



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ TANILI NEOADJUVAN KEMOTERAPİ
TEDAVİSİ ALAN OLGULARIN KLİNİK, PATOLOJİK VE
RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Beril TAŞKESEN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2024**



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ TANILI NEOADJUVAN KEMOTERAPİ
TEDAVİSİ ALAN OLGULARIN KLİNİK, PATOLOJİK VE
RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Beril TAŞKESEN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Doç.Dr. Neyran KERTMEN**

**ANKARA
2024**

TEŞEKKÜR

Tezimin oluŐum s¼recinde, çalışmanın b¼t¼n aŐamalarında bilgi ve deneyimleri ile destek ve ilgisini hiçbir zaman eksik etmeyen, tez danıŐmanım değerli hocam Doç. Dr. Neyran Kertmen'e en içten teŐekk¼rlerimi sunarım.

Beni hep destekleyen, her zaman bana olan g¼venlerini hissettiğim, benim bug¼nlere gelmemde b¼y¼k emekleri olan sevgili annem, babam ve kardeŐime,

Zor zamanlarda desteğini daha da arttırarak her zaman yanımda olan sevgili eŐim İsmail Taşkesen'e teŐekk¼r ederim.

Dr. Beril Taşkesen
Ankara, 2024

ÖZET

Taşkesen B. Meme Kanseri Tanılı Neoadjuvan Kemoterapi Tedavisi Alan Olguların Klinik, Patolojik Ve Radyolojik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024

Amaç: Dünya genelinde, meme kanseri kadınlardaki morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Heterojen bir hastalık olan meme kanserinde, tedavi seçenekleri hasta ve hastalığa ait özelliklere göre belirlenerek şekillenmektedir. Günümüzde meme kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoterapi standart tedavilerden biri olarak kabul edilmektedir. Neoadjuvan tedavi sonrası elde edilen patolojik tam yanıt (pCR), hastalık prognozu ve sağkalım açısından öngörücü bilgiler sunan bir belirteçtir. Çalışmamızda farklı moleküler meme kanseri subtiplerinin yer aldığı tedavi gruplarında, hastalara uygulanan neoadjuvan tedavi rejimleri, tedavi dozları, neoadjuvan tedaviye yanıt oranları, patolojik tam yanıtı predikte edecek faktörler ve hastaliksız sağkalım süreleri ile, hastaliksız sağkalımı etkileyebilecek etmenlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 2012 – 2023 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda meme kanseri tanısı alan ve neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen, tanı anında metastaz saptanmayan, hormon reseptörü (HR) pozitif ve human epidermal growth factor-2 (HER2) negatif 54 hasta, HER2 (+) 92 hasta ve triple negatif meme kanseri (TNBC) olan 31 hasta olmak üzere toplam 177 kadın hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, neoadjuvan tedavi protokol bilgileri, tümöre ait histopatolojik veriler retrospektif olarak hastane veri tabanından alınarak kullanılmıştır. Çalışmadaki analizler SPSS Version 26 kullanılarak yapılmıştır ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Bulgular: Çalışmamızda tüm kohorttaki pCR oranı %40,7 saptanmıştır ($n=72/177$). HR(+)/HER2(-) meme kanserinde pCR oranı %9,3, HER2(+) meme kanserinde pCR oranı %52,2 ve triple negatif meme kanserindeki pCR oranı %58,0 olarak hesaplanmıştır. Moleküler alt tip ile pCR arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,000$). Hormon reseptörü negatifliğinin pCR üzerine olumlu etkisi olduğu tüm grupta ve HER2(+) hastalarda saptanmıştır ($p=0,000$). Tüm kohort ve moleküler alt tiplerde yapılan analizlerde ki-67 indeksi ≥ 20 olanlarda, ki-67 indeksi < 20 olanlara göre daha fazla pCR saptanmıştır ($p=0,008$). Tüm grupta ve TNBC'de,

strolmal tümör infiltre eden lenfosit (sTIL)≥30 olanlarda pCR oranında artış saptanmıştır. Tüm kohortta ve HER2 (+) meme kanseri tedavi grubundaki hastalarda neoadjuvan olarak uygulanan dose dense Doksorubisin (A) – Siklofosfamid (C) rejimi ile pCR arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (sırası ile p değerleri 0,011 ve 0,018). HER2(+) meme kanserinde neoadjuvan dual anti-HER2 tedavisi ile, tekli anti-HER2 tedavisine göre pCR oranlarında anlamlı bir artış elde edilmiştir (p=0,046). pCR elde edilen hastalarda hastaliksız sağkalım süresi (HSK) artmıştır (p=0,014). pCR saptanamayan hastalardaki rezidüel tümör boyutu arttıkça HSK sürelerinin kısaldığı saptanmıştır (p=0,00). Neoadjuvan tedavi sonrası lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda HSK süresi artmıştır (p=0,00). Sonuç: pCR'ı predikte eden faktörler değerlendirildiğinde, literatürle benzer sonuçlar elde edilmiş olup, ki-67 indeksi, hormon reseptör durumu, TİL düzeyinin pCR açısından öngörücü olduğu saptanmıştır. Neoadjuvan dose dense AC kemoterapi protokolü ile neoadjuvan standart doz AC'ye göre daha fazla pCR oranı elde edilmiş olup, bu bulguyu destekleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, neoadjuvan tedavi, patolojik tam yanıt, hastaliksız sağkalım

ABSTRACT

Taşkesen B. Retrospective Evaluation of Clinical, Pathologic and Radiologic Characteristics of Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Treatment. Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Diseases Specialty Thesis, Ankara, 2024

Aim: Breast cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality among women worldwide. As a heterogeneous disease, treatment decisions are tailored based on patient and disease characteristics. Neoadjuvant chemotherapy is now considered a standard treatment approach for breast cancer. Pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant treatment is a marker that provides predictive information for disease prognosis and survival. In this study, we aimed to evaluate the neoadjuvant treatment regimens, treatment doses, response rates to neoadjuvant treatment, factors predicting pCR and disease-free survival (DFS) times, and variables that may influence disease-free survival across different molecular subtypes of breast cancer.

Materials and Methods: A total of 177 female patients diagnosed with breast cancer and treated with neoadjuvant chemotherapy at Hacettepe University Medical Oncology Department between 2012 and 2023 were included in the study. The cohort comprised 54 patients (30,5%) with hormone receptor (HR) positive and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative breast cancer, 92 patients (52,0%) with HER2 (+) breast cancer, and 31 patients (17,5%) with triple-negative breast cancer (TNBC). Demographic data, neoadjuvant treatment protocols, and histopathological tumor characteristics were retrospectively obtained from the hospital database. The analyses in the study were performed using SPSS Version 26 and $p < 0,05$ was considered statistically significant.

Results: The overall pCR rate in the cohort was 40.7% ($n=72/177$). The pCR rates were 9.3% in HR(+)/HER2(-) breast cancer, 52.2% in HER2(+) breast cancer, and 58,0% in TNBC. A significant association was found between molecular subtype and pCR ($p=0.00$). HR negativity was associated with a higher likelihood of achieving pCR in the overall cohort and the HER2(+) subgroup ($p=0.00$). Additionally, patients with a Ki-67 index $\geq 20\%$ exhibited a significantly higher pCR rate than those with a Ki-67 index $< 20\%$ ($p=0.008$). In both the overall cohort and TNBC subgroup, a stromal tumor-infiltrating lymphocyte (sTIL) level ≥ 30 was linked to an increased pCR rate. Furthermore, in the

entire cohort and HER2(+) subgroup, patients treated with dose-dense doxorubicin (A)–cyclophosphamide (C) had a significantly higher pCR rate compared to those receiving standard-dose AC ($p=0.011$ and $p=0.018$, respectively). Among HER2(+) patients, dual anti-HER2 therapy resulted in a significantly higher pCR rate than single-agent anti-HER2 therapy ($p=0.046$). Patients who achieved pCR had significantly longer DFS ($p=0.014$). In patients without pCR, increasing residual tumor size was associated with shorter DFS ($p=0.00$). Additionally, DFS was significantly prolonged in patients without lymph node involvement after neoadjuvant therapy ($p=0.00$). Conclusion: Our findings align with existing literature regarding predictors of pCR, demonstrating that Ki-67 index, hormone receptor status, and TIL levels are significant predictors of treatment response. The dose-dense AC neoadjuvant chemotherapy regimen resulted in a higher pCR rate compared to the standard-dose AC regimen, though further studies are needed to confirm this finding.

Keywords: Breast cancer, neoadjuvant therapy, pathological complete response, disease free survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Embriyolojisi, Histolojisi ve Fonksiyonel Anatomisi	3
2.2. Meme Kanseri	5
2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	5
2.2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	5
2.2.3. Meme Kanseri Sınıflandırılması	10
2.2.3.1. Histolojik Sınıflama	10
2.2.3.2. Moleküler Sınıflama	12
2.2.4. Tanı ve Tarama Yöntemleri	16
2.2.5. Meme Kanseri Evrelemesi	20
2.2.6. Meme Kanseri Tedavisi	23
2.2.6.1. Cerrahi Tedavi	24
2.2.6.2. Radyoterapi	26
2.2.6.3. Sistemik Tedavi	27
2.2.6.3.1. Neoadjuvan Kemoterapi	27
2.2.6.3.2. Adjuvan Kemoterapi	30
2.2.6.3.3. Endokrin Tedavi	31
2.2.6.3.4. Hedefe Yönelik Tedaviler	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1. Katılımcılar	35
3.2. Çalışma Protokolü	35
3.3. İstatistiksel Analiz	37
3.4. Çalışmanın Etik Yönü	37

4. BULGULAR	38
4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri	38
4.2. Meme Kanseri Moleküler Sınıflamasına Göre Hastaların Genel Özellikleri	40
4.3. pCR'ı Predikte Eden Faktörlerin Tüm Grupta ve Alt Tiplerde İncelenmesi	43
4.3.1. Tüm Grupta pCR Predikte Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi	43
4.3.2. HER2(+) Meme Kanseri Tedavi Grubunda pCR Predikte Eden Faktörlerin İncelenmesi	47
4.3.3. Triple Negatif Meme Kanseri Tedavi Grubunda pCR Predikte Eden Faktörlerin İncelenmesi	49
4.4. Neoadjuvan Kemoterapi Rejimlerinin Tüm Grupta ve Moleküler Alt Tiplerde Değerlendirilmesi	50
4.4.1. Tüm Grupta Uygulanan Neoadjuvan Kemoterapi ile pCR Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	50
4.4.2. HR(+)/HER2(-) Meme Kanserlerinde Uygulanan NAK Rejimleri ve NAK Sonrası Hastalık Seyrinin Değerlendirilmesi	51
4.4.3. HER2(+) Meme Kanserlerinde Uygulanan NAK Rejimleri ve NAK Sonrası Hastalık Seyrinin Değerlendirilmesi	54
4.4.4. Triple Negatif Meme Kanserlerinde Uygulanan NAK Rejimleri ve NAK sonrası Hastalık Seyrinin Değerlendirilmesi	56
4.5. Neoadjuvan Tedavi Öncesindeki Radyolojik Görüntüleme Bulguları ile Patolojik Tam Yanıt Korelasyon Analizi	57
4.6. Neoadjuvan Tedavi Sonrasında Uygulanan Ameliyat Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	58
4.7. Hastalısız Sağkalım Analizleri	59
4.7.1. Tüm Gruptaki Hastalısız Sağkalım Analizleri	59
4.7.2. Meme Kanseri Moleküler Alt Tiplere Hastalısız Sağkalım Analizleri	62
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	73
7. KAYNAKÇA	75

8. EKLER	88
EK-1: Veri Toplama Formu	88
EK-2: Etik Kurul Onayı	90



KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AC	Doksorubisin – Siklofosfamid
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACS	American Cancer Society
Aİ	Aromataz İnhibitörü
AJCC	Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
ALND	Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
ATM	Ataksi Telenjektazi Mutated
BIRADS	Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
BRCA	Breast Cancer Gene
CDH1	Cadherin-1
CDK	Siklin Bağımlı Kinaz
DCIS	Duktal Karsinoma İn-Situ
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBCTCG	The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
ER	Östrojen Reseptörü
GA	Güven Aralığı
GLOBOCAN	Global Burden Of Disease Cancer Collaboration
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HER2	Human Epidermal Growth Factor 2
HR	Hormon Reseptörü
HSK	Hastaliksız Sağkalım
IHC	İmmünohistokimya
ISH	İn – Situ Hibridizasyon
İDK	İnvaziv Duktal Karsinom
İLK	İnvaziv Lobüler Karsinom
KMM	Klinik Meme Muayenesi
LCIS	Lobüler Karsinoma İn – Situ
LHRH	Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon
MAP3K1	Mitogen-Activated Protein Kinase 1
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NAK	Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds Oranı
PALB2	Partner And Localizer Of BRCA2
PARP	Poli-ADP-Riboz Polimeraz
pCR	Patolojik Tam Yanıt
PIK3CA	Fosfatidilinositol-4,5-Bisfosfat 3-Kinaz Katalitik Alt Birim Alfa
PR	Progesteron Reseptörü
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog Gene
RT	Radyoterapi
SBI	Society of Breast Imaging
SERD	Selektif Östrojen Reseptörü Down-Regulatörleri
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
sTIL	Stromal Tümör İnfiltratör Edici Lenfositler
STK11	Serine / threonine kinase 11
TNBC	Triple Negatif Meme Kanseri
TNM	Tümör- Lenf Nodu- Metastaz
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. BI-RADS değerlendirme sistemi	19
Tablo 2.2. AJCC meme kanseri evreleme sistemi	21
Tablo 2.3. Meme kanseri klinik evreleme	23
Tablo 4.1. Tüm gruptaki hastaların demografik ve klinik özellikleri	39
Tablo 4.2. Meme kanseri moleküler sınıflamasına göre hastaların genel özellikleri	42
Tablo 4.3. Meme kanseri moleküler sınıflamasına göre NAK sonrası pCR oranları	44
Tablo 4.4. Tüm grupta NAK sonrası pCR oranları ve pCR'a etki eden faktörler	45
Tablo 4.5. Tüm grupta pCR'a etki eden faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi	45
Tablo 4.6. Tüm gruptaki Ki-67 düzeyi ile pCR arasındaki ilişki	46
Tablo 4.7. Tüm grupta Ki-67 düzeyi ile pCR'ın tek değişkenli regresyon analizi	46
Tablo 4.8. Tüm gruptaki sTIL düzeyi ile pCR arasındaki ilişki	46
Tablo 4.9. Tüm grupta sTIL düzeyi ile pCR'ın tek değişkenli regresyon analizi	46
Tablo 4.10. HER2(+) tedavi grubunda NAK Sonrası pCR oranları ve pCR'a etki eden faktörler	47
Tablo 4.11. HER2(+) tedavi grubunda hormon reseptörü durumu ile pCR arasındaki ilişki	48
Tablo 4.12. HER2(+) tedavi grubunda Ki-67 düzeyi ile pCR arasındaki ilişki	48
Tablo 4.13. HER2(+) tedavi grubunda sTIL düzeyi ile pCR arasındaki ilişki	48
Tablo 4.14. TNBC tedavi grubunda NAK sonrası pCR oranları ve pCR'a etki eden faktörler	49
Tablo 4.15. TNBC tedavi grubunda Ki-67 düzeyi ile pCR arasındaki ilişki	50
Tablo 4.16. TNBC tedavi grubunda sTIL düzeyi ile pCR arasındaki ilişki	50
Tablo 4.17. Tüm grupta standart doz AC ile dose dense AC'nin pCR ile olan ilişkisinin regresyon analizi	51
Tablo 4.18. HR(+)/HER2(-) tedavi grubundaki NAK öncesinde ve sonrasındaki lenf nodu durumu	53
Tablo 4.19. NAK öncesindeki ER durumu ile sonrasındaki er durumu arasındaki ilişki	54
Tablo 4.20. NAK öncesindeki PR durumu ile sonrasındaki PR durumu arasındaki ilişki	54

Tablo 4.21. HER2 (+) meme kanserinde standart doz AC ve dose dense AC'nin pCR ile olan ilişkisinin regresyon analizi	55
Tablo 4.22. Tekli ve ikili neoadjuvan anti-HER2 tedavisi ile pCR arasındaki regresyon analizi	56
Tablo 4.23. TNBC'de standart doz AC ve dose dense AC'nin pCR ile olan ilişkisi	57
Tablo 4.24. Radyolojik ve patolojik tam yanıt oranları	57
Tablo 4.25. NAK sonrası radyolojik tam yanıt ile patolojik tam yanıt arasındaki ilişki	57
Tablo 4.26. Tüm grupta HSK'ye etki eden faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon analizi	60



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Meme kanseri alt tiplerine göre görülen mutasyon oranları	43
Şekil 4.2. HR(+)/ HER2 (-) meme kanserlerinde uygulanan neoadjuvan kemoterapi protokolleri	51
Şekil 4.3. HR(+)/HER2(-) meme kanseri grubunda pCR saptanmayan hastalardaki NAK öncesi ve sonrasındaki tümör boyutlarının dağılımı	53
Şekil 4.4. HER2 (+) meme kanserlerinde uygulanan neoadjuvan kemoterapi protokolleri	55
Şekil 4.5. Triple negatif meme kanserlerinde uygulanan neoadjuvan kemoterapi protokolleri	56
Şekil 4.6. MRM uygulanan hastalarda radyolojik ve patolojik tam yanıt oranları	58
Şekil 4.7. MKC uygulanan hastalarda radyolojik ve patolojik tam yanıt oranları	58
Şekil 4.8. Neoadjuvan tedavi alan tüm gruptaki hastalarda HSK analizi	59
Şekil 4.9. Tüm gruptaki pCR durumu ile HSK ilişkisi	60
Şekil 4.10. NAK sonrası rezidü invaziv tümör boyutu ile HSK ilişkisi	61
Şekil 4.11. Tüm gupta NAK sonrası lenf nodu durumu ile HSK ilişkisi	62
Şekil 4.12. HR(+)/HER2(-) meme kanseri tedavi grubunda HSK analizi	62
Şekil 4.13. HER2 (+) meme kanseri tedavi grubunda HSK analizi	63
Şekil 4.14. Triple negatif meme kanseri tedavi grubunda HSK analizi	64
Şekil 4.15. Moleküler alt tiplerde pCR durumu ile HSK analizi	64
Şekil 4.16. Moleküler alt tiplerde rezidü tümör boyutu ile HSK analizi	65
Şekil 4.17. Moleküler alt tiplerde NAK sonrası lenf nodu tutulumu ile HSK analizi	66

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda kanser morbiditesi ve mortalitesinin önde gelen nedenlerinden biridir (1). Kadınlarda, en sık tanı konulan ve akciğer kanserinden sonra ikinci en sık ölüme neden olan kanser türüdür (2).

Meme kanseri kendi içinde değişken morfolojik ve biyolojik özellikleri olan heterojen bir tümör grubudur. Bu nedenle hastalık seyri, tedaviye yanıt gösterme oranları meme kanseri alt tipine göre değişmektedir (3). Meme kanseri moleküler alt tiplerinin sınıflandırılmasında, östrojen, progesteron ve HER2 reseptörleri ile ki-67 indeksinin düzeyleri değerlendirilmektedir. Luminal A, luminal B, HER2 zengin tip ve bazal benzeri tip meme kanserleri moleküler sınıflamada yer alan dört ayrı meme kanseri grubudur (4). Hormon reseptörü pozitif meme kanserleri östrojen reseptör ekspresyonu sergileyen ve meme kanseri vakalarının %70-80'inden sorumlu olan tiptir. Luminal A ve luminal B meme kanserleri, hormon pozitifliği olan meme kanserleri grubunda yer almaktadır. Luminal A kanserler, luminal B'ye göre daha sık görülen ve iyi seyirli olan tiptir (5, 6). HER2 pozitif meme kanserleri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır. HER2 pozitif meme kanserleri genellikle ileri evre, agresif seyir, sık metastaz ile karakterize olmasına rağmen, HER2 reseptörünü hedef alan ilaçların geliştirilmesi ile hastalığın seyri değişmiş ve sağkalım sürelerinde önemli ilerlemeler elde edilmiştir (7). Triple negatif meme kanserleri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır. Triple negatif meme kanseri genellikle erken nüks, metastazlar ile diğer türlere göre daha agresif seyir gösteren bir alt tiptir (8).

Günümüzde meme kanseri tedavisi, hastanın klinik durumu, hastalık evresi, hastalığın moleküler alt tipi, hastanın tercihi gibi çeşitli faktörler göz önüne alınarak hastaya özel olarak belirlenmektedir (9). Meme kanseri tedavisinde lokal ve sistemik tedaviler uygulanmaktadır (10). Neoadjuvan kemoterapi lokal tedaviler uygulanmadan önce hastaya verilen sistemik tedavidir (11). Neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri meme kanserinde, ameliyatı mümkün kılmak amacıyla tümörün küçültülmesini sağlamak için uygulanmaktadır (12). Neoadjuvan tedavi sonrasında patolojik tam yanıtın sağlanması, uzun süreli sonuçları öngörmede ve sağkalım süresi

açısından önemli bir belirteçtir (13). Neoadjuvan tedavi yaklaşımı, meme ve aksillada tümör evresinin düşürerek konservatif cerrahi seçeneklere izin verir, patolojik tam yanıtın ötesine uzanır ve yanıtın değerlendirilmesi ile onkolojik sonuçları optimize etmek için adjuvan tedavinin belirlenmesini mümkün kılan prognostik bilgiler sağlar (14).

Bu bilgiler ile, çalışmamızda neoadjuvan tedavi almış meme kanseri tanılı hastaların klinikopatolojik özelliklerinin, tedavi yanıtlarının, patolojik tam yanıtı etkileyen faktörlerin ve sağkalım ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Embriyolojisi, Histolojisi ve Fonksiyonel Anatomisi

Fetal gelişimin 5.-6. Haftalarında, aksilladan uyluk proksimaline kadar uzanan iki adet ventral ektoderm bandı belirginleşir. İnsan embriyosunda belirginleşen bant, normal meme tomurcuklarının oluştuğu 4. interkostal boşluk seviyesi haricindeki yerlerde bir süre sonra kaybolur. Kaybolma sürecinde başarısızlık olması durumunda aksesuar meme veya aksesuar meme uçları oluşabilir. Meme, ektodermin içe doğru büyümesi sonucu mezenşimde gelişen birincil doku tomurcuğundan gelişir. Birincil tomurcuk, sayıca 15-20 adet olan ikincil tomurcukların gelişimini başlatır. İkincil tomurcuklardan gelişen epitelyal kordonlar mezenkime doğru uzanır. Gelişen ana süt kanalları ise sıg meme çukuruna açılır. Bebeklik döneminde mezenkimdeki çoğalma sonucu meme çukuru, meme ucuna dönüşür (15, 16, 17).

Yetişkin kadın meme dokusu, glandüler ve duktal komponentler ile fibröz dokuyu oluşturan stroma ve yağ dokudan oluşmaktadır. Meme parankiminde 15-20 adet lob adı verilen ünite bulunmaktadır. Her lob 20-40 adet lobülden oluşur. Lobüller memedeki temel fonksiyonel birim olup, terminal duktal lobüler ünite olarak da isimlendirilmektedir. Lobüller, alveol adı verilen 10-100 adet içi boş birkaç milimetre büyüklüklerinde boşluklar içermektedir. Alveoller, sütün içeriğindeki protein ve lipidi sentezleyebilen kübik epitel ve kasılabilen mioepitelyal hücrelerinden oluşmaktadır. Lobüllerde birçok sayıda laktifer kanal bulunmaktadır. Laktifer kanallar, memenin ön yüzeyinde yer alan areolar alana doğru ilerlerken birleşerek ana bir kanal oluşturmaktadır. Ana kanallar ise, areolaya doğru gidildiğinde ampulla oluşturarak genişlemekte ve sonrasında meme ucundaki kendi açıklığında daralmaktadır. Lobüller, gevşek ve yağlı doku içeren bir ağ yapısı tarafından yerinde sabit tutulmaktadır. Normal bir meme dokusunun yaklaşık olarak %80-85'i yağ dokusundan oluşmaktadır. Lobül çevresindeki yağ dokusu miktarının artışı, memeye hacmini ve şeklini kazandırmaktadır. Cooper bağları olarak isimlendirilen dermiste bulunan lifli bantlar ise memeye destek vermektedir. Meme parankimi, derinin altında bulunan yüzeyel fasya ve pektoralis majör kasını saran derin fasya ile çevrelenmektedir. (18, 19, 20, 21).

Meme, göğüs ön tarafında horizontal olarak sternum ve orta aksiller çizgi arasındaki kasların üzerinde, vertikal olarak 2. ve 6. kostalar arasına yerleşmiş bir ekzokrin bezdir (22). Meme dokusunun yaklaşık 2/3'ü pektoralis majör kası, kalan parçası ise serratus anterior ve abdominal oblik kasının yukarıda kalan bölümü ile komşuluk etmektedir.

İnternal torasik, aksiller ve internal kostal arterlerin dalları meme bezlerini beslemektedir. Meme bezinden gelen lenfin %75'i aksiller lenf nodlarına dökülmektedir. Cerrahi prosedür açısından lenf nodları 6 grupta değerlendirilmektedir(15).

- Aksiller lenf nodu grubu (lateral)
- Dış meme lenf nodu grubu (ön veya pektoral grup)
- Skapular lenf nodu grubu (posterior veya post subskapular)
- Merkezi lenf nodu grubu
- Subklavikular lenf nodu grubu (apikal)
- İnterpektoral lenf nodu grubu (Rotter lenf düğümleri)

Aksiller lenf nodları, pektoralis minör kası ile olan ilişkisine göre de üç grupta ele alınmaktadır(15).

- Level I (Alt aksilla): Pektoralis minör kasının lateralinde ve alt sınırında yer alan lenf nodları
- Level II (Orta aksilla): Pektoralis minör kasının yüzeyinde ya da altında bulunan lenf nodları
- Level III (Apeks aksilla): Pektoralis minör kasının medialinde ve üst sınırında yer alan lenf nodları

Meme, meme ucunda kesişim gösteren hayali dikey ve yatay çizgilerle kadranslara ayrılır. Kadranslar alt dış, alt iç, üst dış ve üst iç olarak isimlendirilir (23).

Memenin üst dış kadranı diğer kadrardan daha fazla doku hacmi içerir. Meme dokusu üst dış kadrardan koltuk altına kadar uzanmakta, bu bölgeye aksiller kuyruk denilmektedir (23).

2.2. Meme Kanseri

2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Kanser, her iki cinsiyetin etkilendiği önde gelen önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Kanser sıklığındaki artış, yaşlı popülasyonun artması, kansere ait risk faktörlerinin çevremizde yaygınlaşması, sosyoekonomik kalkınma, yaşam tarzının değişmesi gibi faktörler ile ilişkilendirilmiştir (24).

Dünya genelinde kadınlarda en yaygın tespit edilen kanser türü meme kanseridir. Meme kanseri morbidite ve mortalite oranı yüksek olan bir hastalık olup, metastatik bir meme kanseri olgusunda beş yıllık sağ kalım < % 30 olarak bildirilmiştir. Global Burden Of Disease Cancer Collaboration (GLOBOCAN) 2018 verilerine göre dünya genelinde 2,3 milyon yeni tanı meme kanseri hastası mevcut olup, tüm kanser hastalarının yaklaşık %11'ini oluşturmaktadır. 2018 yılında meme kanserinden ölen kişi sayısı 310.000 olarak bildirilmiş olup, 2012 yılından beri ölüm oranlarında düşüş izlenmektedir. Yeni tanı alan grubun yaklaşık yarısı ise gelişmiş ülkelerdeki vakalardan meydana gelmektedir (25, 26).

2018 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri değerlendirmesine göre ülkemizde de dünyadaki ile benzer şekilde %48,6 insidans oranı ile meme kanseri kadınlarda en sık tanı konulan kanser olarak bildirilmiştir (27).

2.2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri açısından tanımlanmış birçok risk faktörü bulunmaktadır. Tanımlanan risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak iki grupta ele alınmaktadır (28).

- **Değiştirilemez risk faktörleri:** Yaş, cinsiyet, genetik, aile üyelerinde meme kanseri öyküsü bulunması, hastanın kendisinde daha önce meme kanseri veya proliferatif meme hastalığı öyküsü olması vb.(28)

- **Değiştirilebilir risk faktörleri:** Hormonlar, radyasyona maruz kalma, hormon replasman tedavisi, alkol, yüksek yağlı besinlerin tüketimi, sigara, kimyasal maddelere maruz kalma vb. (28)

Yaş: Yaş, en önemli risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Yaş arttıkça meme kanseri insidansında artış gözlemlenmektedir (29). Bu durum büyük oranda yaşlanma ile beraber hücrede biriken DNA hasarını yansıtmaktadır (7). Meme kanseri insidansı, tüm dünyada 40 yaşından itibaren yükselişe geçmekte ve 60'lı yaşlarda zirve değerine ulaşmaktadır (30).

