



**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**NEO-ADJUVANT KEMOTERAPİ UYGULANAN MEME
KANSERLİ OLGULARDA PATOLOJİK KOMPLET
YANIT ALINAN VE ALINMAYAN HASTALARIN YAP
(YES ASSOCIATED PROTEIN) İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Şadi Yenel İSAOĞULLARI

KAYSERİ – 2020



**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**NEO-ADJUVANT KEMOTERAPİ UYGULANAN MEME
KANSERLİ OLGULARDA PATOLOJİK KOMPLET
YANIT ALINAN VE ALINMAYAN HASTALARIN
YAP(YES ASSOCIATED PROTEIN) İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Şadi Yenel İSAOĞULLARI

**Danışman
Prof.Dr. Alper Celal AKCAN**

KAYSERİ - 2020

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim boyunca büyük emekleri olan, bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdoğan SÖZÜER hocam ve tüm saygıdeğer öğretim üyeleri hocalarıma,

Uzmanlık tezimin hazırlanmasına yardımcı olarak bir hayali gerçekleştirmeme vesile olan tez danışmanım Prof. Dr. Alper Celal AKCAN'a ,

Çalışmaya katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK'e ,

Özellikle tez sürecinde bana emek veren, yol gösteren ve yoğun desteğini esirgemeyen Opr. Dr. Uğur TOPAL'a ,

Zorlu mesai saatleri ve nöbet şartları dışında da iyi kötü her anımızı paylaştığımız, birbirimize destek olup keyifle çalıştığım tüm asistan abim ve arkadaşlarıma,

Ameliyathane, poliklinik ve serviste görevli tüm hemşire, teknisyen, hasta bakıcı ve sekreter arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca sıcaklıklarını ve sevgilerini yanımda hissettiğim , maddi manevi desteklerini eksik etmeyen, dualarını esirgemeyen annem, ablam, ağabeylerim ve kardeşime,

Şuan hayatta olmasada gölgesini heran hissettiğim babam Seyfettin İSAOĞULLARI'na

Zorlu asistanlık süresince birgün bile eksik etmediği sevgi , saygı ve hoşgörüsü ile beni herdaim destekleyen biricik eşim Nilgün İSAOĞULLARI'na,

Yürekten teşekkür ve sevgilerimi sunarım...

Dr. Şadi Yenel İSAOĞULLARI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
RESİM LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Anatomisi	3
2.2. Meme Fizyolojisi ve Histolojisi	6
2.3. Meme Kanseri Risk Faktörleri ve Tarama Yöntemleri	9
2.4. Klinik Değerlendirme, Semptom ve Bulgular	11
2.5. Meme Kanserinin Sınıflaması ve Evrelemesi	13
2.5.1. Patolojik Sınıflama	13
2.5.2. Moleküler Sınıflama	16
2.5.3. Meme Kanserinin Evrelemesi	18
2.6. Meme Kanserinin Tedavisi	20
2.6.1. Erken Evre Meme Karsinomu Tedavi Yaklaşımları	20
2.6.2. Lokal İleri Evre Meme Karsinomu Tedavi Yaklaşımları	21
2.7. Meme Kanserinde Neoadjuvant Tedavi	22
2.7.1. Neoadjuvant Kemoterapi Yaklaşımları	22
2.7.2. Neoadjuvant Radyoterapi Yaklaşımları	23
2.7.3. Neoadjuvant Hormonoterapi Yaklaşımları	24
2.8. Cerrahi Yöntemler (Mkc, Mastektomi, Mrm)	24
2.9. Neoadjuvant Tedavi Yanıtın Değerlendirilmesi	26
2.10. Neoadjuvant Tedavi Sonrası Adjuvan Tedavi Yaklaşımları	27
2.10.1. Neoadjuvant Tedavi Sonrası Kemoterapi	27
2.10.2. Neoadjuvant Tedavi Sonrası Radyoterapi	27
2.10.3. Neoadjuvant Tedavi Sonrası Hormonoterapi	28

2.10.4. Neoadjuvant Tedavi Sonrası Her-2 Hedefli Tedaviler	28
2.11. Yap (Yes Associated Protein)	28
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1. Çalışma Planı.....	31
3.2. Klinik ve Histopatolojik Değerlendirme	31
3.3. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Hastaların Tanıtıcı Özelliklerinin İncelenmesi.....	34
4.2. Hastaların YAP Grupları ile Parametreler Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi.....	44
4.3. Sağkalım Analizine İlişkin Bulgular	45
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	58
7. KAYNAKLAR	60
ONAY	73

KISALTMALAR

Globocan	: Global Cancer Observatory
NAKT	: Neoadjuvant Kemoterapi
USG	: Ultrasonografi
MMG	: Mamografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
ER	: Östrojen Reseptörü
PR	: Progesteron Reseptörü
HER 2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor – 2
FA	: Fibroadenom
GSK	: Genel Sağkalım
HSK	: Hastalıksız Sağkalım
İnv.	: İnvaziv
İDK	: İnvaziv Duktal Karsinom
DKİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
LKİS	: Lobüler Karsinoma İn Situ
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
TNМК	: Triple Negatif Meme Kanseri
İBTR	: İpsilateral Meme Kanseri Rekürrens Oranı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	BI-RADS Skorlaması.....	12
Tablo 2.	Kadın Meme Kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı	15
Tablo 3.	Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri.	16
Tablo 4.	AJCC Meme Kanseri TNM Sınıflaması	18
Tablo 5.	AJCC Meme Kanseri TNM Evrelemesi.....	20
Tablo 6.	HER-2 Negatif Hastalık için Kemoterapi Rejimleri	23
Tablo 7.	HER-2 Pozitif Hastalık için Kemoterapi Rejimleri.....	23
Tablo 8.	Hastaların yaş dağılımları.....	34
Tablo 9.	Hastaların ER, PR, Cerb B2 Her 2 neu), Ki-67 bulgularının YAP ile İlişkisi	37
Tablo 10.	Lokalizasyon, multisentrite, multifokalite ve aksiller tutulum bulgularının YAP ile ilişkisi	39
Tablo 11.	Cerrahi teknik ve patolojik tip bulgularının YAP ile ilişkisi	41
Tablo 12.	Sağkalım, patolojik yanıt, nüks varlığına ilişkin bulguların YAP ile İlişkisi	43
Tablo 13.	Hastaların ortalama takip süreleri	44
Tablo 14.	Hastaların yaş ve ortalama takip süreleri ile YAP grupları arasındaki farklılıklar.....	44
Tablo 15.	Hastaların sağkalım bulguları.....	46
Tablo 16.	Hastaların sağkalım bulgularının YAP grupları ile arasındaki farklılıklar.....	46
Tablo 17.	Sağkalımı etkileyen faktörlerin incelenmesi (Univariant ve Multivariant).....	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Meme Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları	2
Şekil 2.	Hastaların YAP gruplarına göre ER bulguları	35
Şekil 3.	Hastaların YAP gruplarına göre PR bulguları.....	35
Şekil 4.	Hastaların YAP gruplarına göre Her-2 bulguları	36
Şekil 5.	Hastaların YAP gruplarına göre Ki-67 bulguları	36
Şekil 6.	Hastaların YAP gruplarına göre aksiller tutulum bulguları	37
Şekil 7.	Hastaların YAP gruplarına göre multisentrite bulguları	38
Şekil 8.	Hastaların YAP gruplarına göre multifokalite bulguları.....	38
Şekil 9.	Hastaların YAP gruplarına göre lokalizasyon bulguları	39
Şekil 10.	Hastaların YAP gruplarına göre Cerrahi Teknik bulguları	40
Şekil 11.	Hastaların YAP gruplarına göre Patolojik Tip bulguları	40
Şekil 12.	Hastaların YAP gruplarına göre BIRADS Skoru bulguları	41
Şekil 13.	Hastaların YAP gruplarına göre sağkalım bulguları	42
Şekil 14.	Hastaların YAP gruplarına göre patolojik yanıt bulguları	42
Şekil 15.	Hastaların YAP gruplarına göre nüks bulguları.....	43
Şekil 16.	Hastaların ortalama sağkalım eğrileri	45
Şekil 17.	Hastaların ortalama sağkalım eğrilerinin YAP grupları açısından incelenmesi.....	45

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Memenin Anatomisi	3
Resim 2. Memenin Arteryel ve Venöz Dolaşım Sistemi.....	5
Resim 3. Memenin Lenfatik Drenajı	6
Resim 4. YAP Pozitif ve YAP Negatif Doku Örneklerinin Mikroskop Görüntüsü.....	30



**NEO-ADJUVANT KEMOTERAPİ UYGULANAN MEME KANSERLİ
OLGULARDA PATOLOJİK KOMPLET YANIT ALINAN VE ALINMAYAN
HASTALARIN YAP(YES ASSOCIATED PROTEİN) İLE İLİŞKİSİ**

ÖZET

Amaç: Neoadjuvant Kemoterapi uygulanan meme kanseri olgularında YAP ekspresyonunu (immünohistokimyasal olarak) değerlendirmeyi ve moleküler özellikler, tedaviye yanıt ve sağkalım verileri ile YAP ekspresyonu arasındaki ilişkiyi dolayısı ile prognostik önemini açıklığa kavuşturmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Etik Kurul onayı alındıktan sonra Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran, 2015-2020 yılları arasında Meme Kanseri tanısı konulup NeoAdjuvant Kemoterapi uygulanan 104 hasta dahil edildi. Bu hastaların tanıları Meme USG, Mamografi, Meme MR ve gereği halinde PET/CT yöntemlerinin herhangi biri ile tespit edilmiş olup patoloji örneklerinden Östrojen Reseptörü (ER), Progesteron Reseptörü (PR), İnsan Epidermal Büyüme Reseptör-2 (HER2) ve Ki-67 Ekspresyonu rutin olarak immünohistokimyasal boyanmaktadır. Bu çalışmada mevcut immünohistokimyasal belirteçler tekrar gözden geçirildi ve ayrıca YAP immünohistokimyasal olarak çalışılarak bu biyolojik belirteçlerle ilişkisi değerlendirildi ve prognoz üzerine etkisi araştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 52,37 idi. 78 hastada (%75)YAP pozitif iken, 26 hastada(%25) negatif saptandı. Neoadjuvant tedavi sonrası değerlendirmede, 28 hastada (%26,9) patolojik tam yanıt (Miller Payne Grade 5 yanıt), 6 hastada (%5,8) nüks, 6 hastada(%5,8) exitus varlığı saptandı. Patolojik değerlendirmede 88 hasta(%84,6) ile en sık İnvaziv Duktal Karsinom tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, parametreler ile YAP negatif/pozitifliği arasında anlamlı sonuç elde edilemedi.

Sonuçlar: Meme kanseri tanısı alıp patoloji örneklerinde ER, PR, Cerb B2 ve Ki-67 boyamaları rutin olarak yapılan hastaların ilaveten YAP ile boyanmaları sonucunda, sağkalım hakkında pozitif katkı sağlayacak bir sonuca ulaşılamamıştır. Prospektif olarak yapılacak daha uzun süreli çalışmalar anlamlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler : YAP Proteini, Meme Kanseri, Neoadjuvant, Kemoterapi



**THE RELATIONSHIP OF YAP (YES ASSOCIATED PROTEIN) WITH A
COMPLETE PATHOLOGICAL RESPONSE RECEIVED AND NOT
RECEIVED PATIENTS IN NEO-ADJUVANT CHEMOTHERAPY APPLIED
CASES OF BREAST CANCER**

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate the YAP expression (as immunohistochemical) in breast cancer patients who were administered Neoadjuvant Chemotherapy and we aimed to clarify the relation between the YAP expression and molecular properties, response to treatment and survival data as well as the prognostic importance.

Materials and Methods: Between the years 2015-2020, 104 patients who were admitted to Erciyes University Medical Faculty with breast cancer diagnosis and applied Neoadjuvant Chemotherapy were included in this study after obtaining Ethics Committee approval. The diagnoses of the patients were determined with any of breast USG, mammography, breast MRI and if necessary PET/CT methods. Of the pathology samples, Estrogen Receptor(ER), Progesteron Receptor (PR), Human Epidermal Growth Receptor-2 (HER2) and Ki-67 expression were immunohistochemically stained routinely. In this study, immunohistochemical markers were revised and the relation of YAP with these markers were also evaluated by studying YAP immunohistochemically and its effect on prognosis was searched.

Results : The average age of patients was 52,37. While in 78 patients (75%) YAP was positive, it was found negative in 26 patients (25%). A complete pathologic response in 28 patients (26,9%) (Miller and Payne Grade 5 responses) , recurrence in 6 patients (5,8%), exitus in 6 patients (5.8%) were revealed in the evaluation after Neoadjuvant treatment. In the pathological evaluation, invasive ductal carcinoma was detected with 88 patients (84,6%) as the most common. It was statistically found significant that YAP positive BIRADS score average of patients was higher than BIRADS score average of the patients in the YAP negative group.

Conclusion: A conclusion that will provide a positive contribution was not achieved about the survival of the patients who were diagnosed with breast cancer and in their pathology samples ER, PR, Cerb B2 ve Ki-67 stainings were on the basis of routine additionally stained with YAP. Long-term studies that will be made prospectively will be meaningful.

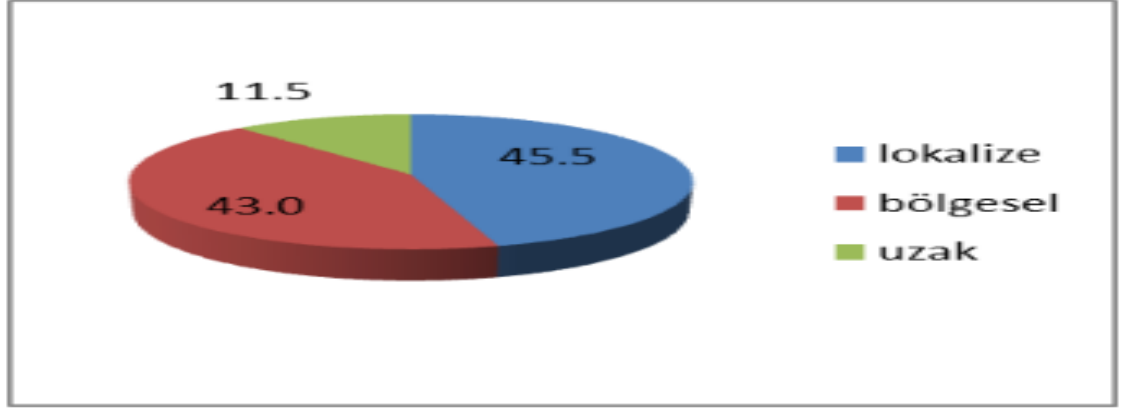
Keywords: Protein YAP, Breast Cancer, Neoadjuvant, Chemotherapy



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Global Cancer Observatory (Globocan) 2018 verilerine göre meme kanseri, tüm dünya çapında kadınlarda en sık tanı koyulan kanser tipidir(1). Tüm dünya genelinde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alırken; kadınlardaki en sık kanser nedeni ölüm sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'nca en güncel olarak, 2014 yılına ait veriler yayınlanmıştır ve bu verilerde yine dünya ile korele olarak; kadınlardaki en sık kanserdir. Bu verilere göre bir yıl içinde toplam 16.646 meme kanseri tanısı konulmuştur ve ülkemizde her dört kadın kanserinden birini meme kanseri oluşturmaktadır. Globocan 2018 verilerinde ise; toplam meme kanseri görülme sıklığı %10,6 ile akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktayken, ölüm oranı %4,6 ile 5. sıradadır. Bu istatistiklerde sadece kadınları incelediğimizde ise, hem tanı hem de ölüm oranında meme kanseri birinci sıraya yükselmektedir. Erkek meme kanseri olguları ise oldukça azdır. Tüm meme kanserleri içinde %1'e yakın oranda gözlenmektedir (2).

Ülkemizde meme kanseri, en sık lokalize dönemde saptanmaktadır. Metastatik meme karsinomu ise tüm meme kanserlerinin ise %11,5'ini oluşturmaktadır (Şekil 1). Erken evrede iken tanı şansının artmasında, ulusal tarama programlarının geliştirilmesi katkı sağlamıştır.



Şekil 1. Meme Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı , 2015)

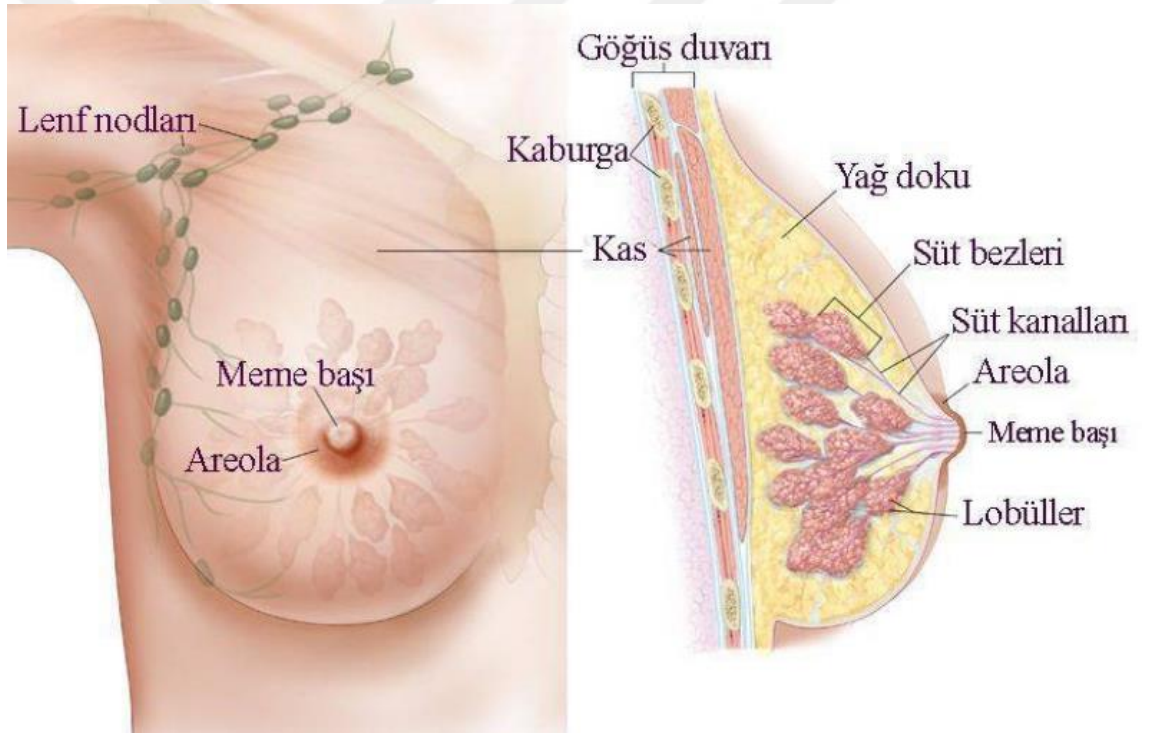
Meme kanseri; erken, ileri evre ve metastatik olmak üzere 3 grupta değerlendirilmektedir. Meme kanseri tedavisindeki sistemik tedavi şekilleri; erken evre meme kanserinde küratif amaçlı adjuvant kemoterapi, lokal ileri evre meme kanserinde tümör evresini düşürmeye yönelik neoadjuvant kemoterapi (NAKT) ve metastatik meme kanserinde palyatif amaçlı kemoterapi olarak sınıflandırılabilir.

NAKT’de amaç tümör evresini düşürmektir(downstaging). Tedaviye yanıt oranı prognoz ile yakından ilgilidir. NAKT’ye verilen yanıtın doğru yorumlanması cerrahi planlamayı da etkilemektedir. Tam patolojik yanıt veren olguların, kısmi yanıt veren olgulara göre daha uzun hastalıksız sağkalım (HSK) sürelerinin olması beklenmektedir.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan yöntemler fizik muayene (FM), mamografi (MMG) ve ultrasonografidir (USG). Çalışmalar her üç yöntemin de yetersiz kaldığını göstermiştir. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) hem tedavi öncesi tümör boyut ve yayılımı, hem de tedaviye cevabı değerlendirmede üstünlüğü kanıtlanmış bir yöntemdir. Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT), meme kanserinde cevabın değerlendirilmesinde giderek artan bir rol oynamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi



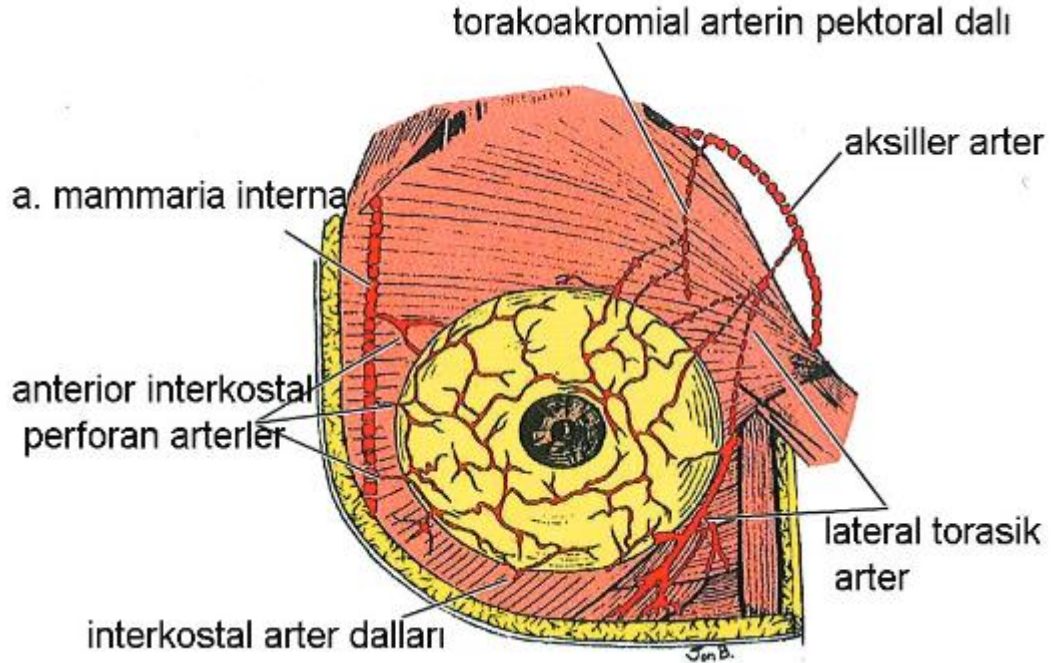
Resim 1. Memenin Anatomisi

Meme, anterior torasik duvarın en belirgin yüzeysel dokusudur. Meme bezleri aslında modifiye olmuş ter bezleridir. Memeye şeklini veren genel anlamda yağ ve bağ dokusudur. Laktiferöz duktuslar, puberte süresinde 10-15 lobüle bağlanarak meme bezinin parankimini oluşturur. Bu duktuslar daha sonra, areolanın merkezindeki meme ucuna açılır.

Erişkin insanda meme, sternumun lateral kenarı ve midaksillar çizgi arasında transvers olarak, 2. ve 6. kostalar arasında vertikal olarak uzanır. Arka duvarın 2/3' ünü pektoral fasya oluştururken, 1/3' ünü serratus anterior kasının fasyası oluşturmaktadır. Erkek memesi doğumda kadınla aynı histolojik özellikleri taşımakla birlikte, pubertal dönemde duktus ve stroma atrofisi nedeniyle yağ dokusu ana kitlesel oluşumdur (3). Memenin aksiller uzantısına "spence kuyruğu" adı verilir. Spence aksiller kuyruğu, anterior aksiller kıvrıma kadar uzanır(4).

