadan itibaren son uygulamaya kadar %20 doz azaltımına gidilmiştir.

#### 4.4. Lokal İleri Evre Meme Tümörlü Köpeklerin Subtiplendirilmesi

Köpek meme tümörlerinin immunohistokimyasal subtiplerinin belirlenmesinde Dos Anjos ve ark., (2019)'nın tanımlaması kullanılmıştır. 30 adet tümör dokusunu bulunduğu numunelerden 3'ünde boyama işlemleri esnasında dokular dökülmüş ve dokular patolojik değerlendirilmeye katılamamıştır. Antrasiklin/siklofosfamid ve paklitaksel gruplarındaki tümörlerin subtiplerinin dağılımı tablo 14'te verilmiştir.

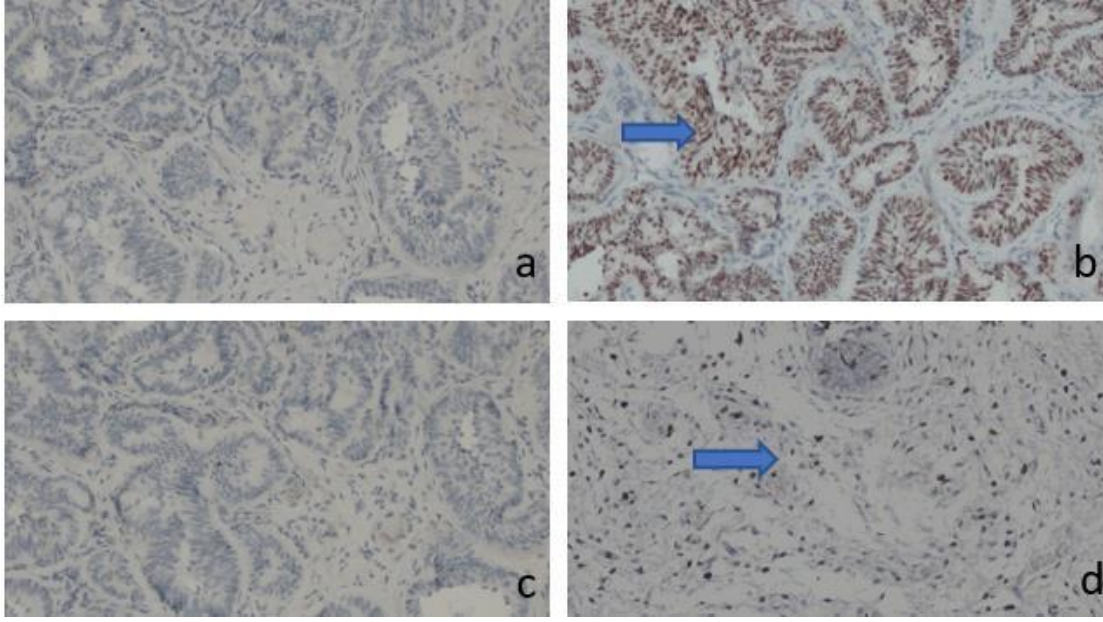
Tablo.14. Antrasiklin/siklofosfamid ve paklitaksel gruplarındaki tümörlerin subtiplerinin dağılımı

Gruplar	Luminal A	Luminal B	Her 2+	Triple Negatif	p
%					
A/C	9/14 (%64,28)	1/14(%7.14)	1/14 (%7.14)	3/14 (%21,42)	
P	7/13 (%53,84)	1/13(%7,69)	1/13(%7,69)	4/13 (%30,76)	
<b>Toplam</b>	16/27(%59,25) <sup>a</sup>	2/27(%7.40) <sup>c</sup>	2/27(%7.40) <sup>c</sup>	7/27(%25,92) <sup>b</sup>	<0,001

Çalışmada kullanılan köpek meme tümörlerinde gözlenen subtipler karşılaştırıldığında Luminal A tipi diğer subtiplerden istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur(P<0.001) (Tablo 14).

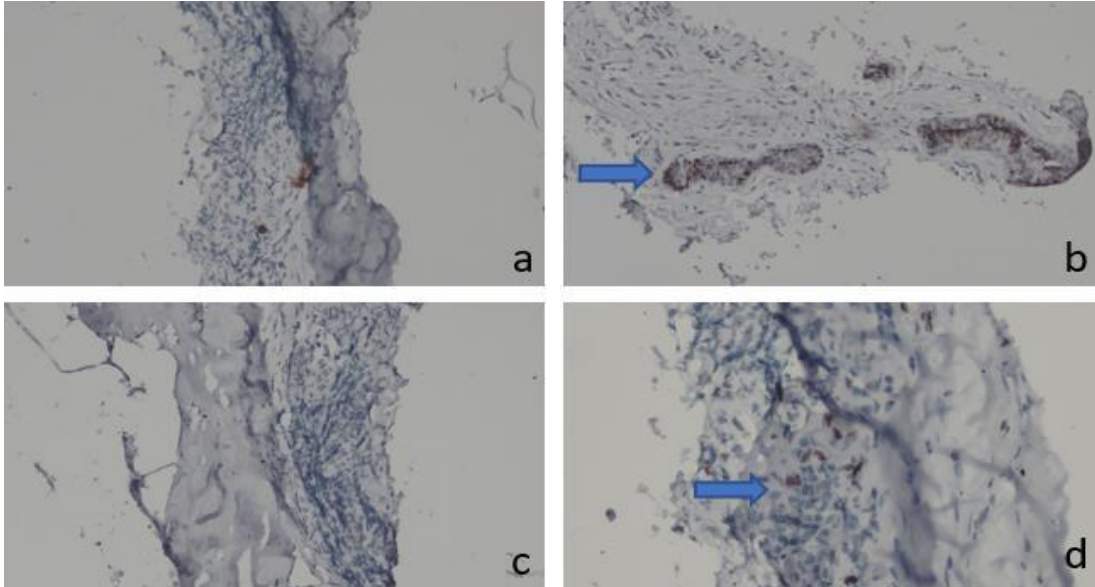
Luminal A tipi meme tümörlerinde gözlenen histopatolojik preparatlar Resim 8' de gösterilmiştir.

Resim 8. Luminal A tipi Meme Tümörü IHC Preperatları, A. Her-2 negatif, B. E-2 pozitif, C. P-4 negatif, D. Ki-67 <33



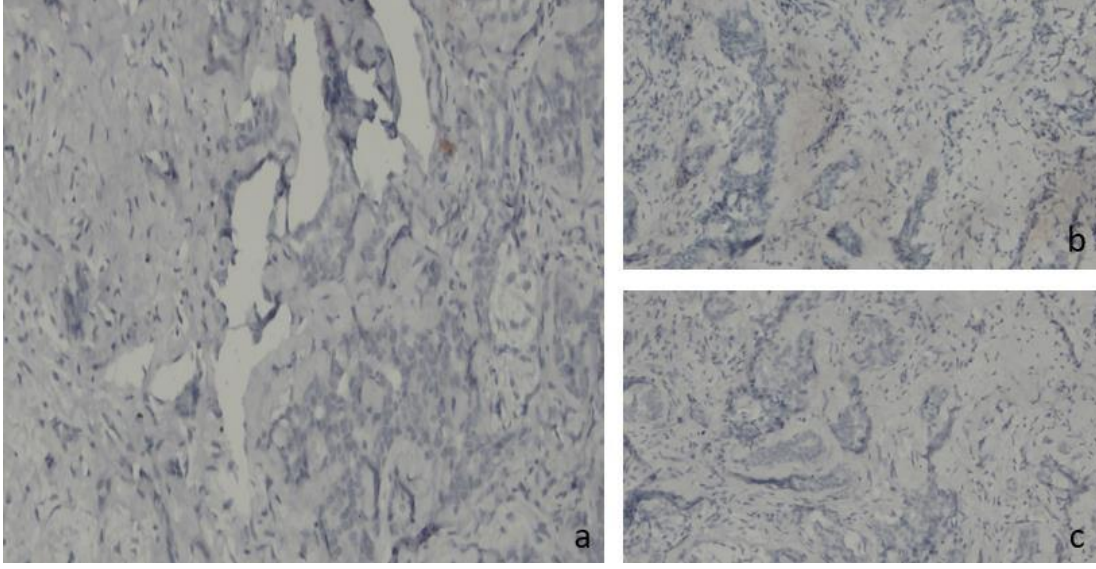
Luminal B tipi meme tümörlerinde gözlenen histopatolojik preparatlar Resim 9’da gösterilmiştir.

Resim 9. Luminal B tipi Meme Tümörü IHC Preperatları, A. Her-2 0, B. E-2 pozitif, C. P-4 negatif D. Ki-67  $\geq 33$



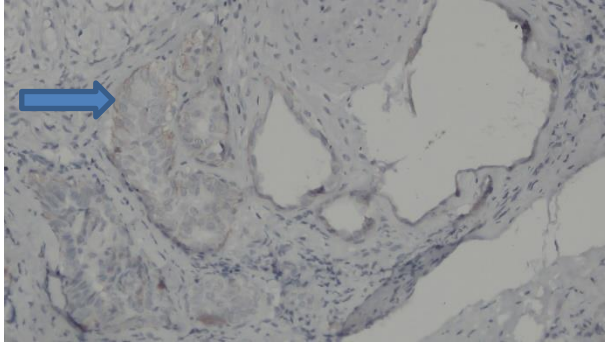
Triple Negatif meme tümörlerinde gözlenen histopatolojik preparatlar Resim 10’da gösterilmiştir.

Resim 10. Triple Negatif Meme Tümörü IHC Preperatları, A. Her-2 0, B. E-2 negatif, C. P-4 negatif



Her-2 pozitif meme tümörlerinde gözlenen histopatolojik preparatlar Resim 11’de gösterilmiştir.

Resim 11. Her-2 pozitif Meme Tümörü IHC Preperatları, Her-2 Pozitif



İki kemoterapi protokolü arasında meme tümörlerinde sık gözlenen subtiplerine verilen tam cevap oranları karşılaştırıldığında A/C grubunun tam cevap oranının 3/14 (%21,43) Paklitaksel grubunun tam cevap oranından 1/13 (%7,69) fazla olduğu gözlenmiştir. Her iki grupta da tam cevaba etkiyen meme tümörleri subtiplerinin bu orana etkime yüzdeleri Tablo-15’te verilmiştir.

Tablo 15. İki Farklı Neoadjuvant Tedavi Uygulanan Meme Tümörlerinin Subtiplerine Verilen Tam Cevap Oranlarının Karşılaştırılması

Subtipler	Antrasiklin/Siklofosamid		Paklitaksel	
	Tam Cevap Oranı	Tam Cevap Yüzdesi	Tam Cevap Oranı	Tam Cevap Yüzdesi
<b>Luminal A</b>	2/9	%22,22	1/7	%14,29
<b>Luminal B</b>	0/1	%0	0/1	%0
<b>HER-2</b>	0/1	%0	0/1	%0
<b>Triple Negatif</b>	1/3	%33,33	0/4	%0

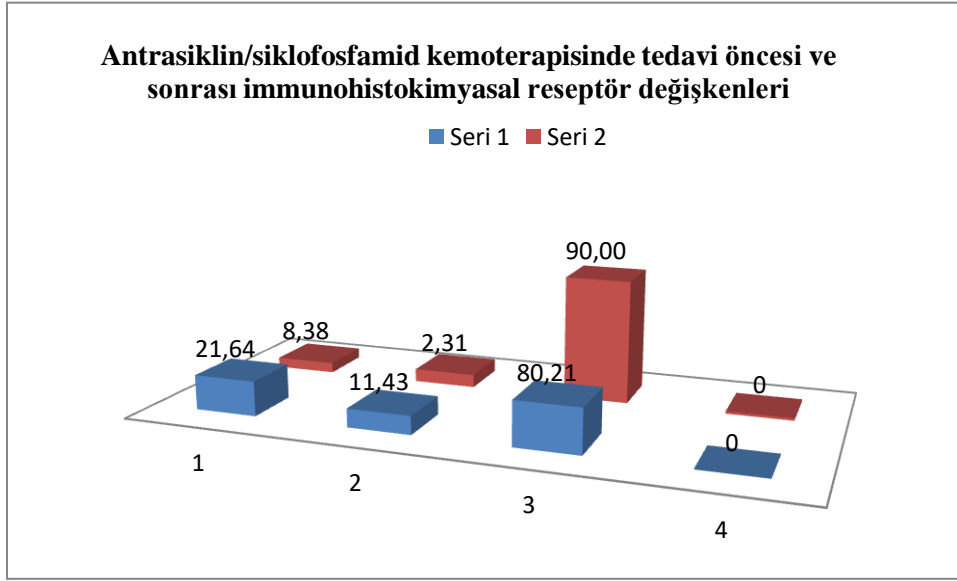
#### 4.5. Lokal İleri Evre Meme Tümörlü Köpeklerin Tedavi Öncesi Ve Sonrası İmmunohistokimyasal Reseptör Durumları

Antrasiklin/siklofosamid ile neoadjuvant tedavi uygulanan meme tümörlerinin tedavi öncesi ve sonrası immunohistokimyasal reseptör değişkenleri karşılaştırıldığında bu değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Antrasiklin/Siklofosamid İle Neoadjuvant Tedavi Uygulanan Meme Tümörlerinin Tedavi Öncesi Ve Sonrası İmmunohistokimyasal Reseptör Durumları

Reseptör	Antrasiklin/siklofosamid						P
	Önce			Sonra			
	Ort±S.H	Min	Max	Ort±S.H	Min	Max	
<b>Ki-67</b>	21,64±9,51	0,00	120,00	8,38±3,99	0,00	40,00	0,269
<b>HER-2</b>	11,43±8,04	0,00	100,00	2,31±2,31	0,00	30,00	0,363
<b>E-2</b>	80,21±32,08	0,00	270,00	90,00±24,64	0,00	250,00	0,958
<b>P-4</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-

Şekil 1. Antrasiklin/Siklofosfamid İle Neoadjuvant Tedavi Uygulanan Meme Tümörlerinin Tedavi Öncesi Ve Sonrası İmmunohistokimyasal Reseptör Seviyeleri



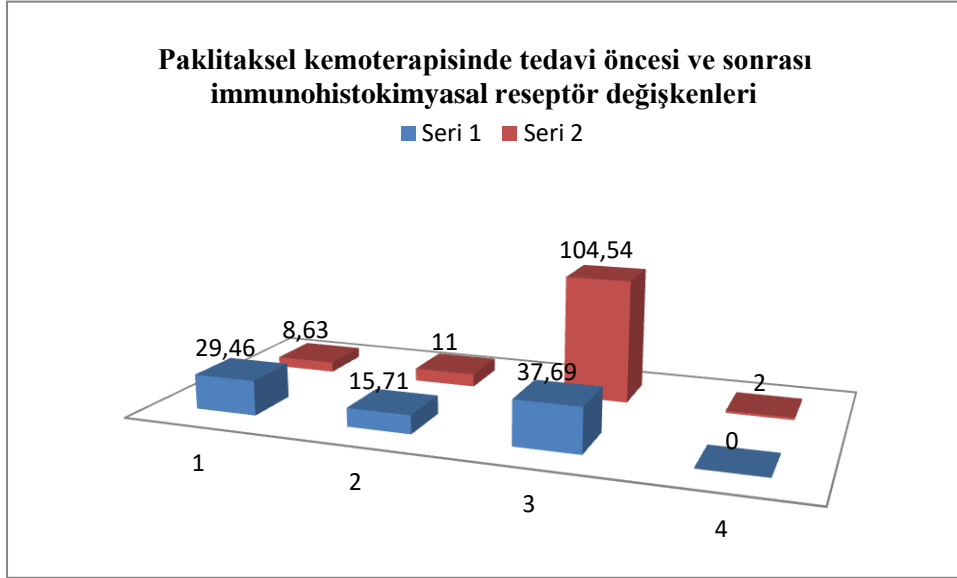
Seri 1 tedavi öncesi Ki-67, HER-2, E-2, P-4 seviyelerini belirtirken Seri 2 tedavi sonrası Ki-67, HER-2, E-2, P-4 seviyelerini göstermektedir.

Paklitaksel ile neoadjuvant tedavi uygulanan meme tümörlerinin tedavi öncesi ve sonrası immunohistokimyasal reseptör değişkenleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Paklitaksel ile Neoadjuvant Tedavi Uygulanan Meme Tümörlerinin Tedavi Öncesi Ve Sonrası İmmunohistokimyasal Reseptör Durumları

Reseptör	Paklitaksel						P
	Önce			Sonra			
	Ort±S.H	Min	Max	Ort±S.H	Min	Max	
<b>Ki-67</b>	29,46±18,25	0,00	240,00	8,63±4,22	0,00	30,00	0,374
<b>HER-2</b>	15,71± 9,65	0,00	100,00	11,00±9,34	0,00	100,00	0,922
<b>E-2</b>	37,69±20,07	0,00	270,00	104,54±35,12	0,00	300,00	0,190
<b>P-4</b>	0,00±0,00	0,00	0,00	2,00±2,00	0,00	30,00	0,610

Şekil 2. Paklitaksel ile Neoadjuvant Tedavi Uygulanan Meme Tümörlerinin Tedavi Öncesi Ve Sonrası İmmunohistokimyasal Reseptör Seviyeleri



Seri 1 tedavi öncesi Ki-67, HER-2, E-2, P-4 seviyelerini belirtirken Seri 2 tedavi sonrası Ki-67, HER-2, E-2, P-4 seviyelerini belirtmektedir.



