



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**METASTATİK MEME KANSERİ TANILI, CDK 4/6 İNHİBİTÖRÜ
İLAÇLARI (PALBOSİKLİB, RİBOSİKLİB, ABEMASİKLİB)
KULLANAN HASTALARIN PET-CT İLE ERKEN YANIT VE
SAĞKALIM VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bedirhan ULUFER

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Uzm. Dr. Özgür AÇIKGÖZ

İSTANBUL-2023

I. BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Bedirhan ULUFER

II. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgisi ve tecrübesi ile bize yol gösteren, akademik yaşamımda her zaman örnek alacağım anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ali MERT'e,

Tez çalışmam sırasında değerli zamanını bana ayıran, yol gösteren, gerek klinik deneyimlerimde gerekse akademik hayatımda ufkumu genişleten, bilgi ve birikimini her daim bizimle paylaşan değerli tez hocam Sayın Uzm. Dr. Özgür AÇIKGÖZ' e,

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma, uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Sevgili yol arkadaşım ve meslektaşım Dr. Aslı KENTER'e,

Her daim desteklerini yanımda hissettiğim, sevgileri ile tüm meslek hayatım üstünde büyük etkileri olan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Bedirhan ULUFER

İstanbul, 2023

III. İÇİNDEKİLER

I. BEYAN.....	i
II. ÖNSÖZ	ii
III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. KISALTMALAR.....	iv
V. TABLO LİSTESİ.....	vi
VI. ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
VII. ÖZET.....	viii
VIII. ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Anatomisi ve Histolojisi.....	3
2.2. Meme Kanseri.....	5
2.2.1. Epidemiyoloji	5
2.2.2. Risk faktörleri	5
2.2.3 Klinik özellikler	9
2.2.4 Patoloji	11
2.2.5 Tanı	13
2.2.6 Evreleme	15
2.2.7 Tedavi	28
2.3 Hücre Siklusu.....	31
2.4 CDK4/6 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması	32
2.5 Metastatik Meme Kanserinde CDK 4/6 İnhibitörlerinin Kullanımı.....	33
2.6 CDK 4/6 İnhibitörlerinin Kullanımında Direnç Gelişimi.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR.....	60
8. ÖZGEÇMİŞ.....	75

IV. KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACR: Amerikan Radyoloji Koleji

AI: Aromataz İnhibitörleri

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ALT: Alanin Aminotransferaz

ASCO: American Society of Clinical Oncology

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATP: Adenozin Trifosfat

BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System

BMD: Kemik Mineral Yoğunluğu

BMI: Vücut Kitle Endeksi

BRCA 1-2: Breast Cancer Susceptibility 1-2

CCNE1: Cyclin E1

CDK: Cyclin Dependent Kinase- Siklin Bağımlı Kinaz

CR: Complete remission / Tam yanıt

CYC: Hücre Siklusu Siklinler

DCIS: Duktal karsinoma in situ

DNA: Deoksiribonükleik asit

ER: Östrojen Hormon Reseptörü

ET: Endokrin tedavi

E2F: E2 Transkripsiyon Faktörü

FDA: United States Food and Drug Administration-ABD Gıda ve İlaç Dairesi

FDG: 18 F-florodeoksiglukoz

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HR: Hormon Reseptörü

HSK: Hastalıksız Sağkalım

İHC: İmmünohistokimyasal

LCIS: Lobüler Karsinoma in situ

MBC: Metastatic Breast Cancer

MBI: Sestamibi Taraması

MKC: Meme Koruyucu Cerrahi
MKT: Meme Koruyucu Tedavi
MMK: Metastatik Meme Kanseri
MRI/MRG: Magnetic Resonance Imaging- Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN: (National Comprehensive Cancer Network)Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
OS: Overall survivall / Genel Sağkalım
PEM: Pozitron Emisyon Mamografi
PET: Positron Emission Tomography
PFS: Progression Free Survival- Progresyonsuz Sağkalım
PI3K: Phosphatidylinositol 3-Kinaz
PR: Progesteron Hormon Reseptörü
PR: Partial Response-Kısmi yanıt
P53 (TP53): Tümör Protein 53
Rb: Retinoblastoma
SD: Stabil Disease-Stabil hastalık
SLND: Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu
TDLU: Terminal Duktal Lobüler Üniteler
TNM: Tümör-Lenf nodu-Metastaz
UICC: Union for International Cancer Control
USG: Ultrasonografi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

V. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Meme kanserinde TNM Sınıflaması T kategorisi

Tablo 2: Meme kanserinde TNM sınıflaması klinik N kategorisi

Tablo 3: Meme kanserinde TNM sınıflaması M kategorisi

Tablo 4: AJCC Anatomik Evre Grupları

Tablo 5: Klinik Prognostik Evreleme

Tablo 6: Patolojik Prognostik Evreleme

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların bazal klinik özellikleri

Tablo 8: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tedavi hedeflerinde olma durumları

Tablo 9: Çalışma hastalarının kullandığı CDK 4/6 inhibitörü oranları ve sonlandırılması durumu

Tablo 10: Bazal demografik değişkenler ile klinik özellikler arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Tablo 11: Çalışma hastalarının ölüm varlığını etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan cox regresyon analizi sonuçları

Tablo 12: CDK 4/6 inhibitörü tedavileri ile bireylerin tedaviye verdiği yanıtların karşılaştırılması

Tablo 13: Kullanılan CDK 4/6 tedavilerine göre hastaların (ay) ortalama ve medyan yaşam süreleri (OS overall survival)

Tablo 14: Kullanılan CDK 4/6 tedavilerine göre progresyon durumu olmasının ortalama (ay) ve medyan süreleri (PFS progresyonsuz sağkalım)

Tablo 15: CDK 4/6 inhibitörü tedavileri ile hastalarda gelişen yan etkilerin karşılaştırılması

VI. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Çalışma hastalarının başlangıç evrelerine göre analiz edilmiş Kaplan-Meier grafiği

Şekil 2: Çalışma hastalarının aldıkları CDK 4/6 inhibitörü tedavilerine göre iyileşme durumunu gösteren Kaplan-Meier grafiği

Şekil 3: Kullanılan CDK 4/6 tedavilerine göre hastaların hayatta kalma eğrisi

Şekil 4: Kullanılan CDK 4/6 tedavilerine göre hastalarda gelişen progresyon durumunu yansıtan Kaplan Meier grafiği



VII. ÖZET

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Görülme sıklığı nedeniyle meme kanseri teşhis ve tedavisi önem taşımaktadır. Metastatik meme kanserinin (MMK) daha yeni sistemik tedavilerin ortaya çıkmasıyla sağkalımda anlamlı gelişmeler görülmüştür. CDK4/6 inhibitörlerinin kullanımı artık ER pozitif/HER2 negatif metastatik meme kanserlerinin tedavisinde birinci basamakta yer almaktadır. Hormonoterapiye eklenmesi, tek başına hormonoterapi kullanan hastalara kıyasla; bu hastaların sonuçlarını progresyon açısından önemli ölçüde iyileştirmiştir. Çalışmamızda, İstanbul Medipol Üniversitesi'nde 2016-2022 yılları arasında ER+, HER2- metastatik meme kanseri tanılı, CDK 4/6 inhibitörü ilaçları kullanan 120 hastayı retrospektif olarak inceledik. Bu hastaların ilaçları kullanmadan önceki ve sonraki ilk PET-CT'leri incelendi. Bu çalışmamızda hastalarımızın PET-CT' lerindeki erken yanıtı, ilaçların yaptığı yan etkileri, OS ve PFS sürelerini değerlendirilerek literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. 120 hastada; 49 hasta palbosiklib, 64 hasta ribosiklib, 7 hasta abemasiklib kullanmıştır. Hastaların PET-CT' leri arasındaki geçen süre medyan 91 gün idi. 120 hastamızın incelenen PET-CT yorumlarında 32 (26.7%) hastamızda tam yanıt, 50 (41.7%) hastamızda parsiyel yanıt, 6 (5%) hastamızda stabil yanıt, 17 (14.2%) hastamızda progresyon, 15 (12.5%) hastamızda mikst yanıt mevcuttu. Palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib tedavi alan grupların PET-CT' deki yanıt durumu değerlendirildi ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı ($p=0.359$) görüldü. Progresyonsuz sağkalım (PFS) analizinde süre olarak medyan 13 ay olarak tespit edildi. Palbosiklib kullanan hastalarda ($n=49$) medyan 9.9 ay, ribosiklib kullanan hastalarda ($n=64$) medyan 13.2 ay, abemasiklib ($n=7$) kullanan hastalarda medyan 20 ay olarak tespit edildi. Genel sağkalım (OS) analizinde süre olarak medyan 19.8 aydı. Palbosiklib kullanan hastalarda ($n=49$) OS medyan süresi 20.4 ay, ribosiklib kullanan hastalarda ($n=64$) medyan 18.8 ay, abemasiklib ($n=7$) kullanan hastalarda medyan 26 ay olarak tespit edildi. Yan etki profili olarak 102 (85%) hastamızda yan etki gerçekleşmiştir. 2 hastamızda yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Bunlardan biri ribosiklibe bağlı pnömonit, diğeri ise ribosiklibe bağlı karaciğer fonksiyon testleri yüksekliğidir. 37 hastamızda yan etki nedeniyle tedaviye ara verilmiştir. 47 hastamızda yan etki nedeniyle doz modifikasyonu yapılmıştır. Abemasiklib ($n=7$) kullanan tüm hastalarımızda ishal olmuştur. Bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). QT uzaması, 7 (5.8%) hastamızda görülmüş olup

bunlardan 5 i palbosiklib kullanan hastalarda (10.2%) diğer 2 si ribosiklib kullanan hastalarda görülmüştür. (3.1%) Bu analiz istatistiksel olarak anlamlı gelmemiştir (p=0.224) Hematolojik yan etkiler açısından, 92 (76.6%) hastada yan etkiler görülmüştür. Palbosiklib (n=49) kullananlarda 41 (83.7%) hastada, ribosiklib (n=64) kullananlarda 51 (79.3%) kişide hematolojik yan etkiler ortaya çıkmıştır. Abemasiklib kullanan (n=7) hastalarda herhangi hematolojik bir yan etki ortaya çıkmamıştır. ALT-AST yüksekliği açısından palbosiklib (n=49) kullananlarda 4 (8.2%) hastada, ribosiklib (n=64) kullananlarda 7(10.9%) hastada ALT AST yüksekliği olmuştur. Abemasiklib kullanan hastalarda ALT AST yüksekliği olmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p=0.224)

Sonuç olarak çalışmamızda, HR+/HER2- metastatik meme kanserli hastalarda, CDK 4/6 inhibitörlerinin erken dönemde iyileşme yönünde etkilerinin daha fazla olduğunu gösterdik. PET-CT erken yanıtında hastalarımızın 82 (68.4%)' sinde iyileşme söz konusudur. Hastalarımızın PET-CT erken yanıtında sadece 17 hastada (14.2%) progresyon meydana gelmiştir. Diğer hastalarımızda (85.8%) herhangi bir progresyon saptanmamıştır. OS medyan süresi 19.8 ay, PFS medyan süresi 13 ay geldi. Ne kadar OS medyan süremiz beklenilenin aşağısında çıksa da PFS medyan süresi yapılan çalışmalarla örtüşmektedir. Yaptığımız çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Metastatik meme kanseri, CDK 4/6 inhibitörleri, erken yanıt, yan etki

VIII. ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer among women worldwide. Due to its high prevalence, the diagnosis and treatment of breast cancer are of great importance. Significant advancements in survival have been observed with the emergence of newer systemic treatments for metastatic breast cancer (MBC). The use of CDK4/6 inhibitors is now a first-line treatment option for ER-positive/HER2-negative metastatic breast cancers. The addition of hormone therapy has significantly improved the outcomes in terms of progression for these patients compared to those using hormone therapy alone. In our study, we retrospectively examined 120 patients diagnosed with ER+, HER2-metastatic breast cancer who were treated with CDK4/6 inhibitors at Istanbul Medipol University between 2017 and 2023. The pre- and post-treatment first PET-CT scans of these patients were evaluated. The aim of this study was to contribute to the literature by assessing the early response in the PET-CT scans of our patients, the side effects of the medications, and the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) durations. Among the 120 patients, 49 received palbociclib, 64 received ribociclib, and 7 received abemaciclib. The median time between the patients' PET-CT scans was 91 days. In the evaluated PET-CT interpretations of our 120 patients, complete response was observed in 32 patients (26.7%), partial response in 50 patients (41.7%), stable disease in 6 patients (5%), progression in 17 patients (14.2%), and mixed response in 15 patients (12.5%). The response status in the PET-CT scans of the groups receiving palbociclib, ribociclib, and abemaciclib was evaluated, and no significant difference was observed among the groups ($p=0.359$). The median progression-free survival (PFS) duration was determined to be 13 months in the PFS analysis. In patients using palbociclib ($n=49$), the median PFS was 9.9 months; in patients using ribociclib ($n=64$), it was 13.2 months; and in patients using abemaciclib ($n=7$), it was 20 months. The median overall survival (OS) duration was 19.8 months in the OS analysis. In patients using palbociclib ($n=49$), the median OS duration was 20.4 months; in patients using ribociclib ($n=64$), it was 18.8 months; and in patients using abemaciclib ($n=7$), it was 26 months. Side effects occurred in 102 patients (85%) in terms of their side effect profile. Treatment was discontinued in 2 patients due to side effects, one of which was pneumonitis related to ribociclib. The other patient had elevated liver function tests due to ribociclib and the treatment was discontinued. Treatment was interrupted in 37 patients due to side effects, and dose modifications were made in 47

patients. Diarrhea occurred in all patients using abemaciclib (n=7), which was statistically significant (p=0.001). QT prolongation was observed in 7 patients (5.8%), 5 of whom were using palbociclib (10.2%), and the other 2 were using ribociclib (3.1%). This analysis was not statistically significant (p=0.224). In terms of hematological side effects, side effects were observed in 92 patients (76.6%). Hematological side effects occurred in 41 patients (83.7%) of those using palbociclib (n=49) and in 51 patients (79.3%) of those using ribociclib (n=64). No hematological side effects were observed in patients using abemaciclib (n=7). Regarding ALT-AST elevation, 4 patients (8.2%) using palbociclib (n=49) and 7 patients (10.9%) using ribociclib (n=64) had elevated ALT-AST levels. No ALT-AST elevation was observed in patients using abemaciclib. It was not considered statistically significant (p=0.224).

In conclusion, our study demonstrated that CDK4/6 inhibitors have a greater impact on early improvement in HR+/HER2- metastatic breast cancer patients. Improvement was observed in 82 (68.4%) of our patients in terms of PET-CT early response. Only 17 patients (14.2%) experienced progression in their PET-CT early response. No progression was detected in the remaining patients (85.8%). The median OS duration was 19.8 months, and the median PFS duration was 13 months. Although our median OS duration was below the expected value, the median PFS duration corresponds with previous studies. We believe that our study will contribute to the literature.

Keywords: Metastatic breast cancer, CDK4/6 inhibitors, early response, side effect

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünya çapında en sık teşhis edilen kanserdir (1). Her yıl iki milyondan fazla yeni vaka saptanmaktadır. İnsidans oranları Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda, batı ve kuzey Avrupa'da en yüksektir (2). Türkiye'de de kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Tanı alma ortanca yaşı ise 53 olarak bulunmuştur. Meme kanseri evreleri incelendiğinde vakaların 11%'i metastatiktir (3).

Meme kanserinde risk faktörleri olarak; ileri yaş, kadın cinsiyeti, Irk/etnisite, erken menarş veya geç menopoz, nulliparite, menopoz sonrası kadınlarda kilo ve vücut yağı artışı, menopozal hormon tedavisi, benign meme hastalığı, yoğun meme dokusu, kemik mineral yoğunluğu artışı, yüksek endojen östrojen seviyeleri, kontraseptifler, androjenler, ilk gebeliğin geç yaşta olması, aile öyküsü veya genetik mutasyonlar, alkol/sigara kullanımı ve terapötik iyonize radyasyona maruz kalma sayılabilir.

Meme kanseri tarama programları oturmuş olan ülkelerde çoğu hasta anormal mamografi bulgularıyla saptanır. Bununla birlikte, hastaların yüzde 15'inde kitle mamografide saptanamamaktadır (4). Ek olarak, tarama yöntemlerine erişimi olmayan kadınlar ve rutin tarama mamografileri çekilmeyen 40 yaşın altındaki daha genç kadınlar, cilt değişikliklerinin eşlik edebildiği meme veya koltuk altı kitlesi ile başvurabilirler.

Meme malignitelerinin çoğu epitelyal kaynaklıdır ve karsinomlar olarak sınıflandırılır. Genel olarak, şüpheli bir meme kanseri bağlamında önerilen görüntüleme seçenekleri arasında, seçimi hastanın yaşına ve klinik/radyolojik şüphenin derecesine bağlı olan tanısal mamografi ve meme ultrasonu (USG) yer alır. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI), pozitron emisyon mamografi (PEM) veya sestamibi taraması (MBI) gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin rolü çok azdır (5).

Meme kanseri için tümör boyutu, lenf nodu ve uzak metastaz (TNM evreleme sistemi), hastalığın evresini belirlemek için kullanılan uluslararası kabul görmüş bir sistemdir (6). Bu hastalık aşaması, prognozu belirlemek ve tedavi yönetimi yönlendirmek için kullanılır. TNM evreleme sistemi, sonuçları tahmin etmeye ve takip etmeye yardımcı olmak için önemli tümör özelliklerini survi verileriyle ilişkilendirir.

Meme kanseri; cerrahi onkoloji, radyasyon onkolojisi ve tıbbi onkolojiyi içeren multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilir ve bu yaklaşım meme kanseri mortalitesinde azalmayı sağlamıştır (7). Tedavi seçenekleri arasında cerrahi tedavi, sistemik tedavi, neoadjuvan tedavi, adjuvan tedavi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedaviler mevcuttur. Metastatik meme kanserinin (MMK) kür olması pek mümkün olmasa da, yeni sistemik tedavilerin ortaya çıkmasıyla sağkalımda anlamlı gelişmeler görülmüştür (8,9). CDK4/6 inhibitörlerinin kullanımı artık ER pozitif/HER2 negatif metastatik meme kanserlerinin tedavisinde birinci basamağa yerleşmiş olup (10), hormonoterapiye eklenmesi, tek başına anti-östrojenlere kıyasla ER pozitif meme kanserli hastaların sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir (11).

Çalışmamızda, İstanbul Medipol Üniversitesi'nde 2017-2023 yılları arasında ER+, HER2- metastatik meme kanseri tanılı, CDK 4/6 inhibitörü ilaçları kullanan 120 hastayı retrospektif olarak inceledik. Bu hastaların ilaçları kullanmadan önceki ve sonraki ilk PET-CT'leri incelendi. Bu çalışmamızda PET-CT erken yanıtının sağkalıma etkisini, ilaçların yaptığı yan etkileri, OS ve PFS sürelerini değerlendirilerek literatüre katkı sağlanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi ve Histolojisi

Anatomi

Erişkin bir insanda meme vertikal ekseninde ikinci ve altıncı kostalar arasında, horizontal ekseninde ise sternum kenarı ile midaksiller çizgi arasında bulunur. Ek olarak meme dokusunun aksillanın içine uzanan bir yapısı da mevcuttur ve bu uzantı Spence'in aksillar kuyruğu ismiyle adlandırılır (12). Memeyi oluşturan üç ana komponent vardır. Bunlar cilt, ciltaltı doku ve hem stromal hem de epitelyal yapıları içeren meme dokusudur. Epitelyal yapılar, memenin yapısal ve fonksiyonel birimleri olan lobülleri meme ucuna bağlayan kanalları oluştururlar. Meme hacminin büyük bir bölümünü ise laktasyonla ilişkisi olmayan, yağ ve fibröz bağ dokusu içeren stroma oluşturur.