Anatomik olarak, herhangi bir bulgunun lokalizasyon tarifi amacıyla, meme dört kadrana bölünmüştür. Hastanın karşısında duran klinisyenin bakış açısından, meme ucu merkez olacak şekilde, vertikal ve longitudinal olarak bölünmesi ile iç ve dış üst kadrana, iç ve dış alt kadrana bölünmüştür. Kadrana arasında en fazla meme dokusu üst dış kadranda gözlenmektedir. Bu sebeple üst dış kadrana, klinikte en sık kanser lokalizasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (3).

Memede süt kanalları sistemi; asinüslerin birleşerek terminal duktus adı verilen bir kanala açılması ile başlar. Terminal duktusun biri lobül içinde(intralobüler segment) diğeri lobül dışında (ekstra lobüler segment) olmak üzere iki komponenti bulunur. Birkaç lobülün terminal duktusları birleşerek laktifer duktus meydana gelir. Laktifer duktuslar meme başına doğru yönelip laktifer sinüsler adıyla bir genişleme oluşturur. Daha sonra laktifer sinüsler ampulla adı verilen terminal kısım ile meme başından dışarı açılırlar.

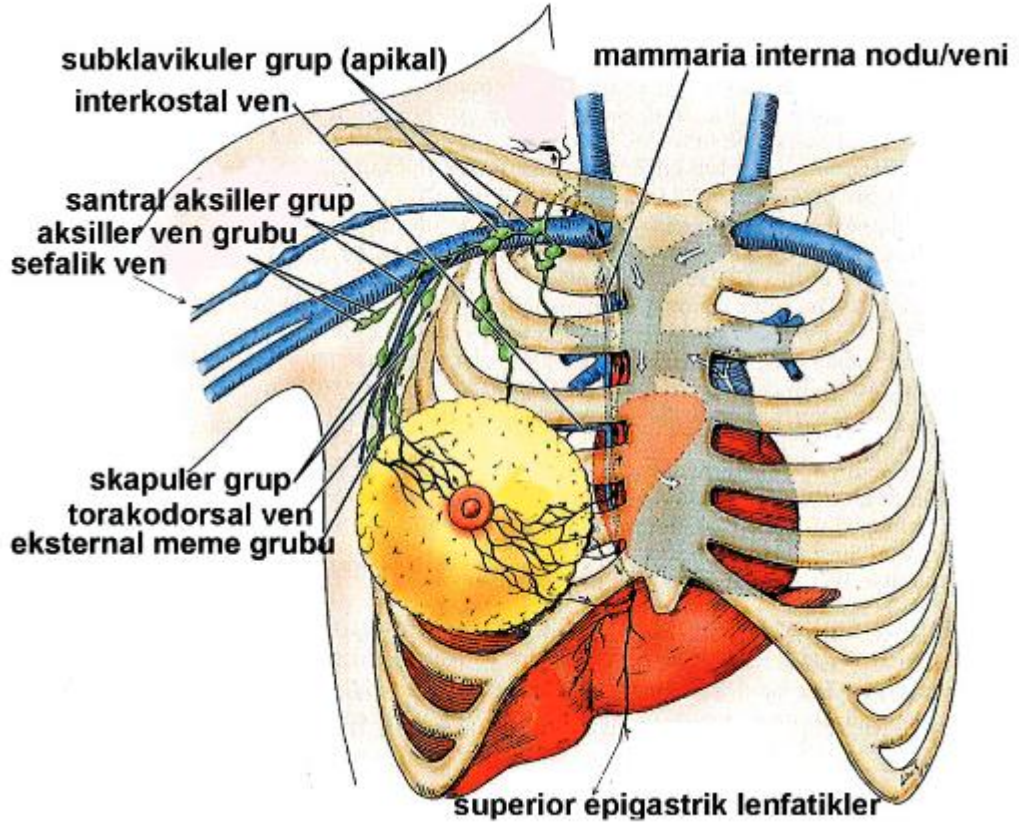


Resim 2. Memenin Arteriyel ve Venöz Dolaşım Sistemi

Memenin perfüzyonu, aksiller arterin dalları; internal torasik(mammaryen) arterin perforan dalları, posterior interkostal arterin lateral dalları ve aksiller arterin dalları tarafından sağlanır.

Memenin venöz drenajı aksillaya doğru olup arterlerin seyrini izler; internal torasik venin perforan dalları, posterior interkostal venin perforan dalları ve aksiler venin dalları olmak üzere üç ana grup tarafından sağlanır.

Memenin duyusal innervasyonu; ikinci-altıncı interkostal sinirlerin arterior kütanöz dalları tarafından sağlanır (5, 6). Bu sinirlerden ikinci ve üçüncü interkostal sinirin kütanöz dalları memenin üst kısımlarını innerve ederken, ana duyusal innervasyon dördüncü, beşinci ve altıncı interkostal sinirlerin dalları tarafından sağlanmaktadır.



Resim 3. Memenin Lenfatik Drenajı

Meme lateral kısmının lenfatik drenajı %75 oranda, ilk olarak pektoral nodlardan geçerek, aksiller lenf noduna doğru olur. Geri kalan lenf drenajı parasternal lenf nodlarına ya da diğer memeye, nadiren alt kadrınların drenajı ise inferior frenik lenf nodlarına doğru olur. Aksiller noda gelen lenf drenajı devamında klavikular lenf nodları ve subklavian lenfatiklere boşalır. Parasternal lenf nodları ise, bronkomediastinal lenfatik istasyonlara doğru drene olur (3).

2.2. Meme Fizyolojisi ve Histolojisi

Meme gelişiminde bir grup hormonal faktörün rolü vardır. Östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonu gibi faktörler bu grupta sayılabilir. Bu hormonların kontrolü hipotalamus, hipofiz ve overler tarafından sağlanır. Östrojen meme kanallarının, progesteron ise lobül ve alveollerin proliferasyonundan sorumludur. Gebelik esnasında prolaktin düzeyleri sürekli artarken,

prolaktin ile beraber östrojen ve progesteron seviyelerinin artışı lobüloalveolar gelişim sürecinin tamamlanmasını sağlar (7, 8, 9, 10).

Fibrokistik Değişiklikler:

Memenin en sık karşılaşılan lezyonları olup hormonal dengesizliğin sonucu olduğu tahmin edilmektedir. Patogenezinde östrojenin progesterona üstünlüğünün rol aldığı sanılmaktadır. Buna bağlı olarak, genellikle 20-50 yaş arası adet gören kadınlarda tespit edilir ve premenopozal dönemde artış gösterir (11, 12). Fibrokistik değişiklikler; makro ve mikro kistler, adenozis, atipili veya atipisiz epitelyal hiperplazi, apokrin metaplazi, radyal skar ve papillom gibi değişiklikleri içermektedir. Patolojik olarak ise kist formasyonu, fibrozis ve adenozis olmak üzere üç ana başlık altında değerlendirilir (13).

Klinik olarak düzgün sınırlı, hareketli, bası ile ezilebilir karakterde, asemptomatik, genellikle her iki memede ve multiple sayıda lezyonlardır (14). Meme USG’de basit, komplike ve kompleks olmak üzere üç şekilde değerlendirilir. Komplike kistlerin malignleşme oranı <% 2 iken, kompleks kistlerin malignleşme oranı %23-31 arasında bildirilmiştir (15, 16). Fibrokistik değişiklikler memenin normal gelişim sürecinin bir parçası kabul edilirler. Klinik meme muayenesi ve rutin mamografik tarama veya semptomlara yönelik görüntüleme dışında başka tedaviye gerek yoktur (17).

Fibroadenomlar:

Memenin en sık görülen benign karakterli tümörleridir. Asemptomatik kadınların %25’inde görülür (18). Etyolojisi bilinmemektedir fakat üreme çağında görülmesi, gebelik esnasında ve östrojen seviyelerinin artması ile çapının genişlemesi ve menapoz ile gerilemesi etyolojisinde hormonal bir ilişkinin olduğunu düşündürmektedir (19). Fibroadenomlar genellikle yavaş büyüme eğiliminde olup fizik muayenede sert, palpable, iyi sınırlı ve mobil karakterde kendilerini gösterirler. Fibroadenomlar nadiren malignleşme eğilimine girip Lobüler Karsinoma İnSitu (LKİS), Duktal Karsinoma İnSitu (DKİS) ve İnfiltratif Duktal Karsinoma gelişebilmektedir. En sık Lobüler Karsinom gelişmektedir ve genellikle 42-44 yaşlarında görülmektedir (20, 21).

Sklerozan adenozis, duktal epitelyal hiperplazi, 3 mm'den büyük kistler, epitelyal kalsifikasyon yada papiller apokrin metaplazi gibi çeşitlerin bir yada birden fazla çeşidini içeren FA'lara Kompleks FA denir. Bu lezyonlara tedavi yaklaşımı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Carter ve ark. FA'larda atipinin bulunmasının uzun dönem takiplerinde malignite riskini arttırmadığını ve eksizyonel biyopsi ihtiyacı olmadığını bildirmişlerdir (22). Başka bir çalışmada ise Greenberg ve ark. kompleks FA tanısı alan hastalara eksizyonu önermişlerdir (23). Atipik hiperplazi içeren kompleks FA'lara ise malignite ekartasyonu amaçlı eksizyonel biyopsi yapılmalıdır (24).

FA'lar benign lezyonlar oldukları için takip edilip spontan regrese olması beklenebilir. Konservatif tedaviye karar verilirken hasta yaşı, ailede meme kanseri öyküsü varlığı ve daha önce alınan biyosilerde proliferatif lezyon varlığı göz önüne alınmalı, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri (USG ve / veya MMG), biyopsi ile malignite ekarte edildikten sonra takip kararı verilmelidir (22).

Herhangi bir yaşta FA'un çapı 6 ay içerisinde %20 kadar artış gösterirse, semptomatik ise, malignite bulguları ekarte edilemiyorsa, iğne biyopsisi ile tanı konulamıyorsa, Juvenil FA hastalarında, uzun takip süresi sebebiyle psikolojik rahatsızlık duyabilecek hastalarda ya da uzun dönem takip sıkıntısı yaşanabilecek hastalarda lezyonların eksizyonu önerilir (25, 26).

Lipom:

Lipomlar olgun yağ hücresinden oluşan, yavaş büyüyen, kanser özelliği taşımayan kitlelerdir. Etiyolojisi bilinmemektedir. Fizik muayenede, iyi sınırlı, düzgün, süngerimsi yapıda, mobil, hassas olmayan, yumuşak veya lobüler kitleler olarak palpe edilirler. Şüpheli lezyonlar veya hastanın isteği, büyüklüğe bağlı kozmetik deformite, enfeksiyona bağlı olarak büyüklük artışı, takipte hızlı büyüme durumlarında cerrahi eksizyon düşünülebilir (27, 28, 29).

İntra Duktal Papillom:

Memenin papiller neoplazileri, duktal sistem içerisinde benign, atipik ve malign birçok alt türleriyle birlikte, makroskopik ve mikroskopik lezyon gruplarını içermektedir. Bu morfolojik spektrum içerisinde soliter papillom, multipl intraduktal papillomlar

(papillomatozis), benign papiller neoplaziler gibi gruplara ayrılırlar. Malign papiller lezyonlar; papiller DKİS, intrakistik papiller karsinom, solid papiller karsinom ve intrakistik papiller karsinomdan gelişen invaziv karsinom şeklinde sınıflandırılmaktadır (30, 31).

Özellikle areolaya yakın veya başka bir deyişle major süt kanallarında tespit edilen soliter papillomlarda ana bulgu, meme başı akıntısıdır. Tek memede, tek bir kanal sisteminden gelen, spontan nitelikte, çoğunlukla da seröz, serözanjinöz ya da hemorajik akıntılar “patolojik” olarak kabul edilmektedir (32, 33). Patolojik meme başı akıntısı olan hastalarda, lezyon ya da lezyonların eksizyonu hem tanısal hemde semptomatik tedavi sağlar. Soliter bir oluşumdan kaynaklanıyorsa klasik cerrahi eksizyon yeterli olacaktır.

Meme Hamartomları:

Meme hamartomları, nadir görülen, iyi huylu, yavaş büyüyen meme lezyonlarıdır. Klinik ve histopatolojik açıdan nadir bir durumdur. Kliniğe memede ağrısız kitle, bir memenin diğerine göre daha büyük olması şikayetleri ile yada tarama MMG’de tesadüfen kitle saptanması nedeni ile başvururlar. Fizik muayenede ise cilde veya kasa invaze olmayan, ağrısız, mobil, ele gelen kitleler olarak karşımıza çıkarlar (34, 35). Meme hamartomları premalign lezyon değildir ancak nadiren de olsa malign değişim görülebilir. Bu nedenle histopatolojik tanı konulması ve bütün olarak çıkarılması önerilir (36).

2.3. Meme Kanseri Risk Faktörleri ve Tarama Yöntemleri

Meme kanseri riskini en fazla artıran faktör kadın cinsiyettir. Kadın/erkek oranı 150/1’e ulaşmaktadır. Yaş ilerledikçe malignite riski artmaktadır. Kadın hayatındaki üç dönem risk ile ilişkili bulunmuştur;

-İlk menarş yaşı

-İlk doğumun yapıldığı yaş

-Menopoz yaşı.

Erken menarş, nulliparite ve geç menopozun meme kanseri riskini artırdığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda santral obezite, alkol kullanımı, yüksek sosyoekonomik düzey, diğer memede kanser öyküsü ve/veya aile öyküsü varlığı, daha önce radyoterapi, hormon replasman tedavisi yada oral kontraseptif tedavilerinden birinin kullanılmış olması risk artışı ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (7). Non-Hormonal (Edinilen) Riskler grubunda ise; iyonizan radyasyona maruziyet, diğer birçok kanserde olduğu gibi meme kanseri oluşumu için de bilinen bir risk faktörü olarak sayılabilir.

Ailede meme kanseri hikayesinin olması risk faktörü olup ailedeki vaka sayısına oranla risk artmaktadır. Birinci derece bir akrabada meme kanseri görülmesi, riski iki katına çıkarır. Aynı derecede iki ayrı akrabada meme kanseri görülmesi ise riski 3 katına çıkarır. Meme kanseri tanılı kadınların %15'inde meme kanseri tanılı akraba bulunmaktadır. Buna göre meme kanseri vakalarının %85'i sporadik olarak meydana gelmektedir (37). BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonları, meme kanseri ile ilişkileri ortaya konmuş en önemli iki genetik faktördür.

Türkiye'de başlatılan ulusal meme kanseri tarama programları ile birlikte, erken tanı ve artmış sağkalım oranları yakalanmış, hem klinik hem de ekonomik açıdan taramanın önemi tüm otoriteler tarafından kabul edilmiştir. Asemptomatik hastaların değerlendirilmesinde temel hedef, hastanın risk değerlendirmesi olmalıdır. Artmış risk grupları 6 alt gruba ayrılır;

- 1- Meme kanseri öyküsü olan hasta,
- 2- Gail risk modeline göre %1,7'den daha yüksek oranda 5 yıllık meme kanseri gelişme riski olan 35 yaş ve üzeri kadınlar,
- 3- Aile öyküsüne göre risk hesaplanan modellere göre hayat boyu meme kanseri gelişme riski %20'den yüksek olan kadınlar,
- 4- 10-30 yaş arasında toraks bölgesine RT alan hastalar,
- 5- Lobüler karsinoma in situ tanısı olan hastalar,
- 6- Genetik yatkınlık şüphesi/tanısı olan kadınlar.

Standart riskli grupta, 25-40 yaş arasındaki hastalara 1-3 yılda bir klinik meme muayenesi ile beraber kişinin kendini muayene etmesi tarama olarak önerilirken, 40 yaş üzerindeki hastalara yılda bir defa klinik meme muayenesi ve MMG ile tarama önerilir. Artmış risk grubundaki hastalara ise NCCN; 6-12 ayda bir klinik meme muayenesi ve yıllık MMG önermektedir.

-LKİS saptananlarda tanı anında,

-5 yıllık %1,7' den fazla riski olan grupta 35 yaşında,

-yaşam boyu %20'den fazla risk saptanan grupta 30 yaşında,

-25 yaş üzerinde olup RT öyküsü olan kadınlarda RT'den 8-10 yıl sonra yada 40 yaşında,

-genetik yatkınlığı olan hastalarda ise 25 yaş üstünde taramalar başlamalıdır.

Genetik yatkınlığı bilinen kadınlarda NCCN yıllık MMG'ye ek olarak yıllık meme MRG önermektedir. Bu yüksek riskli kişilerin hepsinde risk azaltıcı tedaviler hasta ile ayrıntılı olarak tartışılıp, tedavi planı olarak düşünülmelidir (38).

2.4. Klinik Değerlendirme, Semptom ve Bulgular

Meme kanseri; tüm kadınlardaki en sık rastlanan kanser olması ve hastalığın büyük bir kısmının erken evrede tanı konulabiliyor olması sebebiyle, tüm klinisyenler tarafından önemsenmesi gereken bir hastalıktır. Ülkemizde uygulanan mevcut tarama programları olmasına rağmen, klinik tecrübemiz hastaların sistematik bir şekilde tarama programlarına alınmadığı, sadece bilinçli hastanın başvurusu ve isteğiyle ya da hekimin tarama programını hatırlaması ile sistematik olmayan görüntülemeler, takibi kayıt altında yapılamayan bir sistemle uygulanmaktadır. Bu konuda kamu hassasiyetinin artırılması ve sağlık planlamalarında tarama programlarının sistematik uygulanmasının sağlanması gerekmektedir.

Gelişmiş ülkelerde hastaların büyük çoğunluğu anormal MMG sonucu sonrası tanı alırken; ülkemizde yetersiz tarama programları sebebiyle hastaların %90'ından fazlası

meme yakınması ile hekime başvurduktan sonra tanı almaktadır (39). En sık gözlenen invaziv duktal karsinomlar özellikle çevre dokuda fibrozisi uyarması nedeniyle fark edilir düzeyde sert, düzensiz sınırlı, fikse bir kitle olarak prezente olmaktadır.

Bazen hastalar inflamatuvar görünüm, kanlı veya seröz vasıfta meme başı akıntısı, meme başında çekilme veya memede şekil bozukluğu, ele gelen aksiler dolgunluk ile de kliniğe başvurabilir. Daha ileri evrelerde ise, metastazlara bağlı semptomlar aracılığıyla saptanabilir.

Meme kanseri kesin tanısı, tüm kanserlerde olduğu gibi doku biyopsisi ile konulur. Fizik muayenede malignite şüphesi uyandıran tüm lezyonlardan görüntülemeden bağımsız histolojik değerlendirme yapılması önerilmelidir. Güncel verilere göre, memede ele gelen lezyon, spontan meme başı akıntısı yada asimetri ile muayeneye gelen 30 yaş üzeri tüm hastalara tanısal MMG yapılmalıdır. 30 yaş altındaki hastalara ise ilk yaklaşım meme USG olmalı, gerektiğinde MMG ile desteklenmelidir. Yaşlı hasta grubunda, herhangi bir girişimsel işlem mamografik görünümü değiştirebileceğinden MMG her zaman ilk tercih olmalıdır. Özellikle inflamatuvar meme kanseri şüphesi uyandıran eritematöz meme, peu'de orange görünümü ile başvuran hastalarda, ön planda enfeksiyon düşünülüyorsa, malignite ihtimali nedeniyle önce MMG yapılmalıdır (38). MMG raporları, American College of Radiology (ACR) standartlarına göre raporlanmalıdır (40).

Tablo 1. BI-RADS Skorlaması

Kategori	Değerlendirme	Öneri	Kanser Riski
0	Yetersiz Tetkik	Karar vermek için ilave tetkik gerekir	
1	Negatif	Rutin Mamografik Görüntüleme	% 0
2	Negatif	Rutin Mamografik Görüntüleme	% 0
3	Muhtemelen Benign	6 aylık aralıklarla kontrol önerilir.	≤ %2
4A	Düşük Malignite Şüphesi	Biyopsi Önerilir	> % 2 -- ≤ %10
4B	Ara Malignite Şüphesi	Biyopsi Önerilir	> %10 -- ≤ %50
4C	Orta Malignite Şüphesi	Biyopsi Önerilir	> %50 -- < %95
5	Yüksek Malignite Şüphesi	Gerekli İşlemler Yapılmalıdır	≥ %95
6	Biyopside Kanıtlanmış Malignite	Gerekli İşlemler Yapılmalıdır	

Bu tabloya göre; BI-RADS 0 lezyonlarda hastadan yeni görüntüleme istenebileceği gibi, eski tetkiklerin karşılaştırılması ile lezyonun takibine karar verilebilir. BI-RADS 1 ve 2

lezyonlar malignite riski taşımayan rutin görüntüleme olarak değerlendirilir. BI-RADS 3 lezyonlarda klinik takip veya klinik değerlendirmeye göre biyopsi uygulanabilir. Klinik takip esnasında progresyon gösteren lezyonlardan mutlaka biyopsi istenmelidir. BI-RADS 3 lezyonlarda malignite riski %2 ye kadar düşer. BI-RADS 4 lezyonlar ise %2 ile %95 arasında değişen oranlarda malignite varlığını ifade eder. BI-RADS 5 lezyonlarda malignite riski %95'in üzerindedir. Burada unutulmaması gereken, BI-RADS 4 ve 5 lezyonların kesinlikle takip opsiyonunun olmayışıdır. Yüksek klinik şüphe halinde ise görüntüleme kategorilerine bakılmaksızın biyopsi seçeneği akılda tutulmalıdır (38).

2.5. Meme Kanserin Sınıflaması ve Evrelemesi

2.5.1. Patolojik Sınıflama

Meme kanserleri histolojik olarak in situ karsinomlar ve invaziv karsinomlar olmak üzere iki ana gruba incelenir.

- İn Situ Karsinom, malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinüsler içinde sınırlıdır.
- İnvaziv (infiltratif) Karsinom, neoplastik hücrelerin bazal membranı aşarak stromaya invazyonu ile karakterizedir.

Meme kanseri; en sık epitel hücrelerinden kaynaklanır ve karsinom olarak sınıflandırılır. Skuamöz hücreli karsinom, filloides tümör, sarkom ve lenfoma gibi adenokarsinom dışı malign tümörlerse %5'ten az bir kısmı oluşturmaktadır (41).

İnvaziv meme karsinomunun en sık rastlanan iki histolojik tipi; duktal ve lobüler invaziv meme karsinomudur. İnvaziv Duktal Karsinom, toplam vakaların %75'ini oluşturmaktadır (42). Diğer daha nadir rastlanan karsinom tipleri ve tüm tiplerin ülkemizdeki görülme sıklıkları Tablo 2'de belirtilmiştir.

İnvaziv Duktal Karsinom; en sık görülen ve prognozu en kötü türdür. Fibröz doku oluşturması sebebiyle klinik olarak sert ve fiks kitle olarak ele gelir. Patolojik incelemede, %60 oranında kalsifikasyon ve nekroz görülmektedir. Hastalarda yaklaşık

%70-80 oranında ER, %60-70 oranında PR ve %15-30 oranında HER-2 artmış ekspresyonu tespit edilir.