Sunulan bu çalışmada birinci olarak, lokal ileri evre meme tümörlü köpeklerde antrasiklin/siklofosfamid kombinasyonu ve paklitaksel'den oluşan iki farklı neoadjuvant kemoterapi protokolünün tedavide klinik etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. İkinci olarak, neoadjuvant kemoterapi öncesi alınan biyopsi numunelerinde Ki67, HER-2, östrojen ve progesteron biyobelirteçlerine dayanarak KMT'lerin subtiplerinin belirlenmesi ve bu subtiplerin neoadjuvant kemoterapiye klinik cevabı tahmin etmede prognostik değeri belirlenmiştir. Üçüncü olarak da kemoterapi öncesi ve operasyon sonrası alınan meme dokularında neoadjuvan kemoterapinin bu biyobelirteçler üzerinde yapmış olduğu değişiklikler immunohistakimyasal olarak gösterilmiştir.

Köpek Meme Tümörleri (KMT) kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde rastlanan en genel tümördür. Koruyucu amaçla yapılan overiyohistektominin uygulanma yaşına göre KMT'lerin prevalansı değişmektedir. Meme tümörü gelişiminde yaş önemli bir faktördür. Köpek meme tümörlerinin insidansı yaş ile artmakla birlikte, meme tümörlerinin başlangıç yaşı ortalama 8'dir. Malignant tümöre sahip köpeklerin benign tümöre sahip olan köpeklere kıyasla yaşça daha büyük olduğu ve malignant olan tümörlerin benign olanlardan boyut olarak daha büyük olduğu bildirilmiştir (Moe, 2001; Rivera, & von Euler, 2011; Sorenmo ve ark 2009). Sunulan bu çalışmada da 30 lokal ileri evre meme tümörlü köpeğin ortalama yaşı  $9.73 \pm 0,39$  olduğu ve köpeklerin hiçbirinin overiyohistektomi operasyonu geçirmediği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda meme tümörlerine safkan ırklarda melez ırklara göre daha çok rastlandığı ifade edilmiştir (Sleeckx ve ark., 2011, Sorenmo ve ark.,2011). Literatür verileriyle uyumlu olacak şekilde sunulan bu çalışmadaki meme tümörü teşhis edilmiş 30 köpeğin 29'unun saf ırk köpek olduğu yalnızca bir tanesinin melez ırk olduğu gözlenmiştir.

Köpeklerde meme tümörlerinin sınıflandırılması ve derecelendirilmesini esas alan bir çalışmada köpek meme tümörlerinde gözlenen histolojik tiplerin oranı değerlendirilmiştir. Çalışmada 37 meme tümörlü köpektan 32 köpeğe karsinoma 5 köpeğe ise sarkoma tanısı konulmuştur. Karsinomaların %56,8 'i solid karsinom, %13,5'i kompleks karsinom, %10,8'i benign tümörlerden kaynaklanan karsinomlar ve %5,4'ü özel tip karsinomlar olarak belirlenmiştir (Tavasoly ve ark., 2013). Sunulan bu çalışmanın da literatürle benzerlik gösterdiği ve incelenen 30 meme tümörlü köpeğin %56,6'sının solid adenokarsinom olduğu tespit edilmiştir. Diğer tespit edilen tümör tipleri incelendiğinde de %26,6'sında schrious

adenokarsinom, %6,66'sında malignant miks tümör, %6,66'sında papiller adenokarsinom ve %3.33'ünde tubuler adenokarsinom olduğu belirlenmiştir.

Köpek meme tümörlerinin tedavisinde operasyon ve sonrasında adjuvan olarak birçok kemoterapi protokolü kullanılmasına rağmen hala standart ve etkili bir tedavi protokolü oluşturulamamıştır. İnsan meme kanseri tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında köpek meme tümörlerinin tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. Ancak istenirse insan meme kanserlerindeki tedavi seçenekleri köpek meme tümörlerinin tedavisi için bir seçenek olarak düşünülebilir (Sleeckx ve ark., 2011; Kuruoğlu ve ark., 2020). Çalışmanın ilk aşamasında köpek meme tümörlerinde uygulanan 2 farklı neoadjuvant kemoterapi protokollerinin klinik etkinliğinin ve güvenilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Fakat veteriner literatürler tarandığında çalışmamızdaki gibi neoadjuvant kemoterapi protokollere çok rastlanılmamış ve karşılaştırma daha çok adjuvant yaklaşımlarla yapılmıştır. Bugüne kadar, köpeklerde meme tümörlerinin tedavisinde çeşitli kemoterapötik ajanlar kullanılmıştır. Kemoterapi İMC'li köpeklerde veya ileri metastatik hastalığı olan köpeklerde operasyon sonrası adjuvant tedavi olarak tavsiye edilmektedir. (Sorenmo, 2003). Köpek meme tümörlerinin adjuvant kemoterapisinde, tek ajan tedavisine kıyasla birden çok kemoterapötik ajanın birlikte kullanılmasının ortalama yaşam süresi üzerindeki etkisinin daha iyi olduğu gösterildiği için daha çok kombinasyon kemoterapileri tavsiye edilmektedir. Çoklu kemoterapötik kullanımının söz konusu olduğu rejimlerde tedaviye tam yanıt oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmalarda antrasiklin içeren kemoterapi rejimlerinin uygulandığı hastalar ile antrasiklin içermeyen kemoterapi rejimlerinin uygulandığı hastalar karşılaştırıldığında tedavi sonrası nüks oranının %12 oranında olduğu ve hastalığa bağlı ölüm oranlarının da %11 oranında azaldığı ifade edilmiştir (Mamounas, Bryant, & Lembersky, 2005; Miles, von Minckwitz, & Seidman, 2002; Pérez Alenza, Rutteman, & Peña, 1998; Sleeckx ve ark., 2011). Yapılan bir çalışmada malignant tümörlere sahip olan ve içerisinde meme tümörlerinin de olduğu 185 köpekte doksorubisin uygulamasına alınan cevap oranları ve ilacın yan etkileri araştırılmış, köpeklerin %84'üne doksorubisin 30 mg/m<sup>2</sup> hesabıyla, iv, 21 gün arayla 2 kez uygulanmıştır. İlk doz uygulama esnasında ciddi yan etkiler gözlenen ve sahip oldukları hastalıklarından dolayı komplikasyon gelişen köpeklerde ikinci doz uygulama yapılamamıştır. Uygulama yapılan köpeklerin %41'inde parsiyel veya tam cevap gözlenmiştir. Meme karsinomuna sahip 8 köpeğin ise sadece 2'sinde parsiyel veya tam cevap elde edilmiştir. (Ogilvie ve ark. 1989). Bir diğer çalışmada köpek meme tümörlerinde siklofosfamidle yapılan adjuvant kemoterapinin etkinliği ve toksisitesi araştırılmıştır. Çalışmada sadece operasyon yapılan 9 köpekle, operasyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulanan 9 köpek

karşılaştırılmıştır. Adjuvant kemoterapi alan gruba siklofosfamid 100 mg/m<sup>2</sup> dozunda intravenöz olarak haftada bir kez 3 hafta süreyle uygulanmıştır. Kemoterapi alan akciğer metastazlı 7 köpekte 3. doz uygulama sonrasında tam cevap gözlenirken bu köpeklerin ortalama yaşam sürelerinde artış olduğu ifade edilmiştir. Çalışmadaki 2 köpeğin meme tümörleri 1 yıl sonrasında nüks etmiştir. Kemoterapi uygulamalarında 3. doz kemoterapi uygulaması sonrası bazı köpeklerde letarji, alopesi, kusma, anoreksi, anemi ve hematüri gibi bazı yan etkiler gözlenirken bu toksikasyonun minimal düzeyde olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada tedavi sonrası yaşam sürelerinin arttığı da belirtilmiştir (Suryawanshi, 2021). Meme tümürlü köpeklerde doksorubisin- siklofosfamidin adjuvant kullanımının etkinliğinin ve toksisitesinin araştırıldığı diğer bir çalışmada da 9-14 yaşları arasında farklı ırklardan histopatolojik olarak adenokarsinom tanısı konmuş 6 köpeğe regional mastektomi operasyonundan 10 gün sonrasında adjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Doksorubisin 20-30 mg/m<sup>2</sup> hesabıyla haftada bir kez 3 hafta süreyle, beraberinde siklofosfamid 100 mg/m<sup>2</sup> hesabıyla, iv, doksorubisin uygulamasından sonra 3 gün üst üste 3 hafta süreyle uygulanmıştır. Çalışma sonucunda operasyon sonrası doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonunun yeni tümörlerin ve metastazların oluşmasını engellemede etkili olduğu fakat yan etki olarak da uygulama esnasında letarji, anoreksi, kusma, alopesi, ateş, hipokromik anemi ve güçlü immunosupresyon gibi yan etkilerin gözlendiği ifade edilmiştir (Todorova, Simeonov, & Dinev, 2005). İnsan meme kanseri tedavisinde neoadjuvant kemoterapinin (NAK) kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Neoadjuvant kemoterapinin adjuvant kemoterapiye göre birçok avantajı bulunmaktadır (Gustafson & Page 2013; Mieog ve ark. 2007, Özmen, 2011). İnsan meme kanserlerinde antrasiklin/siklofosfamid kombinasyonunun neoadjuvant kullanımı sıklıkla tercih edilmekle birlikte köpek meme tümörlerinde bu kombinasyonun neoadjuvant kullanımı oldukça sınırlıdır (Mamounas ve ark.,2005; Miles ve ark., 2002; Perez Alenz, Peña, & Nieto, 1997). Rastogi ve ark. (2008) 'de 751 meme kanserli kadında yaptıkları çalışmada neoadjuvant adrimisin/siklofosfamid kombinasyonunun kullanımının adjuvant kullanımına göre hastaların hastalıksız yaşam ve ortalama yaşam sürelerini artırdığını belirlemişlerdir. Lokal ileri evre meme tümürlü köpeklerde doksorubisin ve siklofosfamidin neoadjuvant kullanımının etkinliğini ve toksisitesini araştırmak amacıyla yaptığımız bir çalışmada 8-14 yaş aralığında 16 malignant meme tümürlü köpek kullanılmıştır. Neoadjuvant kemoterapi olarak, 3 haftalık aralıklarla 4 kez yavaş iv enjeksiyon ile doksorubisin (25-30 mg/m<sup>2</sup>) ve siklofosfamid (100 mg/m<sup>2</sup>) uygulanmıştır. Yan etki olarak; kusma, anoreksi, uyuşukluk, kilo kaybı, alopesi, enterit, hematüri ve deri ülseri gibi klinik bulgular ile, nötropeni ve hematokrit değerlerinde azalma

gibi laboratuvar bulguları gözlenmiştir. Kemoterapiden önce ve tedavinin bitiminde 4 hafta sonra tümörlerin en uzun çapı dikkate alınarak 2 köpekte (%12,5) tam cevap, 9 köpekte (%56,25) parsiyel cevap ve 5 köpekte (%31,25) stabil hastalık belirlenmiştir. Sonuç olarak, elde ettiğimiz ilk klinik bulgularımıza göre, lokal ileri evre meme tümörlü köpeklerde neoadjuvant kemoterapi için doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonunun toksisitesi ve etkinliğinin kabul edilebilir, tedavi sonuçlarının ise umut verici olduğu düşünülmüştür (Kuruoğlu ve ark. 2020). Sunulan bu çalışmada 1.gruba Antrasiklin/Siklofosfamid (AC) kombinasyonu olarak, doksorubisin 30 mg/m<sup>2</sup> ve siklofosfamid 100 mg/m<sup>2</sup> hesabıyla iv. yavaş enjeksiyon şeklinde 3 hafta ara ile 4 siklus şeklinde uygulanmıştır. Antrasiklin/siklofosfamid kombinasyonunun uygulandığı grupta 3 köpekte tam cevap (%20), 10 köpekte parsiyel cevap (%66,6), 1 köpekte stabil hastalık (%6,66) ve 1 köpekte ilerleyen hastalık (%6,66) gözlenmiştir. Sonuç olarak, 15 köpekten 13 (%86,66)'ünde köpekte tedaviye cevap alınırken sadece 2 (%13,32) köpekte tedaviye cevap alınamamıştır (P<0.001). Antrasiklin siklofosfamid kombinasyonunun uygulandığı grupta yan etki olarak; ateş, kusma, disfaji, halsizlik, kilo kaybı, alopesi, kaşıntı, enteritis, hematüri, pulmoner ödem, deride ülserasyon gibi klinik belirtilere ve nötropeni, trombositopeni, hemotokrit değerindeki değişiklikler gibi laboratuvar bulgularına rastlanmasına rağmen gözlenen yan etkilerin safha 1 ve 2 ile sınırlı olduğu gözlenmiştir.

Hücrenin bölünmesinde ve hücrenin şeklinin oluşmasından sorumlu özel proteinler mikrotübüllerdir. Kemoterapötik ilaçlardan bu proteinlere bağlanarak mikrotübül oluşmasını engelleyen ve böylece hücrenin mitoz fazına müdahale eden gruba mitotik inhibitörler adı verilmektedir. Mikrotübüller düzgün oluşmadığında hücreler de olması gerektiği gibi bölünemeyecek, yeni oluşan kromozomlar kardeş hücrelerin zıt kutuplarına çekilemeyecek ve hücre daha oluşmadan hasar görecektir. Mikrotübül ajanlardan yaygın olarak kullanılanları taksanlar (Paklitaksel ve Doksetaksel) ve Vinka alkaloidleri (Vincristin ve Vinblastin) 'dir (Baykara, 2016; Gustafson ve Page, 2013). Paklitaksel kemoterapisinin etkinliğinin ve yan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada malignan meme tümörlü köpeklere paklitaksel 165 mg/m<sup>2</sup> dozunda her üç haftada bir 3-6 saat süreyle, hipersensitivite reaksiyonlarını azaltmak için antihistaminikler ve kortikosteroidler ile birlikte uygulanmıştır. Çalışmadaki köpeklerin %64'ünde alerjik reaksiyonlar, %24'ünde 3. ve 4. derecede nötropeni, %24'ünde hospitalizasyona ihtiyaç ve %12'sinde sepsisten dolayı ölüm gözlendiği belirtilmiştir. Elli üç gün boyunca takip edilen köpeklerin sadece %20'sinde parsiyel cevap elde edilmiştir. Çalışmada söz konusu dozun toksisitesinin kabul edilemeyeceği, bundan dolayı her 3 hafta da

bir  $132 \text{ mg/m}^2$  başlangıç dozunun daha uygun olacağı tavsiye edilmiştir (Poieri ve ark.,162004). İntravenöz olarak paklitaksel uygulamalarının köpeklerde neden olduğu alerjik reaksiyonlardan dolayı köpeklerde deri altı kullanımının güvenilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada, 21 malignant tümörlü köpekte paklitaksel  $85$  ile  $170 \text{ mg/m}^2$  dozlarında 2 ya da 3 hafta ara ile toplamda 1- 5 aralığında değişen uygulamalar yapılmıştır. Köpeklerin hiçbirinde sistemik ya da lokal hipersensitivite reaksiyonları gözlenmemiştir. Aynı bölgede yapılan 4. enjeksiyon sonrasında 2 köpekte enjeksiyon bölgesinde lezyon oluşmuştur. Paklitaksel  $115 \text{ mg/m}^2$  dozundan uygulandığında köpeklerin %50 sinde uygulama sonrası 5. günde 4.derecede nötropeni oluşmuştur.İki köpekte 5.derecede diyare gelişmiş ve bu köpeklerin muhtemelen sepsis sonucu öldüğü ifade edilmiştir. Çalışmanın sonucunda paklitakselin deri altı kullanımının hipersensitivite reaksiyonlarını engellediği bildirilmiştir. Malignant meme tümörüne sahip 6 köpeğin bir tanesinde ilk tedaviden sonra parsiyel cevap elde edilmiştir. Adjuvan olarak kullanılan üç köpekte tedavinin 4. veya 5. uygulamasına kadar tümörün nüksü ve metastazı gözlenmemiştir. Kalan iki köpekte ise 1. veya 2. paklitaksel uygulamasından sonra metastazların ilerlediği tespit edilmiştir (Silva, Franciosi, Pezzini, & Guérios, 2015). Paklitakselin yeni formülasyonu olan uygulama öncesi premedikasyona ihtiyaç göstermeyen Paccal Vet'in klinik olarak güvenilir ve etkili dozunu, ortalama yaşam süresine ve hastalısız yaşam süresi üzerine etkisini saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada malignant tümörlü 32 köpek kullanılmıştır. Paccal Vet 2 köpekte  $175 \text{ mg/m}^2$  dozunda uygulanmış fakat uygulama dozunun yüksek olduğu görülünce, diğer köpeklerde doz  $100-150 \text{ mg/m}^2$  'ye düşürülmüştür. Paccal Vet iv, 15 dakika süreyle, 3 hafta arayla, 3 veya daha fazla uygulama şeklinde kullanılmıştır. Elde edilen ilk klinik sonuçlara göre tüm köpeklerdeki cevap oranı %86 olduğu ve tedavinin bitiminde sonra 131 gün süreyle hastalığın stabil kaldığı tespit edilmiştir. Klinik cevabın ortalama 14 gün içerisinde gerçekleştiği belirtilmiştir. Çalışmada kullanılan meme tümörlü 5 köpektten; 1 köpekte tam cevap, 2 köpekte parsiyel cevap, 1 köpekte stabil hastalık ve 1 köpekte ilerleyen hastalık gözlenilmiştir. Paklitakselde hafif derecede geçici myelosüpresyon gibi yan etkilerin gözlendiği ifade edilmiştir. Paklitakselin suda çözünen formülasyonu ile ilgili yapılan ilk çalışmada köpeklerde premedikasyon uygulanmadan güvenli olarak kullanılabilen başarılı bir ilaç olduğu belirtilmiştir (Von Euler ve ark., 2013). Divya, Maiti, &Sangeetha 2019'da yaptıkları bir çalışmada; köpek meme tümörlerinde kemoterapötik ajan olan nanosomal paklitaksel ve onkolitik viral gen tedavisinin tedavideki etkinliğini karşılaştırmışlardır. Birinci tedavi grubuna nanozomal paklitaksel 0., 21. ve 35. günlerde her 32 kg vücut ağırlığına 150 mg dozunda 20 ml serum fizyolojik içerisinde seyreltilerek intravenöz yavaş enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır. İkinci tedavi grubuna viral

gen tedavisinde canine parvo virüs ve chicken anemi virüs kullanılmıştır. 100µg/köpek dozunda intratümoral olarak haftada bir kez 4 hafta boyunca uygulanmıştır.

