



TC SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE
NEOADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİYE
YANITI PREDİKTE EDEN FAKTÖRLER

Dr. Burak Turgut
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA, 2023



TC SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE
NEOADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİYE
YANITI PREDİKTE EDEN FAKTÖRLER

Dr. Burak Turgut

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Banu Öztürk

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA, 2023

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile gelişmem ve ilerlememde emeği geçen, başta Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin'e ve tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasında birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, elinden gelen her türlü yardımı ve anlayışı gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Banu Öztürk'e teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasında birlikte çalıştığım, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren değerli hocam Doç. Dr. Arsenal Sezgin Alikanoğlu'na, hastaların tanı, evreleme ve cerrahi müdahale aşamasında çok değerli katkılarından ötürü Dr. Ahmet Şükrü Alpaslan ve Doç. Dr. Barış Rafet Karakaş'a, tezin yazım aşamasındaki desteği için Dr. Selami Bayram'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm uzman büyüklerime, tüm asistan arkadaşlarıma, servis ve polikliniklerde görevli tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda yanımda olan, bana her türlü desteği veren sevgili annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

Özellikle de asistanlık sürecim boyunca sürekli beni destekleyen, hep yanımda olan; desteğini, sevgisini, sabrını hep kalbimde hissettiğim canım eşim Deniz Şirin'e teşekkür ederim.

Dr.Burak Turgut

Antalya, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ABSTRACT	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
RESİM LİSTESİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 MEME KANSERİ	2
2.1.1 Meme Anatomisi.....	2
2.1.2 Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3 Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	5
2.1.4 Meme Kanserinin Klinik Özellikleri.....	8
2.1.5 Meme Kanserinde Tarama ve Tanı	8
2.1.6 Meme Kanserinde Histopatoloji ve Evreleme.....	9
2.1.7 Meme Kanserinde Prognozu Etkileyen Faktörler.....	15
2.1.8 Meme Kanserinde Tedavi	17
3. HASTALAR VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR.....	37
5.TARTIŞMA.....	71
6.SONUÇLAR.....	82
7.KAYNAKLAR	84
8.EKLER.....	94
9.ÖZGEÇMİŞ ve İLETİŞİM BİLGİLERİ.....	96

LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİYE YANITI PREDİKTE EDEN FAKTÖRLER

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı; neoadjuvan tedaviye yanıtı öngören klinik, laboratuvar ve histopatolojik parametreleri belirlemek ve patolojik yanıt oranlarının hastaların klinik ve patolojik özellikleriyle ilişkisinin araştırılmasıdır.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışmaya 2015-2023 yılları arasında Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi onkoloji kliniğinde neoadjuvan sistemik tedavi gören lokal ileri evre 200 meme kanserli hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri, tedavi öncesi laboratuvar parametreleri (CEA, CA15-3, NLR, PIV), biyopsi materyallerindeki tümör histolojik grade, ki 67 indeksi, ER, PR, cerbb2 (gereken hastalarda FISH ile Her2/neu analizi), klinik ve patolojik evre incelendi. Post-operatif tümörün yanıt derecelendirmesi Miller-payne Regresyon (MP) Sistemine (1-5 arasında: hiç regresyon yok-tedaviye tam yanıt) göre gruplandırıldı. Ayrıca in-situ karsinomdan bağımsız memede ve aksiller lenf nodunda invaziv tümör olmaması yani ypT0N0 evresi patolojik tam yanıt (pCR) olarak tanımlandı. Hastaların neoadjuvan/adjuvan dönemde aldıkları tedavi rejimleri kaydedildi. Patolojik yanıt durumuna göre sayısal değişkenler non-parametrik testlerle kıyaslandı. Patolojik yanıt derecelendirmesi arasındaki frekans farklılıkları Ki-kare testi ile araştırıldı. Patolojik yanıtları predikte eden faktörleri ortaya koymak için çok değişkenli regresyon analizleri yapıldı. Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım analizleri yapıldı.

BULGULAR: Median yaş 52 ± 11.4 (27-84) yılıdır. Hastaların median takip süresi 29.2 (aralık 5.95-88.5) aydır. Hastalar ER, PR, her2, ki67 durumlarına göre sınıflandırıldı: Luminal A (ER pozitif, ki67skoru <15 , her2 negatif) 36 (%18), luminal B her2 negatif 71(%35.5), luminal B her2 pozitif 42(%21), her2 pozitif HR negatif 12 (%24) ve üçlü negatif 27(%13.5) hasta mevcuttu. Hastaların neoadjuvan antrasiklin ve taksan alma oranları %97.5'ti. Yüzde 13.5 oranında hastada neoadjuvan tedavi platin içeriyordu. Her2 blokajı uygulanan hasta sayısı 68 (%34)

olup 26 (%13) hasta sadece trastuzumab almış, 42 (%21) hastaya dual her2 blokajı (trastuzumab+pertuzumab) uygulanmıştı. Patolojik tümör yanıtlarına göre hastalar 3 gruba ayrıldı: Grup 1 (n=49): patolojik yanıt yok ya da az (yani MP regresyon skoru 1 ya da 2), Grup 2 (n=48): patolojik olarak kısmi yanıt alınan hastalar (yani MP regresyon skoru 3), Grup 3 (n=103): patolojik olarak tam ve tama yakın yanıt olan hastalar (yani MP regresyon skoru 4 ya da 5). Buna göre hastaların %51.5'inde neoadjuvan sistemik tedaviye tam ve tama yakın patolojik yanıt elde edilmişti. Grup 1'de CA 15-3 daha yüksek ve klinik evre 3 daha fazlaydı. Grup 3 en iyi prognoza sahipti. Patolojik tam yanıtı ulaşamayan hastalarda nüks/progresyon riski artmış olup çok değişkenli analizlerde hastaların pCR olasılığını artıran bağımsız prediktif faktörler: ki67 %25 üstünde olması, grade 3, dual her2 blokajı ve PNI yokluğu idi. Grade3, yüksek ki67 ve pCR'a ulaşamamak nüks riskini artıran bağımsız prediktif faktörler idi. Patolojik tam yanıtı ulaşamamak nüks riskini 10, ölüm riskini de 4.8 kat artırıyordu.

SONUÇ: Lokal ileri meme kanserlerinde neoadjuvan sistemik tedavi ile pCR'ye ulaşılması sağkalımı olumlu yönde etkilemekte, HR- ve Her2+ ya da üçlü negatif hastalar gruplarına %66'ya varan pCR elde edildi. Hücre proliferasyon indeksi olan ki-67'si yüksek, Grade 3 hastalarda neoadjuvan tedaviye yüksek pCR oranı elde edilmişti. Tüm hasta alt gruplarında pCR olumlu bir prognostik faktör olup özellikle her2 blokajı alan pCR'ye ulaşan Her2+ hastalarda EFS katkısı anlamlıydı. Çalışmamızın sonuçları meta-analiz ve güncel literatür ile uyumluydu.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, anti-Her2 tedavi, patolojik tam yanıt, sağkalım.

PREDICTIVE MARKERS OF RESPONSE TO NEOADJUVANT SYSTEMIC TREATMENT IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

ABSTRACT

AIM: The aim of our study; to determine the clinical, laboratory, and histopathological parameters that predict response to neoadjuvant therapy and to determine the relationship between pathological response rates and clinical and pathological characteristics of patients.

PATIENTS AND METHOD: A total of 200 locally advanced breast cancer patients who received neoadjuvant systemic treatment in Antalya Training and Research Hospital Medical Oncology Clinic between 2015 and 2023 were included in the study. Demographic characteristics of patients, pre-treatment laboratory parameters (CEA, CA 15-3, NLR, PIV), tumor histological grade in biopsy materials, ki 67 index, ER, PR, cerbb2 (Her2/neu analysis with FISH in patients when required), clinical and pathological features were recorded. Post-operative tumor response rating was grouped according to the Miller-Payne (MP) Regression System (range 1 to 5: no regression-complete response to treatment). In addition, irrespective of in-situ cancer, the absence of invasive tumor in the breast and axillary lymph node independent of in-situ carcinoma, (ypT0N0) was defined as pathological complete response (pCR). According to the pathological response status, numerical variables were compared with non-parametric tests. Frequency differences between pathological response grading were investigated by Chi-square test. Multivariate regression analyzes were performed to reveal the factors predicting pathological responses. Survival analyzes were performed using the Kaplan-Meier method.

RESULTS: Median age was 52±11.4 (27-84) years. The median follow-up period of the patients was 29.2 (range 5.95-88.5) months. Patients were classified according to ER, PR, her2, ki67 status: Luminal A (ER positive, ki67score <15%, Her2 negative) 36 (18%), luminal B-her2 negative 71 (35.5%), luminal B-her2 positive 42 (21%) ,

12 (24%) her2 positive HR negative and 27 (13.5%) triple negative patients were present. The rates of patients receiving neoadjuvant anthracycline and taxane were 97.5%. Neoadjuvant platinum usage was 13.5% of patients. A total of 68 (34%) pts were used anti-her2 treatment, 26(13%) of pts were used trastuzumab, and 42 (21%) patients were treated with dual her2 blockade (trastuzumab + pertuzumab). Patients were divided into 3 groups according to their pathological tumor responses: Group 1 (n=49): no or less pathological response (ie MP regression score 1 or 2), Group 2 (n=48): patients with partial pathological response (ie MP regression score 3), Group 3 (n=103): patients with pathologically complete and near-complete response (ie MP regression score 4 or 5). Accordingly, a complete and almost complete pathological response to neoadjuvant systemic therapy was achieved in 51.5% of the patients. Ca 15-3 levels were higher and clinical stage 3 was more frequent in group 1. Group 3 had the best prognosis. The risk of recurrence/progression was increased in patients who could not reach pCR, and independent predictive factors that increased the pCR probability of patients in multivariate analyzes were: ki67 above 25%, grade 3, dual her2 blockade, and absence of PNI. Grade 3, high ki67, and non-ypT0N0 pathological stage were independent predictive factors for recurrence. Relative risk was 10 for death and 4.8 for recurrence in the pts with non-pCR.

CONCLUSION: Achieving pCR with neoadjuvant systemic therapy in locally advanced breast cancers positively affects survival, up to 66% of pCR was obtained in HR-/ Her2+ or triple negative patient groups. A high pCR rate was achieved with neoadjuvant therapy in Grade 3 patients with high ki67. pCR is a favorable prognostic factor in all study population, EFS advantage was most prominent in the Her2+ patients who received her2 blockade and achieved pCR. Our results were similar to metaanalyses and previous studies.

Key words: Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, anti-Her2 treatment, pathologic complete response, survival.

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AC: Adriamisin/Siklofosfamid

ACT:

Doksorubisin+Siklofosfamid+Taksan

AC TH: Doksorubisin+

Siklofosfamid+Taksan+Trastuzumab

Aİ: Aromataz İnhibitörleri

BMI: Body Mass Index

BRIP1: BRCA1 Interacting Protein

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA15-3: Kanser Antijeni 15-3

CEA: Karsino Embriyonik Antijen

CERBB2: İnsan Büyüme Faktörü 2
Reseptörü

CMF: Siklofosfamid + Metotreksat + 5
florourasil

DCIS: Ductal Carcinoma In-Situ

DFS: Hastalıksız Sağkalım

EFS: Olaysız Sağkalım

EGFR: Epidermal Growth Factor
Receptor

ER: Estrogen Receptor

FISH: Floresans In Situ Hibridizasyon

FDG: Florodeoksiglukoz

GnRH: Gonadotropin Salıcı Hormon

H: Trastuzumab

HER2: Human Epidermal Receptor 2

HR: Hormon Reseptörü

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

IDFS: İnvaziv Hastalıksız Sağkalım

IGF-1: Insulin Growth Factor-1

ILC: İnvaziv Lobuler Karsinom

KT: Kemoterapi

LCIS: Lobular Carcinoma In Situ

LHRH: Lüteinleştirici Hormon Salgılatıcı
Hormon

LİMK: Lokal İleri Meme Kanseri

LN: Lenf Nodu

LVI: Lenfovasküler İnvazyon

MKC: Meme Koruyucu Cerrahi

MP: Miller payne

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRM: Modifiye Radikal Mastektomi

NAK: Neoadjuvan Kemoterapi

NLR: Nötrofil Lenfosit oranı

NCCN: National Comprehensive Cancer
Network

NEK: Neoadjuvan Endokrin Tedavi

NET: Nöroendokrin Tümör

OS: Genel sağkalım

P: Paklitaksel

PCR: Patolojik Tam Yanıt

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PIV: Pan-immune İnflamasyon Değeri

PNI: Perinöral İnvazyon

PR: Progesteron reseptörü

PTH: Pertuzumab+ Dosetaksel+
Trastuzumab

RT: Radyasyon Tedavisi

SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

SERM: Selektif Estrojen Reseptör
Modulatörü

TC: Dosetaksel + Siklofosfamid

TCH: Dosetaksel +
Siklofosfamid+Trastuzumab

T-DM1: Trastuzumab emtansine

TIL: Tümör İnfiltrate Eden Lenfosit

TMRT: Tüm Meme Radyasyon Tedavisi

TNBC: Triple Negatif Meme Kanseri

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Bilinen Meme Kanseri Risk Faktörlerinin Risk Büyüklüğü (16)	5
Tablo 2 Meme kanserinde TNM evrelemesi - AJCC 2018'e (67).....	14
Tablo 3 pCR tanımları.....	21
Tablo 4 Her2 pozitif hastalıkta neoadjuvan sistemik tedaviyi değerlendiren çalışmaların sonuçları.....	25
Tablo 5 Meme kanseri adjuvant/Neoadjuvan Kemoterapi rejimleri.....	28
Tablo 6 Luminal alt grupların patolojik ve gen ekspresyon özellikleri	32
Tablo 7 Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	38
Tablo 8 Hastaların patolojik özellikleri.....	41
Tablo 9 Patolojik yanıt derecelerine göre hastaları klinik ve laboratuvar özellikleri	45
Tablo 10 Patolojik yanıt derecelerine göre hastaların histo- patolojik özellikleri	48
Tablo 11 Neoadjuvan tedaviye memede tam ve tama yakın patolojik yanıtı etkileyen klinik ve patolojik faktörler.....	51
Tablo 12 Patolojik evreye göre hastaların klinik ve patolojik özellikleri	60
Tablo 13 Patolojik tam yanıtı belirleyen bağımsız prediktif faktörler	62
Tablo 14 Nüks/progresyon riskini gösteren bağımsız prediktif faktörler	66
Tablo 15 Ölüm riskini etkileyen bağımsız prediktif faktörler	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Tüm hasta grubunda toplam sağkalım (OS).	52
Şekil 2 Hastaların patolojik alt gruplarına göre toplam sağkalımı.	53
Şekil 3 Tüm hasta grubunda EFS.	54
Şekil 4 Tüm hasta grubunda IDFS.	54
Şekil 5 Patolojik alt gruplara göre EFS.	55
Şekil 6 Patolojik alt gruplara göre IDFS.	55
Şekil 7 Patolojik yanıt gruplarına göre OS.	56
Şekil 8 Patolojik yanıt gruplarına göre EFS.	57
Şekil 9 Patolojik yanıt grubuna göre IDFS.	58
Şekil 10 Patolojik evre gruplarına göre olaysız sağkalım (EFS).	63
Şekil 11 Patolojik evre gruplarına göre invaziv hastalıksız sağkalım (IDFS).	64
Şekil 12 Patolojik evre gruplarına göre toplam sağkalım (OS).	65
Şekil 13 Luminal hastalarda pCR'a göre EFS grafiği.	69
Şekil 14 Her2 pozitif hastalarda pCR'a göre EFS grafiği.	70
Şekil 15 Üçlü negatif hastalarda pCR'a göre EFS grafiği.	70

RESİM LİSTESİ

Resim 1:Hastaların patolojik alt grupları.	37
Resim 2 Hastaların patolojik yanıt grupları.	44
Resim 3 Hastaların patolojik evre grupları.	59
Resim 4 Patolojik alt gruplara göre pCR oranları.	62
Resim 5 Hastaların luminalite grupları.	67
Resim 6 Luminaliteye göre pCR oranları.	68

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünya çapında kadınlar arasında en sık teşhis edilen kanser olmaya devam eden heterojen bir hastalıktır. Meme kanseri, klinik özellikleri, tümör belirteçlerinin ekspresyonu ve histolojik tipi dahil olmak üzere çeşitli şekillerde kategorize edilebilir. İnvaziv meme kanserinin en yaygın iki histolojik türü, sırasıyla ABD'deki tüm vakaların yaklaşık %75'ini ve %15'ini oluşturan duktal ve lobüler karsinomlardır(1).

2020 yılında dünya çapında tahmini 19,3 milyon yeni kanser vakası (18,1 milyon melanom dışı cilt kanseri hariç) ve yaklaşık 10,0 milyon kanser ölümü (9,9 milyon melanom dışı cilt kanseri hariç) meydana gelmiştir. Kadın meme kanseri, tahminen 2,3 milyon yeni vaka (%11.7) ile en sık teşhis edilen kanser olarak akciğer kanserini geride bırakmıştır. Kadınlar arasında meme kanseri, 4 kanser vakasından 1'ini ve 6 kanser ölümünden 1'ini oluşturmaktadır ve ülkelerin büyük çoğunluğunda (185 ülkenin 159'u) insidans açısından ilk sırada yer almaktadır(2). 20 ile 59 yaş arasındaki kadınlarda kansere bağlı ölümlerde meme kanseri birinci sıradadır(3).

Meme kanseri tedavisi multi-disipliner bir yaklaşım gerektirir. Lokal tedaviler cerrahi ve radyoterapi, sistemik tedavileri ise kemoterapi, biyolojik ajanlar, hedefe yönelik tedaviler ve endokrin tedaviler oluşturur. Özellikle sistemik tedavi, vücutta yayılma potansiyeli olan mikro metastazların kontrolüne dayalı olarak hastalıksız sağkalımı (DFS) iyileştirmek için çok önemlidir. Optimal tedavi rejimini seçmek için yanıtları tahmin etmek ve tümörlerin ilaçlara duyarlılığını belirlemek gereklidir(4).

Sistemik tedavi olarak verilen ilaçlar hormon tedavisi, kemoterapi ve moleküler hedef tedavisi olarak sınıflandırılır. Sistemik tedavi zamanlama olarak operasyon öncesi verilecekse neoadjuvan, operasyon sonrası verilecekse adjuvant terapi olarak adlandırılır(5). Neoadjuvan sistemik kemoterapi, klinik ve histolojik inceleme ve görüntülemeye dayalı olarak adjuvan kemoterapiye ihtiyaç duyacak meme kanseri hastaları için bir seçenektir(6).

Operate edilebilir meme kanserinde neoadjuvan sistemik tedavinin kullanımı, daha yüksek meme koruyucu cerrahi oranları ve sistemik tedaviye erken in-vivo yanıtı ölçme olasılığı gibi avantajları nedeniyle şu anda artmaktadır. Tedavi başarısı

ve iyileştirilmiş genel sağkalım için en önemli parametre patolojik tam yanıtın (pCR) elde edilmesidir, ancak lüminal A benzeri tümörleri olan hastalarda pCR'nin rolü daha az bilgilendirici olabilir(7). Üçlü negatif ve Her2 pozitif hastalıkta ise patolojik tam yanıt iyi bir sağkalım belirleyicisidir.

Neoadjuvan tedavi alan lokal ileri evre meme kanserli hastalarda klinikopatolojik veriler neoadjuvan tedavi başarısını predikte edebilir, neoadjuvan tedaviden en çok fayda görecektir alt grupta uygun neoadjuvan tedavi ile patolojik tam yanıt (pCR) oranları artırılıp sağkalıma olumlu etkisi olacaktır, ya da tedaviye en az yanıt verecek alt grupta neoadjuvan tedaviden kaçınılarak hastanın bir an önce cerrahiye verilmesi sağlanabilir.

Bu çalışmada SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde 2015-2023 yılları arasında tanı alıp neoadjuvan tedavi verilmiş lokal ve ileri evre meme kanserli kadın hastalarda neoadjuvan sistemik tedavi yanıtını predikte edebilecek klinik ve patolojik faktörleri araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MEME KANSERİ

2.1.1 Meme Anatomisi

Kadınlarda meme dokusu, ikinci kostadan altıncı kostaya kadar uzanmaktadır ve ön torasik duvarda yer alır. Memenin yaklaşık %60'ı pektoralis majör kasının üzerinde bulunur ve memenin geri kalanı serratus anterior kası ve abdominal oblik kasın üst kısmı ile temas etmektedir. Meme deri, deri altı doku ve meme dokusundan oluşur.

Meme dokusu epitelyal parankimal elemanları ve stromayı içerir. Epitelyal kısmı, toplam meme hacminin yaklaşık %10 ila %15'ini alır ve hacmin geri kalanını stromal elemanlar oluşturur. Meme 15- 20 lobdan oluşur. Bu loblar, 20 ila 40 arasında değişen lobüllere ayrılır. Lobüller, dallanmış tubuloalveolar bezlerden oluşmaktadır. Loblar arasındaki boşluk yağ dokusu ile doldurulur. Meme; üst iç, üst dış, alt iç ve alt dış kadrantlar olmak üzere dört kadrana ayrılır. Meme hacminin büyük bir kısmı, aynı zamanda meme tümörlerinin en yaygın yerleşim yeri olan üst dış kadranda bulunur.

İnternal mammarian arter memenin kan dolaşımının %60'ını sağlar. Aksiller arterden çıkan lateral torasik arterin dalları ve torakoakromiyal arterin pektoral dalları memenin kan ihtiyacının %30undan sorumludur. Memenin lenfatik drenajının %75'inden fazlası koltuk altı lenf bezleri yoluyla olur. Koltuk altı bölgesinde genellikle 20 ila 30 lenf nodu bulunur. Memenin medial yönü, internal mammarian arterinin perforan dallarına eşlik eden ve parasternal lenf düğümleri grubuna giren lenf damarları yoluyla boşaltılır. Supraklaviküler lenf nodlarına doğrudan drenaj olabilir ve ileri evre hastalığın göstergesidir. Memenin epitelyal ve mezenkimal bileşenlerinin lenfatik drenajı, meme kanserinin metastatik yayılımının en sık yoludur(8).

2.1.2 Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri, yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle kadınlar arasında önde gelen bir sağlık sorunudur. 2018'de dünya çapında yaklaşık 6,8 milyon kadının meme kanseri tanısı olduğu tahmin edilmektedir. Eğitim düzeyleri, ekonomik durum, çevresel koşullar, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı faktörleri ve diğer kültürel uygulamalardaki geniş farklılıklar, dünya çapında meme kanseri insidansında farklılıklara neden olmaktadır(9).

Dünyada meme kanseri insidansı Globocan 2020 verilerine göre yüzbinde 47.8dir.(10)Gelişmiş ülkelere meme kanseri insidansı gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek görülmesine rağmen, gelişmekte olan ülkelere kadınlarda meme kanserine bağlı mortalite gelişmiş ülkelere kıyasla daha yüksektir.(2) Gelişmiş ülkelerdeki daha yüksek insidansa popülasyondaki daha erken menarş yaşı, daha geç menopoz yaşı, daha az sayıda çocuk, daha az emzirme süresi, artmış obezite gibi risk faktörleri ile birlikte organize bir şekilde mamografi ve diğer tarama yöntemlerindeki artışın sebep olduğu düşünülmektedir(2,11).

Meme kanseri, toplam 2,3 milyon yeni meme kanseri vakası (%11,7) ile en sık teşhis edilen kanserlerin başında gelmektedir. Her 4 kadından birinin meme kanserine yakalandığı ve her 8 kadından birinin meme kanserinden hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir(2).

Tarihsel olarak büyük ölçüde gelişmiş ülkelerin bir hastalığı olarak kabul edilse de 2020'de meme kanseri teşhislerinin yarısından fazlası ve meme kanserine bağlı ölümlerin üçte ikisinin az gelişmiş ülkelerde meydana geldiği görülmüştür(12).

2020'de dünya çapında kadınlarda yaklaşık 685.000 ölümden meme kanserinin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Bu ölümlerin neredeyse üçte ikisi az gelişmiş bölgelerde kaydedilmiştir. Daha gelişmiş bölgelerde, meme kanserinde genel olarak 5 yıllık sağkalım %80'in oldukça üzerindeyken; buna karşılık Güney Afrika'da %50'nin altında olduğu rapor edilmiştir(2,12). Tarama testlerinin yaygınlaşması ve yeni hedefli tedaviler ile daha güçlü adjuvan/neoadjuvan tedavi olanakları nednei ile meme kanserine bağlı ölümlerde azalma görülmüştür (13).

2021 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde 284,200 yeni meme kanseri insidansı ve 44,130 ölüm tahmin edilmektedir. 1950 ile 2020 yılları arasında, Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanserinden ölüm oranı %40 azalmıştır ve diğer ülkelerde de benzer düşüşler gözlenmiştir. Tarama mamografisine adaptasyon ve adjuvan tedavilerin kullanılması bu gelişmeye eşit oranda katkıda bulunmuştur. Geçmişte sanayileşmemiş ülkelerde daha az görülmesine rağmen, meme kanseri insidansı düşük ve orta gelirli ülkelerde artmaktadır(14).

Türkiye'de kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı 46/100000'dir. Kadınlarda görülen her dört kanserden biri meme kanseridir ve meme kanseri vakalarının %42'si 15-49 yaş grubundadır(15). Türkiye'de meme kanseri insidansı dünya verilerine benzer olarak yüzbinde 46.6 olup mortalite insidansı ise yüzbinde 12.9 olarak verilmektedir(2,10). Ülkemizde meme kanseri insidansının batı bölgelerde doğu bölgeleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmüş olup bu farkın batı bölgelerinin yaşam tarzının batı toplumlarına daha yakın olmasından kaynaklandığı öngörülmektedir(16).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada meme kanseri ortalama tanı yaşı 51.6 bulunmuş olup kanserin en sık görüldüğü yaş aralığının 45-49 yaş aralığı olduğu görülmüştür(17). Batı toplumlarında tüm meme kanserlerinin %5-7'si 40 yaş altında iken, Türkiye' de bu oranın %20 civarında bulunduğu görülmüştür(17,18).

2.1.3 Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Meme kanseri için tanımlanmış risk faktörleri cinsiyet, yaş, daha önce meme kanseri veya benign meme hastalığı öyküsü olması, aile öyküsü dahil genetik özellikler, etnik köken ve erken menarş veya menopoz gibi değiştirilemez olabilir. Genellikle yaşam tarzı faktörleriyle ilişkilendirilen değiştirilebilir risk faktörleri arasında alkol tüketimi, aşırı kilo veya obezite, fiziksel hareketsizlik, emzirme, parite ve oral kontraseptifler gibi bazı ilaçların kullanımı yer alabilir(19).

Tablo 1 Bilinen Meme Kanseri Risk Faktörlerinin Risk Büyüklüğü (14)

Relatif risk<2	Relatif risk 2-4 >	Relatif risk >4
Erken menarş Geç menapoz	Bir meme kanserli birinci derece akraba	BRCA 1 veya BRCA2 mutasyonu
Nulliparite	CHEK2 mutasyonu	PALB2 mutasyonu
Estrojen ve progesteron	35 yaş üzeri ilk doğum	LCIS
HRT	Proliferatif meme hastalığı	Atipik hiperplazi
Alkol kullanımı	Mamografik meme yoğunluğu	30 yaş altı radyasyon maruziyeti
Postmenapozal obezite		

LCIS, lobular karsinoma in situ; HRT, hormon replasman tedavisi. KAYNAK: Devita, Helman, Rosenberg's Cancer principles and practice of oncology 12th edition.

Cinsiyet: Meme kanseri kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 280.000'den fazla kadın meme kanseri tanısı alırken erkek meme kanseri tanısı 3000'den az koyulmaktadır(3). Erkek meme kanseri, tüm meme kanseri vakalarının %1'inden azını oluşturmaktadır(20).

Yaş: İleri yaş meme kanseri için en önemli risk faktörlerinden biridir, çünkü meme kanseri insidansı artan yaşla yakından ilişkili bulunmuştur. Gelişmiş toplumlarda daha çok ileri yaşta görülmesine karşın daha az gelişmiş toplumlarda 50 yaş altı vakalar daha sıktır (21).

İrk: Genel olarak, meme kanseri insidans oranı, Hispanik olmayan beyaz kadınlar arasında en yüksektir. Fakat meme kanserine bağlı mortalite oranı, siyah kadınlar arasında önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur(22,23). Meme kanseri insidans oranları, geçmişte düşük olduğu Japonya ve Kore Cumhuriyeti gibi yüksek gelirli Asya ülkelerinin yanı sıra Güney Amerika, Afrika ve Asya'daki gelişmekte olan ülkelerde hızla artmaktadır. Buna sebep olarak büyüyen ekonomilerin getirdiği meme kanseri risk faktörlerini arttıran sosyokültürel ve yaşam tarzı değişiklikleri gösterilebilir(2,24,25).

Meme kanseri aile öyküsü: Ailede meme kanseri öyküsü, meme kanseri riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkilidir. Meme kanseri teşhisi konan hastaların yaklaşık %13-19'u birinci derece bir akrabanın aynı durumdan etkilendiğini bildirmektedir(22,26). Yapılan bazı çalışmalar meme kanseri riskinin, artmış meme kanserli birinci derece akraba sayısı ile önemli ölçüde arttığını; etkilenen akrabalar 50 yaşın altında olduğunda riskin daha da yüksek olabileceğini göstermektedir(22,27,28). Toplam 400.000'den fazla kadının katıldığı prospektif bir çalışmada, birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü, akrabanın 50 yaşından önce veya sonra tanı alıp almadığına bakılmaksızın, daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir(29).

Meme kanseri veya meme hastalığı öyküsü: Kişisel meme kanseri öyküsü, yeni bir meme kanseri riski ile ilişkilidir. Ayrıca, memelerde atipik hiperplazi, karsinoma in situ veya diğer birçok proliferatif veya proliferatif olmayan lezyonlar da riski önemli ölçüde artırır(22,30). Yaklaşık 9000 hastayı içeren bir çalışmada meme kanseri riski atipi eşlik etmeyen proliferatif lezyonlar için rölatif risk 1.88 iken atipi olan lezyonlarda meme kanseri rölatif risk 4.24 bulunmuştur(30). Bir memede kanser olması diğer memede kanser riskini yaklaşık 4 kat arttırmaktadır(31,32).

Genetik: Birçok genetik mutasyonun meme kanseri riskinin artmasıyla yüksek oranda ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yüksek penetrasyon ile karakterize edilen iki ana gen, BRCA1 (17. kromozom üzerinde bulunur) ve BRCA2'dir (13. kromozom üzerinde bulunur)(22,33). ATM, PALB2, BRIP1 veya CHEK2 dahil olmak üzere BRCA genleri ile etkileşime girebilen önemli sayıda DNA onarım geninin meme

karsinogenezinde ilişkili olduğu rapor edilmiştir; ancak bunlar, BRCA1 veya BRCA2'ye kıyasla daha düşük penetrasyonludur(22,34,35).