İnvaziv Lobüler Karsinom; genellikle bilateral ve multisentrik olmaya yatkındır. Makroskopik olarak sert bir kitle olarak saptanabildiği gibi, sadece endürasyon şeklinde de karşımıza çıkabilir (41). İleri yaşta görülme sıklığı artar. Daha diferansiye tümörler olup yüksek oranda ER pozitif ekspresyonu görülür. Duktal tiplere göre geç metastaz yaparlar. Ancak atipik yerleşimli metastazlar gözlenebilir (43). Lobüler karsinom hormon replasman tedavisi alan hastalarda daha sık rastlanır (41). İnsidansı duktal karsinoma oranla daha hızlı artmaktadır, bu artışın hormon replasman tedavilerindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (42). Klasik tip, solid tip, tubülobüler varyant, pleomorfik tip olmak üzere dört histolojik alt tipe ayrılır ve her bir histolojik alt tipin prognozu birbirinden farklıdır. Tubülobüler tip iyi prognoz gösterirken, solid ve pleomorfik tip kötü prognoz ile ilişkilidir. Patolojik açıdan ise İnvaziv lobüler karsinomlarda %70-95 oranında ER, %60-70 oranında PR pozitifliği görülür.

Tübüler, müsinöz ve medüller tiplerin prognozu iyiye, duktal karsinomlar daha kötü prognozludur (44). Tübüler karsinomlar genellikle 1 cm'nin altındaki tümörlerdir ancak %10-56 oranında multifokal, %9- 38 oranında bilateral tespit edilirler. Yaklaşık %90'ında ER, %75'inde PR pozitif saptanırken, neredeyse hepsinde HER2 negatif olarak saptanır (41).

Medüller karsinom; genellikle genç ve BRCA-1 taşıyıcı hasta grubunda görülür(45). Medüller karsinomlar farklı olarak, yüksek gradeli ve yüksek oranda triple negatif tümörler olmasına rağmen invaziv duktal karsinoma göre daha iyi bir seyir izlerler (41).

Metaplastik karsinom; 2000'de yeni tanımlamaya eklenmiş; değişik oranlarda adenokarsinom, diğer epitelyal karsinomlar ve mezenkimal komponentler içeren bir tümördür. Büyük tümör boyutu, yüksek grade ve yüksek hormon reseptör negatiflik oranı saptanması sebebiyle kötü prognozlu olduğu yönünde düşünceler vardır (46).

Filloides tümörler; stromal ve epitelyal komponent içeriği bulunan nadir tümörlerdir. Kemoterapi yanıtı kötüdür ancak, daha iyi prognozlu olarak bilinir. Li-Fraumeni sendromunda sıklığının arttığı görülmüştür (47).

Tablo 2.Kadın Meme Kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013)

Histolojik Tip	%
Duktal ve Lobüler	94,4
İnfiltratif Duktal Karsinom	81,2
Lobüler Karsinom	7,0
İntraDuktal Karsinom İnsitu Lobüler Karsinom	3,5
İnfiltratif Duktal Mikst/Diğer Tür karsinom	2,9
İnfiltratif Duktular Karsinom	0,4
Medüller Karsinom	0,8
İnfiltratif Lobüler Mikst/Diğer Tür Karsinom	0,6
Diğer	3,6
Müsinöz	1,7
Adenokarsinom	1,5
Kompleks Epitelyal	1,1
Yassı Hücreli	0,7
Fibroepitelyal	0,2
Deri Ekleri	0,2
Diğer	0,2
Toplam	100,0

İn Situ Meme Karsinomları; Terminal duktal-lobüler üniteden köken alan, duktus ve asinüslerde sınırlı, bazal membranı aşacak kadar invazyon göstermeyen lezyonlardır. ‘Duktal ve Lobüler Karsinoma İn Situ’ (DKİS, LKİS) olarak isimlendirilirler. Bu ayırım tümörün anatomik lokalizasyondan çok histolojik özelliklerine göre yapılmaktadır. DKİS, büyüme paternine göre 5 alt tipe ayrılır; Komedo tip, Kribriform tip, Mikropapiller tip, Papiller tip, Solid tip. Komedo tip en sık görülen tip olup diğer 4 alt

tip ‘non-komedo DKİS’ olarak adlandırılabilir. Komedo alt tipinde, diğer tiplere göre daha fazla invazyon görülür (48). Mikropapiller tip diğer tiplere göre daha yüksek oranda multisentrik seyretmektedir (49).

2.5.2. Moleküler Sınıflama

Tablo 3. Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri (50).

	Lüminal A	Lüminal B	HER2/neu	Basal Benzeri
Gen Ekspresyon Paterni	Lüminal (düşük moleküler ağırlıklı) sitokeratinlerin ve hormon reseptörleri ile ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu	Lüminal (düşük moleküler ağırlıklı) sitokeratinlerin ekspresyonu ve hormon reseptörleri ve ilişkili genlerin orta-düşük ekspresyonu	HER2/neu yüksek ekspresyonu, ER ve ilişkili genlerin düşük ekspresyonu	Bazal epitelyal genlerin ve bazal sitokeratinlerin yüksek ekspresyonu, ER ilişkili genlerin ve HER2/neu düşük ekspresyonu
Klinik ve Biyolojik Özellikler	İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %50 si, ER/PR pozitif, HER2/neu negatif	İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %20 si, ER/PR pozitif, HER2/neu ekspresyonu değişken (+ veya -) , Lüminal A’ dan daha yüksek proliferasyon, Lüminal A’ dan daha yüksek histolojik dereceli	İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15’i, ER/PR negatif HER2/neu pozitif, Yüksek Proliferasyon, Yaygın TP53 mutasyonu, Yüksek histolojik derece ve nodal pozitiflik oranı	İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15’i, çoğu ER/PR ve HER2/ neu negative (triple negative) Yüksek Histolojik Dereceli Yaygın TP53 mutasyonu, BRCA1 disfoksiyonu (germline, sporadik)
Histolojik Korelasyon	Tübüler karsinom Kribriform karsinom Düşük dereceli invaziv duktal karsinom, Klasik lobülerkarsinom	İnvaziv duktal karsinom, Mikropapiller karsinom	Yüksek dereceli invaziv duktal karsinom	Yüksek dereceli invaziv duktal karsinom, Metaplastik karsinom, Medüller karsinom
Tedaviye Cevap	Endokrin tedaviye cevap Kemoterapiye değişken cevap	Endokrin tedaviye cevap (tamoksifen ve aromataz inhibitörleri) Lüminal A kadar iyi olmayabilir , Kemoterapiye cevap değişken	Trastuzumab’a (Herceptin) cevap , Antrasiklin grubu kemoterapiye cevap	Endokrin tedaviye ya da trastuzumab’a (Herceptin) cevap yok Platinum grubu kemoterapiye ve PARP inhibitörlerine duyarlı
Seyir	İyi prognoz	Prognoz, lüminal A kadar iyi değil	Genellikle kötü prognoz	Tümü değil ama genellikle kötü prognoz

Meme kanserinin moleküler sınıflaması, 2000 yılında 42 hastada yaklaşık 8000 genin incelendiği, tümörlerdeki ekspresyon farklılıklarını gösteren kapsamlı bir çalışma ile ortaya çıkmış sınıflamadır. Bu tabloya göre; Luminal A ve Luminal B, Normal meme benzeri tip, HER2 amplifiye tip, Triple negative ve Basal benzeri tip olmak üzere beş farklı alt gruba ayrılmıştır. Luminal A, tüm invaziv karsinomların %50'sini oluşturduğundan, en sık rastlanan moleküler türdür (51). Luminal tümörler, sitokeratin 8 ve 18 pozitif ve yüksek oranda ER eksprese ettiklerinden genel olarak daha düşük gradeli tümörlerdir ve daha iyi prognoz ile seyrederek. Yüksek oranda ER pozitif oldukları için hormon tedavisine iyi yanıt alınır ancak yavaş bölünme oranları nedeniyle de KT'ye yanıtı kötüdür.

HER2 amplifiye tümörler daha yüksek gradeli olma ve daha yüksek oranda lenf nodu metastazı yapma eğilimindeki tümörlerdir (50). Prognozu genel olarak kötü olmakla birlikte, HER2 hedefleyen tedavilerin gelişimi ile günümüzde belirgin bir iyileşme sağlanabilmektedir. Antrasiklin içeren KT yanıtları genel olarak iyidir (7, 50).

Luminal B tümörler Luminal A tümörlerden daha kötü prognoz gösterir, daha yüksek oranda relaps riski mevcuttur ancak artmış proliferasyon oranı nedeniyle KT'ye daha duyarlıdır (52). HER2 amplifiye grup meme kanserlerinin yaklaşık %10'luk kısmını oluşturur (53).

Luminal A tümörler ER pozitif, HER2 negatif, düşük Ki-67 (%20'den az) ve yüksek PR (%20'den fazla) ekspresyonu gösterirken; Luminal B tümörler de kendi içinde HER2 durumuna göre iki gruba ayrılır. HER2 negatif Luminal B tümörler ER pozitif iken, yüksek Ki67 (%20'den fazla) ya da düşük PR (%20'den az) ekspresyonu ile birliktelik gösterir. HER2 pozitif Luminal B tümörler ise PR ve Ki67 durumundan bağımsız olarak ER ve HER2 pozitifdir.

Bazal benzeri tümörler, memenin bazal/myoepitelyal hücrelerinden kaynaklanan ve triple negatif tümörlerdir. Daha yüksek gradeli olmaları ve vimentin, p63, EGFR, aktin, sitokeratin 5/6 ve 17 eksprese etmeleri ile diğer türlerden ayırt edilirler. BRCA mutasyonu taşıyan hastalarda genellikle bu tip gözlenir (7). Daha erken yaşta görülürler, artmış tümör boyutu, undiferansiye histoloji, yüksek proliferasyon indeksi ve yüksek visseral metastaz oranı ile ilişkilidirler (54).

2.5.3. Meme Kanserinin Evrelemesi

Evreleme öncesi tüm hastalara MMG ve meme USG görüntülemesi mutlaka yapılmalıdır. Erken evre meme kanseri saptanan hastalarda ek tetkik ve görüntüleme metastaz riski az olması sebebiyle gerekli değildir (7, 47). Tümör boyutu büyük olan, palpable lenf nodu saptanan, memede inflamatuvar görünümü olan; yani lokal ileri hastalık düşünülen ve dolayısıyla metastatik hastalık riski artmış hastalarda evreleme için hızlı davranılmalıdır. Bu açıdan kemik metastazları için tüm vücut sintigrafisi, diğer organ taramaları için bilgisayarlı tomografi yapılabilir. Tek başına BT eşliğinde FDG-PET görüntüleme ile tarama nadiren önerilir ancak diğer tetkiklerin yöntem olarak zor, şüpheli ve/veya yetersiz olması durumunda kullanılabilir (47).

Tablo 4. AJCC Meme Kanseri TNM Sınıflaması

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma İn situ
T1	Tümör 2cm veya daha küçük boyutta T1mi Tümör 1 mm'den küçük. T1a Tümör 1 mm'den büyük ve 5 mm'den küçük veya eşit. T1b Tümör 5 mm'den büyük ve 10 mm'den küçük. T1c Tümör 10 mm'den büyük ve 20 mm'den küçük.
T2	Tümör > 20 mm ve ≤ 50mm
T3	Tümör > 50 mm
T4	Göğüs duvarına veya cilde uzanım gösteren herhangi bir boyuttaki tümör (Ülserasyon yada cilt nodülleri) T4a Göğüs duvarına uzanım gösteren tümör T4b İnflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan ancak ciltte ülserasyon, ödem veya satellit nodüller oluşturan tümör T4c T4a ve T4b'nin birlikte olduğu tümör T4d İnflamatuvar Karsinom Not : Dermis invazyonu tek başına T4 değildir.
cNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	Fikse olmayan ipsilateral level 1 ve 2 aksiller nodlarında metastaz
cN2	ipsilateral level 1 ve 2 aksiller nodlarında fikse metastaz ya da klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın internal mamarian nodlarda metastaz. N2a İpsilateral level 1 ve 2 lenf nodlarında fikse metastaz N2b Aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mamarian lenf nodlarında metastaz
cN3	Aksiller lenf nodu tutlumundan bağımsız ipsilateral infraklavikular lenf nodları, aksiller lenf nodlarıyla birlikte internal mamarian nodları, aksiller lenf nodundan bağımsız ipsilateral supraklavikular lenf nodları

	N3a İpsilateral infraklavikular lenf nodlarında metastaz N3b İpsilateral internal mamarian lenf nodları ve aksiller lenf nodlarında metastaz N3c İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Tespit edilen bölgesel lenf nodu metastazı yok pN0(i+) Bölgesel lenf nodlarında sadece İzole Tümör Hücreleri (0,2 mm'den büyük olmayan malign hücre kümeleri) pN0(mol+) Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular; İzole Tümör Hücreleri saptanmadı
pN1	Mikrometastaz; ya da 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya internal lenf nodlarda klinik olarak saptanmayan sentinal lenf nodu (SLN) biyopsisinde saptanan metastaz pN1mi Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, 2 mm'den küçük) pN1a En az biri 2 mm'den büyük olmak üzere 1-3 aksiller lenf nodlarında metastaz pN1b İzole tümör hücreleri hariç, İpsilateral IMLN'da metastazlar pN1c pN1a ve pN1b'nin birlikte olduğu tümör
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz; veya aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak saptanabilen internal mamarian lenf nodu tutulumu pN2a 4-9 aksiller lenf nodunda metastazlar (en az biri 2 mm'den büyük) pN2b Mirooskopik doğrulama ile veya olmadan, klinik olarak saptanan IMLN'lerde metastaz; patolojik olarak aksiller lenf nodları negatif
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; ya da infraklavikular (level 3 aksiller) lenf nodlarında metastaz ya da level 1-2 aksiller lenf nodu tutulumu ile birlikte klinik olarak saptanabilen ipsilateral mamarian lenf nodu tutulumu; ya da 3'ten fazla aksiller lenf nodu tutulumu ve internal mamarian lenf nodu tutulumunun biyopside gösterilmesi; ya da ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında tutulum pN3a 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (en az biri 2 mm'den büyük); veya infraklaviküler (seviye III aksiller lenf nodları) lenf nodlarına metastaz pN3b cN2b varlığında pN1a veya pN2a (görüntüleme yoluyla pozitif IMLN'ler); veya pN1b varlığında pN2a pN3c İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz
M0	Uzak metastaz yok cM0(i+) Klinik veya radyolojik metastaz belirtileri veya bulguları olmayan bir hastada, mikroskopik olarak veya kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında, moleküler tekniklerle tespit edilen tümör hücrelerinin veya 0,2 mm'den küçük depositlerin olduğu uzak metastazlar
cM1	Klinik ve radyolojik yollarla saptanan uzak metastaz varlığı
pM1	Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış metastaz veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük metastaz varlığı.

Evrelemede en yaygın kabul görmüş ve en çok tercih edilen sistem American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından oluşturulmuş TNM evrelemesidir. AJCC meme kanseri evrelemesi ile ilgili son güncellemelerini 2020'de yayınlamıştır. AJCC'ye göre meme kanserinin TNM sınıflandırılması Tablo 4'de ayrıntılı olarak belirtilmiş, her bir evrenin sınıflandırılması ise Tablo 5'te belirtilmiştir (47, 55).

TNM sistemine göre, hasta klinik olarak evrelenir ise ‘cTNM’, patolojik olarak evrelenirse ‘pTNM’ ile ifade edilir. NAKT sonrası, primer tümörün patolojik evresi tedaviden etkilenmiş olacağından, sınıflandırmalarda hastanın tedavi sonrası olduğunun ifade edilmesi amacıyla, KT sonrası cerrahi evre ‘ycTNM’, patolojik evre ‘ypTNM’ ile ifade edilir. Klinik olarak evre 1A, 1B, 2A ve bazı evre 2B (T2N1) tümörler ‘Erken Evre Meme Karsinomu’ olarak adlandırılırken; evre 3A, 3B ve 3C ve bazı inoperable evre 2B (T3N0) tümörler ‘Lokal İleri Meme Karsinomu’ olarak adlandırılır.

Tablo 5. AJCC Meme Kanseri TNM Evrelemesi

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

2.6. Meme Kanserinin Tedavisi

2.6.1. Erken Evre Meme Karsinomu Tedavi Yaklaşımları

Genel olarak erken evre meme kanseri(evre 1A, 1B, 2A ve bazı evre 2B (T2N1) tümörler)’nin tedavisi cerrahidir. Tümör boyutu ve yerleşimine göre MKC veya mastektomi uygulanabilir. Cerrahi sonrası patolojik evreleme ve tümörün

karakteristiklerine göre adjuvan KT açısından değerlendirilir. MKC uygulanan hastalarda ise adjuvan RT temel prensiptir.

2.6.2. Lokal İleri Evre Meme Karsinomu Tedavi Yaklaşımları

Lokal ileri meme karsinomu(evre 3A, 3B, 3C ve bazı inoperable evre 2B (T3N0) tümörler)’nun tedavi planı yapılırken; opere edilebilir evre 2B tümörler hariç, genel olarak preoperatif tedavi yöntemleri düşünülmelidir çünkü sistemik tedavilerin, bu grup hastalarda bilinen birçok faydası bulunmaktadır. NAKT;

- Hastalarda MKC yaklaşımlarına fırsat verebilir,
- İnoperabl tümörleri opere edilebilir sınırlara getirebilir,
- Özellikle üçlü negatif ve HER-2 pozitif meme kanseri gibi kötü prognozlu tümörlerde tedavi yanıtının gözlemlenmesine fırsat sağlayarak,
- Hasta bazında önemli prognostik fayda sağlayabilir,
- Mastektomi isteyen hastalarda en iyi rekonstrüksiyon planı için zaman kazandırabilir.

İnflamatuvar meme karsinomu (Evre 3B) olan, aksiller yaygın ve/veya fiks lenf nodu ya da izole internal mamarian lenf nodu (N2) olan, infra ya da supraklavikular, aksilla ile birlikte internal mamarian nodal hastalığı (N3) olan, cilde ve/veya göğüs duvarına invaze (T4) tümörü olan hastalar ve inoperable grupta olan hastalar NAKT adaydırlar. Ayrıca lokal ileri meme karsinomu olmayan ancak büyük tümör boyutu nedeniyle MKC yapılamayan hastalarda da hasta isteğine göre NAKT uygulanabilir.

Standart tedavilere rağmen yanıt alınamayan, opere edilebilecek düzeydeki hastalara erken cerrahi planlanabilir. Diğer hasta gruplarında yeni KT rejimleri yada preoperatif RT seçenek olarak düşünülebilir. NAKT yanıtının izleminde genel yaklaşım, klinik değerlendirme ve primer tümörün muayenesidir. Meme USG ve MRG ihtiyaç halinde kullanılabilir (47).

2.7. Meme Kanserinde Neoadjuvant Tedavi

2.7.1. Neoadjuvant Kemoterapi Yaklaşımları

NAKT'nin lokal ileri meme kanserinde kullanımı 1978'de yayınlanmıştır (56). Artık günümüzde lokal ileri meme kanseri tedavisinde standart tedavi haline gelmiştir. NAKT tedavi rejimleri, adjuvan seride kullanılan KT rejimleri ile benzerlik göstermektedir (47). Adjuvan tedavi çalışmalarında; paklitakselin nod pozitif hastalarda antrasiklin bazlı tedaviye eklenmesiyle daha iyi sonuçlar alınması, meme kanserinin tedavisinde taksan grubunun önemini ortaya koymuştur (47, 57).

Evre 1-3 meme kanserli hasta grubunda dosetaksel'in neoadjuvant kullanımını değerlendiren en büyük çalışma NSABP27'dir. Bu çalışmada antrasiklin ve taksan sonrası cerrahi, yalnızca antrasiklin tedavisi sonrası cerrahi, antrasiklin tedavisi sonrası cerrahi ve sonrasında adjuvan taksan alan hasta grupları değerlendirilmiş, preoperatif hem antrasiklin hem de taksan alıp cerrahi olan hasta grubunda patolojik tam yanıt ve GSK oranları daha yüksek tespit edilmiştir (60). Sonuç olarak günümüzde NAKT'de, antrasiklin bazlı tedaviyi izleyen taksan içerikli rejimler standart tedavi rejimini oluşturmaktadır (58).

HER2 pozitif hasta grubu, KT'ye ek olarak hedefe yönelik tedavi imkanı bulunduğu için, preoperatif en az 9 hafta trastuzumab tedavisi almalıdır. T2 ve N1'den daha ileri tümöral ve nodal evresi olan HER2 pozitif hastalar ayrıca ek olarak pertuzumab tedavisi de alması patolojik tam yanıtını arttırdığı görülmüştür (47, 59, 60). Sıklıkla kullanılan NAKT rejimleri aşağıda listelenmiştir;

Tablo 6. HER-2 Negatif Hastalık için Kemoterapi Rejimleri (47)

Tercih Edilen Rejimler	
1	Dokсорubisin/Siklofosfamid ve 2 haftada bir Paklitaksel
2	Dokсорubisin/Siklofosfamid ve haftalık Paklitaksel
3	Dosetaksel ve Siklofosfamid
Alternatif Rejimler	
1	Dokсорubisin/Siklofosfamid (AC)
2	Siklofosfamid/Metotreksat/Fluorourasil
3	AC ve 3 haftada bir Dosetaksel
4	AC ve haftalık Paklitaksel
5	Epirubisin/Siklofosfamid
6	Fluorourasil/Epirubisin/Siklofosfamid (FEC) ve takibinde Dosetaksel ya da haftalık Paklitaksel
7	Fluorourasil/Dokсорubisin/Siklofosfamid ve haftalık Paklitaksel
8	Dosetaksel/Dokсорubisin/Siklofosfamid

Tablo 7. HER-2 Pozitif Hastalık için Kemoterapi Rejimleri (47)

Tercih Edilen Rejimler	
1	Dokсорubisin/Siklofosfamid (AC) ve takibinde Paklitaksel, + Trastuzumab +/- Pertuzumab
2	Dosetaksel/Karboplatin/Trastuzumab, +/- Pertuzumab
Alternatif Rejimler	
1	AC ve takibinde Dosetaksel, + Trastuzumab, +/- Pertuzumab
2	Dosetaksel/Siklofosfamid, + Trastuzumab
3	Fluorourasil/Epirubisin/Siklofosfamid (FEC) ve takibinde Dosetaksel ya da haftalık Paklitaksel, + Trastuzumab
4	Paksitaksel + Trastuzumab
5	Pertuzumab + Trastuzumab + Dosetaksel ve takibinde FEC
6	Pertuzumab + Trastuzumab + Paklitaksel ve takibinde FEC

2.7.2. Neoadjuvant Radyoterapi Yaklaşımları

RT'nin preoperatif kullanımı, kısıtlı sayıda ve eski yayınlarda incelenmiş (61, 62), lokal kontrolü sağlaması ve lokal nüksü azaltmasına rağmen, primer radyoterapi seçeneği NAKT karşısında varlığını devam ettirememiştir. Günümüzde RT, lokal ileri tümörü olan hastalarda adjuvan seride mutlak kabul görmüşse de; neoadjuvant seride ancak KT'ye istenilen yanıtın alınamadığı hasta gruplarında lokal kontrol amacıyla kullanımı uygun görülmüştür (47).

2.7.3. Neoadjuvant Hormonoterapi Yaklaşımları

Aromataz inhibitörleri (anastrozol , letrozol, eksemestan) veya tamoksifen, neoadjuvant seride güçlü hormon pozitif hastalar için kullanılabilir. Endokrin tedaviler ilk olarak 1980'lerde, tamoksifenin KT'ye veya cerrahiye uygun olmayan yaşlı hastalarda, primer tedavi seçeneği olarak kullanılmasını değerlendiren bir çalışma ile gündeme gelmiştir (63). Takip eden süreçte hormonoterapilerin neoadjuvant kullanımı, birçok çalışmada incelenmiştir (64-66).