Apoptoz mekanizmasını takip etmek için tedavi öncesi alınan biyopsi örnekleri ile tedavi sonrası 1.,2.,3. hafta alınan biyopsi örnekleri sitometrik analiz ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Nanosomal paklitaksel uygulanan grupta her tedavi sonrası premedikasyonla yönetilebilen 2-3 gün süren hafif iştahsızlık ve kusma gözlenmiştir. Her iki tedavi protokolünde kalıcı bir yan etki gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları her iki tedavi protokolünün apoptozu indüklediğini göstermiştir. Ancak nanosomal paklitakselin apoptoz yüzdesi istatistiki olarak daha yüksek bulunmuştur. Nanosomal paklitakselin köpek meme tümörlerinin tedavisinde umut verici vir kemoterapotik olduğu gösterilmiştir.

Sunulan bu çalışmada paklitaksel, insanlarda en çok kullanılan protokol ve doz aralığına uygun olarak köpek meme tümörlerinde ilk kez 60 mg/m<sup>2</sup> dozda i.v yavaş enjeksiyon şeklinde, 1 saat boyunca haftada 1 kez 12 hafta süre ile uygulanmıştır. Paklitaksel kemoterapisinin uygulandığı grubun klinik cevaplarına bakıldığında, tam cevap 1 köpekte (%6,66), parsiyel cevap 13 köpekte (%86,66) ve ilerleyen hastalık ise 1 köpekte (%6,66) belirlenmiştir. Paklitakselle tedavi edilen grubun cevap oranları kendi içerisinde karşılaştırıldığında tedaviye cevap verenlerin oranının (%93,32) tedaviye cevap vermeyenlere (%6,66) göre çok yüksek olduğu ve bu farklılığın istatistiki olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p<0,001). Antrasiklin/Siklofosfamid ve paklitaksel kemoterapi protokolleri tam cevap (p:0,598), parsiyel cevap (p:0,390), stabil hastalık (p: 1,000) ve ilerleyen hastalık (p: 1,000) klinik iyileşme değişkenleri açısından karşılaştırıldığında iki kemoterapi protokolü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Çalışmadaki yan etkilere bakıldığında bu grupta da kaşıntı, alerjik reaksiyon, spontan kanama, pneumothoraks, halsizlik, disfaji, kusma, nöropati, pulmoner ödem, taşipne, poliüri, sistit gibi klinik bulgular ile nötrofili ve trombositopeni gibi laboratuvar bulgular gözlenirken yan etkilerin çoğunluğunun yönetilebilmesi mümkün olan safha 1 ve 2 ile sınırlı kaldığı belirlenmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında neoadjuvant kemoterapi öncesi alınan biyopsi numunelerinde Ki67, HER-2, östrojen ve progesteron biyobelirteçlerine dayanarak KMT'lerin subtiplerinin belirlenmesi ve bu subtiplerin neoadjuvant kemoterapiye klinik cevabı tahmin etmede prognostik değeri belirlenmesi amaçlanmıştır. İnsan meme kanserlerine benzer şekilde, köpek meme tümörleri de morfolojik ve biyolojik davranış açısından heterojen bir yapıya sahiptir. Köpek meme tümörlerinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin immunohistokimyasal olarak tespit edilmesini amaçlayan bir çalışmada, 50 meme tümörlü

köpek kullanılmıştır. Malignant olduğu tespit edilen 26 köpeğe ait meme tümörünün %86 'sı adenokarsinom tanısı konulurken %14 'ü malignant miks tümör olarak teşhis edilmiştir. Malignant tümörlerin %70 'i ER ya da PR negatif, %14 'ü PR pozitif, %14'ü ER ve PR pozitif ve %5'i de ER pozitif olarak tespit edilmiştir (Toniti, Buranasinsup, &Kongcharoen, 2009). Millanta ve ark. (2005)'te yaptığı bir başka çalışmada meme tümörlerindeki streoid reseptörlerin varlığı araştırılmıştır. Köpek meme tümörlerinde PR ekspresyonu displazik lezyonlarda yüksek, solid ve invaziv karsinomlarda düşük olduğu ifade edilmiştir. Köpek meme tümörlerinde insan meme kanserlerinde gözlenen HER-2 salınımını araştırmak için yapılan çalışmalarda, HER-2 ekspresyonu %17,6- 34,3 arasında değiştiği tespit edilerek köpek meme tümörlerinin insan meme kanserleri ile benzer biyolojik davranışları gösterdiği ifade edilmiştir (Muhammadnejad, Keyhani, &Mortazavi, 2012; Martin de las Mulas, Ordás, & Millán 2003).

Sunulan bu çalışmada, 27 lokal ileri evre meme tümörlü köpeğin meme dokularında ER ve PR reseptörlerinin varlığı immunohistokimyasal olarak araştırılmıştır. Örneklerin 19'unda (%70,4) ER pozitif olarak bulunurken literatür verilere benzerlik gösterecek şekilde her iki tedavi grubundaki tümörlerde progesteron ekspresyonunun varlığı tespit edilememiştir. HER-2 ekspresyonuna bakıldığında da literatür verilere benzer olarak 27 numuneden 5'inde (%18,5) HER-2 pozitif olarak belirlenmiştir.

Köpek meme tümörlerinde de insan meme kanserlerinde olduğu gibi biyobelirteçler yorumlanarak meme tümörü subtiplendirilmesi yapılmaktadır. Köpek meme tümörlerinin subtiplendirilmesinde esas olarak östrojen ve progesteron hormonu, HER-2 ve Ki-67 ekspresyonu dikkate alınmaktadır (Dos Anjos ve ark., 2019, Gray ve ark.,2020). Köpek meme tümörlerinde morfolojik ve biyolojik davranışı belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada 5 moleküler biyobelirtece (östrojen reseptör, HER-2, cytokeratin 5, p63 and P-cadherin) dayalı bir immunohistokimyasal subtiplendirme yapılmıştır. Çalışmada luminal A %44,8, luminal B %13,5, triple negatif %29,2 and HER-2 pozitif %8,3 oranlarında belirlenmiştir (Gama ve ark., 2008). Bir diğer çalışmada köpek meme tümörlerinde moleküler subtiplerin klinikopatolojik karakter, ortalama yaşam süresi ve prognoz ile ilişkisi araştırılmıştır. İmmunohistokimyasal analizde östrojen, progesteron, HER-2 reseptörü ve E-cadherinin varlığı 110 köpek meme tümöründe araştırılmıştır. Köpeklerin 42'sinde luminal A, 41'inde luminal B, 17'sinde triple negatif ve son olarak da 10'unda Her- 2 pozitif subtipleri tespit edilmiştir. Çalışmada Luminal A ve Luminal B subtipli meme tümörlü köpeklerin prognozunun HER- 2 pozitif ve triple negatif meme tümörlerine göre daha iyi olduğu ifade edilirken, HER-2 pozitif ve triple negatif meme tümörlerinin ise daha fazla agresif olduğu bunun sonucunda da bu köpeklerin daha kısa

ortalama yaşam sürelerine sahip oldukları ifade edilmiştir (Varallo, Gelaleti, & Maschio-Signorini, 2019). Köpek meme tümörlerinin moleküler sınıflandırılmasını yapan bir çalışmada 35 meme tümörlü köpek üzerinde araştırma yapılmış ve bu köpeklerin 13 tanesinin Luminal A, 22 tanesinin luminal B subtipinde meme tümörlerine sahip olduğu belirlenmiştir (Sassi, Benazzi, & Castellani, 2010). Sunulan bu çalışmada 27 köpeğin meme tümörleri incelendiğinde 16 'sının (%59,25) Luminal A, 7'sinin (%25,92) triple negatif, 2' sinin (%7.40) Luminal B ve 2 'sinin (%7.40) Her 2+, tipinde olduğu gözlenmiştir. Her iki kemoterapi protokolünde bulunan bütün meme tümörlerinin subtipleri kendi aralarında karşılaştırıldığında literatür verilere benzer şekilde Luminal A tipi meme tümörlerin çoğunlukta olduğu belirlenmiş ve yapılan istatistiki değerlendirmede bu farklılık anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

İnsan meme kanserlerinde subtiplendirme yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca subtiplendirmenin yapılması prognoz ve tedavinin belirlenmesinde önem taşımaktadır. İnsan meme kanserinde Luminal A ve Luminal B alt tiplerinin doğru olarak sınıflandırılmasının, tedavinin belirlenmesinde önemli olduğu ve klinik çalışmalarda diğer subtiplerle karşılaştırıldığında Luminal A grubunun daha iyi prognozunu olduğu ifade edilmiştir (Gao, & Swain 2018). Beşerî hekimlikte, insan meme kanserlerinde moleküler subtiplerin neoadjuvant kemoterapi sonrası klinik etkinliğin tahmin edilmesinde kullanılmasına yönelik araştırmalar halen devam etmektedir. Bu amaçla 13.939 meme kanserli kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınların 322 'si (%2) Luminal A, 5941'i (%43) Luminal B, 2274 'ü (%16) HER-2 ve 5402'si (%39) triple negatif moleküler subtipine sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışmada hastalar ardıl 5-fluorouracil + epirubisin + siklofosfamid (FEC)-paklitaksel protokolü ve HER-2 pozitif olanlara ilave olarak anti-HER-2 ajanı eklenerek tedavi edilmişlerdir. Çalışmadaki toplam patolojik tam cevap oranı luminal A, luminal B, HER-2 pozitif ve triple negatif subtipler için sırasıyla %0,3, %8,3, %38,7 ve %23,2 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, tedavi grupları arasında anti-HER-2 ajanı kullanılan grupta patolojik tam cevap oranı istatistiki olarak da anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (Haq, Verma, & Hatch, 2018). Yapılan bir başka çalışmada, 82 meme kanserli kadına neoadjuvant kemoterapide FEC-paklitaksel ardıl olarak uygulanmıştır. Hastaların pTY'lerinin subtipler arasındaki farklılıkları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada luminal subtiplerin patolojik tam cevap oranlarını %6 belirlerken HER-2 pozitif hastalarda bu oran %45 olarak belirlenmiştir (Rouzier, Perou, & Symmans, 2005). Kiba, Morii, & Takahashi, (2016)'da yaptıkları bir diğer çalışmada da hormon negatif meme kanserli hastaların uygulanan kemoterapi rejimi sonrasındaki patolojik tam cevap oranlarını



incelemişlerdir. Kemoterapi protokolü olarak FEC-paklitaksel ardıl kemoterapisine ilave anti-HER-2 ajanı kullanmışlardır. Çalışmada tüm hastaların %50'sinde patolojik tam cevap elde ettiklerini belirtmişlerdir. Patolojik tam cevap veren hastalar incelendiğinde de triple negatif hastaların %44,4'ünün, Her-2 pozitif hastaların %60'ının patolojik tam cevap verdiklerini ifade etmişlerdir. Çalışmada kullanılan ardıl kemoterapi içeren rejimin hormon negatifli meme kanserli hastalarda neoadjuvant tedavi seçeneği olarak etkili ve güvenilir bir protokol olduğunu belirtmişlerdir. Neoadjuvant kemoterapi sonrası pTY'nin araştırıldığı 21755 meme kanserli hastanın kullanıldığı bir diğer çalışmada, kemoterapi protokolü olarak antrasiklin ve paklitaksel kemoterapisi ardıl kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda pTY meme tümörü subtiplerine göre; Luminal tipte %5,7, HER-2 pozitifte %24,6 ve triple negatif hastalarda %18,9 oranında saptanmıştır (Niikura, Tomotaki, & Miyata 2015). Bu amaçla yapılan 101 meme kanserli kadının kullanıldığı bir başka çalışmada da ilk etapta FEC-dosetaksel kombinasyonu ardıl kullanılırken devamında adrimisin/siklofosfamid-dosetaksel kombinasyonu yine ardıl olarak uygulanmıştır. Hastaların %27,7'sinin Luminal A subtipine sahip olduğu ve bu hastaların da %7,1'inin tam cevap verdiği ifade edilirken bu orandaki düşüklük istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.001). Tüm hastaların tam cevap oranları %34,7 bulunurken yapılan subtiplendirmelerde pTY'nin en yüksek olduğu grubun %60 tam cevap oranıyla Her-2 pozitifli hastalar olduğu belirtilmiştir (Değerli ve ark., 2022). Lokal ileri evre meme kanserli kadınlarda subtiplerin neoadjuvant kemoterapinin pTY'ye etkisinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada 681 meme kanserli kadın kullanılmıştır. Hastalara neoadjuvant kemoterapi protokolü olarak 4 farklı uygulama yapılmıştır. Birinci gruba antrasiklin bazlı kemoterapi, 2. gruba antrasiklin ve taksan kombinasyonu, üçüncü gruba antrasiklin ve platinyum ajanlar ve 4.gruba da dosetaksel/siklofosfamid kombinasyonları uygulanmıştır. Çalışmadaki birinci grup haricindeki gruplarda gerekli ise anti-HER-2 ajanı kullanılmıştır. Tüm hastaların %23'ünden pTY elde edildiği ifade edilirken pTY'yi oluşturan hastaların moleküler subtiplerinin %9'unun ER+/HER2-, %29'unun ER+/HER2+, %31'inin ER-/HER2- ve %37'sinin ER-/HER2+ olduğu ifade edilmiştir. Çalışmanın sonucunda ER+/HER2- olan hastaların patolojik tam cevap oranlarının çok düşük olduğu ifade edilirken Her-2 pozitif ve triple negatif meme tümörlü hastaların patolojik tam cevap oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Al-Tweigeri, Elshenawy, & Badran 2021). Sunulan bu çalışmada, A/C grubundaki tedaviye tam cevap verenlerin tüm gruba oranı %21,43 (3/14) bulunmuştur. Bu gruptaki moleküler subtipler kendi içerisinde değerlendirildiğinde tam cevaba etkileri Triple negatif (1/3), Luminal A (2/9), Luminal B (0/1) ve Her-2 pozitif (0/1) subtiplerinde sırasıyla %33,33, %22,22 %0, %0 olarak bulunmuştur. Paklitaksel grubundaki tedaviye tam

cevap verenlerin tüm gruba oranı %7,69 (1/13) bulunmuştur. Bu gruptaki moleküler subtipler de kendi içerisinde değerlendirildiğinde tam cevaba etkileri Luminal A (1/7), Luminal B (0/1), Her-2 pozitif (0/1) ve Triple negatif (0/4) subtiplerinde sırasıyla %14,29, %0, %0, %0 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar köpek meme tümörlerinde subtiplerin neoadjuvant kemoterapiye cevabının değerlendirildiği ilk klinik verilerdir. İnsan meme kanserlerindeki çalışmalarla karşılaştırıldığında A/C grubunda triple negatif hastaların tam cevap oranlarının literatür verileriyle uyumlu olacak şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Paklitaksel grubunda ise insan meme kanserleri ile karşılaştırıldığında literatür verilerden farklı olarak Luminal A grubu daha yüksek bulunmuştur. HER-2 boyanma oranları A/C grubunda 2/14 (%14,29) iken Paklitaksel grubunda bu oran (3/13) %23,07 olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda HER-2 boyanma oranının köpek meme tümörlerinde %30 civarında olduğu belirtilirken sunulan bu çalışmada her iki grupta HER-2 boyama oranlarının benzer olduğu ve literatür oranlarına göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu farklılıkların tür, kemoterapi protokolü, köpek sayısının azlığı, tümörlerin derecelerinin (grade) farklı olması ve tedavide anti-HER-2 ajanının kullanılmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmanın üçüncü aşamasında; kemoterapi öncesi ve operasyon sonrası alınan meme dokularında neoadjuvan kemoterapinin bu biyobelirteçler üzerinde yapmış olduğu değişiklikler immunohistokimyasal olarak gösterilmesi amaçlanmıştır. Beşerî hekimlikte insan meme kanserlerinde Ki-67, HER-2, östrojen ve 90 meme kanserli hastanın incelendiği bir çalışmada ; steroid reseptör durumlarında anlamlı bir değişim olmadığı ifade edilirken HER-2 ve prolaktin reseptör seviyelerinin azaldığı bununla birlikte parsiyel cevap veren hastalarda bu değişikliklerin istatistiki bir anlamının bulunmadığı belirtilmiştir (Pedrini, Francalacci Savaris, & Casales Schorr 2011). İnsan meme kanserlerinde neoadjuvant kemoterapinin hormon reseptörleri üzerine ve Ki-67 seviyesine etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise meme kanserli insanların tru-cut biyopsi örneklerinde ER, PR ve Ki-67 pozitifliği oranı sırasıyla 65.3%, %63,2, %51,0 bulunurken tedavi sonrası alınan eksizyonel biyopsilerde bu oranların sırasının %42,6, %65,6 ve %43,4 olduğu belirlenmiştir. Çalışmada vakaların kemoterapi sonrasında %7,7' sinin ER pozitif, %13,6'sının da PR pozitif döndüğü belirtilmiştir. ER, PR ve Ki-67 biyobelirteçlerindeki değişikliklerin onkologlar tarafından göz ardı edilmemesi ve adjuvant sistemik tedavinin optimize edilmesi ve hastanın prognozunun değerlendirilmesi amaçlı bu belirteçlerin belirli durumlarda yeniden incelenmesi gerektiği ifade edilmiştir (WU, Li, & Lu, 2018). Yapılan bir başka çalışmada da insan meme kanserlerinde neoadjuvant kemoterapinin ER, PR ve HER-2 ekspresyonuna etkisi