Meme derisinde kıl folikülleri, sebace bezler ve ekzokrin bezler bulunur. Meme başı ve areola, histolojik görünümünden kolaylıkla tanınmalarını sağlayan farklı ve özelleşmiş yapılara sahiptir. Meme ucunda bol miktarda duysal sinir uçları, yağ ve apokrin ter bezleri bulunur, ancak kıl kökleri yoktur. Stroma kollajenden zengin düz kas dokusundan oluşur. Areola yaklaşık 15 ila 60 mm çapında dairesel ve pigmentlidir. Areolanın çevresine yakın bir yerde bulunan Montgomery tüberkülleri yağ bezlerinin açıklıklarının oluşturduğu yükseltilerdir.

Yüzeyel pektoral fasya memeyi sarar ve yüzeyel abdominal fasya (Camper) olarak devam eder. Memenin iç yüzeyi, pektoralis majör ve serratus anterior kaslarını örten derin pektoral fasya üzerinde yer alır (12). Bu iki fasyal tabakayı birbirine bağlayan fibröz bantlar (Cooper ligamenti) memeyi doğal bir şekilde destekler.

Memeyi besleyen ana arter internal mammarian arterdir. Memenin üçte biri ise lateral torasik arterler tarafından beslenir. Memenin lenfatik drenajı hem yüzeyel hem de derin lenfatik damarlardan olur. Lenf, yüzeyel pleksustan derin pleksusa doğru tek yönlü olarak akar. Derin cilt altı ve meme içinden gelen lenf akımı aksiller, internal mammarian ve klaviküler lenf düğümlerine doğru olur (13). Memenin çoğu bölgesi aksiller lenf düğümlerine drene olurken, diğer lenf düğümlerine de akım olabilir (14). Yapılan çalışmalar memeden gelen lenfin yaklaşık 3%'lük bir kısmının internal mammarian lenf zincirine, %97'sinin ise aksiller lenf düğümlerine aktığını göstermiştir (14).

Histoloji

Meme morfolojisindeki en önemli özellik hem her memenin kendi içinde hem de aynı insanın iki memesi arasındaki heterojenitedir (15). Mikroskopik olarak, meme dokusu epitelyal ve mezenkimal elemanlardan oluşur (16). Epitel kısmı, meme ucuna yaklaştıkça çapları artan ve bir dizi kanala bağlanan asinüs adı verilen salgı kısımlarını oluşturur. İçleri tek kat küboid veya silindirik epitel hücreleri ile döşelidir. Dışları ise oldukça yoğun bağ dokusu ile sarıdır.

Alveoller bir araya gelerek lobülleri, lobüller de lobları meydana getirir (17). Terminal duktal lobüler üniteler (TDLÜ), memenin işlevsel ve yapısal birimidir. TDLÜ, en küçük distal kanalları (terminal kanal) ve bunlara bağlı asinüsleri içerir. Meme dokusu cilt ve ciltaltında “lob” adı verilen yaklaşık 20 adet geniş sekretuar bezlerden oluşur. Loblar meme başı çevresinde ışınsal biçimde yer alırlar. Her lob kendine ait bir kanalla (laktifer duktus) ayrı ayrı meme başına açılır. Her laktifer duktus meme başı orifisine yakın tabakalaşma gösteren yassı epitel hücrelerle çevrilidir. Laktifer kanallar meme başına açılmadan önce “sinüs lactiforus (ampulla)” adı verilen genişlemeler yapar. Bu sinüslerde süt depolanır. Laktifer kanallar ise lobül kanallarının birleşmesi ile meydana gelir. Lobları 20-40 kadar lobül oluşturur. Lobüllere sayıları 10-100 arasında değişen asinüslerin kanalikülleri açılır (18). Meme başının derisinin altında sirküler diziliimli düz kas lifleri bulunur, yağ dokusu bulunmaz (19).

2.2. Meme Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri, dünya çapında en sık teşhis edilen kanserdir (1). Her yıl iki milyondan fazla yeni vaka saptanmaktadır. İnsidans oranları Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda, batı ve kuzey Avrupa'da en yüksektir (2). Bu bölgesel farklılıklar muhtemelen sanayileşmenin bir sonucu olarak toplumsal değişikliklerle ilişkilidir (örneğin; yağ alımındaki değişiklikler, vücut ağırlığı, menarş yaşı ve/veya emzirme ve daha az gebelik ve daha geç ilk doğum yaşı) (20). Meme kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir. ABD'de meme kanseri her yıl 260.000'den fazla vakaya neden olur ve 40.000'den fazla ölümden sorumludur (20). Türkiye'de de kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Tanı alma ortalanca yaşı ise 53 olarak bulunmuştur. Meme kanseri evreleri incelendiğinde vakaların 11%'i metastatiktir (3).

2.2.2. Risk faktörleri

Küresel olarak, meme kanseri en sık teşhis edilen malignitedir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (2). Meme kanserlerinin yüzde 50'si üreme faktörleri ve proliferatif meme hastalığı gibi bilinen risk faktörleriyle açıklanabilir.

❖ **İleri yaş:** Meme kanseri riski ileri yaşla birlikte artar (21).

❖ **Kadın cinsiyeti:** Meme kanseri kadınlarda erkeklerden 100 kat daha sık görülür. ABD'de her yıl 280.000'den fazla kadına invaziv meme kanseri teşhisi konmaktadır. Erkeklerde ise yılda 3000'den az vaka görülüyor (21).

❖ **İrk/etnisite:** ABD'de en yüksek meme kanseri riski beyaz kadınlarda görülür, ancak meme kanseri her büyük etnik/ırk grubundan kadınlar arasında en yaygın kanser tipi olmaya devam etmektedir (21).

❖ **Menopoz sonrası kadınlarda kilo ve vücut yağı:** Obezite (vücut kitle indeksi [BMI] ≥ 30 kg/m² olarak tanımlanır), morbidite ve mortalitede genel bir artış (22) ile ilişkilidir. Bununla birlikte, BMI ile ilişkili meme kanseri riski menopoz durumuna göre farklılık gösterir.

- **Menopoz sonrası kadınlar:** Daha yüksek BMI ve/veya perimenopozal kilo alımı, menopoz sonrası kadınlar arasında sürekli olarak daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (23-24). Yüksek vücut kitle endeksinde sahip postmenopozal kişilerdeki meme kanseri riski, adipoz dokudan salgılanan östrojen öncülleri nedeniyle daha yüksektir (25). Ek olarak, hiperinsülinemi, obezite-meme kanseri ilişkisine de katkıda bulunabilir çünkü yüksek BMI daha yüksek insülin seviyeleri ile ilişkilidir (26).

- **Menopoz öncesi kadınlarda ters ilişki:** Menopoz sonrası kadınların aksine, artan BMI, menopoz öncesi kadınlarda, özellikle erken yetişkinlikte daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilidir (27,28).

- ❖ **Uzun boy:** Artan boy, hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası kadınlarda daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir (29,30). Bir çalışmada, boyu >175 cm olan kadınların meme kanserine yakalanma olasılığı <160 cm olanlara göre yüzde 20 daha fazla olarak gösterilmiştir (31). Bu ilişkinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir, ancak çocukluk ve ergenlik döneminin beslenme şekillerinin etkisini yansıtabilir (32).

- ❖ **Benign meme hastalığı:** Benign meme hastalığı kategorisine geniş bir patolojik antite yelpazesi dahildir. Bunlar arasında proliferatif lezyonlar (özellikle histolojik atipi olanlar) artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir.

- ❖ **Yoğun meme dokusu:** Meme dokusunun yoğunluğu, glandüler ve bağ dokusunun (parankimi) adipoz dokuya göre nispi miktarını yansıtır (33). Memesinde yüzde 75'ten fazla yoğun meme dokusuna sahip kadınlar, daha az yoğun dokusu olan veya hiç yoğun dokusu olmayan benzer yaştaki kadınlara kıyasla daha yüksek meme kanseri riskine sahiptir (33-34-35). Ek olarak, meme yoğunluğundaki uzunlamasına artışlar veya azalmalar, sırasıyla meme kanseri riskinde artış veya azalma ile ilişkilidir (36). Meme yoğunluğunun belirli bir meme kanseri alt tipi (37) veya daha yüksek meme kanseri mortalitesi (38) ile ilişkili olduğu görülmemektedir. Meme yoğunluğu büyük ölçüde kalıtsal bir özellik olmasına rağmen, diğer faktörler yoğunluğu etkileyebilir (39,40). Örneğin, daha düşük yoğunluk, daha yüksek düzeyde fiziksel aktivite (40) ve düşük yağlı, yüksek

karbonhidratlı bir diyet (41) ile ilişkilendirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda östrojen ve progesteron meme yoğunluğunu artırırken (42,43), ER antagonisti tamoksifen meme yoğunluğunu azaltır (44,45).

❖ **Kemik mineral yoğunluğu:** Kemik ER'ler içerdiğinden ve dolaşımdaki östrojen seviyelerini karşı oldukça duyarlı olduğundan, kemik mineral yoğunluğu (BMD) ile endojen ve ekzojen östrojene uzun süre maruz kalmış hastalar saptanabilir. Birden fazla çalışmada, daha yüksek kemik yoğunluğuna sahip kadınların meme kanseri riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (46).

❖ **Yüksek endojen östrojen seviyeleri:** Yüksek endojen östrojen seviyesi hem postmenopozal hem de premenopozal kadınlarda daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir.

❖ **Menopozal hormon tedavisi:** İntakt rahmi olan kadınlarda kombine östrojen / progesteron replasmanının sonraki ER-pozitif meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir.

❖ **Kontraseptifler:** Meme kanseri riski, kombine oral kontraseptiflerin kullanılmasıyla geçici olarak artar, ancak bu ilişki, tedavinin kesilmesinden sonraki iki ila beş yıl içinde ortadan kalkar.

❖ **Androjenler:** Preklinik veriler, androjenlerin (özellikle testosteron), ER'nin aracılık ettiği proliferatif bir etki ve androjen reseptörünün aracılık ettiği antiproliferatif bir etki ile meme tümörü gelişimi üzerinde ikili etkiler sergilediğini göstermektedir (47). Yüksek androjen seviyeleri, menopoz sonrası ve menopoz öncesi meme kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (48,49).

❖ **Erken menarş veya geç menopoz:** Erken menarş yaşı, daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir (50). Ek olarak, daha geç menopoz yaşı, daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir.

❖ **Nulliparite:** Doğum yapmamış kadınlar, doğum yapmış kadınlara kıyasla meme kanseri açısından daha yüksek risk altındadır (51). Doğum yapmış kadınlarda doğumdan sonraki ilk birkaç yıl içinde meme kanseri gelişme riski nullipar

kadınlara göre daha yüksek olmasına rağmen, parite doğumdan on yıllar sonra koruyucu bir etki sağlar.

❖ **İlk gebeliğin geç yaşta olması:** Paritenin etkisi, ilk doğum yaşına bağlı olarak da farklılık gösterir. Daha geç yaşta hamile kalan kadınların meme kanseri riski daha yüksektir (50,52,53). Hamilelik sırasında ve sonrasında bezde meydana gelen tam hücrel farklılaşmanın memeyi meme kanseri gelişmesinden koruduğu öne sürülmüştür (54).

❖ **Meme kanseri öyküsü:** İnvaziv veya in situ meme kanseri öyküsü, karşı memede invaziv meme kanseri gelişme riskini artırır. Meme kanseri olan yaklaşık 340.000 kadını içeren 2010 tarihli bir çalışma, ortalama 7,5 yıllık takip sırasında invaziv kontralateral meme kanseri (KMK) insidansının yüzde 4 olduğunu buldu (55).

❖ **Aile öyküsü ve genetik mutasyonlar:** Ailede meme kanseri öyküsü ile ilişkili risk, kanserli ve kansersiz birinci derece akrabaların sayısından ve tanı konulduğu yaştan büyük ölçüde etkilenir. Bir kadının bir birinci derece akrabası meme kanseri ise kendisinin riski iki kat, etkilenen iki tane birinci derece akrabası varsa üç kat artar. Etkilenen birinci derece akrabanın tanı yaşı da meme kanseri riskini etkiler (56). Birinci derece akraba 30 yaşından önce teşhis edilirse kadınlarda risk üç kat daha fazladır, ancak etkilenen akraba 60 yaşından sonra teşhis edilirse risk sadece 1.5 kat daha fazladır. Meme kanserine zemin hazırlayan spesifik genetik mutasyonlar nadirdir; bir örnek olarak, tüm meme kanserlerinin yalnızca yaklaşık yüzde 6'sı doğrudan bir BRCA1/2 patojenik varyantının kalıtımına atfedilebilir.

❖ **Alkol kullanımı ve sigara:** Alkol tüketimi daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir. Çok sayıda çalışma, sigara içenlerde meme kanseri riskinde ılımlı bir artış olduğunu göstermektedir (57,58).

❖ **Terapötik iyonize radyasyona maruz kalma:** Hodgkin lenfoma tedavisinde, atom bombası veya nükleer santral kazalarından kurtulanlarda olduğu gibi, genç yaşta memenin iyonize radyasyona maruz kalması, artan meme kanseri riski ile ilişkilidir (59).

2.2.3 Klinik özellikler

Meme kanseri tarama programları oturmuş olan ülkelerde çoğu hasta anormal mamografi bulguları ile saptanır. Bununla birlikte, hastaların yüzde 15'inde kitle mamografide saptanamamaktadır (4). Ek olarak, tarama yöntemlerine erişimi olmayan kadınlar ve rutin tarama mamografileri çekilmeyen 40 yaşın altındaki daha genç kadınlar, cilt değişikliklerinin eşlik edebildiği meme veya koltuk altı kitlesi ile başvurabilirler.

❖ **Memedeki kitle:** Kanserli bir lezyonun klasik özellikleri sert, hareketsiz, düzensiz kenarlı tek baskın bir lezyon olmasıdır. Bununla birlikte, bu özellikler, iyi huylu bir tümörü kötü huylu bir tümörden güvenilir bir şekilde ayırt edemez.

❖ **Lokal ileri hastalık:** İlerlemiş lokorejyonal hastalığın belirtileri arasında koltuk altı lenfadenopatisi veya ciltte eritem, kalınlaşma veya çukurlaşma (peau d'orange) gibi iltihaplı meme kanserini düşündüren deri bulguları yer alır.

❖ **Metastatik hastalık:** Metastatik meme kanserinin semptomları tutulan organlara bağlıdır ve en yaygın tutulum bölgeleri kemik (örn. sırt veya bacak ağrısı), karaciğer (karın ağrısı, mide bulantısı, sarılık) ve akciğerlerdir (örn. nefes darlığı veya öksürük).

❖ **Görüntüleme bulguları:** Meme kanserinin klasik mamografik bulguları arasında yumuşak doku kitlesi ve mikrokalsifikasyonlar bulunur. En spesifik özellik, yaklaşık yüzde 90'ı invaziv bir kanseri temsil eden spiküler, yüksek yoğunluklu bir kitledir. Meme ultrasonu genellikle iyi huylu ve kötü huylu bir lezyonu ayırt etmek için kullanılır. Malignitenin sonografik özellikleri arasında hipoekojenite, mikrokalsifikasyonlar, gölgelenmeler, boyu eninden daha uzun olması, spiküle ve sınırlarının belirsiz olması yer alır (61). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tipik olarak meme kanseri riski yüksek olan kadınları taramak için kullanılır. Neredeyse tüm invaziv meme kanserleri gadolinyum kontrastlı MRG'de tutulum gösterse de, MRG biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıracak kadar spesifik değildir.

❖ **Patoloji:** Mikroskopik görünüm ve biyolojik davranış açısından farklılık gösteren çeşitli histolojik meme karsinomu türleri vardır.

- o **İnfiltratif duktal karsinom:** İnvaziv lezyonların yüzde 70 ila 80'ini oluşturan en yaygın invaziv meme kanseri türüdür.
 - o **İnfiltratif lobüler karsinom:** İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 8'ini oluşturur. Mikroskopik olarak, meme stromasına ve yağ dokusuna ayrı ayrı sızan küçük hücrelerle karakterize edilirler.
 - o **Mikst duktal/lobüler karsinom:** Hem duktal hem de lobüler özellikleri içeren karışık bir histolojik görünüme sahiptir ve karışık invaziv karsinom olarak tanımlanır. Bunlar, invaziv meme kanserlerinin yüzde 7'sini oluşturur.
 - o Diğer histolojik meme kanseri türleri arasında metaplastik, müsinöz, tübüler, medüller ve papiller karsinomlar bulunur. Birlikte invaziv kanserlerin yüzde 5'inden daha azını oluştururlar.
- ❖ **Moleküler alt tipler:** Gen ekspresyon profillerine dayalı olarak moleküler alt tipler tanımlanmıştır.
- o **Luminal alt tipler:** Luminal alt tipler, luminal A ve luminal B olarak karakterize edilir. Bunlar meme kanserinin en yaygın alt tipleridir ve östrojen (ER)-pozitif meme kanserlerinin çoğunu oluşturur. "Luminal" adı, bu tümörler ile memenin luminal epiteli arasındaki gen ekspresyonundaki benzerlikten gelir. Tipik olarak sitokeratin 8 ve 18'i ifade ederler. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 40'ını oluşturan Luminal A tümörleri, genellikle ER ile ilişkili genlerin yüksek ekspresyonuna, HER2 kümesinin düşük ekspresyonuna ve proliferasyonla ilgili genlerin düşük ekspresyonuna sahiptir (62,63). Luminal A tümörler en yaygın alt tiptir ve genel olarak tüm meme kanseri alt tiplerinin en iyi prognozunu taşır (64,65). Buna rağmen meme kanseri ölümlerinin çoğu ER-pozitif, HER2-negatif hastalıktan kaynaklanmaktadır (66). Daha az görülen luminal B tümörlerde, ER ile ilişkili genler nispeten daha düşük, HER2 kümesi değişken ve proliferasyon kümesi daha yüksektir. Luminal B tümörler, luminal A tümörlerinden daha kötü bir prognoza sahiptir (67).

- o **HER2'den zengin tip:** İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ile zenginleştirilmiş alt tip, meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 10 ila 15'ini oluşturur ve HER2'nin yüksek ekspresyonu ve proliferasyon gen kümeleri ve lümen ve bazal gen kümelerinin düşük ekspresyonu ile karakterize edilir. Bu tümörler genellikle ER ve progesteron (PR) için negatiftir. Klinik HER2-pozitif meme kanserlerinin sadece yarısı, moleküler profillemeye HER2'den zengindir; diğer yarısı herhangi bir moleküler alt tipi içerebilir ancak çoğunlukla HER2-pozitif lümen alt tiplerinden oluşur.
- o **Bazal alt tipler:** Bu tümörlerin çoğu, ER, PR ve HER2 negatif oldukları için üçlü negatif meme kanserleri kategorisine girer.