Erken menarş ve geç menopoz: Erken menarş yaşı, daha yüksek meme kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada 15 yaşında veya daha sonra menarş olan kadınların, 13 yaşından önce menarş olan kadınlara kıyasla hormon reseptörü pozitif meme kanseri geliştirme olasılığı daha düşük bulunmuştur. Yine bir çalışmada menarş yaşındaki her 1 yıl gecikmenin meme kanseri riskinde %5 azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir(36,37). Aynı yaşta premenopozal kadının meme kanseri riski postmenopozdaki kadına göre daha yüksektir(37).

Meme dansitesinin yüksekliği: Daha genç yaştaki ve BMI'si düşük olan kadınlarda, hamile olan veya emzirme döneminde ve ayrıca hormonal replasman tedavisi alanlarda meme dansitesi yüksek gözlenebilir(22,38). Genel olarak, daha yüksek meme dansitesi menapoz durumundan bağımsız daha fazla meme kanseri riski ile ilişkilidir(22,39).

Alkol tüketimi: Alkol, Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı tarafından meme kanseri riskinde artışla ilişkilendirilmiştir ve yetişkin kadınlar tarafından bir günde tüketilen her 10 g (~ 1 içki) alkol için meme kanseri riskinde %7-10'luk bir risk artışı olmaktadır. Bu ilişki hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda görülür(40-42).

Aşırı kilo ve obezite: Obezite özellikle postmenopoz kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Binden fazla epidemiyolojik çalışmanın meta-analizinde, BMI'si daha yüksek olan kadınların postmenopozal meme kanseri riski daha yüksek bulunmuştur(43). Postmenopozal kadınların aksine, artmış BMI, özellikle erken yetişkinlik döneminde olmak üzere premenopozal kadınlarda daha düşük meme kanseri riskiyle karşılaşmamıza çıkmaktadır (44,45).

Fiziksel aktivite: Artmış fiziksel aktivite meme kanseri riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Artan fiziksel aktivite, serum östrojen, insülin ve IGF-1 seviyelerini düşürme yoluyla meme kanseri riskini azaltabilir(22,46).

Parite: Erken yaşta (özellikle yirmili yaşların başında) ilk hamilelik ve ardından artan sayıda doğum, meme kanseri riskini azaltır(22). Nullipar kadınların multipar kadınlara göre %30 artmış meme kanseri riski olduğunu gösterilmiştir(19).

Emzirme: Emzirme meme kanseri riskinde azalma sağlar. Her 12 aylık emzirmenin meme kanseri riskinde %4.3 rölatif risk azalması sağladığı görülmüştür(47).

Oral kontraseptif-hormon replasman tedavisi: Hem endojen hem de eksojen östrojenler meme kanseri riski ile ilişkilidir. Eksojen östrojenin ana kaynakları oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisidir (HRT). HRT kullanımının meme kanseri riskini artırabileceğini (RR: 1.66) gösterilmiştir. HRT bırakıldıktan 2 sene sonra meme kanseri riskinde önemli ölçüde azalma ortaya çıkmaktadır(21).

2.1.4 Meme Kanserin Klinik Özellikleri

Çoğu meme kanseri hastası tarama testleri ile tanınır. Fakat bazı hastalar memede veya aksillada ele gelen kitle ile de başvurabilir. Bazı hastalarda meme başı akıntısı, meme başında ağrı, memede veya meme başında çekilme, memede kitle kitle ile ilişkili cilt değişiklikleri olabilir. İnflamatuvar meme kanseri olan hastalar memede eritemli döküntü ile tanınabilirler.

2.1.5 Meme Kanseri Tarama ve Tanı

Meme kanseri taraması, erken evre hastalığı tespit etmek ve kanser hastalarının mortalite oranlarını azaltmak için etkili bir yöntemdir. Nüfusa dayalı meme kanseri tarama programları, son on yılda birçok gelişmiş ülkede uygulanmış, bu da mortalitede azalmayı ve ileri evre hastalık oranını düşürmeyi sağlamıştır(48).

Erken teşhis, meme kanserinden korunmanın temelidir. Mamografi, düşük enerjili X ışınlarının kullanıldığı etkili bir tarama yöntemidir. Yaklaşık 20 dk sürer ve herhangi bir kontrast madde kullanımı yoktur. Onbir farklı çalışmada 50-70 yaş aralığındaki kadınlarda mamografi taramasının meme kanserinde mortaliteyi anlamlı azalttığı gösterilmiştir. 40-49 yaş aralığındaki kadınlarda ise anlamlı bulunmamıştır(21,49). 40 yaşın altındaki ek risk faktörü olmayan kadınlarda mamografi taraması önerilmemektedir(50). Kılavuzların çoğu, 40-74 yaş arası

ortalama riskli kadınlar için yıllık ya da iki yılda bir mamografi taramasını önermektedir. Tarama için yaş üst sınırı konusunda kararsızlıklar mevcuttur. Birçok kılavuz yaşam beklentisi 10 yılın altında olan kadınlarda taramanın sonlandırılmasını önermektedir(48).

Memede kitle veya kitleler ultrasonografi, mamografi, MRG gibi radyolojik yöntemlerle tespit edildikten sonra histopatolojik tanı için kitle veya kitlelerden çeşitli yöntemlerle örneklem alınmalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, kalın iğne biyopsisi, vakum yardımcı biyopsi ve açık cerrahi biyopsi gibi yöntemlerle histopatolojik tanıya gidilmektedir. Açık cerrahi biyopsiler yerine günümüzde kolay uygulanabilir, ucuz, perkütan yapılan, invaziv olmayan güvenilir biyopsi teknikleri daha sık kullanılmaktadır.

2.1.6 Meme Kanserinde Histopatoloji ve Evreleme

Meme kanserlerinin %99'u epitelden yani duktuslardan ve lobüllerden oluşmakta olup karsinom olarak isimlendirilmektedir. %1 kadarı stromal dokudan köken alıp sarkom olarak isimlendirilmektedir. Meme karsinomu invaziv ve in-situ (non-invaziv) olmak üzere ikiye ayrılır.

2.1.6.1 Noninvaziv meme kanseri

Duktal karsinoma in situ (DCIS), sağlam bir bazal membran ve mioepitelyal hücre tabakası ile meme stromasından ayrılan epitel hücrelerinin intraduktal neoplastik proliferasyonudur. DCIS, invaziv meme kanserinin bir öncüsüdür ve bu lezyonların yaklaşık %40'ı tedavi edilmezse invaziv meme karsinomuna ilerleyebilir(51). DCIS, tarama mamografilerinin tüm dünyada yaygınlaşması ile insidansı artmış olup tüm meme tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. DCIS hastalarının çoğunda mamografide artmış mikrokalsifikasyonlar mevcuttur. Tedavisi cerrahidir (mastektomi veya MKC). MKC sonrası radyoterapi uygulanmaktadır. Lokal tedavi sonrası özellikle HR+ hastalıkta endokrin tedavi önerilir(52).

Lobuler karsinoma in-situ (LCIS), terminal duktal lobüler birimlerde (TDLU'lar) merkezli bir proliferasyondur ve asinüslerin çoğunu (>%50) dolduran ve

genişleten neoplastik hücrelerden oluşur. LCIS ağırlıklı olarak premenopozal kadınlarda görülür ve ortalama tanı yaşı 50'dir. LCIS hastaların %60-80'inde multisentrik ve %20-60'ında bilateral görülmektedir. Klasik LCIS tanısından sonra göreceli invaziv karsinom riski, genel popülasyonun yaklaşık 9-10 katıdır. Genellikle rastlantısal biyopsilerle tanı alır. Klinik veya mamografik bir bulgusu genellikle yoktur. Birçok uzun vadeli takip çalışması da LCIS'lı hastalarda hem ipsilateral hem de kontralateral memelerde meme kanseri insidansında artış olduğunu göstermiştir. Geçmişte LCIS'lı hastalara mastektomi önerilmekteyken günümüzde lokal tedaviyi takiben yakın izlem ve endokrin tedavi önerilmektedir(53).

2.1.6.2 İnvaziv meme kanseri

İnvaziv duktal karsinom: İnvaziv duktal karsinom, invaziv lezyonların %70-80'ini oluşturan en yaygın invaziv meme kanseri türüdür. Ülkemizde meme kanserli hastaların %79'unu invaziv duktal karsinom oluşturmaktadır(17). Ayrıca, özel bir tipi olmayan invaziv karsinom veya başka şekilde tanımlanmamış infiltrate edici karsinom olarak da adlandırılır. Tümör, dağınık tabakalar, yuvalar, kordonlar veya değişken miktarda duktal farklılaşma ile tek başına dağılmış hücreler dahil olmak üzere heterojen bir büyüme tipi gösterir. Tümör hücreleri pleomorfiktir, şekil ve boyut olarak değişir ve genellikle belirgin nükleol ve çok sayıda mitoz içerir. Nekroz ve kalsifikasyon alanları vakaların %60'ında tespit edilebilir. İnvaziv lobuler karsinom ve invaziv müsinöz karsinoma kıyasla daha az sıklıkla östrojen ve progesteron reseptörü eksprese ederler(54,55).

İnvaziv tübüler karsinom: Tübüler karsinom, invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %2'sini oluşturan, iyi prognoza sahip, iyi diferansiye bir meme karsinomu türüdür. Tübüler karsinom yaşlı kadınlarda daha sık görülür ve lenf nodu metastazı olma olasılığı daha düşüktür. %10-20'sinde multifokalite mevcuttur(55).

İnvaziv kribriform karsinom: İnvaziv kribriform karsinom, olumlu prognoz ile ilişkili nadir bir meme karsinomu türüdür. Yaşlı hastalarda görülme ihtimali daha sıktır. Mikroskobik olarak kribriform DCIS'a benzemekle beraber net stromal invazyonla ondan ayrılır(55).

Müsinöz karsinom: Müsinöz karsinom meme karsinomunun nadir görülen, iyi prognozlu bir alt tipidir, genellikle 60 yaş üstü hastalarda görülür. Sıklıkla postmenopozal hastalardır. Toplam meme karsinomlarının yaklaşık %2'sini oluşturur. Mikroskopik olarak, hafif nükleer atipi ile tekdüze epitelyal tümör hücrelerinin küçük kümelerini içeren tümör kümeleşmeleri bol miktarda mukus içinde yüzmektedirler. İnvaziv duktal karsinom ile karşılaştırıldığında daha iyi prognozlu, daha yüksek hormon reseptör pozitifliği, daha düşük Her-2 ekspresyonu ve daha erken tümör evresiyle karakterizedir(55,56).

Medüller karsinom: Medüller karsinomlar, makroskopik incelemede sınırları belirgindir. Makroskopik incelenede genellikle yumuşaktır ve kanama veya nekroz alanları içerir. Mikroskopik olarak da yüksek grade kötü diferansiyedir. Önemli bir mikroskopik özellik, tümörü ve tümörün çevresini içeren yaygın lenfoplazmositik infiltrattır. Aksiller lenf düğümü metastazları yaygındır. Çoğu seride meme karsinomlarının %5'inden azını oluşturur, ancak %7'ye kadar çıkan sıklık da bildirilmiştir. Özellikle BRCA1 mutasyonlarının taşıyıcılarında yaygındır. Medüller karsinomların prognozunun, agresif histolojisine rağmen, invaziv duktal karsinomlardan daha iyi olduğu gözlemlenmiştir.

İnvaziv papiller karsinom: İnvaziv papiller karsinom (IPC) terimi, %90'dan fazla papiller morfoloji gösteren nadir invaziv meme tümörleri için ayrılmıştır. İnvaziv papiller karsinom, klasik IDC'den daha iyi prognoza sahip, meme kanserinin çok nadir bir alt tipidir ve çoğunlukla menopoz sonrası kadınları etkiler ve beyaz kadınlar arasında daha yaygındır. İnvaziv meme kanserlerinin %1-2'sinden daha azını oluşturur.

İnvaziv mikropapiller karsinom: İnvaziv mikropapiller karsinom tüm invaziv meme kanserlerinin sadece %2'sini oluşturur; bu arada, geleneksel IDC'nin yaklaşık %3-6'sında mikropapiller farklılaşma görülür. Yaş insidansı invaziv duktal karsinoma benzer. İnvaziv duktal karsinoma kıyasla daha kötü prognoza ve daha düşük hayatta kalma oranına sahiptir. Lokal nüks insidansı yüksektir. Lenf nodu metastazı yaygındır ve vakaların %70'inde görülür.

Apokrin karsinom: Apokrin karsinomlar, hem östrojen hem de progesteron reseptörleri negatifken; vakaların %50'si HER2 + ve androjen reseptör proteini için pozitifdir(57). Apokrin karsinomlar genellikle kötü prognozlu yüksek gradelidir.

Nöroendokrin karsinom: Memenin nöroendokrin karsinomu, meme kanserinin yaklaşık %2'sini oluşturan nadir, özel bir meme kanseri alt tipidir. Hem gastrointestinal sistem hem de akciğerdeki nöroendokrin tümöre (NET) benzer morfolojik ve immünohistokimyasal özellikler sergiler ve nöroendokrin belirteçleri eksprese eden tümör hücrelerinin %50'den fazlasına sahiptir(55).

Metaplastik karsinom: Metaplastik karsinom, az diferansiye duktal adenokarsinom, mezenkimal (sarkomatoz) ve diğer epitelyal (örn. skuamöz) bileşenlerin çeşitli kombinasyonlarından oluşan sınırları belirgin bir tümördür. İnvaziv duktal karsinoma kıyasla daha az diferansiye ve daha az östrojen reseptör ekspresyonu saptanmıştır (58).

İnvaziv lobüler karsinom: İnvaziv lobüler karsinomlar, invaziv lezyonların yaklaşık %5-10'unu oluşturan ikinci en yaygın invaziv meme kanseri türüdür. İnvaziv lobüler karsinom tümör hücreleri tipik olarak yuvarlak, küçük, nispeten üniform yapıda ve stromanın tek sıra infiltrasyonu ile karakterizedir. ILC insidansı, özellikle postmenopoz kadınlarda artmaktadır ve postmenopozal dönemdeki hormon replasman tedavisi ile ilişkilendirilmektedir. E-cadherin ekspresyon kaybı mevcuttur. ILC tanı anında daha ileri yaş ve daha büyük tümör boyutu ile ilişkilidir. Tipik olarak ILC, iyi bir prognozla ilişkili özellikler gösterir; bu tip sıklıkla düşük ila orta dereceli histolojik derece, sıklıkla HR pozitif, her2 negatiftir. Geç nüksler görülebilir. ILC, IDC'ye kıyasla daha sık multifokal ve bilateraldir ve klinik olarak sınırları belirlemek ve mamografik olarak saptamak zordur(59).

2.1.6.3 Meme kanserinde moleküler alt gruplar

Meme kanseri genetik ve klinik olarak çok sayıda alt tipi olan heterojen bir hastalıktır. Bu alt tiplerin sınıflandırılması yıllar içinde değişmiş ve gelişmiştir. Meme kanserinin en yaygın sınıflandırması, östrojen (ER), progesteron (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü (HER2) ekspresyonuna dayanan immünohistokimyasal

durumuna göre yapılan sınıflamadır. Buna göre Luminal A, Luminal B, Her-2 pozitif grup ve bazal-like (bazaloid, triple negatif) olmak üzere dört alt tip mevcuttur(60).

Luminal A: İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %50'si Luminal A kategorisindedir. Luminal A tümörleri, ER ve/veya PR'nin varlığı ve HER2'nin yokluğu ile karakterize edilir, %20'nin altında hücre proliferasyon belirteci Ki-67 ekspresyonuna sahiptir. Klinik olarak düşük derecelidirler, yavaş büyürler ve daha az nüks insidansı ve daha yüksek sağkalım oranı ile en iyi prognoza sahiptirler. Daha ileri yaşata görülüp, daha yavaş seyrili olan bu tümörlerin kemoterapi ilaçlarına duyarlılığı daha az ancak endokrin tedaviye çok iyi yanıtıdır.

Luminal B: Bu kategori invaziv meme kanserlerinin %20'sini oluşturur. ER/PR pozitifdir, HER2/neu ekspresyonu ise değişkendir (pozitif veya negatif). Ki-67 proliferasyon indeks oranı ve histolojik dereceleri luminal A'dan yüksektir. Endokrin tedavi ve kemoterapiye yanıt değişkendir ve prognozu luminal A'ya göre daha kötüdür.

Her2(+) grup: HER2-pozitif grup, meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturur ve ER ve PR'nin genellikle negatif olduğu, yüksek HER2 ekspresyonu ile karakterize edilir. Luminal gruplardan daha hızlı büyürler ve HER2-hedefli tedavilerin ardından prognoz iyileşmiştir. HER2-pozitif tümörler daha agresif ve hızlı büyümektedirler. Bunun içinde iki alt grup tayin edilmiştir: luminal HER2 (ER+, PR+, HER2+ ve Ki-67:15-30%) ve HER2-enriched (HER2+, ER-, PR-, Ki-67>%30) Luminal tümörlere kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptirler ve HER2/neu proteinine yönelik spesifik ilaçlar gerektirirler(60,61).

Bazal-like grup: Bazal sınıf, meme dokusunun bazal epitel hücrelerine ve normal miyoepitelyal hücrelerine benzer ekspresyon paterni sebebiyle bu şekilde adlandırılmıştır. Tipik olarak CK5/6 ve/veya EGFR pozitif, ER/ PR ve HER2 negatiftir (üçlü negatif). Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur. Triple negatif meme kanseri (TNBC), agresif bir tümördür. Erken nüks ve ileri evrelerde tanı alma eğilimi ile karakterizedir. Yüksek bir proliferasyon oranı, DNA onarım genlerinde değişiklik ve artmış genomik instabilite mevcuttur. Bu hastalarda viseral organ metastaz yapma riski daha yüksek ve metastaz tarihi ve ölüm tarihi

arası interval daha kısa olmaktadır. Üçlü negatif tümörlerde BRCA 1-2 mutasyon taşıyıcılarında daha sık görülen alt gruptur(55,60).

2.1.6.4 Meme kanserinde sınıflama ve evreleme

Meme kanseri için tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemi, hastalığın evresini belirlemek için kullanılan uluslararası kabul görmüş bir sistemdir. Prognozu belirlemek ve hastalık yönetimi için sıklıkla TNM evrelemesi kullanılmaktadır. Tümör boyutu T, lenf nodu metastaz durumu N, uzak organ tutulum durumu ise M ile gösterilir. TNM sınıflaması tablosu aşağıda verilmiştir.

Tablo 2. Meme kanserinde TNM evrelemesi -AJCC 2018’e göre. (62)

	TÜMÖR EVRESİNE GÖRE (T)
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	DKIS ya da meme başının DKIS ile ilişkili Paget hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm T1a Tümörün en büyük çapı >1 mm, ≤ 5 mm T1b Tümörün en büyük çapı >5 mm, ≤ 10 mm T1c Tümörün en büyük çapı >10 mm, ≤ 20 mm
T2	Tümör çapı >20 mm, ≤ 50 mm
T3	Tümör çapı >50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu
	T4a: Göğüs duvarı tutulumu
	T4b: Ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut (‘peau d’orange’ dahil)
	T4c: T4a+T4b
	T4d: İnflamatuvar meme karsinomu
	LENF NODU EVRESİNE GÖRE(N)
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış ya da fizik muayene bilgisi yok)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aksiller lenf nod(lar) metastazı var

	cN1mi – Mikrometastaz var (>0,2 mm, < 2,0 mm)
N2	Klinik olarak fiks veya konglomere aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak metastaz var
	N2a: Birbirlerine veya diğer yapılara fiks, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı var
	N2b: Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var
N3	İnfraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nod(lar)'da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nod(lar)'a metastaz
	N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz
	N3b: İpsilateral internal mammarial ve aksiller lenf nod(lar)'a metastaz
	N3c: İpsilateral supraklavikular nod(lar)'a metastaz
	UZAK METASTAZ DURUMUNA GÖRE(M)
M0	Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok
cM0 (i+)	Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var
M1	Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastazlar var

2.1.7 Meme Kanseri Prognozu Etkileyen Faktörler

Meme kanserinde tedaviye yanıt ve prognozun belirlenmesi için günümüze kadar pek çok çalışma yapılmıştır. Yaş, TNM evresi, tümör morfolojisi, histolojik grade, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, ki-67 proliferasyon indeksi düzeyi, lenfovasküler invazyon varlığı gibi pek çok durum prognoz üzerinde etkilidir.

35 yaşın altında genel sağkalım ve rekürrensiz sağkalım oranı 35-69 yaş aralığına göre daha düşük bulunmuştur(63). Evre I-III meme kanseri olan yaklaşık 17.500 kadınla yapılan bir çalışmada, tanı anında 40 yaş ve altında olan kadınlarda

Luminal A ve Luminal B alt tiplerinde meme kanseri mortalitesi yaşı hastalara göre daha yüksek saptanmıştır(64).

Tümör boyutu; aksiller lenf düğümlerinin varlığı ve sayısı ile ilişkilidir ve aynı zamanda lenf nodu tutulumundan bağımsız bir prognostik faktördür, uzak nüks oranları daha büyük tümör boyutu ile ilişkilendirilmiştir. Lenf nodu metastazı olmayan hastalarla yapılmış bir çalışmada 1 cm'den küçük tümörleri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım, %99'a yakinken, 1-3 cm arasındaki tümörler için %89 ve 3-5 cm arasındaki tümörler için %86 bulunmuştur. Lenf nodu metastazı olmayan hastalar için, tümör boyutu en güçlü prognostik faktördür ve rutin olarak adjuvan tedavi kararı vermek için kullanılmaktadır(65). Erken evre meme kanserli hastalar için en önemli prognostik gösterge aksiller lenf nodu tutulumu olup olmamasıdır. Lenf nodu negatif hastalığı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %82,8 iken 1-3 pozitif lenf nodu tutulumu için %73, 4-12 pozitif lenf nodu tutulumu için %45,7 ve ≥ 13 pozitif lenf nodu tutulumu olan hastalarda %28,4 bulunmuştur(65,66).

Tümörün patolojik özellikleri prognostik öneme sahiptir. Tübüler, müsinöz ve medüller gibi belirli alt tipler, tanımlanmamış meme kanserinden daha olumlu bir prognoza sahiptir.

Pek çok gradeleme sistemi önerilse de en yaygın kabul gören sistem Scarff-Bloom-Richardson (SBR) sınıflandırmasıdır. Mitotik indeks, farklılaşma ve pleomorfizm 1'den 3'e kadar puanlanır ve her kategoriden alınan puanlar toplanır. 3'ten 5'e kadar skor alan tümörler iyi diferansiyedir (1. derece), 6'dan 7'ye kadar olan skorlar orta derecede diferansiyedir (2. derece) ve 8'den 9'a kadar olan tümörler az diferansiyedir (3. derece). Bir çalışmada grade 3 tümörü olanların grade 1 tümörü olanlara göre rekürrens için relatif risk oranı 4.4 bulunmuştur(65). Özellikle yüksek gradeli tümörlerde lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. 1704 sistemik adjuvant tedavi almamış hasta ile yapılan bir çalışmada lenfovasküler invazyon varlığı lokal rekürrens ve mortalite ile ilgili bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır(67). Toplam 15.000'den fazla hastayı içeren başka bir çalışmada, lenfovasküler invazyon varlığı diğer olumsuz prognostik faktörlerle (tümör boyutu, derecesi, pozitif nodal durum, duktal histoloji, ER negatifliği) anlamlı şekilde

ilişkiliydi. Bu diğer faktörlerin yokluğunda, lenfovasküler invazyonun sağkalım üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır (68).

Erken meme kanserinde Ki-67 durumu ile prognoz arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Uluslararası bir çalışma grubuna göre, Ki-67'nin klinik önemi vardır, ancak klinik faydanın yalnızca adjuvan kemoterapiye ihtiyaç duymayanları belirlemek için anatomik olarak uygun östrojen reseptörü pozitif/HER2-negatif kanserlerde prognoz tahmini için belirgin olduğu sonucuna varmıştır. T1-2, N0-1 hasta gruplarında ki-67 <%5 ve ki-67>%30 olmasının adjuvan tedavi kararında ve prognozda önemli olduğu saptanmıştır(69).

İnvaziv bir meme karsinomunda östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı hem prognostik hem de prediktiftir. Sistemik adjuvan tedavi verilmeyen erken evre meme kanseri olan hastaları içeren bir çalışmada ER-pozitif tümörleri olan kadınların 5 yıllık hastalıksız sağkalımı %74 ve genel sağkalımı %92 iken, ER-negatif tümörleri olan kadınların 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı sırasıyla %66 ve %82 saptanmıştır. Bununla birlikte, östrojen veya progesteron reseptörlerinin varlığı, adjuvan endokrin tedaviden yararlanma olasılığı için güçlü bir prediktif faktördür(65). ER durumu ayrıca metastatik yayılım bölgeleriyle de ilişkilendirilmiştir. Nedeni henüz belirlenemese de ER-pozitif tümörlerin kemik, yumuşak doku veya üreme/genital yollarda klinik olarak belirgin metastazlar geliştirme olasılığı daha yüksekken; aksine, ER-negatif tümörler daha çok beyin, akciğer ve karaciğer gibi visseral organ metastazı yapar ve kısa sağkalım ile ilişkilidir(70).

Human epidermal büyüme faktör reseptörü-2 meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde tespit edilen hücre membranında yerleşmiş epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ailesine ait bir tirozin kinaz reseptörüdür. İnsan meme tümörlerinin yaklaşık %30'unda amplifiye edilir ve/veya aşırı eksprese edilir. Aşırı ekspresyon, agresif tümör davranışı ve yüksek nüks ve ölüm ile ilişkilidir(65).

2.1.8 Meme Kanserinde Tedavi

Meme kanseri tedavisine multidisipliner yaklaşılmalıdır. Radyoloji, Radyasyon onkolojisi, cerrahi ve tıbbi onkoloji bölümleri hastayı birlikte

değerlendirmeli ve tedavi planı multidisipliner olarak tartışılmalı ve alınan karara göre yapılmalıdır. Meme kanseri tedavisi cerrahi tedavi, radyoterapi ve sistemik tedavileri içermektedir. Hastalığın evresine, moleküler alt tiplerine, hastanın performansına göre tedaviler planlanmaktadır.

2.1.8.1 Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi meme koruyucu cerrahi (MKC), basit mastektomi, deri koruyucu mastektomi, subkutanöz mastektomi, modifiye radikal mastektomi (MRM) ve radikal mastektomiye içerir. Modern meme cerrahisinde radikal mastektomiye nadiren başvurulur. Radikal (Halsted) mastektomi, memenin, üzerindeki derinin, pektoralis majör ve minör kaslarının ve tüm koltuk altı içeriğinin (seviye I, II ve III düğümler) blok halinde çıkarılmasından oluşur. MRM, memenin ve pektoralis majör kasının altındaki fasyanın, seviye I ve II aksiller lenf düğümleriyle birlikte tamamen çıkarılmasıdır. Birkaç randomize çalışma, daha az morbidite ile radikal mastektomi ile karşılaştırıldığında MRM ile eşdeğer sağkalım oranlarını belgelemiştir. Meme dokusunun üzerindeki deri, meme başı ve areolayla birlikte çıkarılma işlemi basit mastektomi olarak adlandırılır. Aksilla klinik olarak negatif ise sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile birlikte yapılır. MKC'ye segmental/segmenter mastektomi, lumpektomi, parsiyel mastektomi gibi isimler de verilmektedir. Memedeki tümörün cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde çevresinden az 1 cm'lik hastalıksız doku ile birlikte çıkarılması işlemidir. MKC'nin hedefleri, mastektominin hayatta kalma eşdeğerini, kozmetik olarak kabul edilebilir bir meme ve tedavi edilen memede düşük bir lokal nüks oranı sağlamaktır. MKC'nin başarısı için uygun hastaların seçimi çok önemlidir. Hastanın daha önce göğüs duvarına radyoterapi alma öyküsü, multisentrik hastalık, mamografide yaygın malign mikrokalsifikasyonlar olması, inflamatuvar meme kanseri, 1.trimestr gebelik, cerrahi sınır negatifliğinin bir türlü elde edilememesi MKC için kesin kontrendike olan durumlardır(71)

Meme koruyucu cerrahi ve ipsilateral memeye postoperatif radyoterapi ile tedavi edilen erken evre meme kanserli kadınlarla radikal mastektomi geçiren kadınlar arasındaki sağkalım oranı arasında anlamlı fark bulunmamıştır(72). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) gibi kuruluşların birlikte aldıkları karar sonucunda özellikle erken evre meme

kanserlerinde MKC ve ardından tüm memeye radyoterapi uygulanması önerilmiştir(73).

2.1.8.2 Radyasyon tedavisi

Radyasyon tedavisi (RT), karmaşık meme kanseri tedavisinin önemli bir parçası olmaya devam etmektedir. Meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası RT, lokal nüks riskini %50-60 oranında azalttığı için duktal karsinoma in situ (evre 0) için endikedir.

Erken evre (evre 1-2) invaziv meme kanserinde, RT, MKC'yi takiben standart bir tedavi olmaya devam etmektedir; bununla birlikte, evre 1, hormon reseptörü pozitif olan yaşlı (≥ 70 yaş) hastalarda, RT'siz hormonal tedavinin alternatif tedavi seçeneği düşünülebilir.(74) Erken evre meme kanseri hastalarında MKC sonrası invaziv meme kanseri saptanmış tüm hastalara tüm meme radyoterapisi (TMRT) yapılması önerilir. Buradaki amaç cerrahi sonrasında kalan rezidüel tümör hücrelerini yok ederek hastalığın lokal nüks riskini azaltmak ve genel sağkalımı artırmaktır. MKC ile MKC+TMRT'yi karşılaştıran randomize çalışmalarda lokal-bölgesel nüks ve meme kanserine bağlı mortalitenin radyoterapi ile azaldığı gösterilmiştir. EBCTCG tarafından yapılan meta-analizde MKC sonrası radyoterapinin 10 yıllık lokal nüksü %50, 15 yıllık meme kanserine bağlı mortaliteyi %4 azalttığını göstermiştir(75)

Neoadjuvan sistemik tedavi ardından MKC uygulanan hastalarda TMRT önerilmektedir. Neoadjuvan sistemik tedavi sonrası mastektomi uygulanmış hastalardaysa, başlangıç evre 3-4 ve $\geq ypN1$ aksiller durum vakalarında postoperatif RT önerilmektedir(74).