değerlendirilmiştir. Çalışmada 51 meme kanserli hasta incelenmiş ve bu reseptörlerin ekspresyonunda neoadjuvant kemoterapi öncesinde ve sonrasında istatistiki olarak farklılık bulunmamıştır. HER-2 ekspresyonunun yüksek olduğu hastaların kemoterapiye yanıtının düşük olduğu ifade edilmiştir (Nie, 2019). Neoadjuvant kemoterapi sonrasında hormon reseptör salınımindaki ve HER-2 durumundaki değişikliği belirlemeyi amaçlayan bir diğer çalışmada da 21.755 meme kanserli hasta değerlendirilmiş; 10.973 ER pozitif hastadan kemoterapi uygulandıktan sonra 499 tanesinin ER negatife döndüğü, 5.607 ER negatif hastanın da 519 tanesinin ER pozitif döndüğü belirtilmiştir (Niikura ve ark., 2015). Sarıtaş ve ark. (2019)'nın lokal ileri evre meme kanserli hastalarda neoadjuvant kemoterapisinin tümör çapı ile VEGF, ER, PR, Ki-67 ve Cerb-B<sub>2</sub> ekspresyonlarındaki değişikliklerin gösterilmesinin amaçlandığı çalışmada, VEGF düzeyindeki anlamlı düşme tümörün anjiyogenezinin ve bu yolla metastaz yapabilme yeteneğinin neoadjuvant kemoterapi etkisiyle azalabileceği yönünde yorumlanmıştır. Ayrıca tümör dokusunda çalışılan Ki-67 proliferasyon indeksinde, malign hücre proliferasyonunun neoadjuvant kemoterapi etkisiyle azaldığı, anlamlı değişim gözlenmiştir. Sunulan bu çalışmada her iki neoadjuvant kemoterapi protokolünün Ki-67, HER-2, E-2, P-4 reseptörlerinin ekspresyonuna etkisi incelenmek amaçlı kemoterapi öncesi alınan tru-cut biyopsileri ile sonrası alınan eksizyon biyopsilerindeki varlıkları karşılaştırılmıştır. Neoadjuvant kemoterapi protokollerinin köpek meme tümörlerinin tedavisinde Ki-67, HER-2, östrojen ve progesteron biyobelirteçlerinde yaptığı değişiklikler gösterilmiş olup istatistiki olarak antrasiklin/ siklofosamid ve paklitaksel kemoterapisi grubunda Ki-67, HER-2 ve progesteron ve östrojen biyobelirteçleri değerlendirildiğinde tedavi öncesi alınan numuneler ile tedavi sonrası alınan numuneler arasında bu belirteçlerin değişimi anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada, iki farklı neoadjuvant kemoterapi protokolleri kendi aralarında karşılaştırıldığında, lokal ileri evre köpek meme tümörlerinin tedavisinde klinik cevap oranları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 9). Bununla beraber A/C ve paklitaksel gruplarının kendi içerisinde değerlendirilmesi sonucunda her iki grupta da tedaviye cevap verme oranlarının vermeyenlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 10). Aynı zamanda tedavide kullanılan kemoterapötik ilaçların uygun premedikasyon ile belirtilen doz ve aralıklarda güvenle kullanılacağı belirlenmiştir. Dolayısıyla lokal ileri evre meme tümörlerinin tedavisinde her iki kemoterapi protokolünün de etkili ve güvenilir olduğu saptanmıştır. Köpek meme tümörlerinde Ki-67, HER-2, östrojen ve progesteron biyobelirteçlerine dayanılarak yapılan subtiplendirmelere

göre sırasıyla Luminal A, Triple-negatif, Luminal B ve HER-2 subtipleri belirlenmiştir. Bu subtiplerin tam cevap oranları tüm cevap oranlarına kıyaslandığında elde edilen yüzdeler göre A/C grubunda Triple negatif subtipinin, Paklitaksel grubunda Luminal A subtipinin tedaviye daha iyi cevap verdiği gözlenmiştir. İnsan meme kanserlerinde neoadjuvant antrasiklin içeren tedavi rejimleriyle taksanların ardıl kullanımı ve HER-2 pozitif hastalarda anti-HER-2 ajanların bu tedaviye ilave edilmesi ile patolojik yanıt ve hastalısız yaşam sürelerinde artış gözlendiği bildirilmiştir (Gogas & Fountzilas, Pernaut ve ark., 2018). İnsan hekimliğindeki uygulamalara benzer şekilde köpek meme tümörlerinde de A/C ve paklitaksel kemoterapilerinin ardıl kullanımı ile daha yüksek tam cevap oranlarının elde edilebileceği ve buna yönelik çalışmaların yapılmasının uygun olacağı düşünülmüştür. Neoadjuvan kemoterapinin biyobelirteçler üzerinde yapmış olduğu değişiklikler immunohistokimyasal olarak incelendiğinde yapılan immunohistokimyasal boyamalarda gerek Antrasiklin/siklofosfamid gerekse paklitaksel grubunda Ki-67 ve HER-2 proliferasyon faktörlerinin etkilerinin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedaviden sonra azaldığı gözlenmiş bu etkilerin daha iyi araştırılması için köpek sayısının artırılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

- Alonso, D. F., Turic, E., & Garona, J. (2021). Desmopressin in canine mammary carcinoma: Comments on the importance of the administration route. *Veterinary and comparative oncology*, 19(3), 409–410. <https://doi.org/10.1111/vco.12640> .
- Al-Tweigeri, T., Elshenawy, M., Badran, A., Omar, A., Suleman, K., Al Malik, O., Anwar, I., ...& Jastaniya, N., (2021). Impact of Pathologic Complete Response following Neoadjuvant Chemotherapy ± Trastuzumab in Locally Advanced Breast Cancer. *Journal of oncology*, 2021, 6639763. <https://doi.org/10.1155/2021/6639763>.
- Anton C. Beynen (2020) Diet and canine cancer, *Bonny canteen*; 1: 137-148.
- Apestequiá, L., & Pina, L. J. (2011). Ultrasound-guided core-needle biopsy of breast lesions. *insights into imaging*, 2(4), 493–500. <https://doi.org/10.1007/s13244-011-0090-7>.
- Arenas, C., Peña, L., Granados-Soler, J. L., & Pérez-Alenza, M. D. (2016). Adjuvant therapy for highly malignant canine mammary tumours: Cox-2 inhibitor versus chemotherapy: a case-control prospective study. *The Veterinary record*, 179(5), 125. <https://doi.org/10.1136/vr.103398>.
- Alonso, D. F., Turic, E., & Garona, J. (2021). Desmopressin in canine mammary carcinoma: Comments on the importance of the administration route. *Veterinary and comparative oncology*, 19(3), 409–410. <https://doi.org/10.1111/vco.12640> .
- Atalay, C., Karaman, N., Yılmaz, K. B., Altınok, M. (2007). Neoadjuvant Kemoterapi Alan Meme Kanseri Hastalarda Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi. *Meme sağlığı dergisi* 2007, 3(1), 26-30.
- Aydiner, A. & Topuz E., Meme kanseri tanı tedavi takip. İstanbul: *Nobel Tıp Kitabevleri*, 2007.
- Baba, A. I., & Cătoi, C. (2007). *Comparative Oncology*. The Publishing House of the Romanian Academy.
- Baykal, A., & Turna, Ö. (2021). Current invasive and non-invasive biomarkers in canine mammary tumors. *Journal of Istanbul veterinary sciences*, 5 (1), 39-56.
- Baykara O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balikesir Sağlık bilimleri dergisi*, 5 (3), 102-105.
- Benavente, M. A., Bianchi, C. P., Imperiale, F., & Aba, M. A. (2016). Antiproliferative Effects of Oxytocin and Desmopressin on Canine Mammary Cancer Cells. *Frontiers in veterinary science*, 3, 119. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00119>.
- Buchholz, J., Hagen, R., Leo, C., Ebling, A., Roos, M., Kaser-Hotz, B., & Bley, C. R. (2009). 3D conformal radiation therapy for palliative treatment of canine nasal tumors. *Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 50(6), 679–683. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01603.x>.
- Campos, L. C., Lavalle, G. E., Estrela-Lima, A., Melgaço de Faria, J. C., Guimarães, J. E., Dutra, Á. P., Ferreira, E., ... & de Sousa, (2012). CA15.3, CEA and LDH in dogs with malignant mammary tumors. *Journal of veterinary internal medicine*, 26(6), 1383–1388. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.01014.x>.

- Carvalho MI, Pires I, Prada J ve ark. (2016). Ki-67 and PCNA Expression in Canine Mammary Tumors and Adjacent Nonneoplastic Mammary Glands: Prognostic Impact by a Multivariate Survival Analysis. *Veterinary pathology*. Nov;53(6):1138-1146.
- Carvalho, M. I., Guimarães, M. J., Pires, I., Prada, J., Silva-Carvalho, R., Lopes, C., & Queiroga, F. L. (2013). EGFR and microvessel density in canine malignant mammary tumours. *Research in veterinary science*, 95(3), 1094–1099. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.09.003>.
- Cassali, G. D., Gobbi, H., Malm, C., & Schmitt, F. C. (2007). Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours: comparative features with human tumours. *Cytopathology: official journal of the British Society for Clinical Cytology*, 18(3), 191–196. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2303.2007.00412.x>.
- Cassali, G.D., Lavalle, G.E., de Nardi, A.B., Ferreira, E., Bertagnolli, A.C., Estrela-Lima, A., Alessi, A.C., ...& Daleck, C.R. (2011). Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 4, 153–180.
- Cassali, G.D., Lavalle, G.E., Ferreira, Ê., Estrela-Lima, A., Nardi, A.B., Ghever, C., Sobral, R.A., ... & Amorim, R.L. (2018). Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of feline mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 55(2):1-17.
- Chan, K. K., Matchett, K. B., McEnhill, P. M., Dakir, e., McMullin, M. F., El-Tanani, Y., Patterson, L., ...& Faheem, A., (2015). Protein deregulation associated with breast cancer metastasis. *Cytokine & growth factor reviews*, 26(4), 415–423. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.05.002>.
- Chang, C. C., Tsai, M. H., Liao, J. W., Chan, J. P., Wong, M. L., & Chang, S. C. (2009). Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(4), 391–396. <https://doi.org/10.2460/javma.235.4.391>.
- Chang, S. C., Chang, C. C., Chang, T. J., & Wong, M. L. (2005). Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(10), 1625–1629. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.1625>.
- Clemente, M., De Andrés, P. J., Peña, L., & Pérez-Alenza, M. D. (2009). Survival time of dogs with inflammatory mammary cancer treated with palliative therapy alone or palliative therapy plus chemotherapy. *The Veterinary record*, 165(3), 78–81. <https://doi.org/10.1136/vetrec.165.3.78>.
- Collivignarelli, F., Tamburro, R., Aste, G., Falerno, I., Del Signore, F., Simeoni, F., Patsikas, M., Gianfelici, J., Terragni, R., Attorri, V., Carluccio, A., & Vignoli, M. (2021). Lymphatic Drainage Mapping with Indirect Lymphography for Canine Mammary Tumors. *Animals: an open access journal from MDPI*, 11(4), 1115. <https://doi.org/10.3390/ani11041115>.
- Costa, C., Soares, R., Reis-Filho, J. S., Leitão, D., Amendoeira, I., & Schmitt, F. C. (2002). Cyclo-oxygenase 2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. *Journal of clinical pathology*, 55(6), 429–434. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.6.429>.

- De M Souza, C. H., Toledo-Piza, E., Amarin, R., Barboza, A., & Tobias, K. M. (2009). Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 50(5), 506–510.
- DeVita, V. T., Jr, & Chu, E. (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer research*, 68(21), 8643–8653. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6611>.
- Değerli, E., Şentürk Öztaş, N., Alkan, G., Bedir, Ş., Derin, S., Valıkhanova, N., Saraç, B., Kacar, E., Demirci, N. S., Demirelli, H. F., & Turna, H. (2022). Relationship between pathological response and molecular subtypes in locally advanced breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, 1–10. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2022.2043514>.
- Divya, M., Maiti, S. K., Sangeetha, P., Shivaraju, S., Kumar, N., Tiwari, A. K., & Hescheler, J. (2019). Evaluation of chemotherapy with nanosomal paclitaxel and gene therapy expressing apoptosis-inducing proteins in the management of spontaneous canine mammary neoplasm. *Journal of stem cells & regenerative medicine*, 15(2), 24–34. <https://doi.org/10.46582/jsrm.1502007>
- Doré M. (2011). Cyclooxygenase-2 expression in animal cancers. *Veterinary pathology*, 48(1), 254–265. <https://doi.org/10.1177/0300985810379434>.
- Dos Anjos, D. S., Vital, A. F., Lainetti, P. F., Leis-Filho, A. F., Dalmolin, F., Elias, F., Calazans, S. G., & Fonseca-Alves, C. E. (2019). Deregulation of VEGFR-2 and PDGFR Expression and Microvascular Density in a Triple-Negative Model of Canine Malignant Mammary Tumors with Lymph Node or Lung Metastasis. *Veterinary sciences*, 6(1), 3. <https://doi.org/10.3390/vetsci6010003>
- Dunbier, A. K., Anderson, H., Ghazoui, Z., Folkerd, E. J., A'hern, R., Crowder, R. J., Hoog, J., ... & Smith, I. E. (2010). Relationship between plasma estradiol levels and estrogen-responsive gene expression in estrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(7), 1161–1167. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9616>.
- Egenvall, A., Bonnett, B. N., Ohagen, P., Olson, P., Hedhammar, A., & von Euler, H. (2005). Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Preventive veterinary medicine*, 69(1-2), 109–127. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2005.01.014>.
- Ehrhart N.P., & Withrow S.J. (2013). Biopsy Principles, In Withrow, S.J, Vail, D.M., Page, R.L (Eds.) “Small Animal Clinical Oncology (pp:143-148).
- Elston, C. W., Ellis, I. O., Pinder, S. E. (1998). Prognostic factors in invasive carcinoma of the breast. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 10(1), 14–17. [https://doi.org/10.1016/s0936-6555\(98\)80105-2](https://doi.org/10.1016/s0936-6555(98)80105-2).
- Enginler, S. O., Akış, I., Toydemir, T. S., Oztabak, K., Haktanir, D., Gündüz, M. C., Kırşan, I., & Firat, I. (2014). Genetic variations of BRCA1 and BRCA2 genes in dogs with mammary tumours. *Veterinary research communications*, 38(1), 21–27. <https://doi.org/10.1007/s11259-013-9577-7>.
- Fasching, P. A., Heusinger, K., Haeberle, L., Niklos, M., Hein, A., Bayer, C. M., Rauh, C., ... & Schulz-Wendtland, R., (2011). Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast

- cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC cancer*, 11, 486. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-486>.
- Ferreira, E., Bertagnolli, A. C., Cavalcanti, M. F., Schmitt, F. C., & Cassali, G. D. (2009). The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. *Veterinary and comparative oncology*, 7(4), 230–235. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00193.x>.
- Fossum TW, Hedlund CS (1997) Mammary neoplasia. In: Duncan L (ed.), *Small Animal Surgery*. Don Ladig, St-Louis: 539–544.
- Gama, A., Alves, A., & Schmitt, F. (2008). Identification of molecular phenotypes in canine mammary carcinomas with clinical implications: application of the human classification. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*, 453(2), 123–132. <https://doi.org/10.1007/s00428-008-0644-3>.
- Gao, J. J., & Swain, S. M. (2018). Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *The oncologist*, 23(5), 556–565. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0535>.
- Gilbertson, S. R., Kurzman, I. D., Zachrau, R. E., Hurvitz, A. I., & Black, M. M. (1983). Canine mammary epithelial neoplasms: biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Veterinary pathology*, 20(2), 127–142. <https://doi.org/10.1177/030098588302000201>.
- Gogas, H., & Fountzilas, G. (2003). The role of taxanes as a component of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 14(5), 667–674. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg210>.
- Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R ve ark. (2011). Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology*. 48(1):117-131.
- Goldschmidt, M.H., Peña L., Zappulli V. (2017). *Tumors in Domestic Animals (Bölüm: Tumors of the Mammary Gland)*, (Ed. Donald J. Meuten), 5. Baskı, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, 723-765.
- Gray, M., Meehan, J., Martínez-Pérez, C., Kay, C., Turnbull, A. K., Morrison, L. R., Pang, L. Y., & Argyle, D. (2020). Naturally-Occurring Canine Mammary Tumors as a Translational Model for Human Breast Cancer. *Frontiers in oncology*, 10, 617. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00617>.
- Guil-Luna, S., Millán, Y., De Andres, J., Rollón, E., Domingo, V., García-Macías, J., Sánchez-Céspedes, R., & Martín de Las Mulas, J. (2017). Prognostic impact of neoadjuvant aglepristone treatment in clinicopathological parameters of progesterone receptor-positive canine mammary carcinomas. *Veterinary and comparative oncology*, 15(2), 391–399. <https://doi.org/10.1111/vco.12175>.
- Guil-Luna, S., Sánchez-Céspedes, R., Millán, Y., De Andrés, F. J., Rollón, E., Domingo, V., Guscetti, F., & Martín de Las Mulas, J. (2011). Aglepristone decreases proliferation in progesterone receptor-positive canine mammary carcinomas. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(3), 518–523. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0723.x>.
- Gundim, L. F., de Araújo, C. P., Blanca, W. T., Guimarães, E. C., & Medeiros, A. A. (2016). Clinical staging in bitches with mammary tumors: Influence of type and histological grade. *Canadian journal of veterinary research*, 80(4), 318–322.