Genel olarak güçlü hormon pozitif meme kanseri olan, KT'yi ve/veya cerrahi reddeden veya ek hastalıkları nedeniyle tolere edemeyecek hastalarda, primer endokrin tedaviler güvenli bir tedavi seçeneğidir. Premenopozal hastalarda tamoksifen ya da ovaryan supresyon ile birlikte aromataz inhibitörü kullanılabilirken, postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörü tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalarda postmenopozal hastalarda genellikle aromataz inhibitörlerinin Tamoksifen'e üstünlüğü görülmüştür. Tedavi süresi açısından çalışmalar, en az 6 ay veya cerrahi ekip ile görüşülerek operasyona uygun hale gelene kadar tedavinin devam etmesi yönünde yoğunlaşmaktadır (67).

2.8. Cerrahi Yöntemler (MKC, Mastektomi, MRM)

Meme Koruyucu Cerrahi (MKC); memenin tamamı alınmadan, kanserin çevresindeki sağlam doku ile çıkarılması işlemidir. Genellikle evre I-II meme kanserlerinde standart tedavidir. Aksiller lenf nodu tutulumunu değerlendirmek amacıyla Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ya da Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu yapılabilir. MKC'de yapılan rezeksiyonlara örnek olarak lumpektomi, kadranektomi, parsiyel mastektomi ve segmental mastektomi sayılabilir.

MKC sonrası lokal nüks meme parankimi veya cildini içeren ipsilateral memede yeniden kanser ortaya çıkması, regional nüks ise ipsilateral aksiller, supraklaviküler, infraklaviküler ve mammarian internal lenf nodlarında yeniden kanser ortaya çıkması olarak tanımlanır. Lokal nüks hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkabildiği gibi bölgesel veya uzak metastazlarla aynı anda ya da daha sonra ortaya çıkabilir. Negatif cerrahi sınır ile rezeksiyon yapılan MKC hastalarında 10 yıllık meme lokal nüks

oranları %10'un altındadır (68). Lokal nüks en sık ilk 2-3 yıl içerisinde görülür ve daha sonra gittikçe azalır ama hiçbir zaman nüks riski ortadan kalkmaz (69). Birçok çalışmada pozitif veya yakın cerrahi sınır lokal nüksün en önemli nedeni olarak görülmektedir (70). Cerrahi sınırın lokal nüks üzerine doğrudan etkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmasına rağmen ne kadar uzaklığın negatif kabul edileceği konusu net değildir. Genel kabul gören 1 cm cerrahi sınır yeterli görülürken 2 mm'nin altındaki değerler yetersiz kabul edilmektedir (71).

Mastektomi; tüm meme dokusu, etraf yağ dokusu, neeple-areola kompleksi ve üzerindeki cildin çıkarılması işlemidir. Mastektomi'nin; simple, neeple-areola koruyucu, subkutan ve genişletilmiş mastektomi olmak üzere çeşitleri vardır.

Modifiye Radikal Mastektomi(MRM); mastektomiye ek olarak level I-II lenf nodu diseksiyonu yapılması işlemidir. Patey, Scanlon ve Auchinclose olmak üzere 3 türü vardır.

NAKT'nin temel amacı cerrahi başarıyı artırmaktır. Lokal kontrolün iyi sağlanması ve sınırları negatif bir tümörün çıkarılması, lokal kontrolü artıracak ve lokal nüks oranını belirgin azaltacaktır. NAKT sonrası iyi yanıt alınan hastalarda, multidisipliner klinik değerlendirmeye göre, MKC tercih edilebilir. Bunun istisnası inflamatuvar meme karsinomu olan hasta grubudur. İnflamatuvar meme karsinomlu hastalara mutlaka MRM uygulanmalıdır (72).

MKC uygulanamayacak diğer hasta grupları ise;

-Adjuvan radyoterapi uygulanamayacak hastalar,

-Diffuz hastalıktan şüphelenilen ya da patolojik cerrahi sınır negatifliği sağlanamayacak hastalar

-Kozmetik olarak operasyonun başarısız olacağı hastalar olarak sıralanabilir (47).

Neoadjuvant tedavi öncesi klinik değerlendirmede şüpheli olan tüm lenf nodları histopatolojik olarak incelenmelidir. Preoperatif lenf nodu negatif hastalara öncelikle sentinel lenf nodu değerlendirmesi yapılarak, negatif olduğu koşullarda, komplikasyonlarından kaçınmak amacıyla aksiller diseksiyon yapılmamalıdır. Tedavi

öncesi değerlendirmede lenf nodu pozitif saptanan hastalarda tedavi sonrası klinik değerlendirme tekrarlanmalı, pozitifliği devam edenlere ise mutlaka aksiller diseksiyon yapılmalıdır. Negatif olduğu koşulda ise sentinel nod değerlendirmesi veya aksiller diseksiyon yapılabilir (47).

2.9. Neoadjuvant Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Meme kanserinde KT'ye tümörün verdiği cevabın değerlendirilmesi, hastalarda prognoza etkisi açısından önem arz etmektedir. NAKT sonrası tümör hücreleri tamamen yok olduğunda(patolojik tam yanıt), hastalarda 5 yıllık GSK %100'e yakın olduğu görülmüştür (73). Ancak maalesef birçok hastada KT sonrası tümör tamamen kaybolmamaktadır. Bu hasta gruplarının tedavi yanıtının sınıflandırılması, yakın dönemde nüks edecek hastaların öngörülmesinde klinisyene yardımcı olmaktadır.

Tedavi yanıtını değerlendiren, tanımlanmış birçok farklı patolojik skrolama sistemi bulunmaktadır (74, 75). Çoğu sınıflama sisteminde tam yanıt, parsiyel yanıt ve yanıtsız şeklinde sınıflamalar gözlenmekte, özellikle parsiyel yanıtı gruplar arasında oransal ayırım tam olarak yapılamamaktadır. Tüm sınıflama yöntemleri değerlendirildiğinde, prognoz tayininde birbirine üstün olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Miller-Payne Sınıflandırması:

İngiltere' de 174 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, araştırmacılar hastaların ilk biyopsisi ile NAKT sonrası operasyon materyalini karşılaştırmış ve iki materyal arasındaki değerlendirme mikroskopik ya da makroskopik tümör boyutuna göre değil, tümör hücrelerinin özelliğine göre yapılmıştır. Bu grupların 5 yıllık GSK oranları incelendiğinde ise klinik açıdan üç ayrı grupta değerlendirilmiştir. Grade 5 yanıt saptananlarda GSK %100 iken, Grade 4 ve 3 yanıtılarda %74-81, Grade 2 ve 1 yanıtılarda %60-63 olarak saptanmıştır. Bu üç grup, HSK sürelerinde de benzer sonuçlar göstermiştir.

Miller-Payne skrolama sisteminin sınıflama kriterleri aşağıda belirtilmiştir (76);

GRADE 1- Malign hücrelerde çok az değişim varlığı ya da hiç değişim olmaması; ayrıca sellülaritede hiç azalma olmaması

GRADE 2- Tümör hücrelerinde minör azalma, total sellülarite halen çok yüksek; %30'a kadar kayıp.

GRADE 3- Tümör hücrelerinde %30 ile %90 arasında kayıp

GRADE 4- Tümör hücrelerinde belirgin kayıp, sadece küçük topluluklar ve yayılmış tek tük hücrelerin saptandığı, %90'dan fazla hücresellikte azalma.

GRADE 5- Tümör sahasının tüm kesitlerinde hiç malign hücre saptanmaması, sadece makrofaj içeren fibroelastik stroma varlığı. Ancak DKİS saptanabilir.

Lenf nodu Miller Payne değerlendirmesi (77, 78);

ALN-A: Lenf nodlarında metastatik hastalık yok.

ALN-B: Lenf nodu pozitif, tedavi cevabı saptanmıyor.

ALN-C: Lenf nodu pozitif, kısmi tedavi cevabı mevcut.

ALN-D: Lenf nodu daha önceden pozitif iken, NAKT sonrası negatif saptanmıştır.

2.10. Neoadjuvant Tedavi Sonrası Adjuvan Tedavi Yaklaşımları

2.10.1. Neoadjuvant Tedavi Sonrası Kemoterapi

NAKT tedavisi tamamlanmış hastalarda cerrahi sonrası adjuvan KT genel olarak önerilmez. Özellikle tam patolojik yanıt olan hastalar için preoperatif verilen KT yeterlidir. Tam patolojik yanıt olmayan hastalarda da tam tedavi kürü verilmiş ise genelde tedavi uygulanmaz. Eğer NAKT tedavisi tamamlanmamış ise, patolojik tam yanıt olsa da KT adjuvan olarak uygulanıp tamamlanmalıdır (52).

2.10.2. Neoadjuvant Tedavi Sonrası Radyoterapi

NAKT alan hastalarda, tedavi öncesi evreye göre RT kararı verilir. MKC uygulanan hastalarda, bütün memeye RT uygulanır. Evre 3 meme kanseri olan hastalarda da, mastektomi ve aksiller diseksiyon yapıldıysa total göğüs duvarı ışınlaması ile birlikte bölgesel nodal ışınlama önerilir. İnflamatuvar meme karsinomlu hastalarda standart cerrahi planı total mastektomi ve level 1-2 aksiller diseksiyon olmasına rağmen, göğüs

duvarı ve supraklavikular bölgeye rutin ışınlama önerilmektedir. İnternal mammarian lenf nodları pozitif ise bu bölge de ışınlanmalı, negatif olduğu durumda da kliniğe göre değerlendirilmelidir (47).

2.10.3. Neoadjuvant Tedavi Sonrası Hormonoterapi

NAKT sonrası adjuvan hormonoterapi endikasyonları, aslında lokal ileri olmayan tümörler ile benzerdir. Tanı anında premenopozal hormon pozitif meme kanserine sahip hastalara, 10 yıl tamoksifen veya yüksek dereceli ise aromataz inhibitörü ile birlikte LHRH analogu, 5 yıl sonra menopoiz durumu değerlendirilerek, postmenopozal duruma gelmiş ise 5 yıl tamoksifen sonrası 5 yıl aromataz inhibitörü verilmelidir. Tanı anında postmenopozal olan hormon pozitif meme karsinomlu hastalara ise; 5 yıl aromataz inhibitörü veya 2-3 yıl tamoksifen ile başlayıp 5 yıla tamamlamak üzere aromataz inhibitörü verilmesi önerilmektedir (47).

2.10.4. Neoadjuvant Tedavi Sonrası Her-2 Hedefli Tedaviler

HER-2 pozitif tümöre sahip hastaların neoadjuvant tedavi protokollerinde, hedefe yönelik trastuzumab ve pertuzumab önerilmektedir. Aynı zamanda cerrahi sonrası bu hastalara, bir yıl süre ile adjuvan trastuzumab tedavisi önerilmektedir. Bu öneri, NSABP-31 çalışmasında, adjuvan trastuzumab tedavisinin hem lokal rekürrens riskini azalttığı, hem de GSK'ı arttırdığı bilgisine dayanmaktadır (79). Pertuzumab için NCCN, neoadjuvant tedavi endikasyonu olup, preoperatif tedavi almamış grupta adjuvan verilebileceğini belirtmiştir (47).

2.11.YAP (Yes Associated Protein)

Transkripsiyonel ko-aktivatör protein olan Yes Associated Protein (YAP), hücre çoğalması ve apoptoz baskılanmasında rol oynayan genlerin transkripsiyonunu aktive eder . YAP ilk olarak, YES proto-onkojen'in içinde Src homoloji- 3 alanını bağlayabilen 65-kDa ağırlıkta prolin açısından zengin bir fosfoprotein olarak tanımlanmıştır (80, 81).YAP'ın DNA bağlanma alanı bulunmamaktadır. Bu nedenle YAP, insan ve farede korunan DNA bağlayıcı bir TEA alanını paylaşan dört yüksek homolog proteine sahip TEAD ailesi transkripsiyon faktörlerine bağlanmaktadır

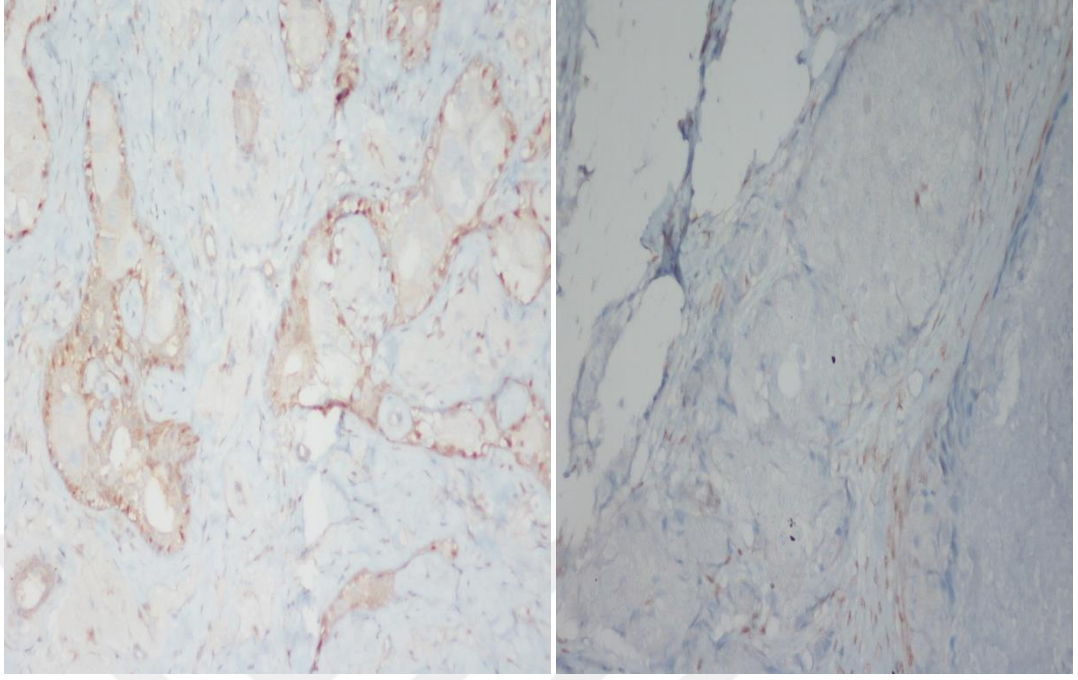
(81).Genel olarak YAP, mRNA periferik kan lökositleri haricinde, geniş bir doku aralığında yaygın olarak eksprese edilmektedir (82).

YAP güçlü bir büyüme geliştiricisidir. İnsan kromozomu 11q22 amplikon içinde olduğu gösterilmiş ve bir onkogen olarak tanımlanmıştır (83).YAP geninin amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu, insanlarda çeşitli organ kanserlerinde gösterilmiş ve memeli hücrelerinde YAP'ın aşırı ekspresyonunun, onkojenik parametrelerin çok sayıda ortaya çıktığı gösterilmiştir (84). YAP'ın tümör biyopsilerinde nükleer yerleşimi, kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (85).

Artan çalışmalar sonucu, hücrenin mikro ortamından kaynaklanan mekanik sinyallerin hücre davranışının temel düzenleyicileri olduğuna işaret etmektedir. YAP'ın mekanik transdüksiyonu, kök hücre davranışını ve rejenerasyonunu yürütmek için kritik öneme sahiptir. Ayrıca YAP, Hippo tümör baskılayıcı sinyal yolağının bir üyesidir. Bu yolak, hücre çoğalması, apoptoz ve organ büyüklüğünün düzenlenmesi gibi birçok hücresel olayda görev almaktadır. YAP bu yolağın sonunda yer alarak transkripsiyonel koaktivatör olarak görev yapar.

Sonuçta; YAP aktive olarak nükleusa geçtiğinde hücre çoğalması ve canlılığı ile ilgili genleri düzenler. Anormal hücre mekaniğinin ateroskleroz, fibroz, pulmoner hipertansiyon, enfeksiyon, kas distrofisi ve kanser gibi birden fazla hastalığın başlangıcını aktive eden mekanizmalar için ışık tutmaktadır (86, 87, 88).

Transkripsiyonel ko-aktivatör YES ilişkili protein (YAP) 'nin meme kanserlerinde ise; hem onkojen hem de tümör baskılayıcı olarak hareket ettiği bildirilmiştir. Ayrıca metaplastik karsinomada triple negatif meme kanserine kıyasla daha güçlü YAP ekspresyonu gözlemlenmiştir. YAP, ayrıca HER2 ve Ki-67 seviyeleri ve lenf nodu metastazı ile ters korelasyon göstermektedir. İnvaziv duktal karsinomlu hastalar arasında Luminal A meme kanseri ve HSK ilişkili hastalarda YAP ekspresyonunun, luminal B (HER2-) ve luminal B (HER2 +) meme kanserlerinde HSK ve GSK ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.



Resim 4. YAP Pozitif ve YAP Negatif Doku Örneklerinin Mikroskop Görüntüsü

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışma; 1 Ocak 2015 tarihinden sonra Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Meme ve Endokrin Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş meme kanserli olgulardan, klinik değerlendirme sonucu NAKT alması planlanmış 104 kadın hasta dahil edilerek yapıldı. Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Komisyonu'ndan 23.01.2019 tarih ve 96681246/66 sayılı etik açıdan uygunluk onayı alınarak yapılmıştır.

Hasta dosyaları retrospektif olarak araştırılarak, olguların demografik özellikleri, tümörün lokalizasyonu, aksiller tutulum, tümörün histolojik ve patolojik özellikleri, tümörün radyolojik evresi, uygulanan cerrahi yöntem, nüks ve hastaların güncel sağlık durumu belirlendi.

NAKT planlanıp değişik sebepler ile opere olmayan hastalar, 18 yaşından küçük hastalar, gebe ve emziren hastalar, patolojik tanısı olmayan hastalar, immünohistokimyasal çalışma için yeterli dokusu olmayan hastalar ve erkek meme kanseri hastaları çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Klinik ve Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların. Tanı anında tümör boyutu ve lokalizasyon tanımlamaları için hastaların meme USG, MMG, MRG ihtiyaç halinde PET/BT görüntülemeleri kullanıldı.

Tedavi rejimleri antrasiklin ve taksan içeren rejimler olmakla birlikte, hastaların klinik ve bireysel özelliklerine göre seçilip, HER-2neu ekspresyonu saptanan tüm hastalara antrasiklin sonrası taksan + trastuzumab ± pertuzumab neoadjuvant tedavi olarak verildi. Operasyon sonrasında patolojik ve klinik özelliklere göre değerlendirme yapıp güncel kılavuzlara uygun, adjuvan RT, hormonoterapi ve KT planlaması yapıldı. HER-2neu pozitif tüm hastalarda bir yıl adjuvan trastuzumab tedavisi ve hormon reseptöründe herhangi bir oranda pozitiflik saptanan hastalarda tedavi süresindeki güncel kılavuzlara göre adjuvan hormonoterapisi planlandı.

Hastaların tedavi öncesi alınan biyopsilerinde, ER, PR, HER2-neu, Ki-67 oranı parametre olarak alındı. ER ve PR ekspresyonu değerlendirmesinde, immunhistokimyasal boyamada hücre nükleuslarında %1 ve üzeri boyanma pozitif değer olarak değerlendirildi. HER-2neu ekspresyonu ise immunhistokimyasal boyamada membran pozitiflik oranına göre Skor 0 ve Skor 1 belirtilen hastalarda negatif, Skor 3 belirtilen hastalarda pozitif kabul edildi. Skor 2 olarak raporlanan tüm hastalardan in situ hibridizasyon yöntemi ile HER-2neu gen ekspresyon incelemesi istendi ve sonucuna göre pozitif ya da negatif kabul edildi.

Patolojik tam yanıt değerlendirmesi, cerrahi materyelde rezidü tümör saptanmaması ve aksillada nodal tutulum olmaması esasına göre yapıldı.

Hemotoksilen - Eozin boyalı kesitlerde yapılan histopatolojik inceleme esnasında, immünohistokimyasal boyamalar için her olgunun T kodlu parafin örneklerinden birer blok seçildi. Seçilen parafin bloklardan YAP(Yes Associated Protein) immünohistokimyasal incelemesi için 5 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Pozitif yüklü Poli-L-lizinli lamalara alınan doku örnekleri ilk deparafinizasyon işlemi için bir gece 56-60 C etüvde bekletildi. Daha sonra kesitlerin immünohistokimyasal olarak boyanması, antijen retrieval dâhil tüm boyama basamaklarını sabit ısı ve koşullarda gerçekleştiren tam otomatik immünohistokimya cihazında (VENTANA Benchmark/Ultra, Ventana Medical Systems, USA) gerçekleştirildi.

Kesitlere primer antikör olarak YAP monoklonal antikoru (retrieval Citrat 60 dk, dilüsyon: 1/400 30 dk. inkübasyon, Kod: ab57222, Abcam) damlatılarak hedeflenen proteinler görünür hale getirildi. Kesitler yıkandıktan sonra artan oranlarda alkol

solüsyonlarından geçirilerek rehidrate edildi. Havada kurutulan kesitler 15 dakika ksilende tutulup entellan ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal olarak boyanan kesitlerin değerlendirilmesi; ışık mikroskopunda (Olympus BX51) x10 büyütme altında yapıldı. Görüntü sahasının $\geq$ %25 boyanma olması pozitif boyama, $<$ %25 boyanma olması negatif boyama olarak kabul edildi.

Cerrahi evreleme, AJCC kriterlerine uygun olarak yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme için hastalar, YAP(+) boyama ve YAP(-) boyama olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sağkalım analizleri için hastaların son değerlendirme tarihlerinin Haziran 2020 olmasına özen gösterildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, sapma ve minimum - maksimum olarak özetlendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Ki kare testi ve Fischer'in Kesinlik Testine başvuruldu. Normal dağılıma uyan gruplar için bağımsız student's t-testi kullanılırken, normal dağılıma uymayan gruplarda ise Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi ve Log Rank testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Tanıtıcı Özelliklerinin İncelenmesi

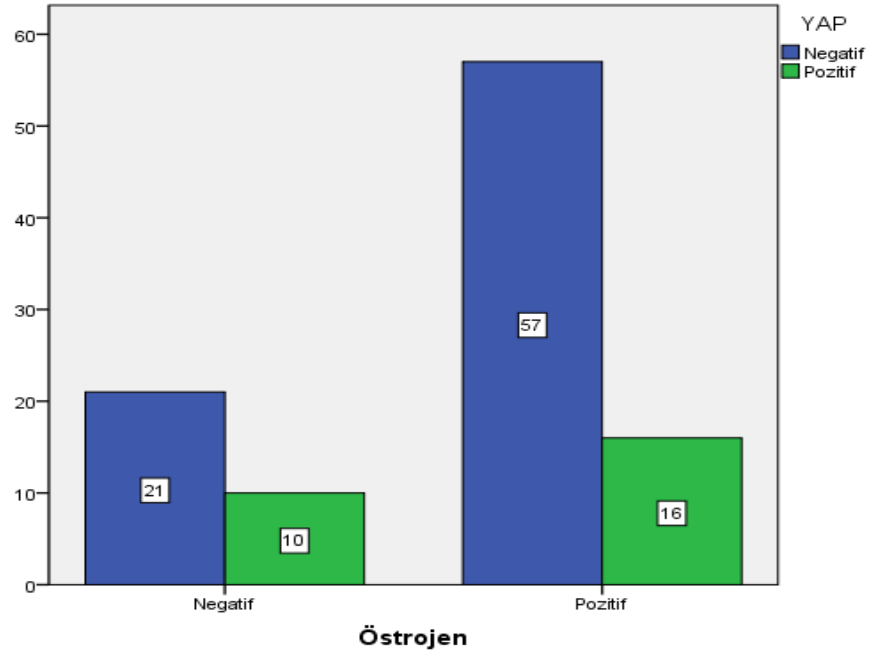
Çalışma Ocak 2015 sonrasında meme kanseri tanısı alıp NAKT'ye yönlendirilen 104 kadın hastaya ait veriler incelenerek yapıldı. Hastalar; YAP negatif grupta 78 hasta, YAP pozitif grupta 26 hasta olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Hastaların yaş ortalamaları 52,37 (min:25, maks:85, medyan:51) yıl olduğu saptandı(Tablo 8).