Mastektomi sonrası RT başlangıçta T3-T4 tümör evresi, >3 LN metastazı varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, deri-fasya tutulumu olması durumunda yüksek kanıt düzeyi ile önerilmektedir. Ancak T1-2 tümör olup 1-3 LN metastazı varlığında adjuvan RT konusu tartışmalıdır. Mastektomiyi takiben RT'nin, lokal nüks riskini önemli ölçüde azalttığı ve pozitif aksiller lenf nodu olan hastalarda genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (74,75). İdeal olarak, RT yara iyileşmesinden sonra başlamalıdır, önerilen süre ameliyattan sonra 4-6 haftadır ancak 12 haftadan uzun

süre geçmemesi önerilmektedir. Mastektomi sonrası RT için 6 aydan uzun bir interval önerilmez(74).

2.1.8.3 Meme kanserinde sistemik tedavi

Meme kanserinde sistemik tedavi olarak kemoterapi, endokrin tedavi ve hedefe yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Sistemik tedavide amaç, tümörün lokal, bölgesel ve sistemik nüksünü önlemektir. Sistemik tedavi planlanırken hastaya ve tümöre ait özellikler değerlendirilerek hasta özelinde tedavi planlanmalıdır. Kemoterapi operasyon öncesi (neoadjuvan) ve operasyon sonrası (adjuvan) olarak verilebilir. Sistemik tedavi olarak neoadjuvan tedavi seçilmesi hastaya MKC imkanı sağlayabilir, lokorejyonel cerrahi morbiditesini azaltabilir, tümör biyolojisi ve prognoz hakkında bilgi sağlayabilmektedir(76)

a) Neoadjuvan kemoterapi

Neoadjuvan kemoterapi (NAK) genellikle lokal olarak ilerlemiş meme kanseri, büyük tümörlü ancak ameliyat edilebilir meme kanseri veya kanıtlanmış lenf nodu metastazı olan hastaları tedavi etmek için kullanılır. NAK'ın avantajı, tümör boyutunu küçültebilmesi ve meme koruyucu cerrahi oranını artırabilmesinin yanı sıra tümör boyutundaki değişikliklerin değerlendirilmesi yoluyla ilaç yanıtı hakkında bilgi sağlamasıdır. Bunun dışında mikrometastatik hastalığın erken eradikasyonu sayesinde uzak metastaz riskini azaltmaktadır. Ayrıca genetik test (BRCA 1-2) yapılması için zaman kazandırır. Tedaviye duyarlılık saptanarak her2 pozitif ve üçlü negatif hastalarda adjuvan tedavi planı yapılır (rezidü hastalık varlığında; üçlü negatif hastalıkta kapesitabin, Her2 + hastalıkta trastuzumab emtansine). Bunun dışında eğer NAK'a patolojik tam yanıt alındıysa bu hastaların sağkalım beklentisi yükselmektedir. Geçmişte daha çok lokal ileri (lenf nodu metastazı olan, 5 cm üzerinde, inflamatuvar özellikler taşıyan) meme kanserlerinde operasyon öncesi KT tercih edilirken günümüzde özellikle bazı histolojik tiplerde çok daha erken evrelerde sistemik tedavinin tamamlanması standart hale gelmiştir. Üçlü negatif ve her2 pozitif alt grupların kemoterapi duyarlılığı fazla ayrıca her2 pozitif hastalıkta güçlü her2 blokaj seçeneklerin artması nedeni ile neoadjuvan sistemik tedavi ön planda düşünülmektedir(77).

Preoperatif sistemik tedavi adayları:

1. İnoperabl meme kanserli hastalar:
 - a-İnflamatuvar meme kanseri
 - b-Hacimli veya kalınlaşmış klinik N2 aksiller lenf nodları
 - c-Klinik N3 hastalar
 - d-Klinik T4 tümörler
2. Seçilmiş bazı operabl hastalarda öncelikle NAK tercih edilmesi önerilen:
 - a- HER2-pozitif hastalık ve üçlü negatif hastalıkta, $\geq cT2$ veya $\geq cN1$ ise
 - b- Meme boyutuna oranla büyük tümör boyutu olup meme koruyucu cerrahi isteyen hastalar
 - c- cN+ hastalığı preoperatif sistemik ile cN0'a dönüşebileceği düşünülen hastalar
3. cT1c, cN0 HER2-pozitif hastalık ve TNBC için preoperatif sistemik tedavi düşünülebilir.(78)

Meme kanserinde neoadjuvan sistemik tedavi seçeneklerinin etkinliklerinin değerlendirildiği klinik çalışmalarda patolojik tam yanıt (pCR) yaygın olarak kabul edilen bir sonlanım noktasıdır. pCR 3 şekilde tanımlanır:

Tablo 3. Patolojik tam yanıt (pCR) tanımları.

Patolojik tam yanıt (pCR)	Tanım
Total pCR (ypT0 ypN0)	Meme aksiller lenf nodlarında invaziv ve in-situ kanser olmaması
Alman Meme grubuna göre pCR (ypT0/is ypN0):	Meme ve aksiller lenf nodlarına Duktal kasinoma in-situ olsun/olmasın invaziv kanser olmaması
Memede pCR (ypT0/is)	DCIS ya da nodal tutulum olsun/olmasın memede invaziv kanser olmaması.

Kaynaklar: Ogston, et al. The Breast 2003; Cortazar, et al. Lancet 2014; von Minckwitz, et al. J Clin Oncol 2012

Neoadjuvan tedavi sonrası nodal tutulum artmış rekürrens ve ölüm riski ile ilişkili iken rezidüel in-situ karsinomun prognostik önemi yoktur (84).

Patolog gözüyle neoadjuvan tedavi yanıtını değerlendiren bir sistem miller payne regresyon skorudur. Miller-payne sistemi neoadjuvan tedavi yanıtını değerlendiren ve pCR sınıflandıran bir skorlamadır. Tedavi öncesi ve sonrası hücreleri karşılaştıran patolog 1'den 5'e kadar bir yanıt skoru verir, 1: kanser hücrelerinde hiç azalma yok, 2: minor kayıp, 3: bir miktar kayıp (%30-90), 4: belirgin kayıp (%90'dan fazla), 5: görünen hiç kanser hücresi yok (pCR'a ulaşılmış).

Yaklaşık 13.000 hastanın verisinin değerlendirildiği CTNeoBC analizine göre pCR sağlanan hastalarda ölüm riskinde azalma gözlenmiştir. Buna göre pCR'a ulaşan hastalarda nüks riskinde %52 ölüm riskinde %64'lik bir azalma görülmüştür(79).

Patolojik tam yanıt sürekli olarak iyi uzun vadeli sonuçlarla ilişkilendirilmiştir, ancak vakaların yalnızca %10-20'sinde elde edilir. Patolojik tam bir yanıt elde edilen hastalar, pCR olmayanlara göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Belirli meme kanseri alt tipleri (üçlü negatif hastalık, her2 pozitif hastalık) ve tedavi rejimleri seçildiğinde daha yüksek oranlarda patolojik tam yanıt elde edilebilir. Meme kanserinde NAK etkinliğini değerlendiren pek çok klinik çalışma mevcuttur. Seksen sekiz hastayı içeren tek merkezli retrospektif bir çalışmada patolojik tam yanıt ile tümör moleküler alt tipleri arasındaki ilişki incelenmiş ve luminal A grubunda hiç patolojik tam yanıt elde edilememişken üçlü negatif hastaların %25'inde ve HER2+ HR- hastaların %20'sinde patolojik tam yanıt elde edilmiştir(77). Çin'de yapılmış NAK almış 416 hastayı içeren retrospektif bir başka çalışmada genel pCR oranı %23.1 (96/416) idi. pCR oranı HR+ /HER2- alt tipi hastalarda %6,9 (14/204), HR-/HER2+ alt tipinde %41,5 (27/65), HR+ /HER2+ alt tipinde %30,9 (17/55) ve HR-/HER2- alt tipinde %41,1 (37/91) idi(80). Daha geniş, 13.939 hastalık başka bir çalışmada genel olarak, tüm hastaların NAK sonrası %19'u pCR'a ulaştı, en düşük luminal A'da (%0,3) ve en yüksek Her2'de (%38,7) görüldü(81). Önceki araştırmalar, NAK'a patolojik tam yanıt (pCR) elde eden hastaların, özellikle üçlü negatif ve HER2+ meme kanseri için, önemli ölçüde daha uzun genel sağkalıma (OS) ve hastalıksız sağkalıma (DFS) sahip olduğunu göstermiştir(7).

Neoadjuvan tedavi alan hastalar, düzenli aralıklarla klinik muayene ile yanıt açısından izlenmelidir. Memenin radyolojik görüntülemesi, klinik ilerleme şüphesini doğrulamak ve cerrahi planlama için kullanılabilir. Lokal ileri meme kanserinde (LİMK; Evre 2B ve 3) pre-operatif sistemik (neo-adjuvan) tedavi önerilmektedir. Klinik olarak nod pozitif ve/veya en azından T1c hastalığı olan TNBC ve HER2+ hastalara NAK önerilmektedir. HER-2 pozitif hastalıkta NAK endikasyonu mevcutsa anti-HER-2 tedavi ile birlikte verilir. HR+ HER2- meme kanserli hastaların NAK ile patolojik tam yanıt elde etme oranı diğer moleküler alt tiplere göre daha düşüktür, neoadjuvan KT ya da endokrin tedavi tercihi hastanın yaşı, komorbiditeleri ve klinik evresi dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır(82). Fakat HR+ HER2- hastalarda pCR oranı NAK ile düşük olsa bile pCR prognozu tahmin etmede bu hastalarda yeterli değildir, çünkü adjuvan endokrin tedaviler ile olumlu sağkalım sonuçları elde edilmiştir(83)

NAK ile klinik nod pozitif hastalarda klinik N evresi düşürülerek aksiller lenf nodu diseksiyonundan ve onun yan etkilerinden (lenfödem vs) hastalar kurtarılabilir. Bir çalışmada HR+/HER2- meme kanserinde, NAK ile nodal evre küçültme yaş (< 50 yaş) ve Ki67 ($\geq$ %20) ile ilişkili bulunmuştur(84)

Neoadjuvan endokrin tedavisi, düşük dereceli, luminal A benzeri kanserleri olan seçilmiş kadınlarda kemoterapi tedavisine benzer klinik yanıt oranlarıyla sonuçlanabilirler. Neoadjuvan tedavi için hasta seçimi, kor biyopsilerden elde edilen genomik bilgilere dayalı olarak bireyselleştirilebilir; düşük nüks skorlu tümörler NEK'e iyi yanıt verme eğilimindeyken, daha yüksek skorlu tümörlerde NAK düşünülmelidir. NEK ile evresi küçülen ve ameliyat materyalinde yüksek ER+ düşük Kİ-67 proliferasyon oranı olan hastalarda uzun dönem prognoz mükemmeldir.(85)

Neoadjuvan kemoterapi, tümör yanıtını önceden tahmin etmek ve yeterli adjuvan tedaviler vermek için erken üçlü negatif meme kanseri için standart hale gelmiş olup geniş çapta kabul görmüştür. NAK'tan sonra üçlü negatif meme kanserinin patolojik tam yanıtının (pCR) önemli bir prognostik belirteçtir. Antrasiklin ve taksandan oluşan geleneksel NAK rejimi, %35-45'lik bir pCR oranıyla sonuçlanmaktadır. Üçlü negatif meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapi rejimlerinin etkinliğini karşılaştıran 41 randomize kontrollü çalışmanın 7109 hastayı

içeren meta-analizinde antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi ile karşılaştırıldığında, immün tedavi ile kombine kemoterapi (antrasklin/taksan ve platin) anlamlı bir artmış pCR oranı ile ilişkilendirilmiştir(86). Üçlü negatif hastalarda pCR predikte eden faktörler arasında yüksek ki-67 ve artmış TIL (tümör infiltre eden lenfositler) gösterilmiştir(87)

Toplam 2109 üçlü negatif meme kanseri hastasının dahil edildiği 9 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde NAK rejimlerinde platin eklenmesinin patolojik yanıtı katkısı incelenmiştir. 2109 hastanın 938'i (%44.5) neoadjuvan tedaviden sonra pCR elde etmiş, platin bazlı kemoterapi grubunda 1046 hastanın 545'i (%52) ve platin içermeyen kemoterapi grubunda 1063 hastanın 393'ü (%37) pCR elde etmiştir(88).

Antrasiklin-taksan ve platinli rejim ile platin ve taksan rejimini üçlü negatif meme kanserli hastalarda karşılaştıran 100 hastayı içeren NeoStop randomize kontrollü çalışmasında her iki tedavi kolunda da pCR oranı %54 bulunmuş olup grade 3-4 yan etkiler antrasiklin kolunda daha yüksek oranda görülmüştür(89). Üçlü negatif meme kanserinde yüksek tümör mutasyon yükü, immün-mikroçevre, yüksek TIL oranları nedeni ile neoadjuvan tedaviye immün kontrol nokta inhibitörleri eklenerek pCR oranları artırılmaya çalışılmıştır. Üçlü negatif evre II-III meme kanserinde neoadjuvan KT'ye (karboplatin-paklitaksel) 4 siklus pembrolizumab eklenmesi ile pCR oranı %51.2'den %64.8'e çıkmıştır ve nüks/ölüm riskini neoadjuvan pembro-KT kombinasyonu %37 oranında azaltmıştır. 18 aylık hastalıksız sağkalım (DFS) oranları KT+pembro kolonda %91.3 vs KT kolunda %85.3 olarak bulunmuştur(90). Cortazar'ın metaanalizinde pCR ile sağkalım arasındaki en güçlü ilişki üçlü negatif hastalarda gösterilmişti; ölüm için HR 0.16 ve nüks/progres için HR 0.24 idi(79).

Her2+ hastalarda neoadjuvan tedavinin en önemli parçası anti-her2 tedavidir. Trastuzumabın neoadjuvan kemoterapiye eklenmesi ile %50'lere varan pCR oranları bildirilmiştir. Bir EGFR-tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinib (L)'in trastuzumab (T) içeren kemoterapi rejimlerine eklenmesi ile %46-62 arasında değişen pCR oranları bildirilmiş ve T+L ile dual blokaj %38 relaps riskinde azalma, %35 ölüm riskinde azalma sağlamıştır. Patolojik tam yanıtı ulaşan hastalarda nüks riskinde %55, ölüm

riskinde %45 risk azalma sağlanmıştır (91). Cortazar'ın meta-analizinde pCR'a ulaşmak üçlü negatif hastalıktan sonra en çok Her2+ hastalıkta prognostik bilgi vermektedir, neoadjuvan tedavi ile pCR'ye ulaşan her2+ hastalarda OS için HR 0.08, EFS için 0.15 idi. En iyi sağkalımlar neoadjuvan tedaviyle pCR olan grupta görülmüştür(79).

Her2+ hastalarda NAK'a eklenen anti HER2 ajanlarla (trastuzumab, pertuzumab) birlikte pCR oranlarında ve sağkalımlarda artış sağlanmıştır. Pertuzumab (P)'in eklenmesiyle patolojik tam yanıt arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan 271 hastayı içeren klinik çalışmada hastalar NAK + trastuzumab ve NAK+ trastuzumab+ pertuzumab olmak üzere iki kola ayrılmış olup dual blokaj yapılan hastalarda pCR oranı önemli ölçüde artmıştır (%49'a karşı %62; OR 1.74, %95CI 1.04-2.89) (92) Çok merkezli çift kör plasebo kontrollü faz 3 329 hastayı içeren başka bir çalışmada neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel; plasebo, trastuzumab ve dosetaksele kıyasla toplam patolojik tam yanıt oranını önemli ölçüde iyileştirmiştir (sırasıyla; %39.3 ve %21.8)(93).

Toplam 202 hastayı içeren randomize faz 2 bir çalışmada neoadjuvan trastuzumab emtansine ile neoadjuvan pertuzumab + trastuzumab + dosetakselin etkinliği karşılaştırılmış, T-DM1 kolunda %43.9 pCR oranı elde edilmişken pertuzumab+ trastuzumab+ dosetaksel kolunda %45.5 pCR elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(94). KRISTINE çalışması, her2-pozitif evre II ila III meme kanseri tedavisi için neoadjuvan trastuzumab emtansin+pertuzumab (T-DM1+P) ile dosetaksel, karboplatin, trastuzumab+pertuzumabı karşılaştırmış; T-DM1+P kolunda pCR oranı %44.5 sağlanmışken, diğer kolda %55.7 saptanmıştır(95).

Tablo 4. Her2 pozitif hastalıkta neoadjuvan sistemik tedaviyi değerlendiren çalışmaların sonuçları.

Çalışma	Tedavi rejimi	tpCR (ypT0/is ypN0),%
TRYPHAENA ¹ (n=223)	FEC+H+Px3→Doc+H+Px3	56.2
	FECx3→Doc+H+Px3	54.7
	Doc+Carb+H+P	63.3

NeoSPHERE² (n=529)	P+H+Doc	39.3
	H+Doc	21.5
	P+H	11.2
	P+Doc	17.7
BERENICE³ (n=400)	ddAC → P+H+Pac	61.8
	FEC → P+H+T	60.7

FEC:5-FU-epirubisin-siklofosfamid, H:Herceptin P:pertuzumab, Doc: Dosetaksel, Pac: paklitaksel T:Dosetaksel dd:doz dens AC: adriamisin-siklofosfamid kaynaklar: 1. Schneeweiss A, et al. *Ann Oncol* 2013; **24**:2278–2284; 2. Gianni L, et al. *Lancet Oncol* 2012;13:25–32; 3. Swain S, et al. SABCS 2016. Poster P4-21-41.

NAK tedavisine rağmen rezidüel tümörü olan üçlü negatif hastalarda adjuvan kapesitabin, HER2+ hastalarda adjuvan trastuzumab emtansin (TDM1) önerilmektedir. ER pozitif meme kanseri hastalarının çoğu, neoadjuvan kemoterapi veya endokrin tedaviye rağmen rezidüel invaziv kansere sahip olacaktır. Neoadjuvan kemoterapiye yanıtta bağımsız olarak tüm kadınlar adjuvan endokrin tedavisi almalıdır. 2021 St. Gallen konsensusunda 5cm’den büyük rezidüel tümörü olan hormon reseptörü pozitif hastalarda adjuvan kemoterapi önerilmiştir(96).

b) Adjuvan kemoterapi

İnvaziv meme kanserinde lokal tedaviyi takiben çoğu hastaya adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Kemoterapiye Her2+ hastalarda her-2 blokajı, hormon reseptör pozitif hastalarda ise endokrin tedavi eklenmektedir. Meme kanseri tedavisinde adjuvan kemoterapi operasyon sonrası verilen kemoterapidir. Operasyondan sonraki 4-8 hafta içinde başlanması önerilmektedir. Tedaviye daha geç başlanmasının sağkalımı azalttığı gösterilmiştir(97)

ER+ HER2- meme kanserli hastalarda adjuvan tedavinin temelini endokrin tedavi oluşturmaktadır. 5mmden küçük tümörlerde sadece adjuvan endokrin tedavi yeterli kabul edilmiştir. Patolojik lenf nodu tutulumu olmayan T1b ve T3 arasındaki tümörlere genetik skorlama testleri önerilmektedir. Oncotype DX 21-gene Recurrence Score, EndoPredict (EP), Predictor Analysis of Microarray 50 (PAM50) gibi genetik testlerin sonuçları ve yaş gibi faktörler değerlendirilerek endokrin tedaviye adjuvan kemoterapi eklenmesi düşünülebilir. Dört ve üstü patolojik lenf nodu tutulumu olan ER+ HER2- hastalarda adjuvan kemoterapi önerilmiştir. RxPonder çalışmasında, RS ≤25 olan ve 1-3 tutulmuş lenf nodu olan menopoz öncesi

ve sonrası 5018 kadın arasında, adjuvan kemoterapi+endokrin tedavisinin kullanımı, tek başına endokrin tedaviye göre ek fayda gösterememiştir. Yine aynı çalışmadaki 1665 menopoz öncesi ve RS<25 olan hastada adjuvan kemoterapi+endokrin tedavisinin tek başına endokrin tedavisine göre daha iyi sonuçlandığı görülmüştür. Ancak premenopozal dönemdeki bu hastalarda adjuvan kemoterapinin faydasının over fonksiyon supresyonundan mı, kemoterapinin sitotoksik etkisinden mi olduğu tartışılmaktadır(96,98,99)

Tümör boyutu >5mm olan veya tümör boyutundan bağımsız lenf nodu tutulumu olan tüm üçlü negatif meme kanseri hastalarına kemoterapi önerilir. Antrasiklin, alkilleyici ve taksan içeren rejimler üçlü negatif meme kanserinde önerilen kemoterapi rejimleridir.

Meme kanseri tedavisinde dünya çapında tek bir standart adjuvan kemoterapi rejimi yoktur ve tercih edilen rejimler klinisyene, kuruma ve/veya coğrafi bölgeye göre değişir. Genel olarak antrasiklin+taksanlı rejimler ve kardiyotoksisite riski nedeniyle antrasiklin içermeyen rejimler mevcuttur. Daha çok önerilen rejim kontrendike bir durum yoksa doz dens doksorubisin+ siklofosfamid ve ardından taksan rejimidir. (AC-T) Yapılan bir meta-analizde, 18.000'den fazla meme kanseri hastasında yapılan 15 çalışma arasında, antrasiklin de içeren bir taksan rejimi, antrasiklin içermeyen bir taksan rejimiyle karşılaştırıldığında nüks oranlarını daha az bulunmuştur (göreceli risk [RR] 0,86, %95 GA 0,79-0,93). Antrasiklin içeren kemoterapiye taksanların eklenmesi ile nüks oranında ve mortalitede azalma saptanmıştır (100,101).

Yüksek riskli hastalarda AC-T rejime üstünlüğü olmasa da düşük riskli (lenf nodu tutulumu olmayan 1cm'in altındaki üçlü negatif) meme kanseri hastalarında antrasiklin içermeyen 3 haftada 1 verilen dosetaksel+siklofosfamid (TC) rejimi değerlendirilebilir. Batı Almanya Çalışma Grubu tarafınan, altı kür TC, dört kür epirubisin/siklofosfamid ve ardından dört kür dosetaksel (EC-T) ile eşdeğer bulunmuştur(100,102).

Adjuvan fluorourasil, epirubisin ve siklofosfamid (FEC) ile FEC ve ardından paklitakselin GEICAM 9906 çalışmasında paklitaksel eklenmesi 7 yıllık takipte hastalıksız sağkalımda iyi sonuçlar vermiştir (%74 vs %56)(103).

ABC çalışmasında, antrasiklin/taksan bazlı rejimler aynı süre boyunca verilen dosetaksel ve siklofosfamide (TC) karşı test edilmiş ve alt grup analizinde özellikle üçlü negatif meme kanserinde olmak üzere antrasiklinin eklenmesinin katkısı gösterilmiştir (104).

NAK almasına rağmen rezidü tümörü olan üçlü negatif meme kanseri hastalarında adjuvan kapesitabin tedavisi önerilir. CREATE-X çalışmasında NAK almış HER-2 negatif 900 rezidü tümörü olan hasta adjuvan 8 siklus kapesitabin ve kemoterapisiz izlem ile incelenmiştir. Kapesitabin alan hastalarda beş yıllık hastalıksız sağkalım (DFS; %74 vs 68; risk oranı [HR] 0.70, %95 GA 0.53-0.92) ve genel sağkalım (OS; %89 vs 84) oranları daha yüksek bulunmuştur(100,105).

Tablo 5. Meme kanseri adjuvant/Neoadjuvan Kemoterapi rejimleri

Doksorubisin / Siklofosfamid (AC)
Dosetaksel / Siklofosfamid (TC)
Doksorubisin / Siklofosfamid sonrası Dosetaksel ya da Paklitaksel (AC→T)
Siklofosfamid / Metotreksat/5 – Florourasil (CMF)
Dosetaksel / Doksorubisin / Siklofosfamid (TAC)

c)Hedefe yönelik tedaviler

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) onkogeninin amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık % 15'inde mevcuttur. Her 2 pozitifliği: cerbB2 3+ immünohistokimyasal boyama, tümör hücrelerinin yüzde 10'u veya daha fazlasında HER2 için üniform yoğun membran boyaması veya HER2/kromozom sayım probu 17 (CEP17) floresan in situ hibridizasyon amplifikasyon (FISH) oranı $\geq$ 2,0 ve HER2 kopya sayısı sinyalleri/hücre $\geq$ 4 olan hastalara anti HER-2 tedavi modaliteleri önerilmektedir(106).

HER2-pozitif metastatik olmayan meme kanseri olan hastalar genellikle kemoterapi ve trastuzumab ile tedavi edilir. Evre 2 ve evre 3 hastalarda öncelikle neoadjuvan yaklaşım tercih edilir. HER2-pozitif, lenf nodu pozitif meme kanserli tüm kadınlar ve HER2-pozitif, lenf nodu negatif tümörü >5 mm olan kadınlar için kemoterapi +trastuzumab önerilir.

Adjuvan kemoterapi ile tedavi edilen hastalar için trastuzumab ile eş zamanlı tedavi uygulanır ve trastuzumab tedavisinin 1 yıla tamamlanması önerilir. Adjuvan trastuzumab, neoadjuvan olarak kemoterapi ve HER2'ye yönelik tedavi ile tedavi edilen ve pCR olan hastalarda da kullanılır. HER2-pozitif tümörleri olan hastalarda adjuvan kemoterapiye trastuzumab eklemenin faydaları, yaklaşık 14.000 hastayı kapsayan yedi çalışmayı değerlendiren 2021 meta-analizinde doğrulanmıştır. Bu meta-analizde meme kanseri nüksünde iyileşme saptanmıştır ([HR] 0,66, %95 GA 0,62-0,71). Mutlak 10 yıllık nüks riski %9 azaldığı, meme kanseri mortalitesinde iyileşme (HR 0.67, %95 GA 0.61-0.73) ve 10 yıllık meme kanseri mortalitesinde %6.4 azalmanın olduğu gösterilmiştir(107,108).

Pertuzumab, HER2 ve HER3 üzerinde etkili olan ligand bağımlı sinyal yolunu inhibe eden bir dimerizasyon antikorudur. HER2 bağlanma alanı trastuzumabtan farklı olduğu için birbirlerini tamamlayıcı etkiye sahiptirler. NAC sonrası pCR, antrasiklinlerle %10–15, taksan ilavesiyle %25–30, trastuzumab ilavesiyle %50 ve pertuzumab ilavesiyle %60'lara varmaktadır. HER2-pozitif 417 hastayı içeren faz-2 NeoSphere çalışmasında, neoadjuvan tedavide Trastuzumab+pertuzumab+dosetaksel ile tüm hasta grubunda %45.8, HR-negatif grupta %63.2 oranında pCR bildirilmiştir (109,110).

HER2+ hastalar ya neoadjuvan tedavi almadan opere olmuş ya da neoadjuvan tedaviden sonra pCR'a ulaşmışsa için adjuvan 1 yıl trastuzumab ile tedavi edilirler. Eğer neoadjuvan tedavi almadan opere olmuş ve aksiller lenf nodu tutulumu pozitifse adjuvant tedavide dual her2 blokajı önerilir(111).Adjuvan kemoterapi, trastuzumab ve pertuzumab ile kemoterapi+trastuzumab'ın kıyaslandığı 4800 hastalık faz III çalışmada yaklaşık altı yıllık medyan takipte, pertuzumab alan hastalar, plasebo alanlara göre altı yıllık invaziv hastalıksız sağkalımda iyileşme elde etmişlerdir (%91'e karşı %88; HR 0.76, %95 GA 0.64-91). Altı yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %95'e karşı %94 idi. Adj dual blokajın etkisi özellikle nod+ hastalarda belirgindi (3 yıllık DFS %88'e karşı %83; HR 0,72, %95 GA 0,59-0,87)(107,111).

Standart adjuvan trastuzumab tedavi süresi 1 yıldır. 1 yıl trastuzumab tedavisi ile 2 yıl trastuzumab tedavisinin karşılaştırıldığı 5000'in üzerinde hasta içeren HERA

çalışmasında tedavi süresi ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(107,112).

Trastuzumab ile kullanılan birkaç kemoterapi rejimi, geniş prospektif çalışmalarda değerlendirilmiştir. Lenf nodu tutulumu olan veya >2cm olan HER-2 pozitif tümörler için antrasiklinli rejim sonrasında taksan ile trastuzumab (pertuzumab ile birlikte veya değil) veya antrasiklinsiz bir rejim olan dosetaksel, karboplatin ve trastuzumab (pertuzumab ile birlikte veya değil) rejimleri önerilmektedir.

Antrasiklinlere karşı kontrendikasyonları olan hastalar (örn. önceden var olan kardiyak durumlar, başlangıçta sınırda ejeksiyon fraksiyonu veya önceden antrasiklin maruziyeti) veya antrasiklin bazlı olmayan tedaviyi almak için kişisel tercihleri olan hastalar, antrasiklin olmayan bir rejimle tedavi edilebilirler. Trastuzumab ile antrasiklin içermeyen bir kemoterapi rejimi kombinasyonunun etkililiği ve güvenliliği, HER2-pozitif, lenf nodu pozitif veya yüksek riskli, lenf nodu negatif olan 3222 kadından oluşan BCIRG-006 çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu çalışma; doksorubisin+siklofosfamidi takiben dosetaksel (AC→T), AC→T +trastuzumab (AC→TH) ve antrasiklin içermeyen kol, dosetaksel+karboplatin+trastuzumab (TCH) kollarını kıyaslamış, her kol adjuvan 1 yıl trastuzumab almıştı. Trastuzumab içeren kollar (AC→TH ve TCH), trastuzumab içermeyen kola (AC→T) göre hastalıksız ve genel sağkalım avantajı sağlamıştır. On yıllık takip sonunda her 2 trastuzumablı rejim arasındaki fark çok belirgin olmayıp, antrasiklin içermeyen kolun da antrasiklinli kol kadar başarılı olduğu gözlenmiştir (107,113). BCIRG çalışmasının 10 yıllık sonuçları da 5 yıllık sonuçlarla tutarlı olup, AC ardından taksanlı rejime trastuzumab eklenmesi, 10 yılda trastuzumab içermeyen kola göre %6.7 DFS, %7.2 OS avantajı göstermiş, benzer şekilde taksan ve karboplatin trastuzumab eklenmesi eklenmeyen kola göre 10 yılda %5.1 DFS ve %4.6 OS avantajı getirmiştir (Hazard oranları sırasıyla; 0.72, 0.63 ve 0.77, 0.76). BCIRG çalışmasının önemli bir sonucu da antrasiklin olmadan trastuzumabın taksan ve platin içeren adjuvant kemoterapi rejimine eklenmesi faydalı bulunmuş, tedaviden antrasiklin çıkarılması kardiyak açıdan olumlu sonuç vermiştir. Antrasiklin içeren kemoterapi rejimi beraberinde artmış konjestif kalp yetersizliği, EF düşüşü ve lösemi riskini getirmektedir. NCCTG N9831 (Her2+ nod pozitif veya yüksek riskli nod negatif meme kanserli kadınlarda,

doksorubisin ve siklofosfamidin (AC) ardından adjuvan tedavi olarak trastuzumab ile veya trastuzumab olmadan haftada bir uygulanan paklitaksele ilişkin Faz III çalışma) ve NSABP B-31 (HER2+nod pozitif meme kanseri hastalarında, adriamisin ve siklofosfamidin ardından paklitaksel (AC ardından T) ile adriamisin ve siklofosfamidin ardından paklitaksel artı trastuzumabın (AC ardından TH) etkililik ve güvenliliğinin karşılaştırıldığı randomize çalışma) çalışmalarının yaklaşık 4100 hastayı içeren birleştirilmiş analizi 2014 yılında yayınlanmış ve 10 yıllık OS oranı 1 yıl trastuzumab kullanan kolda %84 ve kemoterapi kolunda %75,2 olarak bulunmuştur. Aradaki %8,8'lik mutlak fayda istatistiksel olarak anlamlıdır. Erken evre meme kanserinde 1 yıl trastuzumab tedavisi hastalığın rekürrens riskini %37 oranında azaltmaktadır(114). Adjuvan trastuzumabın etkinliğinin araştırıldığı HERA çalışması 5102 HER2 pozitif, nod pozitif veya yüksek riskli nod negatif erken evre meme kanserli hastaları içermektedir. Hastalar cerrahi ve neoadjuvan/adjuvan kemoterapilerini (KT) tamamladıktan sonra gözlem, 1 yıl trastuzumab (T) ve 2 yıl trastuzumab olmak üzere 3 kola randomize edilmiştir. Adjuvan KT bitimi sonrası T ile rekürrens riski özellikle uzak metastaz riski %50 azalmaktadır. Trastuzumabın katkısı kemoterapi rejiminden ve nod durumundan bağımsız tüm hasta alt gruplarında gösterilmiştir. Ancak 10 yıllık takipte 2 yıllık T kullanımının 1 yıllık kullanıma bir avantajı saptanmamıştır. Artık tüm dünyada HER2 (+) erken evre meme kanseri tedavisinde 1 yıl adjuvan trastuzumab standart tedavidir(112).