- Gustafson, D.L., & Page, R.L. (2013): Cancer Chemoteraphy, alınmıştır '*Small Animal Clinical Oncology*', Ed. Withrow, S.J., Vail, D.M., Page, R.L., Fifth Edition, Elsevier Saunders, Say.157-179.
- Haakensen, V. D., Bjøro, T., Lüders, T., Riis, M., Bukholm, I. K., Kristensen, V. N., Troester, ... & M. A., Homen, (2011). Serum estradiol levels associated with specific gene expression patterns in normal breast tissue and in breast carcinomas. *BMC cancer*, 11, 332. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-332>.
- Haque, W., Verma, V., Hatch, S., Suzanne Klimberg, V., Brian Butler, E., & Teh, B. S. (2018). Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*, 170(3), 559–567. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3>.
- Harbeck, N., & Gnant, M. (2017). *Breast cancer*. *Lancet* (London, England), 389(10074), 1134–1150. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8).
- Haynes, B. P., Viale, G., Galimberti, V., Rotmensz, N., Gibelli, B., A'Hern, R., Smith, I. E., & Dowsett, M. (2013). Expression of key oestrogen-regulated genes differs substantially across the menstrual cycle in oestrogen receptor-positive primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 138(1), 157–165. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2426-0>.
- Haziroğlu, R.M., Yardımcı, B., Aslan, S., Yildirim, M.Z., Yumuşak, N., Beceriklisoy, H.B., Ağaoğlu, R., & Küçükaslan, I. (2010). Cytological Evaluation of canine mammary tumours with fine needle aspiration biopsy technique. *Revue De Medecine Veterinaire*, 161, 212-218.
- Hermo, G. A., Turic, E., Angelico, D., Scursioni, A. M., Gomez, D. E., Gobello, C., & Alonso, D. F. (2011). Effect of adjuvant perioperative desmopressin in locally advanced canine mammary carcinoma and its relation to histologic grade. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(1), 21–27. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5509>.
- Horta, R., Lavalle, G., Cunha, R., Moura, L., Araújo, R. & Cassali, G. (2014) Influence of Surgical Technique on Overall Survival, Disease Free Interval and New Lesion Development Interval in Dogs with Mammary Tumors. *Advances in Breast Cancer Research*, 3, 38-46. doi: 10.4236/abcr.2014.32006.
- Hristakiev, L., Georgiev, G. I., & Altankova, R., (2016): Histologic features of the dog's mammary glands blood supply. *Tradition and Modernity in Veterinary Medicine*, vol. 1, 1(1): 15–20.
- Jitpean, S., Hagman, R., Ström Holst, B., Höglund, O. V., Pettersson, A., & Egenvall, A. (2012). Breed variations in the incidence of pyometra and mammary tumours in Swedish dogs. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 47 Suppl 6, 347–350. <https://doi.org/10.1111/rda.12103>.
- Karayannopoulou, M., Kaldrymidou, E., Constantinidis, T. C., & Dessiris, A. (2001). Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, 48(2), 85–96. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2001.00336.x>.
- Karayannopoulou, M., Kaldrymidou, E., Constantinidis, T. C., & Dessiris, A. (2005). Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a

- human grading method. *Journal of comparative pathology*, 133(4), 246–252. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2005.05.003>.
- Karayannopoulou, Maria & Lafioniatis, S., (2016). Recent advances on canine mammary cancer chemotherapy: A review of studies from 2000 to date. 167. 192-200.
- Karin Sorenmo (2003) Canine mammary gland tumors, *Small Animal Practice*, VOLUME 33, ISSUE 3, S:573-596.
- Kaszak I., Ruszczak A., Kanafa S., Kacprzak K., Krol M., & Jurka P., (2018). Current biomarkers of canine mammary tumors. *Acta veterinaria Scandinavica*, 60(1), 66.
- Kiba, T., Morii, N., Takahashi, H., Ozaki, S., Atsumi, M., Masumoto, F., & Yamashiro, H. (2016). Pathological complete response rate in hormone receptor-negative breast cancer treated with neoadjuvant FEC, followed by weekly paclitaxel administration: A retrospective study and review of the literature. *Oncology letters*, 11(5), 3064–3070. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4334>.
- Kim, K. I., Lee, K. H., Kim, T. R., Chun, Y. S., Lee, T. H., & Park, H. K. (2014). Ki-67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of breast cancer*, 17(1), 40–46. <https://doi.org/10.4048/jbc.2014.17.1.40>.
- Kivrak, M., & Aydin, I. (2017). Treatment and prognosis of mammary tumors in bitches. *International Journal of Veterinary Science*. 6. 178-186.
- Koukourakis, M. I., Giatromanolaki, A., Sivridis, E., Bougioukas, G., Didilis, V., Gatter, K. C., Harris, A. L., & Tumour and Angiogenesis Research Group (2003). Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) overexpression in non-small-cell lung cancer tissues is linked to tumour hypoxia, angiogenic factor production and poor prognosis. *British journal of cancer*, 89(5), 877–885. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601205>.
- Kristiansen, V. M., Dewi, S., Horsberg, T. E., Jonasdottir, T. J., Moe, L., Berlinger, B., Lindkaer-Jensen, S., & Larsen, S. (2017). Tolerability and pharmacokinetic profile of a novel benzene-poly-carboxylic acids complex with cis-diammineplatinum (II) dichloride in dogs with malignant mammary tumours. *Veterinary and comparative oncology*, 15(1), 118–132. <https://doi.org/10.1111/vco.12144>.
- Kuruoglu, F., Ozyigit, M., Nak, D., Avci Kupeli, Z., Ekici, Z., & Koca, D., Avcilar, T., ...& Sahin, M. (2020). Efficacy and Toxicity of Doxorubicin and Cyclophosphamide for the Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Stage Canine Mammary Tumors. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 26. 10.9775/kvfd.2020.24112.
- Lavalle, G. E., Bertagnolli, A. C., Tavares, W. L., & Cassali, G. D. (2009). Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. *Veterinary pathology*, 46(6), 1275–1280. <https://doi.org/10.1354/vp.08-VP-0226-C-FL>.
- Leopold, L.B., Wolman, M.G., Miller, J.P. (1964), *Anatomy of the Dog Freeman*, San Francisco, 522, s:741-807
- Lim, H. Y., Im, K. S., Kim, N. H., Kim, H. W., Shin, J. I., Yhee, J. Y., & Sur, J. H. (2015). Effects of Obesity and Obesity-Related Molecules on Canine Mammary Gland Tumors. *Veterinary pathology*, 52(6), 1045–1051. <https://doi.org/10.1177/0300985815579994>.
- MacEwen, EG., & Withrow, S., 1996: Tumors of the mammary gland. *Small Animal Oncology*. Saunders Company, Philadelphia, pp. 356–372.

- Mamounas, E. P., Bryant, J., Lembersky, B., Fehrenbacher, L., Sedlacek, S. M., Fisher, B., Wickerham, D. L., ...&Yothers, G. (2005). Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(16), 3686–3696. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.517>.
- Marchesi, M. C., Manuali, E., Pacifico, E., Ferri, C., Romagnoli, M., Mangili, V., & Fruganti, G. (2010). Cancer antigen 15/3: possible diagnostic use in veterinary clinical oncology. Preliminary study. *Veterinary research communications*, 34 Suppl 1, S103–S106. <https://doi.org/10.1007/s11259-010-9392-3>.
- Marconato, L., Lorenzo, R. M., Abramo, F., Ratto, A., & Zini, E. (2008). Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs. *Veterinary and comparative oncology*, 6(2), 90–101. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00143.x>.
- Marti, JA., & Fernandez, S. (2010) Clinical approach to mammary gland disease, alınmıştır “BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology”, 2.edition, *British Small Animal Veterinary Association*, England, s:155-165.
- Martin de las Mulas, J., Ordás, J., Millán, Y., Fernández-Soria, V., & Ramón y Cajal, S. (2003). Oncogene HER-2 in canine mammary gland carcinomas: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Breast cancer research and treatment*, 80(3), 363–367. <https://doi.org/10.1023/a:1024929730165>.
- Matos AJF, Lopes CCC, Faustino AMR ve ark. (2006) MIB-1 indices according to clinicopathological variables in canine mammary tumours: a multivariate study. *Anticancer Res.* 26:1821–1826.
- Mian, M., Tinelli, M., DE March, E., Turri, G., Meneghini, V., Pescosta, N., Berno, T., Marabese, A., Mondello, P., Patriarca, F., Pizzolo, G., Semenzato, G., Cortelazzo, S., & Zambello, R. (2016). Bortezomib, Thalidomide and Lenalidomide: Have They Really Changed the Outcome of Multiple Myeloma? *Anticancer research*, 36(3), 1059–1065.
- Mieog, J. S., van der Hage, J. A., & van de Velde, C. J. (2007). Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2007(2), CD005002. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005002.pub2>.
- Miles, D., von Minckwitz, G., & Seidman, A. D. (2002). Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer. *The oncologist*, 7 Suppl 6, 13–19.
- Millanta, F., Calandrella, M., Bari, G., Nicolini, M., Vannozzi, I., & Poli, A. (2005). Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. *Research in veterinary science*, 79(3), 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2005.02.002>.
- Misdorp W (2002), Tumors of the mammary gland. In: Meuten DJ (ed.), *Tumors in Domestic Animals*, 4th edn. Iowa State Press, Ames, pp: 575–606.
- Misdorp, W., Else, RW, & Hellmen, E, (1999). Histologic Classification of Mammary Tumors of the Dog and the Cat, 2nd ser., vol. 7. *Armed Force Institute of Pathology and World Health Organization*, Washington, DC.

- Moe L. (2001). Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. *Journal of reproduction and fertility*. Supplement, 57, 439–443.
- Morris, J. S., Dobson, J. M., & Bostock, D. E. (1993). Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia. *The Veterinary record*, 133(22), 539–542. <https://doi.org/10.1136/vr.133.22.539>.
- Morris, J. S., Dobson, J. M., Bostock, D. E., & O'Farrell, E. (1998). Effect of ovariohysterectomy in bitches with mammary neoplasms. *The Veterinary record*, 142(24), 656–658. <https://doi.org/10.1136/vr.142.24.656>
- Muhammadnejad, A., Keyhani, E., Mortazavi, P., Behjati, F., & Haghdoost, I. S. (2012). Overexpression of her-2/neu in malignant mammary tumors; translation of clinicopathological features from dog to human. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 13(12), 6415–6421. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.12.6415>.
- Nemanic, S., London, C. A., & Wisner, E. R. (2006). Comparison of thoracic radiographs and single breath-hold helical CT for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(3), 508–515. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[508:cotras\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[508:cotras]2.0.co;2).
- Nie, Zheng. (2019). The Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on ER, PR and HER-2 Expression in Breast Cancer. *Yangtze Medicine*. 03. 163-175. 10.4236/ym.2019.33017.
- Nieto A, Peña L, Pérez-Alenza MD ve ark. (2000) Immunohistologic Detection of Estrogen Receptor Alpha in Canine Mammary Tumors: Clinical and Pathologic Associations and Prognostic Significance. *Veterinary Pathology*;37(3):239-247.
- Niikura, N., Tomotaki, A., Miyata, H., Iwamoto, T., Kawai, M., Anan, K., Hayashi, ... & N., Aogi, (2016). Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21,755 patients from the Japanese breast cancer registry. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(3), 480–487. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv611>.
- Ogilvie, G. K., Reynolds, H. A., Richardson, R. C., Withrow, S. J., Norris, A. M., Henderson, R. A., Klausner, J. S., Fowler, J. D., & McCaw, D. (1989). Phase II evaluation of doxorubicin for treatment of various canine neoplasms. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195(11), 1580–1583.
- Otoni, C. C., Rahal, S. C., Vulcano, L. C., Ribeiro, S. M., Hette, K., Giordano, T., Doiche, D. P., & Amorim, R. L. (2010). Survey radiography and computerized tomography imaging of the thorax in female dogs with mammary tumors. *Acta veterinaria Scandinavica*, 52(1), 20. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-52-20>.
- Owen, L. N, World Health Organization. Veterinary Public Health Unit & WHO Collaborating Center for Comparative Oncology. (1980). TNM Classification of Tumours in Domestic Animals/ edited by L.N. Owen. *World Health Organization*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68618>.
- Özmen, V., (2011): Lokal İleri Meme Kanseri ve Tartışmalı Konular, *The Journal of Breast Health*, 7(4),191-195.
- Papazoglou, L.G., Basdani, E., Patsikas, M.N., Rabidi, S., & Karayannopoulou, M. (2012). Current Surgical Options for Mammary Tumor Removal in Dogs. *J Veter Sci Med*.;2(1): 6.

- Patsikas, M. N., Karayannopoulou, M., Kaldrymidoy, E., Papazoglou, L. G., Papadopoulou, P. L., Tzegas, S. I., Tziris, N. E., Kaitzis, D. G., Dimitriadis, A. S., & Dessiris, A. K. (2006). The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. *Anatomia, histologia, embryologia*, 35(4), 228–234. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0264.2005.00664.x>.
- Pedrini, J. L., Francalacci Savaris, R., Casales Schorr, M., Cambuzzi, E., Grudzinski, M., & Zettler, C. G. (2011). The effect of neoadjuvant chemotherapy on hormone receptor status, HER2/neu and prolactin in breast cancer. *Tumori*, 97(6), 704–710. <https://doi.org/10.1700/1018.11085>.
- Peña, L., Gama, A., Goldschmidt, M. H., Abadie, J., Benazzi, C., Castagnaro, M., Díez, L., ...& Gärtner, F. (2014). Canine mammary tumors: a review and consensus of standard guidelines on epithelial and myoepithelial phenotype markers, HER2, and hormone receptor assessment using immunohistochemistry. *Veterinary pathology*, 51(1), 127–145. <https://doi.org/10.1177/0300985813509388>.
- Pereira, C.T., Marques, F.L.N., Williams, J., Martin, B.W.D. ve Bombonato, P.P. (2008), 99mtc-Labeled Dextran For Mammary Lymphoscintigraphy In Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 49: 487-491. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2008.00414.x>.
- Pereira, C. T., Rahal, S. C., de Carvalho Balieiro, J. C., & Ribeiro, A. A. (2003). Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it really be altered? *Anatomia, histologia, embryologia*, 32(5), 282–290. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0264.2003.00485.x>.
- Pérez Alenza, D., Rutteman, G. R., Peña, L., Beynen, A. C., & Cuesta, P. (1998). Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *Journal of veterinary internal medicine*, 12(3), 132–139. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb02108.x>.
- Pérez Alenza, M. D., Peña, L., Nieto, A. I., & Castaño, M. (1997). Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 33(4), 581–585.
- Perez Alenza, Peña, del Castillo, & Nieto, (2000). Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *The Journal of small animal practice*, 41(7), 287–291. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2000.tb03203.x>.
- Pernaut, C., Lopez, F., & Ciruelos, E. (2018). Standard Neoadjuvant Treatment in Early/Locally Advanced Breast Cancer. *Breast care (Basel, Switzerland)*, 13(4), 244–249. <https://doi.org/10.1159/000491759>.
- Petrov, EA., Ilievska, K., Trojacanec, P., Celeska, I., & Nikolovski, G., (2014) Canine mammary tumours – Clinical Survey. *Macedonian Veterinary Review*, 37: 129-134.6.
- Philibert, J. C., Snyder, P. W., Glickman, N., Glickman, L. T., Knapp, D. W., & Waters, D. J. (2003). Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *Journal of veterinary internal medicine*, 17(1), 102–106. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2003\)017<0102:iohfos>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2003)017<0102:iohfos>2.3.co;2).
- Pieczewska, B., Glińska-Suchocka, K., Nizański, W., & Dziecioł, M. (2021). Decreased Size of Mammary Tumors Caused by Preoperative Treatment with Aglepristone in Female Domestic Dogs (*Canis familiaris*) Do Not Influence the Density of the Benign