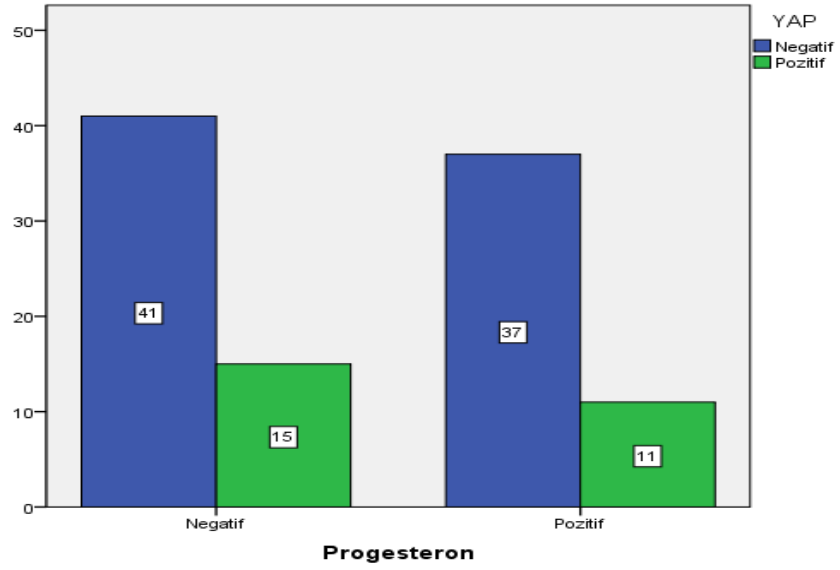
Tablo 8. Hastaların yaş dağılımları

	Ort	Ss	Medyan	Min	Maks
Yaş	52,37	12,65	51	25	85

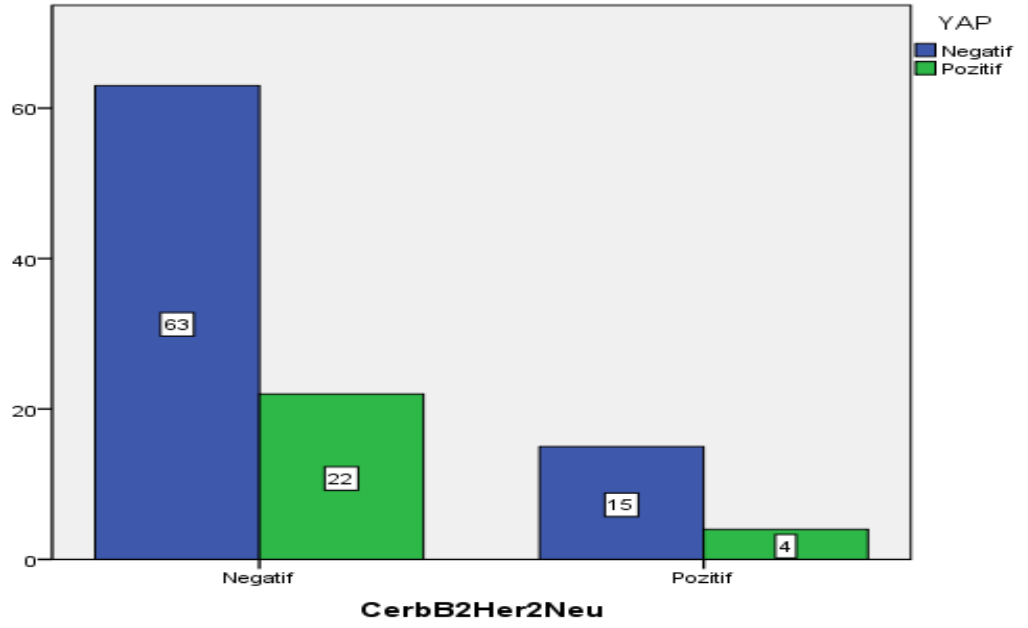
YAP negatif olan hasta grubunda; ER pozitifliği (%73,1 vs %61,5 p=0,265), PR pozitifliği (%47,4 vs %42,3 p=0,650), Cerb B2(Her2 neu) pozitifliği (%19.2 vs %15.4 p=0,776) daha yüksek saptandı ve Ki-67 %20'nin üstü olma oranı ise YAP pozitif olanlarda daha yüksek saptandı (%56.4 vs %65,4 p=0,495) ancak farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Şekil 2, 3, 4, 5 ve Tablo 9)'da gösterilmiştir.



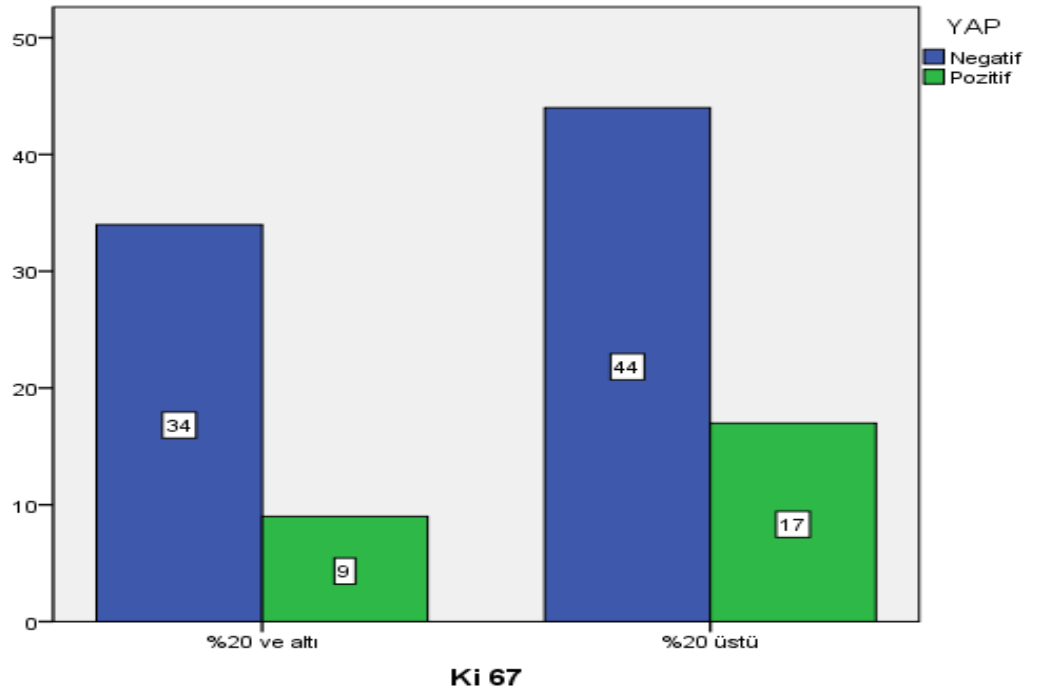
Şekil 2. Hastaların YAP gruplarına göre ER bulguları



Şekil 3. Hastaların YAP gruplarına göre PR bulguları



Şekil 4. Hastaların YAP gruplarına göre Her-2 bulguları



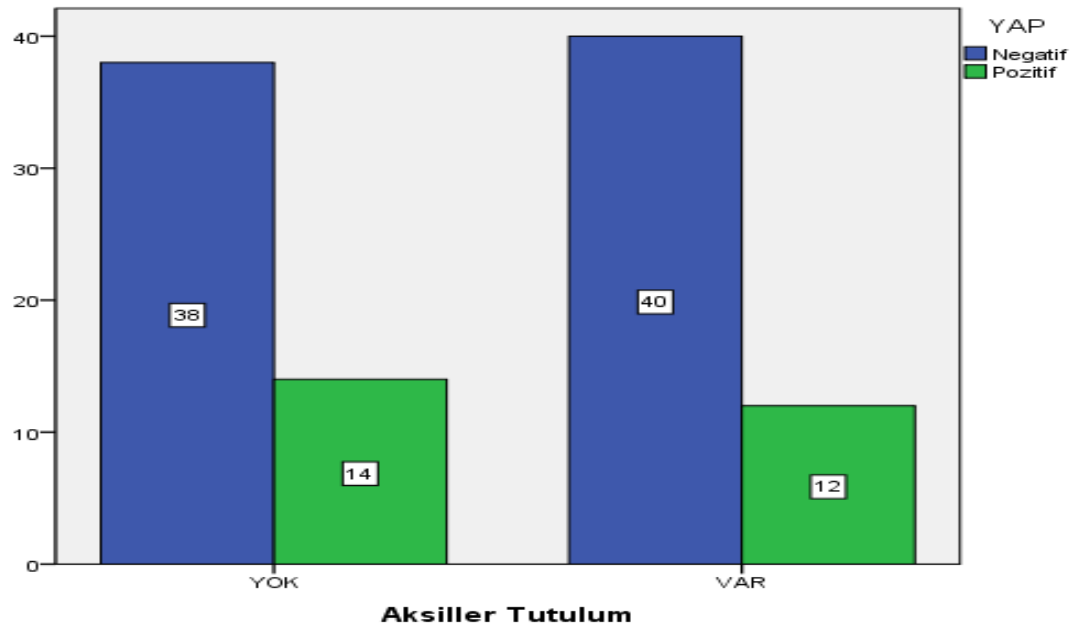
Şekil 5. Hastaların YAP gruplarına göre Ki-67 bulguları

Tablo 9. Hastaların ER, PR, Cerb B2 Her 2 neu), Ki-67 bulgularının YAP ile ilişkisi

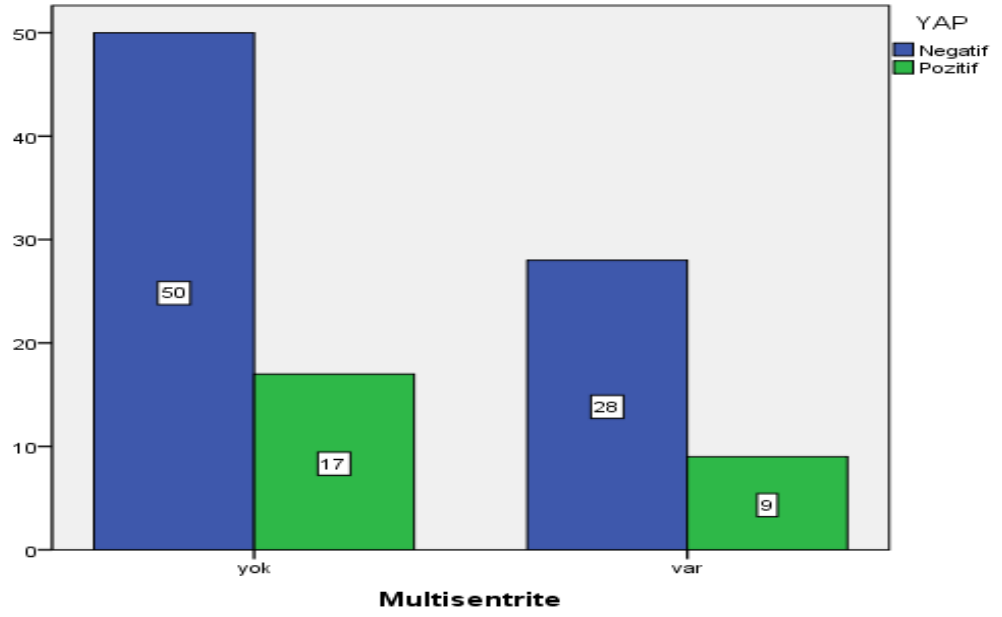
		YAP Negatif (n:78) n (%)	YAP Pozitif (n:26) n (%)	p
Östrojen	Negatif	21 (% 26,9)	10 (% 38,5)	0,265
	Pozitif	57 (% 73,1)	16 (% 61,5)	
Progesteron	Negatif	41 (% 52,6)	15 (% 57,7)	0,650
	Pozitif	37 (% 47,4)	11 (% 42,3)	
CerbB2(Her2neu)	Negatif	63 (% 80,8)	22 (% 84,6)	0,776
	Pozitif	15 (% 19,2)	4 (% 15,4)	
Ki-67	% 20 ve altı	34 (% 43,6)	9 (% 34,6)	0,495
	% 20 üstü	44 (% 56,4)	17 (% 65,4)	

* p<0,05, Ki-kare & Fisher exact testi

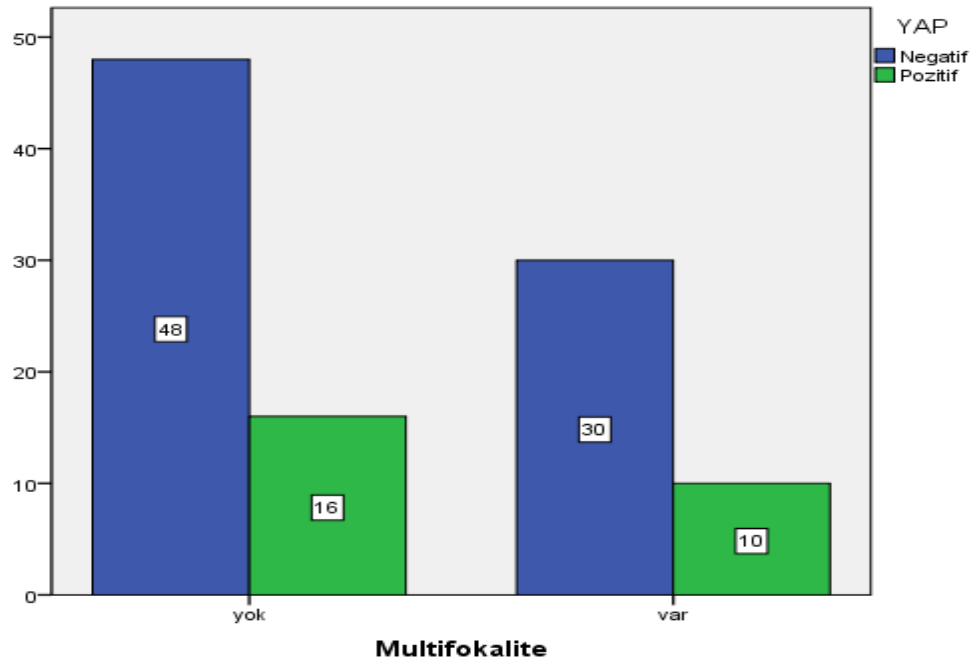
Çalışmada yer alan 52 hasta(% 50,0)'sinde aksiller tutulum(Şekil 8), 37 hasta (% 35,6)'sında multisentrite(Şekil 9), 40 hasta (% 38,5)'inde ise multifokalite varlıkları tespit edildi. Lokalizasyon bulguları incelendiğinde ise 43 hastada(% 41,3)'ünde sağ memede, 61 hastada (% 58,7)'sinde sol memede patoloji saptandı. Gruplarda karşılaştırıldığında tümör lokalizasyonu (p=0,421) multisentrite (p=0,906), multifokalite (p=0,595) ve aksiller tutulum (p=0,651) oranları gruplarda benzerdi(Şekil 6, 7, 8, 9 ve tablo 10)'da gösterilmiştir.



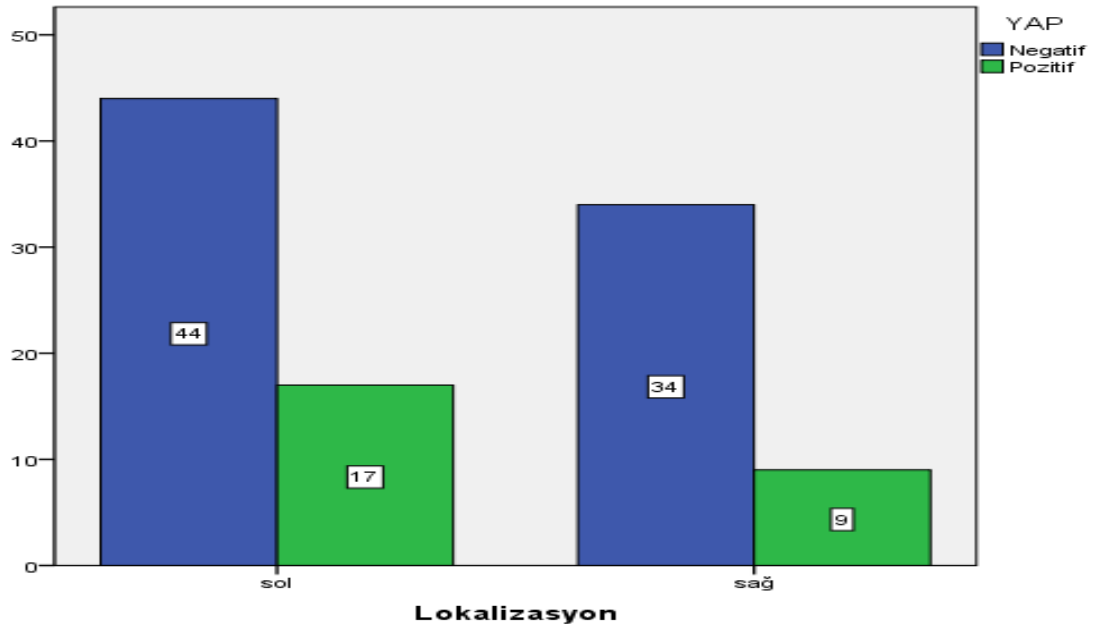
Şekil 6. Hastaların YAP gruplarına göre aksiller tutulum bulguları



Şekil 7. Hastaların YAP gruplarına göre multisentrinite bulguları



Şekil 8. Hastaların YAP gruplarına göre multifokalite bulguları



Şekil 9.Hastaların YAP gruplarına göre lokalizasyon bulguları

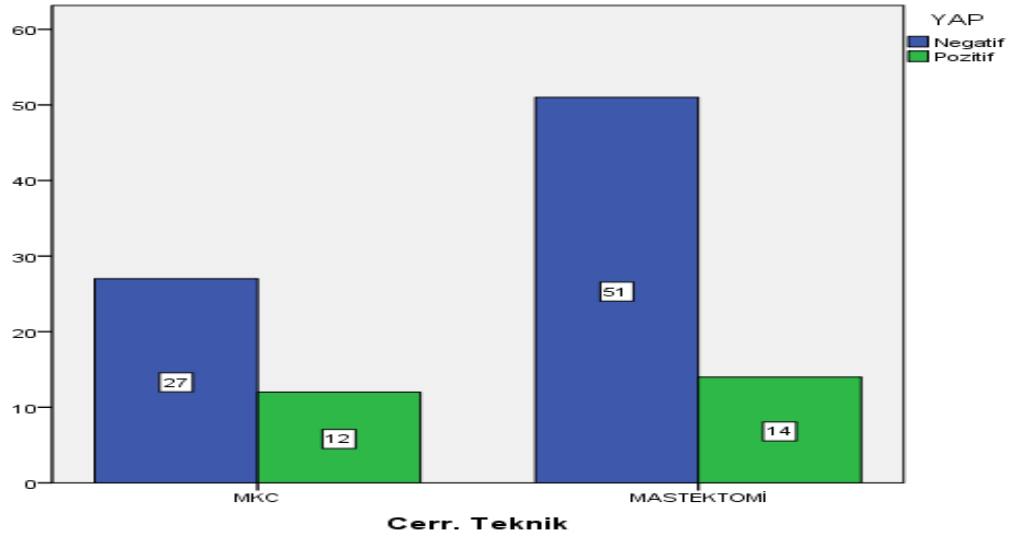
Tablo 10.Lokalizasyon, multisentrte, multifokalite ve aksiller tutulum bulgularının YAP ile ilişkisi

		YAP Negatif (n:78)	YAP Pozitif (n:26)	p
		n(%)	n(%)	
Lokalizasyon	Sol	44 (56,4)	17 (65,4)	0,421
	Sağ	34 (43,6)	9 (34,6)	
Multisentrte	Yok	50 (64,1)	17 (65,4)	0,906
	Var	28 (35,9)	9 (34,6)	
Multifokalite	Yok	48 (61,5)	16 (61,5)	0,595
	Var	30 (38,5)	10 (38,5)	
Aksiller Tutulum	Yok	38 (48,7)	14 (53,8)	0,651
	Var	40 (51,3)	12 (46,2)	

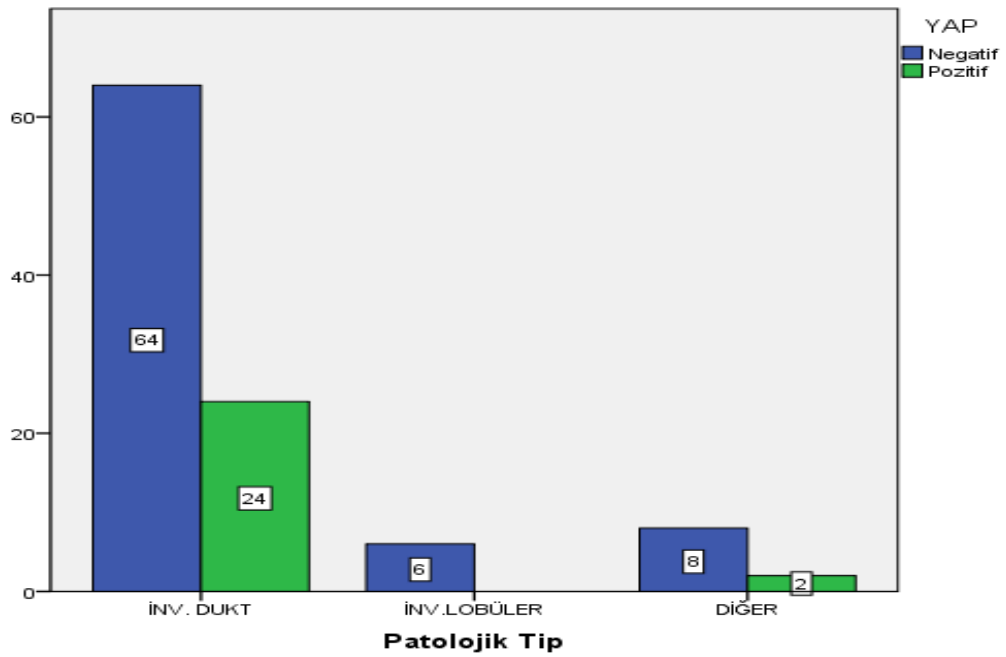
* p<0,05, Ki-kare & Fisher exact testi

Cerrahi teknik açısından bakıldığında 65 hastaya(% 62,5)'ine mastektomi uygulanırken, 39 hastaya(% 37,5)'ine MKC uygulandığı belirlendi (Tablo 11). Çalışmaya dahil edilen 88 hasta(% 84,6)'sında İDK, 6 hasta(% 5,8)'inde İLK, 10 hasta(% 9,6)'sında ise diğer patolojik tip varlığı saptandı (Tablo 11). Cerrahi tip ve patolojik

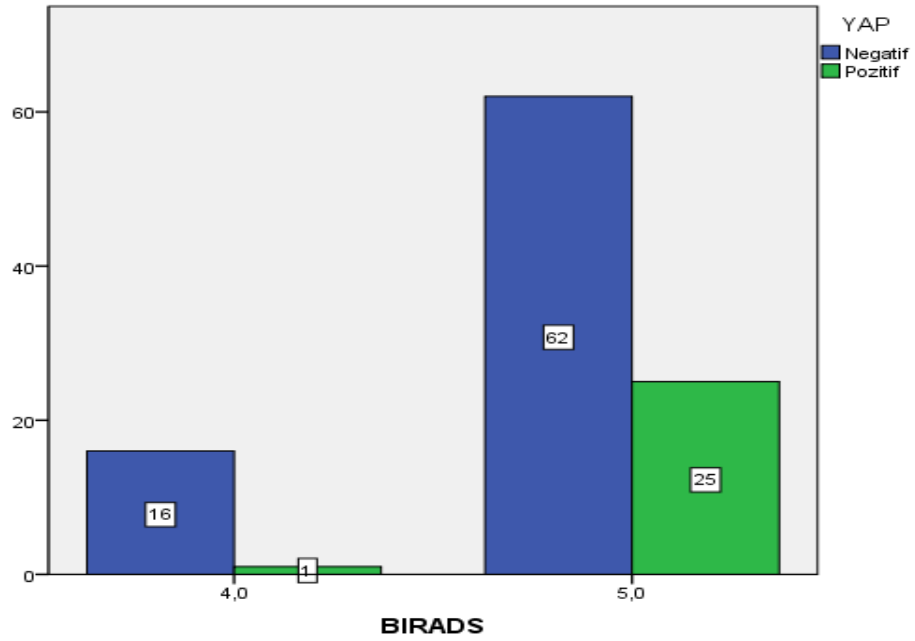
bulgular gruplarda karşılaştırdığında YAP negatif grupta mastektomi yapılma oranı (%65.4 vs %53.8 p=0,352) ve invaziv lobüler karsinom (%7,7 vs %0 p=0,305) daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. YAP pozitif olan hastalarda BİRADS Kategori 5’te görülme sıklığı (%79,5 vs %96,2 p=0,047) istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05) (Şekil 10, 11, 12 ve Tablo 11)’de gösterilmiştir.