2.2.4 Patoloji

Meme malignitelerinin çoğu epitelyal kaynaklıdır ve karsinomlar olarak sınıflandırılır. Meme karsinomları, mikroskopik görünüm ve biyolojik davranış açısından farklılık gösteren çeşitli bir lezyon grubudur, ancak bu bozukluklar genellikle tek bir hastalık olarak tartışılır. Memenin in situ karsinomları ya duktal ya da lobülerdir. Bu ayrım esas olarak lezyonların meme duktal-lobüler sistemi içindeki anatomik konumlarından ziyade büyüme paternine ve sitolojik özelliklerine dayanmaktadır. İnvaziv meme karsinomlarının alt tiplerinin 76%'sını infiltratif duktal, 8%'ini invaziv lobüler, 7%'sini duktal/lobüler, 2.4%'ünü müsinöz, 1.5%'ini tübüler, 1.2%'sini medüller, 1%'ini papiller tip oluşturmaktadır. Metaplastik ve invaziv mikropapiller kanser gibi alt tipler 5%'ten az oranda görülmektedir (68).

- ❖ **Duktal karsinoma in situ (DCİS):** Stromaya invazyon kanıtı olmaksızın, meme duktal sistemi içinde malign epitel hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize edilir (69).
- ❖ **Lobüler karsinoma in situ (LCİS):** "Lobüler neoplazi" terimi, hem atipik lobüler hiperplaziyi (ALH) hem de lobüler karsinoma in situ (LCIS) içeren meme lobülü içindeki bir proliferatif değişiklikler spektrumunu ifade eder. Her iki lezyon da artmış invaziv meme kanseri riski ile ilişkili olmasına rağmen, LCIS ile ilişkili riskin büyüklüğü ALH'den çok daha fazladır (70). Bu fark ve tedavi

üzerindeki etkileri nedeniyle çoğu uzman, her şeyi kapsayan "lobüler neoplazi" terimini kullanmak yerine iki varlığı ayırmaya devam ediyor.

❖ **İnvaziv duktal karsinom:** İnvaziv lezyonların yüzde 70 ile 80'ini oluşturan en yaygın invaziv meme kanseri türüdür. Bu lezyonlar tipik olarak sert, gri-beyaz, pürüzlü kitlelerdir ve karakteristik düzensiz, yıldız şeklini oluşturmak için çevredeki dokuyu gelişigüzel bir şekilde istila eder. Malign hücreler, meme parankimine sızarken fibröz bir tepkiye neden olur. Bu reaksiyon tipik invaziv karsinomların palpabl kitlesinden, radyolojik yoğunluğundan ve solid sonografik özelliklerinden sorumludur. Mimari ve sitolojik özelliklerin kombinasyonuna dayalı bir skorlama sistemi kullanılarak üç dereceye ayrılır (71)

- o İyi diferansiye (Grade 1) tipinde nükleus uniformdur ve çok düşük mitotik aktiviteye sahiptir.
- o Orta diferansiye (Grade 2) tipinde az düzeyde nükleer pleomorfizm ve orta düzeyde mitotik aktivite mevcuttur.
- o Kötü diferansiye (Grade 3) tipinde belirgin nükleer atipi ve mitotik aktivite mevcuttur.

❖ **İnvaziv lobüler karsinom:** İnvaziv lezyonların yaklaşık yüzde 5 ila 10'unu oluşturan ikinci en yaygın invaziv meme kanseri türüdür. Lobüler kanser insidans oranları, duktal karsinom oranlarından daha hızlı artmaktadır. Menopoz sonrası hormon tedavisi ile lobüler kanser riski ile duktal kanser riskinden daha fazla artar. Bazı infiltrate lobüler karsinomlar, infiltrate duktal kanserlerle aynı makroskopik görünüme sahiptir. İnvaziv lobüler karsinomun mikroskopik boyutu, ölçülenden önemli ölçüde daha büyük olabilir. Bu tümörler, mikroskopik olarak, meme stromasına ve yağ dokusuna tek tek sızan, genellikle normal meme kanalları çevresinde hedef benzeri bir konfigürasyonda büyüyen ve yalnızca minimal fibröz reaksiyona neden olan küçük hücrelerle karakterize edilir. LCİS vakaların yaklaşık üçte ikisinde mevcuttur; bununla birlikte DCİS invaziv lobüler karsinomaya da eşlik edebilir. İnfiltratif lobüler karsinomlar, infiltrate duktal karsinoma göre daha sık bilateral ve multisentrik özellik gösterirler (72,73). İnfiltrate lobüler karsinomlar yaşlı kadınlarda ortaya çıkar ve daha büyük ve daha iyi diferansiye tümörlerdir (72). Kural olarak, invaziv lobüler karsinomlar östrojen reseptörü (ER)-pozitifdir. İnvaziv lobüler karsinomlar,

invaziv duktal karsinomlarından daha geç metastaz yaparlar ve periton, meninksler ve gastrointestinal sistem gibi alışılmadık yerlere yayılma eğilimindedirler (74).

2.2.5 Tanı

Genel olarak, şüpheli bir meme kanseri bağlamında önerilen görüntüleme seçenekleri arasında, seçimi hastanın yaşına ve klinik/radyolojik şüphenin derecesine bağlı olan tanısal mamografi ve meme ultrasonu (USG) yer alır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), pozitron emisyon mamografi (PEM) veya sestamibi taraması (MBI) gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin rolü çok azdır (5).

❖ **Mamografik anormallik:** Meme kanserlerinin çoğuna anormal bir mamografinin sonucunda teşhis konur, ancak tüm mamografik bulgular kanseri temsil etmez. Bir tarama mamogramında bir anormallik bulunursa, ileri değerlendirme için tanısal mamografi ve muhtemelen hedefli USG kullanılır. Tanısal mamografi ve muhtemelen meme USG'sinden sonra lezyon, daha ileri yönetimin formüle edilebileceği Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) değerlendirme kategorilerinden birine atanır. Bu sistem mamografi bulgularını normal, benign veya malign olasılıklar olarak sınıflandırır.

❖ **Palpabl meme kitlesi:** Meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 85'i meme görüntülenmesi ile tespit edilebilir. Görüntüleme bulgularından bağımsız olarak, klinik olarak şüpheli bir kitleden biyopsi alınmalıdır, çünkü bu tür lezyonların yaklaşık yüzde 10-15'i mamografik olarak gizli olabilir (75). Ele gelen kitlelerin tanısal değerlendirmesi için algoritmalar hastanın yaşına göre sınıflandırılır.

o **30 yaşından küçük ise:** 30 yaşından küçük hastalarda ele gelen kitlelere tanısal yaklaşım uzmanlar arasında farklılık gösterir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) (76) ve Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından savunulan yaklaşım, meme USG'si ile başlar. USG, genç hastalarda tercih edilen ilk görüntüleme yöntemidir. Genç hastalardaki iyi huylu lezyonların çoğu mamografide görüntülenemez. Genç hastalarda meme kanseri insidansı düşüktür (<1%) ve ek olarak mamografi ile radyasyon tehlikesi vardır (5).

o **40 yaş ve üstü:** Teşhis amaçlı mamografi, 40 yaş ve üzeri hastalarda meme kitlesini görüntülemenin başlangıç yöntemidir. Kitle klinik olarak kanser şüphesi taşısa bile biyopsi öncesi görüntülenmesi tercih edilir (76). Buradaki görüntülemenin amacı, kanser teşhisi koymak değil, her iki memedeki diğer şüpheli alanları veya kalsifikasyonları belirlemektir. Böylece kanser teşhisi koymak ve tedaviyi yönlendirmek için en şüpheli bulgulardan perkütan biyopsiler yapılabilir.

o **30 ila 39 yaş arası:** 30 ila 39 yaş arası bir hastayı değerlendirmek için ilk görüntüleme yöntemi olarak meme USG veya mamografi kullanılabilir. Böyle bir hasta geldiğinde muhtemelen her iki görüntüleme yöntemi de yapılacaktır.

❖ **Ultrasonografi:** Meme ultrasonu, kitlelerin iyi huylu veya kötü huylu olarak karakterize edilmesine ve cerraha lokalizasyon konusunda yardımcı olabilir (77). Meme USG, meme kanseri şüphesi olan hastalarda, ele gelen bir kitle varsa ve/veya mamografide bir anormallik görülüyorsa, genellikle ilk tanısal değerlendirmeye eklenir. Ayrıca meme ve aksiller bölgeye yapılacak girişimsel müdahalelerde kullanılmaktadır (78).

❖ **Meme MRG:** Yeni teşhis edilmiş bir meme kanserinin ameliyat öncesi değerlendirmesinde meme MRG'nin kullanımı son yirmi yılda önemli ölçüde artmıştır. Öte yandan meme MRG kullanımı gereksiz cerrahiyi arttırır, kesin tedaviyi geciktirebilir ve aşırı tedaviye yol açabilir. Meme MRG özellikle aksiller nodal metastazları ve klinik olarak gizli primer tümörü olan hastalarda, gizli meme kanserinin tanımlanmasını kolaylaştırabilir ve cerrahiden fayda görme olasılığı en yüksek hastaların seçilmesine yardımcı olabilir (79,80). Klinik ve geleneksel görüntüleme değerlendirmesine rağmen belirsiz olan veya klinik olarak mamografinin gösterdiğinden daha büyük olan yeni teşhis edilmiş meme kanserleri için (özellikle mamografinin hassasiyetini azaltan yoğun göğüsler durumunda), meme MRG'si hastalığın boyutunu belirlemeye ve tedavi planlamasına yardımcı olur. Lokal olarak ilerlemiş meme kanseri olan hastalarda, tedavi öncesinde, sırasında veya sonrasında neoadjuvan endokrin veya kemoterapiye uygunluğu ve yanıtı belirlemek için meme MRG kullanılabilir.

Meme kanseri riski ortalamanın üzerinde olan hastalarda karşı memenin taranması için de yararlıdır (81).

❖ **Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):** PET taraması meme kanserinin saptanmasında da kullanılmaktadır. Bu yöntem kanser hücrelerinin normal hücrelere göre daha fazla glukoz tüketmesi prensibine dayanmaktadır. Fluoro-18 işaretli deoksiglukoz (FDG) bu işlemde radyoaktif izotop olarak kullanılmaktadır. Aksiller ve uzak metastazların evrelemesinde, nükslerin ve kemoterapiye yanıtın saptanmasında kullanılabilir (82,83).

❖ **Biyopsi:** Şüpheli bir mamografik anormallik BI-RADS 4-5 veya klinik olarak şüpheli ele gelen meme kitlesi olan hastalara ek görüntüleme bulgularına bakılmaksızın biyopsi yapılır. İlk biyopsinin amacı, en az invaziv yaklaşımı kullanarak yeterli tanı materyali elde etmek ve iyi huylu lezyonların cerrahi olarak çıkarılmasını önlemektir.

2.2.6 Evreleme

Meme kanseri için tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemi, hastalığın evresini belirlemek için kullanılan uluslararası kabul görmüş bir sistemdir (6). Bu hastalık aşaması, prognozu belirlemek ve yönetimi yönlendirmek için kullanılır. TNM evreleme sistemi, sonuçları tahmin etmeye ve takip etmeye yardımcı olmak için önemli tümör özelliklerini survi verileriyle ilişkilendirir. Hastalığın tüm aşamalarını temsil eden çeşitli hasta örneklerinde hayatta kalmanın retrospektif bir analizine dayanır. Bireysel bir hastanın klinik seyri ve sonucu kesin olarak tahmin edilemese de, mevcut sağkalım verileri doğrudan tedavi kararlarına yardımcı olabilir ve muhtemel prognozun bir tahminini sağlayabilir.

Tablo 1: TNM Sınıflaması T kategorisi

T Kategorisi	T Kriteri
TX	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör saptanmadı
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis(Paget)	Meme başının, altta yatan meme dokusunun invaziv karsinomu ve/veya karsinoma in situ (DCIS ve/veya LCIS) tanısıyla ilişkili olmayan Pagethastalığı. Altta yatan parankimin Paget hastalığı ile ilişkili karsinomları, boyuta göre sınıflandırılmalı ancak Paget hastalığının varlığı işaret edilmelidir.
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm
T1mi	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm
T1a	Tümörün en büyük çapı > 1 mm fakat ≤ 5 mm
T1b	Tümörün en büyük çapı > 5 mm fakat ≤ 10 mm
T1c	Tümörün en büyük çapı > 10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük çapı > 20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük çapı > 50 mm
T4	Herhangi bir boyuttaki tümörün direk göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu mevcut. Not: Tek başına dermis invazyonu T4 kabul edilmez.
T4a	Göğüs duvarına uzanım mevcuttur. Not: Tek başına Pectoralis Major kasına invazyon olsa bile göğüs duvarına invazyon yoksa T4 kabul edilmez.
T4b	Meme cildinde ülserasyon veya satellit nodüller veya peau d'orange görünümü
T4c	T4a ve T4b'nin birlikte bulunması
T4d	Inflamatuvar Karsinom

Tablo 2: TNM sınıflaması klinik N kategorisi

cNKatego risi	cN Kriteri
cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış, vs.)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	İpsilateral mobil level I, II aksiller lenf noduna metastaz
cN1mi*	Mikrometastaz (Yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük, fakat 2.0 mm'den büyük değil)
cN2	İpsilateral klinik olarak fikse veya yığın yapmış level I, II aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mammarian nodlarına metastaz
cN2a	İpsilateral birbirine veya diğer yapılara fikse level I, II aksiller lenf nodlarına metastazı
cN2b	Aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mammarian nodlarına metastaz
cN3	Level I, II aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklaviküler (level III aksiller) lenf nodlarına metastaz; veya level I, II aksiller lenf nodu metastazı ile ipsilateral internal mammarian lenf nodlarına metastaz; veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf noduna metastaz
cN3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nodlarına metastaz
cN3b	İpsilateral internal mammarian lenf nodlarına ve aksiller lenf nodunametastaz
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf noduna metastaz

*cN1mi nadiren kullanılır fakat tümör rezeksiyonu öncesi sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan vakalarda kullanılması uygun olabilir. Yüksek ihtimalle neoadjuvan tedavi alan vakalarda rastlanılır.

Tablo 2: TNM sınıflaması patolojik N kategorisi

pN Kategorisi	pN Kriteri
pNX	Primer tümör değerlendirilemiyor (Örn: Daha önce alınmış)
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok sadece İzole Tümör Hücreleri (ITC) mevcut
pN0(i+)	Bölgesel lenf nodlarında yalnızca ITC bulunmakta (malign hücre kümeleri 0.2 mm'den küçük)
pN0(mol+)	Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular saptanmış ama bölgesel lenf nodu metastazı yok.
pN1	1–3 aksiller lenf nodunda mikrometastaz ya da metastaz saptanması ve/veya klinik olarak metastaz saptanamayan internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile metastaz ya da mikrometastaz saptanması
pN1mi	Mikro Metastazlar (200'den fazla hücre, 0.2 mm'den büyük fakat 2.0 mm'den küçük)
pN1a	1–3 Aksiller lenf nodunda metastaz (en az biri 2.0 mm'den büyük)
pN1b	İpsilateral internal mammarian sentinel lenf nodlarında metastaz (ITC mevcut değil)
pN1c	pN1a ve pN1b bir arada
pN2	4–9 adet aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntüleme ile pozitif internal mammarian lenf nodu saptanması
pN2a	4–9 adet aksiller lenf nodunda metastaz (en az biri 2.0 mm'den büyük)
pN2b	Patolojik olarak negatif aksiller lenf nodu ile birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı (mikroskobik bakı ile veya mikroskobik bakı olmadan)
pN3	10 adet aksiller lenf nodunda metastaz; veya infraklavikular (Level III aksiller) lenf nodunda metastaz; veya bir veya daha fazla Level I, II aksiller lenf nodu pozitifliği ile birlikte görüntülemeye internal mammarian lenf nodlarında pozitiflik saptanması veya üçten fazla aksiller lenf nodu pozitifliği ile birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodu mikrometastazı veya metastazı (SLNB ile örnek alınmış) veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az biri 2.00 mm'den büyük) veya infraklavikular (Level III aksiller) lenf nodlarında metastaz
pN3b	pN1a veya pN2a ile birlikte cN2b (görüntülemeye pozitif internal mammarian lenf nodu) varlığı veya pN2a ve pN1b'nin birlikte bulunması
pN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

Tablo 3. Uzak metastaz kategorisi

M Kategorisi	M Kriteri
M0	Herhangi bir klinik veya radyolojik metastaz bulgusu olmaması
cM0(i+)	Klinik veya radyolojik olarak 0.2 mm'den büyük uzak metastaz saptanmaması. (Saptananlar mikroskopik veya moleküler tanı yöntemleri ile periferik kan, kemik iliği ve bölgesel olmayan lenf nodlarında saptanabilir)
cM1	Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz saptanması
pM1	Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış herhangi bir metastaz ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den büyük metastaz

Tablo 4. AJCC Anatomik Evre Grupları

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Herhangi bir T	N3	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV

Tablo 5. Klinik Prognostik Evreleme

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Klinik Prognostik Evre Grubu
Tis N0 M0	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri	0
T1 N0 M0 T0 N1mi M0 T1*N1mi M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
			Negatif	Pozitif	IB
				Negatif	IB

Tablo 5. Klinik Prognostik Evreleme (Devamı)

T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC

Tablo 5. Klinik Prognostik Evreleme (Devamı)

T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0 Any T N3 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC
			Negatif	Pozitif	IIIC
				Negatif	IIIC
Herhangi T N M1	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	IV

Tablo 6. Patolojik Prognostik Evreleme

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Patolojik Prognostik Evre
Tis N0 M0	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	0
T1 N0 M0 T0 N1mi M0 T1N1mi M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IB

Tablo 6. Patolojik Prognostik Evreleme (Devamı)

T0 N1 M0 T1N1 M0 T2N0 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
			Negatif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
			Negatif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
			Negatif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIA
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIA

Tablo 6. Patolojik Prognostik Evreleme (Devamı)

T2N1 M0 T3N0 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIIA

Tablo 6. Patolojik Prognostik Evreleme (Devamı)

T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIC

Tablo 6. Patolojik Prognostik Evreleme (Devamı)

T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0 Herhangi T N3 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC
			Negatif	Pozitif	IIIC
				Negatif	IIIC
Herhangi T ve N M1	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	IV

2.2.7 Tedavi

Meme kanseri, cerrahi onkoloji, radyasyon onkolojisi ve tıbbi onkolojiyi içeren multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilir ve bu yaklaşım meme kanseri mortalitesinde azalmayı sağlamıştır (7). Yeni teşhis edilen meme kanseri hastalarının büyük çoğunluğunda metastaz yoktur. Hastaların yaklaşık yüzde 5’inde tanı anında metastaz saptanmaktadır. Bu hastalar için tedavi yaklaşımı, başvuru aşamasındaki evreye bağlıdır. Ek olarak AJCC, meme kanseri biyobelirteçlerini içeren prognostik evreleme sisteminin kullanılmasını da önermektedir. Metastatik olmayan meme kanseri genel olarak iki kategoride değerlendirilir:

- ❖ **Erken evre:** Bu grup evre I, IIA veya evre IIB hastalığının (T2N1) bir alt grubu olan hastaları içerir.
- ❖ **Lokal ileri evre:** Bu grup evre IIB (T3N0), evre IIIA-IIIC hastalığı olan hastaları içerir.

Genel olarak, erken evre meme kanseri olan hastaların, radyoterapi (RT) olsun veya olmasın memesine ve bölgesel lenf nodlarına primer cerrahi (lumpektomi veya mastektomi) uygulanır. Definitif lokal tedaviyi takiben, tümörün boyutu, derecesi, ilgili lenf nodlarının sayısı, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerinin durumu ve human epidermal growth faktör 2 (HER2) reseptör ekspresyonu gibi tümör özelliklerine dayalı olarak adjuvan sistemik tedavi önerilebilir. Bununla birlikte, erken evre invaziv meme kanseri olan bazı hastalara (özellikle HER2-pozitif veya üçlü negatif hastalığı olanlar) önce neoadjuvan tedavi, ardından da cerrahi uygulanabilir.