- Neoplastic Tissue Measured Using Shear Wave Elastography Technique. *Animals: an open access journal from MDPI*, 11(2), 527. <https://doi.org/10.3390/ani11020527>.
- Poirier, V. J., Hershey, A. E., Burgess, K. E., Phillips, B., Turek, M. M., Forrest, L. J., Beaver, L., & Vail, D. M. (2004). Efficacy and toxicity of paclitaxel (Taxol) for the treatment of canine malignant tumors. *Journal of veterinary internal medicine*, 18(2), 219–222. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<219:eatopt>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<219:eatopt>2.0.co;2)
- Pruthi, S., Gostout, B. S., & Lindor, N. M. (2010). Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. *Mayo Clinic proceedings*, 85(12), 1111–1120. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0414>.
- Queiroga, F. L., Alves, A., Pires, I., & Lopes, C. (2007). Expression of Cox-1 and Cox-2 in canine mammary tumours. *Journal of comparative pathology*, 136(2-3), 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2007.01.010>.
- Queiroga, F. L., Pérez-Alenza, D., González-Gil, A., Silván, G., Peña, L., & Illera, J. C. (2015). Serum and Tissue Steroid Hormone Levels in Canine Mammary Tumours: Clinical and Prognostic Implications. *Reproduction in domestic animals*, 50(5), 858–865. <https://doi.org/10.1111/rda.12597>.
- Queiroga, F. L., Pérez-Alenza, M. D., Silvan, G., Peña, L., Lopes, C. S., & Illera, J. C. (2008). Crosstalk between GH/IGF-I axis and steroid hormones (progesterone, 17beta-estradiol) in canine mammary tumours. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 110(1-2), 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.02.005>.
- Rastogi, P., Anderson, S. J., Bear, H. D., Geyer, C. E., Kahlenberg, M. S., Robidoux, A., Margolese, R. G., ... & Hoehn, J. (2008). Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(5), 778–785. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0235>.
- Rehm, S., Stanislaus, D. J., & Williams, A. M. (2007). Estrous cycle-dependent histology and review of sex steroid receptor expression in dog reproductive tissues and mammary gland and associated hormone levels. Birth defects research. Part B, *Developmental and reproductive toxicology*, 80(3), 233–245. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20121>.
- Restucci, B., De Vico, G., & Maiolino, P. (2000). Evaluation of angiogenesis in canine mammary tumors by quantitative platelet endothelial cell adhesion molecule immunohistochemistry. *Veterinary pathology*:297–301.
- Rivera, P., & von Euler, H. (2011). Molecular biological aspects on canine and human mammary tumors. *Veterinary pathology*, 48(1), 132–146. <https://doi.org/10.1177/0300985810387939>.
- Rivera, P., Melin, M., Biagi, T., Fall, T., Häggström, J., Lindblad-Toh, K., & von Euler, H. (2009). Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2. *Cancer research*, 69(22), 8770–8774. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1725>.
- Romagnoli, S. (2005) Mammary gland tumors. *Reproduction in companion, exotic and laboratory animals*. ESAVS-EVSSARENVN Course, chapter 18, Nantes, France, pp: 1–12.
- Romagnoli, S. (2017) Practical use of hormones in small animal reproduction. *Rev Bras Reprod Anim*, Belo Horizonte, 41 (1): 59-67.

- Rouzier, R., Perou, C. M., Symmans, W. F., Ibrahim, N., Cristofanilli, M., Anderson, K., Hess, K. R., ... & Stec, J. (2005). Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 11(16), 5678–5685. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2421>.
- Rutteman G. R. (1990). Hormones and mammary tumour disease in the female dog: an update. *In vivo (Athens, Greece)*, 4(1), 33–40.
- Salas, Y., Márquez, A., Diaz, D., & Romero, L. (2015). Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: A Growing Animal Health Problem. *PloS one*, 10(5), e0127381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127381>
- Sarıtaş, A., Yalav, O., Kekeç, Y., Sakman, G., Bağır, E., Zorludemir, S., Ergin, M., ... & Eray, I. (2019). Lokal ileri evre meme kanserli hastalarda neoadjuvant kemoterapinin ER, PR, c-erb2, VEGF ve Ki-67 üzerine etkisi. *Cukurova Medical Journal*. 44. 226-231. 10.17826/cumj.412192.
- Sassi, F., Benazzi, C., Castellani, G., & Sarli, G. (2010). Molecular-based tumour subtypes of canine mammary carcinomas assessed by immunohistochemistry. *BMC veterinary research*, 6, 5. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-6-5>.
- Sigmon, D. F., & Fatima, S. (2022). Fine Needle Aspiration. In StatPearls. *StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557486/>
- Silberstein G. B. (2001). Postnatal mammary gland morphogenesis. *Microscopy research and technique*, 52(2), 155–162. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20010115\)](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20010115)).
- Silva, D. M., Franciosi, A. I., Pezzini, P. C., & Guérios, S. D. (2015). Subcutaneous administration of paclitaxel in dogs with cancer: A preliminary study. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 56(8), 823–830.
- Simon, D., Schoenrock, D., Baumgärtner, W., & Nolte, I. (2006). Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(5), 1184–1190. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[1184:patimm\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1184:patimm]2.0.co;2).
- Singer, J., Fazekas, J., Wang, W., Weichselbaumer, M., Matz, M., Mader, A., Steinfeldner, W., ... & Meitz, S., (2014). Generation of a canine anti-EGFR (ErbB-1) antibody for passive immunotherapy in dog cancer patients. *Molecular cancer therapeutics*, 13(7), 1777–1790. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0288>.
- Sleeckx, N., de Rooster, H., Veldhuis Kroeze, E. J., Van Ginneken, C., & Van Brantegem, L. (2011). Canine mammary tumours, an overview. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 46(6), 1112–1131. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2011.01816.x>.
- Sleeckx, N., Van Brantegem, L., Van den Eynden, G., Fransen, E., Casteleyn, C., Van Cruchten, S., Veldhuis Kroeze, E., & Van Ginneken, C. (2014). Lymphangiogenesis in canine mammary tumours: a morphometric and prognostic study. *Journal of comparative pathology*, 150(2-3), 184–193. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2013.09.006>.
- Sontas, B. H., Yüzbaşıoğlu Öztürk, G., Toydemir, T. F., Arun, S. S., & Ekici, H. (2012). Fine-needle aspiration biopsy of canine mammary gland tumours: a comparison between

- cytology and histopathology. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 47(1),125–130. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2011.01810.x>.
- Sorenmo K. (2003). Canine mammary gland tumors. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 33(3), 573–596. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(03\)00020-2](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(03)00020-2).
- Sorenmo, K. U., Kristiansen, V. M., Cofone, M. A., Shofer, F. S., Breen, A. M., Langeland, M., Mongil, C. M., ...Grondahl, A. M., (2009). Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and comparative oncology*, 7(3), 162–172. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x>.
- Sorenmo, K. U., Rasotto, R., Zappulli, V., & Goldschmidt, M. H. (2011). Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary pathology*, 48(1), 85–97. <https://doi.org/10.1177/0300985810389480>.
- Sorenmo, K., Durham, A. C., Evans, B., Scavello, H., & Stefanovski, D. (2020). A prospective randomized trial of desmopressin in canine mammary carcinoma. *Veterinary and comparative oncology*, 18(4), 796–803. <https://doi.org/10.1111/vco.12619>.
- Specht, J., & Gralow, J. R. (2009). Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Seminars in radiation oncology*, 19(4), 222–228. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2009.05.001>.
- Stratmann, N., Failing, K., Richter, A., & Wehrend, A. (2008). Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Veterinary surgery: VS*, 37(1), 82–86.
- Suryawanshi R. V. (2021). Assessment of Efficacy and Toxicity of Cyclophosphamide Chemotherapy in Canines with Malignant Mammary Tumor: A Retrospective Study. *Veterinary medicine international*, 2021, 5520603. <https://doi.org/10.1155/2021/5520603>.
- Şennazlı G., Yıldırım F., Arun SS., & Aydın, G., (2015). Immunopathologic Evaluation of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Ki-67 Antibody Expressions in Canine Mammary Tumours. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 21 (3): 319-326.
- Tao, M., Chen, S., Zhang, X., & Zhou, Q. (2017). Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine*, 96(51), e9384. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009384>.
- Tavasoly, A., Golshahi, H., Rezaie, A., & Farhadi, M. (2013). Classification and grading of canine malignant mammary tumors. *Veterinary research forum: an international quarterly journal*, 4(1), 25–30.
- Tham, T. M., Iyengar, K. R., Taib, N. A., & Yip, C. H. (2009). Fine needle aspiration biopsy, core needle biopsy or excision biopsy to diagnose breast cancer- which is the ideal method? *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 10(1), 155–158.
- Tiemessen I. Thoracic (1989). Metastases of canine mammary gland tumors. A radiographic study. *Vet. Rad.* 30 (6):249–252. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1989.tb01795.x>.



- Todorova, I., Simeonov, R., & Dinev, D. (2005). Efficacy and toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in dogs with spontaneous mammary tumours. *Trakia Journal of Sciences 51 Trakia Journal of Sciences*, 3, 51-58.
- Toniti, W., Buranasinsup, S., Kongcharoen, A., Charoonrut, P., Puchadapirom, P., & Kasornrondkua, C. (2009). Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in canine mammary tumors. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 10(5), 907–911.
- Tran, C. M., Moore, A. S., & Frimberger, A. E. (2016). Surgical treatment of mammary carcinomas in dogs with or without postoperative chemotherapy. *Veterinary and comparative oncology*, 14(3), 252–262. <https://doi.org/10.1111/vco.12092>.
- Tuohy, J. L., Milgram, J., Worley, D. R., & Dernell, W. S. (2009). A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Veterinary and comparative oncology*, 7(2), 81–91. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00183.x>.
- Van Garderen, E., de Wit, M., Voorhout, W. F., Rutteman, G. R., Mol, J. A., Nederbragt, H., & Misdorp, W. (1997). Expression of growth hormone in canine mammary tissue and mammary tumors. Evidence for a potential autocrine/paracrine stimulatory loop. *The American journal of pathology*, 150(3), 1037–1047.
- Varallo, G. R., Gelaleti, G. B., Maschio-Signorini, L. B., Moschetta, M. G., Lopes, J. R., De Nardi, A. B., Tinucci-Costa, ...&M., Rocha, (2019). Prognostic phenotypic classification for canine mammary tumors. *Oncology letters*, 18(6), 6545–6553. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11052>.
- Vascellari, M., Capello, K., Carminato, A., Zanardello, C., Baioni, E., & Mutinelli, F. (2016). Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast cancer. *Preventive veterinary medicine*, 126, 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.02.008>.
- Veterinary Co-operative Oncology Group: Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.1. (2016) *Veterinary and comparative oncology*, 14 (4): 417-446.
- Von Euler H., Rivera P., Nyman H., (2013). A dose-finding study with a novel water-soluble formulation of paclitaxel for the treatment of malignant high-grade solid tumours in dogs. *Veterinary and comparative oncology*, 11(4), 243–255.
- Von Euler, H. Tumors of the mammary gland. In: Dobson, J.M.; Lascelles, B. (Eds.). BSAVA manual of canine and feline oncology. 3.ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2011. p.237-247.
- Wu, Y. T., Li, X., Lu, L. J., Gan, L., Dai, W., Shi, Y. L., Adhikari, V. P., ...&Wu, K. N., (2017). Effect of neoadjuvant chemotherapy on the expression of hormone receptors and Ki-67 in Chinese breast cancer patients: A retrospective study of 525 patients. *Journal of biomedical research*, 32(3), 191–197. Advance online publication. <https://doi.org/10.7555/JBR.32.20170059>.
- Yaeger JD, Chapter 3: Endogenous Estrogens as carcinogens through metabolic activation. *J Natl Cancer Institute Monogr*. 2000; 27:67–73.

- Yamagami, T., Kobayashi, T., Takahashi, K., & Sugiyama, M. (1996). Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *The Journal of veterinary medical science*, 58(11), 1079–1083. [https://doi.org/10.1292/jvms.58.11\\_1079](https://doi.org/10.1292/jvms.58.11_1079).
- Yamashita, H., Yando, Y., Nishio, M., Zhang, Z., Hamaguchi, M., Mita, K., Kobayashi, S., ... & Fujii, Y. (2006). Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*, 13(1), 74–83. <https://doi.org/10.2325/jbcs.13.74>.
- Zambrano-Estrada, X., Landaverde-Quiroz, B., Dueñas-Bocanegra, A. A., De Paz-Campos, M. A., Hernández-Alberto, G., Solorio-Perusquia, B., Trejo-Mandujano, M., ... & Pérez-Guerrero, L., (2018). Molecular iodine/doxorubicin neoadjuvant treatment impair invasive capacity and attenuate side effect in canine mammary cancer. *BMC veterinary research*, 14(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1411-6>.
- Zatloukal, J., Lorenzová, J., Tichý, F., Nečas, A., Kecova, H., & Kohout, P. (2005). Breed and Age as Risk Factors for Canine Mammary Tumours. *Acta Veterinaria Brno*, 74, 103-109.
- Zuccari, D. A., Santana, A. E., Cury, P. M., & Cordeiro, J. A. (2004). Immunocytochemical study of Ki-67 as a prognostic marker in canine mammary neoplasia. *Veterinary clinical pathology*, 33(1), 23–28. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2004.tb00345.x>

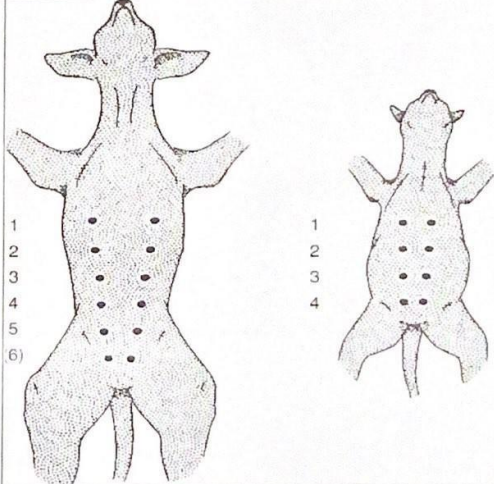
## 7. SİMGELER ve KISALTMALAR

KMT: Köpek Meme Tümörleri  
SLN: Sentinel lenf nodu  
EGFR-2: Epidermal Growth Faktör Reseptör 2  
ER: Östrojen reseptörü  
PR: Progesteron reseptörü  
PRL: Prolaktin  
MPA: Medroksiprogesteron asetat  
Cox-2: Siklooksijenaz-2  
FNAC: İnce iğne aspirasyon sitolojisi  
CNB: Core needle biyopsi  
MR: Manyetik Rezonans  
IGFR -1: İnsulin-like growth faktör 1 reseptör  
WHO: Dünya Sağlık Örgütü  
EIA: Enzim immunosay  
HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2  
pTY: Patolojik tam cevap  
CD31: Platelet endotelial hücre yapışma molekülü  
PTEN: Phosphatase and tensin homolog  
CEA: Karsinoembriyonik Antijen  
CA15.3: Karbonhidrat Antijen 15.3  
LDH: Laktat Dehidrojenaz  
KT: Kemoterapi  
NAK: Neoadjuvant kemoterapi  
TCE: Tarantula cubensis özütü  
Bcl-2: B-hücreli lenfoma 2  
I2: İyod  
DDAVP: 1-deamino 8-D-arginin vazopressin, Desmopressin  
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü  
IMC: İnflamatuvar meme kanseri  
A/C: Adrimisin/ Siklofosfamid  
CR: Tam cevap  
PR: Parsiyel cevap  
SD: Stabil hastalık  
PD: İlerleyen hastalık

,

## 8. EKLER

### Ek-1. Tez çalışmasına dahil edilen meme tümörlü köpeklerin muayene formu

Meme Tümörlü Hasta Muayene Formu	
Anamnez	Hastanın ilk pubertas yaşı?
	Hastanın hormon kullanım durumu?
	Hasta kısırlaştırılmış mı? Kısırlaştırıldı ise zamanı?
	Yalancı gebelik hikayesi mevcut mu?
	Kitlenin farkedilme zamanı?
	Uygulanan bir tedavi var mı?
	Hasta doğum yaptı mı?
	Hastanın genel durumu nasıl?
<b>Tümör Yerleşim</b>	
T1	T1
T2	T2
A1	A1
A2	A2
ing	ing
	
Hastanın Hemogramı	Hastanın Serum Biyokimyasalları
Radyografi	Thorax
	Abdomen
Usg Sonucu	
MR Sonucu	
True-cut Biyopsi	

### TNM Sınıflandırılması

#### Modifiye Sistem

##### T-Primer Tümör

- T1 maksimum <3 cm çapında  
T2 maksimum 3-5 cm çapında  
T3 maksimum >5 cm çapında

##### N-Bölgesel Lenf nodülü

- N0 histolojik veya sitolojik olarak metastaz yok  
N1 histolojik veya sitolojik olarak metastaz var

##### M-Uzak metastazı

- M0 Uzak metastazı yok  
M1 Uzak metastazı var

Safha	Primer Tümör	Bölgesel Lenf Nodülü	Distant Metastasis
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IV	T (T <sub>1-2-3</sub> )	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
V	T (T <sub>1-2-3</sub> )	N (N <sub>0-1</sub> )	M <sub>1</sub>

Belirlenen Klinik Safha:

Ek-2 Tez çalışmasına dahil edilen meme tümörlü köpeklerde gözlenen yan etkilerin takip formu