Neoadjuvan HER2'ye yönelik tedaviden sonra rezidüel hastalığı olanlar için, adjuvan ortamda 14 siklus ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) önerilmektedir. T-DM1 ile veya sonrasında başka kemoterapi uygulanması önerilmez. Ado-trastuzumab emtansin (T-DM1), sitotoksik ajan DM1'e kovalent olarak bağlı humanize monoklonal antikor trastuzumabtan oluşan bir antikor-ilaç konjugatıdır. NAK ve trastuzumab içeren tedaviden sonra rezidüel invaziv hastalığı olan HER2-pozitif erken meme kanserli 1486 kadından oluşan randomize kontrollü bir çalışmada adjuvan olarak 14 siklus T-DM1 ile trastuzumab karşılaştırılmıştır. Üç yıllık DFS T-DM1 kolunda üstün bulunmuştur (%88'e karşı 77; [HR] 0,50, %95 GA 0,39-0,64). HER2'ye yönelik tedaviyi takiben patolojik tam yanıt verenler için, bir yıllık adjuvan trastuzumab ($\pm$ pertuzumab) tedavisi önerilmektedir (114,121,122).

Neratinib, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ve HER4'ün geri dönüşümsüz bir tirozin kinaz inhibitörüdür. ExteNET çalışması, trastuzumab bazlı tedaviyi takiben 1 yıl süreyle verilen neratinib'in, HER2+ meme kanserli hastalarda invaziv hastalıksız sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiğini ve en yüksek etkinliğin trastuzumab tedavisinin ilk 1 yılı içinde başlayan hastalarda ve HR+ hastalığı olanlarda görüldüğünü gösterdi.(107,117)

d)Endokrin tedavi

Hormon reseptörü pozitif (örn. östrojen [ER] ve/veya progesteron [PR] reseptörü pozitif) meme kanserleri, tüm vakaların %65-75'ini oluşturan en yaygın meme kanseri türlerini oluşturur. Her2+ grup tüm meme kanserlerinin %15-25'ini, üçlü negatif grup ise %15'ini oluşturmaktadır. Her ne kadar HR+ hastalık iyi prognoz ve yavaş klinik gidiş ile ilişkili olsa da HR+ hastalık kendi içinde aslında heterojenite göstermektedir.

Tablo 6. Luminal alt grupların patolojik ve gen ekspresyon özellikleri

Özellik	Luminal A	Luminal B (HER2 negatif)	Luminal B (HER2 pozitif)
ER	pozitif	pozitif	pozitif
PR	≥%20 pozitif	Zayıf pozitif	Herhangi bir
Her2	negatif	negatif	pozitif
Ki-67	düşük (<%14)	yuksek (≥14)	Herhangi bir
Gen ekspresyon profilleri (yapılabiliriyorsa)	Düşük risk	Yüksek risk	-

Kaynak: Azim HA & PartridgeAH, Breast Cancer Res 2014;16:427.

Hormon reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda endokrin tedavi; yaş, tümör boyutu, lenf nodülü tutulumu, menopoz durumu ya da HER-2 durumundan bağımsız olarak lokal-bölgesel ve sistemik nüksü azaltır. Bu nedenle HR pozitif tüm hastalarda endokrin tedavi önerilir. ER+ ve PR+ tümörlerde (IHC da %1 hücre ise) endokrin tedavi başlanmalıdır. ER düşük pozitif hastalar kor biyopsi ya da

rezeksiyon materyalinde %1-9 ER+ olurlar ve endokrin tedaviden fayda sağlanabilir ama daha çok ER negatif tümör gibi davranır. ER ve PR $\geq$ %50 boyanma: yüksek oranda endokrin yanıtı tümörü ifade eder. Eğer ER- PR+ ise yeniden patolojik değerlendirme önerilmelidir. Kemoterapi planlanan hastalarda endokrin tedaviye kemoterapi bittikten sonra başlanır. Endokrin tedavi menopozal duruma göre düzenlenir.

Menapozun tanımı (NCCN 2021):

- >60 yaş üzeri kadınlar
- <60 yaş altı kadınlarda en az birisi;

. Önceden bilateral ooforektomi

. Tamoksifen, KT, LHRH kullanmaksızın >12 ay amenore

. Tamoksifen kullanırken postmenopozal FSH ve E2 düzeyi (FSH>25 IU/L, E2<20 pg/ml) (118,119)

Endokrin tedavi seçeneklerini; LHRH (luteinize edici hormon salgılatıcı hormon) agonistleri, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) ve aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol, eksemestan) gibi tedaviler oluşturmaktadır.

Aromataz inhibitörleri (Aİ) tamoksifen ile karşılaştırıldığında hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan menopoz sonrası kadınlarda hem tedavi sırasında hem de sonrasında sonuçları iyileştirdiği sürekli olarak gösterilmiştir. Aİ'ler, androjenlerin östrojenlere periferik dönüşümünden sorumlu enzim olan aromatazı inhibe ederek veya etkisiz hale getirerek plazma östrojen seviyelerini baskılar. Tedaviye bağlı amenore yaşayanlar da dahil olmak üzere sağlam over fonksiyonu olan kadınlarda aktif değildirler ve bu nedenle Aİ alan premenopozal kadınlarda over supresyonu/ablasyon kullanılmalıdır. Anastrozol 1mg/gün, letrozol 2.5mg/gün, eksemestan 25mg/gün kullanımda olan aromataz inhibitörleridir.

Toplam 9885 hormon reseptörü pozitif meme kanseri kadının beş yıllık bir Aİ veya tamoksifen tedavisine rastgele atandığı çalışmalarda, Aİ ile tedavi kolunda özellikle 0 ila 1 yıllarında meme kanseri nüksetmesinde azalma (göreceli risk [RR] 0,64, %95 GA 0,52-0,78) ve 2 ila 4. yıllarda nükste azalma (RR 0,80, %95 GA 0,68-

0,93) saptanmıştır. 5 yıllık tedavi döneminden sonra nüks oranları üzerinde başka bir etki olmamıştır. 10 yıllık meme kanseri mortalitesinde azalma (RR 0.85, %95 GA 0.75-0.96) gösterilmiştir.(119,120)

Tamoksifen, ER'nin rekabetçi antagonizmi ile meme kanseri hücrelerinin büyümesini engelleyen seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Düşük ile orta riskli olan premenopozal kadınların ve herhangi bir nedenle Aİ için aday olmayan postmenopozal kadınların adjuvan tedavisi için tercih edilen endokrin ajandır. Adjuvan endokrin tedavisi ile tedavi edilen kadınlar, en az beş yıl süreyle tedavi edilir ve daha yüksek riskli özelliklere sahip bazı hastalarda uzatılmış tedavi düşünülebilir.(119)

Tamoksifen premenopozal kadınlarda uzun süredir kullanılmaktadır. Aromataz inhibitörleri (Aİ'ler), sağlam over fonksiyonuna sahip olanlar için tek bir ajan olarak kullanılmaz, ancak uygun adaylar için over fonksiyonunu baskılama (OFS) veya ablasyon ile etkili bir şekilde birleştirilebilirler. Over fonksiyonunu baskılamak için GnRH agonisti olan goserelin kullanılabilir veya ooferektomi uygulanabilir.(121)

Yüksek riskli premenopozal hastalarda OFS ile birlikte Aİ veya tamoksifen önerilir. TEXT ve SOFT çalışmalarından elde edilen alt grup analizleri, daha yüksek nüks riski olan hastaların, tek başına tamoksifene karşı over fonksiyon supresyon (OFS) + Aİ veya tamoksifenden fayda sağladığını göstermektedir. Bu çalışmada tek başına tamoksifen; hem tamoksifen+OFS (%76, HR: 0.82) hem de eksemestan (Aİ) + OFS (%79, HR 0.69) ile karşılaştırıldığında daha düşük bir hastalıksız sağkalım oranına (%72) sahipti. Tek başına tamoksifen; tamoksifen +OFS (%89, HR 0.86) ve eksemestan (Aİ)+OFS'ye (yüzde 89.4, HR 0.70) göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha düşük bir genel sağkalım oranıyla (%87) sonuçlandı.(121,122)

2021 St. Gallen konsensusunda lenf nodu tutulumu olan hastalar için endokrin tedavi süresinin 10 yıla uzatılması önerildi. Konsensusta, evre 2 veya daha yüksek meme kanserinde, özellikle 40 yaşın altındaki kadınlarda ve yüksek dereceli, yüksek Ki 67 veya daha yüksek riskli genomik imzalara sahip olanlarda tedaviye OFS eklenmesi önerildi. ER-pozitif kanserler için adjuvan kemoterapi kriterlerini karşılayan premenopozal kadınlar için de konsensus OFS'yi tavsiye etti. NCCN

tarafından premenapozal hastalarda 5 yıllık OFS önerilmektedir. Özellikle 35 yaş altı ve yüksek riskli hastalar (nod+, büyük tümör gibi) OFS endokrin tedaviye eklenmelidir. SOFT ve Text çalışmasının bulguları ışığında genç, premenapozal yüksek riskli hastalarda AI+OFS'nin tamoksifen+OFS'ye üstün olduğu ispatlanmış olup bu grup hastalıkta 5 yıl süreli AI+OFS tercih edilebilir.(96,118)

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2015-Mart 2023 yılları arasında Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde neoadjuvan sistemik tedavi gören meme kanserli hastalar dahil edildi. Lokal etik kurul onayı alındı (Tarih: 03/03/2022 Karar no:5/3). Hastaların demografik özellikleri, tedavi öncesi laboratuvar parametreleri (serum CEA, Ca 15-3) retrospektif olarak hastanenin bilgi işlem kayıtlarından tarandı ve kayıt edildi. Preoperatif tanı ve evreleme yöntemleri (tanı anında ve tedavi sonrası meme USG, mamografi, MR ve bazı hastalar ilave olarak 18F-FDG-PET-BT) uygulandı ve sonuçlar hasta dosyalarından tarandı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: (1) tedavi öncesi biyopsi sonrası meme kanseri tanısı konulmuş olmak (2) klinik evre II ve III (3) meme kanseri için neoadjuvan sistemik tedavi (kemoterapi, anti-her2 tedavi) almış olmak (4) tanı anında uzak metastazı olmamak (5) ikincil malignite olmamak.

Patoloji: Hastaların preoperatif biyopsi spesimeni ve postoperatif ameliyat eksizyon materyali aynı deneyimli patolog tarafından incelendi ve biyopsi örneğindeki, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon varlığı, ki-67 proliferasyon indeksi, Estrojen reseptör (ER), Progesteron reseptör (PR), cerbb2 boyanma derecesi (bazı hastalarda FISH ile her2/neu ekspresyon derecesi) ve tümör gradı incelendi. Meme dokusunda postoperatif tümörün tümör yanıt derecelendirilmesi Miller payne regresyon skoruna göre sınıflandırıldı. Buna göre: Miller-payne grade 1, tümör hücrelerinde anlamlı bir değişiklik yok, malign hücrelerde anlamlı bir regresyon yok; miller-payne grade 2, tümör hücrelerinde ≤ 30 'dan az oranda regresyon; miller-payne grade 3 tümör hücrelerinde regresyon %30 ile %90 arasında; miller-payne grade 4 tümör hücrelerinde ≥ 90 'dan fazla regresyon; miller-payne grade 5 malign hücrenin saptanmaması, tedaviye tam cevap (duktal karsinom in situ olabilir) şeklinde sınıflandı. Tüm hastalara operasyon sonrası patolojik olarak TNM

evrelemesi yapıldı. Patolojik tam yanıt (pCR) rezeksiyon materyalinde (hem meme hem aksiller lenf nodunda) (in-situ karsinomdan bağımsız) hiç canlı tümör hücresi kalmaması olarak (ypT0N0) olarak tanımlandı.

Tedavi: Çalışmaya meme kanseri tanısı konulduktan sonra neoadjuvan kemoterapi ve (ve Her2+ hastalık için anti-Her2 tedavi) alan hastalar dahil edildi. Kemoterapi rejimleri olarak en sık kullanılan rejimler: AC (4 siklus siklofosfamid 600 mg/m² ve doksorubisin 60 mg/m² 14 ya da 21 günde bir) ardından dosetaksel 75 ya da 100 mg/m² 21 günde bir 4 siklus) veya paklitaksel (80 mg/m² haftalık 12 hafta ya da 175 mg/m² 14 günde bir 4 siklus), bazı hastalarda taksan temelli kemoterapi ile kombine olarak karboplatin (AUC5 21 günde bir ya da AUC2 haftalık), Her2+ hastalıkta kemoterapiye ilave olarak 4-6 siklus Trastuzumab 8 mg/kg yükleme dozunu takiben 6 mg/gün idame dozda 21 günde bir ya da 4 mg/kg yükleme dozunu takiben 2 mg/kg haftalık dozda beraberinde pertuumab 840 mg/gün yükleme dozunu takiben 420 mg/gün idame dozunda uygulandı. Her2+ hastaların çoğunluğu dual her2 blokajını dosetaksel ya da haftalık paklitaksel ile kombine olarak, bazı hastalar ise platin-taksan ile birlikte almışlardı. Hastaların radyolojik yanıtları RECIST kriterlerine göre sınıflandırıldı. Patolojik yanıtları memede Miller Payne regresyon skoruna göre gruplara ayrıldı. Ameliyat sonrası aldıkları sistemik tedaviler (hormonal tedavi, anti-Her2 ajanlar) kaydedildi. (Hastaların patolojik yanıtlarına göre, patolojik tam yanıt yoksa üçlü negatif hastalarda adjuvan kapesitabin, her2+ hastalıkta adjuvan TDM1/trastuzmab, HR+ hastalarda adjuvan endokrin tedavi)

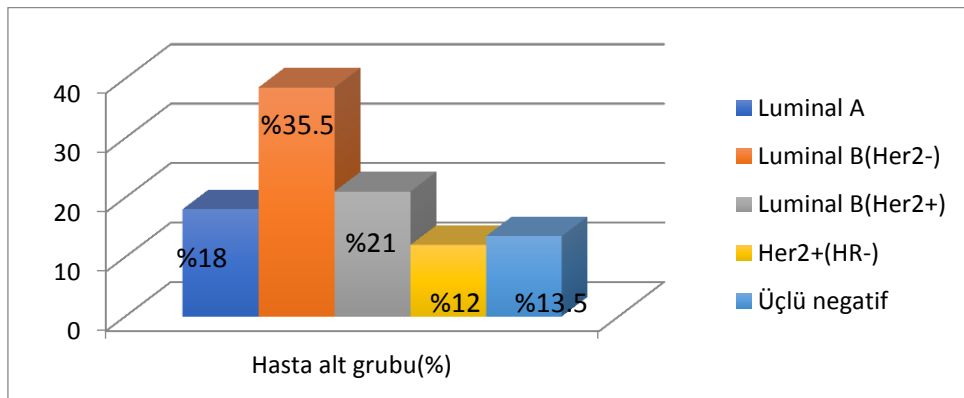
İstatistiksel analiz: SPSS (Statistical Package for Social Sciences Software Package) version 22 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Patolojik yanıt durumuna göre yaş, laboratuvar parametreler gibi sayısal değişkenlerin non-parametrik testler (one way anova) kullanılarak kıyaslandı. Patolojik yanıt olan ve olmayan hasta grupları arasındaki frekans farklılıkları ki-kare testi ile araştırıldı. P değeri 0.05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Patolojik yanıtı predikte eden faktörler için logistic regresyon analizleri kullanıldı. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Hastalıksız sağkalım (DFS) cerrahi tarihinden lokoregional nüks ya da uzak metastaz gelişme tarihine kadar olan süre, toplam sağkalım (OS) ise cerrahi tarihinden herhangi bir nedenle ölüm ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım analizleri Kaplan-

meier kullanılarak yapıldı. Cox regresyon analizleri ile tüm hasta grubunda ve meme kanseri alt gruplarında nüks ve ölüm riskini belirleyen prediktif faktörler araştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya meme kanseri tanısı konulmuş toplam 200 kadın hasta dahil edildi. Median yaş 52 ± 11.4 (aralık 27-84) yılı. Hastaların %51'i pre-perimenopozal, %49'u postmenopozal idi. Toplam 137 hastada (%68.5) eşlik eden herhangi bir hastalık yoktu. Ailede meme kanseri öyküsü not edilen 42 hasta mevcuttu. Cerrahi tipleri: 148 hastaya (%74) mastektomi 52 hastaya (%26) meme koruyucu cerrahi uygulandı. Hastaların median takip süresi 29.2 (aralık 5.95-88.5) aydı. Tanı anında klinik olarak 21 (%10.5) hasta T1, 132 (%66) hasta T2, 23 (%11.5) hasta T3, 24 (%12) hasta T4 iken, 196 (%98) hastada lenf nodu tutulumu klinik olarak mevcuttu. Nod pozitif hastalar N1 145 (%72.5) hasta, N2 37 (%18.5) hasta, N3 14 (%7) hasta idi. Preoperatif biyopsi örneklerinde tümör derecesi olarak 6 (%3) hasta G1, 148 (%74) hasta G2, 46 (%23) hasta G3 idi. Lenfovasküler invazyon 116 (%58), perinöral invazyon 20 (%10) hastada mevcuttu. Ki67 proliferasyon indeksi 113 (%56.5) hastada 25 ve üzerindeydi. Hastaların immünohistokimyasal olarak cerbb2 0-1 oranı %46.5, cerbb2+2 %26, cerbb2 +3 oranı %27.5 idi. FISH ile Her2/neu ekspresyon artışı oranı %9.5 idi. Hastalarda ER pozitiflik oranı %72.5, PR pozitiflik oranı %59 idi. Hastalar ER, PR, her2, ki67 durumlarına göre sınıflandırıldı: Luminal A (ER pozitif, ki67skoru <15 , her2 negatif) 36 (%18), luminal B- her2 negatif 71 (%35.5), luminal B- her2 pozitif 42 (%21), her2 pozitif /HR negatif 12 (%12) ve üçlü negatif 27 (%13.5) hasta mevcuttu (Resim 1).

Resim 1:Hastaların patolojik alt grupları



Hastaların %97.5'inde neoadjuvan tedavinin bir komponenti antrasiklin temelli bir rejimdi. Neoadjuvan taksan alma oranı %97.5 idi. Yüzde 13.5 oranında hastada neoadjuvan tedavi platin içeriyordu. Her2 blokajı uygulanan hasta sayısı 68 (%34) olup 26 (%13) hasta sadece trastuzumab almış, 42 (%21) hastaya dual her2 blokajı (trastuzumab+pertuzumab) uygulanmıştı. En sık tercih edilen rejim 4xAC sonrası haftalık paklitaksel (%41.5) idi. Bunu AC sonrası PTH (%20.5) ve AC sonrası dosetaksel (%11.5) takip ediyordu. Radyolojik yanıtlar RECIST'e göre sınıflandırıldı. Neoadjuvan sistemik tedavi sonrası tedaviye radyolojik olarak objektif yanıt oranı % 92 (tam/parsiyel yanıt: %12.5/79.5), stabil hastalık %7.5 ve progresyon %0.5 oranında görüldü. Hastaların 23'ünde (%11.5) cerrahi sonrası izlemde lokal ya da uzak nüks gelişti. Operasyon sonrası adjuvan kapesitabin alan 13 (%6.5), adjuvant trastuzumab emtansine alan 6 (%3), adjuvant trastuzumab alan 65 (%32.5) hasta vardı. HR pozitif tüm hastalar adjuvan endokrin tedavi aldı. Takip sonrası 14 (%7) hasta eksitus oldu. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

ÖZELLİK	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş (ortalama±SS)	52±11.	
Komorbiter		
Tip2 Diabetes Mellitus	23	11.5
Hipertansiyon	25	12.5
Diğer	27	13.5
Menapozal durum		
Pre/perimenapoz	102	51.0
Postmenapoz	98	49.0
CEA (µg/L) (ortalama±SS)	2.48 ±3.25	
Ca 15-3 (IU/mL) (ortalama±SS)	17.17±20.24	

Son durum		
Sağ	186	93
Exitus	14	7
Nüks/metastaz		
Var	23	11.5
Yok	177	88.5
Neoadjuvan antrasiklin kullanımı		
Var	195	97.5
Yok	5	2.5
Neoadjuvan taksan kullanımı		
Var	195	97.5
Yok	5	2.5
Neoadjuvan platin kullanımı		
Var	27	13.5
Yok	173	86.5
Neoadjuvant anti-her2 tedavi		
Yok	132	66.0
Trastuzumab	26	13.0
Trastuzumab+pertuzumab	42	21.0
Klinik T evresi		
T1	21	10.5
T2	132	66
T3	23	11.5
T4	24	12.0

Klinik N evresi		
N0	4	2
N1	145	72.5
N2	37	17.5
N3	14	7
Klinik evre		
Evre IIA-B	118	59
Evre IIIA-B-C	82	41
Radyolojik yanıt		
CR	25	12.5
PR	159	79.5
SD	15	7.5
PD	1	0.5
Operasyon tipi		
Mastektomi	148	74
Meme koryucu cerrahi	52	26
Adjuvant tedavi		
Kapesitabin	13	6.5
TDM1	6	3
Trastuzumab	65	32.5
Endokrin tedavi	148	74

SS: Standart sapma CR: tam yanıt PR: Parsiyel yanıt SD: stabil hastalık PD: progresif hastalık TDM1: trastuzumab emtansine

Hastaların patolojik özellikleri Tablo8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Hastaların patolojik özellikleri

ÖZELLİK	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tümör gradı		
Grade I	6	3
Grade II	148	74
Grade III	46	23
Lenfovaküler invazyon		
Var	116	58
Yok	84	42
Perinöral invazyon		
Var	20	10
Yok	180	90
Ki67 indeksi		
Ki67≤%25	87	43.5
Ki67>%25	113	56.5
ER pozitif	145	72.5
ER negatif	55	27.5
PR pozitif	118	59
PR negatif	82	41
Her2 pozitif	70	35
Her2 negatif	130	65

Patolojik alt grup		
Luminal A	36	18
Luminal B (Her2-)	71	35.5
Luminal B (Her2+)	42	21
Her2 pozitif	24	12
Üçlü negatif	27	13.5
Miller-payne regresyon skoru		
1	23	11.5
2	26	13
3	48	24
4	24	12
5	79	39.5
Patolojik T		
T0	78	39
T1	71	35.5
T2	42	21
T3	8	4
T4	1	0.5
Patolojik N		
N0	115	57.5
N1	55	27.5
N2	21	10.5
N3	9	4.5

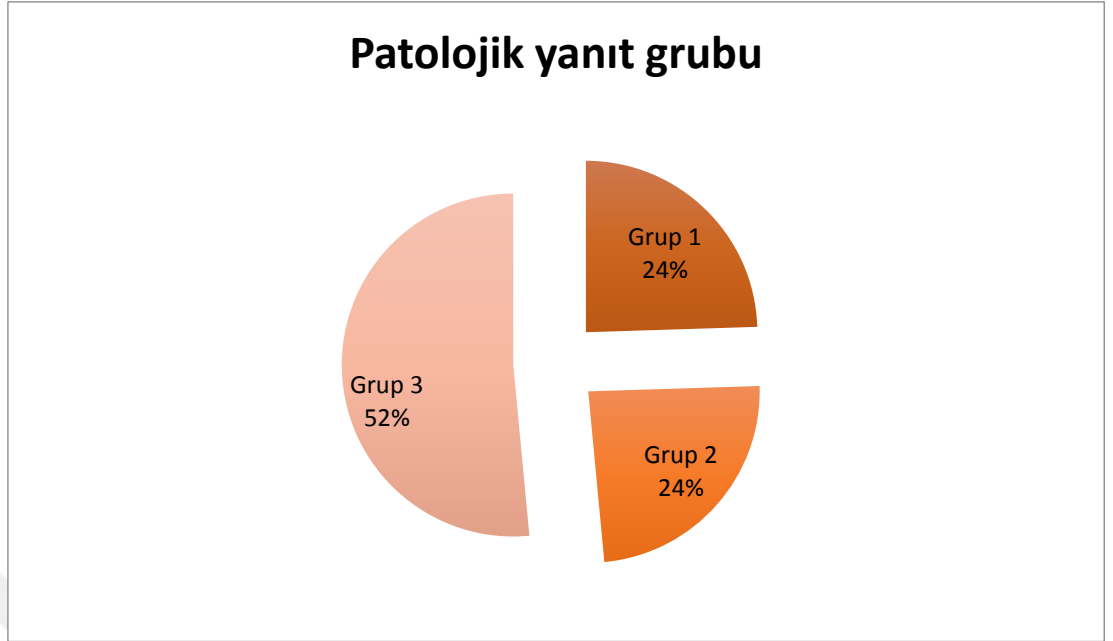
Patolojik TNM Evresi		
Evre 0	73	36.5
Evre IA-B	93	46.5
Evre IIA-B	16	8
Evre IIIA-B-C	18	9

Neoadjuvan tedavi etkisi meme dokusunda miller-payne regresyon sistemine göre değerlendirildi. Miller-payne grade 1, tümör hücrelerinde anlamlı bir değişiklik yok, malign hücrelerde anlamlı bir regresyon yok; miller-payne grade 2, tümör hücrelerinde %30 'dan az oranda regresyon; miller-payne grade 3 tümör hücrelerinde regresyon %30 ile %90 arasında; miller-payne grade 4 tümör hücrelerinde $\geq$ %90'dan fazla regresyon; miller-payne grade 5 malign hücrenin saptanmaması, tedaviye tam cevap (duktal karsinom in situ olabilir) şeklinde sınıflandı. Hastaların %51.5 'inde tam ya da tama yakın patolojik yanıt elde edilirken (Miller-payne grade 5 ve 4 hastalar), %24.5 hastada patolojik yanıt yok ya da minör idi (Miller-payne grade 1 ve 2 hastalar).

Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik T evreleri sırasıyla; ypT0 78(39), ypT1 71(35.5), ypT2 42(21) ypT3 8(4) ypT4 1 (0.5) patolojik N evreleri sırasıyla ypN0 115(57.5) ypN1 55(27.5) ypN2 21(10.5) ypN3 9(4.5) idi.

Patolojik tümör yanıtlarına göre hastalar 3 gruba ayrıldı (Resim 2): Grup 1 (n=49): patolojik yanıt yok ya da az (yani miller payne regresyon skoru 1 ya da 2), Grup 2 (n=48): patolojik olarak kısmi yanıt alınan hastalar (yani yani miller payne regresyon skoru 3), Grup 3 (n=103): patolojik olarak tam ve tama yakın yanıt olan hastalar (yani yani miller payne regresyon skoru 4 ya da 5). Buna göre hastaların %51.5'inde neoadjuvan sistemik tedaviye tam ve tama yakın patolojik yanıt elde edilmişti.

Resim 2 Hastaların patolojik yanıt grupları



Üç grup arasında yaş, menopozal durum, serum CEA, NLR ve pan-immune inflamasyon değeri (PIV) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ancak Grup 3 (Ca 15-3: 14.8) deki hastaların Ca15-3 düzeyleri Grup 1 (Ca15-3:23.4)'e göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü ($p=0.038$). Aldıkları tedaviler açısından antrasiklin ve taksan kullanımı her 3 grup arasında benzer bulundu, her2 blokaj oranları farklıydı. Neoadjuvan tedavinin bir komponenti olarak dual her2 blokajı uygulanan toplam 42 hastanın 36'sında (%85.8) patolojik olarak tam ya da tama yakın yanıt elde edilmişti, kemoterapi ile sadece trastuzumab uygulanan ancak pertuzumab almayan 26 hastanın 17'sinde (%65.4) patolojik tam ya da tama yakın yanıt gözlendi. Tüm hasta grubunda toplam 27 hastada platin uygulanmıştı. Her ne kadar platin alan bu hastaların %51'inde tam ya da tama yanıt elde edilse de 3 grup arasında neoadjuvan platin kullanım oranları benzerdi. Ayrıca klinik T ve N evreleri gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı. Patolojik yanıt az ya da olmayan hastaların %42.8'inde T3-4 tümör, %36.8'inde N2-3 hastalık mevcuttu. Ancak patolojik olarak tam ya da tama yakın yanıt alınan hastaların çoğunlukla daha erken T ve N evresine sahip olduğu gözlendi (cT1 %10.7, cT2 %73.8) ve %81.5 oranında cN0-1 idi. Üç grup arasında neoadjuvan tedaviye radyolojik yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu, patolojik yanıt olmayan 10 hastada radyolojik olarak objektif

bir yanıt olmadığı saptandı. Üç patolojik yanıt grubu arasında hastalık nüksü ve ölüm oranları arasında anlamlı farklılıklar mevcuttu. Tüm hasta grubunda 23 hastada hastalık nüksü görülmüştü, nüks eden hastaların 12'sinde (%52.2) neoadjuvan tedaviye yanıt yok ya da azdı. Patolojik olarak tam ve tama yakın yanıt gözlenen 103 hastanın yalnızca 6'sında nüks görüldü ($p=0.03$). Median 29.2 aylık takip süresi boyunca toplam 14 (%7) hasta exitus oldu. Exitus olan 14 hastanın 10'unda neoadjuvan tedaviye az yanıt alınmış ya da hiç yanıt alınamamıştı. Neoadjuvan tedavi sonrası miller-payne regresyon skoru 3-4-5 olan 147 hastanın 4'ünde ölüm gözlemlendi ($p<0.001$). Tümör regresyon gruplarına göre hasta özellikleri tabloda özetlenmiştir.