Meme koruyucu tedavi (MKT), meme koruyucu cerrahi (MKC; örn: lumpektomi) ve RT'den oluşur. MKC'nin amacı, mastektomiyle aynı survi eşdeğerini sağlamak, kozmetik olarak kabul edilebilir bir meme ve tedavi edilen memede düşük bir nüks oranı sağlamaktır (84,85). MKC, invaziv meme kanseri olan hastaların onkolojik sonuçtan ödün vermeden memelerini korumalarına olanak tanır. Başarılı MKC, tümörün tamamen cerrahi olarak çıkarılmasını (negatif cerrahi sınırlarla) ve ardından herhangi bir rezidüel hastalığı eradike etmek için orta doz RT'yi gerektirir. Mastektomi, MKC için aday olmayan veya mastektomiyi tercih edenler için endikedir. Post-mastektomi radyasyon tedavisi (RT), lokal nüks riski yüksek olan, yani derin dokuları ve aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda endikedir.

Aksiller lenf nodlarına metastaz riski, tümörün boyutu, konumu, histolojik derecesi ve primer tümör içindeki lenfatik invazyonun varlığı ile ilişkilidir. Bölgesel nodların değerlendirilmesi, ameliyattan önce aksiller tutulumdan şüphelenilip şüphelenilmemesine bağlıdır. Klinik olarak şüpheli aksiller lenf nodları ile başvuran hastalar için, ultrason artı ince iğne aspirasyonu veya core biyopsisini içeren bir ameliyat öncesi inceleme, en iyi cerrahi yaklaşımı ve neoadjuvan tedavinin düşünülüp düşünülemeyeceğini belirlemeye yardımcı olabilir. Biyopsisi pozitif olan ve doğrudan ameliyata alınan hastalarda (neoadjuvan tedavi yerine), ameliyat sırasında koltuk altı düğümü diseksiyonu yapılmalıdır. Biyopsisi negatif olan hastalarda ameliyattan önce ek tetkik gerekmez. Bu hastalara ameliyat sırasında bir sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılmalıdır. Klinik olarak koltuk altı muayenesi negatif olan hastalara ameliyat sırasında SLNB yapılmalıdır. Bölgesel düğümlerin daha fazla değerlendirilmesi, SLNB'deki bulgulara bağlıdır. Patolojik olarak tutulmuş bir veya iki sentinel nodu olan hastalarda tam bir aksiller nod diseksiyonu gerekmeyebilir (86). Üç veya daha fazla patolojik olarak tutulmuş sentinel nodu olan hastalar tipik olarak aksiller nod diseksiyonuna tabi tutulur, ancak hastanın performans durumu ve komorbiditeleri de dikkate alınır.

Adjuvan tedavi, cerrahi sonrası meme kanserinin, endokrin tedavi, kemoterapi ve/veya biyolojik ilaçlar kullanılarak sistemik tedavisini ifade eder. Tümör özellikleri, hangi hastaların spesifik tedavi türlerinden fayda görebileceğini predikte eder. Hormon reseptörü pozitif olan hastalar endokrin tedaviden fayda görür. HER2-pozitif kanserli hastalar, HER2'ye yönelik tedavi kullanılarak yapılan tedaviden fayda görür.

Erken evre meme kanseri olan hastalar için tedavi, tümör özelliklerine, hasta durumuna ve hasta tercihlerine bağlıdır. Genellikle hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan hastalar endokrin tedavi almalıdır. Ayrıca adjuvan kemoterapi almaları gerekip gerekmediği hasta ve tümör özelliklerine bağlıdır. Yüksek dereceli tümör, büyük tümör boyutu (≥ 2 cm), patolojik olarak tutulmuş lenf nodları ve/veya yüksek 21-gene nüks skoru gibi yüksek riskli özelliklere sahip erken evre hormon reseptörü pozitif kanserli hastalara kemoterapi önerilir. Yüksek risk özelliği yoksa kemoterapi uygulamamayı tercih ediyoruz. Yüksek riskli, nod pozitif, ER pozitif, HER2 negatif meme kanseri olan hastalarda, siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri adjuvan tedavi için kullanılabilir. ER/PR ve HER2 negatif (üçlü negatif meme kanseri) olan hastalarda, genellikle tümör boyutu

$\geq 0,5$ cm ise adjuvan kemoterapi uyguluyoruz. Bu hastalar endokrin tedavi veya HER2'ye yönelik ajanlarla tedavi olamadığından, radyoterapi öncesi veya sonrası adjuvan kemoterapi onların tek seçeneğidir. Tümör boyutu >1 cm olan HER2-pozitif meme kanserli hastalar tipik olarak kemoterapi ve HER2'ye yönelik tedavinin bir kombinasyonunu alırlar.

Lokal ileri evre meme kanseri en iyi şekilde sistemik ve lokorejyonal terapiyi kullanan multimodalite tedavi ile yönetilir.

❖ **Neoadjuvan tedavi:** Lokal ileri meme kanseri olan çoğu hasta ve erken evre hastalığı olan bazı hastalar (özellikle üçlü negatif veya HER2 pozitif ise), neoadjuvan sistemik tedavi ile tedavi edilir. Tedavinin amacı, ameliyattan önce bir tümör yanıtı oluşturmak ve memenin korunmasını sağlamaktır. Neoadjuvan kemoterapi ayrıca nüks olursa gelecekte yararlı olabilecek tedaviye yanıt hakkında bilgi sağlar. Neoadjuvan tedavi, cerrahiyi takiben adjuvan sistemik tedavi ile elde edilene benzer şekilde uzun vadeli hastalıksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) sağlar.

Neoadjuvan tedavi alan hormon reseptörü pozitif hastalığı olan çoğu hasta için neoadjuvan endokrin tedavisi yerine kemoterapi tercih edilir. Kemoterapi, daha kısa sürede daha yüksek yanıt oranları sağlar. Hormon pozitif hastalığı olan seçilmiş hastalarda, ciddi komorbiditeler veya bu stratejiyi gerektiren diğer faktörler varsa, neoadjuvan endokrin tedavisi uygun bir seçenek olabilir. HER2-pozitif hastalarda kemoterapi rejimine HER2'ye yönelik bir ajan (örn. pertuzumablı veya pertuzumabsız trastuzumab) eklenmelidir. Hormon reseptörü negatif, HER2 negatif olan hastalarda neoadjuvan tedavi, yüksek riskli hastalığı olan bazı hastalara immünoterapinin de eklenmesiyle kemoterapi ile olur.

Neoadjuvan tedaviden sonra tüm hastalar, tam bir klinik ve/veya radyolojik yanıt alsalar bile, takiben ameliyat edilmelidir. Ek olarak, neoadjuvan sistemik tedavi alırken lokorejyonal progresyon yaşayan hastalar kemoterapi rejimini değiştirmek yerine opere edilmelidir.

Metastatik meme kanserinin (MMK) kür olması pek mümkün olmasa da daha yeni sistemik tedavilerin ortaya çıkmasıyla aynı zamana denk gelen sağkalımda anlamlı

gelişmeler görülmüştür (8,9). Metastatik meme kanserli hastalar arasında medyan genel sağkalım şu anda üç yıldan biraz fazladır ve birkaç aydan uzun yıllara kadar değişmektedir (87). Tedavi stratejisinin seçimi hem tümör biyolojisine hem de klinik faktörlere bağlıdır ve kişiye özel bir yaklaşımdır. Hormon reseptörü durumu, HER2 aşırı ekspresyonuna dayanan immünohistokimyasal (İHC) alt tipi ve tümör yükü hem prognostik hem de prediktif değere sahiptir. Bunlar uygun tedavinin seçilmesinde önemli faktörlerdir.

Hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif hastalığı olan hastalarda, endokrin tedavi (ET) (sikline bağımlı kinaz [CDK] 4/6 inhibisyonu ile), kemoterapiye kıyasla daha çok tercih edilir. Birinci basamak tedavide tercih edilen başlangıç rejimi, aromataz inhibitörlü (Aİ) bir siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörüdür. Premenopozal kadınlar, Aİ kullanırken yumurtalık supresyonu/ablasyona sahip olmalıdır. Hormon reseptörü pozitif olan postmenopozal kadınlar arasında, letrozol ile CDK 4/6 inhibitörlerinin (palbosiklib, ribosiklib veya abemasiklib) kombinasyonları, tek başına Aİ'ye göre daha iyi progresyonsuz sağkalım (PFS) göstermiştir (88) ve ABD Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bir Aİ'ye ribosiklib eklenmesi ek olarak GSK'yı iyileştirmiştir. Ayrıca, 5000'den fazla postmenopozal hastayla yapılan dokuz randomize çalışmanın meta-analizinde, ET'ye CDK 4/6 inhibitörlerinin eklenmesi GSK'yı iyileştirmiş, ancak nötropeni, lökopeni ve diyare risklerini artırmıştır (89). CDK 4/6 inhibitörleri, klinik deneylerde doğrudan karşılaştırılmamıştır.

2.3 Hücre Siklusu

Hücre siklusu, bir hücrenin bölünmeye başlamasından itibaren, hücrede gerçekleşen geçici biyokimyasal aktivitelerin ve morfolojik değişikliklerin görüldüğü dönemdir. Genetik olarak aynı olan iki hücre oluşumu ile sonuçlanır (90). Hücre siklusundaki ve apoptozdaki hatalar, hücre siklusunun kontrolünün bozulmasına ve kansere yol açar.

Hücreler bir bölünme sinyali almadıkları dönemde siklusun istirahat fazı olan G0 fazında beklerler. Sinyal alındığında mitoz girmeden önce bir hazırlık dönemine girerler. Bu hazırlık dönemine interfaz denir. İnterfaz kendi içinde G1, S, G2 olmak üzere 3 evreden oluşur.

Hücre siklusu siklinler (cyc), siklin bağımlı kinazlar (CDK) ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CDKI) tarafından kontrol edilir. Kontrol noktaları G1-S geçişinde, G2-M geçişinde ve metafaz-anafaz geçişinde yer alır. Bu kontrol noktalarında hücrenin siklusa devam edip etmeyeceğine karar verilir. Siklin bağımlı kinazlar (CDK), hücre döngüsünün ilerlemesi ve RNA transkripsiyonu için en kritik düzenleyicilerdir. Kanser gelişiminde CDK'ların aşırı aktivitesi olur ve bunların inhibisyonu ile hem hücre siklusu durur hem de apoptoz sağlanır (91).

Hücre döngüsü düzenlemesinde CDK 1-6'nın doğrudan rolleri vardır. CDK7-11'in DNA sentezi ve transkripsiyon düzenlemesinde ve CDK5'in post-mitotik fonksiyonları mevcuttur (92). CDK4-SiklinD, CDK6-SiklinD ve CDK3-Siklin C kompleksleri, pRb'yi (retinoblastoma proteini) fosforile ederek G0/G1 geçişini (hareketsiz hücrelerde) ve G1'in erken evrelerini düzenler (93). CDK4/6-SiklinD/INK4/Rb yolu, kanserlerde en sık mutasyona uğrayan yollardan biridir. Kanser hücrelerinde G1 progresyonu ve S fazı başlangıcının kontrolü bozulur. CDK4/6 aktivitesinin ve D-tipi siklinlerin aşırı ifadesi ile supresör etkiye yanıt verilmez ve hücre proliferasyonu devam eder (94).

2.4 CDK4/6 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması

CDK 4/6 inhibitörleri, G1 veya G2 / M deki hücreleri durduran güçlü antiproliferatif ajanlardır. Apoptozu tek başlarına veya diğer tedavilerle kombinasyon olarak uygulandıklarında tetiklerler. Ek olarak bazı durumlarda CDK'ların inhibisyonu hücre farklılaşmasına katkıda bulunur (95).

Birçok kanser hücresi Rb'yi korur ve CDK4 / 6 kinaz aktivitesini artırır. CDK4 / 6 kinaz aktivitesinin engellenmesi, siklin D'ye bağlı tümörlerde tümör büyümesinin tamamen inhibe edilmesine neden olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında, sağlıklı hücrelerin, CDK1 yokluğunda zarar gördüğü ancak CDK4/6 olmadığında ise problem yaşamadığı gösterilmiştir (96).

CDK inhibitörleri, ATP ile rekabet eden düşük moleküler ağırlıklı hidrofobik heterosikliklerdendir. Rb ve ilgili proteinlerin fosforilasyonunu bloke eder ve S-faz siklinleri ve mitotik düzenleyici genleri inhibe eder (97).

2.5 Metastatik Meme Kanserinde CDK 4/6 İnhibitörlerinin Kullanımı

ER pozitif / HER2 negatif en yaygın meme kanseri alt tiplerindendir. ET, bu kanser tedavisinin sacayağı olmaya devam etmektedir. Anti-östrojen tedaviler başlangıçta etkili olsada, ER pozitif hastalarının yaklaşık 50%'si yaşamları boyunca ET'ye direnç geliştirir ve sonuçta hastalığın tekrarlamasına ve sınırlı klinik faydaya yol açar [46].

CDK4/6 inhibitörlerinin kullanımı artık ER pozitif/HER2 negatif meme kanserlerinin tedavisinde birinci basamağa yerleşmiş olup (10), ET'ye eklenmesi, tek başına anti-östrojenlere kıyasla ER pozitif meme kanserli hastaların sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir (11).

Palbosiklib, HER2– metastatik meme kanserine karşı kanıtlanmış etkinliği olan, sınıfının ilk yeni nesil ve seçici CDK4/6 inhibitörüdür. Hormon pozitif (HR+) /HER2– metastatik meme kanseri hastalarının birinci basamak tedavisinde letrozol ile birlikte kullanılmaktadır. HR+, HER2– ve endokrin tedavisine dirençli metastatik meme kanseri tedavisi için fulvestrant ile birlikte kullanılmaktadır (98). Aromataz inhibitörü veya fulvestrant ile kombinasyon halinde kullanılır. 3 hafta ilaca devam edilir ve 1 hafta ara verilir. Günde bir kez 125 mg önerilen başlangıç dozudur (99).

Ribosiklib de palbosiklib gibi oral olarak alınabilen, seçici, küçük moleküllü bir CDK4/6 inhibitörüdür. Postmenapozal, ER+ ve HER2- ileri evre veya metastatik meme kanseri hastalarında, aromataz inhibitörü ile kombine başlangıç tedavisi olarak ribosiklibin kullanımı onaylanmıştır (100). Ayrıca, ribosiklib'in tek bir ajan olarak veya letrozol ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) inhibitörleri ile kombine olarak ER+ meme kanserinde antitümör aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (101). Ribosiklib, bir aromataz inhibitörü veya fulvestrant ile kombinasyon halinde kullanılır. 3 hafta ilaca devam edilir ve 1 hafta ara verilir. Günde bir kez 600 mg önerilen başlangıç dozudur (102).

Abemasiklib, HR+ metastatik meme kanseri tedavisinde tek bir ajan olarak aktif, CDK4 ve CDK6 için seçici, ATP-kompetitif ve geri dönüşümlü bir kinaz inhibitörüdür (103). Klinik olarak abemasiklibin, diğer CDK4/6 inhibitörleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek tek ajan aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir (104). Üç CDK4/6 inhibitöründen yalnızca abemasiklib, önceden tedavi edilmiş HR+, HER2– meme kanseri

için tek ajan olarak onay almıştır, diğer iki inhibitör endokrin ajanlarla birlikte onaylıdır (105). Ayrıca, abemasiklibin kan-beyin bariyerini yüksek derecede geçme potansiyelinden dolayı, meme kanseri hastalarının yaklaşık 30%'unda meydana gelen beyin metastazlarını tedavisinde de potansiyel bir ajan olarak görülmektedir (106). Aromataz inhibitörü veya fulvestrant ile birlikte ara vermeden günde iki kez 150 mg önerilen başlangıç dozudur. Ek olarak, abemasiklib'in günde iki kez 200 mg başlangıç dozu ile monoterapi olarak uygulanması da onaylanmıştır (107). Abemasiklib en güçlü CDK4/6 inhibitörüdür ve CDK4'e karşı CDK6'dan yaklaşık 14 kat daha güçlüdür, bu da abemasiklib ile neden daha az hematolojik toksisite olduğunu açıklamaktadır (99, 103).

CDK4/6 inhibitörlerinin ana yan etkilerini nötropeni, anemi, trombositopeni ve gastrointestinal toksisiteler oluşturmaktadır. Doz modifikasyonunun en yaygın nedenleri, palbosiklib ve ribosiklib için myelosupresyon, abemaciclib içinse diyaredir. Nötropeni, palbosiklib ve ribosiklib için en çok bildirilen yan etkidir. Abemasiklib ile tedavi edilen hastalarda ise en çok bildirilen ikinci advers olaydır. Abemasiklib ile tedavi edilen hastalarda palbosiklib ve ribosiklib'e (her ikisi de 1%) kıyasla grade 3 ishal (yani, günde yedi veya daha fazla dışkı artışı) daha sık bildirilmiştir (101,108,109). En yüksek ishal oranı ilk siklusa olmaktadır ve sonraki sikluslarda azalmaktadır (110). Ribosiklib sonrasında QTc aralığı uzayabilirken, diğer iki ilaç ile anlamlı bir QTc süresi uzaması (> 20 ms) ile saptanmamıştır (111).

2.6 CDK 4/6 İnhibitörlerinin Kullanımında Direnç Gelişimi

Siklin D-CDK4/6-INK4-RB yolu, hücre döngüsünün G1-S geçişinin ana düzenleyicisidir. Hem CDK4 hem de CDK6, üç tip siklin D (siklin D1, siklin D2 ve siklin D3) ile ilişkilidir ve en iyi karakterize edilen siklin D1'dir (112). Çeşitli mitojenik sinyaller cyclin D1'i aktive eder ve daha sonra CDK4/6 ile bir kompleks oluşur. Böylece RB fosforilasyonu ve RB-E2F kompleksinin ayrışması gerçekleşir (112). E2F, kompleksten salındığında DNA replikasyonu için gerekli genleri aktive eder ve hücre S fazına ilerler. Cyclin D-CDK4/6, G1-S fazının ana başlatıcısı olduğundan, seçici olarak CDK4/6'nın ATP bağlama bölgesini hedeflemek, siklusun G1'den S fazına hücresel geçişi bloke eder. INK4, hücre siklusu inhibitörlerinin bir üyesi olan P16INK4A proteini, siklin D-CDK4/6 aktivitesini inhibe eden ve CDK4'e doğrudan bağlanıp katalitik aktivitesini inhibe ederek G1 arrestine katkıda bulunan bir tümör baskılayıcıdır (113).

CDK4/6 inhibitörlerine karşı içsel veya edinilmiş direnç, terapötik etkinliğini sınırlayan ortaya çıkan bir sorundur. Tümör baskılayıcı RB, hücre döngüsünde anahtar kontrol noktasıdır. CDK4/6 inhibitörlerinin ana hedefi olarak, RB tedaviye duyarlılığın en önemli biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilir. RB kaybı, CDK4/6 inhibitörlerine karşı direnç nedenidir ve çeşitli klinik öncesi çalışmalar bu hipotezi desteklemiştir (114). Ek olarak, bazı klinik öncesi ve klinik çalışmalar RB'deki mutasyonların dirençten sorumlu olduğunu da bildirmiştir.