UYGULAMA							
*****	SAFHA						
YAN ETKİ	YOK	1	2	3	4	5	
<b>ENJEKSİYON ALANINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER</b>							
İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar	YOK	Hafif reaksiyonlar, infüzyon kesintisi ve müdahale belirtmemiş	İnfüzyonun kesintiye uğramasına karşın, tedavi uygulaması gerekli olan (örneğin, antihistaminikler, NSAID'ler, narkotikler, IV sıvılar);	Medikasyona uzun sürede hızlı cevap alınmıyor infüzyonlar uzun süre kesintiye uğruyor, geri dönüş sıyrılan ciddi bir şekilde incelenmelidir. Hospitalizasyon gerekmektedir.	Yaşam tehdit edici acil müdahale gerekli	Ölüm	
Ekstravazasyon	YOK		Eritem	Ülserasyon ya da nekroz	Hayati tehdit edici acil girişim gerektiren	Ölüm	
Enjeksiyon yan etkisi	YOK	Hassasiyet(ısıcaklama, kaşıntı, eritem)	Ağrı, lipodistrofi, ödem, flebit	Ülserasyon ya da nekroz, ydđdelli hasar, ameliyatla müdahale	Hayati tehdit edici acil girişim gerektiren	Ölüm	
<b>ALLERJİK İMMUNOLOJİK OLAYLAR</b>							
Alerjik reaksiyon / aşırı duyarlılık	YOK	kaşıntı, ateş>40	Müdahale veya infüzyon kesintisi, tedaviye yanıt veriri (örneğin antihistaminikler, NSAID'ler, narkotikler);	Uygulamanın kesilmesi hastaneye yatış	Hayati tehdit edici acil girişim gerektiren	Ölüm	
Anafilaksi	YOK			Bronkospazm parenteral uygulama gerektirir Anjiyödem Hipotansiyon	Hayati tehdit edici acil girişim gerektiren	Ölüm	
Otoimmün bozukluk	YOK	subklinik ve serolojik yada otoimmün reaksiyonun diğer kanıtları, normal organ fonksiyonu girişim gerekli değil.	hayati olmayan organlarda yada fonksiyonlarda otoimmün reaksiyonun kanıtları (hipotroid)	major organ fonksiyonlarını içeren geri dönüşümlü reaksiyonlar (geçici kalıt, anemi)	hayat tehdit edici sonuçları olan otoimmün reaksiyonlar	Ölüm	

Ertelenmiş hipersensitivite(serum hastalığı)	YOK	klınik gözlem	ilimli artralgiya, ateş, döküntü, örtiker, antihistaminik kullanımı	şiddetli artralgiya uzamış döküntüler Lv steroid kullanımı	Hayati tehdit edici acil girişim gerektiren	Ölüm	
Vasculitis (ilacın perivasküler dağılımı ile ilgili değil)	YOK	Hafif, önlem gerektirmez	nonsteroid kullanımı gerektiren	steroid kullanımı gerektiren	Hayati tehdit edici acil girişim gerektiren	Ölüm	
<b>KAN KEMİK İLÜĞİ</b>							
Hemoglobin	YOK	Doğ: 10g/dl-11to<LLN	Doğ: <10-8.0g/dl-1	Doğ: <8.0-6.5g/dl-1	Doğ: <6.5g/dl-1	Ölüm	
Hemoliz	YOK	hemolizin sadece laboratuvar kanıtı var	hemoglobinin<2g	Transfüzyon ya da medikal ilaç kullanımı gerekliliği(steroid)	Hayati tehdit edici acil girişim gerektiren	Ölüm	
Nötropeni	YOK	1500µl-1to<LLN	1000-1499µl-1	500-999µl-1	<500µl-1	Ölüm	
Nötrofil	YOK		50000-100000µl-1	>100000µl-1	acil girişim	Ölüm	
Trombositopeni	YOK	100000µl-1to<LLN	50000-99000µl-1	25000-49000µl-1	<25000	Ölüm	
<b>PIHTILAŞMA</b>							
Damar içi koagülasyon	YOK		kanama yok laboratuvar bulgu mevcut	kanama var laboratuvar bulgu mevcut	organ hasarı, kanama,hemodinamik olarak önemli kan kaybı	Ölüm	
<b>KLİNİK BULGULAR</b>							
Halsizlik, yorgunluk	YOK	Hafif, kabul edilebilir	Orta şiddetdeki halsizlik zorunluluk harici yeme, tuvalete ihtiyaç haric hareketde isteksizlik	Sadece yemek yanına geldiğinde yer onun harici hareketde isteksiz	zorla beslenebilir	Ölüm	
Ateş	YOK	39.5-40.0°C	>40.0-41°C	>41-42°C	>42°C	Ölüm	
Hipotermi	YOK		36->33°C	33->28°C	<28°C	Ölüm	
Kilo kaybı	YOK	<10 dan daha az girişim gerektirmez	10-15% diyet desteklenmeli	>15%		Ölüm	
<b>DERMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER</b>							
Alopeci(tüy dökümü)	YOK	belirli alanlarda yama şeklinde dökülmeler	Generalize dökülmeler				
Morarma (3-4 safha trombositopeniyi içermeyen)	YOK	sınırlı alanlarda	generalize				
Eritem	YOK	sınırlı alanlarda	generalize				
Eritema multiforme(tekrarlayan eritem)	YOK	<10 hassasiyet ile ilişkili olmayan	10-30% hassasiyet ile ilişkili	>30% oral ve genital lezyonlar	>30% sıvı elektrolit dengeszlikler	Ölüm	

Hiperpigmentasyon	YOK	hafif, lokalize	belirgin, generalize				
Hipopigmentasyon	YOK	hafif, lokalize	belirgin, generalize				
Tırnak değişiklikleri	YOK	renk değişikliği olmasın kırıncalanma	güçsüz, sağlıklı görünüm	kısmi ya da tam kayıp, ağrı	hareketle isteklilik		
Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu(kemoterapiye bağlı el ayak sendromu)	YOK	dermatitise bağlı minimal değişiklikler, ağrısız	deri değişiklikleri( kabarcık, soyulma, ödem)	ülseratif dermatit, hareketle ağrıyı uyaran deri değişiklikleri			
Fotosensitivite	YOK	Ağrısız eritem	Ağrı eritem	eritem, deskuamasyon	hayat tehdit edici	Ölüm	
Kayıp	YOK	Hafif, lokalize	orta şiddette belli aralıklarla gütlenen	şiddetli, uzun süren			
Purpura	YOK	<10%	10-30%NBA, travma ile kanama	>30% spontan kanamalar			
İslik: akne yada akne şeklinde	YOK	Papulve püstül <10% kayıplı ile ilgili olabilir	Papulve püstül 10-30%	Papulve püstül >30% hareket kısıtlama antibiyotikler kullanılmalı	hayat tehdit edici, damar içi antibiyotik kullanımı gerektiren	Ölüm	
makul/ papul(suçiçeği benzeri)	YOK	<10%	10-30%	>30%			
Deride atrofi	YOK	<10%, renk değişiklikleri	10-30%	>30%, ülserasyon			
Deri ülserasyonu	YOK	<1cm, deride sıcaklık ödem	1-2cm, deri ve deri altı yağ dokuda kısmi kalınlaşma	>2cm: deri kaybını da içeren kalınlaşma, subkutan dokularında fasıyaya kadar uzanabilen nekroz	kasa kadar uzanan kemiği içine alan ya da almayan deri kalınlaşmasını da içeren nekroz	Ölüm	
Toksik epidermal nekroz	YOK				≥30% eritem, purpura, epidermal ayrılma soyulma	Ölüm	
Ürtiker	YOK		geçici, <48 saat girijim gerekir	>48 saat, girijim gerekir			
<b>KULAK, KULAK KANALI HASTALIKLARI</b>							
Kulak ağrısı	YOK	Hafif şiddette ağrı	orta şiddette ağrı	şiddetli ağrı, hareketlerini kısıtlar			

Diş kulak iltihabı	YOK	External otit , eritem ve kuru kabuklanma	External otit , estak kabuklanmalar, ödem,akıntı, timpanik membran perforasyonu	external otit, yumuşak doku ve kemik dokuda nekroz	acil operasyon gerekir	Ölüm	
Diş kulak ağrısı	YOK	Hafif şiddette ağrı	orta şiddette ağrı	şiddetli ağrı, hareketlerini kısıtlar			
İşitme zorluğu	YOK	sesli uyarana yavaş cevap veriyor	sadece yüksek sese cevap verir	klirik olarak işitme yokluğu			
Orta kulak iltihabı	YOK	Seröz otit	medikal girişim isteyen,seröz otit	Mastoiditis, kanaldaki yumuşak ve kemik doku nekrozu	Hayat tehdit edici, acil girişim gerekir	Ölüm	
Vertigo	YOK		semptomatik, genel ihtiyaçlarını yapmasını etkilemez	şiddetli,genel ihtiyaçlarını yapmasını etkiler			
<b>ENDOKRİN</b>							
Hipertiroid	YOK	Asemptomatik, medikal girişim istemez	semptomatik, medikal girişim ister	semptomatik, yatış gerektirir	Hayat tehdit edici, acil girişim gerekir	Ölüm	
Hipotiroid	YOK	Asemptomatik, medikal girişim istemez	semptomatik, medikal girişim ister	semptomatik, yatış gerektirir	Hayat tehdit edici, acil girişim gerekir	Ölüm	
<b>GASTRİNTESTİNAL</b>							
Abdominal distansiyon(gerginlik)	YOK	klirik diagnostik tespit, medikal tedavi gerektirmez	klirik rahatsızlık , medikal tedavi gerekir	şiddetli rahatsızlık			
Anorexia	YOK	iyi tabii yerine getirmek için diyet değişikliği	çiddi kilo kaybı yok, 3 günden daha az beslenmeme. Oral besin takviyeleri ve iyitah artıncılar gerekebilir	3 günden daha uzun süren beslenmeme. Çiddi kilo kaybı >%10 beslenme yetersizliği, iv sıvılar tüp beslenmesi ve ya zorla besleme endikedir.	Hayat tehdit edici, >5 gün total parenteral besleyici	Ölüm	
Asthes	YOK	klirik diagnostik tespit girişim gerekmez	semptomatik, medikal girişim ister	şiddetli semptomlar, invaziv tedavi	hayat tehdit edici	Ölüm	
Koliti	YOK	Asemptomatik, röntgende belirlelenebilir	abdominal ağrı, dışkıda kan 5 günden kosa medikal girişim gerekir	Abdominal ağrı, ateş,barsak hareketlerindeki değişiklikler,ileus,peritonial sıvıyalar,5 günden fazla hospitalizasyongerekli	hayat tehdit edici	Ölüm	

Konstipasyon	YOK	geçici semptomlar	sürekli laksatif kullanımı ister kalıcı semptomları dışıdır kan	ilaçman uygulanması ister	hayat tehdit edici	Ölüm
Dehidrasyon	YOK	svi alımının artırmak gerekli, deri turgoru azalmış, kuru membranlar	<48 saat parenteral sıvı	>48 saat parenteral sıvı	hayat tehdit edici	Ölüm
Diye	YOK	günde 2	günde 3-6, <48 saat parenteral sıvı	>6 >48 saat parenteral sıvı hospitalizasyon	hayat tehdit edici	Ölüm
Disfaji	YOK	semptomatik, fakat yemek yemeye devam ediyor	semptomatik, beslenmenin değişimini ister, <48 saat parenteral sıvı	semptomatik, oral kalorili sıvı beslenmesi, >48 saat parenteral sıvı	hayat tehdit edici	Ölüm
Enterit	YOK	asemptomatik, sadece radyolojik patolojik bulgular	abdominal ağrı, dışkıda mukus, kan <48 saat hospitalizasyon, medikal tedavi gerektirir	abdominal ağrı, krampo, ileusa bağlı barsak hareketlerindeki değişiklik, peritonal sinyaller, >48 saat hospitalizasyon	hayat tehdit edici (perforasyon, kanama, şemli nekroz)	Ölüm
Gastrik ülserasyon	YOK	idlinik, tansal götlem, medikal tedavi gerektirmez	gastrointestinal fonksiyonda değişiklik, medikal tedavi gerektirir	şiddetli gastrointestinal fonksiyonda değişiklik, endoskopik operatif girişim gerektirir	hayat tehdit edici, gastrik perforasyon, acil operasyon	Ölüm
İleus	YOK	asemptomatik, sadece radyolojik patolojik bulgular	semptomatik, gı fonksiyonundaki değişiklikler, parenteral sıvı <48 saat	semptomatik, şiddetli gı fonksiyonundaki değişiklikler, parenteral sıvı >48 saat	hayat tehdit edici	Ölüm
İnkontinans, anal	YOK	seyrek	günlük	operatif girişim gerektirir	sürekli	Ölüm
Mucositis/ stomatit	YOK	mucosa da eritem	patchy ülserasyon, pseudomembran	ülserasyon, pseudomembran, küçük travmalarda kanama	doku nekrozu, önemli spontan kanamalar, hayat tehdit edici	Ölüm
Mide bulantısı, pitiyalizm	YOK	ıştahta azalma	salivasyon, sürekli ağzında mide bulantısı hareketi <3 gün, grade 2 anoreksi	salivasyon, sürekli ağzında mide bulantısı hareketi >3-5 gün, grade 3 anoreksi	salivasyon, sürekli ağzında mide bulantısı hareketi >5 gün, grade 4 anoreksi	Ölüm

Kusma	YOK	<3 kez 24 saatte medikal tedavi gerektirmez	24 saatte 3-10 kez, günlük, 48 saatte günde <5 kez parenteral sıvı <48 saat, medikasyon	parenteral sıvı >48 saat, medikasyon	hayat tehdit edici	Ölüm
<b>KANAMA/HEMORAJI</b>						
Hematom	YOK	minimal sinyaller, tedavi gerektirmez	Minimal invaziv girişim, aspirasyon	transfüzyon, operatif girişim	hayat tehdit edici, major girişimler	Ölüm
Hemoraj/ operasyonda ya da sonrasında kanama	YOK			operatif girişim, transfüzyon gerekli	hayat tehdit edici	Ölüm
Spontan kanama	YOK	hafif mikroskobik, girişim gerektirmez	semptomatik, medikal, minör operatif girişim gerektirir	transfüzyon, operatif girişim	hayat tehdit edici, major girişimler	Ölüm
Peteşi, ekimoz	YOK	seyrek peteşi	orta derece peteşi, ekimoz	generalize peteşi, ekimoz	hayat tehdit edici	Ölüm
<b>HEPATOBILIYAR/PANKREAS</b>						
Cholecystitis	YOK	Aseptomatik, radyolojik bulgular sadece	semptomatik, medikal girişim gerektirir	operatif ya da endoskopik girişim gerektirir	hayat tehdit edici	Ölüm
Karaciğer disfonksiyonu/ bozukluğu	YOK			sarılık	ensefalopati	Ölüm
Ekzokrin pankreas yetmezliği	YOK		dışkı sıklığının artması	absorbsiyon yetersizliği (kilo verme)	hayat tehdit edici	Ölüm
Pankreatitis	YOK	serum değerlerinin yükselmesi ve radyolojik bulgular	grade 1-2 kusma medikal tedavi gerektir (analjezi, sıvı takviyesi, besin desteği)	şiddetli ağrı grade 3 şiddetli kusma plazma ya da diğer transfüzyonlar gerekli	hayat tehdit edici	Ölüm
<b>METABOLİK/LABARATUVAR BULGULAR</b>						
Asidoz	YOK	pH < normal, fakat ≥ 7.3		pH < 7.3	hayat tehdit edici	Ölüm
Albumin, düşük	YOK	< LLN-2.0gdL-1	< 2.0-1.5gdL-1	< 1.5gdL-1		
ALKP	YOK	Dog: >ULNto2.5xULN	Dog: >2.5-5.0xULN, geçici	Dog: >5.0-20xULN	Dog: >20xULN	
Alkaloz	YOK	pH > normal, bu ts 7.5		pH > 7.5	hayat tehdit edici	Ölüm
ALT	YOK	Dog: >ULNto1.5xULN	Dog: >1.5-4.0xULN	Dog: >4.0-10xULN	Dog: >10xULN	
Amilaz	YOK	>ULNto1.5xULN	>1.5-2.0xULN	>2.0-5xULN	>5xULN	
AST	YOK	>ULNto1.5xULN	>1.5-2.0xULN	>2.0-10xULN	>10xULN	