Şekil 10. Hastaların YAP gruplarına göre Cerrahi Teknik bulguları



Şekil 11. Hastaların YAP gruplarına göre Patolojik Tip bulguları



Şekil 12. Hastaların YAP gruplarına göre BIRADS Skoru bulguları

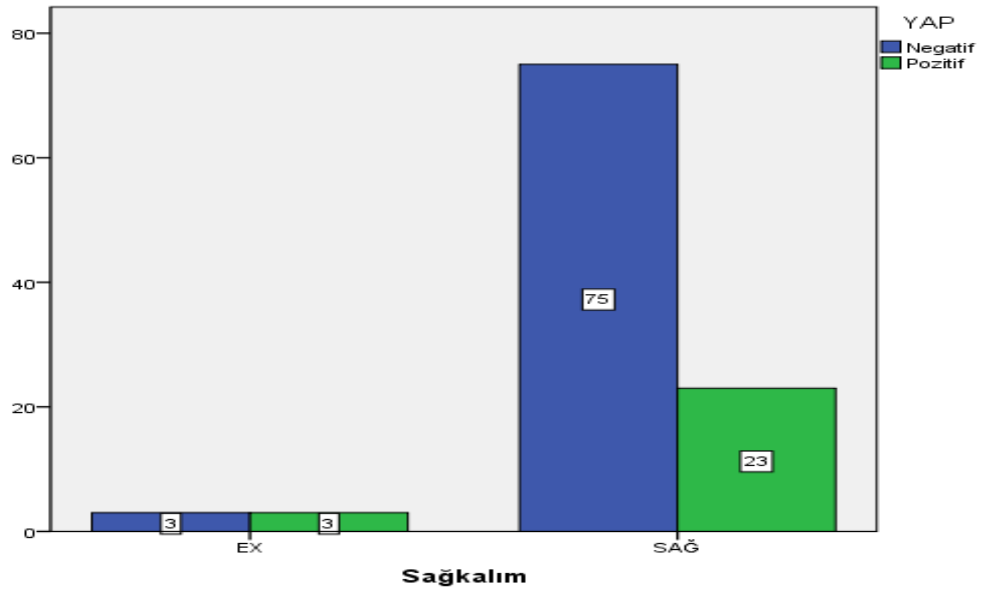
Tablo 11. Cerrahi teknik ve patolojik tip bulgularının YAP ile ilişkisi

		YAP Negatif(n:78)	YAP Pozitif (n: 26)	p
		n(%)	n(%)	
Cerrahi Teknik	MKC	27 (34,6)	12 (46,2)	0,352
	Mastektomi	51 (65,4)	14 (53,8)	
Patolojik Tip	İnv. Duktal	64 (82,1)	24 (92,3)	0,305
	İnv. Lobüler	6 (7,7)	0 (0,0)	
	Diğer	8 (10,3)	2 (7,7)	
BIRADS	4	16 (20,5)	1 (3,8)	0,047
	5	62 (79,5)	25 (96,2)	

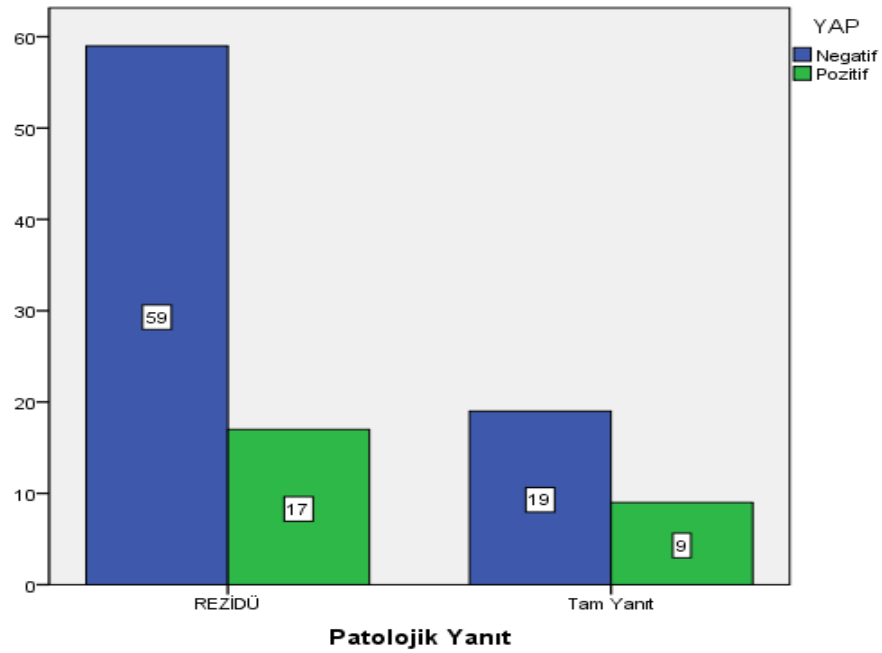
* p<0,05, Ki-kare & Fisher exact testi

Çalışmada yer alan hastaların 98 (% 94,3)'inin sağ olduğu belirlenirken, 6 (%5,7) hastada exitus varlığı saptandı. Patolojik yanıt açısından YAP pozitifliği olan hastalarda tam yanıt oranları, YAP negatifliği olan hastalara göre yüksek olmasına karşın(%34.6

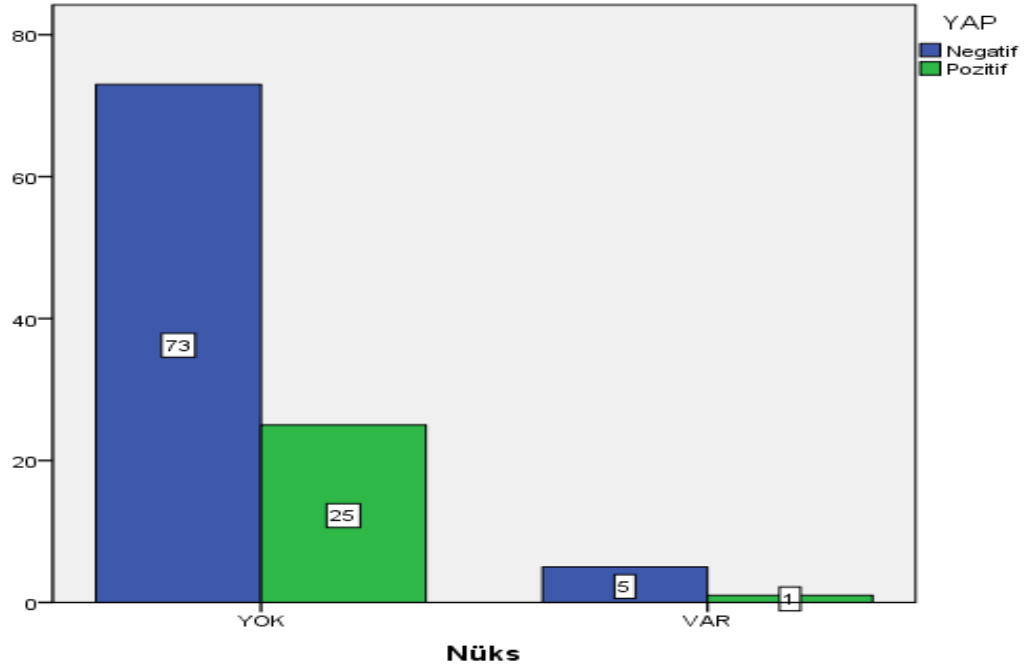
vs %24.4), aralarındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 12). Çalışmada yer alan 6 hastada (% 5,7) nüks bulgusu saptandı. Nüks açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 13, 14, 15 ve Tablo 12)'de gösterilmiştir.



Şekil 13. Hastaların YAP gruplarına göre sağkalım bulguları



Şekil 14. Hastaların YAP gruplarına göre patolojik yanıt bulguları



Şekil 15. Hastaların YAP gruplarına göre nüks bulguları

Tablo 12. Sağkalım, patolojik yanıt, nüks varlığına ilişkin bulguların YAP ile ilişkisi

		YAP Negatif (n: 78) n(%)	YAP Pozitif (n: 26) n(%)	p
Sağkalım	Ex	3 (3,8)	3 (11,5)	0,145
	Sağ	75 (96,2)	23 (88,5)	
Patolojik yanıt	Rezidü	59 (75,6)	17 (65,4)	0,307
	Tam yanıt	19 (24,4)	9 (34,6)	
Nüks varlığı	Yok	73 (93,6)	25 (96,2)	0,627
	Var	5 (6,4)	1 (3,8)	

* p<0,05, Ki-kare & Fisher exact testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı zamanından günümüze kadar takip süresi ortalama 24,73 aydır (medyan: 23,37 , min: 9,65 , maks: 53,55) (Tablo 13)'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların ortalama takip süreleri

	Ort	Ss	Medyan	Min	Maks
Ortalama takip süresi	24,73	10,78	23,37	9,65	53,55

4.2.Hastaların YAP Grupları ile Parametreler Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

Çalışmada yer alan hastaların yaş bulgularının(52,94 yıl vs 50,65 yıl p:0,426), YAP grupları ile aralarındaki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 14)’te gösterilmiştir.

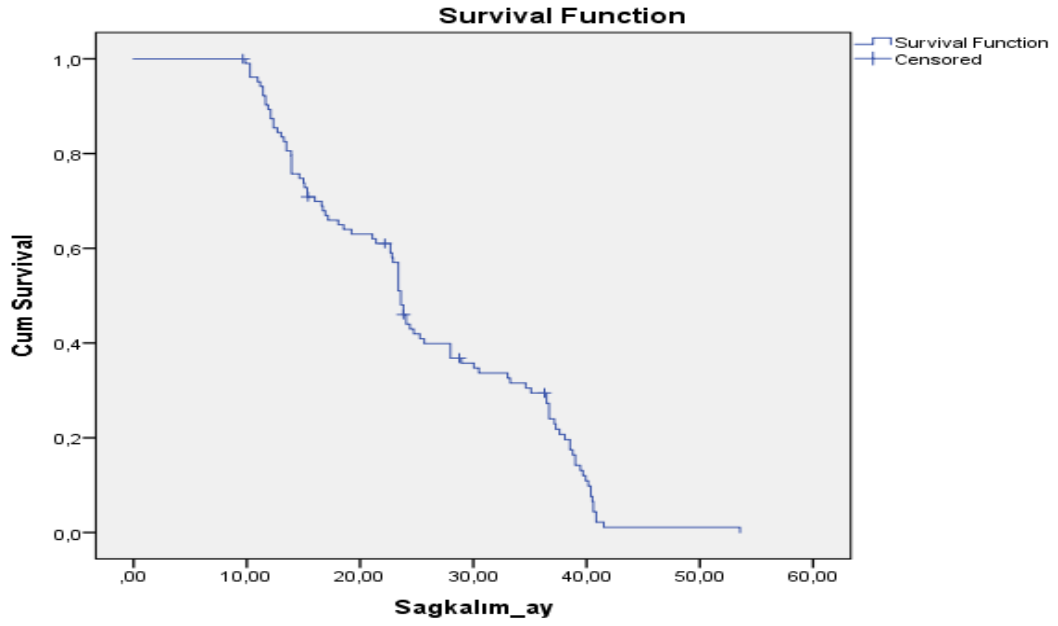
Ortalama takip süresi açısından YAP negatif grupta olan hastaların(25,45 ay vs 22,5 ay p:0,237), YAP pozitif grupta olan hastalara göre daha uzun süredir takip edildikleri gözlenmesine karşın aralarındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 14)’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların yaş ve ortalama takip süreleri ile YAP grupları arasındaki farklılıklar

	YAP Negatif (n: 78)	YAP Pozitif (n: 26)	p
	Ort±ss Medyan(Min-Maks)	Ort±ss Medyan(Min-Maks)	
Yaş (t)	52,94±12,85 50,5 (28-85)	50,65±12,11 51 (25-73)	0,426
Ortalama takip süresi (u)	25,45±10,85 23,83 (9,65-53,55)	22,55±10,46 22,44 (10,28-40,84)	0,237

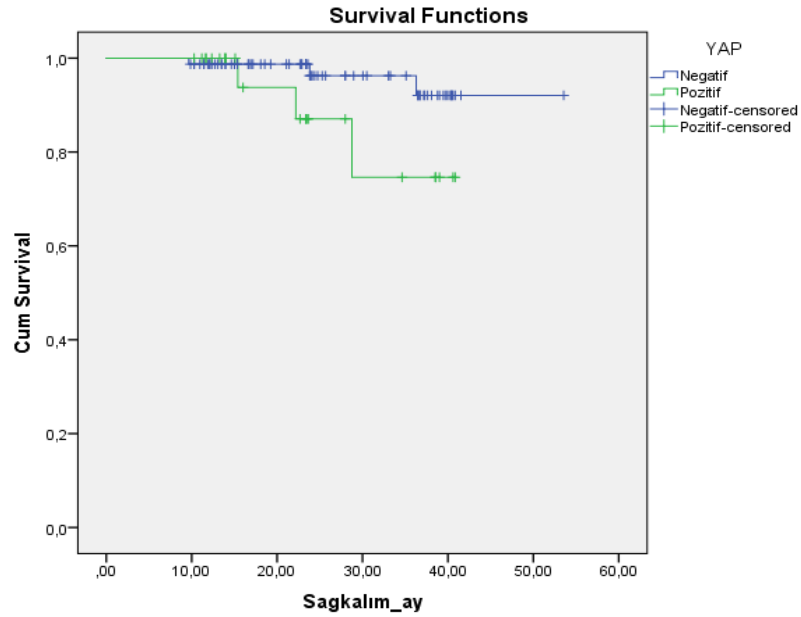
* $p<0,05$, t: Bağımsız student t-testi, u: Mann Whitney u testi, Ki-kare & Fisher exact testi

4.3. Sağkalım Analizine İlişkin Bulgular



Şekil 16. Hastaların ortalama sağkalım eğrileri

Çalışmada yer alan tüm hastaların tahmini ortalama genel sağkalım oranları $50,30 \pm 1,26$ ay olduğu saptanırken, 1 yıllık sağkalımı % 97,7,3 yıllık sağkalım oranı ise % 88,2 olarak hesaplandı (Şekil 16) (Tablo 15)’te gösterilmiştir.



Şekil 17. Hastaların ortalama sağkalım eğrilerinin YAP grupları açısından incelenmesi

Tablo 15. Hastaların sağkalım bulguları

	Ortalama				1.yıllık sağkalım %	3.yıllık sağkalım %
	Tahmini Ort.	Std. Hata	% 95 güven Aralığı			
			Alt Limit	Üst Limit		
Sağkalım*	50,30	1,26	47,82	52,79	97,7	88,2

* Kaplan-Meier analizi

Gruplarda sağkalım karşılaştırıldığına; YAP negatif grubu hastalarında ($51,53 \pm 1,13$ vs $36,50 \pm 2,23$ $p:0,074$) daha yüksek fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. YAP negatifliği olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranları % 96,3, 3 yıllık sağkalım oranları ise %92,1 olarak bulundu. YAP pozitifliği olan hastalarda ise, 1 yıllık sağkalım oranı % 93,8, 3 yıllık sağkalım oranı % 74,6 olarak belirlendi (Şekil 17) (Tablo 16)'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastaların sağkalım bulgularının YAP grupları ile arasındaki farklılıklar

YAP Proteini	Ortalama				1.yıllık sağkalım %	3.yıllık sağkalım %	p
	Tahmini Ort.	Std. Hata	% 95 güven Aralığı				
			Alt Limit	Üst Limit			
Negatif	51,53	1,136	49,304	53,756	96,3	92,1	0,074
Pozitif	36,50	2,232	32,126	40,876	93,8	74,6	

* Kaplan-Meier analizi, ** Log rank testi

Sağkalım etkileyen bağımsız faktörler incelendiğinde; YAP pozitifliğinin sağkalım için bağımsız risk faktörü olmadığı anlaşıldı ($p>0,05$). Buna karşın YAP pozitif olan hastalarda BİRADS($p=0,047$) bulgularının Kategori 5'te görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Ayrıca patolojik tip bulgularında invaziv lobüler karsinom'un sağkalıma etkisi 0,095 kat olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 17)'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Sağkalımı etkileyen faktörlerin incelenmesi (Univariant ve Multivariant)

Ölçümler		Univariate	Multivariate	
		p	HR (95% - CI)	p
Yaş		0,063	0,940 (0,878-1,006)	0,074
Östrojen	Negatif	0,846	1,000	0,846
	Pozitif		1,190 (0,206-6,859)	
Progesteron	Negatif	0,299	1,000	0,313
	Pozitif		0,407 (0,071-2,329)	
Her 2 neu	Negatif	0,916	1,000	0,917
	Pozitif		1,125 (0,124-10,225)	
YAP	Negatif	0,174	1,000	0,165
	Pozitif		0,307 (0,058-1,624)	
Ki 67	Yok	0,181	1,000	0,236
	Var		0,267 (0,030-2,368)	
Lokalizasyon	Yok	0,678	1,000	0,683
	Var		1,439 (0,251-8,231)	
Multisentrite	Yok	0,456	1,000	0,453
	Var		0,531 (0,102-2,776)	
Multifokalite	Yok	0,788	1,000	0,791
	Var		1,267 (0,221-7,255)	
BIRADS	4	0,137	1,000	0,998
	5		0,487 (0,197-0,772)	
Cerrahi Teknik	MKC	0,827	1,000	0,828
	Mastektomi		0,824 (0,144-4,724)	
Patolojik Tip	İnv. Duktal	0,058	1,000	0,065
	İnv.Lobüler		0,095 (0,013-0,684)	0,019
	Diğer		0,176 (0,010-0,534)	0,239
Aksiller Tutulum	Yok	1,000	1,000	1,000
	Var		1,000 (0,192-5,200)	
Nüks Varlığı	Yok	0,323	1,000	0,269
	Var		0,269 (0,026-2,757)	
Patolojik Yanıt	Rezidü	0,541	1,000	0,566
	Tam yanıt		1,901 (0,212-17,028)	

5. TARTIŞMA

NAKT'nin amacı, lokal ileri meme kanserlerinde tümör boyutunda küçülme sağlamak, MKC yapılabilmesine olanak sağlamak, tanı anında mikrometastatik odakların cerrahi süresi ile geçen zamanda ilerlemesinin engellenmesini sağlamaktır. Ancak olguların %20'ye yakını KT'ye yanıt vermeyebilir(89). Bu hastalar etkin olmayan tedavi ile gereksiz yere kemoterapötik toksisitesiye maruz kalır ve erken cerrahi şansını kaybeder. Dolayısıyla tedavi öncesi, tedavinin etkili olacağı tümör özelliklerini belirleyecek yeni metodlara ihtiyaç duyulmaktadır. KT'ye iyi yanıt vermeyen grubu önceden tahmin edebilmek bu hastalara verilebilecek yeni KT rejimleri ya da ilaçları geliştirmek konusunda fayda sağlayacaktır.

Tedaviden bağımsız olarak hastalık relapsı hakkında fikir veren faktörler prognostik faktörler olup bunlar arasında aksiller nod tutulum durumu, tümör çapı, histolojik derece ve yaş en temel faktörleri oluşturmaktadır (90).Meme kanseri tanısı alan kadınların, %70'i 50 yaş üzerindedir. 50 yaş ve üzerinde olan kadınların meme kanseri görülme sıklığı, 50 yaş altında olan kadınlardan 3-4 kat daha fazladır (91). Bazı yayınlarda genç yaşlarda yüksek proliferatif özellik gösteren tümörlerin daha sık olduğu tespit edilmiş ve genç hastalarda neoadjuvant yanıtın daha iyi olduğu belirtilmiştir (92). Yaş ile yanıt ilişkisini gösteremeyen çalışmalar olsada (93), ters ilişkiyi düşündüren bazı yayınlar da mevcuttur. Meme kanserli hastalarda tanı anında yaş ve menapoz durumunun prognoza etkisi konusu tartışmalıdır. Klinik seyrin genç hastalarda daha iyi olduğunu bildiren yayınların yanı sıra (94), daha kötü olduğunu (95, 96) veya herhangi bir ilişki olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (97).

Nixon ve arkadaşları, yaştan ilerlemesiyle grade 3 histoloji, lenfatik invazyon, yaygın intraduktal komponent, nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu gibi kötü prognostik özelliklerin azaldığını bildirdiler (96). Albain ve arkadaşları da, genç yaş grubunda lenf

nodu tutulumu, tümör büyüklüğü, hormon reseptör negatifliği, p-53 anomalileri ve S-faz fraksiyonu gibi parametrelerde artış olduğunu vurguladılar (98). Buna rağmen, Anderson ve arkadaşları, 30 yaş ve altı meme kanserli hastaların GSK'nın daha yaşlı kadın hastalarla benzer olduğunu gösterdiler (97). Henderson ve arkadaşları ise meme kanserinde yaş ve klinik seyrin ilişkili olmadığını bildirdiler (99). Bizim çalışmamızda, 49 (%47) hasta 50 yaş altı, 55 (%53) hasta 50 yaş ve üstü olarak tespit edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamaları 52,37 yıl olduğu saptandı. Çalışmamızda yaş, azalmış sağ kalım için bağımsız bir risk faktörü değildi. Çalışmamıza katılan hastaların yaş dağılımının homojen olması ve hasta sayımızın kısıtlı olması nedeniyle istatistiksel farklılık olmadığını düşünüyoruz.

Shaul ve grubu, YAP'ın post-translasyonel olarak E3 ligaz bağımlı ubiquitilasyona müdahale ederek p73'ün stabilize edilmesine dahil olduğunu (100, 101), tümör baskılayıcı olduğunu ve meme kanserinde meydana gelen protein kaybının sebebi olduğunu göstermiştir. Bu, DNA hasarına da dahil olan ve son zamanlarda memede monoallelik kaybın fonksiyonel protein kaybıyla sonuçlandığı bir tümör baskılayıcı olduğu gösterilen Tip60'a benzediğini ima etmiştir (102).