Cinsiyet: Kadın cinsiyet en önemli risk faktörlerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her 8 kadından 1'inde meme kanseri tanısı konulurken, erkeklerde ise bu oran %0.1'dir. Dünya genelinde de benzer şekilde kadınlara daha fazla meme kanseri tanısı konulmaktadır (31).

İrk: İrk ve etnik gruplar arasında, meme kanseri insidans ve mortalite oranları farklılık göstermektedir. Beyaz ırkta meme kanseri insidansı daha yüksekken, siyah ırkta mortalite oranı daha fazla saptanmaktadır (32). Siyahi ırka mensup kişilerde triple negatif meme kanseri tipi daha yaygın olup, beyaz ırk ile kıyaslandığında kanserin daha agresif seyir gösterdiği bilinmektedir (33).

Aile Öyküsü: Aile öyküsü meme kanseri için bilinen önemli bir risk faktörüdür. Yeni tanı meme kanseri olgularının yaklaşık %5-10'unun ailesinde meme veya yumurtalık kanseri öyküsü mevcuttur. İngiltere'de yapılan bir araştırmada, ailede birinci derece akrabalar arasında meme kanseri öyküsü olan kişi sayısı arttıkça, meme kanseri geliştirme riskinin arttığı; bu riskin birinci derece akrabalar arasında iki ve daha fazla kişide meme kanseri olması durumunda 2,5 kattan fazla olduğu belirtilmiştir. Ailede meme kanseri öyküsü olan kişilerde Breast Cancer Gene 1 (BRCA-1), Breast Cancer Gene 2 BRCA-2 veya diğer genlerle ilgili gibi meme kanseri

riskini arttıran genetik mutasyonlar saptanabilir. Güçlü aile öyküsü mevcut olduğu halde herhangi bir genetik mutasyon saptanmayan olguların olması, yaşam tarzı stili, çevresel maruziyet, antropometrik ölçümler gibi etkenlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (34, 35). Ailedeki vaka sayısı, bireylerin tanı anındaki yaşları, meme kanseri histopatolojik alttip özellikleri de risk değerlendirmesi yapılırken dikkate alınmalıdır (36).

Geçirilmiş Meme Kanseri Öyküsü Olması: Geçirilmiş meme kanseri öyküsü olan kadın hastalarda meme kanserinin nüks etme riski yüksek seyretmektedir. Yeni gelişen meme kanseri aynı memede veya diğer memede ortaya çıkabilmektedir (37).

Reprodüktif Faktörler: Erken menarş, geç menopoza, düşük parite, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi gibi dolaşımdaki östrojen gibi hormonların seviyelerinde değişime yol açan etmenler meme kanseri için risk oluşturmaktadır. Meme kanserinin yaşla birlikte arttığı bilinmekle birlikte, aynı zamanda menopoza sonrasında ise riskin azaldığı saptanmıştır. Menopoza başlangıcındaki her bir sene gecikme, kanser riskinde yaklaşık %3 artışa neden olmaktadır. ≤ 11 yaşında menarş olması ise meme kanseri açısından risk teşkil etmekte, menarş başlangıç yaşı için olabilecek her bir senelik gecikme meme kanseri riskini %5 azaltmaktadır. Her doğum meme kanseri rölatif riskini ortalama %7 oranında azaltmaktadır. Aynı zamanda ilk doğumunu genç yaşta yapan kişilerin, ileri yaşta ilk doğumunu gerçekleştiren kişilere göre de meme kanserine yakalanma riski daha düşüktür (38). Emzirmenin meme kanseri üzerine olan etkisi uzun süre tartışılmış olup, günümüzde emzirme koruyucu faktör olarak kabul edilmektedir. Emzirmenin koruyucu etkileri açısından birçok hipotez öne sürülmüştür. Emzirme döneminde östrojen seviyelerinin düşmesi ve menstruasyon döngüsünün gecikmesi koruyucu mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda emzirme ile meme dokusu için potansiyel karsinojen sayılabilecek maddelerin atılabildiği ve emzirme döneminde miyoepitelyal hücrelerin kasılmasını sağlayan oksitosin hormonunun da tümör hücrelerinin çoğalması üzerine negatif bir etkisi olduğu düşünülmektedir (39). Meme östrojene duyarlı bir dokudur. Oral kontraseptif kullanımı veya hormon replasman tedavisi alan kişilerde bu tarz tedaviler meme dokusunda genişleme ve

hassasiyete yol açmaktadır. Diğer risk faktörleri ile birlikte, bu tip ilaçların kullanımı da meme dokusunun aşırı uyarılması sonucu meme kanseri riskini arttırmaktadır (40).

Meme Dansitesinin Yüksek Olması: Meme dansitesi, memedeki epitel doku ve stromadan oluşan mamografide radyopak görünüm veren fibroglandüler doku miktarının ölçüsüdür(41). Meme dansitesi, yaş, vücut kitle indeksi gibi çeşitli faktörlere göre değişmektedir. Meme yoğunluğunun fazla olması, meme kanseri açısından güçlü bir risk faktörüdür. Yüksek meme yoğunluğuna sahip kadınlar, yağ oranı yüksek meme dokusuna sahip olan kadınlara göre meme kanseri açısından 4-6 kat artmış risk taşımaktadır. Aynı zamanda meme yoğunluğunun fazla olması, tarama testlerinde de yanlış negatif sonuçlar doğurabilmekte bu nedenle daha geç tanı konulabilmektedir (42, 43).

Genetik Faktörler: Genetik yatkınlık, tüm meme kanseri olgularının yaklaşık %5-10'unu açıklamaktadır (44). Güncel çalışmalarda meme kanseri ile ilişkili olabilecek proteinleri kodlayan genlerde mutasyonlar saptanmaktadır. Bu meme kanserine yatkınlığı arttıran genler kanser riskine yol açan yüksek penetrasyonlu ve düşük penetrasyonlu genler olarak ikiye ayrılabilir. BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, p53, STK11, PTEN, CDH1 yüksek riskli genler arasında sayılmaktadır (45). BRCA 1 veya BRCA 2 gibi yüksek penetrasyonlu genlerde mutasyona sahip bir bireyin meme kanserine yakalanma riski normal popülasyona kıyasla 10 kat artmaktadır. BRCA 1 veya BRCA 2 mutasyonları saptanan meme kanseri olguları tüm meme kanserlerinin yaklaşık %2,5'ünü oluşturmaktadır (46).

Diyet, Obezite ve Yaşam Tarzı: Meme kanserinin önlenmesinde, kilo kontrolünün sağlanması ve fiziksel aktivite yapılmasının yararları daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir. Obezite özellikle post-menopozal kadınlardaki, meme kanserine yakalanma, meme kanseri nüksü ve mortalite oranında artış ile bağlantılıdır. Post-menopozal dönemde obezite ile meme kanseri riski, zayıf kişilere göre yaklaşık 2 kat artış göstermektedir(47). Vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 25 olanların, VKİ <25 olan kişilere göre tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin ortalama 1,3 – 2,5 kat arttığı bilinmekle birlikte, bu bulguların meme kanserine bağlı ölüm oranları için de geçerli kabul edilmektedir (48).

Sağlıklı vücut ağırlığını korumak, fiziksel olarak aktif olmak, liftten zengin, yağdan fakir beslenmek gibi yaşam tarzı değişikliklerinin meme kanseri tanısından sonraki süreçte de genel sağ kalım üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Mevcut kanıtlar, Akdeniz tipi diyetin meme kanseri nüks ve mortalite oranlarını azalttığını ileri sürmekte ve araştırmalar devam etmektedir (49). Yüksek yağ içerikli diyet, özellikle perimenopozol ve postmenopozal dönemdeki meme kanseri olguları için risk teşkil etmektedir. Aynı zamanda yağdan zengin diyet, insülin rezistansına yol açmaktadır. İnsülin meme epitel hücresine bağlanıp, mitojenik yolları aktive ederek, premenopozal dönemde de meme kanseri riskini arttırmaktadır (50). Daha önceki çalışmalarda, balık, süt ürünü (günde >400 gram), soya, folik asit, D vitamini tüketiminin meme kanseri açısından koruyucu olduğu ileri sürülmüş olup, ileri çalışmalar gerekmektedir (51).

Alkol alımı özellikle östrojen reseptörü (ER) pozitif olan kanserler için bilinen bir risk faktörüdür. Alkol tüketimi, vücuttaki östrojen üretimini ve periferik dokulardaki östrojen dönüşümünü artırır. Bu durum meme yoğunluğunda artışa yol açmakta ve meme kanseri riskini arttırmaktadır (52). Bir meta-analiz sonucuna göre, günde 35-44 gram alkol tüketiminin meme kanseri riskini %32 oranında arttırdığı gösterilmiştir (35). Ancak yapılan çalışmalarda meme kanseri teşhisi konulduktan sonraki dönemde alkol alımı ile genel sağ kalım arasında bir ilişki gösterilememiştir (51).

Sigara kullanımı meme kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigara dumanının içindeki maddeler hücrel yapıyı ve sinyal yollarını etkileyerek tümör gelişimine neden olmaktadır (53). 2017 yılında yapılan bir meta-analiz sonuçlarına göre, meme kanseri tanısı alan hastalarda daha önce hiç sigara içmemiş grupta, aktif sigara içen veya daha önceden sigara içme öyküsü olan gruba göre sağkalım oranlarının daha uzun olduğu saptanmıştır (54).

2.2.3. Meme Kanseri Sınıflandırılması

2.2.3.1. Histolojik Sınıflama

Non – İnvaziv Meme Tümörleri: İnvaziv olmayan meme tümörleri, bulunduğu duktal ya da lobüler yapı içerisinde sınırlı olarak kalan, çevre dokuya yayılım göstermeyen malign lezyonlar için kullanılan terimlerdir (55). Duktal ve lobüler karsinoma in situ, non- invaziv meme tümörleri arasında yer almaktadır. Duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) terimlerinde yer alan “in situ” kelime grubu “yerinde” anlamına gelmektedir (40).

20 yıl öncesine kadar DCIS ve LCIS nadiren tanı konulan durumlar olup, mastektomi ile tedavi edilmekteydi. Ancak günümüzde meme kanseri ile ilgili tarama ve tanı yöntemlerinde gelişmeler olması nedeniyle in situ kanser tanı konulma sıklığı artış göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmaya göre 50 yaşın üzerindeki kadın hastalardaki DCIS insidansı, 1980 yılına göre yaklaşık 10 kattan fazladır (56, 57).

DCIS, kanserli meme epitel hücrelerinin kanal ve lobüller için anormal şekilde çoğaldığı ancak çevre dokuya herhangi bir yayılım göstermediği durumdur. Fakat DCIS’taki atipik hücrelerin, zamanla bulunduğu bölgede çoğalıp ilerleme ve invaziv tümöre dönüşme riski bulunmaktadır (40, 58). DCIS olgularının ortalama %75’i kalsifikasyon içermesi nedeniyle, genellikle mamografi taramaları sırasında tespit edilir. Mamografi taramalarının yaygınlaşması ile in situ kanser saptanma oranı artmış olup, bildirilen in situ kanserlerin yaklaşık %80’ini DCIS oluşturmaktadır (59). ABD’de yapılan bir çalışma sonuçlarına göre DCIS tanısı konulduktan sonra herhangi bir tedavi almayan kadın hastaların 5.5 yıllık takibinde, hastaların %10-15’inde invaziv kanser geliştiği belirtilmiştir(60).

LCIS’in pre-invaziv bir lezyon olan atipik lobüler hiperplaziden geliştiği düşünülmektedir. LCIS tanısı alan kadınların, sağlıklı kadınlara göre yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski 8-10 kat; LCIS tanısı alındıktan sonraki her yıl için meme kanseri geliştirme riski ise %1 artış göstermektedir (61). LCIS klinik ve

radyolojik görüntülemelerde belirgin olmaması nedeniyle, genellikle meme biyopsilerinde insidental olarak saptanmaktadır. Tanı sıklığı iğne biyopsilerinin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (62).

İnvaziv Meme Tümörleri: İnvaziv meme tümörleri, kanser hücrelerinin miyoepitelyal ve bazal membran katmanlarını aşarak, stromaya kadar uzandığı neoplazmlardır. 2019 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Meme Kanseri Sınıflaması 5. Versiyonu'nda birçok invaziv meme kanseri alt grubu tanımlanmıştır. Güncel sınıflandırmada histopatolojik özellikler dikkate alınmıştır (63).

İnvaziv duktal karsinom (İDK), tüm olguların yaklaşık %80'inde tespit edilen en sık görülen meme kanseri türüdür. Meme kanallarında tümör hücrelerinin proliferasyonu ve eş zamanlı stromal invazyon ile karakterizedir. İDK, DCIS yokluğunda da gelişebilmektedir (4). İDK genellikle, 50 yaş üzerinde ve BRCA1 ve/veya BRCA2 mutasyonu olan kadın hastalarda görülmektedir. Genellikle memede ele gelen kitle ile fark edilir. Memeye lokalize İDK hastalığında sağkalım oranı yaklaşık %99 iken, bölgesel lenf nodlarına yayılım gösteren İDK'da sağ kalım oranı %86 olarak bildirilmiştir. Metastatik İDK'de ise sağ kalım oranı %28'e kadar düşmektedir (64).

İnvaziv lobüler meme kanseri (İLK), tüm meme kanserleri arasında %5-10 görülme oranı ile ikinci en sık tespit edilen türdür. İLK, atipik lobüler hiperplazi ve LCIS öncü neoplazmlarından gelişmektedir. Yaş ile beraber İLK insidansı ve her iki memede tutulum görülme riski artmaktadır. İLK'de, e-kadherin fonksiyon kaybı gözlenmekte olup, bu durum tümör hücrelerinin stroma boyunca dağılımına neden olmaktadır. İLK genellikle memede kitle ile fizik muayene sırasında tespit edilmektedir. Görüntülemelerde yanlış negatif sonuçların elde edilme riski yüksektir. İLK, genellikle hormon reseptör pozitif tipte saptanmakta ve multisentrik, daha büyük tümör boyutları ile prezente olma eğilimindedir. Gastrointestinal sistem ve periton metastazları İLK'de diğer türlere göre daha fazla görülmektedir (65, 66).

2.2.3.2. Moleküler Sınıflama

İlk defa 2000 yılında Perou ve arkadaşları meme kanserinin moleküler ekspresyonlarına göre farklı gruplara ayrılabilceğini göstermişlerdir. Alt grupların tanımlamaları östrojen, progesteron ve HER2 reseptörleri için immünohistokimyasal boyamalar ve floresan in situ hibridizasyon yöntemleri kullanılarak yapılmaktadır. Ki-67 indeksi, moleküler sınıflamada hormon pozitif kanserlerin alt gruplara ayrılmasında kullanılan belirteçlerden biridir. Ki-67, tüm çoğalan hücrelerde bulunan bir nükleer proteindir. Hücre döngüsündeki tüm aktif evrelerde eksprese edilmektedir. Meme kanseri dokusunun histolojik değerlendirilmesinde saptanan yüksek Ki-67 düzeyi aşırı proliferasyon, agresif tümör yapısı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Sağ kalım ve nüks riski ile ilgili öngörü sağlamaktadır (4).

Günümüzde meme kanseri için kabul edilen 4 ana moleküler alt grup bulunmaktadır. Luminal A, luminal B, HER2 zengin tip ve triple negatif tip bu grupları oluşturmaktadır. Moleküler sınıflama, tümör alt tipine ait klinikopatolojik özellikler ve neoadjuvan kemoterapiye yanıt hakkında bilgi vermektedir (6, 67).

Luminal tümörler normal meme luminal epitel dokusunda da bulunan keratin 8 ve 18'in fazla miktarda eksprese eden genleri içermesinden dolayı bu şekilde adlandırılmıştır. Luminal tip meme kanserleri östrojen reseptör ekspresyonu sergileyen ve meme kanseri vakalarının %70-80'inden sorumlu olan tiptir. Luminal kanserlerin yaklaşık olarak yarısı prognostik açıdan çok iyi sonuçlar vermekteyken, %20'lik bir kısmında ise istenen tedavi cevabı alınamadığı görülmüştür. Tedavi cevabındaki bu farklılıklar, hastalık yönetiminde farklı stratejiler doğurmuş olduğundan luminal tip meme kanserleri A ve B olarak ikiye ayrılmıştır (5).

Luminal A tümörler daha iyi hastaliksız sağ kalım seyri gösteren, moleküler olarak ER pozitif, Progesteron reseptörü (PR) $\geq 20\%$, HER2 negatif ve Ki67 $< 14\%$ olan ve eğer gösterilebiliyorsa gen tabanlı analizlerde düşük tekrarlama riskinin belirtildiği tümörlerdir. Luminal B tipi tümörler ise ER pozitifliği ve HER2 negatifliği ile birlikte, Ki67 $\geq 20\%$, PR $< 20\%$ veya negatif ve eğer gösterilebiliyorsa gen tabanlı analizlerde yüksek tekrarlama riskinin belirtilmiş olduğu tümör tipidir (6, 68). Luminal

B tümörlerinde, luminal A grubuna göre daha fazla TP53 mutasyonu, PIK3CA ve MAP3K1 mutasyonları saptanmaktadır (69).

1960'ların sonlarında keşfedilen ve 1970 ortalarından beri klinik pratiklerde kullanılan ER, meme kanserinde bakılan en önemli moleküler belirteçlerden biridir. Moleküler değerlendirmelerde ER α ve ER β olmak üzere iki reseptör formu saptanmakla beraber, ER α asıl rolü oynamaktadır. ER pozitifliği, güçlü bir prognostik faktör olmasının yanında ayrıca hormonal tedavi yanıtını öngören primer belirteçlerden biridir (70).

ER negatif meme kanserlerinin, ER pozitif tespit edilenlere göre agresif biyolojik yapı gösterdiği ve daha kötü seyrettiği saptanmıştır. Hormon pozitif meme kanserinde tamoksifenin etkinliğinin incelendiği, 2011 yılında yayımlanan bir meta-analizde, tamoksifenin çok düşük ER ekspresyonu olan hastalarda bile faydalı etkisi olduğu belirtilmiştir. 2020 yılındaki American Society of Clinical Oncology /College of American Pathologists Kılavuzu Güncellemesinde, ER pozitiflik durumunun tedavi yönlendirici ve bir sonucu öngörücü olabilmesi için kabul edilen eşik değerleri değerlendirilmiş ve meme kanserlerinin yaklaşık %2 gibi küçük bir kısmını oluşturan "ER düşük pozitif" grubu kılavuzlara eklenmiştir. %1 – 10 arasında ER nükleer ekspresyonu olan olgular ER düşük pozitif, >%10 ER nükleer ekspresyonu olan olgular ise ER pozitif olarak ikiye ayrılarak kılavuzda yer almıştır. Bu yeni kategorideki ER düşük pozitif grupta yer alan hastalarda endokrin tedavilerin etkili olduğu kabul edilmektedir. Ancak seyir açısından ER negatif kanserlere benzemesi nedeniyle takiplerinde farklı tedavi seçeneklerine de aday olan bir grup olduğu belirtilmiştir (71, 72, 73).

PR ise alfa ve beta olmak üzere iki izoformda bulunmaktır. Güçlü bir şekilde östrojen bağımlı olmakla birlikte aynı zamanda meme kanserinde ER α 'nın etkisini düzenlemektedir. PR pozitiflik oranı, ER pozitifliğinden daha az saptanmakta, vakaların yaklaşık %20'sinde bulunmaktadır (70). PR, östrojen tarafından indüklenebilir olması nedeniyle prognostik değeri belirsiz kalmıştır. PR pozitifliği dolaylı olarak ER yolağının sağlam olduğunun bir göstergesidir. Bu nedenle PR pozitifliğinin endokrin tedavilere daha iyi yanıt gösterdiği ileri sürülmektedir (74).

HER2 pozitif meme kanserleri, tüm meme kanserlerinin ortalama %20'sini oluşturmaktadır. HER2, ERBB2 geni tarafından kodlanmaktadır. HER2 durumu immünohistokimya (IHC) ve in situ hibridizasyon (ISH) yöntemleri ile proteinin ekspresyonu ve amplifikasyonunun gösterilmesi sonucu belirlenir. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists 2018 kılavuzlarına göre, IHC skoru 3+ olan veya IHC skoru 2+ olup, ISH yöntemi ile HER2 amplifikasyonunun gösterilebildiği tümörler HER2 pozitif olarak kabul edilmektedir. HER2 pozitif tümörler genellikle ileri evre, kötü farklılaşma, yüksek proliferasyon, lenf nodu tutulumları ve sık metastaz ile karakterizedir. HER2 ekspresyonundaki artış, intrinsik tirozin kinaz aktivitesini uyararak, hücre proliferasyonu, anjiyogenez, invazyon gibi tümöre agresif karakter veren kaskadların aktivasyonuna yol açmaktadır. HER2 zengin tip tümörler, endokrin tedavilere ve antrasiklin ve taksan dışı kemoterapi rejimlerine dirençlidir. HER2 gen ekspresyonunun artışı ile kemoterapi tedavisine olan cevapta da kötüleşme olduğu saptanmış olup; bu durum HER2 gen amplifikasyonunu hedef alan ajanların geliştirilmesini sağlamıştır. HER2 pozitif saptanan tümörler anti-HER2 tedavisine aday olurken, IHC skoru +2 olup ISH'te amplifikasyon göstermeyen ve IHC skoru 0, +1 olan tümörler HER2 negatif kabul edildiğinden anti-HER2 tedavilerinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Ancak IHC skoru +2 olup ISH'te amplifikasyonunun gösterilemediği ve IHC skoru +1 olan tümörler için HER2-düşük meme kanseri olarak yeni bir grup literatüre girmiştir (75, 76, 77, 78, 79).

HER2 - düşük meme kanseri, genellikle daha düşük proliferasyon oranı ile karakterize olup, daha az TP53 mutasyonu içermektedir. HER-2 düşük hastalık grubu, luminal kanserlerin yaklaşık %60'ında, triple negatif kanserlerin ise yaklaşık %33'ünde görülmektedir. HER2 düşük ve HER2 negatif olan meme kanserlerinin çalışmalarda benzer genomik dizilime sahip olduğu ve neoadjuvan kemoterapi, siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörleri, antiöstrojen ajanlara karşı benzer tedavi yanıtı gösterdiği saptanmıştır. Trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansin ile yapılan çalışmalarda anti-HER2 tedavisiyle HER2 - düşük grupta anlamlı bir fayda sağlanamamıştır. Ancak HER2'yi hedef alan yeni geliştirilen antikor - ilaç konjugatları ile HER2 düşük meme kanserinde tedavi stratejileri yeniden gündeme gelmiştir. Trastuzumab Deruxtekan, diğer anti-HER2 tedavilerinin aksine düşük seviyelerde

HER2 eksprese eden tümör hücreleri üzerinde de etki gösterebilen, metastatik HER2 pozitif meme kanserlerinde kullanılabilen antikör – ilaç konjugatıdır. DESTINY-Breast04 faz III çalışması sonucunda, trastuzumab deruxtekan ile tedavi edilen HER2 düşük metastatik kanseri olgularında hastalık ilerleme ve ölüm oranları daha düşük bulunmuştur. Günümüzde HER2-düşük grup ile ilgili kılavuzlarda yerini alan bir öneri bulunmamakla beraber, HER2 düşük grupla ilgili yapılan çalışmalar alınan sonuçlarla birlikte ivme kazanmıştır (80, 81, 82).

Triple negatif meme kanserleri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır. TNBC, ER, PR ve HER2 negatifliği ile karakterize ve genellikle erken nüks, metastaz ile ilişkili olup , diğer subtiplere göre daha agresif seyir göstermektedir (8). Metastatik TNBC'de ortalama sağ kalım 13-18 aydır (83). TNBC, gençlerde ve Afrika veya Hispanik kökenli kadınlarda daha çok saptanmaktadır. BRCA1 mutasyonu olan hastalarda %85'in üzerindeki bir oranla görülen en sık invaziv meme kanseri tipidir. TNBC olan olguların ise ortalama %11 – 19'unda BRCA1 germ mutasyonu ve somatik mutasyonlar saptanmaktadır (84). TNBC hastalarında %80 görülme oranı ile en yaygın görülen mutasyon ise TP53 mutasyonudur. Patogenezinin tam olarak çözümlenememesi, tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır. TNBC'de neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt, tedavi yanıtı ve sağ kalım oranları hastalar arasında farklılık göstermekte; bu farklılık tümördeki genetik heterojenite ile ilişkilendirilmektedir. Genom dizileme çalışmalarına göre, TNBC'nin 6 alt tipi tanımlanmıştır:

1- Bazal benzeri tip 1

2- Bazal benzeri tip 2

3- İmmünomodülatör

4- Mezenkimal

5- Mezenkimal kök benzeri

6- Luminal androjen reseptör

TNBC'nin %70'ini bazal benzeri tip 1 oluşturmaktadır. TNBC'nin kendi arasında alt gruplara ayırımı tedavi yanıtlarını öngörmek için faydalı olsa da klinikte rutin olarak kullanılmamaktadır(85). TNBC'de sitotoksik kemoterapiler erken ve ileri evre tedavinin temelini oluşturmaktadır. İmmün sistem tümör oluşumunu önlemede önemli bir rol oynamaktadır. TNBC, hormon pozitif meme kanseri tiplerine göre daha immunojenik olup, bu durum TNBC tedavisinde immünoterapinin de rol oynamasını sağlamıştır (85).

TNBC'de TIL varlığı terapötik yaklaşımlar açısından belirteç olarak kabul edilmektedir. Triple negatif ve HER2 pozitif meme kanserleri yüksek TIL düzeyleri içeren kanser türleri olup, TIL seviyesindeki yüksekliğin her iki kanser alt tipi için de daha iyi bir prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. TIL yoğunluğunun değerlendirilmesi, neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda tedaviye yanıt açısından fikir vermekle birlikte; rezidüel hastalıkta da daha yüksek saptanan TIL seviyesinin daha iyi bir sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86).

2.2.4. Tanı ve Tarama Yöntemleri

Meme kanseri kadınlardaki en sık tanı konulan kanser türüdür. Toplum açısından yaygın bir sağlık sorunu olması nedeniyle erken tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesi açısından tarama yöntemleri geliştirilmiştir. DSÖ tanımlamasına göre tarama, sağlıklı bir nüfusta hastalığı olan ancak asemptomatik dönemdeki olguları belirlemeyi sağlayan basit testlerdir (87). Tarama testleri sayesinde asemptomatik dönemde ve erken evredeki hastalığa müdahale edilebildiğinden, hastalık ilerlemesi engellenebilir, morbidite ve mortalite oranlarını düşürülebilir (88). National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 25 yaşındaki tüm kadınlara meme kanseri risk değerlendirmesi yapılmasını önermekte, risk durumuna göre tarama yöntem ve sıklığının hastaya özel olarak belirlenmesi gerekmektedir (89).

Meme kanseri tanısı, klinik meme muayenesi, görüntüleme yöntemleri ve doku biyopsisi ile konulmaktadır Meme kanseri şüphesi ile doktora en yaygın başvuru sebebi, memede kitle hissedilmesidir. Memede ağrı, cilt veya meme ucunda eritem, ödem, meme ucunda çekinti ve genellikle kendiliğinden olan kanlı meme başı akıntısı

gibi bulgular da meme kanseri açısından şüphe uyandıran diğer semptomlardır. Tüm meme kitlelerinin ortalama %90'ı benign ve semptomların çoğu normal fizyolojik değişiklikler ile ilişkili olmakla birlikte, belirtilen semptomlar ile başvuran olgular için meme kanser açısından ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir (90, 91).

Klinik meme muayenesi (KMM), bu konuda eğitim almış profesyonel bir sağlık uzmanı tarafından yapılan muayene türüdür. Mamografide bulgu vermeyen kitlelerin saptanmasında önemli bir yer tutması nedeniyle dünya genelinde KMM kitlelerin tespitinde önemini sürdürmektedir. KMM sırasında hasta elleri başının arkasında olacak şekilde dik oturmalı veya sırtüstü pozisyonda durmalıdır. Muayene sırasında her iki meme boyut farklılığı, deri veya meme ucunda değişiklik, belirgin venöz yapılar ve enfeksiyon bulguları açısından değerlendirilmelidir. Meme dokusu kitle açısından, aksiller ve supraklaviküler bölgeler ise lenfadenopati açısından palpe edilerek kontrol edilmelidir (91, 92). American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) 25 – 39 yaş arası kadınlarda 1-3 yılda bir, 40 yaş ve üzerindeki kadınların ise yıllık olarak klinik meme muayenesi ile değerlendirilmesini önermektedir (93).

Mamografi, ultrasonografisi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) meme kanserinde hastalığın taramasında, tespitinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleridir. Mamografi, memenin düşük doz X-ray ışınları ile görüntülenme şeklidir. Mamografi, yüksek sensitivite ve spesifitesi, ucuzluğu ve iyi tolere edilebilmesi nedeniyle meme kanserinde tarama, tanı ve izlem için kullanılan ana görüntüleme araçlarından biridir (94). Mamografi ile tarama meme kanseri mortalitesinde %19 oranında azalma sağlamıştır (95). Mamografik görüntülemelerde lezyonlar, lezyonların şekli ve sınırları, mikrokalsifikasyon, yumuşak doku bulguları, meme yoğunluğu gibi bulgular değerlendirilmektedir (43). Mamogramda tespit edilen, spiküler uzantıları olan lezyonlar malignite şüphesini arttırırken; düzgün sınırlı olan lezyonlar daha çok benign durumları düşündürmektedir. Çok sayıda düzgün sınırlı lezyon olması kist, fibroadenom gibi memenin benign hastalıklarına yönlendirmektedir. Mikrokalsifikasyon saptanması meme kanseri açısından uyarıcı bir bulgudur. Multifokal ve ince kalsifikasyonlar malignite ile daha çok ilişkili iken; tek, büyük, kalın kalsifikasyonlar daha çok benign lezyonları

düşündürmektedir (96, 97). Mamografi ile yapılacak tarama sıklığı ile ilişkili farklı öneriler bulunmaktadır. American Cancer Society (ACS), 45 yaşında yıllık veya iki yılda bir olacak şekilde mamografi ile meme kanseri taramasına başlanmasını önermiş, risk değerlendirmesine göre kişiye özel değerlendirilerek daha erken yaşta da taramaya başlanabileceğini belirtmiştir (95). Kılavuzların pek çoğunda mamografi ile tarama yaşının ise 40-74 arası olduğu bildirilmiştir. Tarama programının ne zaman sonlandırılması konusunda kesin bir görüş olmamakla birlikte, ACR ve Society of Breast Imaging (SBI) kişinin sağlık durumuna bağlı olarak, beklenen yaşam süresinin 10 yıldan az olduğu düşünüldüğünde tarama programının sonlandırabileceğini belirtmişlerdir (98).

USG, rutin tarama yöntemlerinden biri değildir, ancak özellikle yoğun meme dokusuna sahip kişilerde, önceden meme kanseri geçirmiş orta – yüksek riskteki kişilerde veya yüksek riskli olarak değerlendirilen genetik yatkınlığı olan kişilerde mamografiye ek olarak önerilmektedir (99). Mamografiye ek olarak yapılan USG veya MRG ile yapılan bir değerlendirmede kanser tespit oranlarının arttığı gösterilmiştir ancak bununla birlikte yanlış pozitif olarak kabul edilen olguların oranında da artış olmuştur (100).

Meme MRG, meme kanseri tanı ve taramasında kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Meme MRG aynı zamanda lokal evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirme imkanı da sağlamaktadır (101). Meme MRG, meme kanseri tespitindeki en hassas yöntemdir. Meme kanseri açısından yüksek riskli olan kadınların taramasında meme MRG kullanıldığında, yalnızca mamografi ile yapılan taramalara göre geç evrede tanı alan hastalık insidansının azaldığı ve metastazsız sağ kalım ve metastazsız sağkalım süresinin arttığı gösterilmiştir (102). Yaşam boyu meme kanseri olma riski \geq %20 olan ve 10-30 yaşları arasında göğüse yönelik radyoterapi gören kişilere mamografiye ek olarak yıllık MRG taraması önerilmektedir. NCCN ve ACS, yaşam boyu meme kanseri riski $<$ %15 olan kişilere MRG ile tarama önermemektedir (103).

Memede yeni saptanan lezyonun malignite açısından şüpheli bulgular göstermesi durumunda histopatolojik değerlendirme yapılmalıdır. Tanının uygun

olarak konulabilmesi için kılavuzlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi yerine, kalın iğne biyopsi yönteminin tercih edilmesi önerilmektedir (104).

Ülkemizde ise Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı meme kanseri taraması ile ilgili, ayda bir kendi kendine meme muayenesi, yılda bir klinik meme muayenesi ve 40-69 yaş arasında 2 yılda bir MMG ile değerlendirme önermektedir (105) .

Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS), meme görüntüleme raporlarında standardizasyonun sağlanabilmesi için kullanılmaktadır. Tablo 2.1’de BI-RADS değerlendirme sistemi verilmiştir (103).

Tablo 2.1. BI-RADS değerlendirme sistemi

Değerlendirme	Yönetim	Kanser Olasılığı
Kategori 0 : Yetersiz, karşılaştırma için ek ve/veya önceki mamogram görüntülerine ihtiyaç var	Ek değerlendirme yapılmalıdır	N/A
Kategori 1: Negatif	Rutin mamografik tarama	Malignite olasılığı %0
Kategori 2: Benign	Rutin mamografik tarama	Malignite olasılığı %0
Kategori 3: Muhtemelen benign	Kısa aralıklarla (6 aylık) takip	>%0 ama ≤ %2
Kategori 4: Şüpheli 4A: Malignite yönünden düşük şüpheli bulgular 4B: Malignite yönünden orta şüpheli bulgular 4C: Malignite yönünden yüksek şüpheli bulgular	Doku tanısı	>%2 ama ≤ %95
Kategori 5: Büyük olasılıkla malign	Doku tanısı	≥ %95
Kategori 6: Biyopsi ile kanıtlanmış bilinen malignite	Klinik açıdan uygun olduğunda cerrahi rezeksiyon	N/A

2.2.5. Meme Kanseri Evrelemesi

Yeni tanı bir kanser olgusunda, hastalık yaygınlığı, hastalık durumuna göre en uygun tedavi seçeneği, prognoz gibi bilgiler açısından hastalık evrelenmesi yapılmaktadır. Her kanser türüne ait ayrı, ortak bir evreleme sisteminin olması, standardizasyonu sağlamak açısından önemlidir. Primer invaziv tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodları (N), uzak metastaz (M) olup olmasına göre yapılan meme kanseri TNM evreleme sistemi ilk kez 1959 yılında American Joint Committee (AJCC) ile başlamıştır. Günümüzde 2018 yılında güncellenen AJCC 8. Versiyon meme kanseri evreleme sistemi sıklıkla kullanılmaktadır. AJCC 8. Baskı meme kanseri evreleme sistemi, anatomik ve prognostik kategorilerden oluşmaktadır. Anatomik evreleme TNM skorlandırılmasına dayanmaktadır. Prognostik evreleme ise tümörün derecesi, moleküler belirteçlerin ekspresyon durumu (ER, PR ve HER2), gen paneli ve anatomik TNM evresi ile belirlenmektedir. Prognostik evreleme, tümör biyolojisine göre evreyi azaltıp arttırabilirken, anatomik evrelemeden farklı bir evre ile sonuçlanabilir (106, 107). LCIS'in, karsinom geliştirme riski olan ancak metastaz yapabilme eğilimi göstermeyen benign bir patolojik tümör olarak ele alınması nedeniyle AJCC 8. Versiyonunda evreleme sınıflamasından çıkarılmıştır. Tablo 2.2 ve Tablo 2.3'te AJCC 8. Versiyon meme kanseri anatomik ve klinik evreleme sistemi verilmiştir(108).

Tablo 2.2. AJCC meme kanseri evreleme sistemi

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör lehine bulgu yok
Tis (DCIS) Tis (Paget)	Duktal karsinoma in situ (DCIS) Altta yatan meme parankimindeki invaziv karsinom veya DCIS ile ilişkisi olmayan meme ucunun Paget hastalığı
T1 T1mi T1a T1b T1c	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm Tümörün en büyük çapı > 1 mm ama ≤ 5 mm (1 ile 1.9 mm arası ölçümler 2mm olarak kabul edilmeli) Tümörün en büyük çapı > 5 mm ama ≤ 10 mm Tümörün en büyük çapı > 10 mm ama ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük çapı > 20 mm ama ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük çapı > 50 mm
T4 T4a T4b T4c T4d	Herhangi bir boyutta göğüs duvarı ve/veya cilt yayılımı gösteren (ülserasyon, makroskopik nodüller) tümörler; yalnızca dermis invazyonu T4 olarak kabul edilmemektedir. Göğüs duvarı invazyonu olan tümörler (göğüs duvarı invazyonu olmadan yalnızca pektoral kasa olan invazyon veya yapışma T4 olarak kabul edilmemektedir) İnflamatuvar karsinom kriterlerine uymayan ancak, ciltte ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodül ve/veya ödem (peadu d'orange dahil) bulgusu olan tümörler T4a ve T4b birlikteliği olan tümörler İnflamatuvar karsinom
Klinik (cN) ve Patolojik (pN) Bölgesel Lenf Nodu	
Klinik Bölgesel Lenf Nodu (cN)	
cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok (klinik ve görüntüleme bulgularına göre)
cN1 cN1mi	İpsilateral aksiller bölgede seviye I ve II'de hareketli lenf nodları Mikrometastazlar (Boyutları 0,2 mm ile 2 mm arasında olan ortalama 200 hücre)
cN2 cN2a cN2b	İpsilateral aksiller bölgede seviye I ve II'de hareketsiz lenf nodları, veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı İpsilateral aksiller bölgede seviye I ve II'de hareketsiz veya birbirlerine veya diğer yapılar olarak yapışık lenf nodları Aksiller lenf nodu metastazı olmadan, yalnızca ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı
cN3 cN3a cN3b cN3c	Aksiller bölge seviye I ve II lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklavikular (seviye III) lenf nodu metastazı; aksiller bölge seviye I ve II lenf nodu tutulumu ile birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı; aksiller bölge veya internal mammarian lenf nodu olan veya olmayan ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazları İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı

Tablo 2.2. (devam) AJCC meme kanseri evreleme sistemi

Patolojik Bölgesel Lenf Nodu (pN)	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
pN0 pN0(i+) pN0(mol+)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya yalnızca izole tümör hücreleri Bölgesel lenf nodlarında boyutları 0.2 mm'den küçük olan izole tümör hücreleri Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile bulunan pozitif moleküler sonuçlar; izole tümör hücresi yok.
pN1 pN1mi pN1a pN1b pN1c	Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya klinik değerlendirmede negatif olan internal lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisine göre mikro veya makrometastazlar Mikrometastazlar (Boyutları 0,2 mm ile 2 mm arasında olan ortalama 200 hücre) En az birinin 2 mm'den büyük olduğu 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı İzole tümör hücrelerinin haricinde, ipsilateral sentinel internal mammarian lenf nodunda metastaz pN1a ve pN1b birlikteliği
pN2 pN2a pN2b	4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntülemelerde ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz En az birinin 2 mm'den büyük olduğu 4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı Patolojik olarak aksiller lenf nodu negatifliği ile birlikte mikroskopik doğrulama yapılan ya da yapılmayan klinik olarak saptanan internal mammarian lenf nodu metastazı
pN3 pN3a pN3b pN3c	≥ 10 adet aksiller lenf nodu metastazı; veya infraklavikular (aksiller seviye III) metastazı; veya ≥ 1 adet aksiller seviye I ve II lenf nodu tutulumu ile birlikte görüntülemelerde saptanan ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı; veya 3'ten daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu ile birlikte klinik olarak negatif tespit edilen ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisine göre mikro veya makrometastaz; veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı En az birinin 2 mm'den büyük olduğu ≥ 10 adet aksiller lenf nodu metastazı veya infraklavikular (aksiller seviye III) lenf nodu metastazı cN2b varlığı (görüntülemelere göre pozitif internal mammarian lenf nodu) ile pN1a veya pN2a olması İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
Metastaz Durumu (M)	
M0 cM0(i+)	Klinik ve radyolojik bulgulara göre metastaz yok Klinik ve radyolojik bulgulara göre uzak metastaz saptanmayan hastalarda mikroskopik veya moleküler yöntemler kullanılarak kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük olmayan tümör hücreleri varlığı
M1	Klinik ve radyolojik bulgular ile (cM) ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış (pM) 0.2 mm'den büyük metastazlar

Tablo 2.3. Meme kanseri klinik evreleme

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1A	T1	N0	M0
1B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
3C	T 0-4	N3	M0
4	T 0-4	N 0-3	M1

2.2.6. Meme Kanseri Tedavisi

Günümüzde meme kanseri için birçok tedavi çeşidi olmakla beraber, hastaya göre en uygun tedavi şekli multidisipliner yaklaşımlar ile hastaya göre belirlenmektedir. Terapötik hedefler, hastanın klinik durumuna, tanı anındaki evresine, moleküler değerlendirmelerdeki hormon reseptörü, HER-2 ekspresyonu gibi belirteçlere ve hastanın tercihinine göre şekillendirilmektedir (9). Tedavi seçenekleri arasında cerrahi ve radyoterapiyi içeren lokal tedaviler ile sistemik tedaviler tek başına ya da birlikte uygulanmaktadır (10).

Tanı anında metastaz saptanmayan meme kanseri olgularının tedavisindeki asıl hedefler, tümörü memeden ve bölgesel lenf nodlarından uzaklaştırmak ve sonrasında tümör nüksünü önlemektir. Metastatik olmayan hastalardaki istenen lokal kontrol cerrahi rezeksiyon, lenf nodu örneklemesi veya diseksiyonu ve operasyon sonrası uygulanan radyoterapi ile sağlanmaktadır. Lokal tedaviler ile birlikte operasyon öncesinde (neoadjuvan) veya operasyon sonrasında (adjuvan) ya da her ikisi de olacak şekilde sistemik tedaviler uygulanmaktadır. Metastatik olan olgular içinse tedavinin asıl amacı yaşam süresini uzatmak ve palyasyon sağlamaktır. Metastatik hastalarda

sistemik tedaviler öncelikli olarak tercih edilmektedir. Palyasyon açısından radyoterapi veya cerrahi de uygulanabilmektedir (109).

2.2.6.1. Cerrahi Tedavi

Modern anlamdaki meme kanseri cerrahi teknikleri 19. Yüzyıl sonlarına dayanmaktadır. 19. Yüzyıl sonlarında Amerikalı cerrah Williams Stewart Halsted, meme kanserinin öncelikle memeye ve bölgesel lenf nodlarına yayılan bir hastalık olduğunu düşünmüş, en iyi tedavi seçeneği olarak da meme dokusunun, altındaki pektoral kasın ve bölgesel lenf nodlarının çıkartılması olduğunu ileri sürmüştür ve radikal mastektomi olarak tanımlanan bu teknik yaklaşık yüz yıl boyunca meme kanseri tedavisinin temelini oluşturmuştur (110). 20. Yüzyılın ilk yarısında ise David Patey ve çalışma arkadaşları ameliyat sırasında derinin daha çok eksize edildiği ancak pektoralis majör kasının korunduğu, bu sayede operasyon sonrası dönemde yaşam kalitesinin daha iyi korunabildiği modifiye mastektomi tekniğini geliştirmişlerdir. 20. Yüzyılın ikinci yarısından itibaren ise artan meme kanseri farkındalığı ve uygulanan tarama programları ile hastalar daha küçük tümör boyutları ile erken evredeyken tanı almakta olup, bu durum da meme koruyucu cerrahi (MKC) seçeneğinin gelişmesini sağlamıştır (110, 111). Evre 1 ve evre 2 tümörü olup sonrasında meme koruyucu cerrahi veya mastektomi geçiren 1554 meme kanseri tanılı hastanın yer aldığı NSABP B-06 çalışmasında iki grup arasında hastaliksız ve genel sağ kalım açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (112).

Meme koruyucu tedavi, tümör dokusunun negatif cerrahi sınırları karşılayacak şekilde memeden uzaklaştırılmasını, aksiller evaluasyonu ve operasyon sonrası dönemdeki radyasyon tedavisini içermektedir. Lumpektomi, segmental mastektomi, parsiyel mastektomi, kadranektomi gibi cerrahi diseksiyon prosedürleri meme koruyucu cerrahi teknikleri içerisinde yer alır. Evre 1 ve evre 2 hastalar ile bazı seçilmiş opere edilebilir evre 3 hastalar için meme koruyucu tedavi günümüzde tedavi seçeneği olarak kabul görmektedir. Kalıcı pozitif cerrahi sınır, multifokal hastalık, yeterli eksizyonu engelleyen yaygın malign kalsifikasyon olması, daha önce aynı bölgeye radyoterapi uygulanması ve gebelik durumu meme koruyucu tedavi açısından mutlak kontraendikasyonlar arasında yer almaktadır. Tümör boyutunun meme

dokusuna göre büyük olması, operasyon sonrası kozmetik açıdan hasta tarafından kabul edilemeyecek bir deformite olabileceğinin öngörülmesi, hastanın öncesinde radyoterapi almasına engel sistemik skleroz, lupus eritematozus gibi eşlik eden bir hastalığının olması meme koruyucu tedavi açısından rölatif kontraendikasyonlar arasında bulunmaktadır. Subareolar bölgede yerleşimli tümörlerin meme koruyucu cerrahi açısından eksizyonu zor olmakla birlikte kontraendikasyon teşkil etmemektedir (18, 113).

5 cm'den büyük tümörler, multisentrik veya multifokal hastalık, göğüs duvarı tutulumu, inflamatuvar meme kanseri, memenin Paget hastalığı ve meme koruyucu tedaviye kontraendikasyon teşkil eden durumlar mastektomi endikasyonları arasında yer almaktadır. Ayrıca son yıllarda BRCA pozitifliği gibi genetik mutasyonları olan, güçlü aile öyküsü olan özellikle genç hasta gruplarında bilateral profilaktik mastektomi uygulanma sıklığı artmıştır. Metastatik hastalık, cerrahi operasyon ve anesteziyi tolere edemeyeceği öngörülen düşük performans durumu olan hastalar ve tanı anında lokal ileri evre hastalığı olup neoadjuvan tedavi verilmesi gereken hasta grupları mastektomi için kontraendikasyon oluşturan durumlar arasında yer almaktadır (114).

Aksiller evaluasyondaki temel hedef aksillaya yönelik fazla tedaviden kaçınmak ve aksiller diseksiyon sonrası oluşabilecek komplikasyonları en aza indirmektedir. Aksiller cerrahi yöntemi seçiminde lenf nodlarının klinik değerlendirmedeki durumu, planlanan cerrahi şekli, adjuvan radyoterapi planı gibi unsurlar rol oynamaktadır. Minimal invaziv bir yöntem olan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), klinik değerlendirmede lenf nodu tutulumu olmayan meme kanserli hastalarda aksillaya yönelik müdahalede en iyi standart yaklaşımdır. 5611 kadın meme kanseri tanılı katılımcı ile yapılan SLNB ile aksiller lenf nodu diseksiyonunu (ALND) karşılaştıran NSABP-B32 çalışmasında SLNB ile ALND arasında genel ve hastaliksız sağ kalımlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (115).

2.2.6.2. Radyoterapi

Radyasyon tedavisi yüksek enerjili X-ışınlarının veya diğer maddelerin vücutta spesifik bir bölgeye gönderilerek, uygulanan bölgedeki hücrelerdeki DNA'da yıkıma ve tümör ölümüne neden olmasıdır. Radyasyon tedavisi neoadjuvan, adjuvan veya palyatif olarak uygulanabilir. Tedavideki amaç tümör yükünü küçültmek, daha az invaziv bir cerrahi prosedüre imkan sağlamak, lokal nüks riskini azaltmak ve tümör ilişkili semptomları hafifletmektir (116).

Radyoterapinin (RT) erken evre meme kanserli hastalarda mastektomi sonrasında uygulanmasının lokal nüksü azalttığı 1940'lı dönemlerden beri bilinmektedir. Ancak bu dönemlerde nüks oranlarında azalmaya karşın, genel sağ kalım üzerinde olumlu bir etkisi gösterilememesi ile birlikte kardiyak toksisite gibi etkilerinden dolayı RT'nin sağ kalımı olumsuz etkilediği düşünülmüş, adjuvan kemoterapi standart tedavi şekli olarak kabul görmüştür. Ancak, adjuvan kemoterapinin hastalık yükü fazla olan hastalarda sınırlı etki göstermesi radyoterapinin etkilerinin yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır (117). Hastalık yükü yüksek, aksiller lenf nodu tutulumu olan mastektomi sonrası yalnızca kemoterapi veya kemoterapi ile RT kombinasyonu uygulanmış pre-menopozal hastaların genel sağ kalımlarının incelendiği çalışmalarda kemoterapi ile beraber RT uygulandığında nüks oranlarında ve mortalite oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir(118). 20. Yüzyıl sonlarında yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada lumpektomi sonrasında uygulanan RT ile mastektomi yapılmış hastalar karşılaştırılmış ve iki grup arasında genel sağkalım açısından bir farklılık bulunmamıştır. Ancak çalışmalarda lumpektomi sonrası RT uygulanmayan hastalarda nüks oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu durum 1991 yılından beri National Institutes of Health'in meme koruyucu tedavide RT uygulanması konusunda fikir birliğine varmasına neden olmuştur (119).

MKC sonrası tüm ya da parsiyel olarak meme dokusuna ışınlama teknikleri önerilmektedir. Tüm meme dokusu standart dozlarda ışınlama rutin olarak önerilmemekte, hastaya özel olarak tedavi protokolünün geliştirilmesi gerekmekte, özellikle erken evre nodal tedavi gerektirmeyen uygun hasta gruplarında tedavi

süresinin kısaldığı hipofraksiyone ışınlama tercih önerilmektedir. 65 yaşın üzerinde, T1-T2 tümörü olup, negatif cerrahi sınırın elde edildiği, hormon pozitif olan ve endokrin tedavi verilecek olan hastalarda meme koruyucu tedavi sonrası RT uygulanmayabilir (120).

Palyatif RT uygulamalarında tedavi protokolü kişiye göre belirlenmekte olup, hastanın yaşam beklentisi, klinik durumu, semptomları dikkate alınarak tedavi şekillendirilmektedir. Palyatif RT'de genellikle daha düşük toplam doz kullanılmaktadır. Palyatif RT kemik, beyin, mediasten gibi uzak metastazlarda kullanılmakta ve yaşam kalitesini yükseltme, ağrıyı azaltma, kognitif fonksiyonları arttırma, tümöre bağlı bası semptomlarını hafifletmek için uygulanmaktadır (121).

2.2.6.3. Sistemik Tedavi

Günümüzde, meme kanseri tedavisinde kullanılan, çok sayıda, farklı mekanizmalarla etki eden ilaç sınıfı mevcuttur. Tümörün evresi, biyolojik özelliği, hastalığın yaygınlığı, hastanın tercihi gibi birçok faktör göz önüne alınarak sistemik kemoterapi, endokrin tedavi, biyolojik tedaviler arasında seçim yapılarak, uygun ilaç tercih edilmektedir (95, 122).

2.2.6.3.1. Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan kemoterapi (NAK) ya da diğer ismi ile preoperatif kemoterapi, lokal tedaviler uygulanmadan önce verilen kemoterapi anlamına gelmektedir (11). Tanı anında lokal ileri evre olan veya inoperabl olarak nitelendirilen meme kanserlerinde NAK uygulandığında, tedavi sonrası primer tümörün boyutunda küçülme ve ameliyat edilebilme şansı ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, NAK hastalık evresinde de azalma sağladığı için, sonrasında uygulanacak olan operasyonlar arasında MKC oranlarında da %7-%12 arası bir artışa neden olmuştur. NAK aynı zamanda seçilen kemoterapi rejiminin tümör üzerindeki etkinliğinin erken süreçte değerlendirilmesini ve hastaya özel tedavi protokolünün daha uygun olarak seçilebilmesini sağlamaktadır. NAK sonrası, patolojik tam yanıtın sağlanması, nüks açısından güçlü bir prognostik faktör olarak sayılmaktadır. pCR, hastalısız ve

genelsağ kalım sürelerinin uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Meme kanseri alt tipine göre değişim göstermekle birlikte, tek ajan veya diğer ilaçlarla kombinasyon şeklinde verilen NAK ile tüm hastaların ortalama %10-50'sinde pCR elde edilmektedir. NAK alan hastalarda tedavi yanıtı, düzenli aralıklarla yapılan klinik muayene, radyolojik görüntüleme ve operasyon sonrası alınan meme dokusundaki patolojik örnekleme ile değerlendirilmektedir. NAK alan hastaların takibinde yanıt değerlendirme açısından kan ve doku bazlı belirteçlerin kullanımı önerilmemektedir. (11, 123, 124, 125, 126, 127).

pCR, ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin tanımlamasına göre meme dokusu ve lenf nodunda invaziv tümör hücresi izlenmemesi olarak belirtilmiştir. Rezidüel in situ kanserin sağkalım üzerine etkisi bulunmamaktadır. Yanıt değerlendirmede altın standart yöntem, NAK sonrası uygulanan cerrahi ile alınan örneklerin patolojik metotlarla değerlendirilmesidir. Klinik ve radyolojik olarak tam yanıt izlenen hastaların ortalama %30-50'sinde cerrahi örneklerde rezidüel tümör izlenmektedir (128). pCr, meme kanseri alt tipine göre farklılık göstermekte olup, beklenen pCR oranları, HR (+)/HER2 – için %7-15, HER2 + için %30-40 ve TNBC için ise %25-30'dur (129).

NAK sonrası rezidüel kanser hücresi saptanması durumunda patolojik değerlendirmelerde, rezidüel tümörün boyutu ve hücresel yapısı, meme koruyucu cerrahi yapıldıysa cerrahi sınırların değerlendirilmesi, lenfovasküler invazyon olup/olmadığı, ER, PR, HER2, ki-67 gibi biyolojik belirteçlerin yeniden değerlendirilmesi ve tümörün tekrar evrenmesi gerekmektedir. Rezidüel tümör dokusundaki biyolojik belirteçler, tedavi öncesi alınan biyopside tespit edilenlerden farklı olabilir. Bu farklılıkların, teknik faktörler, tümörün biyolojik heterojenliği ve NAK'ın kendisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (128).

Hormon pozitif kanserlerde neoadjuvan yanıtı diğer alt tiplere göre daha düşük beklenmekle birlikte, inoperabl olduğu düşünülen veya tümör boyutunun azaltılmasının istendiği hasta grubunda NAK kullanılmaktadır. Almanya'da yapılan bir çalışmada hormon pozitifliği olan 40 yaş ve altındaki hastalardaki patolojik tam

yanıt oranının, 40 yaş üstü hasta grubuna göre daha fazla elde edildiği saptanmıştır (130).

HER2(+) meme kanserlerinde NAK rejiminin içerisine anti-HER2 bir ajan olan trastuzumab eklenmesi ile patolojik tam yanıt oranlarında anlamlı derecede artış olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (131). HER2(+) meme kanserlerinde neoadjuvan tedavide pertuzumab ve trastuzumab etkinliğinin araştırıldığı NeoSphere çalışmasında dosetaksel ile pertuzumab ve trastuzumab birlikte verildiği NAK grubunda pCR oranının taksan alan gruba veya yalnızca anti- HER2 tedavi alan gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (132).

Triple negatif meme kanseri, endokrin veya HER-2 hedefli tedaviler için uygun olmayıp, adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi tedavide sıklıkla uygulanmaktadır. NAK sonrası rezidüel hastalık bulduran grupta ise, nüks ve metastatik hastalık nedeniyle mortalite oranı 12 kat fazladır (133). Triple negatif meme kanseri, DNA tamir mekanizmasında hasar olması ile karakterize bir kanser tipi olması nedeniyle, DNA'ya hasar veren ilaçlar tedavinin ana rolünü üstlenmektedir. AC tedavisi NAK'ın bel kemiğini oluşturmaktadır. Taksan grubu da sıklıkla AC'den sonra uygulanan rejimdir. Patolojik tam yanıtın elde edilmesinin prognoz açısından güçlü bir faktör olması nedeniyle, mevcut NAK rejimlerine eklenebilecek yeni ajanlarla patolojik tam yanıt oranını arttırmaya odaklanmıştır. DNA hasarı veren ilaçlar arasında platin türevi ajanların etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Platin türevi ilaçların çalışmalarda TNBC tedavisinde neoadjuvan kullanımında faydaları gösterilmesi ile kullanım neoadjuvan tedavide kullanım sıklığı artmış olup, özellikle BRCA mutasyonu taşıyan olgularda daha etkili olduğu ile ilişkili veriler mevcuttur (134). İmmünoterapinin etkisinin araştırıldığı KEYNOTE-522 çalışmasında, mevcut AC – paklitaksel (T), karboplatin (P) NAK tedavisine ek olarak neoadjuvan ve adjuvan olarak pembrolizumab verilen grupta standart NAK tedavisi alan gruba göre patolojik tam yanıt ve üç yıllık hastaliksız sağ kalım oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür (131, 133).

2.2.6.3.2. Adjuvan Kemoterapi

NAK sonrası rezidüel tümör dokusu izlenen meme kanseri tanılı hastalar adjuvan sistemik tedaviler için değerlendirilmelidir. Adjuvan sistemik tedavideki amaç, rezidüel tümör hücreleri, mikrometastazlara etki ederek hastalısız ve genelsağ kalımı uzatmaktır. Antrasiklin veya dosetaksel – siklofosfamid veya AC ardından dosetaksel ya da paklitaksel içeren rejimler lenf nodu tutulumu olan veya nüks riski yüksek olarak değerlendirilen meme kanseri hastalarında adjuvan sistemik tedavide kullanılan kemoterapi protokolleridir (10).

Hormon pozitifliği olan meme kanserlerinde adjuvan kemoterapi tümör boyutu >1 cm veya lenf nodu tutulumu olan hastalara önerilmektedir. Kemoterapi ile birlikte hormon pozitif kanserlerde, adjuvan endokrin tedavinin de sağ kalım üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (135).

HER 2 pozitif meme kanserlerinde >1 cm primer meme tümörü olan hastalara adjuvan kemoterapi ile birlikte trastuzumab önerilmektedir. Trastuzumab tek başına etkinliğinin değerlendirilmesi ile yeterli çalışma olmaması nedeniyle monoterapi olarak kullanılması önerilmemektedir. HER2 pozitif, yüksek riskli hastalarda trastuzumab ile birlikte pertuzumab da verilmesi önerilmektedir (10).

TNBC’de adjuvan kemoterapi, tümör boyutu ≥ 0.5 cm ve tümör boyutundan bağımsız olarak lenf nodu tutulumu olan tüm hastalara önerilmektedir (136). CREATE-X çalışmasında patolojik tam yanıtın elde edilemediği TNBC’li hastalarda adjuvan kapesitabin ile hastalısız ve genel sağkalım sürelerinde artış olduğu gösterilmiştir. OlympiA çalışmasında ise BRCA1-2 mutasyonu olan ve yüksek riskli değerlendirilen meme kanserli hastalarda poli-ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibisyonu yolu ile etki eden olaparibin adjuvan kullanımının TNBC’li hastalarda sağ kalıma olumlu etki ettiği saptanmıştır. TNBC’de adjuvan immünoterapi etkinliği ile ilgili kesin öneriler bulunmamakla birlikte, immünoterapi etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar devam etmektedir (137).

2.2.6.3.3. Endokrin Tedavi

Kadınlardaki endojen östrojen, premenopozal dönemde esas olarak yumurtalıklardan, postmenopozal dönemde ise adrenal bezlerden salgılanan androjenin periferik dokularda aromataz enzimi aracılığıyla östrojene dönüşümü ile elde edilir. Hormon pozitifliği olan meme kanserlerinde, endojen östrojen maruziyeti, ER dimerizasyonuna ve östrojen ile düzenlenen genlerin transkripsiyonunun aktive edilmesine neden olur. Endokrin tedavisi ile hormon pozitif meme kanseri hastalarında östrojen etkisinin reseptör düzeyinde durdurulması veya östrojen üretim yollarının engellenmesi hedeflenmektedir. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM), selektif östrojen reseptörünün down-regülatörleri (SERD), aromataz inhibitörleri, luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri, yüksek doz östrojen ve hedefe yönelik tedaviler endokrin tedavide kullanılan ajanlardır (138).

Tamoksifen, raloksifen östrojen reseptörüne bağlanarak etki gösteren SERM grubu ilaçlardır. Tamoksifen, HR(+) meme kanseri hücrelerinde östrojen antagonisti, endometrium ve kemik üzerinde ise östrojen agonisti olarak etki göstermektedir. Fulvestrant ise tüm dokularda anti-östrojenik etki gösteren SERD türevi bir ajandır (139).

Adjuvan tamoksifen, pre ve post-menopozal dönemlerde kullanılabilen, önceki çalışmalarda 5 yıllık tedavinin hastalısız ve genel sağ kalım üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiş bir tedavi ajanıdır (140). Kontralateral meme kanseri görülme oranında yaştan başımsız olarak %38 azalma sağlamaktadır (141). ER(+)/PR(-) kanser türlerinde, PR yokluğu ER'nin işlevsel olmayan bir mekanizmasını yansıtmakta ve bu nedenle SERM türevi ilaçlara ER(+)/PR(+) meme kanserine göre daha kötü yanıt vermektedir (142). Endometriyal neoplazm gelişme riski ve tromboembolik olaylar tamoksifen kullanımını sınırlayan yan etkilerdir (139). Tamoksifen tedavisinin optimal süresi ile ilgili tartışmalar olmakla birlikte ATLAS çalışmasında 5 ve 10 yıl tamoksifen kullanımı değerlendirilmiş olup, tamoksifen 10 yıllık kullanımında nüks ve mortalite oranlarının daha az olduğu görülmüştür. Ancak tamoksifen kullanım süresinin uzaması ile yan etkilerin sıklığı artmaktadır. NCCN, ACOG kılavuzlarında hastalık

nüks riski yüksek olarak değerlendirilen pre-menopozal kadın hastalarda tamoksifen tedavisinin 10 yıl süre ile verilmesi önerilmektedir(143).

Gonadotropin – salgılatıcı hormon (GNRH) agonistleri premenopozal kadınlarda yumurtalık fonksiyonlarını baskılamak için kullanılan farmakolojik ajanlardır. The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) tarafından yapılan meta-analizde özellikle 40 yaşından küçük olan hastalarda yumurtalık fonksiyonlarının baskılanması ile hastaliksız ve genel sağ kalım üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (144).

Anastrozol ve letrozol aromataz enzimini geri dönüşümlü olarak durdurabilen non-steroidal aromataz inhibisyonu yapan (Aİ) ajanlardır. Ekzemestan ise aromataz enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe eden steroidal bir ajandır. Aİ'ler post-menopozal dönemdeki kadın hastalarda kullanılmaktadır(138). Non-steroidal Aİ'Ler tamoksifene kıyasla yan etki profili bakımından daha iyi tolere edilmektedir(145).

2.2.6.3.4. Hedefe Yönelik Tedaviler

Hedefe yönelik tedaviler, tümör oluşumunda rol oynayan belirli proteinlere etki etmekte bu sayede tümördeki hücre ölümünü indükleyerek tümörün büyümesine ve yayılmasına engel olmaktadır (146).

HER2(+) meme kanserlerinde, HER2'yi hedef alan monoklonal ilaçların geliştirilmesi 1998 yılında trastuzumabın FDA onayı alması ile başlamıştır. Trastuzumab HER2'nin ekstraselüler kısmına bağlanıp, HER2 sinyal mekanizmalarını baskılayarak etki gösteren bir ajandır. Çalışmalarda trastuzumab ile kemoterapi birlikte verildiğinde olumlu sonuçlar ortaya çıkması nedeniyle, trastuzumab HER2(+) hastalarda tercih edilebilecek ilaçlar arasında yerini almıştır. BCIR-006 ve HERA çalışmasında trastuzumabın non-metastatik HER2 hastalardaki adjuvan kullanımda etkisi değerlendirilmiş, çalışma sonuçlarında adjuvan kemoterapiye trastuzumab eklenmesinin nüksü önleme ve sağ kalımı arttırmada olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (147, 148).

Pertuzumab ikinci olarak geliştirilen anti-HER2 monoklonal antikorudur. CLEOPATRA çalışmasında trastuzumab ve dosetaksele ek olarak verilen pertuzumabın metastatik HER2 + meme kanserli hastalardaki etkisi değerlendirilmiş ve pertuzumabın progresyonsuz sağ kalımı 12,4 aydan 18,5 aya çıkardığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile çift HER-2 blokajının sağ kalım üzerine olumlu etki gösterdiği saptanmıştır (148). Trastuzumab ve diğer anti-HER2 ajanlarının kullanımında ciddi yan etkiler görülmesi kullanımlarını kısıtlamaktadır. Kardiyak toksisite, pulmoner toksisite gibi ciddi yan etkiler görülebilmektedir (148).

PI3K/ AKT/mTOR yollarını ve CDK4/6 mekanizmasını inhibe eden ajanların anti-östrojenik bir ilaç ile kombinasyonunun hormon pozitif meme kanserlerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Everolimus direkt anti kanseri etkisi olan ve aynı zamanda mTOR inhibisyonu aracılığı ile de terapötik etkisini gösteren bir mTOR inhibitörüdür. BOLERO -2 faz III çalışmasında ER pozitifliği olan postmenopozal hastalarda everolimus ve ekzemestan kombinasyonunun, yalnızca ekzemestan alan gruba göre progresyonsuz sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir (149, 150).

Hücre döngüsündeki düzensizlikler, kanser oluşumundaki temel mekanizmalardan biri olup; bu döngüyü düzenleme görevi olan yapısında moleküler olarak değişiklikler olduğu bilinen CDK ve siklin proteinlerini hedef alan ajanlar üretilmiştir. PALOMA-1 faz II çalışmasında CDK 4/6 inhibitörü olan palbosiklibin ER pozitif ileri evre meme kanseri hastalarında birincil tedavide letrozol ile kombinasyonunun etkisi araştırılmış ve palbosiklib – letrozol kombinasyonu alan grupta, yalnız letrozol alan gruba göre daha uzun progresyonsuz sağkalım süreleri izlendiği belirtilmiştir (151). HR(+)/HER2(-) ileri evre meme kanseri olan postmenopozal kadın hastalarda CDK4/6 inhibitörlerinden palbosiklib veya ribosiklib ile herhangi bir aromataz inhibitörünün kombinasyonu birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Oral bir ajan olan palbosiklibin, endokrin tedavi sonrası progresyon görülen ileri evre veya metastatik hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında da fulvestrant ile kombinasyonunun progresyonsuz sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (152).

Günümüzde TNBC'nin moleküler ve genomik yapısının daha iyi tanımlanmış olması, hedefe yönelik ajanların geliştirilmesini sağlamıştır. BRCA 1 veya 2 mutasyonu DNA tamir mekanizmasında hasara yol açmaktadır. PARP enzimi DNA hasarlarını onarmakta önemli bir rol oynamaktadır. BRCA1 veya 2 mutasyonu olan triple negatif meme kanserinde, PARP inhibitörleri (olaparib, tazoparib) PARP aktivitesini durdurarak, DNA'daki mevcut hasarı daha da artırır ve en sonunda tümör hücresinin ölümüne yol açmaktadır (153).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Katılımcılar

Çalışmaya 01.01.2012 – 31.12.2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda meme kanseri tanısı alıp, neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen kadın hastalar dahil edildi. 18 yaş altındaki hastalar, erkek hastalar, tanı anında metastaz izlenen hastalar, meme kanserine yönelik neoadjuvan tedavi almayan, neoadjuvan tedavi sonrası kontrol radyolojik görüntülemesi olmayan ve neoadjuvan tedavi sonrasında primer tümöre yönelik cerrahi operasyon geçirmemiş hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmada klinik, radyolojik, patolojik verilerine ulaşılabilen, meme kanseri tanılı neoadjuvan tedavi almış olan toplam 177 katılımcı yer aldı.

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmaya alınan 177 hastanın klinik, radyolojik, patolojik verileri hastane veri tabanı kullanılarak, hasta dosyalarının taranması ile elde edildi. Yaş, tanı yaşı, tanı aldığı dönemdeki menopoz durumu, ek hastalıkları, aile öyküsü, tanı aldığı anda uygulanan görüntüleme bulguları, biyopsi sonucu, genetik mutasyon analizi, meme kanserinin histolojik tipi, tümörün moleküler belirteçleri, hastaya uygulanan kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi bilgileri, tedavi sonrası uygulanan görüntüleme bulguları, cerrahi işlem sonrasındaki patoloji sonuçları, adjuvan verilen tedaviler, takiplerinde nüks olup olmadığı, nüks tarihi, en son kontrol tarihi ve ölüm olup olmadığı ile ilgili bilgiler için hastane veri tabanı kullanıldı.

Çalışmaya alınan hastalar moleküler meme kanseri sınıflamasına göre kategorize edildi. 52 HR(+)/HER2(-), 94 HER2(+) ve 31 TNBC hastası olmak üzere vakalar üç grupta değerlendirildi. ER ve PR pozitifliği, tümör hücrelerinin $\geq 1\%$ 'inin immünohistokimya ile pozitif nükleer boyanma göstermesi olarak kabul edildi. HER2 değerlendirmesinde ise immünohistokimyasal yöntemlerle IHC skorunun +3 olması veya IHC skoru +2 olup, floresan in situ hibridizasyonda HER2/CEP17 ≥ 2 olması HER2 pozitif olarak kabul edildi.

Neoadjuvan tedavi alan hastaların cerrahi sonrası patoloji raporları incelendi. Cerrahi sonrası patolojik değerlendirmede meme dokusunda ve aksiller lenf nodunda rezidü invaziv tümör kalmaması patolojik tam yanıt olarak tanımlandı. Hastalar patolojik tam yanıt sağlanan ve sağlanamayan olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastaların tanı anındaki ve tümör ve lenf nodu boyutu ile rezidü dokudaki tümör boyutu ve tedavi sonrasındaki lenf nodu durumu AJCC 8. Versiyon meme kanseri TNM evrelemesi kullanılarak değerlendirildi (108).

Patolojik tam yanıtı öngörebilecek klinik, patolojik, farmakolojik faktörler incelendi. Patolojik tam yanıtı predikte eden faktörlerin değerlendirmeleri tüm grupta ve HER2(+) ile TNBC meme kanseri alt tiplerinde olacak şekilde yapılmıştır. HR(+)/HER2(-) tedavinde patolojik tam yanıt elde edilen hasta sayısı az olması nedeniyle, patolojik yanıt predikte eden faktörler bu grupta değerlendirilemedi.

Tanısal biyopsi örneklerinde ki-67 düzeyi değerlendirilmiş olan tüm hastalar ki-67<%20 ve ki-67≥%20 olacak şekilde literatürdeki eşik değerler göz önüne alınarak iki kategoriye ayrıldı (154). Ki-67 düzeyi ile patolojik tam yanıt ve hastalısız sağkalım ilişkisi değerlendirildi.

Neoadjuvan tedavi öncesindeki biyopsi örneklerinde stromal TIL (sTIL) düzeyi değerlendirilmiş olan hastalar sTIL< %30 ve sTIL ≥%30 olacak şekilde iki gruba ayrıldı, sTIL düzeyi ile patolojik tam yanıt ve hastalısız sağkalım ilişkisi değerlendirildi. sTIL değerlendirmesinde kullanılan belirlenmesinde literatürde daha önce yapılmış çalışmalardaki eşik değerler dikkate alındı (155, 156).

Tüm grupta hastalara en sık uygulanan kemoterapi rejimleri değerlendirilmiştir. AC, AC+Taksan (T), AC+T+Platin (P), AC+T+Trastuzumab, AC+T+Trastuzumab+Pertuzumab, AC+T+P+Pembrolizumab ve diğer kemoterapi rejimleri olacak şekilde hastalara uygulanan tedaviler kategorize edildi. AC protokolü standart doz ve dose-dense olacak şekilde 2 kategoride değerlendirildi. Standart AC protokolü 3 hafta bir verilen kemoterapi protokolü, dose-dense AC protokolü ise 2 haftada bir verilen kemoterapi protokolü olarak tanımlandı. Tüm grupta ve moleküler

alt tiplere göre uygulanan kemoterapi protokolleri ile patolojik tam yanıt arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Hastaliksız sağkalım süresi, ay olarak tedavi başlangıcından lokal nüks, metastaz veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Tüm grupta ve moleküler alt tiplerde hastaliksız sağkalım süreleri değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veri analizinde IBM SPSS Statistics Version 26 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma göstermeyen değişkenlerde ortanca ve aralık olarak; kategorik değişkenlerde ise yüzde ve frekans olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogrov-Smirnov, histogram ve Q-Q Plot grafikleri yardımı ile değerlendirildi. İkili karşılaştırmalarda, sürekli değişkenler normal dağılımda ise bağımsız gruplar için Student T-testi, normal dağılımda değil ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Hastaliksız sağkalım analizleri Kaplan - Meier testi ile değerlendirilmiş olup, gruplar arası sağkalım farklılıkları için log -rank testi kullanıldı. Çok değişkenli analizler için lojistik regresyon ve Cox regresyon analizleri kullanıldı. p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

3.4. Çalışmanın Etik Yönü

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alındı. Araştırmaya ait etik kurul onayı SBA 24/319 araştırma numarası ile 05.03.2024 tarihinde alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

Çalışmaya meme kanseri tanısı ile neoadjuvan tedavi alan ve tedavi sonrasında opere edilen 177 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların ortanca yaşı 47 (minimum 25, maksimum 73) olup, 40 yaşın altındaki hasta sayısı 49 (%27,7) ve 40 yaş ve üzerindeki hasta sayısı ise 128 (%72,3) olarak hesaplandı. Tanı anındaki değerlendirmelere göre katılımcıların 102'si (%57,6) pre-menopozal dönemde, 10'u (%5,6) peri-menopozal dönemde, 65'i (%36,7) ise post-menopozal dönemde olarak kabul edildi.

Aile öyküsü ile ilgili bilgileri analiz edilebilen meme kanseri tanılı hastaların 104'ünde (%58,8) ailesinde meme kanseri öyküsü bulunmamaktaydı. 24 hastanın (%13,6) ise ailede meme kanseri öyküsü olup, bu gruptaki 8 hastanın (%33,3) birinci dereceden aile üyelerinde, 16'sında (%66,6) ikinci dereceden aile üyelerinde meme kanseri hastalığı olduğu saptandı. 68 hastanın ailesinde meme kanseri dışı kanser tanısı bulunuyordu, bu grubun içerisindeki 15 hastanın aile üyelerinde endometrium, over ve serviks kanseri tanılı bireylerin olduğu saptandı. Genetik mutasyon analizi yapılmış olan 69 hastanın 41'inde (%59,4) herhangi bir mutasyon saptanmazken, 28 hastada (%40,5) kanser ilişkili mutasyon tespit edildi. Genetik mutasyon saptanan 28 hastanın 5'inde (%17,9) BRCA-1 mutasyonu, 8'inde (%28,5) BRCA-2 mutasyonu ve 15'inde (%53,6) diğer genlerle ilgili mutasyonlar tespit edildi.

Tüm hastaların 93'ünde (%52,5) primer tümör odağı sol memede tespit edildi. 114 hastanın (%64,4) primer tümörü bulunduğu memede üst dış kadrana lokalize idi. Üst dış kadrandan sonra en sık görülen lokalizasyonlar azalan sıra ile alt dış kadrana (%15,3), üst iç kadrana (%10,2), alt iç kadrana (%4,0) ve multifokal (%6,2) yerleşimli olarak saptandı.

Hastaların tanı aldığı andaki tümör boyutu için görüntüleme bulgularına göre yapılan değerlendirmede 103'ü (%58,2) T1- T2, 74'ü (%41,8) T3-T4 olarak saptandı. Klinik ve radyolojik değerlendirmelere göre hastaların 144'ünde (%81,4) tanı aldıkları

anda lenf nodu tutulumu mevcuttu. TNM değerlendirmesine göre anatomik olarak evrelendirilen tüm hastaların 6'sı (%3,4) evre 1, 78'i (%44,1) evre 2 ve 93'ü (%52,5) evre 3 olarak sınıflandırıldı. Tedavi öncesi alınan biyopsi örneklerinin değerlendirmesine göre yapılan histolojik derecelendirmede hastaların büyük çoğunluğu (%71,2) grade 3 olarak saptandı. Histopatolojik moleküler değerlendirmede ise 54 hasta (%30,5) HR(+)/HER2(-), 92 hasta (%52,0) HER2(+) ve 31 hasta (%17,5) triple negatif meme kanseri olarak sınıflandırıldı. NAK sonrası uygulanan cerrahi yöntemleri değerlendirildiğinde 142 hastaya (%80,2) MRM, 35 hastaya (%19,8) MKC uygulandığı tespit edildi. Tablo 4.1'de tüm gruptaki hastaların demografik bilgileri ve klinik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Tüm gruptaki hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Tüm Grup (n:177) (%)
Ortanca Tanı yaşı	47 (min 25- maks 73)
< 40 yaş	49 (%27,7)
≥ 40 yaş	128 (%72,3)
Menopozal Durum	
Pre-menopoz	102 (%57,6)
Peri-menopoz	10 (%5,6)
Post-menopoz	65 (%36,7)
Ailede meme kanseri öyküsü	
Var	24 (% 13,6)
1.derece akraba	8 (%33,3)
2. derece akraba	16 (%66,6)
Yok	104 (%58,8)
Bilinmiyor	49 (%27,7)
Genetik Mutasyon	
Var	28 (%15,8)
BRCA-1	5 (%17,9)
BRCA-2	8 (%28,5)
Diğer genler	15 (%53,6)
Yok	41 (%23,2)
Bilinmeyen	108 (%61,0)
Tümörün bulunduğu meme tarafı	
Sol meme	93 (%52,5)
Sağ meme	84 (%47,5)
Tanı anındaki tümör boyutu	
T1 – T2	103 (%58,2)
T3 – T4	74 (%41,8)
Tümörün memedeki lokalizasyonu	
Üst dış kadran	114 (%64,4)
Üst iç kadran	18 (%10,2)
Alt dış kadran	27 (%15,3)
Alt iç kadran	7 (%4,0)
Multifokal	11 (%6,2)

Tablo 4.1. (devam) Tüm gruptaki katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

Tanı anındaki lenf nodu tutulumu	
Lenf nodu tutulumu var	144 (%81,4)
Lenf nodu tutulumu yok	33 (%18,6)
Klinik Evre	
Evre 1	6 (%3,4)
Evre 2	78 (%44,1)
Evre 3	93 (%52,5)
Histolojik Grade	
I	5 (%2,8)
II	46 (%26,0)
III	126 (%71,2)
Histolojik Sınıflama	
Duktal	143 (%80,8)
Lobüler	12 (%6,8)
Miks	22 (%12,4)
Moleküler Sınıflama	
HR (+)/HER2 (-)	54 (%30,5)
HER2 (+)	92 (%52,0)
Triple negatif	31 (%17,5)
Ameliyat Tipi	
Meme koruyucu cerrahi	35 (%19,8)
Modifiye radikal mastektomi	142 (%80,2)

4.2. Meme Kanseri Moleküler Sınıflamasına Göre Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya HR(+)/HER2(-) 54 (%30,5), HER2(+) 92 (%52,0) ve TNBC 31 (%17,5) olmak üzere toplam 177 hasta dahil edildi (Tablo 4.1).

Hastaların median takip süresinin HR (+)/HER2(-) hasta grubunda 103,14 (minimum 13,56, maksimum 140,65) ay; HER 2 (+) hastalarda 73,01 (minimum 17,81, maksimum 140,88) ay; TNBC hasta grubunda ise 36,46 (minimum 13,50, maksimum 148,47) ay olduğu belirlendi.

Ortanca tanı yaşları HR(+)/HER2(-), HER2(+) ve triple negatif meme kanseri gruplarında sırası ile 47 (minimum 26, maksimum 66), 46 (minimum 26, maksimum 73) ve 47 (minimum 25, maksimum 70) olarak hesaplandı. Üç moleküler subtip arasında meme kanseri tanı alma yaşı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,939$). Her üç grupta da yeni tanı alanların yarısından fazlasını 40 yaş ve üzerindeki kişiler oluşturmaktaydı. Menopozal durum değerlendirmesi yapıldığında, üç grup içerisinde anlamlı bir farklılık saptanmazken ($p=0,641$), her üç grupta da hastaların %50'sinden fazlasının pre-menopozal dönemde olduğu tespit edildi.

Üç moleküler alt tip içerisinde primer tümör lokalizasyonu açısından sağ ve sol meme arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,831$). Meme kadranları arasında üst dış kadran, üç alt tip meme kanserinde de en çok tümörün saptandığı yer olarak tespit edildi.

Ailede meme kanseri öyküsü ile alt tipler arasında anlamlı bir ilişki elde edilemedi, p değeri 0,769 olarak hesaplandı. Genetik mutasyon analizi yapılan HR(+)/HER2(-) meme kanseri hasta grubundaki 16 hastanın 7'sinde (%43,8) herhangi bir mutasyon saptanmazken, 1'inde (%6,3) BRCA-1, 4'ünde (%25,0) BRCA-2 ve 4'ünde (%25,0) kanser ilişkili diğer genlerle ilgili mutasyon tespit edildi. Genetik analiz yapılan HER2 (+) meme kanseri grubundaki 33 hastanın 22'sinin (%66,7) gen mutasyon analizi normal olarak değerlendirilirken, 2 kişide (%6,1) BRCA-1, 2 kişide (%6,1) BRCA-2 ve 7 kişide (%21,2) kanser ilişkili diğer genlerle ilgili mutasyon saptandı. Triple negatif meme kanseri hasta grubunda 20 kişinin genetik mutasyon analizi yapılmış olup, 12 kişide (%60,0) herhangi bir mutasyon saptanmazken, 2 kişide (%10,0) BRCA-1 mutasyonu, 2 kişide (%10,0) BRCA-2 mutasyonu, 4 kişide (%20,0) diğer kanser ilişkili genlerle ilgili mutasyon tespit edildi. Şekil 4.1'de moleküler meme kanseri alt tiplerine göre görülen mutasyon dağılımları özetlenmiştir.

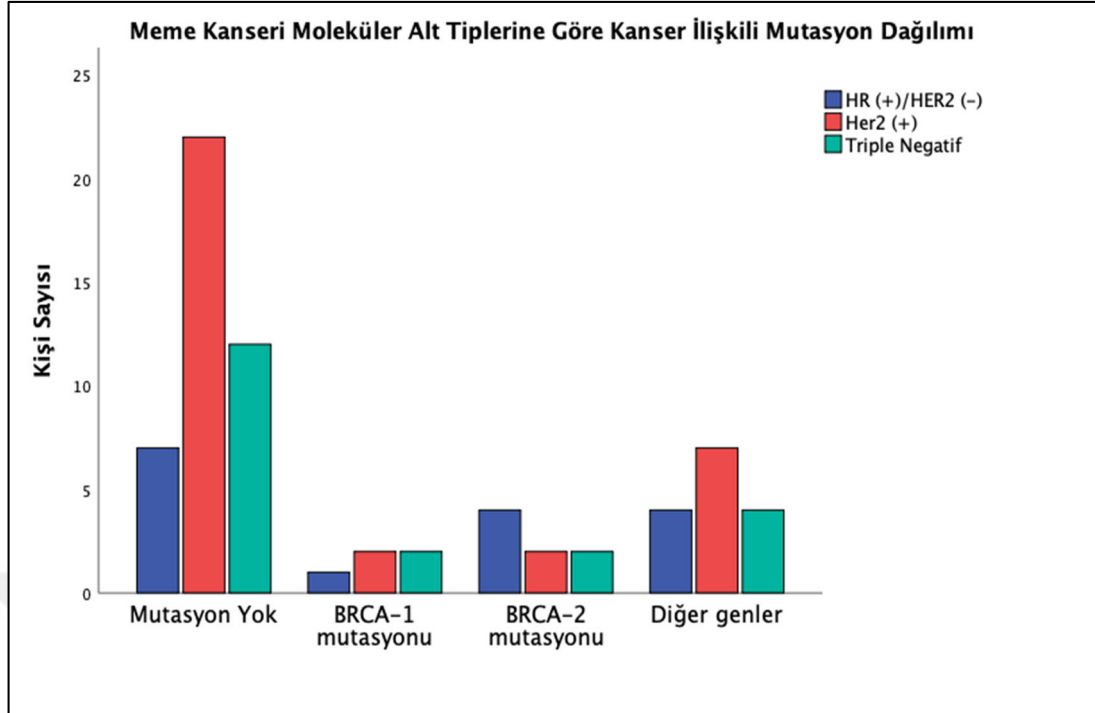
Klinik evre ile moleküler gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p=0,451$). Her üç grupta da hastaların >%50'sinden fazlası histolojik derecelendirmede grade 3 olarak değerlendirildi.

Üç grup içinde de hastaların büyük çoğunluğuna (>%75) neoadjuvan tedavi sonrasında MRM uygulandığı belirlendi. NAK sonrası uygulanan cerrahi türü dağılımı ile, moleküler alt tipler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p=0,501$). Tablo 4.2'de meme kanseri tanılı hastaların moleküler sınıflamaya göre HR(+)/HER2(-), HER2(+) ve TNBC gruplarına göre genel özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Meme kanseri moleküler sınıflamasına göre hastaların genel özellikleri

	HR(+)/HER2(-) (n:54) (%)	HER2(+) (n:92)(%)	TNBC (n:31)(%)	p değeri
Ortanca anı yaşı (min-maks)	47 (26-66)	46 (26-73)	47 (25-70)	
< 40 yaş	14 (%25,9)	26 (%28,3)	9 (%29,0)	0,939
≥ 40 yaş	40 (%74,1)	66 (%71,7)	22 (%71,0)	
Menopozal Durum				
Pre-menopoz	31 (%57,4)	52 (%56,5)	19 (%61,3)	0,641
Peri-menopoz	3 (%5,6)	7 (%7,6)	0 (%0,0)	
Post-menopoz	20 (%37,0)	33 (%35,9)	12 (%38,7)	
Tümörün bulunduğu taraf				
Sol meme	27 (%50,0)	47 (%51,1)	18 (% 58,1)	0,831
Sağ meme	27 (%50,0)	45 (%47,8)	13 (%41,9)	
Tümörün memedeki lokalizasyonu				
Üst dış kadran	38 (% 70,4)	56 (%60,9)	20 (%64,5)	0,651
Üst iç kadran	6 (% 11,1)	10 (%10,9)	2 (%6,5)	
Alt dış kadran	8 (%14,8)	13 (%14,1)	6 (%19,4)	
Alt iç kadran	0 (% 0,0)	6 (% 6,5)	1 (%3,2)	
Multifokal	2 (% 3,7)	7 (% 6,5)	2 (%6,5)	
Ailede meme kanseri öyküsü				
Var	8 (%14,8)	12 (%13,0)	4 (%12,9)	0,769
1.derece akraba	1(%1,8)	3 (%3,2)	4 (%12,9)	
2.derece akraba	7(%13,0)	9 (%9,8)	0 (%0,0)	
Yok	29 (%53,7)	54 (%58,7)	21 (%67,7)	
Bilinmiyor	17 (%14,8)	26 (%28,3)	6 (%19,4)	
Klinik Evre				
Evre 1	1 (%1,9)	3 (%3,3)	2 (%6,5)	0,451
Evre 2	22 (%40,7)	39 (%42,4)	17 (%54,8)	
Evre 3	31 (%57,4)	50 (%54,3)	12 (%38,7)	
Histolojik Grade				
I	4 (%7,4)	1 (%1,1)	0 (%0,0)	0,002
II	21 (%38,9)	22 (%23,9)	3 (%9,7)	
III	29 (%53,7)	69 (%75,0)	28 (%90,3)	
Ameliyat Tipi				
MKC	8 (%14,8)	21 (%22,8)	6 (%19,4)	0,501
MRM	46 (%85,2)	71 (%77,2)	25 (%80,6)	

MKC:Meme koruyucu cerrahi MRM: Modifiye radikal mastektomi

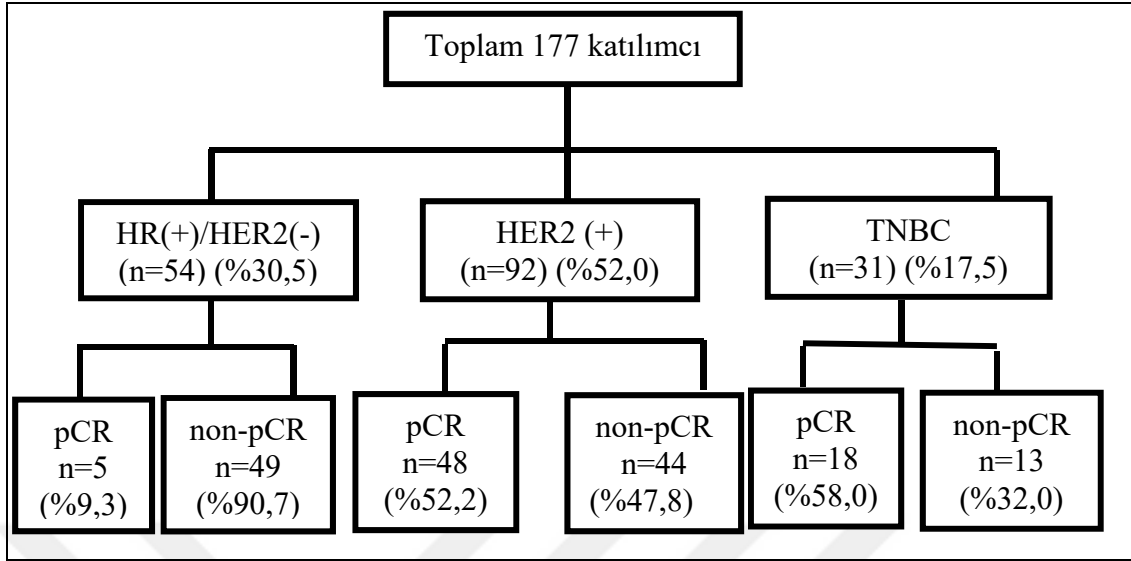


Şekil 4.1. Meme kanseri alt tiplerine göre görülen mutasyon oranları

4.3. pCR'ı Predikte Eden Faktörlerin Tüm Grupta ve Alt Tiplerde İncelenmesi

4.3.1. Tüm Grupta pCR Predikte Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda tüm kohorttaki pCR oranı %40,7 olarak hesaplandı. NAK ile tedavi edilen 54 HR(+)/HER2(-) hastasının 5'inde (%9,3), 92 HER2(+) hastanın 48'inde (%52,2) ve 31 TNBC hastasının 18'inde (%58,0) cerrahi eksizyon örneğinin histolojik değerlendirilmesinde pCR saptandı. Moleküler alt tip ile pCR oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p=.000$). (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Meme kanseri moleküler sınıflamasına göre NAK sonrası pCR oranları

Tüm grubun dahil edildiği incelemelerde pCR elde edilen hastaların 17'si 40 yaş altında, 54'ü ise 40 yaş ve üzerindedir. Tanı anında pre-menopozol 43, peri-menopozol 3, post-menopozol dönemdeki 25 hastada NAK sonrası pCR saptandı. Yaş ve tanı anındaki menopozol durum ile pCR elde edilmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı, sırası ile p değerleri 0,364 ve 0,716 bulundu.

Tüm gruptaki hastalar hormon reseptör durumu açısından analiz edildi. 106 hasta (%59,9) ER pozitif, 71 hasta ER negatif; 94 hasta (%53,1) PR pozitif, 83 hasta (%46,9) PR negatif olarak değerlendirildi. pCR elde edilen hastaların 47'si (%66,2) ER negatif, 50'si (%70,4) PR negatif hasta grubuna aitti. ER ve PR durumu ile, pCR arasında önemli bir ilişki saptandı, sırası ile p değerleri 0,00 ve 0,00 olarak hesaplandı.

Tanı anındaki tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu ve klinik evre ile pCR ilişkisi analiz edildiğinde anlamlı bir bulgu bulunamadı, sırası ile p değerleri .404, .279 ve .326 olarak hesaplandı. Tablo 4.4'te tüm grupta pCR'a etki eden faktörlerin özeti gösterilmiştir.

pCR'a etki eden faktörler tüm grupta regresyon analizi ile değerlendirilmiş olup, hormon reseptörü negatifliği ve HER (+) liğinin birbirlerinden bağımsız şekilde pCR üzerine olumlu etkisi olduğu saptandı. (Tablo 4.5)

Tablo 4.4. Tüm grupta NAK sonrası pCR oranları ve pCR'a etki eden faktörler

	Tüm Grup (n,%)	pCR (n,%)	non – pCR (n,%)	p değeri
Yaş < 40 yaş ≥ 40 yaş	49(%27,7) 128(%72,3)	17 (%23,9) 54 (%76,1)	32 (%30,2) 74 (%69,8)	0,364
Menopozal Durum Pre-menopoz Peri-menopoz Post-menopoz	102 (%57,6) 10 (%5,6) 65 (%36,7)	43 (%60,6) 3 (%4,2) 25 (%35,2)	59(%57,7) 7 (%6,6) 40 (%37,7)	0,716
Moleküler Sınıflama HR (+) / HER2 (-) HER2 (+) TNBC	54 (%30,5) 92 (%52,0) 31 (%17,5)	5 (%7,0) 48 (67,6) 18 (25,4)	49 (%46,2) 44 (%41,5) 13 (%12,3)	0,00
ER Durumu Pozitif Negatif	106 (%59,9) 71 (%40,1)	24 (%33,8) 47 (%66,3)	82 (%77,4) 24 (%22,6)	0,00
PR Durumu Pozitif Negatif	94 (%53,1) 83 (%46,9)	21 (%29,6) 50 (%70,4)	73 (%68,9) 33 (%31,1)	0,00
Tanı anı T evresi T1-T2 T3-T4	103 (%58,2) 74 (%41,8)	44 (%62,0) 27 (%38,0)	59 (%55,7) 47 (%44,3)	0,404
Tanı anı Lenf nodu Tutulum yok Tutulum var	33 (%18,6) 144 (%81,4)	16 (%22,5) 55 (%77,5)	17 (%16,0) 89 (%84,0)	0,279
Klinik Evre I II III	6 (%3,4) 78 (%44,1) 93 (%52,5)	4 (%5,6) 33 (%46,5) 34 (%47,9)	2 (%1,9) 45 (%42,5) 59 (%55,7)	0,326
Toplam	177 (%100)	71 (%100)	106 (%100)	

Tablo 4.5. Tüm grupta pCR'a etki eden faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

Parametreler	Patolojik Tam Yanıt					
	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	HR	%95 GA	p değeri	HR	%95 GA	p değeri
Yaş (<40 yaş vs ≥40 yaş)	1,25	0,638 – 2,477	0,509			
Menopoz (pre vs peri ve post)	0,78	0,427 – 1,446	0,438			
Tanı anı tümör boyutu (T1-T2 vs T3-T4)	0,74	0,401 – 1,367	0,337			
Tanı anı lenf nodu tutulumu (negatif vs pozitif)	0,67	0,316 – 1,446	0,313			
Hormon reseptörü (negatif vs pozitif)	0,13	0,06 -0,26	0,000	0,13	0,06 - 0,28	0,000
HER2 durumu (negatif vs pozitif)	3,01	1,60 – 5,68	0,001	2,58	1,28 – 5,20	0,008

Biyopsi örneğinde ki-67 indeksi değerlendirilen 110 hastada ki-67 düzeyi ile pCR arasındaki ilişki incelendi. Tüm grupta ortanca ki-67 düzeyi %40 (minimum %3, maksimum %90) olarak hesaplandı. Ki-67 indeksi %20'nin altında olan 16 hasta

(%14,5), %20 ve üzerinde olan 94 hasta (%85,5) tespit edildi. pCR elde edilen hastaların 45'inin (%95,7) ki-67 düzeyi 20 ve üzerinde olan hasta grubundan olduğu saptandı. Ki-67 düzeyi ile pCR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p=0,008$). (Tablo 4.6)

Tek değişkenli regresyon analizinde $ki-67 \geq 20$ olan hasta grubunda daha yüksek pCR oranları elde edildi (HR:6,42 %95GA: 1,38-29,86, $p=0,018$). (Tablo 4.7)

Tablo 4.6. Tüm gruptaki Ki-67 düzeyi ile pCR arasındaki ilişki

	Tüm Grup	pCR	non - pCR	p değeri
Ki-67 düzeyi				
< %20	16 (%14,5)	2 (%4,3)	14 (%22,2)	0,008
\geq %20	94 (%85,5)	45 (%95,7)	49 (%77,8)	
Toplam	110 (%100)	47 (%100)	63 (%100)	

Tablo 4.7. Tüm grupta Ki-67 düzeyi ile pCR'ın tek değişkenli regresyon analizi

	pCR		
	HR	%95 GA	p değeri
Ki-67 düzeyi (<%20 vs \geq %20)	6,42	1,384 – 29,86	0,018

Biyopsi örneğinde sTIL düzeyi değerlendirilmiş olan 80 hastada sTIL ile pCR arasındaki ilişki değerlendirildi. Tüm gruptaki ortalama sTIL düzeyi %10 (minimum %1, maksimum %90) olarak hesaplandı. sTIL düzeyi %30'dan az olan 54 hastanın (%67,5) 19'unda, sTIL düzeyi %30 ve üzerinde olan 26 hastanın (%32,5) 17'sinde pCR elde edildi. Yapılan analizde sTIL düzeyi ile pCR arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,011$). Tek değişkenli regresyon analizine göre $sTIL \geq 30$ olanlarda pCR görülme oranının 3,4 kat arttığı saptandı. (Tablo 4.8 ve Tablo 4.9)

Tablo 4.8. Tüm gruptaki sTIL düzeyi ile pCR arasındaki ilişki

	Tüm Grup	pCR	non - pCR	p değeri
sTIL				
< %30	54 (%67,5)	19 (%52,8)	35 (%79,5)	0,011
\geq %30	26 (%32,5)	17 (%47,2)	9 (%20,5)	
Toplam	80 (%100)	36 (%100)	44 (%100)	

Tablo 4.9. Tüm grupta sTIL düzeyi ile pCR'ın tek değişkenli regresyon analizi

	pCR		
	HR	%95 GA	p değeri
sTIL düzeyi (< %30 vs \geq %30)	3,48	1,303 – 9,292	0,013

4.3.2. HER2(+) Meme Kanseri Tedavi Grubunda pCR Predikte Eden Faktörlerin İncelenmesi

HER2(+) meme kanseri alt grubuna 92 hasta dahil edildi. NAK sonrası pCR saptanan kişilerin 14'ü 40 yaşın altında, 34'ü 40 yaş ve üzerindedir. Pre-menopozal dönemdeki 29, peri-menopozal dönemdeki 3, post-menopozal dönemdeki 16 hastada pCR elde edildi. Yaş ve menopozal durum ile pCR oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı, sırası ile p değerleri .840 ve .708 olarak hesaplandı.

Tanı anındaki tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve klinik evre ile pCR arasında anlamlı bir ilişki elde edilemedi, p değerleri sırası ile .439, .327, .689 olarak hesaplandı. Bulgular Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

Tablo 4.10. HER2(+) tedavi grubunda NAK Sonrası pCR oranları ve pCR'a etki eden faktörler

	HER2 (+)	pCR	non - pCR	p değeri
Yaş				
< 40 yaş	26 (%28.3)	14 (%29.2)	12 (%27.3)	.840
≥ 40 yaş	66 (%71.7)	34 (%70.8)	32 (%72.7)	
Menopozal Durum				
Pre-menopoz	52 (%56.5)	29 (%60.4)	23 (%52.3)	.708
Peri-menopoz	7 (%7.6)	3 (%6.3)	4 (%9.1)	
Post-menopoz	33 (%35.9)	16 (%33.3)	17 (%38.6)	
Tanı anı T evresi				
T1-T2	54 (%58.7)	30 (%62.5)	24 (%54.5)	.439
T3-T4	38 (%41.3)	18 (%37.5)	20 (%45.5)	
Tanı anı Lenf nodu				
Tutulum yok	19 (%20.7)	8 (%16.7)	11 (%25.0)	.327
Tutulum var	73 (%79.3)	40 (%83.3)	33 (%75.0)	
Klinik Evre				
I	3 (%3.3)	2 (%4.2)	1 (%2.3)	.689
II	39 (%42.4)	20 (%41.7)	19 (%43.2)	
III	50 (%54.3)	26 (%54.2)	24 (%54.5)	
Toplam	92 (%100)	48 (%100)	44 (%100)	

HER2 (+) tedavi grubunda 50 hastada hormon pozitifliği saptandı. HER2(+) gruptaki hormon reseptörü pozitifliği ile NAK sonrasındaki pCR oranları arasındaki ilişki değerlendirildi. Hormon reseptör pozitifliği saptanan 50 hastanın 17'sinde, hormon reseptörleri negatif olan 42 hastanın ise 31'inde pCR tespit edildi. Hormon

reseptör durumu ile pCR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmiş olup ($p=0.000$), bulgular tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. HER2(+) tedavi grubunda hormon reseptörü durumu ile pCR arasındaki ilişki

	pCR	non-pCR	p değeri
Hormon reseptörü negatif (n=42)	31 (%64,6)	11 (%25,0)	0,00
Hormon reseptörü pozitif (n=50)	17 (%35,4)	33 (%75,0)	

Biyopsi örneğinde ki-67 indeksi değerlendirilen HER2(+) meme kanseri grubundaki 64 hastadaki ortalama ki-67 düzeyi %40 (minimum 5, maksimum 80) olarak hesaplandı. Ki-67 düzeyi ile pCR arasındaki ilişki değerlendirildi. Ki-67 indeksi 20’nin altında olan 7 hasta, 20 ve üzerinde olan 57 hasta saptandı. pCR elde edilen hastaların 33’ünün (%97,1) ki-67 düzeyi 20 ve üzerinde olan, 1’inin (%2,9) ise ki-67 düzeyi 20’nin altında olan hasta grubundan olduğu saptandı. Bulgular Tablo 4.12’de özetlenmiştir.

Tablo 4.12. HER2(+) tedavi grubunda Ki-67 düzeyi ile pCR arasındaki ilişki

	HER2(+)	pCR	non - pCR	p değeri
Ki-67 durumu				0,029
< 20	7 (%10,9)	1 (%2,9)	6 (%20,0)	
≥ 20	57 (%89,1)	33 (%97,1)	24 (%80,0)	
Toplam	64 (%100)	34 (%100)	30 (%100)	

Biyopsi örneğinde TIL düzeyi değerlendirilmiş olan 40 hastada TIL ile pCR arasındaki ilişki değerlendirildi. Tüm gruptaki ortalama TIL düzeyi %20 (minimum %5, maksimum %90) olarak hesaplandı. TIL düzeyi %30’dan az olan 24 hastanın 14’ünde, TIL düzeyi %30 ve üzerinde olan 16 hastanın 9’unda pCR elde edildi. Yapılan analizde TIL düzeyi ile pCR arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p=0,896$). (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. HER2(+) tedavi grubunda sTIL düzeyi ile pCR arasındaki ilişki

	HER2 (+) (n,%)	pCR (n,%)	non - pCR (n,%)	p değeri
sTIL				0,896
< 30	24 (%60,0)	14 (%60,9)	10 (%58,8)	
≥ 30	16 (%40,0)	9 (%39,1)	7 (%41,2)	
Toplam	40 (%100)	23 (%100)	17 (%100)	

4.3.3. Triple Negatif Meme Kanseri Tedavi Grubunda pCR Predikte Eden Faktörlerin İncelenmesi

Triple negatif meme kanseri tanılı 31 hasta çalışmaya alındı. NAK sonrası pCR saptanan kişilerin 3'ü 40 yaşın altında, 15'i 40 yaş ve üzerindedir. Pre-menopozal dönemdeki 11, post-menopozal dönemdeki 7 hastada pCR elde edildi. Yaş ve menopozal durum ile pCR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı, sırası ile p değerleri .074 ve .981 olarak hesaplandı.

Tanı anındaki tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve klinik evre ile pCR arasında anlamlı bir ilişki elde edilemedi, .642, .270, .895 olarak hesaplandı. Bulgular Tablo 4.14'te özetlenmiştir.

Tablo 4.14. TNBC tedavi grubunda NAK sonrası pCR oranları ve pCR'a etki eden faktörler

	TNBC	pCR	non - pCR	p değeri
Yaş				
< 40 yaş	9 (%29,0)	3 (%16,7)	6 (%46,2)	0,074
≥ 40 yaş	22 (%71,0)	15 (%83,3)	7 (%53,8)	
Menopozal Durum				
Pre-menopoz	19 (%61,3)	11 (%61,1)	8 (%61,5)	0,981
Post-menopoz	12 (%38,7)	7 (%38,9)	5 (%38,5)	
Tanı anı T evresi				
T1-T2	20 (%64,5)	11 (%61,1)	9 (%69,2)	0,642
T3-T4	11 (%35,5)	7 (%38,9)	4 (%30,8)	
Tanı anı Lenf nodu				
Tutulum yok	8 (%25,8)	6 (%33,3)	2 (%15,4)	0,270
Tutulum var	23 (%74,2)	12 (%66,7)	11 (%84,6)	
Klinik Evre				
I	2 (%6,5)	2 (%11,1)	0 (%0,0)	0,895
II	17 (%54,8)	10 (%55,6)	7 (%53,8)	
III	12 (%38,7)	6 (%33,3)	6 (%46,2)	
Toplam	31 (%100)	18 (%100)	13 (%100)	

Triple negatif meme kanseri hasta grubunun biyopsi örneklerindeki ki-67 düzeyi değerlendirildi. ki-67 düzeyi değerlendirilmiş olan 20 hastanın ortanca ki-67 düzeyi %55 (minimum 15, maksimum 90) olarak hesaplandı. Ki-67 düzeyi ile pCR arasındaki ilişki incelendi. Ki-67 indeksi 20'nin altında olan 2 hasta, 20 ve üzerinde olan 18 hasta saptandı. pCR elde edilen 13 hastanın tamamının ki-67 düzeyi 20 ve üzerinde olan grupta olduğu saptandı. Bulgular Tablo 4.15'te özetlenmiştir.

Tablo 4.15. TNBC tedavi grubunda Ki-67 düzeyi ile pCR arasındaki ilişki

	TNBC	pCR	non - pCR
Ki-67 durumu			
< 20	2 (%10,0)	0 (%0,0)	2 (%28,6)
≥ 20	18 (%90,0)	13 (%100,0)	5 (%71,4)
Toplam	20 (%100)	13 (%100)	7 (%100)

Biyopsi örneğinde sTIL düzeyi değerlendirilmiş olan 20 hastada sTIL ile pCR arasındaki ilişki değerlendirildi. Tüm gruptaki ortalama sTIL düzeyi %25 (minimum %5, maksimum %80) olarak hesaplandı. sTIL düzeyi %30'dan az olan 8 hastanın 3'ünde, sTIL düzeyi %30 ve üzerinde olan 12 hastanın 10'unda pCR elde edildi. Bulgular tablo 4.16'da özetlenmiştir.

Tablo 4.16. TNBC tedavi grubunda sTIL düzeyi ile pCR arasındaki ilişki

	TNBC	pCR	non - pCR
sTIL			
< 30	8 (%40,0)	3 (%23,1)	5 (%71,4)
≥ 30	12 (%60,0)	10 (%76,9)	2 (%28,6)

4.4. Neoadjuvan Kemoterapi Rejimlerinin Tüm Grupta ve Moleküler Alt Tiplerde Değerlendirilmesi

4.4.1. Tüm Grupta Uygulanan Neoadjuvan Kemoterapi ile pCR Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tüm grupta biyopsi ile doğrulanmış meme kanseri tanısından sonra neoadjuvan tedaviye başlanma zamanı arasında geçen ortalama süre 0,59 ay (minimum .03, maksimum 8,15) olarak saptandı. Tüm gruptaki ortalama neoadjuvan kemoterapi tedavi süresi 4,82 ay (minimum 1,45, maksimum 8,28) olarak hesaplandı.

Genel gruptan AC kemoterapisi almayan 6 kişi çıkartılarak yapılan analizlerde, dose dense AC rejimi ile standart AC rejiminin pCR'a etkisi incelendi. 112 hastaya standart doz AC uygulanırken, 59 hastaya dose dense AC uygulandığı tespit edildi. 70 hastada tedavi sonrası pCR elde edilirken, pCR saptanan hastaların 32'sinin (%45,7) dose dense AC kemoterapisi uygulanan gruba dahil olduğu tespit edildi. Dose dense AC rejimi ile pCR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,011$).

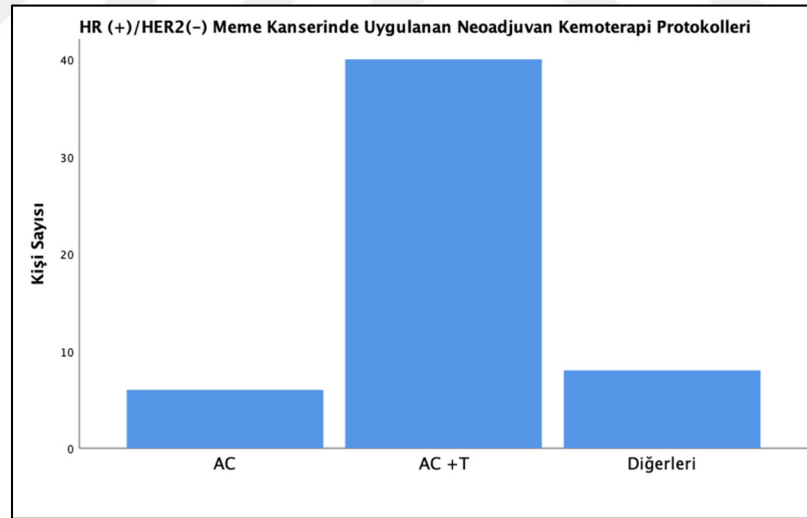
AC dozu ile pCR arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon analizi Tablo 4.17'de özetlenmiştir.

Tablo 4.17. Tüm grupta standart doz AC ile dose dense AC'nin pCR ile olan ilişkisinin regresyon analizi

pCR Durumu			
	OR	%95 GA	p değeri
Standart doz AC (n=112)	1		0,011
Dose dense AC (n= 59)	2,308	1,212 – 4,397	

4.4.2. HR(+)/HER2(-) Meme Kanserlerinde Uygulanan NAK Rejimleri ve NAK Sonrası Hastalık Seyrinin Değerlendirilmesi

HR (+) /HER2 (-) meme kanseri grubunda 54 hastaya neoadjuvan kemoterapi uygulandı, ortanca neoadjuvan tedavi süresi 4,82 ay (minimum 1,45, maksimum 6,97) olarak hesaplandı. 6 hastaya (%11,1) AC, 40 hastaya AC +T (%74,1) ve 8 hastaya (%14,8) diğer kemoterapi rejimlerinin uygulandığı tespit edildi. Şekil 4.2'de uygulanan neoadjuvan kemoterapi rejimleri özetlenmiştir.

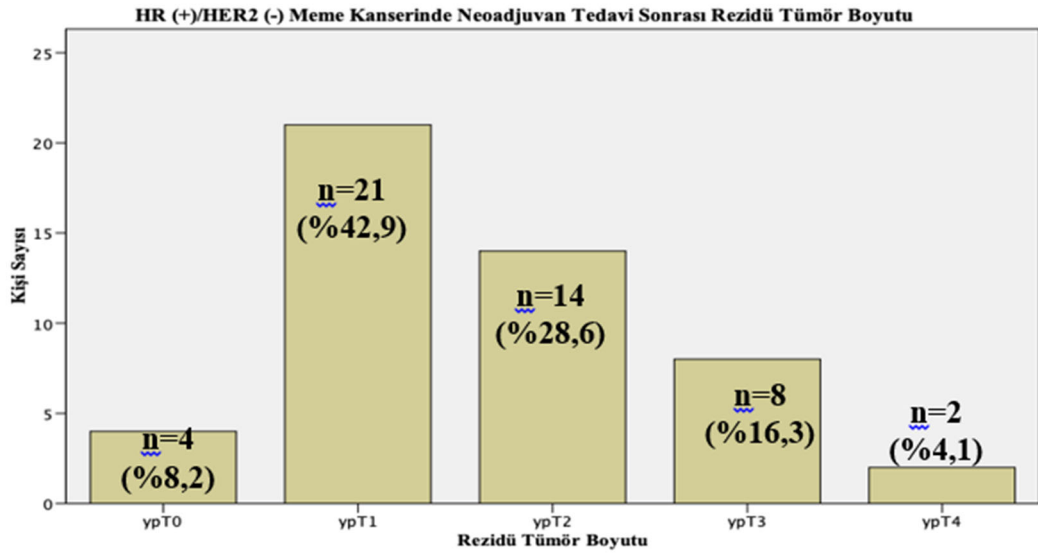
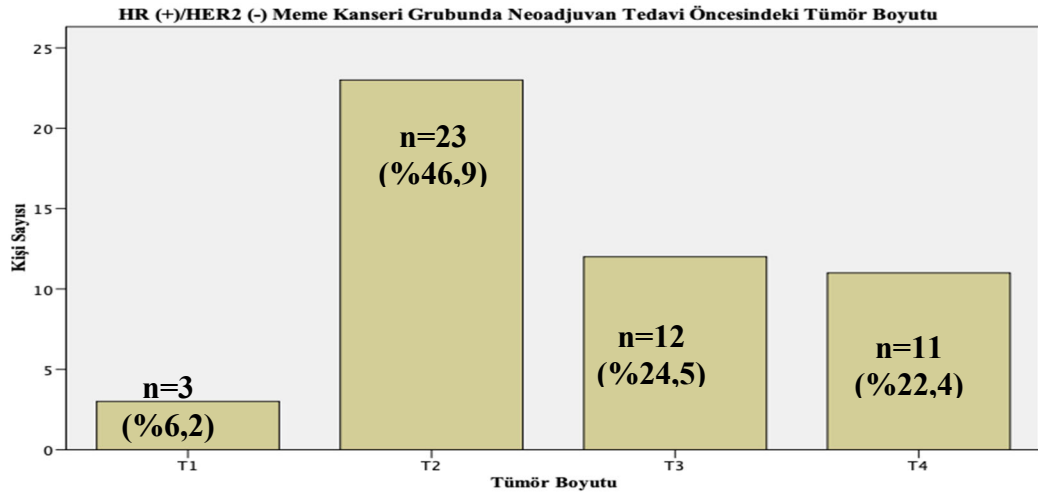


Şekil 4.2. HR(+)/ HER2 (-) meme kanserlerinde uygulanan neoadjuvan kemoterapi protokolleri

NAK sonrası HR(+)/HER2 (-) grubunda yer alan 54 hastanın 5'inde (%9,3) pCR elde edilebildi. Rezidü tümör dokusu bulunan hastalarda tedavi sonrasında eksize edilen invaziv tümör boyutu değerlendirildi. NAK sonrası pCR görülmeyen 4 hastada invaziv tümör dokusu izlenmedi ancak lenf nodlarında tutulum olduğu saptandı. NAK

öncesi HR (+)/HER2 (-) meme kanseri hastalarının 23'ü T3-T4 tümör olarak kabul edilirken, NAK sonrası rezidü tümör dokusu T3-T4 olarak değerlendirilen 10 hasta saptandı. Şekil 4.3'te HR (+)/HER2(-) meme kanseri hastalarında NAK öncesi primer tümör boyutu ile NAK sonrası rezidü tümör boyutlarının sayısal dağılımı grafiklerde gösterilmiştir.

pCR saptanamayan hastaların NAK öncesi ve sonrası lenf nodu tutulumları değerlendirildiğinde tanı anında 45 hastada lenf nodu tutulumu olduğu saptandı. NAK sonrası 45 hastanın 12'sinde lenf nodu tutulumunun olmadığı tespit edildi. NAK sonrası lenf nodu tutulumu olan toplam hasta sayısı 34 olarak hesaplandı. Tablo 4.18'de neoadjuvan tedaviye göre öncesi ve sonrasındaki lenf nodu tutulumu sayısal dağılımı özetlenmiştir.



Şekil 4.3. HR(+)/HER2(-) meme kanseri grubunda pCR saptanmayan hastalardaki NAK öncesi ve sonrasındaki tümör boyutlarının dağılımı

Tablo 4.18. HR(+)/HER2(-) tedavi grubundaki NAK öncesinde ve sonrasındaki lenf nodu durumu

	NAK sonrası lenf nodu tutulumu var (n=34)	NAK sonrası lenf nodu tutulumu yok (n=15)
NAK öncesi lenf nodu tutulumu var (n= 45)	33	12
NAK öncesi lenf nodu tutulumu yok (n=4)	1	3

Hormon pozitif kanserlerde tanı anında saptanan ER, PR durumu ile neoadjuvan tedavi sonrası rezidü tümör hücreleri kalan cerrahi eksizyon örneklerindeki ER, PR durumu arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Neoadjuvan tedaviden önceki tümör hücrelerindeki ER durumu ile,

neoadjuvan tedavi sonrasında rezidü tümör dokusundaki ER durumları arasında pozitif anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.000$). Neoadjuvan tedavi öncesi değerlendirilen PR durumu ile tedavi sonrasındaki rezidü tümör dokusundaki PR durumları arasında da anlamlı bir ilişki elde edilmiştir ($p=.000$). Elde edilen bulgular tablo 4.19 ve tablo 4.20’de gösterilmiştir.

Tablo 4.19. NAK öncesindeki ER durumu ile sonrasındaki er durumu arasındaki ilişki

		Neoadjuvan tedavi öncesi ER durumu
Neoadjuvan tedavi sonrası ER durumu	Pearson r	.363*
	p değeri	0,00
	n	92

*Korelasyon $p<0.01$ düzeyinde anlamlıdır.

Tablo 4.20. NAK öncesindeki PR durumu ile sonrasındaki PR durumu arasındaki ilişki

		Neoadjuvan tedavi öncesi PR durumu
Neoadjuvan tedavi sonrası PR durumu	Pearson r	.377*
	p değeri	0,00
	n	93

*Korelasyon $p<0.01$ düzeyinde anlamlıdır.

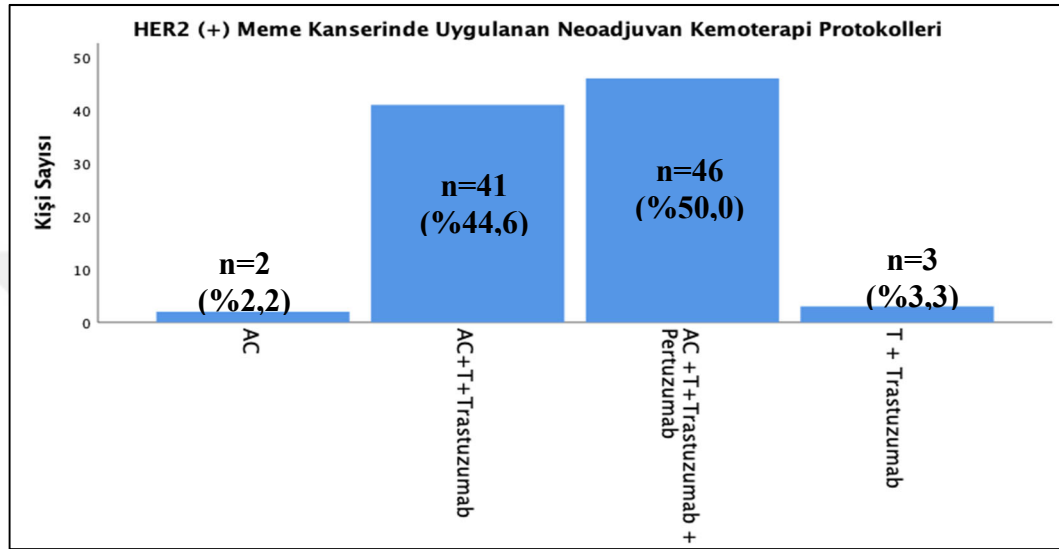
HR(+)/HER2(-) meme kanseri tedavi grubunda izlemlerde pCR elde edilmiş olan 5 hastanın 1’inde, pCR saptanmayan 49 hastanın 14’ünde metastaz saptandı.

4.4.3. HER2(+) Meme Kanserlerinde Uygulanan NAK Rejimleri ve NAK Sonrası Hastalık Seyrinin Değerlendirilmesi

HER2(+) meme kanseri tedavi grubunda 92 hastaya neoadjuvan kemoterapi uygulandı. Ortanca neoadjuvan tedavi süresi 4,93 ay (minimum 2,04, maksimum 8,28) olarak hesaplandı. HER2 (+) tedavi grubunda 2 hastaya (%2,2) AC ve 3 hastaya (%3,3) T+ Trastuzumab rejimleri verilirken, 41 hastaya (%44,6) AC+T+ Trastuzumab ve 46 hastaya (%50,0) AC +T+ Trastuzumab + Pertuzumab rejimleri uygulandı. Şekil 4.4’te uygulanan kemoterapi protokolleri özetlenmiştir.

Tedavi grubunda dose dense AC ile standart doz AC’nin pCR ile olan ilişkisi değerlendirildi. Yalnızca T + Trastuzumab tedavisi alan 3 hasta çıkarılarak yapılan analizlerde, 57 kişiye standart doz, 32 kişiye dose dense AC uygulandığı belirlendi.

Tedavi grubundaki 46 hastada pCR saptandı. pCR elde edilen hastaların 24'ünün (%52,2) standart doz AC, 22'sinin (%47,8) dose dense AC uygulanan grupta olduğu tespit edildi. Yapılan regresyon analizinde HER2(+) meme kanseri hasta grubunda dose dense AC ile pCR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup ($p=0,018$), bulgular tablo 4.21'de özetlenmiştir.



Şekil 4.4. HER2 (+) meme kanserlerinde uygulanan neoadjuvan kemoterapi protokolleri

Tablo 4.21. HER2 (+) meme kanserinde standart doz AC ve dose dense AC'nin pCR ile olan ilişkisinin regresyon analizi

	pCR Durumu		
	OR	%95 GA	p değeri
Standart doz AC (n=57)	1		0,018
Dose dense AC (n= 32)	3,025	1,213 – 7,544	

İkili veya tekli anti-HER2 tedavisinin pCR ile olan ilişkisi analiz edildi. AC+T+Trastuzumab ve AC+T+Trastuzumab+Pertuzumab tedavisi alan gruplar değerlendirildi. Bu analiz için yalnızca AC alan ve başlangıçta AC almayan 5 hasta değerlendirmeden çıkarıldı. 87 kişi ile yapılan analizde 41 hastaya standart kemoterapi ve trastuzumab, 46 hastaya standart kemoterapi ile birlikte trastuzumab ve pertuzumab verildiği saptandı. pCR elde edilen 46 hastanın 17'si (%37,0) tekli anti-HER2 tedavi alırken, 29'unun (%63,0) dual-antiHER2'li rejim ile tedavi edildiği tespit edildi. İki kemoterapi arasında pCR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiş olup, bulgular tablo 4.22'de özetlenmiştir ($p=0,04$).

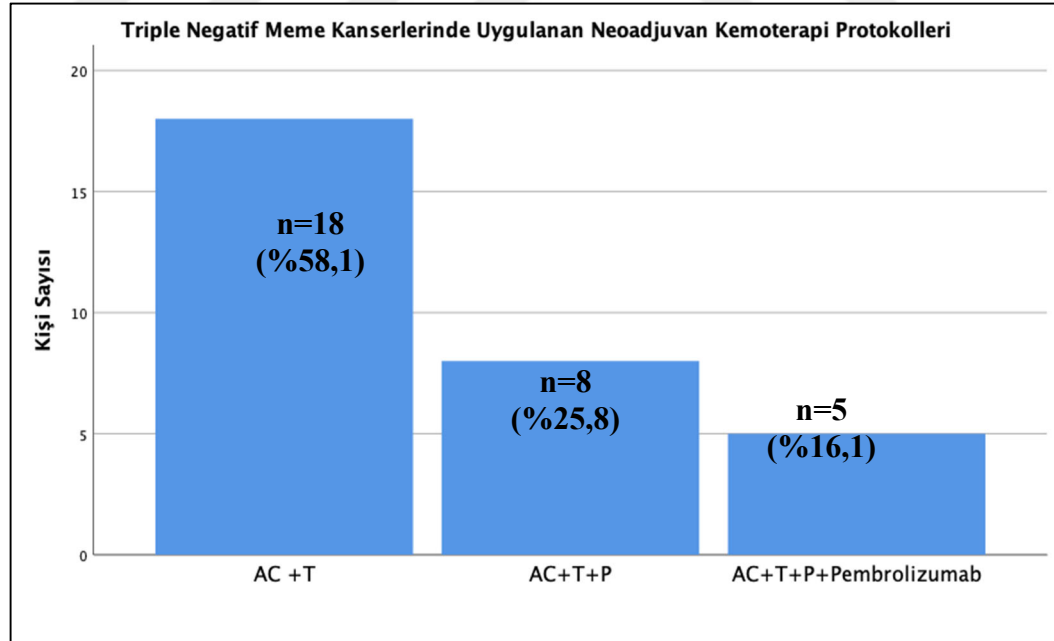
Tablo 4.22. Tekli ve ikili neoadjuvan anti-HER2 tedavisi ile pCR arasındaki regresyon analizi

pCR Durumu			
	OR	%95 GA	P değeri
AC +T + Trastuzumab (n=41)	1		0,04
AC + T + Trastuzumab + Pertuzumab (n= 46)	2,408	1,016 – 5,707	

NAK sonrası pCR elde edilen 48 hastanın izleminde 3'ünde, pCR olmayan 44 hastanın izleminde ise 9'unda uzak metastaz saptanmıştır.

4.4.4. Triple Negatif Meme Kansерlerinde Uygulanan NAK Rejimleri ve NAK sonrası Hastalık Seyrinin Değerlendirilmesi

Triple negatif meme kanseri tanı 31 hastanın 18'ine (%58,1) AC+T, 8'ine (%25,8) AC+T+ P ve 5'ine (%16,1) AC+T+P+pembrolizumab neoadjuvan tedavileri uygulandı. Ortanca NAK tedavi süresi 4,33 ay (minimum 2,07, maksimum 5,82) olarak hesaplandı. Uygulanan kemoterapi rejimleri şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Triple negatif meme kanserlerinde uygulanan neoadjuvan kemoterapi protokolleri

31 triple negatif meme kanseri hastasının 16'sına standart doz AC (%51,6), 15'ine (%48,4) dose dense AC uygulandı. pCR saptanan hastaların 9'unun (%47,4)

standart doz AC, 10'unun (%52,6) dose dense AC ile tedavi edildiği tespit edildi. Yapılan analizlerde triple negatif meme kanserinde standart AC ile dose dense AC arasında pCR açısından anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p=0,552$). (Tablo 4.23)

Tablo 4.23. TNBC'de standart doz AC ve dose dense AC'nin pCR ile olan ilişkisi

	pCR	non-pCR	p değeri
Standart doz AC (n=16)	9 (%47,4)	7 (%58,3)	0,552
Dose dense AC (n= 15)	10 (%52,6)	5 (%41,7)	

4.5. Neoadjuvan Tedavi Öncesindeki Radyolojik Görüntüleme Bulguları ile Patolojik Tam Yanıt Korelasyon Analizi

NAK ile tedavi sonrası, cerrahi operasyon öncesinde meme USG, meme MRG ile değerlendirilmiş olan 177 hasta analiz edildi. Radyolojik bulgulara göre 177 hastanın 26'sında (%14,7) radyolojik tam yanıt tespit edildi. Operasyon sonrası histopatolojik değerlendirmede ise hastaların 72'sinde patolojik tam yanıt olduğu saptandı. Bulgular tablo 21'de özetlenmiştir. Yapılan analizlerde radyolojik tam yanıt ile patolojik tam yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($p=0,00$). (Tablo 4.24 ve 4.25)

Tablo 4.24. Radyolojik ve patolojik tam yanıt oranları

	pCR (n= 72)	non – pCR (n=105)
Radyolojik tam yanıt var (n=26)	19 (%73,6)	7 (%6,7)
Radyolojik tam yanıt yok (n=151)	53 (%26,4)	98 (%93,3)

Tablo 4.25. NAK sonrası radyolojik tam yanıt ile patolojik tam yanıt arasındaki ilişki

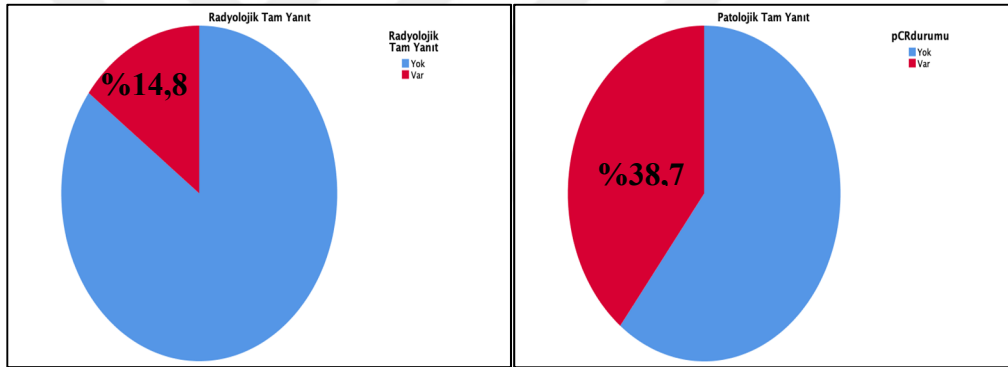
	Patolojik Tam Yanıt
Radyolojik Tam Yanıt	
Pearson r	.273*
p değeri	0,00
n	177

*Korelasyon $p<0.01$ düzeyinde anlamlıdır.

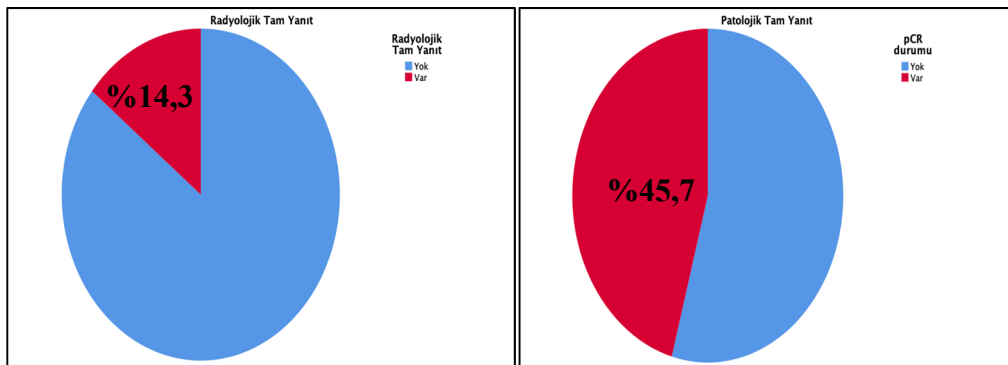
4.6. Neoadjuvan Tedavi Sonrasında Uygulanan Ameliyat Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

NAK ile tedavi gören 177 hastanın 35'ine (%19,8) MKC, 142'sine (%80,2) MRM uygulandı. MRM uygulanan 142 hastanın, operasyon öncesi MR ve USG ile yapılan görüntülemeleri değerlendirildiğinde radyolojik olarak 21 (%14,8) hastada tam yanıt görüldü. Operasyon sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmede hastaların 55'inde (%38,7) pCR elde edildi. (Şekil 4.6)

MKC uygulanan 35 hastanın operasyon öncesindeki radyolojik değerlendirmelerinde 5'inde (%14,3) tam yanıt tespit edildi. MKC sonrası histopatolojik doğrulamada ise 16 hastada (%45,7)'sinde pCR saptandı. (Şekil 4.7)



Şekil 4.6. MRM uygulanan hastalarda radyolojik ve patolojik tam yanıt oranları



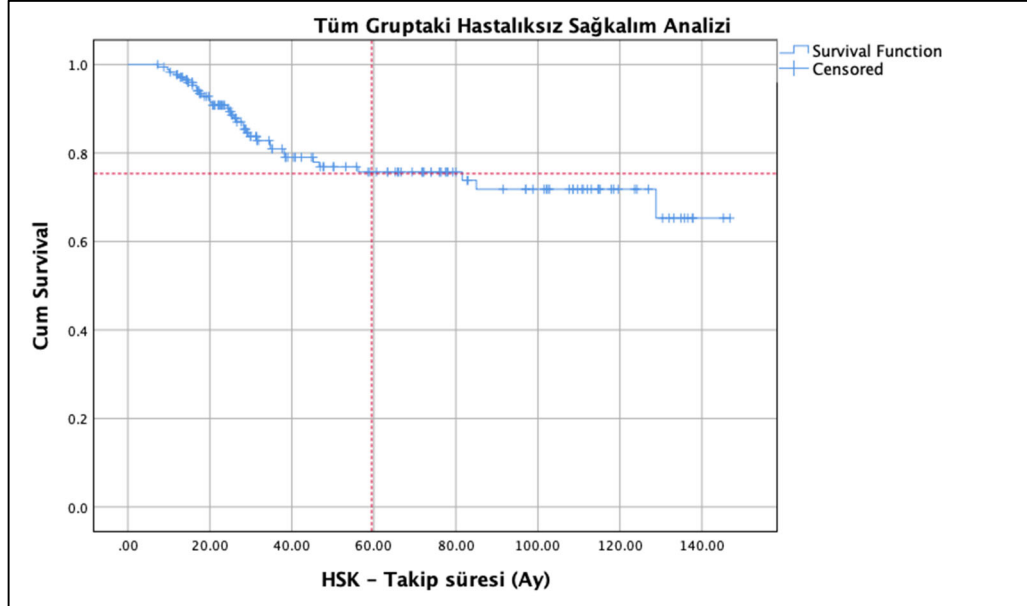
Şekil 4.7. MKC uygulanan hastalarda radyolojik ve patolojik tam yanıt oranları

4.7. Hastaliksız Sağkalım Analizleri

4.7.1. Tüm Gruptaki Hastaliksız Sağkalım Analizleri

Neoadjuvan tedavi alan 177 hastanın hastaliksız sağkalım seyirleri incelendiğinde ortalama HSK süresi tüm grup için $114,12 \pm 4,82$ ay olarak hesaplandı. En düşük HSK 7,29 ay, en yüksek HSK 146,82 ay olarak saptandı. 5. yıldıki takiplerde 32 hastada metastaz izlenirken, kümülatif hastaliksız sağkalım oranı tüm grup için %75,7 olarak hesaplandı. (Şekil 4.8)

Hastaliksız sağkalıma yönelik yapılan tek değişkenli analizde; pCR olması, rezidü dokudaki tümör boyutunun ypT1-ypT2 olarak değerlendirilmesi ve NAK sonrası lenf nodu tutulumunun olmaması daha uzun HSK süreleri ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli cox regresyon analizinde rezidü tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu birbirinden bağımsız HSK'ya etki eden faktörler olarak değerlendirildi. (Tablo 4.26).

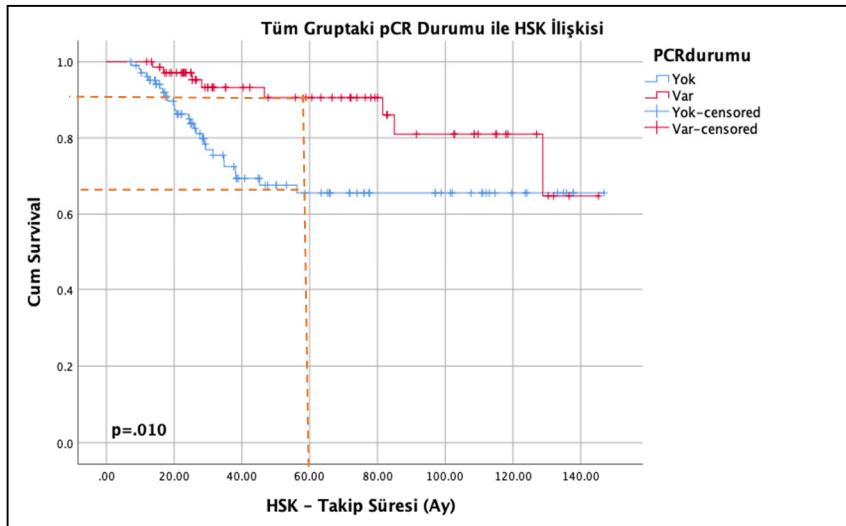


Şekil 4.8. Neoadjuvan tedavi alan tüm gruptaki hastalarda HSK analizi

Tablo 4.26. Tüm grupta HSK'ye etki eden faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon analizi

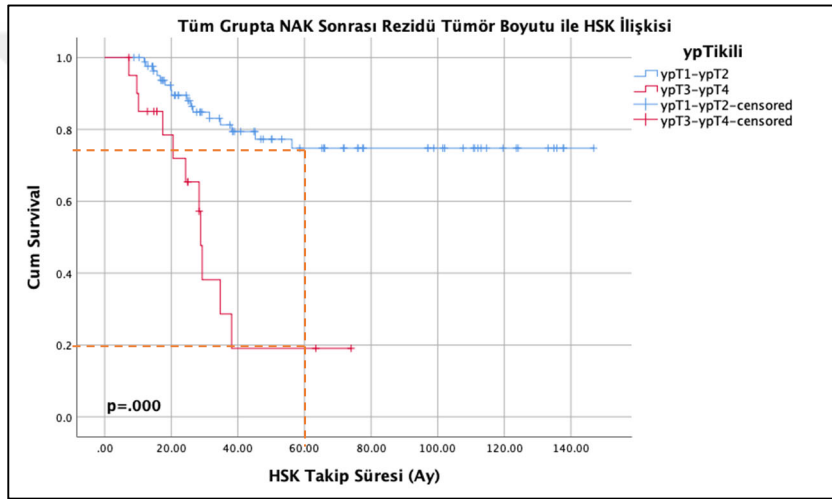
Parametreler	Hastaliksız Sağkalım					
	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	Hazard Ratio	%95 GA	p değeri	Hazard Ratio	%95 GA	p değeri
Yaş (<40 yaş vs ≥40 yaş)	1,38	0,627 – 3,03	0,424			
pCR durumu (var vs yok)	0,372	0,16 – 0,81	0,014			
Ameliyat Tipi (MKC vs MRM)	1,89	0,73 – 4,87	0,188			
Rezidü tümör boyutu (ypT1-ypT2 vs ypT3-ypT4)	7,37	3,19 – 17,02	0,000	6,00	2,57 -14,01	0,000
NAK sonrası lenf nodu (- / +)	3,72	1,40 – 9,89	0,008	2,97	1,09 – 8,02	0,032
Hormon reseptörü (negatif vs pozitif)	1,39	0,68 – 2,85	0,359			
HER2 durumu (negatif vs pozitif)	0,57	0,29 – 1,12	0,104			
TİL düzeyi (<%30 vs ≥%30)	0,023	0,00 – 12,94	0,243			
Ki-67 düzeyi (<%20 vs ≥%20)	0,524	0,16 – 1,67	0,276			

Tüm grupta NAK sonrası elde edilen pCR durumu ile HSK süreleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Ortalama HSK süresi, pCR saptanmayanlarda $105,47 \pm 6,62$ ay (%95 GA 92,495 – 118,456), pCR elde edilenlerde $125,68 \pm 6,22$ ay (%95 GA 113,495 – 137,880) olarak hesaplandı. İki grup arasında HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,01$). 5. yıldaki takiplerinde pCR saptanmayan grupta kümülatif hastaliksız sağkalım oranı %69,4 ; pCR elde edilen grupta kümülatif hastaliksız sağkalım oranı %90,6 olarak hesaplanmıştır. (Şekil 4.9)



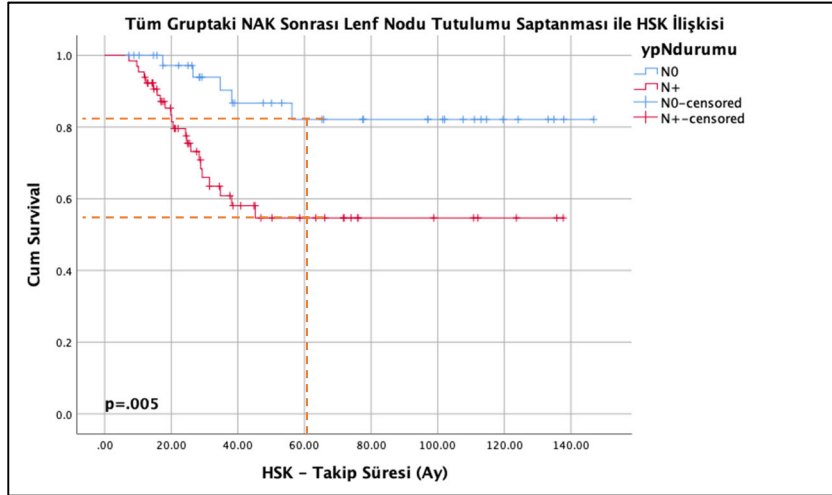
Şekil 4.9. Tüm gruptaki pCR durumu ile HSK ilişkisi

NAK sonrası rezidü tümör dokusu izlenen hastaların tümör boyutu ile HSK arasındaki ilişki değerlendirildi. Rezidü invaziv tümör dokusu ypT1-ypT2 olarak kabul edilen hastaların ortalama HSK süresi $116,96 \pm 6,59$ ay (%95 GA 104,039 – 129,882) bulunurken, ypT3-ypT4 olarak değerlendirilen hastaların ortalama HSK süresi $34,34 \pm 5,85$ ay (%95 GA 22,864 – 45,817) olarak hesaplandı. Neoadjuvan tedavi sonrasındaki pCR elde edilemeyen hastalarda rezidü invaziv tümör boyutu ile HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=.000$). 5. yıldaki takiplerde ypT1-ypT2 rezidü tümör dokusu olan kümülatif HSK oranı %74,8; ypT3-ypT4 grubunda ise kümülatif HSK oranı %19,1 olarak hesaplanmıştır. (Şekil 4.10)



Şekil 4.10. NAK sonrası rezidü invaziv tümör boyutu ile HSK ilişkisi

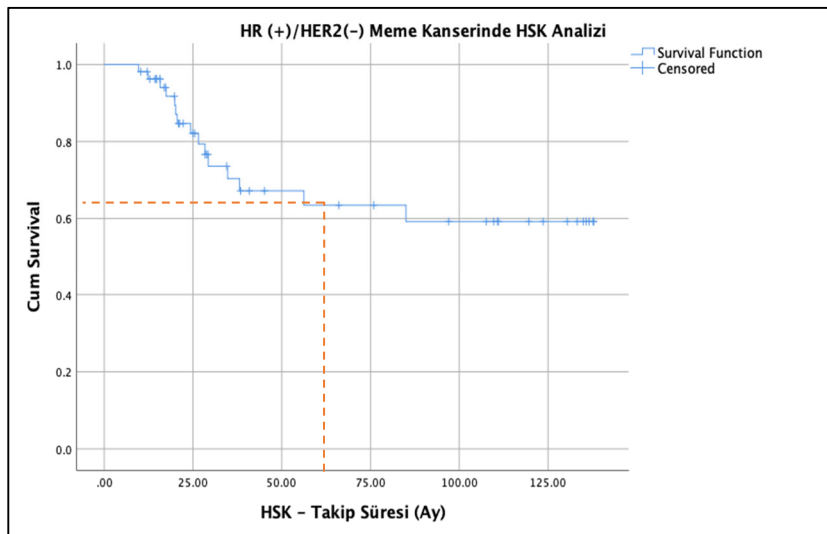
NAK sonrası pCR elde edilemeyen hastaların lenf nodu tutulumuna göre HSK analizi yapıldığında lenf nodu tutulumu olmayan grupta ortalama HSK süresi $127,74 \pm 8,05$ ay (%95 GA 111,342 – 142,911) bulunurken, lenf nodu tutulumu olan gruptaki ortalama HSK $86,31 \pm 8,47$ ay (%95 GA 69,701 – 102,923) olarak hesaplandı. Neoadjuvan tedavi sonrasındaki lenf nodu tutulumu olup olmamasına göre HSK açısından anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=.005$). 5. yıllık izlemde lenf nodu tutulumu olmayan gruptaki kümülatif HSK oranı %88,8; lenf nodu tutulumu olan gruptaki kümülatif HSK oranı %55,7 olarak hesaplandı. (Şekil 4.11)



Şekil 4.11. Tüm gupta NAK sonrası lenf nodu durumu ile HSK ilişkisi

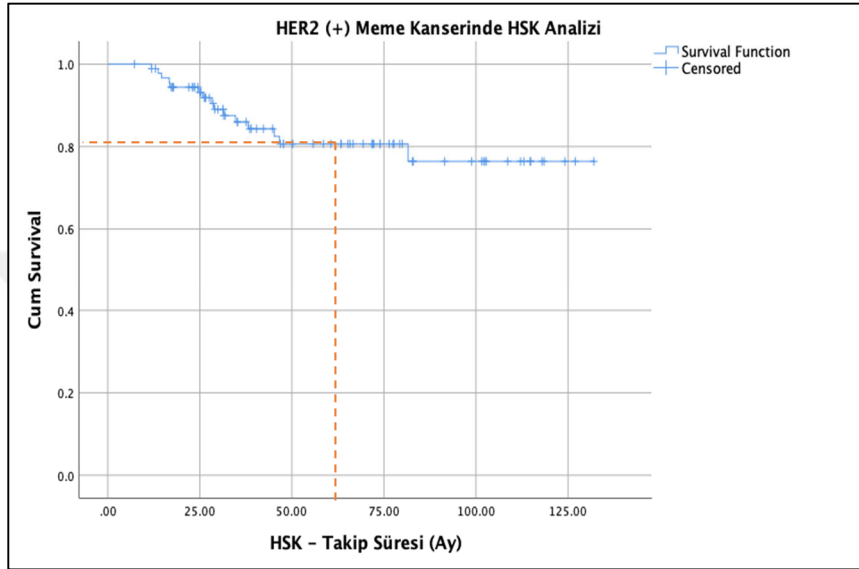
4.7.2. Meme Kanseri Moleküler Alt Tiplere Hastaliksız Sağkalım Analizleri

Neoadjuvan tedavi alan HR(+)/HER2(-) 54 hastanın HSK analizi yapıldığında, ortalama HSK süresi $95,27 \pm 8,81$ ay (%95 GA 77,98 – 112,557) olarak hesaplandı. En düşük HSK 9,65 ay, en uzun HSK 137,85 ay olarak saptandı. 5 yıllık takiplerinde 14 hastada metastaz saptanırken, kümülatif sağkalım oranı %63,6 olarak bulundu. (Şekil 4.12)



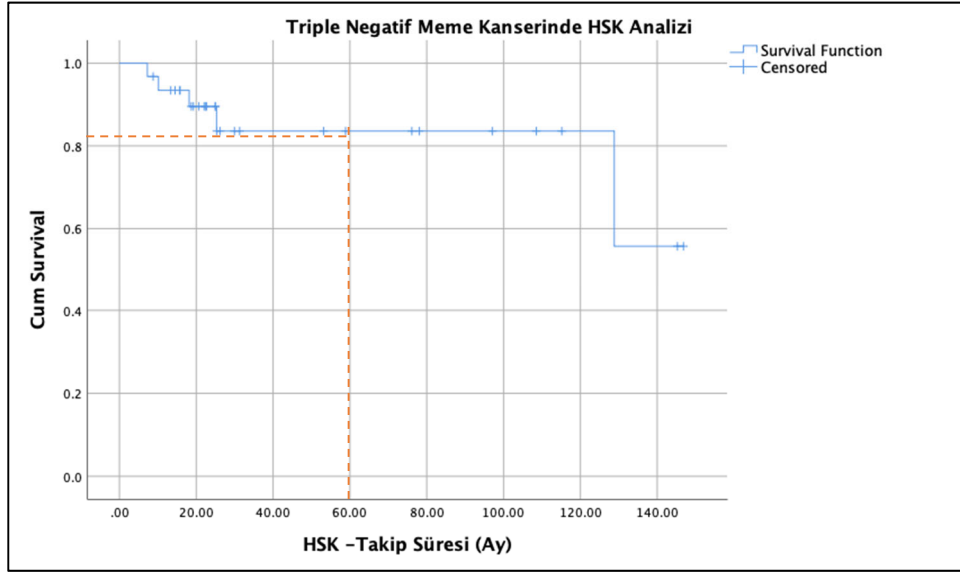
Şekil 4.12. HR(+)/HER2(-) meme kanseri tedavi grubunda HSK analizi

Neoadjuvan tedavi alan 92 HER2(+) hastanın HSK analizi yapıldığında, ortalama HSK süresi $109,914 \pm 5,16$ ay (%95 GA 99,79 – 130,037) olarak hesaplandı. En düşük HSK 7,26 ay, en uzun HSK 132,00 ay olarak saptandı. 5 yıllık takiplerinde 14 hastada metastaz saptanırken, kümülatif sağkalım oranı %80,6 olarak bulundu. (Şekil 4.13)



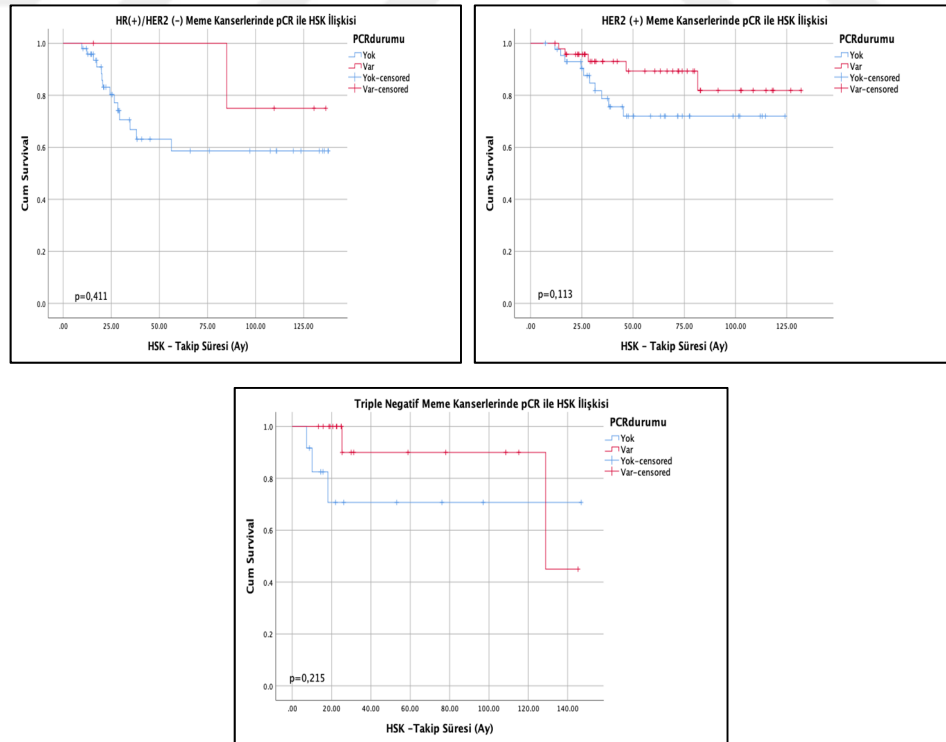
Şekil 4.13. HER2 (+) meme kanseri tedavi grubunda HSK analizi

Triple negatif meme kanseri tedavi grubundaki 31 hastanın HSK analizi yapıldığında, ortalama HSK süresi $120,484 \pm 10,44$ ay (%95 GA 100,007 – 140,961) olarak hesaplandı. En düşük HSK 7,29 ay, en uzun HSK 146,82 ay olarak saptandı. 5 yıllık takiplerinde 4 hastada metastaz saptanırken, kümülatif sağkalım oranı %83,6 olarak bulundu. (Şekil 4.14)



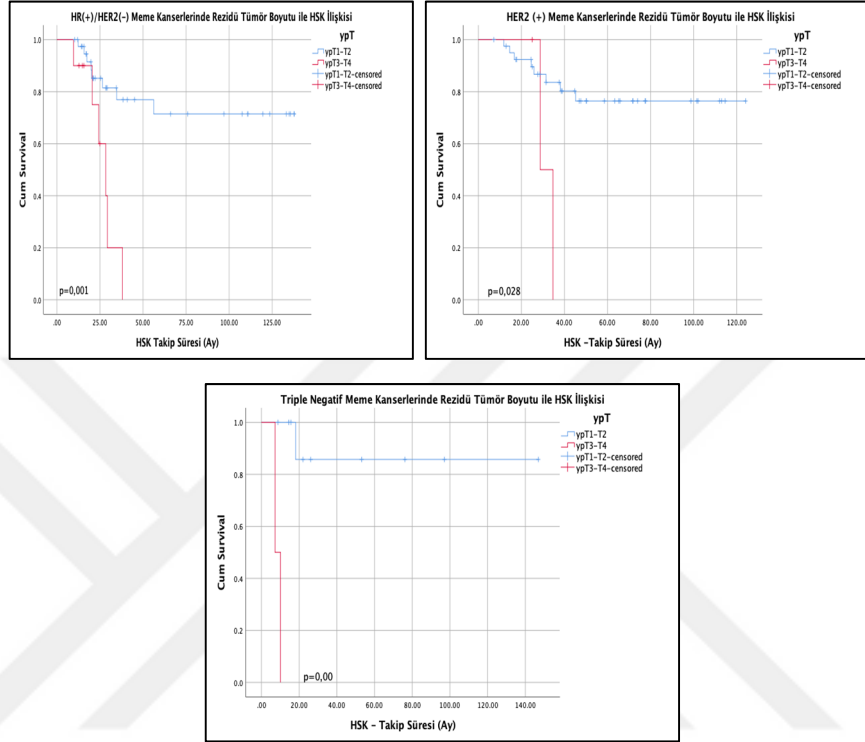
Şekil 4.14. Triple negatif meme kanseri tedavi grubunda HSK analizi

HR(+)/HER2(-), HER2 (+) ve TNBC’de gruplar içindeki pCR durumu ile HSK arasındaki ilişki değerlendirildi. Alt tip analizlerinde pCR ile HSK arasında anlamlı ilişki sağlanamadı, sırası ile p değerleri .413, .113 ve .215 olarak hesaplandı. (Şekil 4.15)



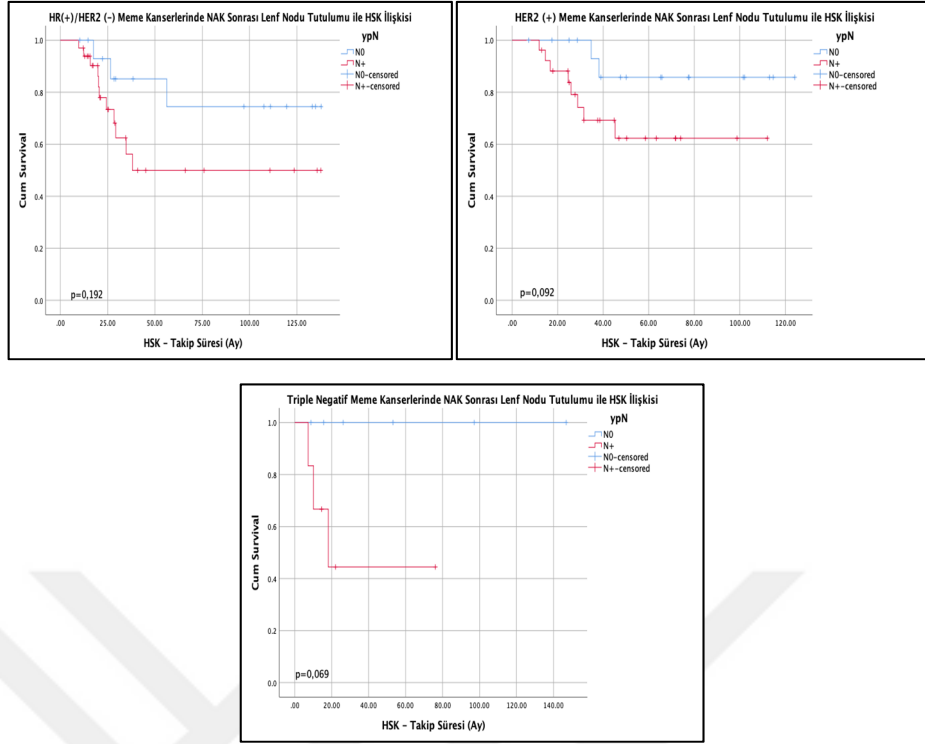
Şekil 4.15. Moleküler alt tiplerde pCR durumu ile HSK analizi

Tüm moleküler alt tiplerde rezidü tümör boyutunun büyüklüğü ile HSK arasındaki ilişki incelendi. Üç alt tipte de rezidü tümör boyutunun küçük olması daha uzun HSK süreleri ile ilişkilendirildi. Bulgular şekil 4.16'da gösterilmiştir.



Şekil 4.16. Moleküler alt tiplerde rezidü tümör boyutu ile HSK analizi

Tüm moleküler alt tiplerde NAK sonrası ile lenf nodu tutulumu değerlendirildiğinde lenf nodu tutulumu ile HSK arasında alt tip analizlerinde anlamlı ilişki saptanamadı. Bulgular şekil 4.17'de gösterilmiştir.



Şekil 4.17. Moleküler alt tiplerde NAK sonrası lenf nodu tutulumu ile HSK analizi

5. TARTIŞMA

Meme kanseri tedavisinde neoadjuvan tedavi yaklaşımı ile tümör boyutunda küçülme, lenf nodu tutulumunda gerileme, meme koruyucu cerrahi oranlarında artış, tedavi yanıtlarına göre hasta için optimal tedavinin daha erken zamanda belirlenme imkanı sağlanabilmektedir (124, 125). Neoadjuvan tedavi sonrası, patolojik tam yanıtın sağlanmasının ise hastalık seyri, sağkalım tahmini açısından prognostik bir belirteç olduğu daha önceki çalışmalarda da saptanmıştır (157, 158, 159, 160). Bu nedenle patolojik tam yanıt oranlarını arttırabilecek neoadjuvan tedavi yöntemleri gelişim göstermekte ve patolojik tam yanıt ile ilişki faktörler çalışmalarda tanımlanmaktadır (161).

Çalışmamızda farklı moleküler meme kanseri subtiplerinin yer aldığı neoadjuvan tedavi gruplarında, hastalara uygulanan neoadjuvan tedavi rejimleri, tedavi dozları, neoadjuvan tedaviye yanıt oranları, patolojik tam yanıtı predikte edecek faktörler ve hastalısız sağkalım süreleri ile, hastalısız sağkalımı etkileyebilecek etmenler incelenmiştir. Araştırmamıza neoadjuvan tedavi uygulanmış olan ve tanı anında metastaz saptanmayan 177 hasta dahil edilmiştir. Çalışmadaki analizler tüm gruplarda ve moleküler alt tiplere göre yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar, 54 hasta (%30,5) HR(+)/HER2(-), 92 hasta (%52,0) HER2(+), 31 hasta (%17,5) triple negatif meme kanseri olarak üç gruba ayrılmıştır .

Çalışmamızda tüm gruptaki neoadjuvan tedavi sonrası pCR oranı %40,7 olarak saptanmıştır. Yao ve arkadaşları tarafından Kore'de yapılan 2023 yılında yayınlanan çalışmada neoadjuvan tedavi sonrasındaki pCR oranı %21,68 olarak belirtilmiştir (162). Literatür incelendiğinde heterojen grupların yer aldığı kohortlardaki pCR oranlarının farklılık gösterdiği görülmektedir. Gruplar içerisindeki HR(+)/HER2 (-), HER2(+) ve triple negatif meme kanseri gruplarının farklı oranlarda yer alması nedeniyle pCR oranlarında bu şekilde farklılık olabildiği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda tüm kohorttaki pCR oranları, literatür verilerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun grubumuzda HER2 (+) ve triple negatif meme kanseri hastalarının daha fazla sayıda yer alması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda pCR ilişkili faktörler tüm kohortta değerlendirildiğinde tümörün ait olduğu moleküler alt tip, hormon reseptörünün durumu, ki-67 düzeyi ve TIL düzeyleri pCR ile ilişkili bulunmuştur. Vaka serimizde, tüm kohortta ve HER2 (+) meme kanseri alt tipinde yapılan değerlendirmelerde ER ve PR negatifliği ile daha yüksek pCR oranları elde edilmiş olup, çalışma bulgularımız literatürü desteklemektedir. Kuruzomi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HER2 (+) meme kanserlerindeki hormon reseptör durumunun pCR'a etkisi incelendiğinde ER negatif ve PR negatifliğinde pCR oranlarının daha fazla olduğunu belirtilmiştir (163). Minckwitz ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yayınlanan 3332 hastalının değerlendirildiği bir çalışmada da hormon reseptörü negatifliği ile pCR oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (164).

Düşük ki-67 düzeyi, daha uzun sağkalım süresi ile ilişkilendirilmektedir (165). Çalışmamızda tüm kohortta, HER2(+) alt gruplarında ki-67 düzeyinin %20 ve üzerinde olması ile pCR oranları istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (tüm kohort için p:0,008). Jain ve arkadaşlarının Hindistan'da 2019 yılında yaptığı bir çalışmada ki-67 düzeyi %35'in üzerinde olanlarda istatistiksel olarak da anlamlı olarak daha fazla pCR oranı görüldüğü belirtilmiştir (166). Kuruzomi ve arkadaşlarının yaptığı HER2(+) meme kanseri tanılı 129 hasta ile yaptığı çalışmada ki-67 \geq %30 olan grupta pCR oranlarının daha fazla olduğunu belirtmiştir (163).

Tümör infiltre edici lenfositler, triple negatif ve HER2(+) meme kanserlerinde neoadjuvan tedaviye yanıtı predikte eden bir belirteçtir (167). Çalışmamızda TIL ile pCR arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, tüm kohorttaki ve triple negatif meme kanseri alt grubunda TIL \geq %30 olan hastalarda daha yüksek pCR oranı elde edilmiştir (tüm grup p:0,011). Denkert MD ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yayınlanan bir meta-analizde tüm meme kanseri alt tiplerinde artmış TIL oranı ile pCR arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Yine bu çalışma sonucunda TIL'in TNBC ve HER2(+) meme kanserlerinde daha uzun sağkalım üzerine etkili olduğu ancak, HR(+)/HER2(-) kanserlerde sağkalımla ilişkisi olmadığı saptanmıştır (167).

HR (+)/HER2(-) meme kanserinin neoadjuvan kemoterapi sonrası pCR oranı yaklaşık %5-10 arasında değişmekle birlikte NAK'a diğer moleküler alt tiplere göre

daha az yanıt verdiği bilinmektedir (168). Bu nedenle HR(+)/HER2(-) meme kanseri tedavi grubunda neoadjuvan tedavi yanıtını arttırabilecek faktörlerin tanımlanması ve yeni neoadjuvan tedavi stratejilerin geliştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmamızdaki HR(+)/HER2(-) tedavi grubunda pCR oranı %9,3 olarak bulunmuştur. Japonya’da Matsunuma ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada luminal B tip meme kanserlerinde neoadjuvan kemoterapi ile neoadjuvan kemo-endokrin tedavi sonrası pCR oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamış, sırası ile pCR oranları %9,7 ve %3,0 hesaplanmış (169). 2015 yılında Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HR(+) olan meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapi verilen grupta pCR oranı %4,6 bulunurken, neoadjuvan kemoterapi ile birlikte GnRH agonisti verilen gruptaki pCR oranı %6,5 olarak saptanmış, iki tedavi grubu arasında pCR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemediği belirtilmiştir (170).

CDK 4/6 inhibitörleri ve endokrin tedavi HR(+)/HER2(-) meme kanserinde pre ve post menopozal dönemdeki hastalar için kabul edilen tedavi şeklidir (171). CDK4/6 inhibitörlerinin neoadjuvan tedavide kullanımı ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. CORALLEEN çalışmasında post-menopozal dönemdeki evre I - IIIA olan HR(+)/HER2 neoadjuvan ribosiklib ve letrozol, standart AC + T NAK ile karşılaştırıldığında, CDK4/6 tedavisinin moleküler düzeyde tümör derecesinin azalmasına katkı sağladığını belirtmiştir (172). NeoPAL çalışmasında ise yüksek riskli luminal tip kanserlerde NAK ile neoadjuvan endokrin tedavi ve palbosiklibin etkisi değerlendirilmiş ve yalnız kemoterapi alan gruptaki pCR oranı %5,9 iken, palbosiklib ve letrozol alan gruptaki pCR oranı %3,8 saptanmıştır(173). Villacampa ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde PD-L1 pozitifliği olan HR(+)/HER2(-) meme kanseri hastalarında neoadjuvan immün kontrol noktası inhibitör verilmesinin pCR oranlarında artışa neden olduğu belirtilmiştir (174).

Çalışma grubumuzda HER2 (+) hastalardaki NAK sonrası pCR oranı %52,2 saptanmış ve kemoterapi rejimine ek olarak ikili anti-HER2 blokajı uygulanan grupta, kemoterapi rejime ek tekli anti HER2 tedavi alana gruba göre pCR oranları yaklaşık 2,4 kat daha fazla bulunmuştur. Dual anti-HER2 blokajı ile daha yüksek oranda pCR elde edilmesi, literatürdeki daha önceki çalışmalarda bildirilen veriler ile uyumlu

bulunmuştur. 2012 yılında HER2 (+) meme kanseri hastaları ile yapılan NeoSphere çalışmasında ikili HER2 blokajı ve dosetaksel ile pCR oranı %45,8 saptanmış ve bu oranın tekli HER2 blokajına göre anlamlı şekilde farklılık gösterdiği belirtilmiştir (132). Bu çalışma ve sonrasındaki çalışmalarda da benzer sonuçların elde edilmesi ile HER2 (+) meme kanserlerinde neoadjuvan ikili HER2 blokajı kullanımını onaylanmış bir tedavi rejimi olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda triple negatif meme kanseri grubunda 31 hasta yer almaktadır. 31 hastaya neoadjuvan kemoterapi uygulanmış olup, elde edilen pCR oranı %58,0 olarak saptanmıştır. 2020 yılında Schmid ve ark tarafından evre II ve III triple negatif meme kanseri hastalarında neoadjuvan paklitaksel – karboplatin ve neoadjuvan paklitaksel - karboplatin – pembrolizumab alan hastalar değerlendirildiğinde, yalnız kemoterapi alan grupta pCR oranı %51,2 saptanırken neoadjuvan kemo-immünoterapi alan gruptaki pCR oranı %64,2 olarak belirtilmiştir (175). IMpassion031 çalışmasında ise neoadjuvan kemoterapi ile neoadjuvan kemoterapiye ek atezolizumab tedavileri karşılaştırılmış, sonuçlarında yalnız kemoterapi alan gruptaki pCR oranı %41 iken neoadjuvan kemo-immünoterapi alan gruptaki pCR oranının ise %58 olduğu belirtilmiştir (176). Çalışmamızdaki pCR oranı literatürde bildirilen yalnız kemoterapi ile tedavi edilen triple negatif meme kanseri hasta grubundaki pCR oranları ile benzer saptanmıştır. Çalışma grubumuzda yalnızca 5 hasta standart kemoterapiye ek pembrolizumab tedavisi almış olup, hasta sayısının az olması nedeniyle immünoterapi ile pCR ilişkisi analiz edilememiştir.

Çalışma grubumuzdaki heterojen hasta grubunda neoadjuvan dose – dense AC ile standart doz AC'nin etkisi değerlendirildiğinde, dose – dense AC ile pCR elde etme olasılığının yaklaşık 2,3 kat arttığı saptanmıştır. Alt grup analizleri yapıldığında HER2(+) meme kanseri hastalarında da dose – dense AC ile pCR elde etme oranının yaklaşık 3 arttığı tespit edilmiştir. Triple negatif meme kanserinde ise AC dozu ile pCR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir, ancak sayısal olarak dose – dense AC alan grupta pCR oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bonodio ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yayımlanan triple negatif meme kanseri hastalarında neoadjuvan dose dense AC ile standart doz AC etkisi değerlendirildiğinde dose dense AC alan grupta %65,4, standart AC uygulanan grupta

ise pCR oranı %58,7 olduğu belirtilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (177). White ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yapılan erken evre triple negatif meme kanserlerinde immünoterapi ile birlikte standart ve dose-dense AC'nin pCR'a etkisinin incelendiği bir çalışmada dose-dense AC alan grupta pCR oranı %81,8 iken, standart AC alan gruptaki pCR oranı %64,3 olarak belirtilmiştir (178). Çalışma bulgularımız ve literatürdeki veriler ile dose dense AC'nin pCR oranlarını arttırıcı yönde etkisi olduğu düşünülmektedir ancak AC dozu arttırıldıkça ortaya çıkabilecek yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Dose dense AC'nin yalnız triple negatif meme kanserinde değil, tüm moleküler alt tiplerde etkinliğinin ve güvenlik profilinin incelendiği daha geniş çaplı çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi alan hastalarda patolojik tam yanıt ile hastaliksız sağkalım süreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve pCR'ın hastaliksız sağkalım süresi üzerine olumlu ve anlamlı bir etkisi olduğu saptanmıştır. Swain ve arkadaşları tarafından 1763 erken evre HER2 (+) meme kanseri hastasında pCR ile HSK ilişkisi incelendiğinde, pCR olanlarda nüks, metastaz veya ölüm riskinde rezidüel tümör dokusu bulunanlara göre %65 azalma olduğu belirtilmiştir (179). KEYNOTE 522 çalışması sağkalım analizlerinde de patolojik tam yanıt ile daha uzun HSK süreleri ilişkilendirilmiştir (180).

HSK analizlerimizde, NAK sonrası pCR saptanmayan hastalarda rezidüel tümör boyutu arttıkça, daha kısa HSK süresi bulunmuştur. NAK sonrası lenf nodu tutulumu olması da, lenf nodu tutulumu olmayanlara göre HSK süresini anlamlı olarak azaltmıştır ($p=.000$). 2022 yılında yayınlanan neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel tümör yükünün sağkalım ile ilişkisinin değerlendirildiği 5161 hasta ile yapılan bir analizde rezidüel tümör yükünün miktarı arttıkça tüm meme kanseri alt tiplerinde HSK sürelerinin kısaldığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada HSK ile kanser alt tipi arasında anlamlı bir ilişki kurulamadığı belirtilmiştir (181). Hamy ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada ise, TNBC ve HER2(+) kanserlerde rezidüel kanser yükü ile HSK süresi arasında ilişki saptanırken, HR(+)/HER2(-) kanserlerde anlamlı bir ilişki saptanamadığı belirtilmiştir (182).

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif olması, hasta sayısının az olması, tüm kohorttaki hastaların alt tiplere göre sayısal açıdan dengeli dağılmamış olması, takip süresinin kısa olması, NAK protokollerinde çeşitlilik olması, ki-67 ve TIL değerlerine her hasta için ulaşılammış, olması yer almaktadır.



6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1- Heterojen bir meme kanseri hasta grubunda neoadjuvan tedavi sonrası pCR'ı predikte edebilecek faktörler değerlendirildiğinde, moleküler alt tip, ki-67 düzeyi, TIL düzeyi, hormon reseptörü durumu ile pCR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmiştir.

2- ki-67 düzeyi alt gruplarda değerlendirildiğinde, TNBC ve HER2(+) meme kanserlerinde ki-67 > %20 olması ile daha fazla pCR oranı elde edilmiştir.

3- sTIL \geq %30 olan triple negatif meme kanseri hastalarında pCR oranlarının arttığı görüldü. Ancak bu ilişki HER2(+) meme kanserinde saptanamamıştır. Bu durum sTIL verisine ulaşılabilen hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Aynı zamanda literatür değerlendirildiğinde sTIL'in pCR prediktif edici değerleri açısından çalışmalarda farklı eşik değerlerin baz alındığı görülmüştür. Moleküler alt tiplere göre pCR oranını predikte edecek sTIL düzeylerinin standardizasyonunun sağlanabilmesi için ileri araştırmalar gerekmektedir.

4- HER2 (+) meme kanseri tedavi grubunda hormon negatifliği ve dual anti HER-2 tedavi ile daha yüksek pCR oranları saptanmıştır.

5- Uygulanan kemoterapi rejimleri ile pCR arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tüm kohortta ve HER2(+) meme kanseri tedavi grubunda dose dense AC ile pCR oranları istatistiksel olarak artış göstermiştir. Triple negatif meme kanserinde ise dose dense AC ile pCR arasında istatistiksel ilişki elde edilememiştir, ancak sayısal olarak dose dense AC alan grupta daha fazla pCR olduğu tespit edilmiştir. Literatür değerlendirildiğinde, dose dense AC ile pCR ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda anlamlı değerlere ulaşılamadığı görülmüştür. Özellikle TNBC hasta grubu ile yapılan çalışmalarda neoadjuvan pembrolizumab tedavisi ile genellikle standart doz AC uygulanıyor olması, dose dense AC'nin etkisini gölgeliyor olabilir. Dose dense AC ile pCR ilişkisinin tüm moleküler alt tiplerde değerlendirilmesi için ileri çalışmalar gerekmektedir.

6- Hastaliksız sağkalım analizleri değerlendirilmiştir. pCR durumu, rezidüel tümör büyüklüğü, NAK sonrası lenf nodu durumu ile hastaliksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki elde edilmiştir.



7. KAYNAKÇA

1. Trapani D, Ginsburg O, Fadelu T, Lin NU, Hassett M, Ilbawi AM, et al. Global challenges and policy solutions in breast cancer control. *Cancer Treatment Reviews*. 2022;104:102339.
2. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(5):331-57.
3. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(1):27-35.
4. Swaminathan H, Saravanamurali K, Yadav SA. Extensive review on breast cancer its etiology, progression, prognostic markers, and treatment. *Med Oncol*. 2023;40(8):238.
5. Franchet C, Duprez-Paumier R, Lacroix-Triki M. [Molecular taxonomy of luminal breast cancer in 2015]. *Bull Cancer*. 2015;102(6 Suppl 1):S34-46.
6. Roy M, Fowler AM, Ulaner GA, Mahajan A. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin*. 2023;18(4):441-58.
7. Stanowicka-Grada M, Senkus E. Anti-HER2 Drugs for the Treatment of Advanced HER2 Positive Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2023;24(11):1633-50.
8. Keenan TE, Tolaney SM. Role of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(4):479-89.
9. Franceschini G, Mason EJ, Franco A, Masetti R. Surgical treatment of breast cancer. *Minerva Surg*. 2021;76(6):495-7.
10. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2020;50(3):225-9.
11. Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg*. 2005;92(1):14-23.
12. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(2):Cd005002.
13. Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(3):32.
14. Provenzano E. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Moving Beyond Pathological Complete Response in the Molecular Age. *Acta Med Acad*. 2021;50(1):88-109.
15. C. Parker C, Damodaran S, Bland KI, Hunt KK. The Breast. In: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Kao LS, Hunter JG, et al., editors. *Schwartz's Principles of Surgery*, 11e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.

16. Ellis H, Colborn GL, Skandalakis JE. Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures. *Surg Clin North Am.* 1993;73(4):611-32.
17. Khaja A, DeSilva N. The female adolescent breast: disorders of development. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019;31(5):293-7.
18. Karam A. The Breast. In: DeCherney AH, Nathan L, Laufer N, Roman AS, editors. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology*, 12e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.
19. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:3-7.
20. Martaindale SR. Breast MR Imaging: Atlas of Anatomy, Physiology, Pathophysiology, and Breast Imaging Reporting and Data Systems Lexicon. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2018;26(2):179-90.
21. Elsamaloty H, Al-Natour M, Haswah N, Holz S, Elsayes KM. Introduction to Women's Imaging. In: Elsayes KM, Oldham SAA, editors. *Introduction to Diagnostic Radiology*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
22. McGhee DE, Steele JR. Breast Biomechanics: What Do We Really Know? *Physiology (Bethesda).* 2020;35(2):144-56.
23. Suneja M, Szot JF, LeBlond RF, Brown DD. The Chest: Chest Wall, Pulmonary, and Cardiovascular Systems; The Breasts. *DeGowin's Diagnostic Examination*, 11e. New York, NY: McGraw Hill; 2020.
24. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
25. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers (Basel).* 2022;14(10).
26. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int.* 2022;2022:9605439.
27. Türkiye Kanser İstatistikleri, 2018 [Internet]. 2022 [cited 15.09.2024].
28. Parida S, Sharma D. Microbial Alterations and Risk Factors of Breast Cancer: Connections and Mechanistic Insights. *Cells.* 2020;9(5).
29. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022;95(1130):20211033.
30. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;151:1-32.
31. Coelingh Bennink HJT, Egberts JFM, Mol JA, Roes KCB, van Diest PJ. Breast Cancer and Major Deviations of Genetic and Gender-related Structures and Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9).

32. Yedjou CG, Sims JN, Miele L, Noubissi F, Lowe L, Fonseca DD, et al. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152:31-49.
33. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152:9-29.
34. Liu L, Hao X, Song Z, Zhi X, Zhang S, Zhang J. Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Sci Rep.* 2021;11(1):6360.
35. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-97.
36. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):193-200.
37. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(3):e36905.
38. Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's Health Medicine.* 2006;3(1):8-14.
39. Kapil U, Bhadoria A, Sareen N, Singh P, Dwivedi S. Reproductive factors and risk of breast cancer: A Review. *Indian Journal of Cancer.* 2014;51(4):571-6.
40. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017;50(1):33.
41. Advani SM, Zhu W, Demb J, Sprague BL, Onega T, Henderson LM, et al. Association of Breast Density With Breast Cancer Risk Among Women Aged 65 Years or Older by Age Group and Body Mass Index. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2122810.
42. Duffy SW, Morrish OWE, Allgood PC, Black R, Gillan MGC, Willsher P, et al. Mammographic density and breast cancer risk in breast screening assessment cases and women with a family history of breast cancer. *Eur J Cancer.* 2018;88:48-56.
43. Bell RJ. Mammographic density and breast cancer screening. *Climacteric.* 2020;23(5):460-5.
44. Han SA, Kim SW. BRCA and Breast Cancer-Related High-Penetrance Genes. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1187:473-90.
45. De Grève J, Sermijn E, De Brakeleer S, Ren Z, Teugels E. Hereditary breast cancer: from bench to bedside. *Current Opinion in Oncology.* 2008;20(6):605-13.
46. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(8):417-36.
47. Ligibel JA, Basen-Engquist K, Bea JW. Weight Management and Physical Activity for Breast Cancer Prevention and Control. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:e22-e33.

48. Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco CF, Vercelli M, et al. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer*. 2008;123(9):2188-94.
49. De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients*. 2019;11(7).
50. Dunneram Y, Greenwood DC, Cade JE. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(3):438-48.
51. Sellami M, Bragazzi NL. Nutrigenomics and Breast Cancer: State-of-Art, Future Perspectives and Insights for Prevention. *Nutrients*. 2020;12(2).
52. Lester SP, Kaur AS, Vegunta S. Association Between Lifestyle Changes, Mammographic Breast Density, and Breast Cancer. *Oncologist*. 2022;27(7):548-54.
53. Alkhaifi M, Clayton A, Kishibe T, Simpson JS. The Association Between Smoking Status and Breast Cancer Recurrence: A Systematic Review. *J Breast Cancer*. 2022;25(4):278-87.
54. Duan W, Li S, Meng X, Sun Y, Jia C. Smoking and survival of breast cancer patients: A meta-analysis of cohort studies. *Breast*. 2017;33:117-24.
55. Alom MZ, Yakopic C, Nasrin MS, Taha TM, Asari VK. Breast Cancer Classification from Histopathological Images with Inception Recurrent Residual Convolutional Neural Network. *J Digit Imaging*. 2019;32(4):605-17.
56. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(6):524-41.
57. Fentiman IS. Trials of treatment for non-invasive breast cancer. *Recent Results Cancer Res*. 1998;152:135-42.
58. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):134-8.
59. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer*. 2019;121(4):285-92.
60. Delalogue S, Khan SA, Wesseling J, Whelan T. Ductal carcinoma in situ of the breast: finding the balance between overtreatment and undertreatment. *Lancet*. 2024;403(10445):2734-46.
61. Logan GJ, Dabbs DJ, Lucas PC, Jankowitz RC, Brown DD, Clark BZ, et al. Molecular drivers of lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res*. 2015;17:76.
62. Timbres J, Kohut K, Caneppele M, Troy M, Schmidt MK, Roylance R, et al. DCIS and LCIS: Are the Risk Factors for Developing In Situ Breast Cancer Different? *Cancers (Basel)*. 2023;15(17).
63. Shea EKH, Koh VCY, Tan PH. Invasive breast cancer: Current perspectives and emerging views. *Pathol Int*. 2020;70(5):242-52.

64. Beňačka R, Szabóová D, Guľašová Z, Hertelyová Z, Radoňák J. Classic and New Markers in Diagnostics and Classification of Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21).
65. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M. Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. *Semin Oncol*. 2019;46(2):121-32.
66. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):6.
67. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1856(1):73-85.
68. Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist*. 2018;23(5):556-65.
69. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24 Suppl 2:S26-35.
70. Höller A, Nguyen-Sträuli BD, Frauchiger-Heuer H, Ring A. "Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Luminal Breast Cancer: Where are We Now?". *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2023;15:525-40.
71. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-84.
72. Najjar S, Allison KH. Updates on breast biomarkers. *Virchows Arch*. 2022;480(1):163-76.
73. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(12):1346-66.
74. Neves Rebello Alves L, Dummer Meira D, Poppe Meriguetti L, Correia Casotti M, do Prado Ventorim D, Ferreira Figueiredo Almeida J, et al. Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End. *Genes (Basel)*. 2023;14(7).
75. Molinelli C, Jacobs F, Marchiò C, Pitto F, Cosso M, Spinaci S, et al. HER2-Low Breast Cancer: Where Are We? *Breast Care (Basel)*. 2022;17(6):533-45.
76. Corti C, Giugliano F, Nicolò E, Tarantino P, Criscitiello C, Curigliano G. HER2-Low Breast Cancer: a New Subtype? *Curr Treat Options Oncol*. 2023;24(5):468-78.
77. Dean-Colomb W, Esteva FJ. Her2-positive breast cancer: herceptin and beyond. *Eur J Cancer*. 2008;44(18):2806-12.
78. Asif HM, Sultana S, Ahmed S, Akhtar N, Tariq M. HER-2 Positive Breast Cancer - a Mini-Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):1609-15.

79. Zhang H, Katerji H, Turner BM, Hicks DG. HER2-Low Breast Cancers. *Am J Clin Pathol.* 2022;157(3):328-36.
80. Roy AM, Kumarasamy VM, Dhakal A, O'Regan R, Gandhi S. A review of treatment options in HER2-low breast cancer and proposed treatment sequencing algorithm. *Cancer.* 2023;129(18):2773-88.
81. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
82. Schlam I, Tolaney SM, Tarantino P. How I treat HER2-low advanced breast cancer. *Breast.* 2023;67:116-23.
83. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discov.* 2019;9(2):176-98.
84. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annu Rev Pathol.* 2022;17:181-204.
85. Sukumar J, Gast K, Quiroga D, Lustberg M, Williams N. Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021;21(2):135-48.
86. Borri F, Granaglia A. Pathology of triple negative breast cancer. *Semin Cancer Biol.* 2021;72:136-45.
87. Organization WH. World Health Organization Cancer - Screening and early detection 16.05.2010 [cited 2024 12.09.2024]. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/cancer-screening-and-early-detection-of-cancer>.
88. Bevers TB, Niell BL, Baker JL, Bennett DL, Bonaccio E, Camp MS, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(9):900-9.
89. Nielsen S, Narayan AK. Breast Cancer Screening Modalities, Recommendations, and Novel Imaging Techniques. *Surg Clin North Am.* 2023;103(1):63-82.
90. Irwig L, Macaskill P, Houssami N. Evidence relevant to the investigation of breast symptoms: the triple test. *Breast.* 2002;11(3):215-20.
91. Apantaku LM. Breast cancer diagnosis and screening. *Am Fam Physician.* 2000;62(3):596-602, 5-6.
92. Veitch D, Goossens R, Owen H, Veitch J, Molenbroek J, Bochner M. Evaluation of conventional training in Clinical Breast Examination (CBE). *Work.* 2019;62(4):647-56.
93. Albeshan SM, Hossain SZ, Mackey MG, Brennan PC. Can Breast Self-examination and Clinical Breast Examination Along With Increasing Breast Awareness Facilitate Earlier Detection of Breast Cancer in Populations With Advanced Stages at Diagnosis? *Clin Breast Cancer.* 2020;20(3):194-200.

94. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol.* 2018;233(7):5200-13.
95. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2016;57 Suppl 1:9s-16s.
96. Fiorica JV. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(4):688-709.
97. Jackson VP. Diagnostic mammography. *Radiol Clin North Am.* 2004;42(5):853-70, vi.
98. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-220.
99. Lee JM, Arao RF, Sprague BL, Kerlikowske K, Lehman CD, Smith RA, et al. Performance of Screening Ultrasonography as an Adjunct to Screening Mammography in Women Across the Spectrum of Breast Cancer Risk. *JAMA Intern Med.* 2019;179(5):658-67.
100. Bonelli LA, Calabrese M, Belli P, Corcione S, Losio C, Montemezzi S, et al. MRI versus Mammography plus Ultrasound in Women at Intermediate Breast Cancer Risk: Study Design and Protocol of the MRIB Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9).
101. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology.* 2019;292(3):520-36.
102. Jones LI, Klimczak K, Geach R. Breast MRI: an illustration of benign findings. *Br J Radiol.* 2023;96(1142):20220280.
103. Rahman WT, Helvie MA. Breast cancer screening in average and high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;83:3-14.
104. Holloway CM, Gagliardi AR. Percutaneous needle biopsy for breast diagnosis: how do surgeons decide? *Ann Surg Oncol.* 2009;16(6):1629-36.
105. BAKANLIĞI TCS, MÜDÜRLÜĞÜ HSG, Başkanlığı KD. Kanser Taramaları [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari>].
106. Teichgraeber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;217(2):278-90.
107. Reinert T, de Souza ABA, Rosa ML, Bedin SR, Barrios CH. Perspectives on the Systemic Staging in Newly Diagnosed Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(4):309-16.
108. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290-303.
109. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *Jama.* 2019;321(3):288-300.

110. Jatoi I. Options in breast cancer local therapy: who gets what? *World J Surg.* 2012;36(7):1498-502.
111. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer.* 1948;2(1):7-13.
112. Christian MC, McCabe MS, Korn EL, Abrams JS, Kaplan RS, Friedman MA. The National Cancer Institute audit of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *N Engl J Med.* 1995;333(22):1469-74.
113. Giuliano AE, Hurvitz SA. Carcinoma of the Female Breast. In: Papadakis MA, Rabow MW, McQuaid KR, Gandhi M, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment 2025.* New York, NY: McGraw-Hill Education; 2025.
114. Czajka ML PC. Breast Cancer Surgery 2024 [updated 08.02.2023; cited 2024 10.09.2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553076/>.
115. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Semin Oncol.* 2020;47(6):341-52.
116. Duff J, Markham MJ. Overview of Cancer and Treatment. In: McKean SC, Ross JJ, Dressler DD, Scheurer DB, editors. *Principles and Practice of Hospital Medicine, 2e.* New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
117. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;337(14):956-62.
118. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med.* 1997;337(14):996-7.
119. Upadhyay R, Bazan JG. Advances in Radiotherapy for Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2023;32(3):515-36.
120. Shah C, Al-Hilli Z, Vicini F. Advances in Breast Cancer Radiotherapy: Implications for Current and Future Practice. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(12):697-706.
121. Polgár C, Kahán Z, Ivanov O, Chorváth M, Ligačová A, Csejtei A, et al. Radiotherapy of Breast Cancer-Professional Guideline 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2022;28:1610378.
122. Rossi L, Mazzara C, Pagani O. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(12):86.
123. Zhang J, Wu Q, Yin W, Yang L, Xiao B, Wang J, et al. Development and validation of a radiopathomic model for predicting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2023;23(1):431.
124. Wang H, Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2423-33.

125. Hayashi M, Yamamoto Y, Iwase H. Clinical imaging for the prediction of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(3):31.
126. Magbanua MJM, Swigart LB, Wu HT, Hirst GL, Yau C, Wolf DM, et al. Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival. *Ann Oncol*. 2021;32(2):229-39.
127. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1485-505.
128. Guerini-Rocco E, Botti G, Foschini MP, Marchiò C, Mastropasqua MG, Perrone G, et al. Role and evaluation of pathologic response in early breast cancer specimens after neoadjuvant therapy: consensus statement. *Tumori*. 2022;108(3):196-203.
129. Prakash I, Neely NB, Thomas SM, Sammons S, Blitzblau RC, DiLalla GA, et al. Utilization of neoadjuvant chemotherapy in high-risk, node-negative early breast cancer. *Cancer Med*. 2022;11(4):1099-108.
130. Tesch ME, Partridge AH. Treatment of Breast Cancer in Young Adults. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1-12.
131. Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(4):2111-9.
132. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32.
133. Leon-Ferre RA, Goetz MP. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer. *Bmj*. 2023;381:e071674.
134. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1497-508.
135. Johnston SRD. Adjuvant Systemic Therapy for Postmenopausal, Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023;37(1):89-102.
136. Marra A, Curigliano G. Adjuvant and Neoadjuvant Treatment of Triple-Negative Breast Cancer With Chemotherapy. *Cancer J*. 2021;27(1):41-9.
137. MacDonald I, Nixon NA, Khan OF. Triple-Negative Breast Cancer: A Review of Current Curative Intent Therapies. *Curr Oncol*. 2022;29(7):4768-78.
138. Reinbolt RE, Mangini N, Hill JL, Levine LB, Dempsey JL, Singaravelu J, et al. Endocrine therapy in breast cancer: the neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach. *Semin Oncol Nurs*. 2015;31(2):146-55.

139. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2017;112(4):413-7.
140. Glassman D, Hignett S, Rehman S, Linforth R, Salhab M. Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone-positive Breast Cancer, Focusing on Ovarian Suppression and Extended Treatment: An Update. *Anticancer Res*. 2017;37(10):5329-41.
141. Li JJ, Shao ZM. Endocrine therapy as adjuvant or neoadjuvant therapy for breast cancer: selecting the best agents, the timing and duration of treatment. *Chin Clin Oncol*. 2016;5(3):40.
142. Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:305-14.
143. Rossi L, Pagani O. Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Evolving Paradigms in Premenopausal Women. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(5):28.
144. Lopez-Tarruella S, Echavarria I, Jerez Y, Herrero B, Gamez S, Martin M. How we treat HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol*. 2022;18(8):1003-22.
145. Bhatia N, Thareja S. Aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer: An overview (2019-2023). *Bioorg Chem*. 2024;151:107607.
146. Baudino TA. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. *Curr Drug Discov Technol*. 2015;12(1):3-20.
147. Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(2):101-26.
148. Jacobs AT, Martinez Castaneda-Cruz D, Rose MM, Connelly L. Targeted therapy for breast cancer: An overview of drug classes and outcomes. *Biochem Pharmacol*. 2022;204:115209.
149. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, 3rd, Baselga J, Gnant M, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*. 2013;30(10):870-84.
150. Gu G, Dustin D, Fuqua SA. Targeted therapy for breast cancer and molecular mechanisms of resistance to treatment. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;31:97-103.
151. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35.
152. Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. *Oncologist*. 2018;23(5):528-39.
153. Zhu S, Wu Y, Song B, Yi M, Yan Y, Mei Q, et al. Recent advances in targeted strategies for triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):100.

154. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008;17(4):323-34.
155. de Jong VMT, Wang Y, ter Hoeve ND, Opdam M, Stathonikos N, Józwiak K, et al. Prognostic Value of Stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Young, Node-Negative, Triple-Negative Breast Cancer Patients Who Did Not Receive (neo)Adjuvant Systemic Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(21):2361-74.
156. Kos Z, Roblin E, Kim RS, Michiels S, Gallas BD, Chen W, et al. Pitfalls in assessing stromal tumor infiltrating lymphocytes (sTILs) in breast cancer. *npj Breast Cancer*. 2020;6(1):17.
157. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
158. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *JNCI Monographs*. 2001;2001(30):96-102.
159. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):460-9.
160. Minckwitz Gv, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15):1796-804.
161. Lv Y, Li Y, Mu W, Fu H. Factors Affecting Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Primary Breast Cancer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020;30(4):389-93.
162. Yao L, Liu X, Wang M, Yu K, Xu S, Qiu P, et al. Predicting Pathological Complete Response in Breast Cancer After Two Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy by Tumor Reduction Rate: A Retrospective Case-Control Study. *J Breast Cancer*. 2023;26(2):136-51.
163. Kurozumi S, Inoue K, Takei H, Matsumoto H, Kurosumi M, Horiguchi J, et al. ER, PgR, Ki67, p27(Kip1), and histological grade as predictors of pathological complete response in patients with HER2-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy using taxanes followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide concomitant with trastuzumab. *BMC Cancer*. 2015;15:622.
164. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(1):145-56.

165. Zhang M, Song J, Guo S, Jin F, Zheng A. Adjuvant and neoadjuvant therapy with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(8).
166. Jain P, Doval DC, Batra U, Goyal P, Bothra SJ, Agarwal C, et al. Ki-67 labeling index as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(4):329-38.
167. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):40-50.
168. Yu KD, Wu SY, Liu GY, Wu J, Di GH, Hu Z, et al. Concurrent neoadjuvant chemotherapy and estrogen deprivation in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer (CBCSG-036): A randomized, controlled, multicenter trial. *Cancer*. 2019;125(13):2185-93.
169. Matsunuma R, Watanabe T, Hozumi Y, Koizumi K, Ito Y, Maruyama S, et al. Preoperative concurrent endocrine therapy with chemotherapy in luminal B-like breast cancer. *Breast Cancer*. 2020;27:819-27.
170. Kim HJ, Yoon TI, Chae HD, Kim JE, Chae EY, Yu JH, et al. Concurrent Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Administration with Chemotherapy Improves Neoadjuvant Chemotherapy Responses in Young Premenopausal Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer*. 2015;18(4):365-70.
171. De Angelis C, Ignatiadis M, Piccart-Gebhart M. Cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors (CDK4/6i) versus chemotherapy in luminal B early breast cancer: lessons from the CORALLEEN trial. *Ann Transl Med*. 2020;8(21):1338.
172. Prat A, Saura C, Pascual T, Hernando C, Muñoz M, Paré L, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):33-43.
173. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, Lerebours F, Desmoulins I, Heudel PE, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(12):2334-40.
174. Villacampa G, Navarro V, Matikas A, Ribeiro JM, Schettini F, Tolosa P, et al. Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors Plus Chemotherapy in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2024;10(10):1331-41.
175. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21.
176. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and

- anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1090-100.
177. Bonadio RC, de Sousa IM, Balint FC, Comini ACM, Tavares MC, Madasi F, et al. Dose dense versus 3 weekly AC during neoadjuvant chemoimmunotherapy for triple negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2024;10(1):73.
 178. White O, Dent S, Westbrook K, Lee HJ, Yang C, Moore HN. Assessment of efficacy and safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide (ddAC) in combination with immunotherapy in early-stage triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;207(1):179-85.
 179. Swain SM, Macharia H, Cortes J, Dang C, Gianni L, Hurvitz SA, et al. Event-Free Survival in Patients with Early HER2-Positive Breast Cancer with a Pathological Complete Response after HER2-Targeted Therapy: A Pooled Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(20).
 180. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556-67.
 181. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):149-60.
 182. Hamy A-S, Darrigues L, Laas E, De Croze D, Topciu L, Lam G-T, et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234191.

8. EKLER

EK-1: Veri Toplama Formu

Hasta kodu
 Tanı anındaki yaşı
 Menopozal durum
 Ailede meme veya over kanseri öyküsü
 Herediter paneldeki pozitiflik durumu
 Ek hastalıklar
 Tümör lokalizasyonu
 Biyopsi tarihi
 Biyopsi türü
 Biyopsi raporunda belirtilen ER yüzdesi
 Biyopsi raporunda belirtilen PR yüzdesi
 Biyopsi raporunda belirtilen HER2 oranı
 Biyopsi raporunda belirtilen Ki67 yüzdesi
 Biyopsi raporunda belirtilen sTIL oranı
 Biyopsi raporunda belirtilen meme kanseri tipi
 Biyopsi raporunda belirtilen grade
 Meme kanseri intrinsik tipi
 Tanı anındaki TNM evrelemesi
 Tanı anındaki meme kanseri invaziv durumu
 Neoadjuvan kemoterapi protokolü
 Neoadjuvan kemoterapi başlangıç ve bitiş tarihleri
 Neoadjuvan kemoterapi süresi ve uygulanan kür sayısı
 Neoadjuvan kemoterapi tamamlanma durumu
 Neoadjuvan kemoterapinin etkin doz ve süre ile verilebilme durumu
 Neoadjuvan kemoterapi verildiği sırada kemoterapi protokolünde değişiklik veya protokolde aksaklık olduysa bu durumlara yol açan nedenler
 Neoadjuvan kemoterapi sonrası, cerrahi operasyon öncesindeki son görüntüleme tarihi, türü ve görüntüleme raporunda belirtilen tedavi yanıtı bulguları
 Meme ameliyatı tarihi, tipi ve yeri
 Aksiller lenf nodu durumu
 Ameliyat sonrasındaki patoloji raporundaki kanser tipi
 Ameliyat sonrasındaki patoloji raporundaki lenf nodu durumu
 Ameliyat sonrasındaki patoloji raporundaki invaziv tümör sayısı
 Ameliyat sonrasındaki patoloji raporundaki kanserin biyolojik subtipi
 Ameliyat sonrasındaki patoloji raporunda belirtilen grade
 Ameliyat sonrasındaki patoloji raporunda belirtilen ER yüzdesi
 Ameliyat sonrasındaki patoloji raporunda belirtilen PR yüzdesi
 Ameliyat sonrasındaki patoloji raporunda belirtilen HER2 oranı
 Ameliyat sonrasındaki patoloji raporunda belirtilen Ki67 yüzdesi
 Ameliyat sonrasındaki patoloji raporunda belirtilen sTIL oranı
 Ameliyat sonrasındaki patoloji raporunda belirtilen tümörün tedaviye cevabı
 Ameliyat sonrasındaki patoloji raporunda belirtilen aksiller lenf nodunun tedaviye cevabı

Ameliyat sonrasındaki patoloji raporunda belirtilen rezidual tümör durumunun değerlendirilmesi

Ameliyat sonrasındaki patoloji raporuna göre ypT, ypN, M evrelemesi

Ameliyat sonrasındaki patoloji raporunda belirtilen invaziv komponentin son boyutu

Adjuvan kemoterapi protokolü

Adjuvan radyoterapi durumu

Hastaların takiplerindeki rekürrens tarihi ve yeri

Takiplerdeki yeni ve uzak metastazların yeri

Poliklinik takiplerine göre hastaların güncel durumu

Son kontrol tarihleri

Exitus tarihi



EK-2: Etik Kurul Onayı

Tarih: 13/03/2024 11:07
Sayı: E-14949557-030/04-00003424864

00003424864

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
05.03.2024	2024/05	2024/05-14
Araştırma Numarası : SBA 24/319		Değerlendirme Tarihi : 05.03.2024

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Neyran KERTMEN'in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Sercan AKSOY, Uzm. Dr. Taha Koray ŞAHİN ile birlikte çalışacakları ve Dr. Beril KIRMIZIGÜL'ün uzmanlık tezi olan, SBA 24/319 kayıt numaralı "*Meme Kanseri Tanılı Neoadjuvan Kemoterapi Tedavisi Alan Olguların Klinik, Patolojik ve Radyolojik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2012 – 31 Aralık 2023 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 15 Mart 2024 – 01 Eylül 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan uygun bulunmuştur.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR Kurul Başkanı	Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN Kurul Üyesi	Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi
Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU Kurul Üyesi	Prof. Dr. Tolga YILDIRIM Kurul Üyesi	Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ Kurul Üyesi	Prof. Dr. Betül ÇELEBİ SALTIK Kurul Üyesi
Doç. Dr. Merve BATUK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Gülten IŞIK KOÇ Kurul Üyesi	Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Melike Hacer ÖZKAN Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz ALAN Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Güneş GÜNER Kurul Üyesi	