Bilirubin	YOK	>ULNto1.5xULN	>1.5-3.0xULN	>3.0-10xULN	>10xULN		
BUN	YOK	>1-1.5xbaseline, >ULNto1.5xULN	>1.5-3xbaseline, >1.5-2.0xULN	>3xbaseline, >2.0-3xULN	>3xULN		
Düyük Kalsiyum	YOK	ionizeddog <ULN-1.1nmol/L-1	ionizeddog <1.1-1.0nmol/L-1	ionizeddog <1.0-0.9nmol/L-1	ionizeddog <0.9nmol/L-1		Ölüm
Yüksek Kalsiyum	YOK	ionized >ULN-1.5nmol/L-1	ionized >1.5-1.6nmol/L-1	ionized >1.6-1.8nmol/L-1	hayat tehdit edici		Ölüm
CPK	YOK	>ULNto2.5xULN	>2.5-5xULN	>5-10xULN	>10xULN		
Kreatin	YOK	>1-1.5xbaseline, >ULNto1.5xULN	>1.5-3xbaseline, >1.5-2.0xULN	>3xbaseline, >2.0-3xULN	>3xULN		
Glucose, yüksek	YOK	Dog >ULN-160mgdl-1	Dog >160-250mgdl-1	Dog >250-500mgdl-1	Dog >500mgdl-1		
Glucose, düşük	YOK	<LLNto55mgdl-1	<55-40mgdl-1	<40-30mgdl-1	<30mgdl-1		Ölüm
Hemoglobüürü	YOK	gelişmiş					
Üpaz	YOK	>ULNto1.5xULN	>1.5-2.0xULN	>2.0-5xULN	>5xULN		
Potasyum, yüksek	YOK	>ULN-5.5mmol/L-1	>5.5-6.0mmol/L-1	>6.0-7.0mmol/L-1	>7.0mmol/L-1		Ölüm
Potasyum, düşük	YOK	<LLN-3.0mmol/L-1		<3.0-2.5	<2.5		Ölüm
Fosfor, yüksek	YOK	>ULN-8.9mgdl-1	9.0-12.9mgdl-1	13.0-18.9mgdl-1	>19.0mgdl-1		Ölüm
Tüümür litüs sendrom	YOK	asemptomatik, klinikopatolojik bulgular	hafif tolere edilebilir klinik bulgular, medikal sağıaltım<48 saat	medikal girişim, yatış>48 saat	hayat tehdit edici		Ölüm
<b>MUSCULOSKELETAL, YUMUŞAK DOKU</b>							
Artrit, septik olmayan	YOK	Hafif ağrı, inflamasyon eklemlerde şikâyet hareket yeteneğinde problem oluşturmuyor	orta şiddette ağrı, inflamasyon eklemlerde şikâyet hareket yeteneğinde problem var günlük zorunlu hareketlerini yapıyor	şiddetli ağrı, inflamasyon eklemlerde şikâyet günlük zorunlu hareketlerde problem yaratıyor	hareket edememe		
Extremite topallığı	YOK	Normal duruş yürürken dikate değeri topallama mevcut, eklem hareketinde kısıtlama fakat yarımsız yürüyebilir	Normal duruş yürürken dikate değeri topallama mevcut, eklem hareketinde kısıtlama fakat yarımsız yürüyebilir	Anormal duruş, adım değeri şiddetli topallık, kiloya bağlı olan ağırlık yürüyüşü topallığı	kiloya bağlı olmayan ağırlık yürüyüşü topallığı		
Eklemler efüzyonu	YOK	sadece klinik diğnostik değeri, girişim gerekli değil	yaşamsal hareketlerde kısıtlama, medikal girişim	şiddetli semptomlar, kısıtlı yaşamsal hareketler, operatif girişim			

Generalize ya da bölgesel kas zayıflığı	YOK	asemptomatik, sadece fiziksel muayenede	semptomatik, sadece hareketlerde, yaşamsal hareketlerde sıkıntı yok	semptomatik, yaşamsal hareketlerde sıkıntı	hayat tehdit edici		Ölüm
Myopiti	YOK	Hafif ağrı, hareketlerde sıkıntı yok	Ağrı hareketlerde var, yaşamsal zorunlu hareketleri yapıyor	yaşamsal zorunlu hareketleri ağırlı yapıyor	hareketsiz		Ölüm
Seroma	YOK	hafif eritem, şişlik	orta derecede eritem, şişlik ağrı	şiddetli eritem şişlik ağrı	hayat tehdit edici		Ölüm
Yumuşak doku nekrozu	YOK	yumuşak doku hasırın minor sinyalleri	lokal varlar, medikal girişim gerekli	operatif girişim	hayat tehdit edici		Ölüm
<b>NÖROLOJİ</b>							
Ağrı	YOK			mevcut	entübyasyon		Ölüm
Ataksi	YOK	asemptomatik	semptomatik, yaşamsal hareketlerde ilintili değil	semptomatik, yaşamsal hareketlerde problemlil	hareketsiz		Ölüm
Serebral ödem	YOK				hayat tehdit edici		Ölüm
Ensefalopati	YOK		hafif sinyaller, yaşamsal hareketlerle ilintili değil	yaşamsal hareketler sıkıntılı, hospitalizasyon	hayat tehdit edici		Ölüm
Larengel sinir disfonksiyonu	YOK	asemptomatik, klinik tespit	semptomatik yaşamsal hareketlerde sıkıntı yok	semptomatik yaşamsal hareketlerde sıkıntılı	hayat tehdit edici		Ölüm
Nöropathy, kranial sinir	YOK	asemptomatik, klinik tespit	semptomatik yaşamsal hareketlerde sıkıntı yok	semptomatik yaşamsal hareketlerde sıkıntılı	hayat tehdit edici		Ölüm
Nöropathy, motor	YOK	asemptomatik, kas zayıflığı, klinik tespit	semptomatik hareketlerde güçsüzlük yaşamsal hareketlerde sıkıntı yok	yaşamsal hareketlerde güçsüzlük	hayat tehdit edici, paraliz		Ölüm
Nöropathy, sensör	YOK	asemptomatik, derin tendon reflekslerinde kayıp ya da parestezi fakat harekette sıkıntı yok	sensör değeri, parestezi hareketlerle ilintili, yaşamsal hareketlerde sıkıntı yok	sensör değeri, parestezi yaşamsal hareketlerde sıkıntılı	hareketsiz		Ölüm
Epilepsi	YOK		antikonvülanlarla kontrol edilebilir, yaşamsal hareketlerde sıkıntı yok	medikal girişime rağmen zor kontrol edilebilir	uzun süren epilepsiler, kontrol güçlüğü		Ölüm
Senkop	YOK				hayat tehdit edici		Ölüm

Tremor	YOK	hafif, kısa hareketlerde sıkıntı yok	kısa, tolere edilebilir, hareketlerde sıkıntı, yaşamsal hareketlerde sıkıntı yok	sık ve şiddetli, yaşamsal hareketlerde sıkıntı	hareketsiz	Ölüm
<b>OCULAR</b>						
Katarakt	YOK	asemptomatik, klinik tespit	sempomatik, görüş var	görüğü sıkıntı, operasyon	-	Ölüm
Konjuktivit	YOK	Asemptomatiğe de minimal semptomatik	sıkıntı, topikal antibiyotik ya da topikal girişim	operatif	-	Ölüm
Kuru göz sendromu	YOK	hafif, girişim gerekli değil	sempomatik, yaşamsal olaylar etkilenmez, medikal girişim	sempomatik, yaşamsal bulgular görmede atılmadan kaybağı etkilenir	-	Ölüm
Epifora	YOK	sempomatik, girişim gerekli değil	sempomatik, fonksiyonlar etkilenir, yaşamsal bulgular etkilenmez	sempomatik, yaşamsal bulgular etkilenir.	-	Ölüm
Glaukom	YOK	görmede sıkıntı yok topikal ajanlar kullanılmalı	görmede sıkıntı var, birden fazla topikal ajan ve oral medikasyon	operatif	kürlük	Ölüm
Kerattit	YOK	anormal oftalmik değişiklikler, girişim gerekli değil	sempomatik, hareketlerde problem var, yaşamsal hareketlerde sıkıntı yok	operatif	kürlük	Ölüm
<b>AĞRI</b>						
Ağrı	YOK	hafif ağrı, nonsteroid ve antiinflamatuarlar ile idare edilebilir	hareketlerde ağrı var ilaç kullanımı gerekli yaşamsal hareketlerde sıkıntı yok	sistemik analjeziklerle yönetilebilir, yaşamsal hareketler sıkıntılı	kontrol edilemez ağrı	Ölüm
<b>PULMONER</b>						
Aspirasyon	YOK	asemptomatik, sadece radyolojik patolojik bulgular	sempomatik, medikal girişim ister	Prömoni yada prömonitise ait klinik ya da radyolojik bulgular, hospitalizasyon gerekli	Hayat tehdit edici respiratorik ya da hemodinamik değişiklikler, entübasyon yada acil girişimler	Ölüm
Bronkospazm, hıçırma	YOK	Aseptomatik	sempomatik, fonksiyona ilgili değil	sempomatik, fonksiyona ilgili	hayat tehdit edici	Ölüm
Öksürme	YOK	Semptomatik, non narkotik medikasyon kullanımı endike	sempomatik, narkotik ilaç kullanımı endike	Semptomatik uyurken ve günlük hareketlerinde de var	hayat tehdit edici	Ölüm

Dispne	YOK	çaba ile belirgin, yorulmadan yürüyüşlerde yok	çaba ile dispne, yorulma mevcut	yaşamsal hareketlerde dispne	dinlenirken dispne, entübasyon/ventilasyon gerekli	Ölüm
Larynx ödemi	YOK	Aseptomatik, ödem sadece klinik muayenede tespit	sempomatik ödem, respiratorik stres yok	yaşamsal hareketlerde respiratorik stres mevcut	Hayat tehdit edici, tracheotomy, entübasyon gerekli	Ölüm
Hipoksi	YOK		<egzersizdeki o <sub>2</sub> saturasyonu	<dinlenmedeki o <sub>2</sub> saturasyonu, sürekli oksijen takviyesi gerekli	Hayat tehdit edici, entübasyon ventilasyon gerekli	Ölüm
Pleural efüzyon	YOK	Aseptomatik	Semptomatik, diüretik yada sadece torakosentez endike	Semptomatik, oksijen takviyesi gerekli, 1 den fazla torakosentez, sürekli tüp drenajı	hayat tehdit edici	Ölüm
Prömonitisi/Pulmoner infiltrat	YOK	asemptomatik, radyolojik bulgular	sempomatik, yaşamsal olaylarla ilgili değil	Semptomatik, yaşamsal olaylarla ilgili, o <sub>2</sub> endike	Hayat tehdit edici, ventilatör destek endike	Ölüm
Pneumothorax	YOK	asemptomatik, radyolojik bulgular	sempomatik, operatif girişim gerekmiyor	operatif	hayat tehdit edici	Ölüm
Pulmoner ödem	YOK	radyolojik bulgular, minimal dispnö	idare edilebilir dispnö, medikal girişim	cidit dispnö, hareket halinde pımdan zorlu solunum, oksijen takviye	hayat tehdit edici, entübasyon	Ölüm
Pulmoner fibrozis	YOK	minimal, yakışık olarak ciğer volumünün <%25 içerir	düzensiz ya da çift taraflı değişiklikler yakışık olarak volumün%25-%50	%50-%75 volüm, yaygın infiltrat	>%75	Ölüm
Respiratöry distress sendrom	YOK			entübasyon gerekli değil	entübasyon gerekli	Ölüm
Taşipne	YOK	60bpm	>60bpm abdominal solunum	oksijen gerekli	hayat tehdit edici, ventilatör destek	Ölüm
<b>RENAL</b>						
ARF	YOK	Creatinine>0.3mg dl-1; creatinine 1.5-2.0x	Creatinine>2 fakat<3xabove	creatinine>3xbaseline ya da >4.0mg dl-1,hospitalizasyon	hayat tehdit edici, diyaliz	Ölüm
CRF	YOK	Asymptomatic[creatinine <125µmoll-1(<1.4mg dl-1)]indogs]	hafif klinik sinyal, [creatinine 125-179µmoll-1 [1.4-2.0mgdl-1]]indogs]	180-430µmoll-1 [2.1-5.0mgdl-1]indogs], sıvı terapisi	Uremic:creatinines>440 mmoll-1 [>5.0mgdl-1], kronik diyaliz ya da böbrek transplasyonu	Ölüm

Stüt	YOK	asemptomatik, mikroskopik hematüri/şurur	disürü, makroskopik hematüri, ilaç kullanma	transfüzyon gerekli, ağın ya da antipazmolitik tedavi, idrar kesesi trigazyonu	ciddi kanama, girişim	Ölüm
Glukozür	YOK	-	<2 hafta	>2 hafta	sürekli	
Inkontinens	YOK	seyrek(ıkacırme,happırma)	spontan	günlük sorunlu hareketlerde, medikal girişim	operatif girişim	
Ürinary obstruksiyon	YOK	asemptomatik, radyografik endoskopik bulgu	septomatik, hidronefroz yada renal disfonksiyon	septomatik organ işleyiş bozukur, operatif girişim	hayat tehdit edici, organ hasan	Ölüm
Proteinür	YOK	Ürine protein/creatinine ratio<0.5 but<1.0	Ürine protein/creatinine ratio>1.0 geçici (<14gün)	Ürine protein/creatinine ratio>1.0 uzun süren >14 gün		
Pollür	YOK	*2 kez	>2 kat, saatte 1 den az	saatte 1 den fazla>2mLkg-1h-1ldrar üretimi	>3mLkg-1h-1ldrar üretimi	
Poliakür	YOK	2 günden daha az süren günde 6 dan daha az idrar yapma hareketi	>5 gün süren günde 6-10 kez idrar yapma eğilimi	günde 10 dan daha fazla idrar yapma eğilimi 5 günden daha uzun sürer medikal veya operatif müdahale gerektirir.		
Strangür	YOK	1-3 kez idrar yapma eğilimi	3 den fazla idrar yapma eğilimi, sinyaller 2-5 gün	tekrar eden idrar yapma eğilimi, >5 gün, edikal ya da surgical girişim	hayat tehdit edici	
Ürinary retansiyon	YOK	residual volüm önemli değil	ldrar kesesi atonisi, <72 saat kateter	ldrar kesesi atonisi, >72 saat kateter, operatif girişim	hayat tehdit edici, organ hasan	Ölüm
ldrar renk değışikligi	YOK	hafif	orta	şiddetli	hayat tehdit edici	Ölüm
VASKÜLER						
Periferai arteryal işemi	YOK	-	geçici hasar, operatif girişime gerek yok	>24 saat, invaziv girişim	hayat tehdit edici, organ hasan	Ölüm
Flebebit	YOK	-	var			
Trombozis/trombus/ embolizm	YOK	-	derin ven trombozisi ya da kardiyak trombozisi girişim gerekli değil	derin ven trombozisi ya da kardiyak trombozisi girişim (antikoagulan, lyzisi,etc)	pulmonar embolizm, hayat tehdit edici trombus	Ölüm

Visceral arteryal işemi	YOK	-	<24 saat, geçici hasar yok, medikal olarak yönetilebilir	>24 saat,invaziv girişim	hayat tehdit edici, organ hasan	Ölüm
-------------------------	-----	---	--	--------------------------	---------------------------------	------

Ek-3 Tez çalışmasına dahil edilen meme tümörlü köpeklerin hayvan deneyleri etik kurul onayı

T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

Sayı: B.30.2.ULU.0.8Z.00.00 /  
Konu: Dilekçeniz

28.01.2020

Prof. Dr. Deniz NAK

İLGİ: 14.01.2020 Tarihli Dilekçeniz

Dilekçeniz Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 28.01.2020 tarihli toplantısında görüşülmüştür. "*Köpeklerde lokal ileri evre meme tümörlerinde neoadjuvant kemoterapide kullanılan üç farklı kemoterapi protokünün araştırılması*" başlıklı araştırma projesinde bir tedavi protokolünün çıkarılarak isminin "*Köpeklerde lokal ileri evre meme tümörlerinde neoadjuvant kemoterapide kullanılan iki farklı kemoterapi protokünün araştırılması*" şeklinde değiştirilmesi, kullanılacak köpek sayısının 20 adede düşürülmesi ve proje bitim süresinin 31.12.2022 olarak revize edilmesi talebinizin uygun olduğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY  
HADYEK Başkanı

## 9. TEŞEKKÜR

Doktora sürecim boyunca bilimin önemini bana öğreten ve her zaman bilim yolunda önümü aydınlatan, bilgiyi öğretmekle kalmayıp bilgiye ulaşmayı da öğreten ve hiçbir zaman benden yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam Sayın Prof. Dr. Deniz NAK'a, Sayın Prof.Dr. Yavuz NAK ve Sayın Prof.Dr. Musa Özgür ÖZYİĞİT hocalarıma sonsuz teşekkürü bir borç bilirim. Doktora eğitimimde gerek bilgileri gerek teknikleri ile katkıları bulunan tüm hocalarıma, çalışma ortamında beraber paylaşımda bulunduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Doktora hayatımın her anında bana destek olan başarmamı canı gönülden isteyen ve beni her zaman destekleyen eşim Vet. Hek. Cemal KURUOĞLU'na, ona örnek olmam ve başarısızlığı kabullenmemesi için başarma azmimi artıran canım oğlum Metin KURUOĞLU'na, beni bugünlere getiren aileme ve son olarak da bana her zaman öz kızları gibi değer veren çalışmam için ellerinden gelen her türlü yardımı yapan kayınvalidem ve kayınpederime minnettarım.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta okul öğretim hayatıma Yedi Eylül İlköğretim Okulunda başlayıp lise öğretim hayatımı Aydın Lisesinde sürdürdüm. 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesine 3. tercihim olarak yerleştim. Üniversite öğretimimi 1 yıl hazırlık dahil olmak üzere 2010 yılında tamamladım. Mezun olduktan 1 ay sonrasında eşim Veteriner Hekim Cemal Kuruoğlu ile birlikte kendi veteriner kliniğimizi kurduk. Şu an aynı mevkide klinik olarak açtığımız yer benimle birlikte dallarında uzman olan 4 veteriner hekim arkadaşımın 7/24 hizmet verdiği bir polikliniğe dönüştü. Mezun olduktan 5 sene sonra yıllardır hayalini kurduğum doktora yapma isteğim ile Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalına doktora eğitimi için başvurup kabul edildim.