INK4 ailesinin bir üyesi ve doğal bir CDK4 inhibitörü olan p16, hücre döngüsünün düzenlenmesinde yer alan önemli bir tümör baskılayıcıdır. p16, fonksiyonel RB varlığında bir tümör baskılayıcı olarak çalışır çünkü CDK4/6, kendi kinaz aktivitesi için RB'ye ihtiyaç duyar. p16'nın aşırı ekspresyonu, RB kaybı olsun ya da olmasın, onkojenik stres sırasında meydana gelir. Eşzamanlı p16 aşırı ekspresyonu ile RB kaybı, RB fonksiyonunun olmaması nedeniyle CDK4/6 inhibitörlerine yanıt vermede başarısızlığa neden olur (115).

CDK6, yukarıda belirtildiği gibi, hücre döngüsünün G1'den S fazına ilerlemesinde önemli bir rol oynar. CDK6'nın fonksiyonu esas olarak kinaza bağlıdır. Bununla birlikte, CDK6 kısmen kinaz da bağımsız olarak işlev görür. CDK6'nın protein kinaz aktivitesinden bağımsız olarak transkripsiyonel regülasyonda rolü vardır. Yani, CDK6'nın STAT3 ve Siklin D varlığında P16 transkripsiyonunu yukarı regüle ettiği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda, CDK6 aşırı ekspresyonunun, klinik öncesi modellerde CDK4/6 inhibitörlerine karşı direnci teşvik ettiği bildirilmiştir (116).

Siklin E-CDK2'nin, hücre döngüsünün G1'den S fazına ilerlemesinde de önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Siklin E-CDK2, E2F'nin salınmasına izin vererek ve S fazına girişi teşvik ederek RB'yi fosforile eder. Siklin E'yi kodlayan CCNE1'in aşırı ekspresyonu, önceki çalışmalarda gösterildiği gibi, CDK4/6 inhibitörlerine direnç için kuyucuklu bir mekanizmadır (117).

Direnç gelişiminden sorumlu tutulan diğer faktörler içerisinde ise E2F amplifikasyonu, CDK4 amplifikasyonu, CDK7 aşırı ekspresyonu, WEE1 aşırı ekspresyonu, MDM2 aşırı ekspresyonu, HDAC aktivasyonu, FZR1 kaybı yer almaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2016-2022 yılları arasında Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip ve tedavi edilen, CDK 4-6 inhibitör ilaçları kullanmış, 25-80 yaş aralığındaki meme kanserli 120 hasta dahil edildi. Hastaların evrelemeleri tanı tarihinde klinik ve radyolojik bulguları değerlendirilerek AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control) 8. versiyon kullanılarak yapıldı. (118)

Çalışma sırasında metastatik meme kanserli hastalarda yaşı, tanı tarihleri, ECOG skorlaması, kronik hastalıkları, tanı anındaki evreleri, küratif operasyon olup olmamaları, cerrahi evreleri, patolojik tanı, moleküler alt tipleri, metastazları, östrojen ve progesteron reseptör durumları, HER2 durumu, CDK 4-6 inhibitörlerini kullanma tarihleri, CDK 4-6 inhibitörlerini kullanmadan önceki ve kullandıktan sonraki ilk PET CT tarihleri, CDK 4-6 inhibitörü ilaçların kullanımıyla oluşan yan etkiler, hormon tedavileri gibi klinik bilgileri hasta veya yakınlarından izin alınarak hasta dosyalarından elde edildi. Daha sonra moleküler alt tiplere göre hasta sınıflandırması yapıp bunlara göre tedavi yanıtlarının değerlendirilerek sağkalıma ve yanıtı etki edebilecek prognostik ve prediktif faktörler belirlendi. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım değerlendirildi ve kaydedildi. Çalışma öncesi İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulundan onay alındı. Klinikopatolojik bilgileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yalnızca CDK 4-6 inhibitör ilaçları tedavisi almış ve sonrasında PET CT çekilmiş hastalar ele alındı. Tam yanıt (CR), ölçülebilir tüm hastalığın ortadan kalkması olarak tanımlandı. Kısmi yanıt (PR), tümör hacminin en az 30%'luk bir düşüşünü temsil etti. Stabil hastalık (SD), tümör boyutunda 20% ve altında değişme veya aynı kalması olarak tanımlandı. Hastalığın gerçek ilerlemesi, Progresif hastalık (PD), tümör hacminde veya herhangi bir yeni hastalık bölgesinde 20%'den fazla artış olarak tanımlandı. Mikst yanıt ise vücutta bir yerlerde regresyon gözükürken başka yerde progresyon gözükmesi olarak tanımlandı.

3.1. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS yazılımı, 23.0 versiyonu (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalaması, eşlik eden risk faktörleri ve diğer klinik bulguları önce tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği görsel ve analitik yöntemler kullanılarak incelendi. Sürekli değişkenlerin normalliği tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak test edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için medyan ve çeyrekler arası aralıklar kullanılarak veriler sunuldu. İkili karşılaştırmalarda kategorik ve nominal değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenleri karşılaştırmak için T-testi ve normal dağılmayan değişkenler ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırmalar yapıldı.

Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için korelasyon analizi dağılımına uygun olarak Spearman veya Pearson testleri kullanılarak uygulandı. Çalışma dizaynının da belirlenen önemli klinik sonlanım olan ölüm değişkeni farklı gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirildi. Bu durumu etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla cox regresyon analizi yapıldı. İkinci önemli bir durum olan CDK 4/6 inhibitörü tedavilerinin erken dönem yanıtlarını belirlemek amacıyla ayrıca karşılaştırmalı analizler uygulandı. Tüm analizlerde p-değerinin <0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edil

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik değişkenleri

Çalışmamız Medipol Mega üniversitesi hastanesine 2016-2022 tarihleri arasında metastatik meme kanseri tanısı konulan 120 hasta ile yapıldı. Çalışmamıza dahil edilen tüm bireyler belirlenen tarihler arasında ardışık olarak başvuran ve çalışma dahil edilme kriterlerini sağlayan kişilerden oluşmaktadır. Çalışmamızda dahil edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerini yansıtan bazal özellikleri ve eşlik eden tüm kronik hastalıkların sıklığı Tablo 7’de sunuldu. Hastaların 120’ si (100%) kadın cinsiyete sahipti. Hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında 61.8 ± 9.8 olduğu görüldü. Hastaların 50’si (41.7%) pre-menopoz, 70’i (58,3%) post-menopoz idi. 115 (95.9%) hastada sigara içme öyküsü yok. 1 kişi aktif içici (0.8%), 4 kişi bırakmış (3.3%). Hastaların 50’sinde (41.7%) komorbid hastalık varken 70’inde (58.3%) komorbid hastalık bulunmamakta. Hastalarda görülen en sık kronik ek hastalığın sırasıyla hipertansiyon (22.5%) ve diyabetes mellitus (14.2%) olduğu belirlendi. ECOG performans skorlamasında 94 (78.3%) hasta 0, 25 (20.8%) hasta 1, 1 (%0.8) hasta 2 idi.

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların bazal klinik özellikleri

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet- Kadın	120	100
Pre-menopoz	50	41.7
Post-menopoz	70	58.3
Sigara Öyküsü		
Yok	115	95.9
Aktif içici	1	0.8
Bırakmış	4	3.3
Komorbid hastalık		
Yok	70	58.3
Var	50	41.7
Hipertansiyon, var	27	22.5
Diabetes Mellitus, var	17	14.2
Kardiyovasküler hastalık, var	6	5
Tiroid hastalığı, var	10	8.3
Romatolojik hastalık, var	4	3.3
Hastaların başlangıç ECOG skorları		
0	94	78.3
1	25	20.8
2	1	0.8
3	0	0

Çalışmamıza dahil edilen hastaların histolojik alt tipleri, başlangıç tanı evreleri, metastaz yaptıkları yer, küratif operasyonları ve cerrahi evreleri gibi hastalık durumlarını yansıtan tüm değişkenler değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucu hastaların bazal kanser durumunu yansıtan veriler sıklıkları ve yüzdeleri olarak Tablo 8’de sunuldu. Hastalarımızın histolojik alt tiplerinde 94’ünde (78.3%) invaziv duktal, 16’sında(13.3%) invaziv lobüler, 3’ünde (2.5%) müsinöz, 1’inde (0.8%) papiller, 6’sında (5%) mikst alt tipleri mevcuttu. Mikst tiplerde 3 kişide invaziv duktal + invaziv lobülerdi. Diğer 3 kişide ise invaziv duktal + müsinöz tipler var idi.

Hastalarımızın tanı alma yaşı ortalama 49.2 idi. İlk tanı evrelemesinde en fazla saptanan evre 4 idi. 4 (3.3%) hastada evre 1, 30 (25%) hastada evre 2, 22 (18.3%) hastada evre 3, 64 (53.3%) hastada evre 4 mevcuttu. Hastaların 64’ünde (53.3%) tanı anında metastaz olup, 56 (46.7%) hastada tanı anında metastaz yoktu. 57 (47.5%) hastamız küratif operasyon olmuş olup 63 (52.5%) hastamız küratif operasyon olmamıştır. Küratif operasyon olanların 4 ü (3.3%) evre bir, 30’u 25(%) evre iki, 21’i evre üç, 2 si evre 4 idi. Hastalarımızın hepsinde lenf nodu metastazı mevcut olup sonrasında en fazla metastaz kemiğe olmuştur. 104 (86.7%) hastada kemikte, 46 (38.3%) hastada karaciğerde, 32 (26.7%) hastada akciğerde metastaz mevcuttur. Çalışma hastalarının ayrıca çoklu organ metastaz durumu değerlendirildi. >1 organ metastazı yapan 70 (58.3%) kişi, >2 organ metastazı yapan 32 kişi 26.7(%) idi. Tek başına bakıldığında lenf nodu dışında sadece kemiğe metastaz yapan hasta sayısı 41 (34.2%) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 8: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tedavi hedeflerinde olma durumları

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Histolojik Alt tip		
1) invaziv duktal	94	78.3
2) invaziv lobüler	16	13.3
3) müsinöz	3	2.5
4) papiller	1	0.8
5) mikst	6	5
İlk tanı evrelemesi		
Evre 1	4	3.3
Evre 2	30	25
Evre 3	22	18.3
Evre 4	64	53.3
Tanıda metastaz		
Var	64	53.3
Yok	56	46.7
Küratif operasyon		
Var	57	47.5
Yok	63	52.5
Cerrahi evre		
1	4	3.3
2	30	25
3	21	17.5
4	2	1.7
Lenf Nodu metastazı, var	120	100
Kemik metastazı, var	104	86.7
Akciğer metastazı, var	32	26.7
Karaciğer metastazı, var	46	38.3
Plevra metastazı, var	20	16.7
Sürrenal metastazı, var	10	8.3
>1 organ metastazı, var	70	58.3
>2 organ metastazı, var	32	26.7

Bir diğer durum olan hastaların hormon reseptör pozitifliği durumuna bakıldığında tüm hastalarda ER + / HER2 - idi. Hastalarımızdan 110 (91.7%) hastada hem de PR + olduğu görüldü. 10 hastada (8.3%) PR negatif idi. Hastalara başlanan CDK 4/6 inhibitörü durumuna ayrıntılı olarak analiz edildi. Hastaların hangi CDK 4-6 inhibitörü kullandığı, tedavi durumu, tedaviye ara verme / tedaviyi sonlandırma ve yan etkiler (gis yan etkileri, halsizlik, karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulma, QT süresindeki artış, cilt yan etkileri, hematolojik yan etkileri) gibi birçok parametre Tablo 9’da sunuldu.

Kırk dokuz hasta (40.8%) palbosiklib, 64 (53.3%) hasta ribosiklib, 7 (5.8%) hasta abemasiklib kullanmıştır. CDK 4/6 inhibitörü kullanan hastaların 54'ünde (45%) tedavi sonlandırıldı. 66'sında (55%) tedavide sonlandırma olmadı. Ana konumuz olan PET-CT deki medyan 91 günlük erken yanıtlarında 32 (26.7%) hastamızda tam yanıt, 50 (41.7%) hastamızda kısmi yanıt, 6 (5%) hastamızda stabil hastalık, 17 (14.2%) hastamızda progresif hastalık, 15 (12.5%) hastamızda mikst yanıt mevcuttu. CDK 4/6 inhibitörü ile yan etki 102 (85%) hastamızda gerçekleşmiştir. 18 (15%) hastamızda herhangi bir yan etki olmamıştır. Yan etki nedeniyle doz redüksiyonu 47 (39.2%) hastamızda olmuştur. 73 (60.8%) hastamızda doz redüksiyonu yapılmamıştır. 37 (30.8%) hastamızda yan etki nedeniyle tedaviye ara verilmiş olup 83 (69.2%) hastamızda tedaviye ara verilmemiştir. 2 hastamızda yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Bunlardan biri ribosiklibe bağlı pnömonit, diğeri ise yine aynı ajana bağlı karaciğer fonksiyon testlerindeki ciddi yükselmeydi. Yan etki olarak 11 (9.2%) hastada bulantı kusma, 7 (5.8%) hastada diyare, 25 (20.8%) hastada halsizlik, 11(9.2%) hastada ALT AST artışı, 7 (5.8%) hastada QT süresinde artış, 19 (15.8%) hastada üşüme titreme ateş, 19 (15.8%) hastada cilt döküntüsü, 36 (30%) hastada anemi, 91(23.3%) hastada lökopeni, 41 (34.2%) hastada trombositopeni, 90 (75%) hastada nötropeni gerçekleşmiştir.

Tablo 9:Çalışma hastalarının kullandığı CDK 4/6 inhibitörü oranları ve sonlandırılması durumu

Değişkenler	Sayı	Yüzde
CDK 4/6 inhibitörü		
Palbosiklib	49	40.8
Ribosiklib	64	53.3
Abemasiklib	7	5.8
CDK 4/6 inhibitörü sonlandırma		
Var	54	45
Yok	66	55
CDK 4/6 inhibitörü ile PET CT deki erken en iyi yanıt		
Tam yanıt (CR)		
Kısmi yanıt (PR)	32	26.7
Stabil hastalık (SD)	50	41.7
Progresif hastalık (PD)	6	5
Miks yanıt	17	14.2
	15	12.5
CDK 4/6 inhibitörü ile yan etki		
Evet	102	85
Hayır	18	15
Yan etki nedeniyle doz redüksiyonu		
Evet	47	39.2
Hayır	73	60.8
Yan etki nedeniyle tedaviye ara		
Evet	37	30.8
Hayır	83	69.2
Yan etki nedeniyle tedavi sonlandırma		
Evet	2	1.7
Hayır	118	98.3
GİS yan etkisi		
Hayır	102	85
Bulantı – Kusma	11	9.2
Diyare	7	5.8
Halsizlik		
Evet	25	20.8
Hayır	95	79.2
AST veya ALT artışı		
Evet	11	9.2
Hayır	109	90.8
QT süresinde artışı		
Evet	7	5.8
Hayır	113	94.2
Ateş / Üşüme- Titreme artışı		
Evet	19	15.8
Hayır	101	84.2
Cilt döküntüsü		
Evet	19	15.8
Hayır	101	84.2
Hematolojik yan etki		
Hayır	28	23.3
Lökopeni	91	75.8
Anemi	36	30
Trombositopeni	41	34.2
Nötropeni	90	75

Hastaların CDK 4/6 inhibitörü tedavisi sonrasında aldıkları diğer medikal tedaviler ayrıca değerlendirildi. 51 (42.5%) hasta CDK 4/6 inhibitörü kullanımı sonrası tedavi aldığı görüldü. Hastaların sonrasında aldığı tedaviler paklitaksel, gemsitabin, alpelisib, everolimus, sisplatin, karboplatin, dosataksel, kapesitabin, vinorelbin gibi ajanlardı. Çalışma hastalarının tedavi süresince CDK 4-6 inhibitörleri kullanırken yanına letrozol, anastrozol ve ekzemestan gibi Aİ'ler, gnrh analogları, fulvestrant gibi ilaçlarla kombine edildi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların bazal demografik özellikleri, klinik özellikleri ve diğer değerlendirilen tüm parametreler arasında korelasyon analizi yapıldı. Klinik olarak anlamlı sonuçlar Tablo 10'de sunuldu.

Çalışmamızda hem yaş hem de tanı yaşı ile ECOG performans skoru arasındaki ilişki anlamlı kabul edildi ($p < 0.001$). Yaş ve tanı yaşı ile progresyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p < 0.001$). Tanı yaşı ile tanıdaki evre ve tanı anında metastaz olması arasındaki ilişki anlamlı bulundu. ($p = 0.004$) ECOG skoru ile ölüm arasındaki korelasyon analizinde anlamlı ilişkili bulundu (korelasyon katsayısı = 0.199 $p = 0.029$). 2'den fazla organ metastazı yapan hastaların ölümle aralarında istatistiksel olarak anlamlı yükseliş mevcuttur. ($p < 0.001$). Aynı zamanda CDK 4/6 inhibitör tedavisi sonlandırılan veya hastalığında progresyon saptanan hastalarda da ölümle aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş mevcuttur. ($p < 0.001$)

Tablo 10: Bazal demografik değişkenler ile klinik özellikler arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Değişkenler		Korelasyon katsayısı	P değeri
Yaş	ECOG skoru	0.373**	<0.001
	Progresyon	-0.342**	<0.001
Tanı yaşı	ECOG skoru	0.387**	<0.001
	Tanıdaki evre	0.262**	0.004
	Tanıda metastatik olması	0.259**	0.004
	Progresyon	-0.395**	<0.001
ECOG skoru	ölüm	0.199*	0.029
Ölüm	>2 organ metastaz olması	0.320**	<0.001
	CD 4/6 inh. sonlandırma	0.311**	<0.001
	Progresyon olması	0.291**	<0.001

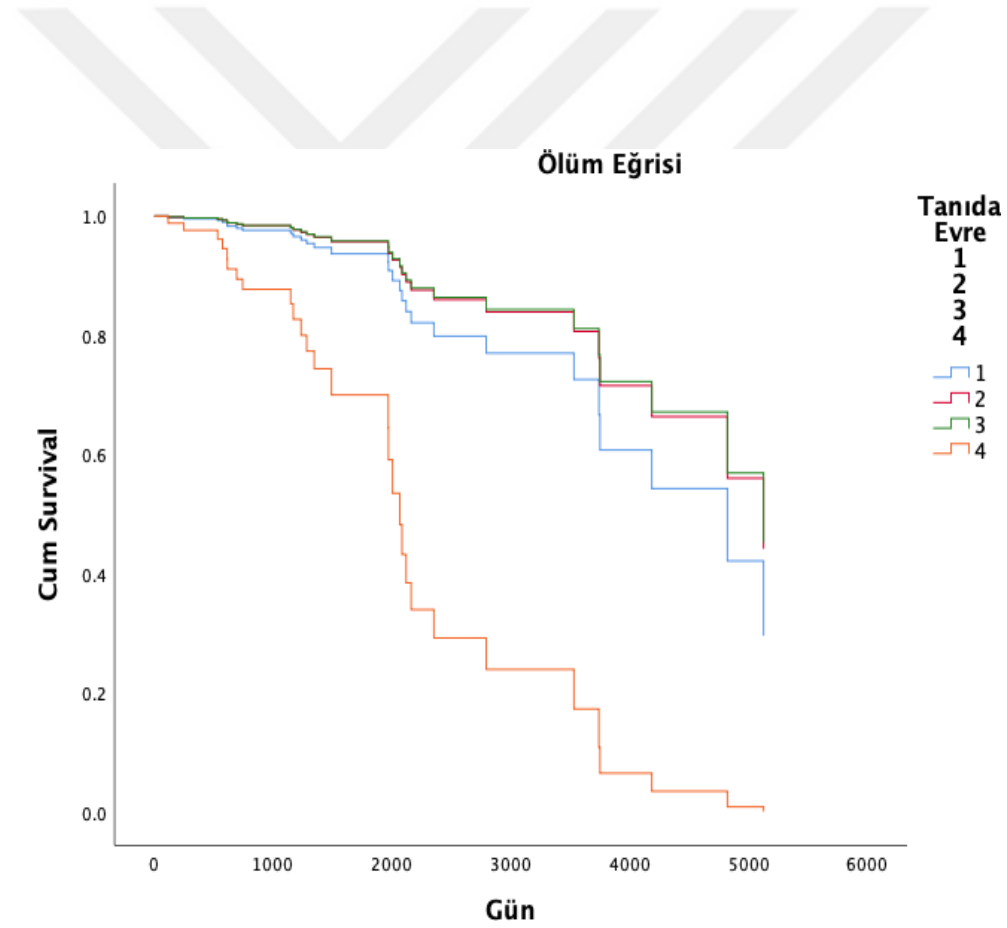
**Korelasyon <0.01 düzeyinde anlamlıdır. *Korelasyon <0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda uzun dönemde önemli klinik sonlanım olarak ölüm değişkeni belirlendi ve çalışma sonu itibari ile tüm hastalar ilk tanı tarihi ve son değerlendirme süresi içinde değerlendirildi. Ölüm değişkenini predikte edebilecek önemli klinik değişkenlerin dahil edildiği cox regresyon analizi modeli sonuçları Tablo 11’de sunuldu. Sunulan bu modelin ölüm eğrisi ise şekil 1’ de sunuldu.