Tablo 9. Patolojik yanıt gruplarına göre hastaları klinik ve laboratuvar özellikleri

	Grup1 (n=49)	Grup2 (n=48)	Grup 3 (n=103)	P değeri
ÖZELLİK	n(%)	n(%)	n(%)	
Yaş (ortalama $\pm$ SS)	53.3 $\pm$ 12.3	51.5 $\pm$ 11.1	52.7 $\pm$ 11.4	0.819
Menapozal durum				
Pre/perimenapoz	23(46.9)	24(50)	55(53.4)	0.748
Postmenapoz	26(53.1)	24(50)	48(46.6)	
CEA (μ g/L)	2.8 $\pm$ 4.1	2.1 $\pm$ 1.6	2.4 $\pm$ 3.2	0.249
Ca 15-3 (U/mL)	23.4 $\pm$ 35.8	15.8 $\pm$ 9.9	14.8 $\pm$ 11.2	0.010
NLR	2.8 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 1.2	2.6 $\pm$ 1.3	0.914
PIV	441.8 $\pm$ 224.3	432.3 $\pm$ 378	424.2 $\pm$ 285.7	0.075
Son durum				
Sağ	39(%79.6)	47(%97.9)	100(97.1)	<0.001
Exitus	10 (%20.4)	1(%2.1)	3(2.9)	

Nüks/metastaz				
Var	12(24.5)	5(10.4)	6(5.8)	0.003
Yok	37(75.5)	43(89.6)	97(94.2)	
Neoadjuvan antrasiklin kullanımı				
Var	46 (93.9)	48 (100)	101 (98.1)	0.135
Yok	3 (6.1)	0(0)	2 (1.9)	
Neoadjuvan taksan kullanımı				
Var	47(95.9)	47(%97.9)	101 (%98.1)	0.716
Yok	2(4.1)	1(2.1)	2(1.9)	
Neoadjuvan platin kullanımı				
Var	9(%18.4)	3(6.3)	15(14.6)	0.196
Yok	40(81.6)	45(93.8)	88(85.4)	
Neoadjuvan Anti-her2 tedavi				
Yok	39(79.6)	43(89.6)	50(48.5)	<0.001
Trastuzumab	7(14.3)	2(4.2)	17(16.5)	
Trastuzumab+pertuzumab	3(6.1)	3(6.3)	36(35)	
Klinik T evresi				
T1	4(8.2)	6(12.5)	11(10.7)	0.007
T2	24(49)	32(66.7)	76(73.8)	
T3	13(26.5)	4(8.3)	6(5.8)	
T4	8(16.3)	6(12.5)	10(9.7)	

Klinik N evresi				
N0	0(0)	2(4.2)	2(1.9)	0.185
N1	31(63.3)	32(66.7)	82(79.6)	
N2	14(28.6)	10(20.8)	13(12.6)	
N3	4(8.2)	4(8.3)	6(5.8)	
Klinik TNM evresi				
Evre IIA-B	19(38)	28(58.3)	71(68.9)	0.002
Evre IIIA-B-C	30(61.2)	20(41.7)	32(31.1)	

Tablo 10. Patolojik yanıt gruplarına göre hastaların histopatolojik özellikleri

	Grup1 (n=49)	Grup 2(n=48)	Grup 3(n=103)	P değeri
ÖZELLİK	n(%)	n(%)	n(%)	
Tümör grade				
Grade I	3 (6.1)	2 (4.2)	1 (1)	0.204
Grade II	35 (71.4)	39 (81.3)	74 (71.8)	
Grade III	11 (22.4)	7 (14.6)	28 (27.2)	
Lenfovasküler invazyon				
var	25 (51)	30 (62.5)	61 (59.2)	0.486
yok	24 (49)	18 (37.5)	42 (40.8)	

Perinöral invazyon				
var	8 (16.3)	6 (12.5)	6 (5.8)	0.105
yok	41 (83.7)	42 (87.5)	97 (94.2)	
Ki67 indeksi				
Ki67≤%25	22 (44.9)	32 (66.7)	33 (32)	<0.001
Ki67>%25	27 (55.1)	16 (33.3)	70 (68)	
ER pozitif	39 (79.6)	45 (93.8)	61 (59.2)	<0.001
ER negatif	10 (20.4)	3 (6.3)	42 (40.8)	
PR pozitif	32 (65.3)	39 (81.3)	47 (45.6)	<0.001
PR negatif	17 (34.7)	9 (18.8)	56 (54.4)	
Her2 pozitif	12 (24.5)	5 (10.4)	53 (51.5)	<0.001
Her2 negatif	37 (75.5)	43 (89.6)	50 (48.5)	
Patolojik grup				
Luminal A	9 (18.4)	19 (39.6)	8 (7.8)	<0.001
Luminal B (Her2-)	22 (44.9)	23 (47.9)	26 (25.2)	
Luminal B (Her2+)	8 (16.3)	3 (6.3)	31 (30.1)	
Her2 pozitif	3 (6.1)	1 (2.1)	20 (19.4)	
Üçlü negatif	7 (14.3)	2 (4.2)	18 (17.5)	

Patolojik T				
T0	0 (0)	0 (0)	78 (75.7)	
T1	12 (24.5)	35 (72.9)	25(24.2)	
T2	30 (61.2)	12 (25.0)	0 (0)	<0.001
T3	6 (12.2)	1(2.1)	0 (0)	
T4	1 (2.0)	0 (0)	0 (0)	
Patolojik N				
N0	12 (24.5)	16 (33.3)	87 (84.5)	<0.001
N1	17 (34.7)	24 (50.0)	16 (15.5)	
N2	14 (28.6)	6 (12.5)	0(0)	
N3	6 (12.2)	2 (4.2)	0(0)	
Patolojik Evre				
Evre 0	0(0)	1 (2.18)	72(69.9)	<0.001
Evre IA-B	26 (53)	40 (83.3)	27(26.2)	
Evre IIA-B	9 (18.4)	6 (12.5)	0(0)	
Evre IIIA-B-C	14(28.6)	3(6.3)	1(1)	

Tümör biyolojisine göre ise 3 patolojik yanıt grubu arasında ER ve PR durumu, her2 pozitifliği, tümör alt grubu, ki67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttu. Luminal A (HR+, her2- düşük ki 67 indeksi) hasta sayısı toplam 36 idi, bu hastaların %25’inde patolojik yanıt az ya da yoktu. Patolojik olarak tam ya da tama yakın yanıt alınan toplam 103 hastanın %7.8’i luminal A, %25.2’si Luminal B her2 negatif, %30.1’i luminal B Her2+, %19.4’ü her2+ HR-,

%17.5'i üçlü negatif idi. Patolojik olarak tam ya da tama yakın yanıt alınan 61 hasta (%59.2) ER pozitif, 42 hasta (%40.8) ER negatifti. Patolojik olarak yanıt olmayan ya da az yanıt alınan 39 (%79.6) hasta ER pozitif, 10 (%20.4) hasta ER negatifti ve üç grup arasında ER pozitif olma oranları arasındaki fark istatistiksel anlamlıydı ($p<0.001$). Patolojik olarak tam ya da tama yakın yanıt alınan 47 (%45.6) hasta PR pozitif, 56 (%54.5) hasta PR negatifti. PR durumu hasta grupları arasında anlamlı farklıydı ($p<0.001$). Patolojik olarak tam ve tama yakın yanıt alınan 53 (%51.5) hasta HER2 pozitifken 50 (%48.5) hasta HER2 negatifti. Patolojik olarak yanıt olmayan ya da az yanıt alınan 12 (%24.5) hasta HER2 pozitifken 37 hasta (%75.5) HER2 negatifti ve HER2 durumu ile tedaviye yanıt grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptandı ($p<0.001$). Patolojik olarak tam ve tama yakın yanıt alınan 70 (%68) hastada ki67 indeksi 25'in üstünde, 33 (%32) hastada ki67 indeksi 25 ve altındaydı. Patolojik olarak yanıt olmayan ya da az yanıt alınan 27 (%55.1) hastada ki67 indeksi 25'in üzerindeyken, 22 hastada (%44.9) 25 ve altındaydı ve ki67 düzeyi ile tedavi yanıt grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptandı ($p<0.001$). Patolojik olarak tam ve tama yakın yanıt alınan hastaların %10.7'sinin başlangıç klinik T1, %73.8'i T2 idi. Patolojik olarak tam ve tama yakın yanıt alınan hastaların %79.6'sının başlangıç klinik evresi N1 idi. Her ne kadar grade 3 tümörlerin %60'ı patolojik olarak tam ve tama yakın yanıt görülen hastalarda olsa da tümör dereceleri açısından üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.204$). Benzer şekilde LVI görülen 116 hastanın %21'i grup 3 de idi ancak LVI oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.486$). PNI görülen toplam 20 hasta vardı ve her 3 grup arasında benzer oranda dağılım mevcuttu.

PATOLOJİK YANIT PREDİKTE EDEN FAKTÖRLER:

Meme dokusunda neoadjuvan sistemik tedavi yanıtını predikte eden faktörler tedavi sonucunu etkileyecek klinik ve patolojik değişkenlerin dahil edildiği regresyon analizler kullanılarak incelendi. Klinik evre II hastalık, ki67 25'in üzerinde olması, PR negatifliği, PNI yokluğu neoadjuvan tedaviye patolojik tam ve tama yakın yanıt oluşumunda (Miller payne regresyon skoru 4-5) bağımsız prediktif özellikler idi.

Tablo 11. Neoadjuvan tedaviye memede tam ve tama yakın patolojik yanıtı etkileyen klinik ve patolojik faktörler

Risk faktörü	RR (%95GA)	P değeri
Yaş	1.3(0.6-2)	0.38
CEA	1 (0.9-1.10)	0.99
CA 15-3	1 (0.96-1.02)	0.43
NLR	1.01(0.75-1.35)	0.93
PIV	1(0.99-1)	0.60
Klinik evre II vs III	2.9 (1.4-6.3)	0.005
Neoadj dual Her2 blokajı vs yok	11 (0.9-126.6)	0.054
ER negatifliği	2.1(0.5-8.4)	0.305
PR negatifliği	2.9(1.05-8)	0.040
Her2 pozitifliği	1.04(0.07-14.5)	0.975
LVİ yokluğu	1.2 (0.6-2.5)	0.565
PNİ yokluğu	4(1.07-14.7)	0.038
Ki67 %25 üzeri vs %25 ve altı	3.2 (1.5-6.8)	0.003
Grade 3 vs grade 1-2	1.5(0.6-2.6)	0.374

RR: odds oranı ile gösterilen tahmini relatif risk ve %95 güven aralığı

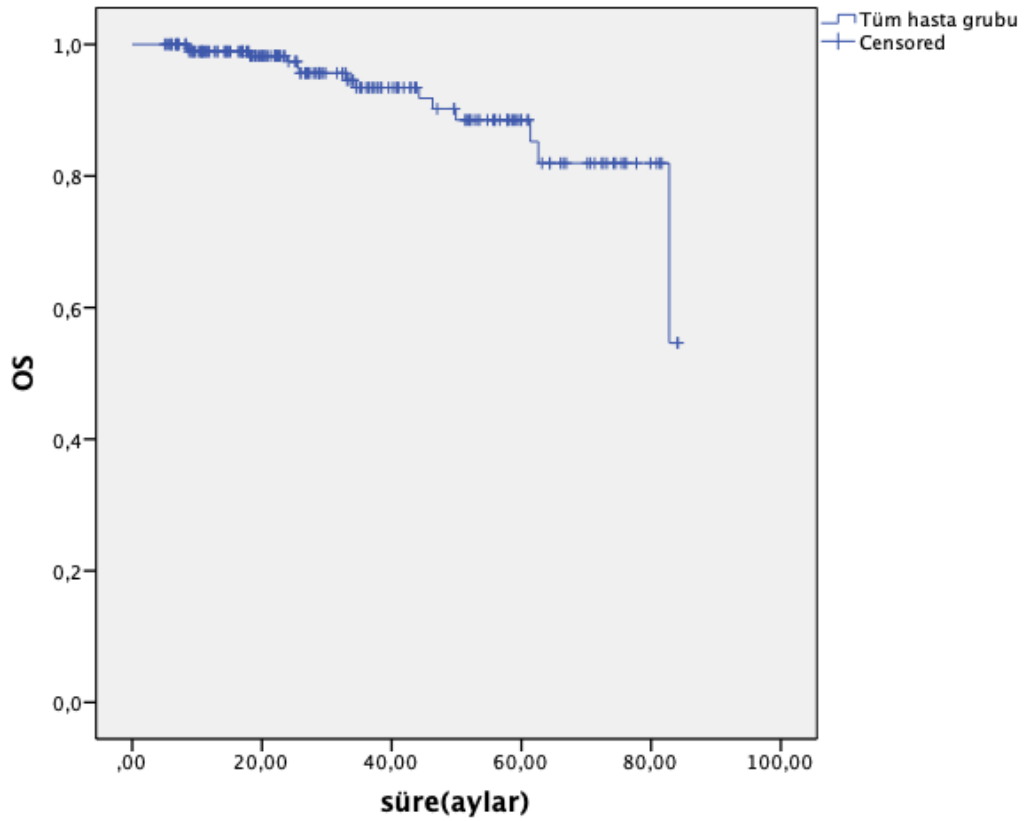
SAĞKALIM ANALİZLERİ

Tüm hasta grubunda sağkalım analizleri:

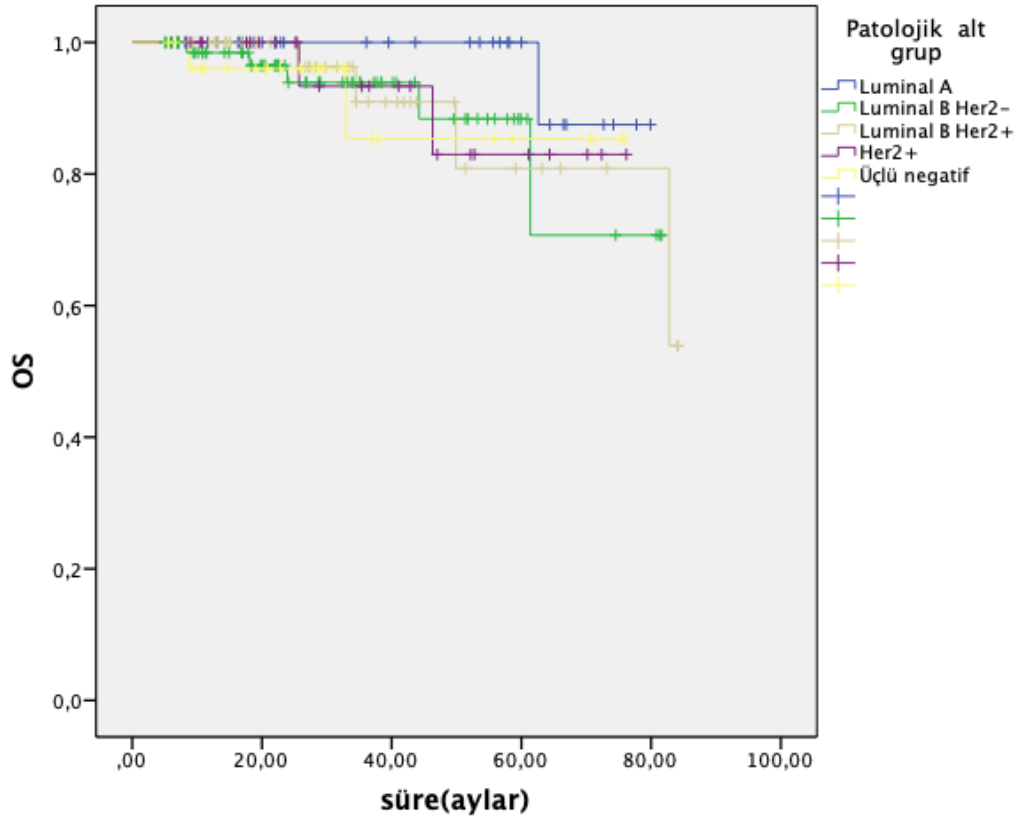
Hastaların sağkalım analizleri Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. EFS (olaysız sağkalım): neoadjuvan tedavi başlangıcından progresyona (local nüks ya da uzak metastaz) veya ölüme kadar geçen süre, IDFS (invaziv hastalıksız sağkalım): cerrahiden ilk dökümanite edilmiş nükse (lokal, regional, kontralateral ya da uzak organ) ya da ölüme kadar geçen süre, Süre (takip süresi): tanı tarihinden son kontrol ya da ölüme kadar geçen süre, OS (toplam sağ kalım): neoadjuvan tedavi başlangıç tarihinden son kontrol ya da ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı. Ayrıca sağ kalıma etki eden faktörler (evre, patolojik yanıt durumu, hasta alt grubu, her2 ve HR durumu) log rank analizi ile hesaplandı.

Hastaların median takip süresi 29.2 (aralık 5.95-88.5) ay idi. Tüm hasta grubunda median sağkalıma ulaşamadı, sırasıyla 24, 48 ve 72 aylık sağkalım oranları %97, 90.2 ve 81.9 idi (Şekil 1). Ortalama OS 76.6 ± 1.9 idi. Hasta alt grupları arasından OS farkı anlamlı değildi ve hiçbir alt grupta henüz median OS ulaşamadı (Şekil 2). Toplam sağ kalım ortalamaları luminal A, Luminal B Her2-, Luminal B her2+, Her2+ ve üçlü negative grup için sırasıyla 77.7, 71.1, 75.5, 69.7 ve 68.6 aydı. ER pozitif ve negatif, her2 pozitif ve negatif hastalarda da toplam sağkalımda anlamlı bir fark yoktu.

Şekil 1. Tüm hasta grubunda toplam sağkalım (OS).

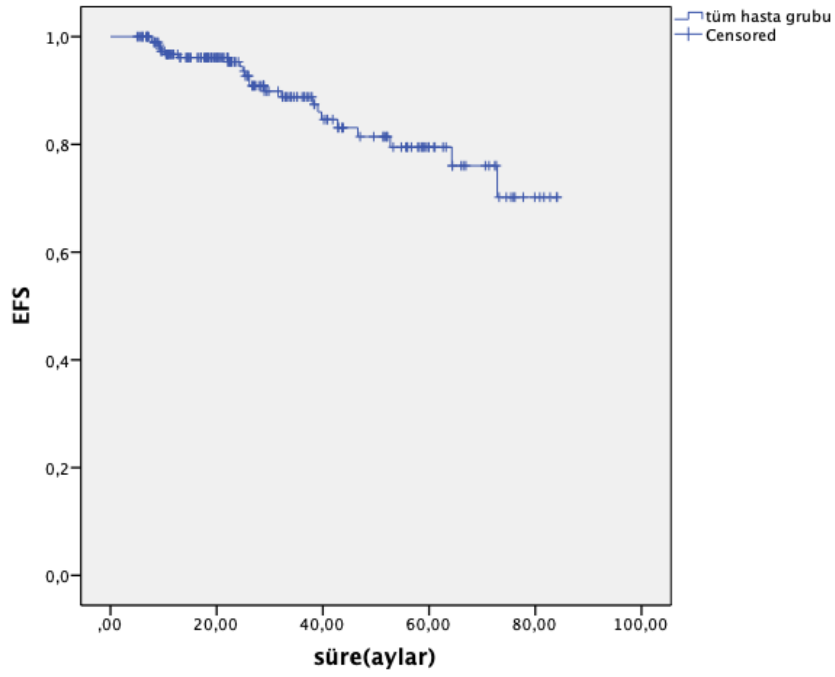


Şekil 2. Hastaların patolojik alt gruplarına göre toplam sağkalımı.

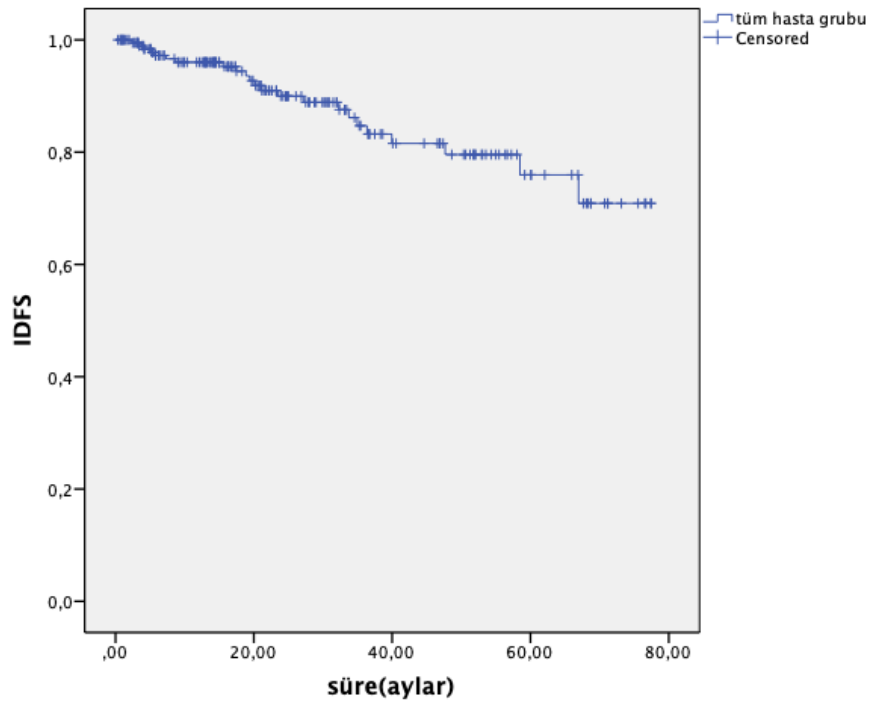


Tüm hasta grubunda median olaysız sağkalıma (EFS) ulaşılamadı, sırasıyla 24, 48 ve 96 aylık EFS oranları %97.8, 96.1 ve 92.7 idi (Şekil 3). Tüm hasta grubunda ortalama EFS 71.9 ± 2.3 aydı. Median invaziv hastalıksız sağkalıma da (IDFS) ulaşılamadı, sırasıyla 24, 48 ve 72 aylık IDFS oranları 91, 79.6 ve 70.9 idi (Şekil 4). Tüm hasta grubunda ortalama IDFS 65.6 ± 2.2 aydı. Hastaların patolojik alt grupları arasında anlamlı median EFS ve IDFS farkı yoktu (Şekil 5 ve 6).

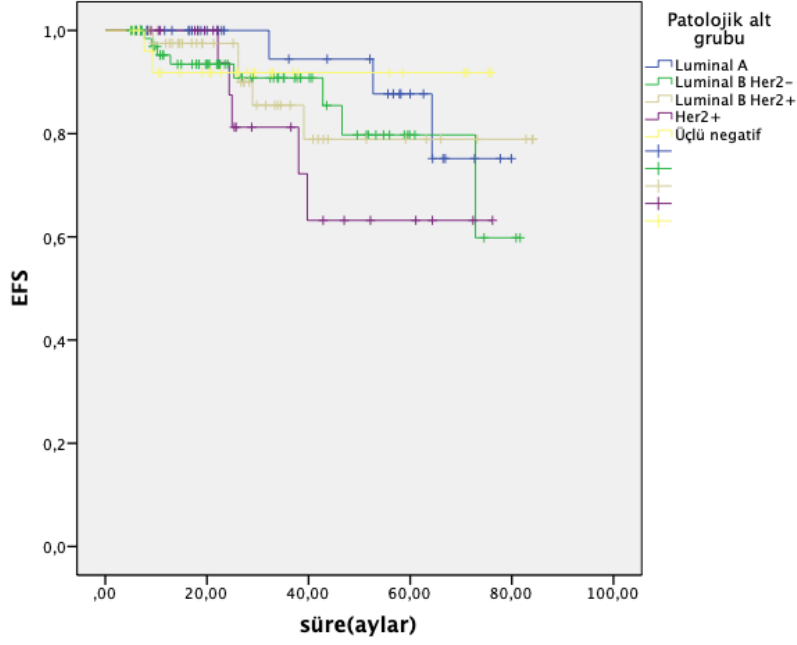
Şekil 3. Tüm hasta grubunda EFS



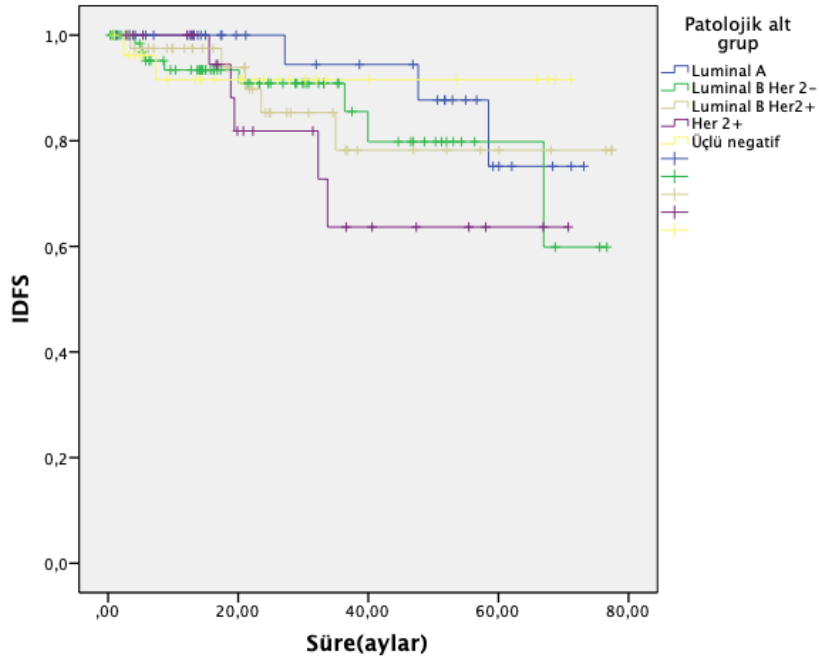
Şekil 4 . Tüm hasta grubunda IDFS



Şekil 5. Patolojik alt gruplara göre EFS.



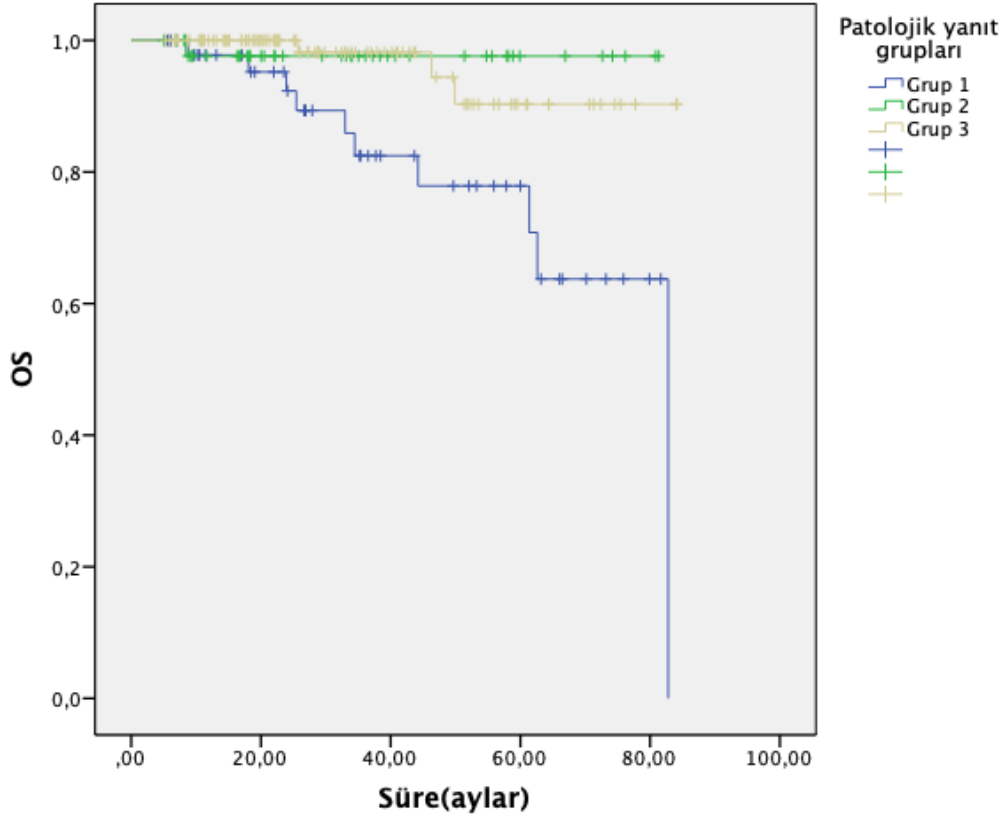
Şekil 6. Patolojik alt gruplara göre IDFS



Hastaların memede patolojik yanıt oranlarına göre sağkalım analizleri:

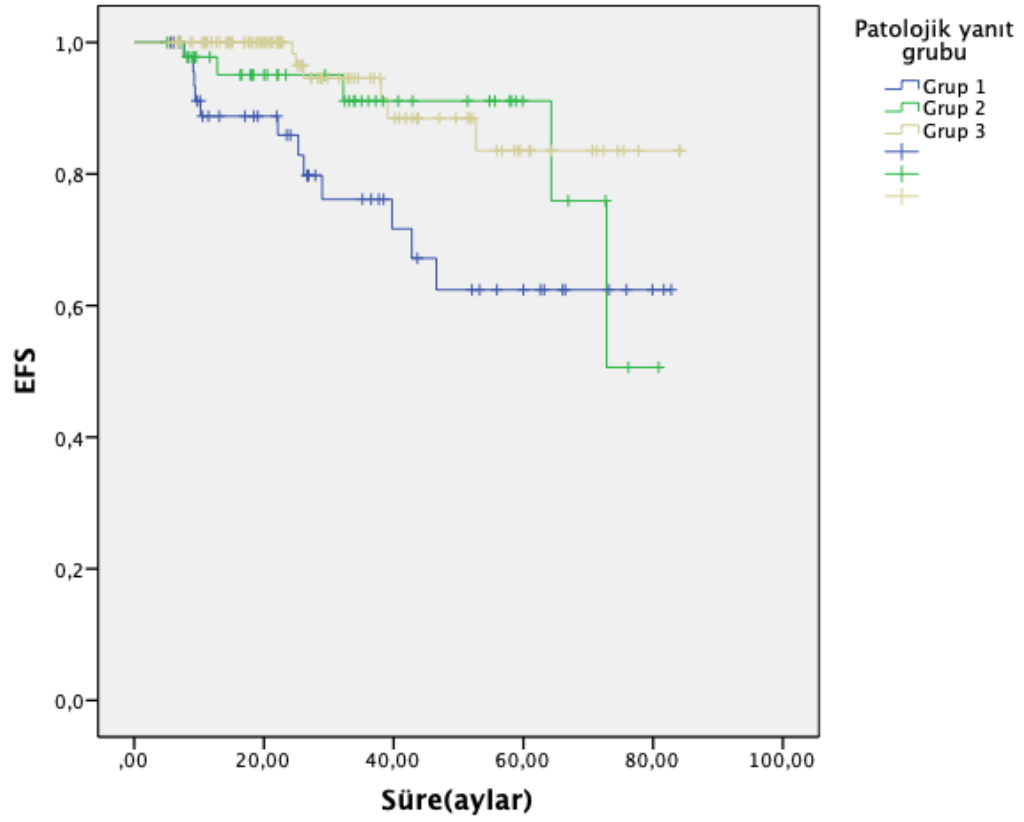
Memede tümör regresyon derecelerine göre hastalar üç gruba ayrılarak sağkalım analizleri yapıldı. Grup 1: Patolojik yanıt az ya da yok (MP regresyon skor 1-2), Grup 2: Patolojik yanıt orta (MP regresyon skor 3), Grup 3: patolojik yanıt tam ya da tama yakın (MP regresyon skor 4-5). Median toplam sağkalıma ulaşılamadı, ortalama $\pm$ SE sırasıyla, Grup 1'de 68 ± 4.4 , grup 2'de 79.6 ± 1.7 ve Grup 3'de olanlarda 80.2 ± 2.2 aydı. Üç grup arasında median OS farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (log rank $p=0.03$) (Şekil 7).

Şekil 7. Patolojik yanıt gruplarına göre OS.



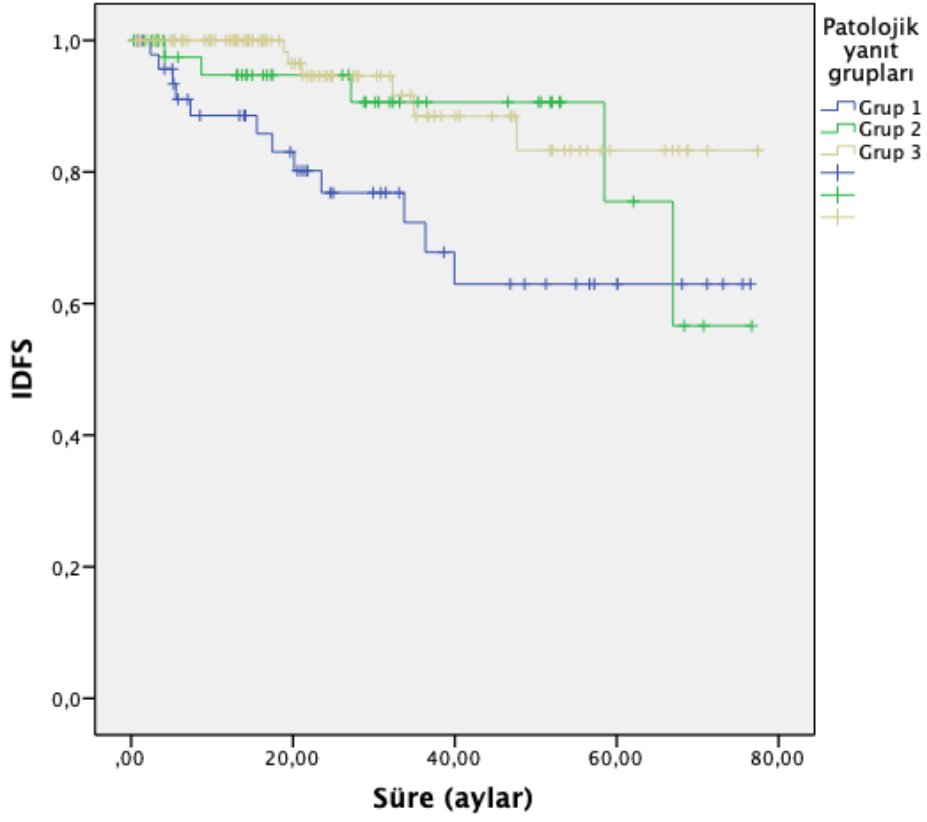
Median olaysız sağkalım (EFS) sürelerine hiç bir patolojik yanıt grubunda ulaşılamadı, ortalama EFS sırasıyla grup 1'de 61.9 ± 4.9 , grup 2'de 70.9 ± 3.7 ve grup 3'de 76.6 ± 2.9 aydı. Üç grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu (log rank $p=0.015$) (Şekil 8).

Şekil 8. Patolojik yanıt gruplarına göre EFS.



Median invaziv hastalıksız sağkalım (IDFS) sürelerine hiç bir patolojik yanıt grubunda ulaşılamadı. Ortalama IDFS süreleri sırasıyla Grup1, 2 ve 3 'de; 56.1 ± 4.9 , 66.3 ± 4 , 70.1 ± 2.8 Aydı. Üç grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu (log rank $p=0.015$) (Şekil 9).

Şekil 9. Patolojik yanıt grubuna göre IDFS.

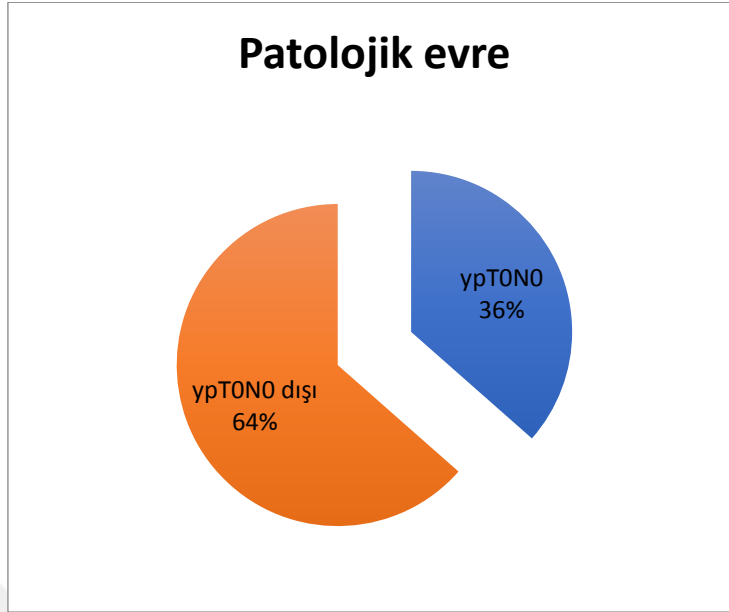


Patolojik evreye göre sonuçlar:

Patolojik evreye göre hasta özellikleri:

Hastalar patolojik olarak grup 1: ypT0N0 (meme ve lenf nodunda invaziv tumor olmaması, meme ve lenf nodunda patolojik tam yanıt) ve grup 2: ypT1-4N1-3 (meme ve/veya lenf nodunda invaziv tumor olması, patolojik tam yanıtı ulaşamayan hastalar) olarak iki gruba ayrıldı (Resim3).

Resim 3 Hastaların patolojik evre grupları.



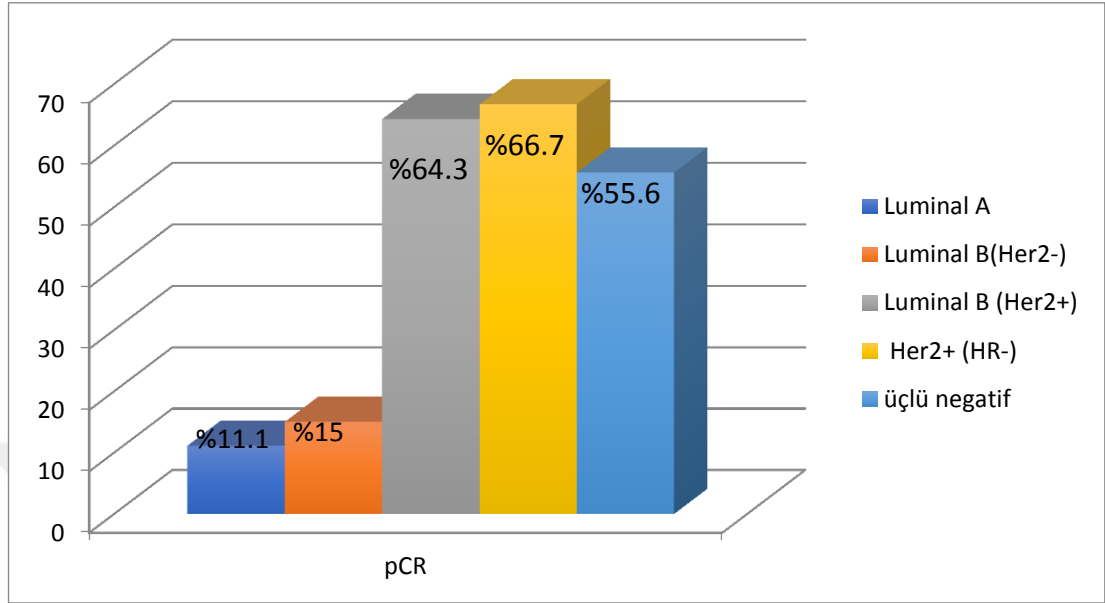
Neoadjuvan sistemik tedavi sonrası ypT0N0 olan (n=73) hastaların yaş, CEA, Ca15-3, NLR değerleri grup 2 ile benzer bulundu. ypT0N0 olan hastaların %82'si klinik T1-2 tümöre sahipti ancak patolojik evre grupları arasındaki klinik T evre farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.07$). Patolojik ypT0N0 hastalarda klinik olarak N0-1 olma oranı %80.8 iken diğer grupta bu oran %70.9 idi, ancak bu fark anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.12$). ypT0N0 olan hasta grubunda ER, PR negatiflik oranı ve her2 pozitiflik oranı anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Tedavi sonrası ypT0N0 olan hasta grubunda tümör grade ve LVI benzer oranlarda bulundu ancak PNI ypT0N0 olan grupta daha sıkı ($p=0.009$). Evre ypT0N0 hastaların %68.5'inde Ki67 proliferasyon indeksi %25'in üzerindeydi ($p=0.009$). Luminal A olan hastaların yalnız %11.1'i ypT0N0 evresine ulaşmıştı. Benzer şekilde Luminal B Her2- olan hastaların ancak %15'inde neoadjuvan tedavi sonrası ypT0N0 evresine ulaşabildikleri saptandı. Ancak Luminal B Her2+ olan hastaların %64.3'ü, her2 pozitif HR- hastaların %66.7'si, üçlü negatif hastaların ise %55.6'sında patolojik evrenin ypT0N0 olduğu görüldü (Resim 4). ypT0N0 olan hasta grubunda neoadjuvan antrasiklin, taksan ve platin kullanım oranları ypT1-4N1-3 olan hastalarla benzerdi. Ancak neoadjuvan Her2 blokajı ypT0N0 olan hastalarda daha fazlaydı. Sonuçlar tabloda özetlenmiştir.

Tablo 12. Patolojik evreye göre hastaların klinik ve patolojik özellikleri.

	Grup1 (n=73)	Grup2 (n=127)	P değeri
ÖZELLİK	n(%)	n(%)	
Yaş (ortalama±SS)	54±10.9	52.1±11.7	0.512
CEA (µg/L)	2.6±3.7	2.4±3	0.811
Ca 15-3 (U/mL)	15.8±12.8	17.9±23.5	0.480
Son durum			
Sağ	71(%97.3)	115(%90.6)	0.073
Exitus	2 (%2.7)	12(%9.4)	
Nüks/metastaz			
Var	2(2.7)	21(16.5)	0.003
yok	71(97.3)	106(83.5)	
Neoadjuvant anti-her2 tedavi			
Yok	28(38.4)	104(81.9)	<0.001
Trastuzumab	13(17.8)	13(10.2)	
Trastuzumab+pertuzumab	32(43.8)	10(7.9)	
Klinik T evresi			
T1-2	61(83.6)	92(72.4)	0.074
T3-4	12(16.4)	35(27.6)	
Klinik N evresi			
N0-1	59(80.8)	90(70.9)	0.120
N2-3	14(19.2)	37(29.1)	
Klinik evre grup			
Evre IIA-IIIB	49(67.1)	69(54.3)	0.077
Evre IIIA-IIIC	24(32.9)	58(45.7)	
Tümör grade			
Grade I -II	52 (71.2)	102(80.3)	0.142
Grade III	21 (28.8)	25(19.7)	

Lenfovaküler invazyon			
var	45 (61.6)	71 (55.9)	0.429
yok	28 (38.4)	56 (44.1)	
Perinöral invazyon			
var	2(2.7)	18(14.2)	0.009
yok	71 (97.3)	109 (85.8)	
Ki67 indeksi			
Ki67≤%25	23 (31.5)	64(50.4)	0.009
Ki67>%25	50 (68.5)	63(49.6)	
ER pozitif	39 (53.4)	106(83.5)	<0.001
ER negatif	34 (46.6)	21(16.5)	
PR pozitif	29 (39.7)	89 (70.1)	<0.001
PR negatif	44 (60.3)	38 (29.9)	
Her2 pozitif	45 (61.6)	25 (19.7)	<0.001
Her2 negatif	28 (38.4)	102 (80.3)	
Patolojik grup			
Luminal A	4(5.5)	32(25.2)	<0.001
Luminal B (Her2-)	11 (15.1)	60 (47.2)	
Luminal B (Her2+)	27 (37)	15(11.8)	
Her2 pozitif	16(21.9)	8 (6.3)	
Üçlü negatif	15 (20.5)	12 (9.4)	

Resim 4 Patolojik alt gruplara göre pCR oranları.



Patolojik tam yanıt (pCR) için prediktif faktörler

Hastaların pCR'ye ulaşma durumunda etkili olabilecek klinik ve patolojik değişkenler logistic regresyon analizi ile incelendi. Sonuç olarak ki67 indeksinin 25'in üzerinde olması, üçlü negatif alt grup, perinöral invazyon olmaması ve dual her2 blokajı yapılması pCR olma olasılığını belirleyen bağımsız prediktif faktörlerdi (Tablo13).

Tablo 13. Patolojik tam yanıtı belirleyen bağımsız prediktif faktörler.

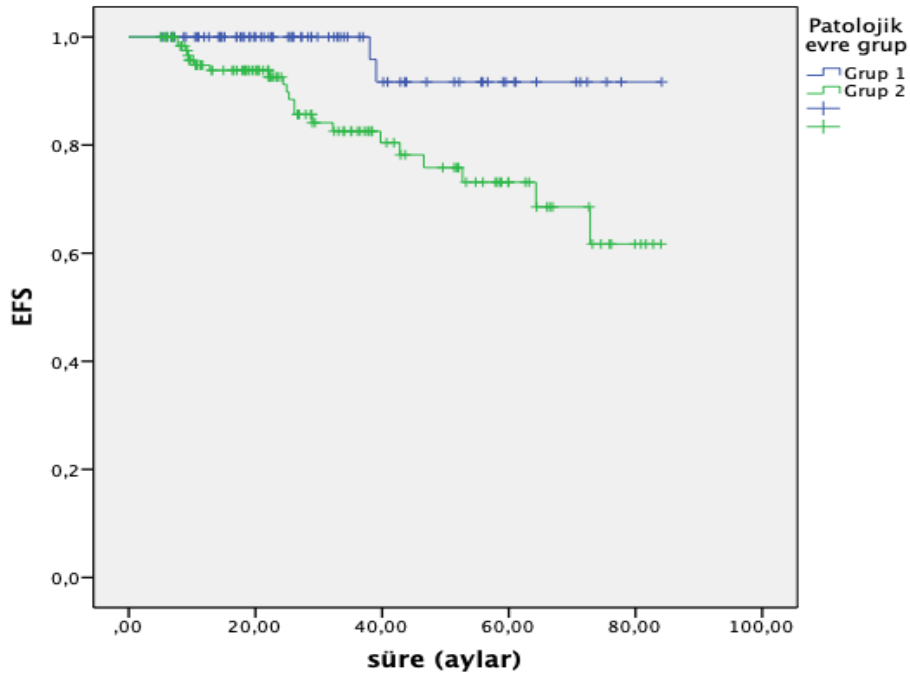
Risk faktörü	RR(%95GA)	P değeri
Yaş≥52 vs <52	1.4(0.6-2.9)	0.34
Klinik evre II vs III	1.8(0.8-4)	0.12
LVİ yokluğu	0.98(0.4-2.1)	0.99
PNİ yokluğu	8.2(1.3-50.3)	0.023
Üçlü negatif vs Luminal	4.8(1.8-13.4)	0.002
Grade 3 vs Grade 1-2	1.8(0.7-4.4)	0.21
Ki67>25 vs ≤25	2.2(1.1-2.1)	0.049
Neoadj dual her2 blokajı vs yok	15.8(1.4-178)	0.025

RR: odds oranı ile gösterilen tahmini relatif risk ve %95 güven aralığı

Patolojik evreye göre sağkalım analizleri

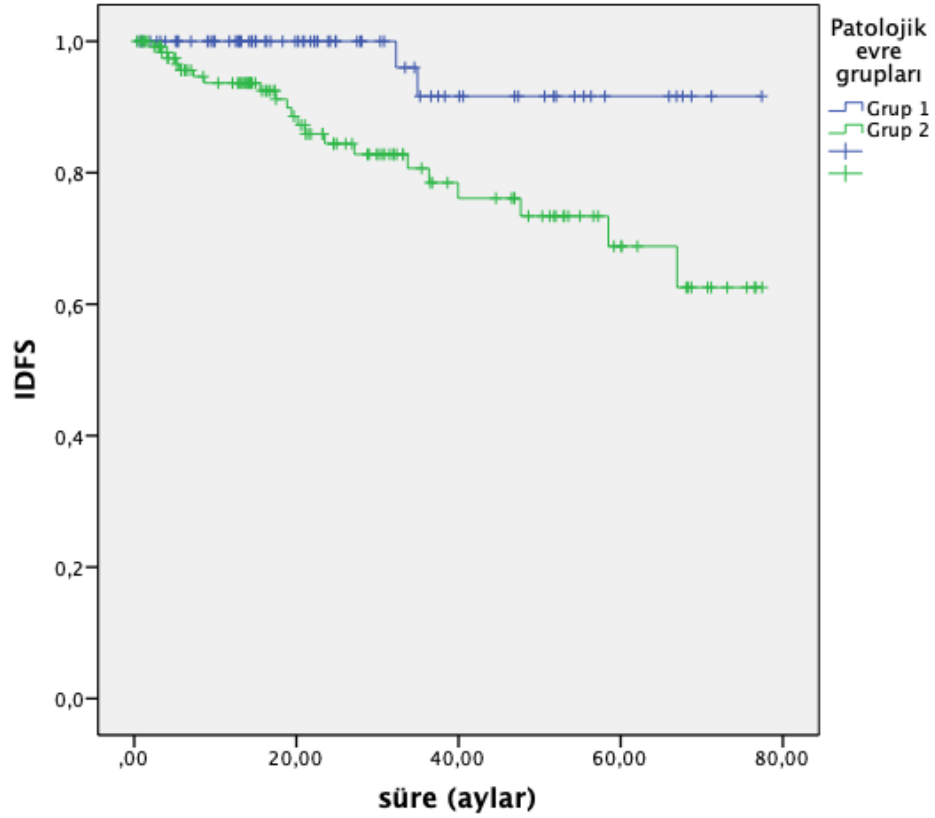
Olaysız sağkalım (EFS): Grup 1 (ypT0N0) ve grup2 (ypT1-4N1-3) arasında anlamlı EFS farkı mevcuttu (log rank p=0.006). Her iki grupta median EFS'ye ulaşamadı ancak 72 aylık EFS grup1 ve 2 için sırasıyla %91.7 ve %84.2 idi. EFS ortalamaları ise grup 1'de 80.3 ± 2.6 ay, grup 2'de 67.7 ± 3.1 idi.

Şekil 10. Patolojik evre gruplarına göre olaysız sağkalım (EFS).



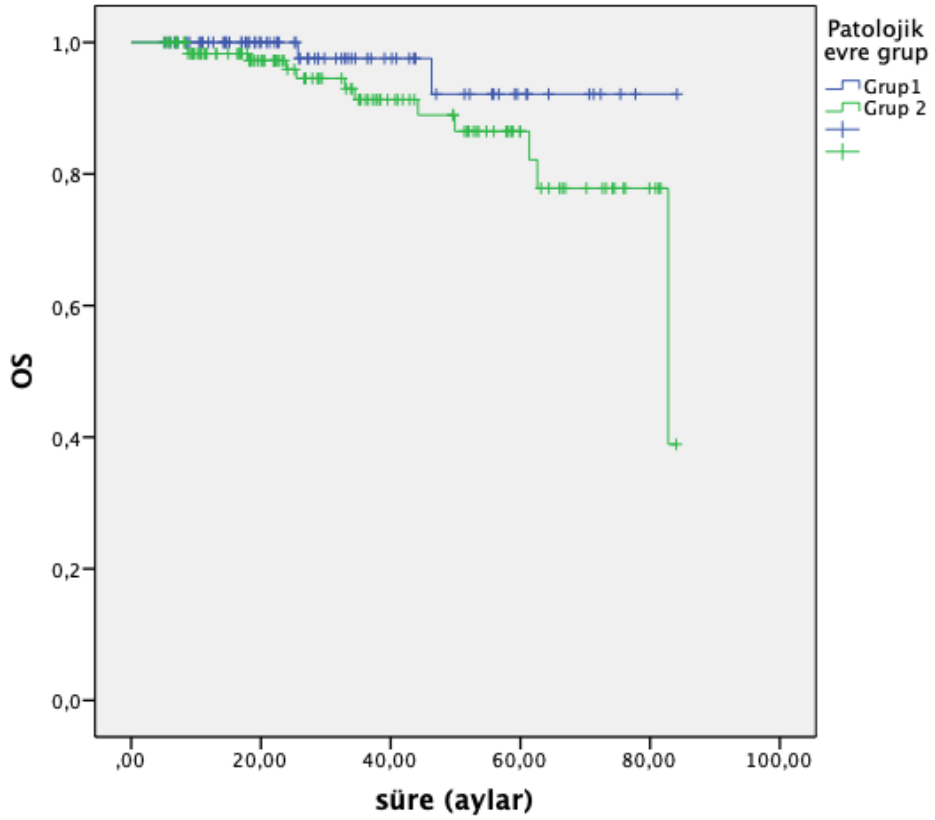
İnvaziv hastalıksız sağkalım (IDFS): Grup 1 (ypT0N0) ve grup2 (ypT1-4N1-3) arasında anlamlı IDFS farkı mevcuttu (log rank p=0.006). Her 2 grupta da median IDFS'e ulaşamadı. 72 aylık IDFS oranları grup1 ve 2 için sırasıyla %91.6 ve %84.4 idi. IDFS ortalamaları ise grup 1'de 73.7 ± 2.5 ay, grup 2'de 61.6 ± 3 ay idi.

Şekil 11. Patolojik evre gruplarına göre invaziv hastalıksız sağkalım (IDFS).



Toplam sağkalım (OS): her 2 grupta da median OS'ye ulaşılamadı ve toplam sağkalım farkı henüz istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştı (log rank $p=0.128$). 72 aylık sağkalımlar grup 1 ve 2 için sırasıyla %92 ve 91.3 idi. OS ortalamaları ise grup 1'de 80.7 ± 2.4 ay, grup 2'de 74.6 ± 1.9 ay idi.

Şekil 12. Patolojik evre gruplarına göre toplam sağkalım (OS).



Patolojik evreye göre sağkalımı etkileyen faktörler

Çok değişkenli analizlerde sağkalımı etkileyebilecek olası faktörler kullanılarak sağ kalımı öngörmedeki bağımsız faktörler geriye doğru (backward) seçim yöntemi ile cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Olaysız sağkalım (EFS) üzerindeki anlamlı prediktif faktörler grade 3, ki67 25'in üzerinde olmak, patolojik tam yanıtı ulaşılabilmesi olarak saptandı (Tablo14). Aynı faktörler IDFS

üzerinde de benzer prediktif etkiye sahipti. Toplam sağkalım (OS) üzerinde anlamlı prediktif faktörler ki67 25'in üzerinde olması ve patolojik tam yanıtı ulaşılabilmesi olarak saptandı (Tablo15).

Tablo 14. Nüks/progresyon riskini gösteren bağımsız prediktif faktörler.

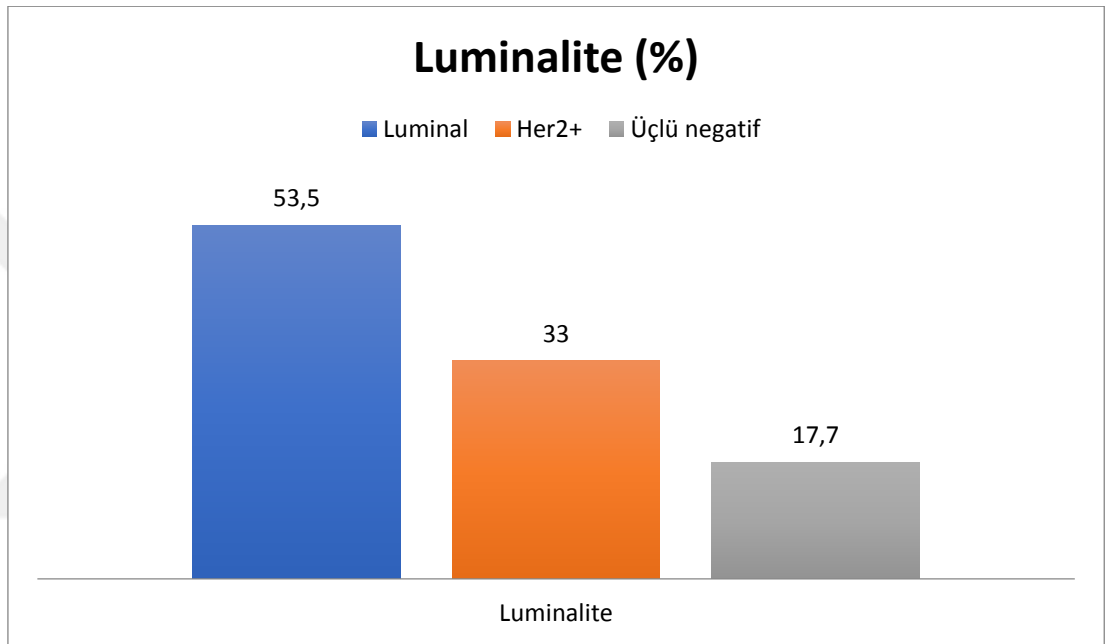
Risk faktörü	RR(%95GA)	P değeri
Yaş≥52	3.2(1.2-8.4)	0.96
Klinik evre III	2(0.8-5)	0.14
LVI varlığı	1.5(0.6-3.5)	0.41
PNİ varlığı	0.5(0.1-1.7)	0.27
ER+	0.8(0.2-3.8)	0.85
Her2+	0.8(0.16-4.2)	0.81
Grade 3	2.8(1.1-7.1)	0.029
Ki67>25	3.2(1.2-8.4)	0.021
Patolojik evre grup 2 (ypT0N0 dışı)	10.2(2.3-49.4)	0.002

Tablo 15. Ölüm riskini etkileyen bağımsız prediktif faktörler.

Risk faktörü	RR(%95GA)	P değeri
Yaş≥52	2.3(0.7-7.8)	0.19
Klinik evre III	2(0.6-6.8)	0.27
LVI varlığı	0.6(0.2-2.2)	0.48
PNİ varlığı	0.5(0.1-2)	0.28
Her2+	0.9(0.2-5.6)	0.81
Grade 3	1.8(0.6-6)	0.32
Ki67>25	20.4(2.5-166.2)	0.005
Patolojik evre grup 2 (ypT0N0 dışı)	4.8(0.9-24.6)	0.057

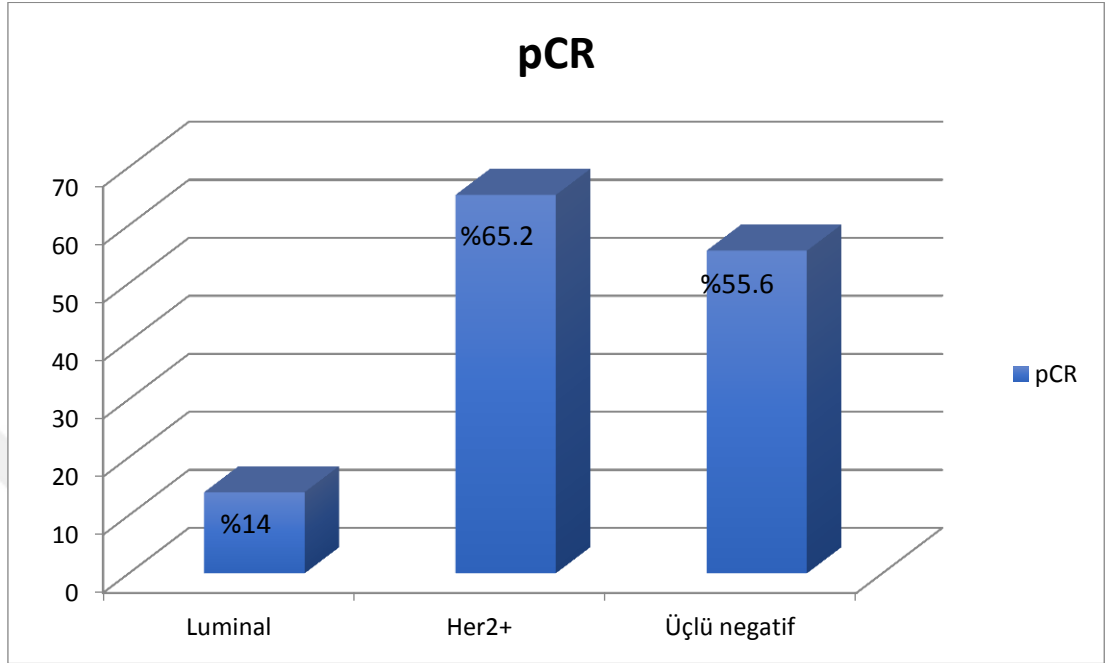
Luminaliteye göre sağkalım ve regresyon analizleri: Hastalar HR ve Her 2 durumlarına göre 3 gruba ayrılarak EFS ve OS üzerindeki prediktif faktörler incelendi. Buna göre: Luminal (HR+, Her2-, herhangi ki67 durumu):107(%53.5), Her2+ (Herhangi HR durumu, herhangi ki 67 ancak Her2+): 66(%33) , üçlü negatif (HR-, Her2-): 27(%17.7) hasta mevcuttu (Resim 5).

Resim 5 Hastaların luminalite grupları



Hastaların Luminalite durumlarına göre özellikleri incelendiğinde; yaş, klinik TNM evresi, Ca 15-3 yüksekliği, LVI, PNI, neoadjuvan antrasiklin ve taksan kullanım oranları her 3 grupta benzerdi. Ancak ki67 25'in üzerinde olma oranları sırasıyla; %47.7, 60.6 ve 81.5 idi ($p=0.005$). Yüksek greyd (grad 3) oranı en fazla üçlü negatif grupta idi (%44.4). Luminal hastaların %83.2, Her2+ grubun %75.8'i grade 2 tümöre sahipti. Patolojik tam yanıt (pCR:ypT0N0) ulaşma oranları arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.001$). Luminal grup en düşük patolojik CR oranına sahipken (107 hastanın 15'i(%14)), Her2+ 66 hastanın 43'ünde (%65.2) ve üçlü negatif 27 hastanın 15'inde (%55.6) pCR'a ulaşıldı ($p<0.001$) (Resim 2).

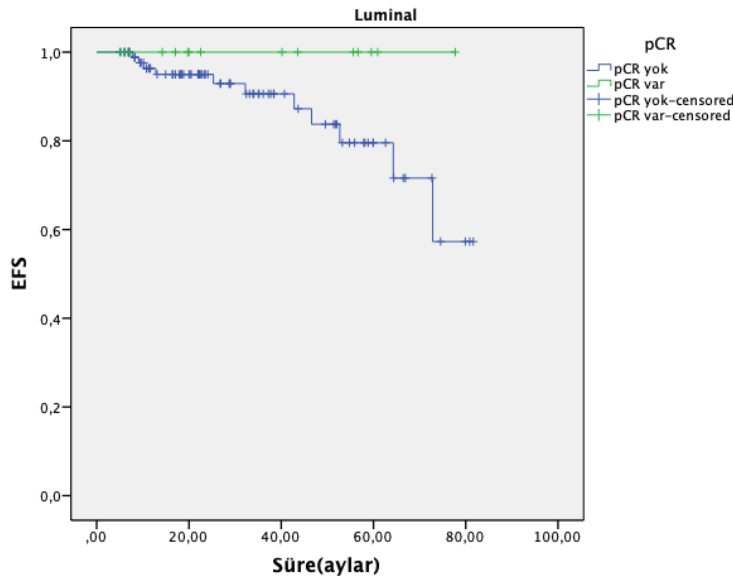
Resim 6 Luminaliteye göre pCR oranları.



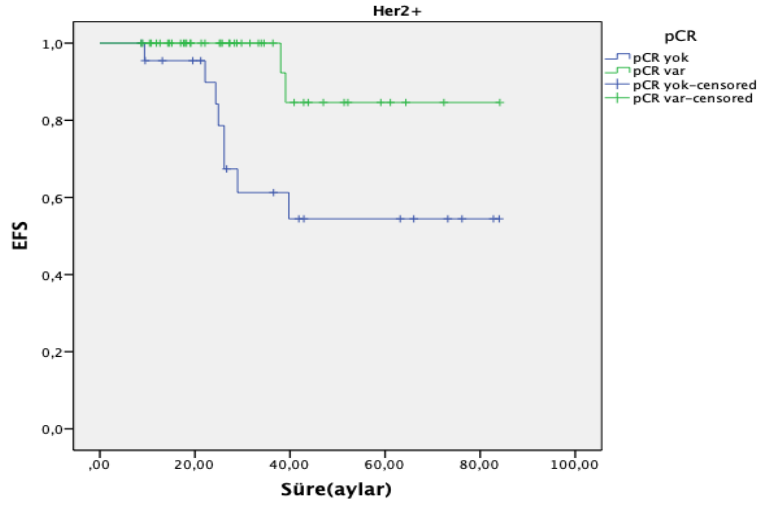
Her 3 grup arasında EFS ve OS arasında anlamlı bir fark saptanmadı (log rank p değerleri sırasıyla: 0.62 ve 0.55). Her bir luminalite grubunda pCR'ye ulaşan ve ulaşmayan hastalar arasında EFS ve OS analizleri yapıldı. OS açısından pCR olan ve olmayan hastalar arasında her 3 grupta da anlamlı bir farklılık yoktu. Ancak EFS açısından pCR olan ve olmayan hastalar arasında Her2 pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.008$). Her2+ ve pCR olan hastalarda 24 aylık takipte olay görülmezken 36 aylık EFS %84.6 idi. Her2+ olup pCR ulaşamayan hastalarda ise 24 aylık EFS oranı %54.4 idi. Luminal ve üçlü negatif hastalıkta da pCR'ye ulaşan hastalarda daha uzun EFS elde edilmişse de bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu (p değerleri sırasıyla 0.167 ve 0.093). Hastaların pCR'ye göre EFS grafikleri aşağıda verilmiştir. Her2+ grupta anti-Her2 tedavi olarak dual blokaj sadece trastuzumaba göre daha EFS açısından daha üstün görünmekle birlikte (24 aylık EFS oranı dual blokaj ile %97.3, sadece trastuzumab ile %62.2) aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (log rank $p=0.168$).

Hastalar luminalite durumlarına göre EFS ve OS belirleyen prediktif faktörler açısından Cox regresyon analizleri kullanılarak araştırıldı. Luminal grupta PR + olma durumu (RR(%95GA): 5.4(1-28.2), $p=0.04$) ve ki67 25'in üzerinde olması (RR(%95GA): 5.8(1.2-28), $p=0.0428$) nüks/progresyon riskini arttıran bağımsız prediktörlerdi. Patolojik tam yanıt luminal hastalıkta EFS için anlamlı bir prediktör değildi. Her+ grupta ise EFS üzerinde bağımsız prediktif faktörler: pCR'a ulaşamamak ((RR(%95GA): 199.7(6.66072.3), $p=0.002$), grade 3 tümöre sahip olmak (RR(%95GA): 41.2(1.7-977.2), $p=0.021$) ve klinik evre III olması ((RR(%95GA): 29.6(1.6-.543.7), $p=0.02$) idi. Üçlü negatif grupta yeterli olay görülmediği için analiz yapılamadı. Her üç alt grupta toplam sağkalım için anlamlı bir prediktör bulunamadı. Bu durum takip süresi içinde yeterli olay olmamasına bağlıydı.

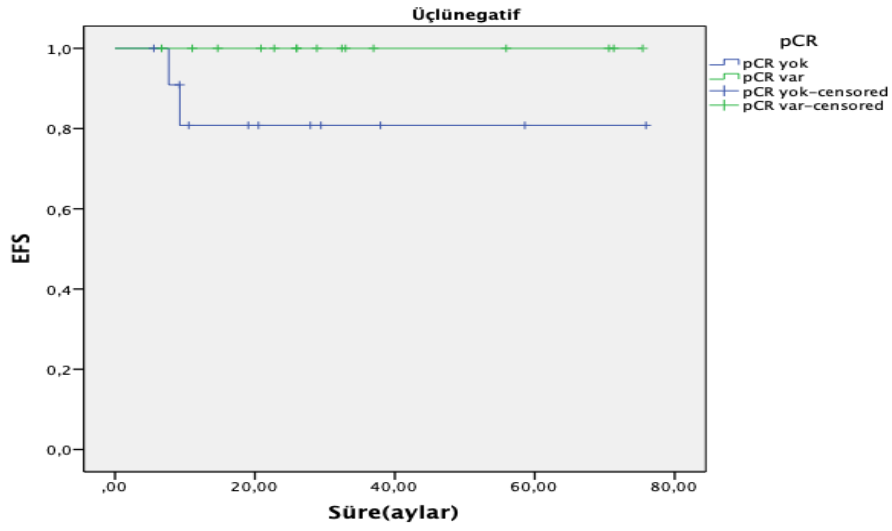
Şekil 13. Luminal hastalarda pCR'a göre EFS grafiği.



Şekil 14. Her2 pozitif hastalarda pCR'a göre EFS grafiği



Şekil 15. Üçlü negatif hastalarda pCR'a göre EFS grafiği.



5.TARTIŞMA

Meme kanserinde neoadjuvan sistemik tedavi geçmişte lokal ileri evrede tercih edilen bir yaklaşım iken günümüzde tümöre bağlı bazı özellikler neoadjuvan tedavinin daha erken evrelerde uygulanmasına neden olmuştur. Her2+ hastalıkta anti-Her2 ajanların kemoterapiye eklenmesi ile artan patolojik tam yanıt oranları ve üçlü negatif hastalığın neoadjuvan kemoterapiye luminal gruba göre çok daha duyarlı olması, her2 pozitif ve üçlü negatif hastalarda neoadjuvan kemoterapi (her2 pozitif hastalıkta anti-her2 tedaviler) nod negatif ve tümörü 2 cm'den büyük hastalarda tercih edilen tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. Hatta yakın gelecekte özellikle üçlü negatif hastalarda immün kontrol nokta inhibitörleri de neoadjuvan dönemde kullanılmaya başlanılacak gibi görünmektedir.

Meme kanseri çok heterojen bir hastalık olup hastaların tedaviye yanıtlarını HR derecesi, Her2 durumu, ki 67 indeksi, tümör gradı gibi pek çok patolojik etkenler etkilemektedir. Her ne kadar pCR uzun dönemde çok iyi prognozu predikte etse de pCR oranları bazı hasta gruplarında %15-20'yi geçmemektedir. St Gallen'de meme kanserinin intrinsek alt tipleri tanımlanmıştır: Luminal A, Luminal B (Her2-), Her-2 zengin ve üçlü negatif(123). Bu alt tipler arasında Luminal A en iyi prognoza sahiptir. Üçlü negatif alt grubun prognozu kötü olsa da kemoterapi duyarlılığı yüksektir. Meme kanserinde neoadjuvan tedaviye patolojik yanıt ile tümör moleküler alt grubu arasındaki ilişki iyi bilinmektedir ve bununla ilgili pek çok araştırma da mevcuttur. Neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt oranı üçlü negatif meme kanseri ve her2+ HR- meme kanserlerinde luminal kanserlere göre daha yüksektir. ER ve/veya PR reseptör pozitifliği, Her-2 negatifliği ve %20'nin altında ki-67 proliferasyon indeksi olan tümörler luminal A tümörlerdir ve tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %50'sini oluşturur. Luminal B kategorisinde ise ER ve/veya PR pozitifliği mevcuttur, her-2 ekspresyon durumu değişkendir ve ki-67 proliferasyon indeksi %20'nin üzerindedir. Üçlü negatif meme kanseri (bazal-like) ise ER, PR ve her2'nin üçlü yokluğu ile karakterizedir(60). Toplam 13939 hastanın incelendiği meta-analizde toplam 13.939 kadından 322'si (%2) luminal A, 5941'i (%43) luminal B, 2274'ü (%16) Her2 ve 5402'si (%39) üçlü negatif idi. Genel olarak, tüm hastaların %19'u pCR'ye ulaştı, en düşük pCR luminal A'da (%0,3) ve en yüksek Her2+ grupta sağlanmıştır (%38,7)(124). NAK'tan sonra patolojik tam yanıt (pCR), tümör hem

meme hem de lenf nodlarından eradike edildiğinde (patolojik evre ypT0 ypN0 veya ypTis ypN0'a karşılık gelir) olaysız sağkalımı (EFS) ve genel sağkalımı iyileştiren bir prognostik faktör olarak doğrulanmıştır. Bu ifade özellikle üçlü negatif tümörler ve HER2-pozitif, hormon-reseptör-negatif (HER2+ HR-) meme kanserleri için geçerlidir. Bu nedenle pCR'ye ulaşmak, NAK'ın ana hedeflerinden biridir ama hastaların az bir kısmında başarılıdır, üçlü negatif meme kanserlerinin %30-50'si, Her2 pozitif kanserlerin %50-80'i, yüksek gradeli luminal kanserlerin %5-20'si pCR'a ulaşabilmektedir.(125–127). Çalışmamızda 36 luminal A hastanın 4'ünde (%11.1) patolojik tam yanıt görülmüştür. Luminal B-Her-2 negatif 71 hastanın 11'inde (%15.5) patolojik tam yanıt görülmüştür. Luminal B-her-2 pozitif 42 hastanın 27'sinde (%64.3), 24 Her-2 pozitif/hormon negatif 16'sında (%66.7), 27 üçlü negatif meme kanserinin 15'inde (%55.6) patolojik tam yanıt elde edilmiştir.

Patolojik alt gruplara göre neoadjuvan tedavi sonuçları:

Çalışmamızda neoadjuvan sistemik tedavi alan toplam 200 hastayı inceledik. Hasta gubunun çoğunluğunu Luminal B (Her2-) hastalar oluştuyordu(%35.5). Bunu Luminal B (Her2+) %21, üçlü negatif %13.5 ve Her2+ HR- %12 hasta izliyordu. Luminal A hasta oranı yalnız %18 idi, çalışmaya alınan Luminal A hastaların %44'ü evre III idi. Her2+ ve üçlü negatif hastalıkta %62 ve 66'sı evre II idi. Genel yaklaşım olarak HR+ ve her2- hastalarda klinik olarak ileri evrede, greydi yüksek ya da ki67 indeksi yüksek ise neoadjuvan sistemik tedavi yapıldığı görüldü. Literatür ile benzer şekilde T2N0 evresinden itibaren her2+ veya üçlü negatif hastalara neoadjuvan tedavi verildi. Literatürde luminal hastalarla ilgili daha düşük pCR oranları bildirilmiştir. Zhau ve ark. pCR oranlarının Luminal A hastalarda %0, Luminal B (Her2-) %20, Luminal B (Her2+) hastalarda %14.3, Her2 zengin tipte %25 ve üçlü negatif grupta %25 olarak bildirmişlerdir(77). Araştırmacılar her2+ hastalıktaki bu düşük pCR oranını ekonomik nedenlerle hastaların trastuzumab alamamaları olarak açıklamışlardır. Bir başka uzak doğu çalışmasından hastalar Luminal, her2+ ve üçlü negatif olarak 3 alt gruba ayrılmış neoadjuvan tedavi ile 423 hastanın 101'inde pCR elde etmişlerdir (oran %23.9), ancak bu çalışmada hastalar yine her2 blokajı almamışlardır(128). Cortazar'ın meta-analizinde de en iyi pCR oranları Her2+ ve üçlü negatif hastalarda gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda tüm

hasta grubunda 73 (%36.5) hastada pCR elde edilmiş ve neoadjuvan güçlü tedavi rejimleri sayesinde Her2+ grupta %60-65 üçlü negatif grupta ise %55 pCR oranlarına ulaşılmıştır. Luminal B (Her2+), HR-Her2+ ve üçlü negatif hastalardaki yüksek pCR oranları tüm çalışma popülasyonumuzun önemli bir bölümü (%82) bu hastalardan oluştuğu için genel pCR oranımızı artırmıştır. Çalışmamızda Luminal A (n=36) hastaların yalnız 4 (%11.1)'ünde pCR elde edildi. Luminal B(Her2-) grupta da pCR oranı benzer şekilde %15.5 (71 hastanın 11'i) idi. Ancak Her2+ luminal B hastalarda pCR oranı %64.3, HR-Her2+ hastalarda %66.7, üçlü negatif hastalarda ise %55 idi. Bu sonuç aslında güncel literatür ile uyumludur. Tryphaena çalışmasında, Her2 pozitif hastalıkta neoadjuvan kemoterapiye trastuzumab eklenmesi ile HR+Her2+ grupta %30.9 , HR-Her2+ grupta %50.3 pCR'a ulaşılırken(79) dual blokaj ile (neoadjuvan pertuzumab+trastuzumab) bu oranlar sırasıyla %46.2'ye ve %79.9'a yükselmiştir(129). Bizim çalışmamızda neoadjuvan kemoterapiye dual her2 blokajı eklenen 42 hasta mevcuttu. 42 hastanın 36'sında (%85.7) patolojik olarak tam veya tama yakın yanıt görülmüşken 3 hastada patolojik yanıt yok ya da minördü. Neoadjuvan kemoterapiye sadece trastuzumab eklenen 26 hastanın 17'sinde (%65.4) patolojik tam ve tama yakın yanıt görülmüşken 7 hastada patolojik yanıt yok ya da minördü.

Üçlü negatif meme kanserinde prognozun çok kötü olması ve bir kez metastaz geliştiğinde hastaların çoğunun 1 yıl içinde kaybedilmesi, onkologları daha erken evrelerde daha etkin sistemik tedavi arayışlarına itmiştir. Üçlü negatif ve bazal-like özellikler artan tümör infiltrate lenfosit oranları ile ilişkilidir. Bu nedenle kemoterapiye eklenen immün kontrol nokta inhibitörleri ile pCR oranlarını artırmaya yönelik çalışmalar üçlü negatif meme kanserinde giderek artmaktadır(130). Neoadjuvan antrasiklin-taksan içeren kemoterapiye atezolizumab'ın eklendiği ImPassion 031 çalışmasında pCR oranı %41'den %58'e yükselmiştir(131). Kemoterapiye pembrolizumabın eklendiği Keynote 522 çalışmasında pCR oranında %13.8'lik bir iyileşme gözlenmiştir(131). Bizim çalışmamızda historik kontrollere göre daha iyi bir pCR oranı (%55) bulundu, bu oran neoadjuvan kemo-immünoterapi çalışmalarındaki pCR oranlarına benzerlik göstermektedir, ülkemizde henüz üçlü negatif meme kanserinde immünoterapi neoadjuvan aşamada kullanılamamaktadır.

Neoadjuvan tedavinin klinik yararı:

Yaklaşık 13.000 hastanın verisinin değerlendirildiği CTNeoBC analizine göre pCR sağlanan hastalarda ölüm riskinde azalma gözlenmiştir(79). Patolojik tam yanıt ulaşmak tüm hastalarda nüks riskini %52, ölüm riskini %64 oranında azaltmaktadır. Cortazar'ın meta-analizinde pCR ile EFS (HR 0·49, 95% CI 0·33–0·71) ve OS OS (0·43, 0·23–0·71) arasında pozitif ilişki mevcuttu. Her2+ grupta HR'den bağımsız olarak pCR iyi prognoz göstergesiydi (EFS: HR 0·39, 95% CI 0·31–0·50; OS: 0·34, 0·24–0·47). En iyi prognoz her2+HR- olup trastuzumab alan ve pCR'ye ulaşan hastalardaydı ((EFS: 0·15, 0·09–0·27); (OS: 0·08, 0·03–0·22)).

Çalışmamızda hem miller payne regresyon skoruna göre memede tam ya da tama yakın patolojik yanıt alınan hastalarda, hem de in-situ karsinomdan bağımsız meme ve lenf nodunda pCR (ypT0N0) olan hastalarda, patolojik yanıt olmayanlara göre anlamlı olaysız (EFS) ve invaziv hastalıksız (IDFS) sağkalım ve toplam sağkalım (OS) farkı saptanmıştır. Patolojik tam yanıt (ypT0N0) (n=73(%36.5)) ulaşan hastalarda 72 aylık EFS oranları %91 ve ypT0N0 dışı (n=127(%63.5)) hastalarda %84, OS oranları ise sırasıyla %92.3 ve 91 olarak bulunmuştur. Median EFS ve IDFS, pCR olan grupta anlamlı ölçüde uzundu (EFS ve IDFS için log rank p=0.006). Takip süremizin kısa olması nedeni ile median sağkalıma ulaşamadı ve pCR olan ve olmayan gruplar arasındaki OS farkı henüz istatistiksel anlamlılığa erişmedi (OS için p=0.128). Ancak miller payne regresyon skoruna göre memede tam veya tama yakın yanıt alınan (n=103(%51.5)) hastalarda OS farkı patolojik yanıt olmayan (n=49(%24.5))) ya da minor ve orta derece olan (n=48(%24)) hastalara göre anlamlı derecede uzun bulundu. Neoadjuvan kemoterapi ve her2 blokajının etkinliğinin araştırıldığı NeoSphere çalışmasında neoadjuvan tedavi ile pCR olan ve olmayan grupta sırasıyla 5 yıllık DFS %85 vs %76 olarak bildirilmiştir (HR:0.5) (115). Çalışmamızın sonuçları; hem meta-analizleri hem de randomize kontrollü çalışmalarda her2+ hastalıktaki pCR'nin uzun dönem sağkalım sonuçlarını doğrular niteliktedir. Çalışmamızda; tümör alt tiplerine ayrı ayrı bakıldığında; tüm alt gruplarda pCR'ye ulaşan hastalarda daha uzun EFS saptandı ancak bu fark sadece Her2+ alt grupta istatistiksel anlamlılığa ulaştı. Her2+ ve pCR olan hastalarda 24 aylık takipte olay görülmezken 36 aylık EFS %84.6 idi. Her2+ olup pCR ulaşamayan

hastalarda ise 24 aylık EFS oranı %54.4 idi. Çalışmamızda her2+ hastaların hemen hepsi her2 blokajı almıştı. Bu nedenle; Cortazar meta-analizinde olduğu gibi en olumlu prognostik ilişki bu grupta ortaya konuldu. Luminal ve üçlü negatif hastalıkta da pCR'ye ulaşan hastalarda daha uzun EFS elde edilmişti fakat bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu (p değerleri sırasıyla; 0.167 ve 0.093). Luminal grupta pCR'nin prognostik etkisinin diğer gruplara göre az olması adjuvan endokrin tedavi başarısına ve bu grupta nükslerin geç dönemde gelişmesine bağlandı. Üçlü negatif grupta ise pCR olan ve olmayan grupta eğriler açık olmakla beraber gerek hasta sayısının azlığı gerekse takip süresinin kısalığı nedeni ile istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı sonucuna varıldı. Her2+ grupta anti-Her2 tedavi olarak dual blokaj sadece trastuzumaba göre daha EFS açısından daha üstün görünmekle birlikte (24 aylık EFS oranı dual blokaj ile %97.3, sadece trastuzumab ile %62.2) aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (log rank p=0.168). Bu durum sadece trastuzumab+kemoterapi alan hasta sayısının azlığına ve çoğu hastanın zaten dual blokaj almasına bağlandı.

Çok değişkenli analizlerde hem memede patolojik tam ve yakın yanıt ulaşmak hem de patolojik olarak ypT0N0'a ulaşmak için belirleyici olabilecek klinik ve patolojik değişkenler ele alındı. Klinik evre II hastalık, ki67 25'in üzerinde olması, PR negatifliği, PNI yokluğu neoadjuvan tedaviye patolojik tam ve tama yakın yanıt oluşumunda (Miller payne regresyon skoru 4-5 olması) bağımsız prediktif özellikler idi. Bu faktörlerin içinde özellikle yüksek ki-67 indeksi, patolojik tam ve tama yakın yanıt ulaşma olasılığını 3.2 kat artırıyordu. Hastaların pCR'a ulaşma durumunda etkili olabilecek klinik ve patolojik değişkenler logistik regresyon analizi ile incelendi. Sonuç olarak; ki 67 indeksinin 25'in üzerinde olması, üçlü negatif alt grup, perinöral invazyon olmaması ve dual her2 blokajı yapılması pCR olma olasılığını belirleyen bağımsız prediktif faktörlerdi. Hastaların üçlü negatif olması luminal olmalarına göre 4.8 kat, dual her2 blokajı yapılması yapılmamasına göre 15.8 kat pCR'a ulaşma olasılığını artırıyordu. Çalışmamızda patolojik yanıt grupları arasında neoadjuvan antrasiklin/taksan ve platin alma oranları benzer olduğu için pCR'ye ulaşmadaki prediktif özellikler ve nüks riskini etkileyen diğer faktörler daha net olarak ortaya konuldu. Bu sayede tedavi etkisi minimize edildi. Patolojik tam yanıt ulaşamayan hastalarda (ypT0N0 dışı patolojik evre) nüks/progresyon riski

artmış olup çok değişkenli analizlerde grade 3, yüksek ki67 ve ypT0N0 dışı patolojik evre nüks riskini artıran bağımsız prediktif faktörler idi. Patolojik tam yanıtı ulaşamamak nüks riskini 10 kat artırıyordu. Benzer şekilde pCR'ye ulaşamamak ölüm riskini de 4.8 kat artırıyordu. Cortazar'ın metaanalizinde, hangi alt grupta olursa olsun, neoadjuvan tedaviyle pCR'a ulaşmanın, prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Meme kanseri alt tiplerinin prognostik önemi, eğer neoadjuvan tedavi ile pCR'ye ulaşıldıysa kaybolmaktadır (77). Aslında kötü prognozlu olduğu bilinen üçlü negatif, yüksek gradlı, yüksek proliferasyon hızlı ve HR negatif ya da zayıf pozitif tümörlerde, eğer etkin bir tedavi ile pCR'a ulaşıldıysa bu hastaların luminal hastalar gibi iyi bir prognoza sahip olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda da bu sonuç bir kez daha doğrulanmıştır. Cortazar'ın meta-analizinde de benzer şekilde meta-analize alınan çalışmalarda neoadjuvan antrasiklin ve taksan temelli neoadjuvan KT kullanılmış, pCR oranı özellikle yüksek dereceli, HR negatif, her2 pozitif (trastuzumab alan) ya da üçlü negatif grupta artmıştı(79) Çalışmamızda da pCR olan hastalarda neredeyse 30 aylık takip süremiz boyunca çok az nüks (73 pCR olan hastanın 2'si) ve ölüm (2 hasta) görüldü, üstelik çalışma grubumuzun çoğunlu yüksek proliferasyon hızı olan, hormon reseptör negatif tümörlü hastalardan oluşuyordu.

Her2 pozitif ve üçlü negatif hastalıkta pCR'a ulaşamayan hastaların kötü prognozu nedeni ile bu hastalar için farklı adjuvan tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Her2+ hastalıkta adjuvan 14 aylık TDM1'in trastuzumaba üstünlüğü gösterilmiş ve günümüzde rezidü tümör varlığında adjuvan TDM1 tedavisi Her2+ hastalıkta standart hale gelmiştir. Ülkemizde geri ödeme sorunu nedeni ile çalışmamızda adjuvan TDM1 alan hasta sayısı azdır. Ancak üçlü negatif olup pCR'a ulaşamayan hastalar adjuvan 6 ay kapesitabin almışlardır.

pCR etkileyen patolojik özellikler:

Hücre döngüsünün G0 hariç tüm fazlarında eksprese edilen bir nükleer proteini olan Ki-67 ekspresyonunun, tümör hücresi proliferasyon hızı ile korele olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışma, Ki-67 ekspresyonunu meme kanseri için prognostik ve prediktif bir belirteç olarak araştırmıştır. Yüksek Ki-67 seviyelerini daha yüksek pCR oranları ile ilişkilendirmiştir. İkiyüzaltmışiki hastayı içeren bir

çalışmada ki-67>%50 hasta grubunda pCR oranı %40 bulunmuşken, ki-67 ≤50% grubunda pCR oranı %19 saptanmış olup ki-67 proliferasyon indeksi yüksekliği patolojik tam yanıt predikte etmekte istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(132) Toplam 6793 hastayı içeren toplam 36 çalışmanın meta-analizinde, yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine sahip hastaların önemli ölçüde daha yüksek pCR oranları sergilediğini ortaya koymuştur (olasılık oranı [OR]=3,94, %95 güven aralığı [CI]: 3,33–4,67, P<.001).(133) Bizim çalışmamızda ki-67 proliferasyon indeksi için %25 cut-off değerini kullandık. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde yüksek ki-67 proliferasyon indeksi ile neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt veya neoadjuvan tedaviye tam ve tama yakın yanıt arasında (RR:3.2 (%95GA 1.5-6.8), p=0.003) istatistiksel anlamlılık saptadık (RR:2.2 (%95GA 1.1-2.1, p=0.049). Dahası, yüksek ki-67 ile nüks (RR:3.2(%95GA 1.2-8.4, p=0.021) ve ölüm (RR:20.4 (%95GA:2.5-166.2), p=0.005) riskinde de anlamlı artış saptandı.

Meme kanserinde NAK'a tedavi yanıtı ile tümör gradı arasındaki ilişki pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Literatürde pCR'ye ulaşmanın yüksek grad ile istatistiksel anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir.(134–136). Çalışmamızda grade 3 28 (27.2) hasta patolojik olarak tam ya da tama yakın yanıt alınan gruptayken, 11 hastada patolojik yanıt yok ya da minördü. Grade 2 olan 74 hasta patolojik olarak tam ya da tama yakın yanıt grubundayken 35 hasta patolojik yanıt yok ya da minör grubundaydı. Grade 1 olan 1 hasta patolojik olarak tam ya da tama yakın yanıt grubundayken 3 hasta patolojik yanıt yok ya da minör grubundaydı. Çalışmamızda tümör gradı ile neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt veya neoadjuvan tedaviye tam ve tama yakın yanıt arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulamadık (p=0.21 ve p=0.374, sırasıyla). Bunun nedenini çalışma grubumuzda hastaların çoğunluğunun grade 2 tümöre sahip olması olarak açıkladık.

Lenfovasküler invazyon tümör hücrelerinin tümöre ait dokuda lenfatik veya mikrovasküler kapillerde görülmesidir. 2011 yılında yapılmış 3812 hastayı içeren retrospektif klinik çalışmada lenfovasküler invazyon varlığı genel sağkalım ve uzak metastazsız sağkalım ile güçlü ilişkili bulunmuştur.(137) Yine 2011'de Keskin ve arkadaşlarının 388 hastayı içeren bir çalışmasında LVI varlığı meme kanserinde kemoterapiye dirençle ilişkilendirilmiştir. 2018'de yayınlanmış Sasanpour ve

arkadaşlarının 207 hastalık çalışmasında LVI yokluğu ile neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt arasında istatistiksel anlamlılık görülmüştür.(138) Bizim çalışmamızda LVI olan 116 hastanın 61'inde (%52) patolojik olarak tam veya tama yakın yanıt görülmüşken, LVI olmayan 84 hastanın 42'sinde(%50) patolojik olarak tam veya tama yakın yanıt görülmüştür. Çalışmamızda LVI durumu ile neoadjuvan tedaviye patolojik yanıt arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. LVI olan hastalar patolojik yanıt gruplarında benzer sıklıktadır.

Perinöral invazyon (PNI) tümör hücrelerinin tümör etrafındaki sinirlere invazyonudur. PNI varlığı kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Japonya'da yapılan 2023 yılında yayınlanmış 197 hastayı içeren güncel bir çalışmada PNI sıklığı %14,1 (27/191) idi ve PNI pozitif hastalarda uzak metastazsız sağkalım ($p=0,002$) ve hastalığa özgü sağkalım ($p<0,001$) daha kısaydı.(139) Bizim çalışmamızda PNI 20 hastada mevcuttu. PNI olmayan 180 hastanın 97'sinde patolojik olarak tam veya tama yakın yanıt mevcuttu. PNI olmayan 41 hastada ise patolojik yanıt yok ya da minördü. Bizim çalışmamızda her ne kadar PNI varlığı az olsa da, PNI yokluğu ile patolojik tam yanıt olasılığını artırıyordu (RR:8.2 (%95GA: 1.3-50.3), $p=0.023$).

Neoadjuvan tedavi yanıtı ile ilişkili klinik ve laboratuvar faktörler:

Klinik faktörler arasında yaş, tedaviye yanıtın önemli belirleyicilerden biri olarak değerlendirilir. Genç hastalar, NAK'tan sonra daha yüksek pCR oranları elde ediyor gibi görünmektedir. GeparTrio çalışmasında, üçlü negatif meme kanserinde pCR elde etmek için tek bağımsız prediktif faktör yaş olarak saptanmıştır.(140) Toplam 315 hastayı içeren bir çalışmada HR+ Her2- hastalarda NAK'a lenf nodu küçülme yanıtı ile <50 yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır.(84) Çalışmamızda hastaların yaşı ile neoadjuvan tedaviye tam veya neoadjuvan tedaviye tam ve tama yakın yanıt arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Her üç patolojik yanıt grubu arasında yaş ortalamaları benzerdi.

Meme kanserinde neoadjuvan tedaviye patolojik yanıtı predikte etme ile menopoza arasında ilişki varlığı pek çok çalışma ile araştırılmıştır. Yüzonyedi hastayı içeren İtalya'da yapılmış bir çalışmada, neoadjuvan tedavi yanıtı predikte edebilecek klinik ve patolojik faktörler araştırılmış, premenopozal hastaların postmenopozal hastalara kıyasla daha yüksek oranda patolojik tam yanıtla ulaştıkları görüldü de

istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.(141) GeparSixto çalışmasının analizinde pCR oranı 40 yaş öncesi kadınlarda (%55,4'e karşı %44,4) ve menopoz öncesi dönemde (%50,5'e karşı %36,6) daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlılık yoktu.(142) Çalışmamızda pre/perimenopozal 55 hastada patolojik olarak tam ve tama yakın yanıt gözlenmişken 23 hastada patolojik olarak yanıt yok ya da minördü. Postmenopoz 48 hastada patolojik olarak tam ve tama yakın yanıt izlenmişken, 26 hastada patolojik yanıt yok ya da minördü. Çalışmamızda menopoz durumu ile neoadjuvan tedaviye yanıt arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Patolojik yanıt grupları arasından menapozal durum benzerdi.

Tümör belirteçleri, kanserlerin taranması ve izlenmesi için sıklıkla kullanılmaktadır. Kanser antijeni 15-3 (Ca15-3) ve karsinoembriyonik antijen (CEA), meme kanserini izlemek için kullanılan tümör belirteçleridir. CA15-3, Mucin1 (MUC-1) geninin ürünlerinden biri olan müsinöz bir glikoproteindir. MUC-1 hemen hemen tüm epitel hücrelerinde bulunur ve aşırı ekspresyonu sıklıkla kolon, meme, over, akciğer ve pankreas kanserleri ile ilişkilidir. CEA, immünoglobulin süper ailesinin bir üyesidir. Önceki çalışmalar, meme kanseri olan hastalarda genellikle yüksek serum veya tükürük CA15-3 ve CEA düzeylerinin tespit edildiğini göstermektedir.(143) 2006 yılında Myers ve arkadaşlarının çalışmasında NAK tedavisinden önce yüksek CA 15-3 konsantrasyonları olan hastalarda klinik ($p = 0.013$) ve patolojik ($p = 0.044$) yanıt zayıf saptanmıştır.(144) Bizim çalışmamızda patolojik olarak yanıt olmayan ya da minör yanıt olan grubun Ca 15-3 düzeyi (23.4 ± 35.8) iken patolojik yanıt tam veya tama yakın olan grubun Ca 15-3 düzeyi(14.8 ± 11.2) olup her ne kadar patolojik yanıtın az olduğu grupta Ca 15-3 düzeyi yüksek saptansa da pCR elde etmede bağımsız bir belirteç değildir. CEA düzeyleri ise her 3 grupta da benzer bulunmuş olup pCR elde etmede serum CEA düzeyinin belirleyici bir özelliği yoktur.

Hormon reseptör negatifliği ile pCR arasındaki ilişki pek çok çalışma ve meta-analizle değerlendirilmiştir. Luminal tümörlerin NAK'a patolojik yanıtının üçlü negatif ve Her-2 pozitif tümörlere göre daha düşük olduğu bilinmektedir. 2014 yılında Tanioka ve arkadaşlarının 366 Her-2 pozitif meme kanseri hastasını içeren çalışmasında HR durumu ile pCR arasındaki ilişki incelenmiştir. Tanioka ve ark çalışmasında HR+ hastalardaki pCR oranı, HR-tümörlerden önemli ölçüde daha

düşüktü [%21 (37/176) ve %49 (93/190); $p < 0.001$] ve HR durumu çok değişkenli analizde pCR (ypT0/is ypN0) için bağımsız belirleyicilerden biriydi.(145) 2012 yılında Macaskill ve arkadaşlarının yayınladığı meta-analizde Her2+ HR- alt grubun pCR oranının en yüksek olduğu (%38.9) ve Her2+ hormon pozitif alt gruba(%18.7) oranla anlamlı yüksek pCR oranı olduğu gösterilmiştir.(146) Bizim çalışmamızda patolojik olarak tam ya da tama yakın yanıt alınan 61 hasta (%59.2) ER pozitif, 42 hasta(%40.8) ER negatifti. Patolojik olarak yanıt olmayan ya da az yanıt alınan 39 hasta (%79.6) ER pozitif,10 hasta(%20.4) ER negatifti. Patolojik olarak tam ya da tama yakın yanıt alınan 47 hasta (%45.6) PR pozitif, 56 hasta(%54.5) PR negatifti. Patolojik olarak yanıt olmayan ya da az yanıt alınan 32 hasta(%65.3) PR pozitif, 17 hasta(%34.7) PR negatifti. Çalışmamızda PR negatifliği patolojik tam ve tama yakın yanıt alınma olasılığını artıran bağımsız prediktif faktörlerden biriydi (RR:2.9(%95GA:1-8), $p=0.040$). Üçlü negatif hastalık pCR'a ulaşmak için anlamlı bir belirtekti (RR:4.8(%95GA:1.8-13.4), $p=0.002$). Çalışmamızda en yüksek pCR oranları, neoadjuvan her2 blokaj çalışmalarına benzer şekilde, Her2+/HR- alt grupta elde edilmiştir (%66.7). Bunu HR+Her2+ olan hastalar takip ediyordu (%64.3). pCR ulaşma olasılığını dual her2 blokajı yapılması artırıyordu. Literatüre benzer şekilde en düşük pCR oranları Luminal A (HR+Her2- düşük ki67) grupta (%11.1) ve luminal B (HR+her2- ki 67 yüksek) (pCR:%15) iken üçlü negatif hastalarda pCR oranı %55.6 idi.

Tümör boyutu (T evresi) NAK'a karar vermede her ne kadar etkili olsa da pCR elde etmedeki ilişkisi net değildir. Baron ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları çalışmada >5cm tümörlerin pCR elde etmesinin <5cm tümörlere kıyasla daha düşük olduğu belirtilmiş, fakat istatistiksel anlamlılık kazanmamıştır.(147) Tümör boyutunun pCR ile olan ilişkisini değerlendirmek üzere 2019 yılında 38864 meme kanserini içeren Schumacher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tümör boyutu, reseptör durumunun etkisi daha güçlü olmasına rağmen, reseptör durumunu kontrol ettikten sonra NAK'ı takiben pCR ile bağımsız olarak ilişkili saptanmıştır. Bu çalışmada da 5 cm'den büyük tümörler bağımsız olarak NAK'ı takiben pCR olasılığındaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (OR; 0.64 %95 CI: 0.59, 0.70).(148) Bizim çalışmamızda patolojik olarak tam ve tama yakın yanıt alınan hastaların %10.7'sinin başlangıç klinik evresi T1, %73.8'inin T2 idi.

Başlangıç klinik T3 olan 23 hastanın %26'sı NAK'a patolojik tam ya da tama yakın yanıt vermişken %56'sının patolojik yanıt yok ya da minör grubundaydı. Bizim çalışmamızda da T1-2 tümörlerin T3-4 tümörlere göre NAK'a patolojik yanıtı daha iyi olsa da istatistiksel olarak tümör boyutu ile pCR arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda klinik evre 2 olan 118 hastanın 49'unda (%41.5) patolojik tam yanıt elde edilmişken klinik evre 3 olan 82 hastanın 24'ünde (%29.3) patolojik tam yanıt elde edilmiştir. Çalışmamızda, numerik olarak evre 3 hastalık pCR olmayan grupta daha fazla olsa da patolojik tam yanıt olan ve olmayan hastalar arasında başlangıç klinik evre 2 ve 3 hasta sayısı benzer bulunmuştur ($p=0.120$). Çalışmamızın sonucunda küçük tümörler pCR'a daha fazla ulaşsa da asıl prognozu belirleyen etkenler tümörün biyolojik özellikleri ve pCR'a ulaşma durumu olduğu kanısına vardık.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda 200 lokal ileri meme kanseri tanısı almış hastanın neoadjuvan sistemik tedavi yanıtlarını ve yanıtlara etki eden klinik, laboratuvar ve patolojik etkenleri inceledik. Ayrıca patolojik yanıt oranlarına göre sağkalım analizleri ve sağkalıma etki eden faktörleri araştırdık.

Patolojik tam ve tama yakın yanıt literatüre uygun olarak %36.5 hastada ortaya konmuştur. Bu oran literatürle benzer şekilde her2+ (pCR oranı %64-66) ve üçlü negatif (pCR oranı %55) grupta daha yüksek bulundu.

Klinik evre II hastalık, ki67 25'in üzerinde olması, PR negatifliği, PNI yokluğu neoadjuvan tedaviye patolojik tam ve tama yakın yanıt oluşumunda (Miller payne regresyon skoru 4-5) bağımsız prediktif özellikler idi. Hastaların pCR'a ulaşma durumunda etkili olabilecek klinik ve patolojik değişkenler logistic regresyon analizi ile incelendi. Sonuç olarak ki67 indeksinin 25'in üzerinde olması, üçlü negatif alt grup, perinöral invazyon olmaması ve dual her2 blokajı yapılması pCR olma olasılığını belirleyen bağımsız prediktif faktörlerdi.

Patolojik tam yanıtı ulaşan hastaların -intrensek alt grup ne olursa olsun- prognozu ulaşamayan hastalara göre çok daha iyidi. Çalışmamızda; hem miller payne regresyon skoruna göre memede tam ya da tama yakın patolojik yanıt alınan hastalarda, hem de in-situ karsinomdan bağımsız pCR (ypT0N0) olan hastalarda patolojik yanıt olmayanlara göre anlamlı olaysız (EFS) ve invaziv hastalıksız (IDFS) ve toplam sağkalım (OS) farkı saptanmıştır. Patolojik tam yanıtı (ypT0N0) ulaşan hastalarda 72 aylık EFS oranları %91 ve 84, OS oranları %92.3 ve 91 olarak bulunmuştur. Median EFS ve OS, pCR olan grupta anlamlı ölçüde uzundu. Takip süremizin kısa olması nedeni ile median sağkalıma ulaşılamadı ve OS farkı henüz istatistiksel anlamlılığa erişmedi. Tüm alt gruplarda pCR ulaşmanın sağkalıma etkisi olumlu olup, EFS farkı Her2+ grupta istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır.

Patolojik yanıtlara etki eden klinik faktörler arasında yaş, menopoz durumu laboratuvar olarak tümör belirteç yüksekliğinin pCR olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği, ancak bazı patolojik özelliklerin (HR-, Her2+, yüksek grade, yüksek ki-67) pCR olan hastalarda daha yüksek oranda tespit edildiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızın negatif özellikleri: retrospektif natürü nedeni ile bazı verilerde eksiklik, toksisite analizlerinin olmayışı, tedavi uyumuna dair veri olmaması, hasta gruplarının heterojen olması, kısa takip süresi nedeni ile median sağkalımlara ulaşılamaması, üçlü negatif hasta grubunun darlığı nedeni ile çok değişkenli analize uygun olmaması gibi faktörlerdir.

Sonuç olarak; başlangıç klinik evre, tümörün intrinsek alt tipi, hastanın yaşı ve menapoz durumu ne olursa olsun, eğer neoadjuvan tedavi ile patolojik tam ya da tama yakın elde edilmişse bu hastaların prognozu çok iyi olmaktadır. Meme kanserinde neoadjuvan sistemik tedavi artık yalnızca lokal ileri hastalıkta değil, her2+ veya üçlü negatif alt gruplarda klinik T2N0M0 evresinden itibaren gündeme gelmelidir. Antrasiklin/taksan temelli kemoterapiye her2+ hastalarda mutlaka dual her 2 blokajı eklenmelidir. Patolojik tam yanıtı ulaşamayan hastaların kötü prognozu nedeni ile hastalar alternatif adjuvan tedavi seçeneklerine yönlendirilmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005 ;93(9):1046–52.
2. 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.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 ;71(1):7–33.
4. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 ;50(3):225–9.
5. Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG, Maffini F, Maiorano E, Colleoni M, et al. Predictive Value of Tumor Ki-67 Expression in Two Randomized Trials of Adjuvant Chemoendocrine Therapy for Node-Negative Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008 ;100(3):207–12.
6. Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *The Breast*. 2014 ;23(5):526–37.
7. Wang H, Mao X. Evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Vol. 14, *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2020. p. 2423–33.
8. Pandya S, Moore Rg. Breast Development and Anatomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 ;54(1):91–5.
9. 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 ;2022:1–16.
10. Altu E, Çıtlı R, Okan İ. Kadınların Meme Kanseri Endişesi ve Risk Faktörleri ile Kanseri Erken Tanı Yöntemlerine Yaklaşımları. *Medical Research Reports*. 2023 ;6(1):32–46.
11. Armstrong BK. Cancer Epidemiology and Prevention. *Int J Epidemiol*. 2018 ;47(6):2097–8.
12. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022 ;95(1130).
13. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst*. 2015 ;107(6):djv048.
14. Vincent T. DeVita (Jr.) SARTSL. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 12th Edition.
15. Luleci D, Kilic B. Factors Affecting Women's Participation in Breast Cancer Screening in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2022 ;23(5):1627–34.
16. Kozan R, Yavuz Tokgöz V. Türkiye'de Meme Kanseri Farkındalığı ve Tarama Programı.
17. Ozmen V. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients). *J Breast Health*. 2014 ;10(2):98–105.
18. Nalbant A, Varim C, Kaya T, Tamer A. Investigation of the Diagnostic Distribution in General Internal Medicine Patients over 65 Years Admitted and Followed Up at Our Clinic. *Sakarya Medical Journal*. 2013;3(4):181–5.

19. Nindrea RD, Aryandono T, Lazuardi L. Breast Cancer Risk From Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors among Women in Southeast Asia: A Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 ;18(12):3201–6.
20. Yadav S, Karam D, Bin Riaz I, Xie H, Durani U, Duma N, et al. Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. *Cancer*. 2020 ;126(1):26–36.
21. 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.
22. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021 ;13(17):4287.
23. Hill DA, Prossnitz ER, Royce M, Nibbe A. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2019 ;14(10):e0224064.
24. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Research*. 2004 ;6(6):229.
25. Joko- Fru WY, Jedy- Agba E, Korir A, Ogunbiyi O, Dzamalala CP, Chokunonga E, et al. The evolving epidemic of breast cancer in <scp>sub- Saharan</scp> Africa: Results from the African Cancer Registry Network. *Int J Cancer*. 2020 ;147(8):2131–41.
26. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*. 2001 ;358(9291):1389–99.
27. Shiyanbola OO, Arao RF, Miglioretti DL, Sprague BL, Hampton JM, Stout NK, et al. Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2017 ;26(12):1753–60.
28. 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.
29. Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, Demb J, Trentham-Dietz A, Sprague B, et al. Family History and Breast Cancer Risk Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. *JAMA Intern Med*. 2018 ;178(4):494–501.
30. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005 ;353(3):229–37.
31. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and Prevention of Breast Cancer. *Annu Rev Public Health*. 1996 ;17(1):47–67.
32. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017 ;50(1):33.
33. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Annals of Oncology*. 2015 ;26(7):1291–9.
34. Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*. 2006 ;38(11):1239–41.

35. Renwick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chagtai T, Ahmed M, et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet.* 2006 ;38(8):873–5.
36. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer.* 2013 ;132(11):2619–29.
37. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012 ;13(11):1141–51.
38. Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The Relationship of Mammographic Density and Age: Implications for Breast Cancer Screening. *American Journal of Roentgenology.* 2012 ;198(3):W292–5.
39. Kim EY, Chang Y, Ahn J, Yun J, Park YL, Park CH, et al. Mammographic breast density, its changes, and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer.* 2020 ;126(21):4687–96.
40. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence. *Women's Health.* 2015 ;11(1):65–77.
41. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and Breast Cancer. *JAMA.* 2001 ;286(17):2143.
42. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Alcohol and Breast Cancer in Women. *JAMA.* 1998 ;279(7):535.
43. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016 ;375(8):794–8.
44. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, O'Brien KM, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncol.* 2018 ;4(11):e181771.
45. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 ;156(9):635–48.
46. Hoffinan-Goetz L. Influence of Physical Activity and Exercise on Innate Immunity. *Nutr Rev.* 2009 ;56(1):S126–30.
47. Islami F, Liu Y, Jemal A, Zhou J, Weiderpass E, Colditz G, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015 ;26(12):2398–407.
48. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *The Breast.* 2022 ;64:85–99.
49. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *The Lancet.* 2012 ;380(9855):1778–86.
50. Yankaskas BC, Haneuse S, Kapp JM, Kerlikowske K, Geller B, Buist DSM. Performance of First Mammography Examination in Women Younger Than 40 Years. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2010 ;102(10):692–701.
51. Cowell CF, Weigelt B, Sakr RA, Ng CKY, Hicks J, King TA, et al. Progression from ductal carcinoma *in situ* to invasive breast cancer: Revisited. *Mol Oncol.* 2013 ;7(5):859–69.

52. Karabulut Gul S, Oruc AF, Mayadagli A. Ductal Carcinoma Insitu. The Journal of Kartal Training and Research Hospital. 2013;24(2):130–5.
53. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. Surg Pathol Clin. 2018 ;11(1):123–45.
54. Elston CW, Ellis IO. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991 ;19(5):403–10.
55. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. Clin Med Insights Pathol. 2015 ;8:CPath.S31563.
56. Zhou X, Zheng Z, Li Y, Zhao W, Lin Y, Zhang J, et al. The clinical features and prognosis of patients with mucinous breast carcinoma compared with those with infiltrating ductal carcinoma: a population-based study. BMC Cancer. 2021 ;21(1):536.
57. Vranic S, Tawfik O, Palazzo J, Bilalovic N, Eyzaguirre E, Lee LM, et al. EGFR and HER-2/neu expression in invasive apocrine carcinoma of the breast. Modern Pathology. 2010 ;23(5):644–53.
58. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, Bland K. Characteristics and Treatment of Metaplastic Breast Cancer: Analysis of 892 Cases from the National Cancer Data Base. Ann Surg Oncol. 2006 ;14(1):166–73.
59. Danzinger S, Hielscher N, Izsó M, Metzler J, Trinkl C, Pfeifer C, et al. Invasive lobular carcinoma: clinicopathological features and subtypes. Journal of International Medical Research. 2021 ;49(6):030006052110170.
60. Erasmo Orrantia-Borunda PANLEAA. Breast Cancer. Exon Publications; 2022.
61. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in Breast Cancer. Adv Anat Pathol. 2014 ;21(2):100–7.
62. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, 2018. 2018.
63. Billena C, Wilgucki M, Flynn J, Modlin L, Tadros A, Razavi P, et al. 10-Year Breast Cancer Outcomes in Women ≤ 35 Years of Age. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021 ;109(4):1007–18.
64. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. Journal of Clinical Oncology. 2016 ;34(27):3308–14.
65. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. Oncologist. 2004 ;9(6):606–16.
66. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. Cancer. 1983 ;52(9):1551–7.
67. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1994 ;24(1):41–7.
68. Ejlersen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009 ;101(10):729–35.
69. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2021 ;113(7):808–19.

70. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1999 ;56(1):67–78.
71. NCCN Guidelines Version 3.2019 Breast Cancer.
72. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2002 ;347(16):1227–32.
73. Lazovich D, Solomon CC, Thomas DB, Moe RE, White E. Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer.* 1999 ;86(4):628–37.
74. 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. *Pathology and Oncology Research.* 2022 ;28.
75. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet.* 2014 ;383(9935):2127–35.
76. Haddad TC, Goetz MP. Landscape of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 ;22(5):1408–15.
77. Zhang D, Zhao Y, Dong X, Li R, Song J, Li Y, et al. Evaluation of the pathological response and prognosis following neoadjuvant chemotherapy in molecular subtypes of breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2015 ;1511.
78. NCCN Guidelines Version 4.2023. p. 72–3.
79. 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. *The Lancet.* 2014 ;384(9938):164–72.
80. Liu W, Li JB, Wang T, Bian L, Zhang SH, Zhang HQ, et al. [Predictive values of pathologic complete response for patient outcome in different molecular subtypes of breast cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016 ;96(36):2898–902.
81. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 ;170(3):559–67.
82. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2021 ;39(13):1485–505.
83. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012 ;19(5):1508–16.
84. Boughey JC, Hoskin TL, Goetz MP. Neoadjuvant Chemotherapy and Nodal Response Rates in Luminal Breast Cancer: Effects of Age and Tumor Ki67. *Ann Surg Oncol.* 2022 ;29(9):5747–56.

85. Burstein HJ. Systemic Therapy for Estrogen Receptor–Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 ;383(26):2557–70.
86. Lin YY, Gao HF, Yang X, Zhu T, Zheng X xing, Ji F, et al. Neoadjuvant therapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. *The Breast*. 2022 ;66:126–35.
87. van den Ende NS, Nguyen AH, Jager A, Kok M, Debets R, van Deurzen CHM. Triple-Negative Breast Cancer and Predictive Markers of Response to Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 ;24(3):2969.
88. 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. *Annals of Oncology*. 2018 ;29(7):1497–508.
89. Sharma P, Kimler BF, O’Dea A, Nye L, Wang YY, Yoder R, et al. Randomized Phase II Trial of Anthracycline-free and Anthracycline-containing Neoadjuvant Carboplatin Chemotherapy Regimens in Stage I–III Triple-negative Breast Cancer (NeoSTOP). *Clinical Cancer Research*. 2021 ;27(4):975–82.
90. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 ;382(9):810–21.
91. Guarneri V, Griguolo G, Miglietta F, Conte PF, Dieci MV, Girardi F. Survival after neoadjuvant therapy with trastuzumab–lapatinib and chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open*. 2022 ;7(2):100433.
92. Fabbri A, Nelli F, Botticelli A, Giannarelli D, Marrucci E, Fiore C, et al. Pathologic response and survival after neoadjuvant chemotherapy with or without pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer: the Neoppearl nationwide collaborative study. *Front Oncol*. 2023 ;13.
93. Shao Z, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia. *JAMA Oncol*. 2020 ;6(3):e193692.
94. Hatschek T, Foukakis T, Bjöhle J, Lekberg T, Fredholm H, Elinder E, et al. Neoadjuvant Trastuzumab, Pertuzumab, and Docetaxel vs Trastuzumab Emtansine in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2021 ;7(9):1360.
95. de Haas SL, Slamon DJ, Martin M, Press MF, Lewis GD, Lambertini C, et al. Tumor biomarkers and efficacy in patients treated with trastuzumab emtansine + pertuzumab versus standard of care in HER2-positive early breast cancer: an open-label, phase III study (KRISTINE). *Breast Cancer Research*. 2023 ;25(1):2.
96. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology*. 2021 ;32(10):1216–35.
97. Kupstas AR, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Boughey JC. Effect of Surgery Type on Time to Adjuvant Chemotherapy and Impact of Delay on Breast Cancer Survival: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019 ;26(10):3240–9.

98. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 ;385(25):2336–47.
99. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 ;34(10):1134–50.
100. https://www.uptodate.com/contents/selection-and-administration-of-adjuvant-chemotherapy-for-her2-negative-breast-cancer?sectionName=Acceptable%20alternatives%20to%20anthracycline-based%20treatment&search=breast%20cancer%20adjuvant%20chemotherapy%20tnbc&topicRef=14227&anchor=H375568921&source=see_link#H545726104.
101. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Electronic address: bc.overview@ctsu.ox.ac.uk, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet*. 2023 ;401(10384):1277–92.
102. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 ;37(10):799–808.
103. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, et al. Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 ;123(1):149–57.
104. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jacobs SA, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol*. 2017 ;35(23):2647–55.
105. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017 ;376(22):2147–59.
106. Love RR, Duc NB, Havighurst TC, Mohsin SK, Zhang Q, DeMets DL, et al. HER-2/neu Overexpression and Response to Oophorectomy Plus Tamoxifen Adjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Premenopausal Women With Operable Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 ;21(3):453–7.
107. https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-systemic-therapy-for-her2-positive-breast-cancer?search=adjuvant%20neratinib&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3018642245.
108. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol*. 2021 ;22(8):1139–50.
109. Özdemir Ö, Zengel B, Yildiz Y, Uluç BO, Cabuk D, Ozden E, et al. The effectiveness and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Turkish Oncology Group study. *Anticancer Drugs*. 2022 ;33(7):663–70.
110. 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.
111. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2021 ;39(13):1448–57.
 112. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet.* 2017 ;389(10075):1195–205.
 113. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011 ;365(14):1273–83.
 114. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of Clinical Oncology.* 2014 ;32(33):3744–52.
 115. Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer Jr CE, von Minckwitz G, et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Annals of Oncology.* 2021 ;32(8):1005–14.
 116. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 ;380(7):617–28.
 117. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlersen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer.* 2021 ;21(1):80-91.e7.
 118. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. Version 1.2014. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Accessed on , 2014).
 119. https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-endocrine-and-targeted-therapy-for-postmenopausal-women-with-hormone-receptor-positive-breast-cancer?search=adjuvant%20endocrine%20therapy%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
 120. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015 ;386(10001):1341–52.
 121. https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-endocrine-therapy-for-premenopausal-women-with-hormone-receptor-positive-breast-cancer?search=breast%20cancer%20endocrin&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H2814905966.
 122. Francis PA, Fleming GF, Láng I, Ciruelos EM, Bonnefoi HR, Bellet M, et al. Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. *J Clin Oncol.* 2023 ;41(7):1370–5.
 123. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology.* 2011 ;22(8):1736–47.

124. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 ;170(3):559–67.
125. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012 ;48(18):3342–54.
126. Cortazar P, Geyer CE. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 ;22(5):1441–6.
127. Derouane F, van Marcke C, Berlière M, Gerday A, Fellah L, Leconte I, et al. Predictive Biomarkers of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Current and Future Perspectives for Precision Medicine. *Cancers (Basel).* 2022 ;14(16):3876.
128. Wang W, Liu Y, Zhang H, Zhang S, Duan X, Ye J, et al. Prognostic value of residual cancer burden and Miller-Payne system after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Gland Surg.* 2021 ;10(12):3211–21.
129. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of Oncology.* 2013 ;24(9):2278–84.
130. Lee HJ, Seo JY, Ahn JH, Ahn SH, Gong G. Tumor-Associated Lymphocytes Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer.* 2013;16(1):32.
131. 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. *The Lancet.* 2020 ;396(10257):1090–100.
132. Alba E, Lluch A, Ribelles N, Anton-Torres A, Sanchez-Rovira P, Albanell J, et al. High Proliferation Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. *Oncologist.* 2016 ;21(2):150–5.
133. Tao M, Chen S, Zhang X, Zhou Q. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Medicine.* 2017 ;96(51):e9384.
134. Mermut O, Inanc B, Gursu RU, Arslan E, Trabulus DC, Havare SB, et al. Factors affecting pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a single-center experience. *Rev Assoc Med Bras.* 2021 ;67(6):845–50.
135. Jarząb M, Stobiecka E, Badora-Rybicka A, Chmielik E, Kowalska M, Bal W, et al. Association of breast cancer grade with response to neoadjuvant chemotherapy assessed postoperatively. *Polish Journal of Pathology.* 2019;70(2):91–9.
136. Müller C, Schmidt G, Juhasz-Böss I, Jung L, Huwer S, Solomayer EF, et al. Influences on pathologic complete response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 ;304(4):1065–71.
137. Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2012 ;118(15):3670–80.

138. Sasanpour P, Sandoughdaran S, Mosavi-Jarrahi A, Malekzadeh M. Predictors of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Iranian Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 ;19(9):2423–7.
139. Hosoya K, Wakahara M, Ikeda K, Umekita Y. Perineural Invasion Predicts Unfavorable Prognosis in Patients With Invasive Breast Cancer. *Cancer Diagnosis & Prognosis*. 2023 ;3(2):208–14.
140. Loibl S, von Minckwitz G, Untch M, Denkert C, on behalf of the German Breast Group C. Predictive Factors for Response to Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer. *Oncol Res Treat*. 2014;37(10):563–8.
141. Del Prete S, Caraglia M, Luce A, Montella L, Galizia G, Sperlongano P, et al. Clinical and pathological factors predictive of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A single center experience. *Oncol Lett*. 2019 ;
142. Labidi-Galy SI, Schneeweiss A, Sinn HP, Blohmer JU, Romanens L, Zahm DM, et al. 66P Baseline menopausal status, Ki-67 and stromal tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) and association with outcome in triple-negative breast cancer (TNBC): Exploratory analysis in GeparSixto. *Annals of Oncology*. 2021 ;32:S49–50.
143. Fu Y, Li H. Assessing Clinical Significance of Serum CA15-3 and Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels in Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor*. 2016 ;22:3154–62.
144. Al-azawi D, Kelly G, Myers E, McDermott EW, Hill AD, Duffy MJ, et al. CA 15-3 is predictive of response and disease recurrence following treatment in locally advanced breast cancer. *BMC Cancer*. 2006 ;6(1):220.
145. Tanioka M, Sasaki M, Shimomura A, Fujishima M, Doi M, Matsuura K, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in HER2-overexpressing breast cancer according to hormonal receptor status. *The Breast*. 2014 ;23(4):466–72.
146. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2012 ;48(18):3342–54.
147. Baron P, Beitsch P, Boselli D, Symanowski J, Pellicane J V., Beatty J, et al. Impact of Tumor Size on Probability of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016 ;23(5):1522–9.
148. Livingston-Rosanoff D, Schumacher J, Vande Walle K, Stankowski-Drengler T, Greenberg CC, Neuman H, et al. Does Tumor Size Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in the Modern Era of Biologically Driven Treatment? A Nationwide Study of US Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2019 ;19(6):e741–7.