Kim ve ark. yaptığı bir çalışmada, tümör alanının % 10'undan fazlasında tutulum olup, orta derece (2. derece) veya kuvvetli pozitif (3. derece) kanser hücresi tutulumu olarak pozitif reaktivite belirlemiştir.

Aynı kriterlere dayanarak, Sheen-Chen ve ark. meme kanserlerinin % 62'sinin orta derecede pozitif olduğunu ve sadece % 6'sının güçlü pozitif olduğunu göstermiş (103), başka bir çalışmada Wang ve ark. normal meme dokusuna (duktal ve lobüler) kıyasla YAP'ın meme tümörlerinin % 29'unda güçlü pozitif (aşırı ekspresyon) olduğunu ve % 24,6'sında ekspresyon kaybı olduğunu bulmuştur. Yuan ve ark. ise YAP proteinin meme kanseri dokusunun % 60'ından fazlasında kaybolduğunu göstermiştir (104). Bizim çalışmamızda; 26 (%25) hastada YAP pozitifliği varken, 78 (%75) hastada YAP negatifliği saptandı. YAP negatifliği olan hastaların ortalama sağkalım süreleri $51,53 \pm 1,13$ yıl ile, YAP pozitifliği olan hastaların ortalama sağkalım sürelerinden $36,50 \pm 2,23$ daha yüksek gözlenmesine karşın, aralarındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Her iki grupta mortalite gelişen hasta sayısı az

olması ve takip süresinin kısa olması nedeniyle istatistiksel farklılık oluşmadığını düşünüyoruz.

Meme kanserinin prognozunu belirlemede kullanılan bazı faktörler arasında; tümör çapı, lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı, uzak metastaz, inflamatur karsinom varlığı, histolojik derece, histolojik subtip, ER, PR, CerB-B2, İHK boyanma durumu, neoadjuvant tedavi sonrası yanıt, gen ekspresyon durumu ve DNA profili olarak sayılabilir (105).

Ignatov ve ark., T1a tümörleri için alt tipten bağımsız olarak mortalite riskinde artış olmadığını bulmuştur. Bununla birlikte, TNMK(Triple Negatif Meme Kanseri) ve HER2'yi aşırı eksprese eden alt tipler için tedaviye göre ayarlanmış mortalite riski tümör büyüklüğüne göre değişir. T1a tümörleri için TNMK için mortalite riski artmaz, ancak tedaviye odaklı veya tedavi olmaksızın tüm büyük boyutlu TNMK tümörleri için mortalite riski artar. Genel olarak, HER2(-) aşırı eksprese eden alt tip için de geçerlidir.

Ancak, tümör boyutu küçük ve aksilla tutulumu olmayan tümörlerin tedavisi için aleyhte kanıtlar vardır. KT'nin, yaş, grade ve lenf nodu durumuna göre ayarlandıktan sonra T1a ve T1b luminal B tümörlerde mortalite riski üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir (106).

Uygulanan neoadjuvant tedavi şekli ve süresi ile patolojik tam yanıt ilişkisi çeşitli çalışmalarda farklı yönlerden ortaya konulmuştur. Tedavide antrasiklin ve taksan birlikteliğinin faydasının gösterilmesi, hastalara verilen standart tedavi rejimini belirlemiştir (107). Taksan tedavisinin antrasiklin ardından verilmesi, hastalarda daha iyi sonuç alınması ile sonuçlanmıştır (108). HER2-neu pozitif hastalarda hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi bu hastaların yanıt oranını negatif gruba göre belirgin şekilde arttırmıştır (59, 60, 110). İstatistiksel anlam ortaya konulmasa da, patolojik tam yanıt, HSK ve GSK eğiliminde artış saptanmıştır(111-113).

Ignatov ve ark. yaptıkları çalışmada, çeşitli boyutlardaki tümörler için tümör alt tipinin rolü hakkında ek görüş sağlamışlardır. ER + / PR + / HER2 (-) alt tipine kıyasla herhangi bir boyuttaki nod negatif, ER + / PR + / HER2 (+) alt tipi için mortalite riski artmamıştır. Ek olarak, ER + / PR + / HER2 (+) alt tipinin; 5 ve 10 yıllık GSK, ER + /

PR + / HER2(-) alt tipine çok benzerlik göstermiştir. Bununla birlikte, ER ve PR dikkate alındığında HER pozitifliğinin her zaman zararlı olmadığı, aslında ER ve PR negatifliğinin daha önemli olabileceğini savunmuştur (123, 124). ER + / PR + / HER2(+) alt tipi için mortalite oranlarının, ER + / PR + / HER2 (-) alt tipine benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir.

Diğer taraftan, Gonzalez-Angulo ve ark. HER2(+) T1a ve T1b tümörlerinin HER2(-) tümörlerle karşılaştırıldığında önemli derecede nüks riski olduğunu bulmuşlardır ve ER ve PR durumuna bakılmaksızın küçük HER2 (+) tümörler için bile tedavinin gerekli olduğunu savunmuşlardır (114, 115).

ER ve HER2 durumunun tam yanıtı predikte ettiği bildirilen bir çalışmada Ki-67 değerinin, multivaryan analizde de moleküler tipten bağımsız güçlü bir bağımsız prediktör olduğu tespit edilmiştir. Ki-67 düzeyindeki tedavi sonrası azalma oranı prognoz ile ilişkili bulunmuştur (116). Ki-67 değerinin güvenilir bir prognostik marker olup olamayacağı tartışmalı olsada Ki-67 yüksekliğinin GSK'da belirgin azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur(117).

Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 135 meme kanserli hasta dahil edilmiş, antrasiklin ve taksan içeren neoadjuvant tedavi sonrasında, tanı anındaki biyopsilerde bakılan ER, PR, HER 2, ki-67 ve p 53 protein ekspresyonu ile klinik ve patolojik yanıt arasındaki bağlantı araştırılmıştır. %33 hastada klinik tam yanıt ve %17 hastada patolojik tam yanıt elde edilmiş ve ER, PR negatifliğinin patolojik tam yanıt için prediktif olduğu, HER 2 overekspresyonunun hem patolojik tam yanıt ve hem de klinik tam yanıt açısından prediktif değerinin olduğu bulunmuştur (118).

Minckwitz ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya, 248 evre I ve II meme kanserli hastayı dahil etmiş, hastalara dosetaksel ve doksorubisinden oluşan doz yoğun tedavi vermiş, hastaların bazı klinik özellikleri ve tümörlere ait biyolojik özelliklerin patolojik tam cevap gelişimindeki prediktif değerini araştırmışlardır. Çalışmada %9,7 oranında patolojik tam yanıt elde edilmiş ve sonuçta yalnızca hormon reseptör durumunun ve klinik nodal statüsün patolojik tam cevap elde edilmesinde prediktif öneme sahip olduğu gösterilmiştir (119).

Wang S ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, ER ve PR ekspresyonunda, NAKT sonrasında artma şeklinde bir değişim olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, NAKT alan meme kanserli hastalarda, tedavi öncesi ve sonrasında hem ER, hem de PR reseptör düzeylerinde anlamlı değişiklik olduğunu, ancak bu değişikliğin hastaların hormon pozitif veya negatif olma durumlarına yansımadığını rapor etmişlerdir(120). Bizim çalışmamızda; YAP negatif olan hastalarda ER ($p=0,265$), PR ($p=0,650$), Cerb B2(Her2 neu) pozitifliği ($p=0,776$) ve Ki-67 ($p=0,495$) oranları, YAP pozitif olan hastalara göre yüksek olduğu gözlenmesine karşın aralarındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı($p>0,05$). YAP pozitif boyanan tümörlerde diğer hormon reseptörlerinin daha az pozitif olduğu ve buradan yola çıkarak YAP pozitif hastalarda tümörlerin daha kötü differansiye olduğu düşünülebilir.

Ki-67 hücrelerin bölünme evrelerinde saptanan bir nükleer antijen olup normal sağlıklı meme dokusunda da %3'e kadar Ki-67 ekspresyonu tespit edilmektedir (121). G0 evresinde saptanmazken, hızlı bölünen tümörlerde daha yüksek oranda saptanmaktadır (122). Dolayısıyla, Ki-67 değeri yüksek olan tümörler özellikle antrasiklinler gibi S fazına etkin tedavilere daha iyi yanıt vermektedir(123).

Fasching ve ark. farklı moleküler alt tiplerde Ki67 değerlerine bakıldığında, TNMK veya hormon reseptörü pozitif olan HER2 negatif meme kanserli hastaların, daha iyi bir prognoza sahip olduğunu tespit etmiş, Daidone ve ark. ise proliferatif indeksi yüksek meme tümörlerinin endokrin tedavisine veya KT'ye rağmen daha kötü prognoza sahip olduğunu tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda; Ki-67 kesim değeri %20 olarak kabul edilmiş olup, 43 hasta kesim değerinin altında, 61 hasta ise kesim değerinin üstünde tespit edildi. Yapılan değerlendirme sonucunda istatistiki açıdan anlamlı olmadığı ve sağkalımı etkileyen bir faktör olmadığı saptandı.

Meme kanserinin sol memede sağa oranla fazla görüldüğü bilinmektedir. Primer tümörün lokalizasyonu ile lokal nüks arasında fark olmadığı birçok çalışmada gösterilirken; medial yerleşimli tümörlerde sistemik metastazın ve meme kanserine bağlı ölümlerin 2 kat arttığı gösterilmiştir (124-126). Bizim çalışmamızda tümörün; 61 hastada(%58,6) sol memede ve 43 hastada(%41,4) sağ memede lokalize olmasına rağmen, hastaların lokalizasyon ($p=0,421$) ve YAP negatif/pozitifliği bulguları lokalizasyon arasında bir ilişki yoktu.

Multifokal ve multisentrik meme kanseri, bu patolojilerin tedavisinde yer alan tüm doktorlar için halen tartışmalı ve zorlayıcı bir konuyu oluşturmaktadır. Multifokal ve multisentrik meme kanserlerinin, daha sık lenf nodu metastazı gibi daha düşük prognostik faktörlerle ilişkili olduğunu belirten birkaç rapor vardır. Wolters ve ark. yaptıkları bir çalışmada multifokal ve multisentrik meme kanserlerinde, tek odaklı karsinomlara kıyasla anlamlı derecede düşük sağkalım parametreleri göstermiştir (127). Bizim çalışmamızda; 37(%35,5) hastada multisentrite, 40 (%38,4) hastada multifokalite olduğu tespit edildi. Bu değerler incelendiğinde; hastaların lokalizasyon ($p=0,421$), multisentrite ($p=0,906$), multifokalite ($p=0,595$) oranları ve YAP negatif/pozitifliği bulguları ile aralarındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Tümörün davranış ve oluşum paterninin YAP boyama sonucundan etkilenmediğini düşünebiliriz.

Zhang ve ark. mamografik lenfografinin pozitif prediktivitesini araştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada, MMG’de BIRADS kategori 4 veya 5 lezyonu olan hastalarda aksiller lenfatik kanalda yetersiz gelişim, dolum defekti ve dilatasyon bulgularını araştırmış ve bunların meme kanseri ile ilişkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada lenfatik kanal dolum defekti kontrast enjeksiyonu sonrasında kanalda devamlılık kaybı olarak belirtilmiş olup kısmi defekt mi yoksa tam obstrüksiyon mu 36 izlendiği ile ilgili detay verilmemiştir. Çalışma sonucunda BIRADS kategori 4 olan hastalarda lenfatik kanal defekti ile malignite varlığı arasında %89 pozitif prediktivite ile anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir ($p=0,02$). Ancak BIRADS kategori 5 olan hastalarda %100 Pozitif Prediktivite Değeri’ne rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p=1,00$) (128). Bizim çalışmamızda; YAP pozitif grupta kategori 4’te 1(%3,8) hasta, Kategori 5’te 25 (%96,2) hasta olduğu tespit edilmiş olup BİRADS ($p=0,047$) bulgularının Kategori 5’te görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). YAP pozitif boyaması olan hastaların, preoperatif radyolojik bulgularının, tümör şüphesinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Halsted’in radikal mastektomisine bağlı yüksek morbidite, cerrahları öncelikle MRM yaparak pektoral kasları korumaya yönlendirmiştir. Fisher’in 1970’li yıllarda yapılan çalışmalar sonucu geliştirdiği “meme kanseri sistemik bir hastalıktır” hipotezi, meme kanseri tedavisinde cerrahın memeyi korumaya yönelmesini sağlamıştır (129). Yapılan

NSABP-B06 ve Milan çalışmalarında MKC'nin mastektomiye benzer sağkalım oranları sağladığı, kabul edilebilir lokal nüks oranı, kozmetik sonuç ve fonksiyonel sonuç verdiği gösterilmiştir (130). Bizim çalışmamızda; 65 hastaya(% 62,5)'ine mastektomi uygulanırken, 39 hastaya(% 37,5)'ine MKC uygulandığı tespit edildi. Cerrahi teknik ($p=0,352$) ve YAP negatif/pozitifliği bulguları ile aralarındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$). Bu sonuçlar, hastalara cerrahi yönetim planlanırken tümörün yerleşim özellikleri, çapı ve hastanın tercihinin ön planda olduğu ve YAP proteinin etkili olmadığını düşündürmektedir.

Hastaların histolojik ve moleküler özellikleri ile patolojik tam yanıt arasındaki ilişki birçok yayında incelenmiş ve invaziv lobüler karsinomun, diğer histolojik tiplere göre NAKT yanıtının daha kötü olduğu tespit edilmiştir. Ancak kötü tedavi yanıtına rağmen hastalarda duktal karsinoma göre daha uzun sağkalım süresi görülmektedir. Bu nedenle bu hasta grubuna ayrı bir parantez açılmalı ve patolojik tam yanıt, prognostik faktör olarak değerlendirilmemelidir (131). Pür invaziv duktal kanserlere göre intraduktal komponenti belirgin İDK'lar daha iyi prognoza sahiptir ve daha az nodal metastaz gösterir, ancak bu grup tümörlerde %25'e kadar varan oranlarda lokal nüksler bildirilmiştir. Cerrahi sınırlar negatif ise daha az lokal nüks görülür (132). Bizim çalışmamıza dahil edilen; 88 hasta(% 84,6)'sında İDK, 6 hasta(% 5,8)'inde İLK, 10 hasta(% 9,6)'sında ise diğer patolojik tip varlığı saptandı. Hastaların patolojik tip ($p=0,305$) ve YAP negatif/pozitifliği bulguları ile aralarındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$). Bu sonuçlar, YAP proteini boyanmasının, tümörün histolojik tipiyle doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir.

Tümör boyutu, hastalarda tedavi yanıtını etkileyebilecek etmenlerden biridir. Bazı çalışmalarda primer tümör boyutu ve aksiller tutulumun tedavi yanıtı ile ters orantılı olduğu gözlenmiştir(133, 134). Başka bir çalışmada da klinik evre 2A olan ve nod tutulumu olmayan hastalarda patolojik tam yanıt oranı daha yüksek saptanmıştır (135).Tedavi sonrası aksiller tutulum saptanması HSK oranını düşürmektedir. Bu sonucun tümörün Ki-67 indeksindeki artış nedeniyle yüksek nod pozitifliği görülmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (136).

Verheuel ve ark.'na ait çalışmada 1281 invaziv meme kanserli hastaya yapılan aksiller sonografi ile kortikal kalınlaşma, yağlı hilus kaybı ve boyut kriterleri göz önüne

alınarak şüpheli morfolojideki lenf nodları belirlenmiştir. Bu lenf nodlarına US eşliğinde biyopsi yapılmış, biyopsi sonucu negatif veya yetersiz olarak gelen hastalara ise sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmıştır. Histopatolojik olarak metastatik olduğu gösterilen toplam 302 lenf nodundan 139 tanesinde (%46) US eşliğinde biyopsi ile aksiller tutulum gösterilmiş olup bunların 34'ünde (%24.5) lenfovasküler invazyon, 126'sında (%90.5) makrometastaz saptanmıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisi ile tutulumun gösterildiği 163 hastanın (%54) ise 27'sinde (%16.6) lenfovasküler invazyon, 109'unda (%66.9) lenf nodunda makrometastaz izlenmiştir.

Sonuçta US eşliğinde yapılan biyopsi ile aksiller metastazı gösterilen hastalarda, sentinel biyopsi ile tutulumun kanıtlandığı hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda lenfovasküler invazyon ($p=0.035$) ve lenf nodu makrometastazı($p<0,001$) izlenmiştir(137). Dolayısıyla bu hasta grubundaki aksiller lenf nodlarında, US eşliğinde biyopsi ile kanıtlanabilecek düzeyde intranodal metastatik yayılım olduğundan, diğer bir deyişle artmış aksiller tümör yükünden bahsedilebilir. Ayrıca kötü prognoz göstergelerinden olan bu durumun, bir diğer kötü prognostik faktör olan lenfovasküler invazyon ile birlikteliğinin tesadüf olmadığı söylenebilir. Bizim çalışmamızda; 52 (%50) hastada tedavi öncesi aksiller tutulum mevcut olup, aksiller tutulum ($p=0,651$) oranları ve YAP negatif/pozitifliği bulguları ile aralarındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bu sonuç, YAP boyama sonucunun, agresif tümör davranışı ile ilişkili olmadığı düşündürmektedir.

Literatürde MKC sonrası lokal nüks oranları %6-16 arasında bildirilmektedir (138).Komoike ve ark. yaptıkları bir çalışmada; 10 yıllık İpsilateral Meme Kanseri Rekürrens(İBTR) oranını, RT alanlarda %8,5 RT almayanlarda ise %17.2 olarak saptamışlardır (139). Jobsen ve ark. 40 yaşını kesme değeri olarak almış, patolojik T1 tümörleri ve negatif lenf nodu olup MKC ile tedavi edilen hastalar için İBTR'nin tek anlamlı prediktörü olduğunu bildirmiştir (140).Fourquet ve ark. hastaları 4 yaş grubuna ayırmış (32 yaş altı, 32–45 yaş, 46-55 yaş, 55 yaş üstü)ve sonuçta, yaş sınırına bakılmaksızın IBTR'nin risk faktörü olduğu ve hasta ne kadar genç olursa, IBTR riskinin o kadar yüksek olduğu kanısına varmıştır (141). Bizim çalışmamızda; 104 hastadan 6'sında, literatüre benzer şekilde, %5,7 oranında nüks saptandı. Nüks açısından ($p=0,627$) YAP negatif grupta(5 hasta) nüks varlığı yüksek olmasına karşın,

aralarındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).YAP negatif hastalarda lokal nüks oranı fazla gibi görülsede kısıtlı hasta sayısı ile bu sonuca ulaşmak doğru olmayacaktır.

Antrasiklin içeren rejimlere taksan eklenmesiyle meme kanserinin neoadjuvant tedavisinde belirgin ilerleme kaydedilmiştir (77). Yine de neoadjuvant tedavi ile tam yanıt oranları %20-30 arasında kalmaktadır (133). Sanchez-Munoz ve ark. yaptıkları çalışmada, NAKT sonrası patolojik tam yanıt alınan hastalarda, yanıt alınamayanlara göre sağkalım belirgin olarak arttığını tespit etmişlerdir (142, 143). 1500 kadar hastanın değerlendirildiği NASBP-18 çalışmasında 9 yıllık takip sonrası klinik ve patolojik tam yanıt alınan hastaların hem HSK süreleri hem de GSK süreleri, yanıt alınamayanlara göre belirgin olarak uzun saptanmıştır. Patolojik tam yanıt tanımlaması yayınlara göre değişiklik göstermektedir. Literatürdeki bazı çalışmalarda meme dokusunda tümör hücresi gözlenmemesi tam yanıt olarak tanımlanırken (144, 145), diğer bazı çalışmalarda hem meme hem de aksiller lenf nodlarında tümör gözlenmemesi tam yanıt olarak tanımlanmıştır (108).

Burcombe RJ ve arkadaşları çalışmalarında 118 lokal ileri meme kanserli hastaya antrasiklin içeren farklı neoadjuvant tedavi rejimleri vermişler ve klinik tam yanıtı %78 ve patolojik tam yanıtı ise %38 oranlarında bulmuşlardır (146). Bu çalışmaların bazılarının ve daha sonraki yıllardan günümüze kadar yapılmış neoadjuvant çalışmaların dahil edildiği ve 5292 hastanın değerlendirildiği Mieog ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde, neoadjuvant tedaviler için patolojik tam yanıt oranlarının %4 ile %29,2 arasında değiştiği görülmüştür (147).Bizim çalışmamızda; hem meme hem de aksiller lenf nodlarında tümör gözlenmemesi tam yanıt olarak kabul edilmiş olup, 28 olguda (%26,9) patolojik tam yanıt saptanmıştır. Bu diğer yayınlarda saptanan oranlara benzerdir (86, 87). Çalışmamızda patolojik tam yanıt elde edilen olguların HSK ve GSK süreleri, tam yanıt elde edilmeyenlerle kıyaslandığında daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum takip süremizin yetersiz olmasından ve çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Meme kanseri tanısı almış hastaların sağkalım oranları, SEER programı verilerine dayanarak değerlendirildiğinde; Evre I hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %94, Evre IIa hastaalarda %85 ve Evre IIb hastalarda %70 bulunurken, Evre IIIa hastalarda 5 yıllık

sağkalım oranı %52, Evre IIIb hastalarda %48 ve Evre IV hastalarda %18 olarak hesaplanmıştır (148). Bu çalışmaya dahil edilen hastaların tanı zamanından günümüze kadar ortalama 24,73 aydır takip edildiği belirlendi. Hastaların tahmini ortalama genel sağkalım oranları $50,30 \pm 1,26$ ay olduğu saptanırken, 1 yıllık sağkalımı % 97,7, 3 yıllık sağkalım oranı ise % 88,2 olarak hesaplandı.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Bu çalışma sonucunda; hastaların yaşı, azalmış sağ kalım için bağımsız bir risk faktörü değildi.
- YAP negatifliği olan hastaların ortalama sağkalım süreleri, YAP pozitifliği olan hastaların ortalama sağkalım sürelerinden daha yüksek gözlenmesine karşın, aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
- Bizim çalışmamızda YAP negatif olan hastalarda ER, PR, Cerb B2(Her2 neu) pozitifliği ve Ki-67 oranları, YAP pozitif olan hastalara göre yüksek olduğu gözlenmesine karşın aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Ayrıca Ki-67 değerinin sağkalımı etkileyen bir faktör olmadığı saptandı.
- Tümörün sol memede daha fazla lokalize olmasına rağmen, hastaların lokalizasyon ve YAP negatif/pozitifliği bulguları ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
- Hastaların multisentrite ve multifokalite oranları ile YAP negatif/pozitifliği bulguları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
- YAP pozitif grupta BİRADS Skoru bulgularının Kategori 5'te görülme sıklığı yüksek saptanmış olup aralarındaki ilişki anlamlı bulundu.
- Uygulanan cerrahi teknik ve YAP negatif/pozitifliği bulguları ile aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
- Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunda İDK saptanmasına rağmen patolojik tip ile YAP negatif/pozitifliği bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Buna karşın patolojik tip bulgularında, İLK'un sağkalıma etkisinin 0,095 kat olduğu tespit edildi.

-Aksiller tutulum oranları ile YAP negatif/pozitifliği bulguları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

-Nüks açısından YAP negatif grupta nüks varlığı yüksek olmasına karşın, aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

-Çalışmamızda patolojik tam yanıt elde edilen olguların HSK ve GSK süreleri, tam yanıt elde edilmeyenlerle kıyaslandığında daha uzundu ancak aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu durum takip süremizin yetersiz olmasından ve çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklanabilir.