Ölüm değişkenini predikte edebilecek önemli klinik değişkenlerin dahil edildiği cox regresyon analizi sonucunda ilk tanı anında evre 4 olması ölüm varlığını etkileyen parametre olarak anlamlı kabul edildi [Odds oranı=5.473 (1.067-28.069) (p=0.042)].

Tablo 11: Çalışma hastalarının ölüm varlığını etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan cox regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Odds oranı (95% CI)	P değeri
İlk tanıda Evre 2 olması	0.672 (0.135-3.338)	0.626
İlk tanıda Evre 3 olması	0.652 (0.101-4.209)	0.653
İlk tanıda Evre 4 olması	5.473 (1.067-28.069)	0.042*
Komorbid hastalık olması	1.32 (0.564-3.089)	0.522
Omnibus Tests of Model Coefficients; -2 Log Likelihood: 195.720, p değeri: 0.004		



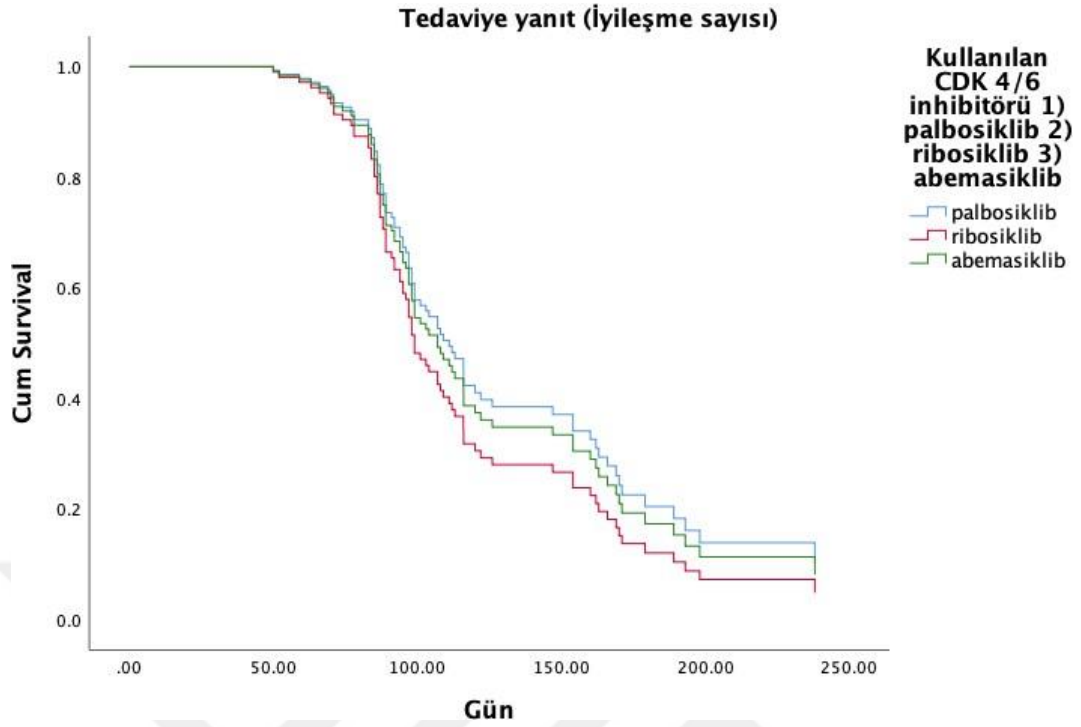
Şekil 1: Çalışma hastalarının başlangıç evrelerine göre analiz edilmiş Kaplan-Meier grafiği

Çalışmamızda değerlendirilmesi planlanan ana hipotezlerimizden birisi olan CDK 4/6 inhibitörü tedavisinde kullanılan ajanlara göre, PET-CT yanıtının değerlendirilmesi ayrıca analiz edildi. Palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib tedavi alan grupların tedaviye yanıt durumu Ki kare testi ile değerlendirildi ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p=0.359$). Sonuçlar Tablo 12’de sunuldu. Ayrıca tedaviye alınan başarılı yanıt olması durumu cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Şekil 3’de her üç tedaviye yanıt özetlendi.

Palbosiklib alan hastaların 13’ünde (26.5%) tam yanıt, 19’unda (38.8%) kısmi yanıt, 5’inde (10.2%) stabil hastalık, 7’sinde (14.3%) progresif hastalık, 5’inde (10.2%) mikst yanıt saptanmıştır. Ribosiklib kullanan hastaların 17’sinde (26.6%) tam yanıt, 26’sında (40.6%) kısmi yanıt, 1’inde (1.6%) stabil hastalık, 10’unda (15.6%) progresif hastalık, 10’unda (15.6%) mikst yanıt saptanmıştır. Abemasiklib alan hastaların 2’sinde (28.6%) tam yanıt, 5’inde (71.4%) kısmi yanıt gerçekleşmiştir.

Tablo 12: CDK 4/6 inhibitörü tedavileri ile bireylerin tedaviye verdiği yanıtların karşılaştırılması

Değişkenler	Palbosiklib	Ribosiklib	Abemasiklib
Tam yanıt (CR)	13 (26.5%)	17 (26.6%)	2 (28.6%)
Kısmi yanıt (PR)	19 (38.8%)	26 (40.6%)	5 (71.4%)
Stabil yanıt (SD)	5 (10.2%)	1 (1.6%)	0
Progresif hastalık (PD)	7 (14.3%)	10 (15.6%)	0
Mikst yanıt	5 (10.2%)	10 (15.6%)	0



Oluşturulan cox regresyon modeli sonuçları p değeri = 0.468, -2 Log likelihood = 638.344

Şekil 2: Çalışma hastalarının aldıkları CDK 4/6 inhibitörü tedavilerine göre iyileşme durumunu gösteren Kaplan-Meier grafiği

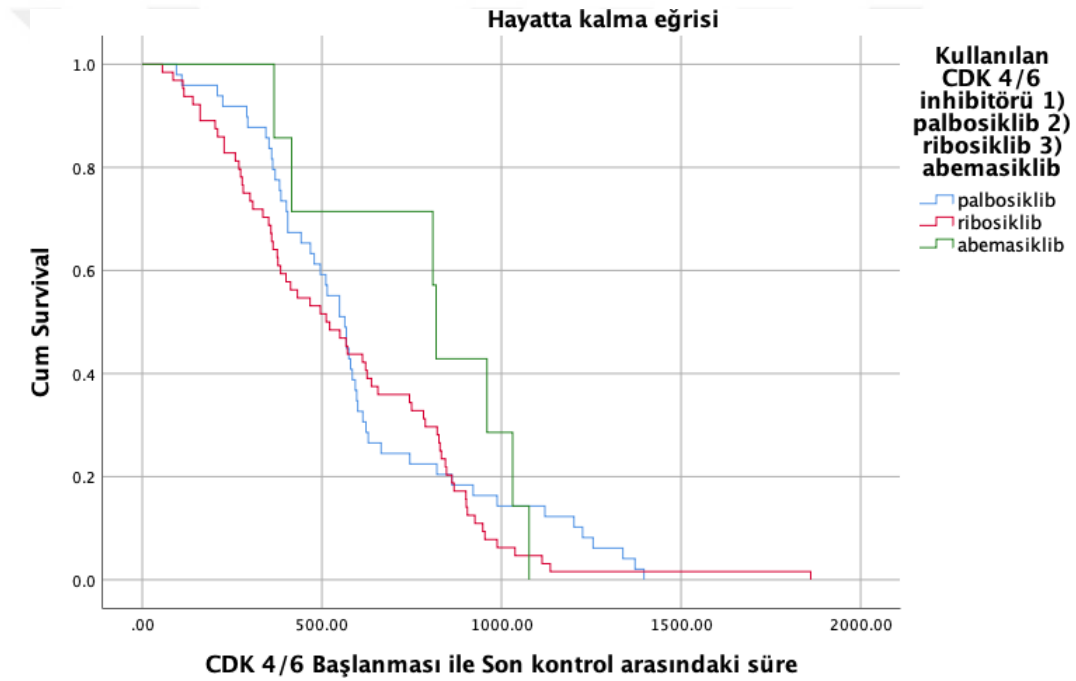
Çalışmamızda diğer önemli durum olan CDK 4/6 inhibitörü tedavisi başlanması ve son kontrole göre ölüm durumunun karşılaştırılması ayrıca değerlendirildi. Palbociklib, ribosiklib ve abemasiklib tedavisi alan grupların ölüm eğrileri cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşam süreleri ve karşılaştırılması Tablo 13’ de sunuldu. Şekil 3’ te 3 ilaca göre hayatta kalma eğrileri belirlendi.

Hastalarımızın CDK 4/6 inhibitörü kullandıktan sonraki genel sağkalımları (overall survival OS) ortalama 19.8 ay olarak belirlendi. Palbociklib kullanan hastalarda OS 20.4 ay, ribosiklib kullanan hastalarda 18.8 ay, abemasiklib kullanan hastalarda 26 ay olarak belirlendi.

Tablo 13: Kullanılan CDK 4/6 tedavilerine göre hastaların (ay) ortalama ve medyan yaşam süreleri (OS overall survival)

	Ortalama ± Standart hata	
Palbosiklib	20.4	1.5
Ribosiklib	18.8	1.4
Abemasiklib	26	1
Ortalama	19.8	1
Log Rank testi; P değeri: 0.413		

Tedaviye göre ölüm durumunu gösteren Kaplan-Meier grafiği Şekil 3’de sunuldu.



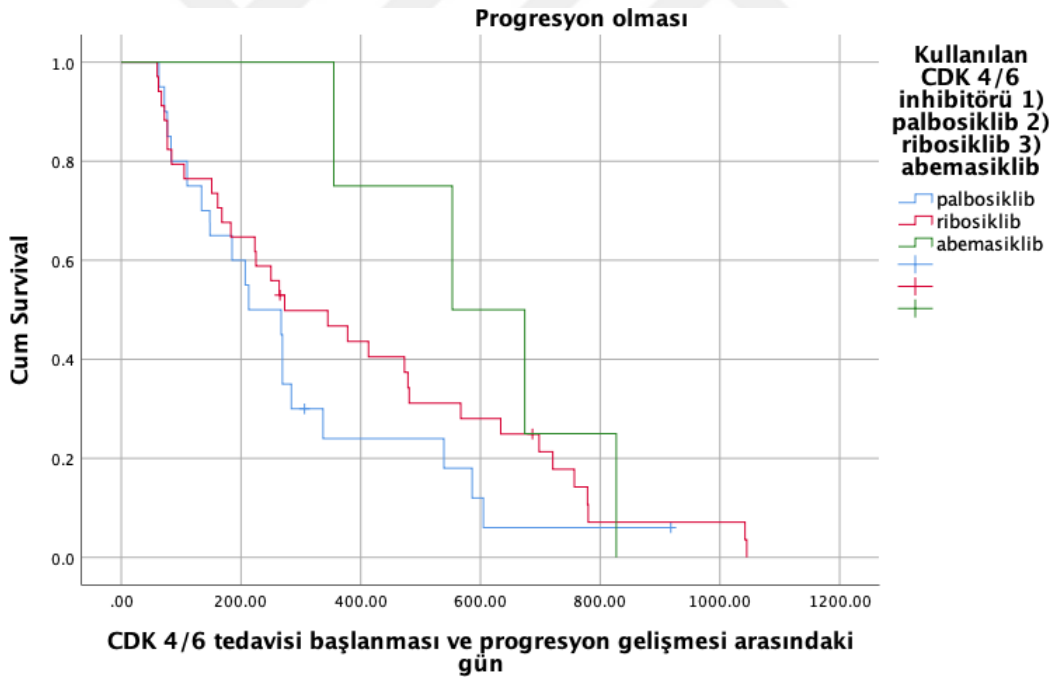
Şekil 3: Kullanılan CDK 4/6 tedavilerine göre hastaların hayatta kalma eğrisi

Çalışmamızda bir başka durum olan CDK 4/6 inhibitörü tedavisi başlanması ile progresyon gelişmesi arasındaki dönemi ifade eden progresyonsuz sağkalım (PFS) durumu ayrıca değerlendirildi. Palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib tedavi alan grupların progresyon olana kadarki süre hesaplandı. Her üç tedavi için karşılaştırılmalı analiz yapıldı ve hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süreleri ve karşılaştırılması Tablo 14’ de sunuldu. Ayrıca tedaviye göre progresyon gelişmesi durumunu gösteren Kaplan-Meier grafiği Şekil 4’de sunuldu.

Progresyonsuz sağkalım ortalama 13 ay olarak tespit edildi. Palbosiklib kullanan hastalarda ortalama 9.9 ay, ribosiklib kullanan hastalarda 13.2 ay, abemasiklib kullanan hastalarda 20 ay olarak tespit edildi.

Tablo 14: Kullanılan CDK 4/6 tedavilerine göre progresyon durumu olmasının ortalama (ay) ve medyan süreleri (PFS progresyonsuz sağkalım)

	Ortalama ± Standart hata	
Palbosiklib	9.9	1.7
Ribosiklib	13.2	1.7
Abemasiklib	20	3.3
Ortalama	13	1.2



Şekil 4: Kullanılan CDK 4/6 tedavilerine göre hastalarda gelişen progresyon durumunu yansıtan Kaplan Meier grafiği

Çalışmamızda diğer önemli bir durum olan CDK 4/6 inhibitörü tedavileri ile gelişen yan etkiler gruplar arasında karşılaştırılarak analiz edildi. Sonuçlar Tablo 15’de özetlendi.

Palbosiklib (n=49) kullanan 41 (83.7%) hastada, ribosiklib (n=64) kullanan 54 (84.4%) hastada, abemasiklib (n=7) kullanan 7 hastada yan etki ortaya çıkmıştır. Bu çalışmamızda anlamlı çıkmamıştır. (p=0,516)

GİS yan etkisi olarak palbosiklib (n=49) kullanan 5 (%10.2) hastada, ribosiklib (n=64) kullanan 6 (9.4%) hastada, abemasiklib (n=7) kullanan 7 hastada yan etki ortaya çıkmıştır. Abemasiklib kullanan 7 hastanın tamamında diyare görülmüştür. Abemasiklib ile tedavi edilen hastalarda diyare oranları anlamlı olarak kabul edildi.(p<0.001)

Halsizlik yorgunluk açısından palbosiklib kullanan 10 (20.4%) hastada, ribosiklib kullanan 13 (52%) hastada, abemasiklib kullanan 2 (28.6%) hastada semptomlar mevcuttur. İstatiksel olarak anlamlı gelmemiştir. (p=0.874).

Çalışmamızda palbosiklib (n=49) kullananlarda 4 (8.2%) kişide, ribosiklib (n=64) kullananlarda 7 (10.9%) kişide ALT AST yüksekliği olmuştur. Abemasiklib kullanan hastalarda ALT AST yüksekliği olmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p=0.224)

Çalışmamızda toplam 7 kişide QT uzaması görülmüş olup bunlardan 5'i palbosiklib kullanan hastalarda (10.2%), diğer 2'si ribosiklib kullanan hastalarda görülmüştür (3.1%). Bu analiz istatistiksel olarak anlamlı gelmemiştir (p=0.224)

Ateş/Üşüme/Titreme açısından bakıldığında palbosiklib kullanan 8 (16.3%) hastada, ribosiklib kullanan 11 (17.2%) hastada olmuştur. Abemasiklib kullanan herhangi bir hastada bu semptomlar olmamıştır. İstatiksel olarak anlamlı gelmemiştir. (p=0.493).

Cilt döküntüsü olarak bakıldığında palbosiklib kullanan 8 (16.3%) hastada, ribosiklib kullanan 10 (15.6%) hastada, abemasiklib kullanan 1 (14.3%) hastada semptomlar mevcuttur. İstatiksel olarak anlamlı gelmemiştir. (p=0.988). Hastalarımız genelde cilt döküntüsü olarak genelde kaşıntı ve alerjik reaksiyon şeklinde bize başvurmuştur.

Çalışmamızda 92 (76.6%) hastada hematolojik yan etkiler görülmüştür. Palbosiklib (n=49) kullananlarda 41 (83.7%) hastada, ribosiklib (n=64) kullananlarda 51 (79.3%) kişide hematolojik yan etkiler ortaya çıkmıştır. Abemasiklib kullanan (n=7) hastada herhangi hematolojik bir yan etki ortaya çıkmamıştır

Tablo 15: CDK 4/6 inhibitörü tedavileri ile hastalarda gelişen yan etkilerin karşılaştırılması

Değişkenler	Palbosiklib (n=49)	Ribosiklib (n=64)	Abemasiklib (n=7)	P değeri
Yan etki, var	41 (83.7%)	54 (84.4%)	7 (100%)	0.516
Yan etki nedeniyle doz redüksiyonu, var	22 (44.9%)	22 (34.4%)	3 (42.9%)	0.514
Yan etki nedeniyle tedaviye ara verildi mi, var	13 (26.5%)	21 (56.8%)	3 (42.9%)	0.601
Yan etki nedeniyle tedavi sonlandırma, var	0	2 (3.2%)	0	0.921
Gis yan etkisi,				
Hayır	44 (89.8%)	58 (90.6%)	0	<0.001
Bulantı	4 (8.2%)	6 (9.4%)	0	
Kusma	1 (2%)	0	0	
Diyare	0	0	7 (100%)	
Halsizlik/Yorgunluk, var	10 (20.4%)	13 (52%)	2 (28.6%)	0.874
AST ve ALT artışı, var	4 (8.2%)	7 (10.9%)	0	0.605
QT mesafesinde uzama, var	5 (10.2%)	2 (3.1%)	0	0.224
Ateş/Üşüme/Titreme, var	8 (16.3%)	11 (17.2%)	0	0.493
Cilt döküntüsü, var	8 (16.3%)	10 (15.6%)	1 (14.3%)	0.988
Hematolojik yan etki,				
Hayır	8 (16.3%)	13 (20.3%)	7(100)	0.838
Evet	41 (83.7%)	51 (79.3%)	0	
Pansitopeni	11 (22.4%)	8 (12.5%)	0	
Lökopeni (1)	40 (81.6%)	51 (79.7%)	0	0.816
Anemi (2)	16 (32.7%)	18 (28.6%)	0	0.892
Trombositopeni (3)	21 (42.9%)	17 (27%)	0	0.191
Nötropeni (4)	40 (81.6%)	50 (78.1%)	0	0.788

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, dünya çapında en sık teşhis edilen kanserdir (1) Bizim ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Tanı alma ortanca yaşı ise 53 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tanı alma ortanca yaşı 49.2 gelmiş olup bu sonuç benzerdir. Meme kanseri evreleri incelendiğinde vakaların 11%'i metastatiktir (3). Çalışmamızda tanı anında 64 hasta (53.3%) Evre 4 olarak saptandı. Ancak CDK 4/6 inhibitörlerinin metastatik hasta grubunda endikasyon almış olması nedeniyle, özellikle bu grup hastalar ön plandaydı. Meme kanseri hastalarında, en fazla metastaz bölgesi kemiklerdir. Evre 4 hastaların 75%'inde kemik metastazı saptanmaktadır. (119) Bizim çalışmamızda da en sık metastaz bölgesi kemik metastazı (86.7%) olarak saptanmış olup benzer sonuç gelmiştir. Metastatik meme kanserinin (MMK) kür olması pek mümkün olmasa da, daha yeni sistemik tedavilerin ortaya çıkmasıyla aynı zamana denk gelen sağkalımda anlamlı gelişmeler görülmüştür (8,9). Metastatik meme kanserli hastalar arasında medyan genel sağkalım şu anda üç yıldan biraz fazladır ve birkaç aydan uzun yıllara kadar değişmektedir (87).

ER pozitif / HER2 negatif en yaygın meme kanseri alt tiplerindendir. Endokrin tedavi, bu kanser tedavisinin sacayağı olmaya devam etmektedir. Anti-östrojen tedaviler başlangıçta etkili olsa da, ER pozitif hastalarının yaklaşık 50%'si yaşamları boyunca endokrin tedaviye direnç geliştirir ve sonuçta hastalığın tekrarlamasına ve sınırlı klinik faydaya yol açar (46). Bu sebeple ET direnci kırmak için hücre siklusunu G1 fazında durdurup S fazına geçişi engelleyen sikline bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri (CDK 4/6 inhibitörleri) ile endokrin tedavi ile kombinasyonları çalışılmış ve rutin kullanımı önerilmektedir (120).

CDK 4/6 inhibitörleri; metastatik meme kanseri hastalarında oral kullanıldığından, hastaların hastahaneye bağımlılık oranını azaltmış, kemoterapiye oranla daha az yan etki profilleri sayesinde hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilmiş ve hastaların tedaviye uyumunu arttırmıştır. (121) Bu ilaçların aromataz inhibitörü ve fulvestrant ile kombinasyonu tüm sağlık otoriteleri tarafından onaylanmıştır. Her üç ajanı karşılaştıran bir klinik çalışma olmamasına rağmen, literatürde indirekt olarak karşılaştırıldıkları meta-analizler bulunmaktadır.(122) Üç CDK 4/6 inhibitörünün hepsinin farmakodinamik özellikleri benzerdir. Primer olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilirler.

Abemaciclib, günde iki kez 150 mg'lık sürekli verilirken, palbociclib 125 mg ve ribociclib 600 mg, 3 haftalık ilaç kullanımı ve 1 haftalık aralıklarla günde bir kez verilir (99,123) Biz de yaptığımız çalışmada dozlarını bu şekilde kullandık.

Bu çalışmamızda ER+, HER2- metastatik meme kanser tanılı hastalarda kullanılan CDK 4/6 inhibitörlerinin PET CT görüntülemelerindeki erken yanıtını değerlendirdik. Ayrıca eş zamanlı olarak bu 3 ilacın yan etki profillerini, OS ve PFS sürelerini inceledik. Çalışmamıza 120 hasta dahil edildi. 49 hasta (40.8%) palbosiklib, 64 (53.3%) hasta ribosiklib, 7 (5.8%) hasta abemasiklib kullanmıştır. Bu hastaların CDK 4-6 inhibitörü kullanmadan önceki PET-CT lerini ve kullandıktan sonraki ilk PET-CT lerini inceledik. Hastaların PET-CT leri arasındaki geçen süre medyan 91 gün idi. İlaçların başladığı gün ve sonraki çekilen PET CT arasındaki geçen süre medyan 82 gündü.

Yüz yirmi hastamızın incelenen PET-CT yorumlarında 32 (26.7%) hastamızda tam yanıt (CR), 50 (41.7%) hastamızda kısmi yanıt (PR), 6 (5%) hastamızda stabil hastalık (SD), 17(14.2%) hastamızda progresif hastalık (PD), 15 (12.5%) hastamızda mikst yanıt mevcuttu. Litaratürde buna benzer çok çalışma bulunmamaktadır. Taralli ve arkadaşları meme kanseri hastalarının CDK4/6 inhibitör tedavisine yanıtını değerlendirmek için FDG-PET kullandı. Taralli ve arkadaşları, CDK4/6 inhibitörü tedavisine başlama ve takip PET aralığı 143 gün (medyan) olarak belirledi. Bizim çalışmamıza benzer bir çalışmaydı. Ama bizim çalışmamızda hastaların PET-CT leri arasındaki geçen süre medyan 91 gün idi. Ayrıca bizim çalışmamızın aksine sadece 12 hasta ile değerlendirdi ve sadece palbosiklib kullanan hastalar incelendi. (127) Bunun dışında yine Seifert ve arkadaşları CDK 4-6 inhibitörleri kullanan hastalarda; PET-CT de erken metabolik yanıtı değerlendirdi. Ama bizim çalışmamızın aksine 8 hasta değerlendirildi ve tedavi başlangıcı (temel PET dahil) ile takip PET incelemesi arasındaki medyan aralık sadece 14 gündü. Ama tedavi başlamasından 3 ay sonrasına da konvansiyonel radyografik evreleme yapılmış olup 3 aylık CDK4/6 inhibitör tedavisinden sonra üç hastada progresyon, 5 hasta hastalık kontrolü gösterilmiş. 3 stabil hastalık ve 2 kısmi yanıt saptanmış. (128) Filizoğlu ve arkadaşları ribosiklib kullanan bir hastanın 3 ay sonraki PET-CT sini inceledi. Tam metabolik yanıt saptandı. (60) Bunun dışında çalışmamızda PET-CT metabolik yanıtında ilaçlarımız ayrı ayrı değerlendirildi. Palbosiklib, ribosiklib

ve abemasiklib tedavi alan grupların PET-CT'deki yanıt durumu değerlendirildi ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p=0.359$).

Bunun dışında çalışmamızda genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) değerlendirildi ve kaydedildi. Performans durumunun tespiti için Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru (PS) kullanıldı (129). Çalışmamızda hem yaş hem de tanı yaşı ile ECOG performans skoru arasındaki ilişki anlamlı kabul edildi ($p<0.001$). ECOG skoru ile ölüm arasındaki korelasyon analizinde anlamlı ilişki bulundu. (korelasyon katsayısı= 0.199 $p=0.029$). Yaş ve tanı yaşı ile progresyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0.001$).

Yapılan çalışmalar; HR+/HER2- metastatik meme kanseri hastalarında, hem 1. basamak hem 2. basamakta endokrin tedavi ile birlikte kullanıldığında, CDK 4/6 inhibitörlerinin PFS' yi uzattığını ve hastalar tarafından tolerasyonunun iyi olması nedeniyle kemoterapilere göre yaşam kalitesini de anlamlı oranda düzelttiğini göstermiştir. (113) CDK 4/6 inhibitörleri birinci basamakta AI (anastrozol/letrozol) ile kombinasyon halinde kullanıldı ve FDA onayı aldı. Palbosiklib için PALOMA-2, ribosiklib için MONELESA-2 ve abemasiklib için MONARCH-3 için Faz III çalışmaları yürütüldü ve hepsi PFS'ye katkısı gösterildi. (108,109,135). Bizim yaptığımız çalışmada, progresyonsuz sağkalım (PFS) analizinde süre olarak medyan 13 ay olarak tespit edildi. Faz III PALOMA-3 çalışmasında ($n=521$) palbosiklib + fulvestrant kombinasyonunun tek başına fulvestrant kullanımının karşılaştırılması yapıldı(130). Bu yapılan çalışmada kombine kullanım PFS açısından tek başına fulvestrant kullanımına göre PFS açısından üstündü. Palbosiklib+fulvestrant PFS medyanı 9.5 ay idi.Bizim çalışmamızda palbosiklib+AI/fulvestrant kullanan hastalarda ($n=49$) medyan 9.9 ay geldi. Ribosiklib ile yapılan faz III MONALEESA-3 çalışmasında ($n=726$) daha önce AI kullanmış veya hiç tedavi almamış postmenopozal ER+/HER2- metastatik meme kanseri hastalarda fulvestrant tedavisine ribosiklibin eklenmesiyle PFS oranlarına etkisi incelenmiştir.(131). Ribosiklib+fulvestrant, PFS medyan süresi 20.5 gelmişti. Bizim çalışmamızda ribosiklib kullanan hastalarda ($n=64$) 13.2 ay geldi. Aynı şekilde Faz III MONARCH 2 ($n=669$) çalışmasında abemasiklib ile fulvestrant kombinasyonunun tek başına fulvestrant kullanımına göre üstünlüğü değerlendirildi (132). Fulvestranta abemasiklibin eklenmesi ile PFS süreleri anlamlı olarak uzamıştı. Abemasiklib

kullanıldığında PFS süresi medyan 16.4 aydı. Bizim çalışmamızda abemasiklib (n=7) kullanan hastalarda 20 ay olarak tespit edildi.

Genel sağkalım (OS) analizinde süre olarak medyan 19.8 aydı. Daha önceki yaptığımız çalışmada (n=99) medyan OS 38,5 aydı, medyan PFS 5.2 aydı. (133) Palbosiklib kullanan hastalarda (n=49) OS medyan süresi 20.4 ay, ribosiklib kullanan hastalarda (n=64) medyan 18.8 ay, abemasiklib (n=7) kullanan hastalarda 26 ay olarak tespit edildi Tartışmalı bir konu olan, bu ilaçların OS'yi uzatmada eşit derecede etkili olup olmadığıdır. Çünkü şimdiye kadar sadece ribociclib ve abemasiklib, en az bir çalışmada OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterdiği olmuştur. (134).

Çalışmamızda diğer ana konularımızdan biri de yan etkilerdir. CDK 4/6 inhibitörlerinin ana yan etkilerini nötropeni, anemi, trombositopeni ve gastrointestinal toksisite oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda CDK 4/6 inhibitörü ile yan etki 102 (85%) hastamızda gerçekleşmiştir. 18 (15%) hastamızda herhangi bir yan etki olmamıştır. 2 hastamızda yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Bunlardan biri ribosiklibe bağlı pnömonit, diğeri ise ribosiklibe bağlı karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği idi. 37 (30.8%) hastamızda yan etki nedeniyle tedaviye ara verilmiştir. 47 (39.2%) hastamızda yan etki nedeniyle doz modifikasyonu yapılmıştır. Çalışmamızda bu doz modifikasyonlarının genel olarak sebebi nötropeni (palbosiklib ve ribosiklib) ve diyare (abemasiklib) olarak tespit edilmiştir. Litaratürde de genel olarak doz modifikasyonlarının en yaygın nedenleri, palbosiklib ve ribosiklib için myelosupresyon, abemasiklib içinse diyaredir. Nötropeni, palbosiklib ve ribosiklib için en çok bildirilen yan etkidir. Abemasiklib ile tedavi edilen hastalarda ise en çok bildirilen ikinci advers olaydır. Abemasiklib (9%) ile tedavi edilen hastalarda palbosiklib ve ribosiklibe (her ikisi de 1%) kıyasla grade 3 ishal (yani, günde yedi veya daha fazla dışkı artışı) daha sık bildirilmiştir (101,108,109).

Bunun dışında abemasiklibin diğer CDK 4/6 inhibitörlerinden bir takım farklılıkları vardır. Abemasiklibin CDK 4'e bağlanması CDK 6'ya göre 14 kat daha etkili bildirilmiştir. Abemasiklib; palbosiklib ve ribosiklibe göre 5 kat daha aktiftir. Diğer ilaçlardan farklı olarak kan beyin bariyerini geçebilmesi önemli bir özelliktir (124,125). Bu farklılıklar, toksisite profillerinde de farklılıklara neden olur. Palbosiklib ve ribosiklibde hematolojik yan etkiler yüksek iken, abemasiklibde daha fazla GIS yan etkisi

(diyare) ve artmış karaciğer fonksiyon testleri ile karşılaşılmaktadır (95,99,126). Bizim çalışmamızda abemasiklib (n=7) kullanan tüm hastalarımızda ishal olmuştur. Bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0.001). Çalışmamızda abemasiklib kullanan hastalarımızda herhangi bir hematolojik yan etki olmamıştır.

Ribosiklib açısından da yapılan çalışmalarda ribosiklib sonrasında QTc aralığı uzayabilirken, diğer iki ilaç ile anlamlı bir QTc süresi uzaması (> 20 ms) saptanmamıştır (111). MONALEESA-2 çalışmasında, ribosiklib tedavisi alan hastaların 3,3%'ünde QTc' nin >480 ms' ye uzadığı görülmüş. (135) Bizim çalışmamızda toplam 7 kişide QT uzaması görülmüş olup bunlardan 5i palbosiklib kullanan hastalarda (10.2%) Diğer 2 si ribosiklib kullanan hastalarda görülmüştür. (3.1%) Bu analiz istatistiksel olarak anlamlı gelmemiştir (p=0.224)

Hematolojik yan etki olarak yapılan çalışmalarda palbosiklib ve ribosiklib'in en yaygın yan etkisinin nötropeni olduğu bilinmektedir. (95) Birinci basamakta bu iki ilacın çalışmalarında, yaklaşık 75-80% oranında nötropeni geliştiğini gösterdi. (101,108) Hatta PALOMA-3 çalışmasında, palbosiklib kolundaki 340 hastanın 221'inde (65%) derece 3-4 nötropeni gelmiştir. (136) Yapılan çalışmalarda, palbosiklib ile ilişkili hematolojik yan etkilerden anemi ve trombositopeni daha az sıklıkta olduğu görüldü. (101,108) Bizim çalışmamızda 92 (76.6%) hastada hematolojik yan etkiler görülmüştür. Palbosiklib (n=49) kullananlarda 41 (83.7%) hastada, ribosiklib (n=64) kullananlarda 51 (79.3%) hastada hematolojik yan etkiler ortaya çıkmıştır.

PALOMA-3 çalışmasındaki karaciğer fonksiyon testlerindeki değerlendirmede; derece 1-2 ALT yüksekliği 4% oranında görülürken, derece 3 ALT yüksekliği 3% olarak görüldü. (132) MONALEESA-2 çalışmasında, ribosiklib alan hastalarda 3. derece ALT ve AST yükselmesi 9,3% 4. derece ALT ve AST yükselmesi 5,7% hastada meydana geldi. (135) Bizim çalışmamızda Palbosiklib (n=49) kullananlarda 4 (8.2%) kişide, ribosiklib (n=64) kullananlarda 7 (10.9%) kişide ALT-AST yüksekliği olmuştur. Abemasiklib kullanan hastalarda ALT AST yüksekliği olmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. (p=0.224). Ribosiklib kullanan bir hastada derece 4 ALT-AST yüksekliği olduğundan tedavisi sonlandırılmıştır (1.5%). Diğer baktığımız yan etki profillerinde de (cilt döküntüsü, ateş, üşüme, titreme, halsizlik, yorgunluk) herhangi bir anlamlı sonuç bulunamamıştır.

Turner ve arkadaşları faz 3 çalışması olarak palbosiklib üzerine çalışma yapmıştır. Çalışmada palbosiklib kullanan hastalarda nötropeni 80%, anemi 24%, trombositopeni 16%, kusma 16% oranında, ALT-ALT yüksekliği 15.1%, cilt yan etkileri 18% hastada ortaya çıkmıştır. (130) Bizim çalışmamızda palbosiklib kullanan hastalarda sırasıyla nötropeni hastaların 81,6%'sında, anemi 32.7% 'sinde, trombositopeni 42.9%'unda ortaya çıkmıştır. Nötropeni ve anemi açısından sonuçlar benzer gelmiştir. Trombositopeni bizim çalışmamızda yüksek çıkmıştır. Kusma palbosiklib kullanan hastalarımızın 2% sinde görülmüştür. Bu oldukça düşüktür. ALT-AST yüksekliği hastalarımızın 8.2% sinde görülmüştür. Cilt döküntüsü hastalarımızın 15.6%'sında görülmüştür. Cilt yan etkisinin görülme sıklığı benzerdir

Hortobagyi ve arkadaşları faz 3 çalışmasında ribosiklib üzerine çalışmalar yapmıştır. Ribosiklib kullanan hastalarda nötropeni 75%, anemi 18%, trombositopeni 29%, AST-ALT yüksekliği 44-46% cilt yan etkileri 17% hastada ortaya çıkmıştır. (135) Bizim çalışmamızda sırasıyla nötropeni hastaların 78%.'inde, anemi 28.6%'sında, trombositopeni 27%'sinde ortaya çıkmıştır. Hematolojik yan etki açısından benzerdir. ALT-AST yüksekliği hastalarımızın 10.9% unda görülmüştür. Bu yan etki bizde daha az görülmüştür. Cilt döküntüsü hastalarımızın 15.6%'sında görülmüştür. Cilt yan etkisinin görülme sıklığı da benzerdir.

Goetz ve arkadaşları, MONARCH 3 çalışmasında abemasiklib üzerine çalışmalar yapmıştır. Çalışmada abemasiklib kullanan hastalarda nötropeni 41.3%, anemi 28%, trombositopeni 10%, diyare 81% oranında, AST-ALT yüksekliği 15.6%, cilt yan etkileri 11% hastada ortaya çıkmıştır. (109) Bizim çalışmamızda abemasiklib kullanan hastalarda hematolojik yan etki ve alt ast yüksekliği ortaya çıkmamıştır. Bunda, çalışmamızda sadece 7 kişinin abemasiklib kullanması etkili olduğunu düşünmekteyiz. Diyare bizim çalışmamızda tüm abemasiklib kullanan hastalarda ortaya çıkmıştır (100%). Cilt döküntüsü hastalarımızın 14.3%'ünde görülmüştür. Cilt yan etkisinin görülme sıklığı benzerdir.

Bunlara ek olarak ölümle ilgili bazı anlamlı veriler karşımıza çıkmaktadır. 2'den fazla organ metastazı olan hastaların ölümle arasında istatistiksel olarak anlamlı yükseliş mevcuttur ($p < 0.001$). Aynı zamanda CD 4/6 inhibitör tedavisini sonlandırılan veya progresyon saptanan hastaların da ölümle aralarında istatistiksel olarak anlamlı yükseliş

mevcuttur. ($p<0.001$) Ölüm değişkenini predikte edebilecek önemli klinik değişkenlerin dahil edildiği cox regresyon analizi sonucunda ilk tanı anında evre 4 olması ölüm varlığını etkileyen parametre olarak anlamlı kabul edildi. [Odds oranı=5.473 ($p=0.042$)]

Bunlar dışında çalışmamızda, hastalarımızda en sık görülen komorbid hastalık 22.5% oran ile hipertansiyon olarak saptandı. Türkiye’ de hipertansiyon prevalansını gösteren PatenT2 çalışması verilerine göre, toplumda HT görülme prevalansı, 30,3% bulunmuştur (137).