Sonuçta; Meme kanseri tanısı alıp patoloji örneklerinde ER, PR, Cerb B2 ve Ki-67 boyamaları rutin olarak yapılan hastaların ilaveten YAP ile boyanmaları sonucunda, sağkalım hakkında pozitif katkı sağlayacak bir sonuca ulaşamamıştır. Ancak bu konuda derinlemesine yapılacak olan prospektif ve daha uzun süreli çalışmaların konunun aydınlanması açısından gerekli olduğu ve literatüre önemli katkılar sağlayacağı kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

1. <http://globocan.iarc.fr>. International Agency for Research on Cancer. 2018 (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>).
2. White, J., et al., Male breast carcinoma: increased awareness needed. Breast Cancer Res, 2011. 13(5): p. 219.
3. Moore, Anatomy. Fifth Edition ed. 2010;105-109.
4. Donegan W.Common Benign Conditions of theBreast In: Donegan WL, Spratt JS eds. Cancer of theBreast WB aundersCompany 1995;88-9
5. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic processes. Annal of Internal Medicine 1942;16:38-45.
6. Sarhadi NS, Shaw-Dunn J, Soutar DS. Nerve supply of the breast with special refrence to the nipple and areola: SirAstley Cooper revisited. ClinAnat 1997;10:283-8.
7. McGraw Hill, Harrison's Principles of InternalMedicine (2015) Vol. 2., p: 524-526 Lippman M, Breast Cancer.
8. Kirby IB,Coppeland EM. Breast, Principles of surgery, vol 1.Ed. Seymour IS,Shires GT, Spencer FC, Husser WC, McGrawHill, New York 1994.
9. Spratt JS, Spratt SW. Medicaland legal implications of screening and follow-up procuders for breast cancer. Cancer1990;66:1351-62.
10. William F. Ganong, Tıbbi fizyoloji, Barış Kitabevi/ Appleton and Lange, s.556,1996.
11. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. The oncologist 2006;11:435-49.
12. Marchant DJ. Benign breast disease. Obstetrics and gynecology clinics of North America 2002;29:1-20.
13. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. CANCER-PHILADELPHIA- 1993;71:1258-.
14. Smith Robin L, Pruthi Sandhya Fitzpatrick, Lorraine A. Evulation and management of breast pain. Mayo Clinic Proceedings 2004;79: 353-372.
15. Berg WA, CampassiCI, loffe OB. Cysticlesions of the breast: sonographic-pathologic correlations 1.Radiology 2003;227:183-91.

16. Doshi DJ, March DE, Crisi GM, Coughlin BF. Complex Cystic Breast Masses:Diagnosis Approach and Imaging-Pathologic Correlation 1. Radiographics 2007;27:S53-S64.
17. Tvaif-Motamen H, Ader DN, Browne MW, Shriver CD. Clinicalevaluation of mastalgia. Archieves of Surgery 1998;133:211-4.
18. El-Wakeel H, Umpleby H. Systematic review of fibroadenoma as a risk factor forbreast cancer. The Breast 2003;12:302-7.
19. Hughes L,Mansel R, Webster Dt. Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomeclature of benign breast disorders. The Lancet 1987;330:1316-9.
20. Pick P,Iossifides I. Occurence of breast carcinoma within a fibroadenoma. A review. Archieve of pathology & laboratory medicine 1984;108:590-4.
21. Diaz NM, Palmer JO, Mcdivitt RW. Carcinoma Arising Within Fibroadenomas of the Breast A Clinicopathologic Study of 105 Patients. American journal of clinical pathology 1991;95:614-22.
22. Carter BA, Page DL, Schuyler P, et al. Noelevation long-term breast carcinoma risk for women with fibroadenomas that contain atypical hyperplasia. Cancer 2001;92:30-6.
23. Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. Journal of general internal medicine 1998;13:640-5.
24. Sklair-Levy M,Sella T, Alweiss T, et al. Incidence and management of complex fibroadenomas. American Journal of Roentgenology 2008;190:214-8.
25. Littrup PJ, Freeman-Gibb L, Andea A, et al. Cryotherapy for Breast Fibroadenomas 1. Radiology 2005;234:63-72.
26. Gordon PB, Gagnon FA, Lnazkowsky L, Solid Breast Masses Diagnosed as Fibroadenomas at Fine Needle aspiration Biopsy: Acceptable Rates of Growth at Long-term Follow –up 1. Radiology 2003;229:233-8.
27. Rodriguez, L. F., Shuster, B. A., & Milliken, R. G. (1997).Giant lipoma of the breas.*British journal of plastic surgery*, 50(4), 263-265.
28. Hughes E, Mansel R, Webster D. Benign Disorders and Diseases of the Breast D Concepts and Clinical Management. British Journal of Surgery 2000;87:1437.

29. Donegan WL. Common benign conditions of the breast. *Cancer of the Breast*, Fifth Edition. St. Louis, MO: Saunders 2002;67-110.
30. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:893-907.
31. Mulligan AM, O'Malley FP. Papillary lesions of the breast: a review. *Advances in anatomic pathology* 2007;14:108-19.
32. Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SE, et al. Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *Journal of the American College of Surgeons* 2003;196:354-64.
33. Hussain AN, Policarpio C, Vincent MT. Evaluating nipple discharge. *Obstetrical & gynecological survey* 2006;61:278-83.
34. Herbert M, Sandbank J, Liokumovich P, et al. Breast hamartomas: clinicopathological and immunohistochemical studies of 24 cases. *Histopathology* 2002;41:30-4.
35. Pui MH, Movson IJ. Fatty tissue breast lesions. *Clinical imaging* 2003;27:150-5.
36. Paraskevopoulos J, Hosking S, Stephenson T. Breast within a breast: a review of breast hamartomas. *The British journal of clinical practice* 1990;44:30.
37. 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. 2001 Oct 27;358(9291):1389-99.
38. Li, G., Zhang, Z., Zhang, J., Jin, T., Liang, H., Gong, L., ...& Gao, G. (2014). Occipital anaplastic oligodendroglioma with multiple organ metastases after a short clinical course: a case report and literature review. *Diagnostic pathology*, 9(1), 17.
39. Baskan S, Meme Kanserinde Tarama ve Tanı (2010), İstanbul Meme Kanseri Konsensus Konferansı, 2010.
40. <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-kanseri/bi-rads-siniflamasi/>
41. İlvan, Ş. (2006). Meme karsinomu patolojisi. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi*, 54, 65-71.
42. Li, C.I., et al., Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA*, 2003. 289(11): p. 1421-4.

43. Orvieto, E., 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(7): p. 1511-20.
44. Li, C.I., D.J. Uribe, and J.R. Daling, Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*, 2005. 93(9): p. 1046-52.
45. Armes, J.E. and D.J. Venter, The pathology of inherited breast cancer. *Pathology*, 2002. 34(4): p. 309-14.
46. Pezzi, C.M., et al., Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*, 2007. 14(1): p. 166-73.
47. Gradishar, W. J., Anderson, B. O., Balassanian, R., Blair, S. L., Burstein, H. J., Cyr, A., ... & Goetz, M. (2016). Invasive breast cancer version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 14(3), 324-354.
48. Patani, N., et al., Ductal carcinoma in-situ: an update for clinical practice. *Surg Oncol*, 2011. 20(1): p. e23-31.
49. Bellamy, C.O., et al., Noninvasive ductal carcinoma of the breast: the relevance of histologic categorization. *Hum Pathol*, 1993. 24(1): p. 16-23.
50. Eliyatkin, N., Meme Karsinomunda Moleküler Sınıflama: Gelenekselden Yeni Döneme Yolculuk. *J Breast Health*, 2015. 11: p. 59-661.
51. Perou, C.M., et al., Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000. 406(6797): p. 747-52.
52. Esposito, A., C. Criscitiello, and G. Curigliano, Highlights from the 14(th) St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecancermedicalscience*, 2015. 9: p. 518.
53. Turkoz FP, S.M., Petekkaya I, Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast*, 2013. 22(3): p. 344-350.
54. Park, S., et al., Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast*, 2012. 21(1): p. 50-7.

55. Edge, S.B. and C.C. Compton, The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(6): p. 1471-4.
56. De Lena, M., et al., *Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1978. 1(1): p. 53-9.
57. Mamounas, E.P., et al., *Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(16): p. 3686-96.
58. Valero, V.V., A.U. Buzdar, and G.N. Hortobagyi, Locally Advanced Breast Cancer. *Oncologist*, 1996. 1(1 & 2): p. 8-17.
59. Gianni, L., et al., Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012. 13(1): p. 25-32.
60. Schneeweiss, A., et al., Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*, 2013. 24(9): p. 2278-84.
61. Wallgren, A., et al., The value of preoperative radiotherapy in operable mammary carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1980. 6(3): p. 287-90.
62. Sheldon, T., Hayes, D. F., Cady, B., Parker, L., Osteen, R., Silver, B., ...& Harris, J. R. (1987). Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer*, 60(6), 1219-1225.
63. Preece, P.E., et al., Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982. 284(6319): p. 869-70.
64. Smith, I.E., et al., Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*, 2005. 23(22): p. 5108-16.

65. Cataliotti, L. , Shinzaburo Noguchi, Jose Bines, Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer*, 2006. **106**(10): p. 2095-2103.
66. Ellis, M.J. and C. Ma, Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat*, 2007. 105 Suppl 1: p. 33-43.
67. Barroso-Sousa, R., et al., Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: current role and future perspectives. *Ecancermedicalscience*, 2016. **10**: p. 609.
68. Solin LJ, Haris ER, Weinstein SP, DeMichele A, Tchou J. Local Recurrence after breast conservation treatment or mastectomy In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *The disease of breast*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p.840-55.
69. Recurrent Breast Cancer: Treatment Strategies for Maintaining and Prolonging Good Quality of Life. Gerber B, Freund M, Reimer T. s.l. : Dtsch Arztebl Int, 2010, Vols. 107(6): 85-91.
70. Conservation approaches for the management of stage I-II carcinoma of the breast. Milan Cancer Institute Trials. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. s.l. : World J Surg, 1994, Vols. 18:70-5.
71. Surgical margins in breast conservation therapy: how much should we excise? Law TT, Kwong A. s.l. : South Med J, 2009 Dec, Vols. 102(12):1234-7.
72. Lyman, G. H., Temin, S., Edge, S. B., Newman, L. A., Turner, R. R., Weaver, D. L., ... & Hayman, J. (2014). Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 32(13), 1365-1383.
73. Ogston, K.N., et al., A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*, 2003. **12**(5): p. 320-7.
74. Sataloff, D.M., et al., Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg*, 1995. **180**(3): p. 297-306.
75. Pinder, S.E., et al., Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*, 2007. **50**(4): p. 409-17.

76. Ogston, K.N., et al., A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*, 2003. **12**(5): p. 320-7.
77. Estevez, L.G. and W.J. Gradishar, Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2004. **10**(10): p. 3249-61.
78. Smith, I.C. and I.D. Miller, Issues involved in research into the neoadjuvant treatment of breast cancer. *Anticancer Drugs*, 2001. **12 Suppl 1**: p. S25-9.
79. Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J. H., Sledge, G., Geyer Jr, C. E., ... & Winer, E. P. (2014). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of clinical oncology*, 32(33), 3744.
80. Sudol M. Yes-associated protein (YAP65) is a proline-rich phosphoprotein that binds to the SH3 domain of the Yes proto-oncogene product. *Oncogene*. 1994;9:2145–2152.
81. Vassilev A, Kaneko KJ, Shu H, Zhao Y, DePamphilis ML. TEAD/TEF transcription factors utilize the activation domain of YAP65, a Src/Yes-associated protein localized in the cytoplasm. *Genes Dev*. 2001;15:1229–1241.
82. Komuro A, Nagai M, Navin NE, Sudol M. WW domain-containing protein YAP associates with ErbB-4 and acts as a co-transcriptional activator for the carboxylterminal fragment of ErbB-4 that translocates to the nucleus. *J Biol Chem*. 2003;278:33334–33341.
83. Overholtzer M, Zhang J, Smolen GA, et al. Transforming properties of YAP, a candidate oncogene on the chromosome 11q22 amplicon. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:12405–12410.
84. Zender L, Spector MS, Xue W, Flemming P, Cordon-Cardo C, Silke J, et al. Identification and validation of oncogenes in liver cancer using an integrative oncogenomic approach. *Cell* 2006;125:1253–67.
85. Pan D. The Hippo signaling pathway in development and cancer. *Developmental Cell* 2010;19:491–505.
86. Dong J, Feldmann G, Huang J, et al. Elucidation of a universal size-control mechanism in *Drosophila* and mammals. *Cell*. 2007;130:1120–1133.

87. Zhao B, Wei X, Li W, et al. Inactivation of YAP oncoprotein by the Hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control. *Genes Dev.* 2007;21:2747–2761.
88. Steinhardt AA, Gayyed MF, Klein AP, et al. Expression of Yes-associated protein in common solid tumors. *Hum Pathol.* 2008; 39 (11): 1582-9.
89. Tewari, M., A. Krishnamurthy, and H.S. Shukla, Predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Surg Oncol*, 2008. 17(4): p. 301-11.
90. Smith I. Adjuvant treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16: 82-87.
91. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivor. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E et al. s.l. : *Breast Cancer Res* 11:R31, 2009.
92. Fasching, P.A., et al., Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*, 2011. 11: p. 486.
93. Jeong, J.H., et al., Predictive factors of pathologic complete response and clinical tumor progression after preoperative chemotherapy in patients with stage II and III breast cancer. *Invest New Drugs*, 2012. 30(1): p. 408-16.
94. Rutqvist LE, Wallgren A. The influence of age on outcome in breast cancer. *Acta Radiol Oncol* 1983; 22:289.
95. Langlands AO, Pocock SJ, Kerr SM, et al. Long term survival of patients with breast cancer: a study of curability of the disease. *Br Med J* 1979; 2:1247.
96. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(5): 888-94.
97. Ruiterkamp, J., Ernst, M. F., De Munck, L., Bastiaannet, E., van de Poll-Franse, L. V., Bosscha, K., ... & Voogd, A. C. (2011). Improved survival of patients with primary distant metastatic breast cancer in the period of 1995–2008. A nationwide population-based study in the Netherlands. *Breast cancer research and treatment*, 128(2), 495-503.
98. Albain KS, Alfred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16):35-42.

99. Henderson IC, Patek AJ. Are breast cancers in young women qualitatively distinct? *Lancet* 1997; 349: 1488-1489.
100. Danovi SA, Rossi M, Gudmundsdottir K, Yuan M, Melino G, Basu S. Yes-associated protein (YAP) is a critical mediator of c-Jun-dependent apoptosis. *Cell Death Differ* 2008; 15: 217–219. 15.
101. Levy D, Adamovich Y, Reuven N, Shaul Y. The Yes-associated protein 1 stabilizes p73 by preventing Itch-mediated ubiquitination of p73. *Cell Death Differ* 2007; 14: 743–751.
102. Gorrini C, Squatrito M, Luise C, Syed N, Perna D, Wark L et al. Tip60 is a haplo-insufficient tumour suppressor required for an oncogene-induced DNA damage response. *Nature* 2007; 448: 1063–1067.
103. Sheen-Chen SM, Huang CY, Tsai CH, Liu YW, Wu SC, Huang CC, Eng HL, Chan YC, Ko SF and Tang RP. Yes-associated protein is not an independent prognostic marker in breast cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 3321-3325.
104. Wang X, Su L and Ou Q. Yes-associated protein promotes tumour development in luminal epithelial derived breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1227-1234.
105. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC (eds), *Pathologic basic of disease*, 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
106. Ignatov T, Eggemann H, Burger E, Costa SD, Ignatov A (2017) Management of small T1a/b breast cancer by tumor subtype. *Breast Cancer Res Treat*. doi:10.1007/s10549-017-4168-x.
107. Chen, X.S., et al., Molecular subtype can predict the response and outcome of Chinese locally advanced breast cancer patients treated with preoperative therapy. *Oncol Rep*, 2010. 23(5): p. 1213-20.
108. Loibl, S., et al., Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: results of the GEPAR DUO trial. *Ann Surg Oncol*, 2006. 13(11): p. 1434-42.
109. Gianni, L., et al., Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012. 13(1): p. 25-32.

110. Buzdar, A.U., et al., Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(16): p. 3676-85.
111. Arun, B., et al., Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: a single-institution experience. *J Clin Oncol*, 2011. 29(28): p. 3739-46.
112. Fernandez-Sanchez, M., et al., Clinical and pathological predictors of the response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Med Oncol*, 2006. 23(2): p. 171-83.
113. Yu, Y., et al., Predictive factors determining neoadjuvant chemotherapy outcomes in breast cancer - a single center experience. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013. 14(4): p. 2401-6.
114. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N, Ghisini R, Colleoni M, Munzone E, Veronesi P, Zurrada S, Nole F, Goldhirsch A (2009) Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 27(34):5693–5699. doi:10.1200/JCO.2009.22.0962.
115. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F, Peintinger F, Hanrahan EO, Sahin A, Guray M, Larsimont D, Feoli F, Stranzl H, Buchholz TA, Valero V, Theriault R, Piccart-Gebhart M, Ravdin PM, Berry DA, Hortobagyi GN (2009) High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 27(34):5700–5706. doi:10.1200/JCO.2009.23.2025.
116. Burcombe, R., et al., Evaluation of Ki-67 proliferation and apoptotic index before, during and after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2006. 8(3): p. R31.
117. Stuart-Harris, R., et al., Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*, 2008. 17(4): p. 323-34.

118. Zhou Bo, Yang De-Qi And Xie Fei. Biological markers as predictive factors of response to neoadjuvant taxanes and anthracycline chemotherapy in breast carcinoma. *Chinese Medical Journal* 2008; 121(5):387-39.
119. Von Minckwitz, G., Sinn, H. P., Raab, G., Loibl, S., Blohmer, J. U., Eidtmann, H., ...& Caputo, A. (2008). Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Research*, 10(2), R30.
120. Wang S, Zhang JQ, Qiao XM, Yang DQ, Tong FZ, Liu HJ. The effect of neoadjuvant chemotherapy on estrogen and progesterone receptor expression in breast carcinoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2005;43(15):1011-3.
121. Yerushalmi, R., et al., Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*, 2010. 11(2): p. 174-83.
122. Beresford, M.J., G.D. Wilson, and A. Makris, Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Res*, 2006. 8(6): p. 216.
123. Noguchi, S., Predictive factors for response to docetaxel in human breast cancers. *Cancer Sci*, 2006. 97(9): p. 813-20.
124. Relationship Between Tumor Location and Relapse in 6,781 Women With Early Invasive Breast Cancer. Caroline Lohrisch, Jeremy Jackson, Amanda Jones, Donna Mates and Ivo A. Olivotto : American Society of Clinical Oncology, 2000.
125. Early breast cancer: evaluation of the prognostic role of the site of the primary tumor. R Zucali, L Mariani, E Marubini, R Kenda, L Lozza, F Rilke and U Veronesi. s.l. : American Society of Clinical Oncology, 1998.
126. Colleoni, M., Zahrieh, D., Gelber, R. D., Holmberg, S. B., Mattsson, J. E., Rudenstam, C. M., ... & Fey, M. F. (2005). Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience. *Journal of clinical oncology*, 23(7), 1390-1400.
127. Wolters R, Wöckel A, Janni W, Novopashenny I, Ebner F, Kreienberg R, et al. Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(3):579-90. doi: 10.1007/s10549-013-2772-y.

128. Zhang K, Lu Q, Hua J, Xu J, Wu G. Positive Predictive Value of Mammographic Lymphography in the Evaluation of Patients with Breast Cancer: A Preliminary Study. *Acad Radiol*. 2016 Oct; 23(10):1278-82.
129. Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer: surgical, pathological, and radiation considerations. Fisher B, Wolmark N, Fisher ER, Deutsch M. s.l. : World J Surg, 1985, Vols. 9: 692-8.
130. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. s.l. : *N Engl J Med*, 2002 Oct, Vols. 347(16):1233-41.
131. Cristofanilli, M., et al., Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol*, 2005. 23(1): p. 41-8.
132. Vahit Özmen NÖ. Meme Hastalıkları. İnvaziv Meme Kanseri. 2012.
133. Sachelarie, I., Grossbard, M. L., Chadha, M., Feldman, S., Ghesani, M., & Blum, R. H. (2006). Primary systemic therapy of breast cancer. *The oncologist*, 11(6), 574-589.
134. Bonadonna, G., et al., Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. *CA Cancer J Clin*, 1995. 45(4): p. 227-43.
135. Brain, E., et al., Long-term prognostic and predictive factors in 107 stage II/III breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*, 1997. 75(9): p. 1360-7.
136. Yoshioka, T., et al., Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer*, 2015. 22(2): p. 185-91.
137. Verheuve NC, van den Hoven I, Ooms HW, Voogd AC, Roumen RM. The role of ultrasound-guided lymph node biopsy in axillary staging of invasive breast cancer in the post-ACOSOG Z0011 trial era. *Ann Surg Oncol*. 2015 Feb; 22(2):409-15.
138. Obtaining Adequate Surgical Margins in Breast-Conserving Therapy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: Current Modalities and Future Directions. Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, Bart J, de Jong JS, Van Dam GM. 10, 2009, *Ann Surg Oncol*, Vol. 16, pp. 2717- 2730.

139. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Tanaka- Akashi S, Ohsumi S, et al. s.l. : Cancer, 2006, Vols. 106:35-41.
140. Jobsen JJ, van der Palen J, Meerwaldt JH. The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer*. 2001;37:1820–1827.
141. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: A 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17:719–725.
142. Sanchez-Munoz, A., et al., The role of immunohistochemistry in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: an old tool with an enduring prognostic value. *Clin Breast Cancer*, 2013. 13(2): p. 146-52.
143. Untch, M., et al., Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2- overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*, 2011. 29(25): p. 3351-7.
144. Fisher, E.R., et al., Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*, 2002. 95(4): p. 681-95.
145. Mamounas, E.P., NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. *Oncology (Williston Park)*, 1997. 11(6 Suppl 6): p. 37-40.
146. Burcombe RJ, Makris A, Richman PI et al. Evaluation of Ki67 proliferation index before and during neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 2002; 76:(Abstr 229).
147. Mieog J. S. D., van der Hage J. A. and van de Velde C. J. H.. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *British Journal of Surgery* 2007; 94: 1189–1200.
148. Newman, L. A., & Washington, T. A. (2003). New trends in breast conservation therapy. *The Surgical clinics of North America*, 83(4), 841.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

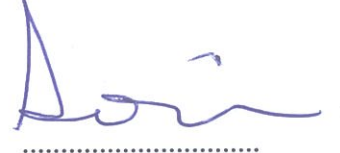
Dr. Şadi Yenel İSAOĞULLARI'na ait "Neo-Adjuvant Kemoterapi Uygulanan Meme Kanserli Olgularda Patolojik Komplek Yanıt Alınan ve Alınmayan Hastaların YAP (Yes Associated Protein) ile İlişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:..... /..... /2020

JÜRİ

İmza

Başkan : Prof. Dr. Erdoğan M. SÖZÜER



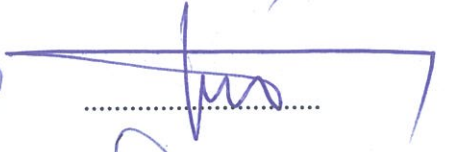
Üye : Prof. Dr. Alper C. ARCAN



Üye : Prof. Dr. Hızır Y. AKYILDIZ



Üye : Prof. Dr. Tamer ERTAN



Üye : Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK