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları retrospektif dizaynı ve hasta sayısının azlığı (özellikle abemasiklib kullanan hasta sayısı) mevcuttu. Buna rağmen çalışmamızın Türkiye nüfusunu yansıtmaması ve gerçek hayattan bir değerlendirme sunması açısından literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, HR+, HER2-, metastatik meme kanserinde CDK 4/6 inhibitör ajanlarının seçimi, hasta tercihi, komorbiditeler ve hastalık yükü gibi birçok faktöre bağlıdır. Hastalarımızın PET-CT erken yanıtlarında anlamlı bir remisyon mevcuttur. PET-CT de ilaçlar arasında anlamlı bir fark yoktur. Aynı zamanda ajanlar arasında sağkalım açısından bir fark olmasına rağmen, tedavi seçimimizi etkilemek için yeterli değildir.

6. SONUÇ

Günümüzde kür şansı mümkün olmayan metastatik meme kanseri tanılı hastalarda, yeni tedavi seçenekleri hastalar için ümit verici olmuştur. Östrojen reseptörü pozitif ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 negatif meme kanserlerinde, endokrin tedavilere direncin gelişmesi sağkalımı azaltan bir durumdur. Bu direncin üstesinden gelmek ve kanserli hücrenin mitoz kontrol noktasında durdurulması hedeflenerek siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibisyon yolağı keşfedilmiştir. Siklin bağımlı kinaz 4 / 6 inhibitörlerinin endokrin tedaviyle kombinasyonu ile kullanımı metastatik hormon pozitif her-2 negatif meme kanserinde, progresyonsuz sağkalım avantajı sağlamaktadır.

Çalışmamızda, metastatik meme kanserli hastalarda, CDK 4/6 inhibitörlerinin kullanımında erken dönemde remisyon yönünde etkilerinin daha fazla olduğunu gösterdik. PET-CT medyan 91 günlük yanıtlarında hastalarımızın 82 (68.4%)'sinde iyileşme söz konusudur. Hastalarımızın PET-CT erken yanıtında sadece 17 hastada (14.2%) progresyon meydana gelmiştir. Diğer hastalarımızda (85.8%) herhangi bir progresyon saptanmamıştır. OS medyan süresi 19.8 ay, PFS medyan süresi 13 ay geldi. Ne kadar OS medyan süremiz yapılan çalışmalarda beklenilenin aşağısında çıksa da PFS medyan süresi yapılan çalışmalarla örtüşmektedir.

Yan etki açısından ajanlar arasında genelde anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Sadece abemasiklib kullanan tüm hastalarda diyare olması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Hematolojik yan etki açısından daha önce yapılan çalışmalarla genelde benzer sonuçlar bulunmuştur. Diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da palbosiklib ve ribosiklib kullanan hastalarda hematolojik yan etkiler fazladır (sırasıyla 83.7% ve 79.3%). Bunun dışında 9.2% hastada alt ast artışı, 15.8% hastada cilt döküntüsü görülmüş olup yine çalışmalarla benzerlik göstermektedir. QT süresindeki artış yapılan çalışmalarda ribosiklibte daha fazla gözüktüğü de bizim çalışmamızda palbosiklibe bağlı qt uzaması daha fazla olmuştur.(palbosiklib → 10.3% , ribosiklib → 3.1%). Ama istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Litaratürde CDK 4-6 inhibitörleri ile ilgili PET-CT erken yanıt çalışmaları kısıtlıdır. Yaptığımız çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Gelecekte daha fazla hasta içeren, prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1 - GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data. Available at: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data> (Accessed on June 08, 2022).
- 2 - Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209.
- 3 - Kara F, Keskinçilic B, Türkyılmaz, Öztürk M, Dünder S, Ergün A, Sevinç A, Tütüncü S, Seymen E. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı. Ankara, 2021.
- 4 - Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130:725.
- 5 - Expert Panel on Breast Imaging; Moy L, Heller SL, et al. ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses. *J Am Coll Radiol* 2017; 14:S203.
- 6 - AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.
- 7 - Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effect of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 2012; 344:e2718.
- 8 - Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110:973.
- 9 - Gennari A, Conte P, Rosso R, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 2005; 104:1742.

- 10 - Matutino, A., Amaro, C., Verma, S. (2018). CDK4/6 inhibitors in breast cancer: beyond hormone receptor-positiveHER2-negative disease. *Therapeutic Advances in MedicalOncology*, 10, 1758835918818346.
- 11 - Razavi, P., Chang, M. T., Xu, G., Bandlamudi, C., Ross, D. S., Vasan, N., Cai, Y., Bielski, C. M., Donoghue, M. T. A., Jonsson, P., Penson, A., Shen, R., Pareja, F., Kundra, R., Middha, S., Cheng, M. L., Zehir, A., Kandath, C., Patel, R., Huberman, K., Smyth, L. M., Jhaveri, K., Modi, S., Traina, T. A., Dang, C., Zhang, W., Weigelt, B., Li, B. T., Ladanyi, M., Hyman, D. M., Schultz, N., Robson, M. E., Hudis, C., Brogi, E., Viale, A., Norton, L., Dickler, M. N., Berger, M. F., Iacobuzio-Donahue, C. A., Chandarlapaty, S., Scaltriti, M., Reis-Filho, J. S., Solit, D. B., Taylor, B. S., Baselga, J. (2018). The genomic landscape of endocrine-resistant advancedbreast cancers. *Cancer Cell*, 34(3), 427-438.
- 12 - Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. Clin Obstet Gynecol. 2011 Mar;54(1):91-5. doi: 10.1097/GRF.0b013e318207ffe9. PMID: 21278507.
- 13- Lemone P., Burke K:M., “Medical Surgial Nursing -Criitical Thinking in Client Care”, California, 1996, s 2039-2057
- 14 - HULTBORN KA, LARSSON LG, RAGNHULT I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal Au198. Acta radiol 1955; 43:52.
- 15 - Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2000; 5: 119–37.
- 16 – Beller, F. (1990): Development and Anatomy of theBreast. In: Mitchell Jr G.W., Basset L. W., editors. The femalebreast and its disorders, Williams and Wilkins, Baltimore, p. 1-12,
- 17 – Değerli, Ü. (1995). Genel Cerrahi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s.279-296
- 18 – Egan R.L, M.D. (1998). Breast Imaging Diagnosis andMorphology of Breast Diseases, W.B.Saunder Company, Newyork, p. 33,230

- 19 – Moore, K.L. (1992). Clinically Oriented Anatomy, Williams and Wilkins, Baltimore, p. 45-48
- 20-Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69:7.
- 21 - Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021; 71:7.
- 22 - Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. Am J Manag Care 2016; 22:s176.
- 23 - Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2004; 111:762.
- 24 - Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA 2006; 296:193.
- 25 - Neuhaus ML, Aragaki AK, Prentice RL, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol 2015; 1:611.
- 26 - Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2009; 101:48.
- 27 - Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 156:635.
- 28 - Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group, Schoemaker MJ, Nichols HB, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. JAMA Oncol 2018; 4:e181771.
- 29 - Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sørensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. N Engl J Med 2004; 351:1619.

- 30 - Green J, Cairns BJ, Casabonne D, et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol* 2011; 12:785.
- 31 - van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152:514.
- 32 - Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer* 2013; 132:2619.
- 33 - McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1159.
- 34 - Wong CS, Lim GH, Gao F, et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. *Br J Cancer* 2011; 104:871.
- 35 - Advani SM, Zhu W, Demb J, et al. Association of Breast Density With Breast Cancer Risk Among Women Aged 65 Years or Older by Age Group and Body Mass Index. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2122810.
- 36 - Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, et al. Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:386.
- 37 - Yaghjyan L, Colditz GA, Collins LC, et al. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1179.
- 38 - Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, et al. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1218.
- 39 - Vachon CM, Sellers TA, Carlson EE, et al. Strong evidence of a genetic determinant for mammographic density, a major risk factor for breast cancer. *Cancer Res* 2007; 67:8412.

- 40 - Irwin ML, Aiello EJ, McTiernan A, et al. Physical activity, body mass index, and mammographic density in postmenopausal breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007; 25:1061.
- 41 - Boyd NF, Greenberg C, Lockwood G, et al. Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial. Canadian Diet and Breast Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:488.
- 42 - McTiernan A, Chlebowski RT, Martin C, et al. Conjugated equine estrogen influence on mammographic density in postmenopausal women in a substudy of the women's health initiative randomized trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:6135.
- 43 - Byrne C, Ursin G, Martin CF, et al. Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.
- 44 - Slanetz PJ, Grandpre LE, Yeh ED, et al. Effect of tamoxifen on breast tissue density in premenopausal breast cancer. *Breast J* 2004; 10:27.
- 45 - Cuzick J, Warwick J, Pinney E, et al. Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:621.
- 46 - Chen Z, Arendell L, Aickin M, et al. Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score: results from the Women's Health Initiative. *Cancer* 2008; 113:907.
- 47 - Brettes JP, Mathelin C. [Dual effects of androgens on mammary gland]. *Bull Cancer* 2008; 95:495.
- 48 - Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids* 2015; 99:49.
- 49 - Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a

collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol* 2013; 14:1009.

50 - Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012; 13:1141.

51 - Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000; 152:950.

52 - Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:819.

53 - Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:36.

54 - Colditz GA, Frazier AL. Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:567.

55 - Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr, et al. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol* 2011; 29:1564.

56 - Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358:1389.

57 - Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol* 2017; 46:881.

58 - Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154:213.

- 59 - Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med* 2010; 152:444.
- 60 - Filizoglu N, Ozguven S, Erdil TY. 18F-FDG PET/CT Metabolic Response With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast. Cancer Treated With Cyclin-Dependent 4/6 Kinase Inhibitors. *Clin Nucl Med* 2022 Sep 1;47(9):e605-e606. doi: 10.1097/RLU.0000000000004177. Epub 2022 Apr 5. PubMed [citation] PMID: 35930715
- 61 - Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196:123.
- 62- Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:560.
- 63 Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7:96.
- 64 Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:8418.
- 65 Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:10393.
- 66 O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010; 16:6100.
- 67- Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28:1684.
- 68 - Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005 Oct 31;93(9):1046-52.
- 69 - Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010:134.

- 70 - Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371.
- 71 - Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 2002; 41:154.
- 72 - Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer* 2008; 113:1511.
- 73 - Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, et al. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg* 1998; 186:416.
- 74 - Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Médioni J, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 2004; 40:336.
- 75 - Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1151.
- 76 - National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 3.2020 - March 6, 2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Accessed on April 29, 2020).
- 77 - Harvey JA, Nicholson BT, Lorusso AP, et al. Short-term follow-up of palpable breast lesions with benign imaging features: evaluation of 375 lesions in 320 women. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:1723.
- 78 - Marino MA, Avendano D, Zapata P, et al. Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools. *Oncologist* 2020; 25:e231.
- 79 - de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, Hulsewé K. Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:114.

- 80 - Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, et al. Geographic and temporal trends in the management of occult primary breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:3308.
- 81 - Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, et al. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol* 2018; 15:408.
- 82 - Lee AY, Nguyen VT, Arasu VA, Greenwood HI, Ray KM, Joe BN, et al. Sonographic-MRI correlation after percutaneous sampling of targeted breast ultrasound lesions: Initial experiences with limited sequence unenhanced MRI for postprocedural clip localization. *Am J Roentgenol*. 2018 Apr;210(4):927-934
- 83 - Hayward JH, Ray KM, Wisner DJ, Joe BN. Follow-up outcomes after benign concordant MRI-guided breast biopsy. *Clin Imaging*. 2016 Sep-Oct;40(5):1034-9
- 84 - Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227.
- 85 - Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:412.
- 86 - Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305:569.
- 87 - Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr* 2018; 2:pk062.
- 88 - Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol* 2020; 21:250.

- 89 - Li J, Huo X, Zhao F, et al. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2020312.
- 90 - Sherr CJ. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer Res* 2000; 60: 3689-95.
- 91 - Shapiro, G. I. (2006). Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 24(11), 1770-1783.
- 92 - DiPippo, A. J., Patel, N. K., Barnett, C. M. (2016). Cyclin-dependent kinase inhibitors for the treatment of breast cancer: past, present, and future. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 36(6), 652-667.
- 93 - Malumbres, M., Barbacid, M. (2005). Mammalian cyclin-dependent kinases. *Trends in Biochemical Sciences*, 30(11), 630-641.
- 94 - Ortega, S., Malumbres, M., Barbacid, M. (2002). Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1602(1), 73-87.
- 95 - Asghar, U., Witkiewicz, A. K., Turner, N. C., Knudsen, E. S. (2015). The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(2), 130-146.
- 96 - Hamilton, E., Infante, J. R. (2016). Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 45, 129-138.
- 97 - Roskoski Jr, R. (2016). Cyclin-dependent protein kinase inhibitors including palbociclib as anticancer drugs. *Pharmacological Research*, 107, 249-275.
- 98 - Condorelli, R., Spring, L., O'shaughnessy, J., Lacroix, L., Bailleux, C., Scott, V., ... & Andre, F. (2017). Polyclonal RB1 mutations and acquired resistance to CDK 4/6 inhibitors in patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 29(3), 640-645.
- 99 - Gelbert LM, Cai S, Lin X, Sanchez-Martinez C, Del Prado M, Lallena MJ, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-

dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Investing New Drugs*. 2014;32(5):825–37.

100 - Kwapisz, D. (2017). Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. *Breast cancer research and treatment*, 166(1), 41-54.

101 - Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y. S., Sonke, G. S., Paluch-Shimon, S., ... & Janni, W. (2016). Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(18), 1738-1748.

102 - Summary of Product Characteristics ribociclib. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm546438.htm>.

103 - Torres-Guzmán, R., Calsina, B., Hermoso, A., Baquero, C., Alvarez, B., Amat, J., ... & de Dios, A. (2017). Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget*, 8(41), 69493.

104 - O'Brien, N., Conklin, D., Beckmann, R., Luo, T., Chau, K., Thomas, J., ... & Hurvitz, S. (2018). Preclinical activity of abemaciclib alone or in combination with anti-mitotic and targeted therapies in breast cancer. *Molecular cancer therapeutics*, 17(5), 897-907.

105 - Liu, Y., Zhao, R., Fang, S., Li, Q., Jin, Y., & Liu, B. (2020). Abemaciclib sensitizes HPV-negative cervical cancer to chemotherapy via specifically suppressing CDK4/6-Rb-E2F and mTOR pathways. *Fundamental & Clinical Pharmacology*.

106 - Nur Husna, S. M., Tan, H. T. T., Mohamud, R., Dyhl-Polk, A., & Wong, K. K. (2018). Inhibitors targeting CDK4/6, PARP and PI3K in breast cancer: a review. *Therapeutic advances in medical oncology*, 10, 1758835918808509.

107 - Summary of Product Characteristics abemaciclib. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm578081.htm>.

- 108- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–36
- 109 - Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638–46.
- 110 - Rugo HS, Huober J, García-Sáenz JA, Masuda N, Sohn JH, Andre VAM, et al. Management of abemaciclib-associated adverse events in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: safety analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *Oncologist*. 2020.
- 111 - Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2018;29(3):271–80
- 112 - Diehl JA. Cycling to cancer with cyclin D1. *Cancer Biol Ther* 2002;1:226–31.
- 113 - Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;45: 129–38.
- 114 - Herrera-Abreu MT, Palafox M, Asghar U, et al. Early adaptation and acquired resistance to CDK4/6 inhibition in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Res* 2016;76:2301–13.
- 115 - Dean JL, McClendon AK, Hickey TE, et al. Therapeutic response to CDK4/6 inhibition in breast cancer defined by ex vivo analyses of human tumors. *Cell Cycle* 2012;11:2756–61.
- 116 - Yang C, Li Z, Bhatt T, et al. Acquired CDK6 amplification promotes breast cancer resistance to CDK4/6 inhibitors and loss of ER signaling and dependence. *Oncogene* 2017;36:2255–64.
- 117 - Franco J, Witkiewicz AK, Knudsen ES. CDK4/6 inhibitors have potent activity in combination with pathway selective therapeutic agents in models of pancreatic cancer. *Oncotarget* 2014;5: 6512–25.

- 118-Jessup JM, Goldberg RM, Aware EA, et al. Colon and Rectum. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251. Corrected at 4th printing, 2018.
119. Brook N, Brook E, Dharmarajan A, Dass CR, Chan A. Breast cancer bone metastases: pathogenesis and therapeutic targets. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. Mar 2018;96:63-78.
120. Abraham J , Coleman R, Elias A et al. Use of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, metastatic breast cancer: a roundtable discussion by The Breast Cancer Therapy Expert Group (BCTEG).
121. Murphy CG. The Role of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Curr Treat Options in Oncol*. Mar 2019;20(6):52.
- 122- Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Apr;174(3):597-604.
- 123- Tate SC, Cai S, Ajamie RT et al. Semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antitumor activity of LY2835219, a new cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in mice bearing human tumor xenografts. *Clin Cancer Res*. 2014 Jul 15;20(14):3763-74.
- 124- Kim ES. Abemaciclib: First Global Approval. *Drugs*. 2017 Dec;77(18):2063-2070.
- 125- Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discov*. 2016 Jul;6(7):740-53.
- 126- Laurenti E, Frelin C, Xie S et al. CDK6 levels regulate quiescence exit in human hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell*. 2015 Mar 5;16(3):302-13.

- 127- Taralli S, Lorusso M, Scolozzi V, Masiello V, Marazzi F, Calcagni ML. Palbociclib ile tedavi edilen metastatik meme kanseri hastalarında 18F-FDG PET/CT ile yanıt değerlendirmesi: klinik uygulamada ilk deneyim [Internet]. *Ann Nucl Med*. 2019 Mart;33(3):193–200.
- 128- Seifert R, Küper A, Tewes M, Heuschmid M, Welt A, Fendler WP, Herrmann K, Decker T. [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/CT to Assess the Early Metabolic Response in Patients with Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Metastasized Breast Cancer Treated with Cyclin-Dependent 4/6 Kinase Inhibitors. *Oncol Res Treat*. 2021;44(7-8):400-407. doi: 10.1159/000516422. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34102639.
- 129- Creech RH, Tormey DC, Horton J et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
130. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, et al. Palbosiklib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 ;373(3):209-19.
- 131 Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer:MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36:2465-2472
132. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 ;17(4):425-439.
- 133 Açıkgöz, Özgür, et al. "The Efficacy And Safety of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Metastatic Breast Cancer Patients." *Acta Oncologica Turcica* 56.2: 0-0.
134. Maurer C., Martel S., Zardavas D., Ignatiadis M. Meme kanserinde endokrin direnci için yeni ajanlar. *Göğüs*. 2017; 34 :1–11. doi: 10.1016/j.breast.2017.04.007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

135-. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, vd. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. Temmuz 2018;29(7):1541-7.

136. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, vd. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *The Oncologist*. 01 Ekim 2016;21(10):1165-75.

137- Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, vd. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *Journal of Hypertension*. Haziran 2016;34(6):1208-17.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Bedirhan Ulufer
Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu: Bekar
Askerlik durumu: Tamamlandı
Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi (2012-2018)
Özel Kasımoğlu Coşkun Anadolu Lisesi (2008-2011)

III- Mesleki Deneyimi

Iğdır İl Sağlık Müdürlüğü İl Ambulans Merkezi
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

IV- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde katıldığı kurs ve kongreler:
21. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri 2022
Ulusal Akciğer Kanseri Kongresi 2021