

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ± HEDEFE YÖNELİK
TEDAVİ ALAN MEME KANSERLİ HASTALARDA
TEDAVİYE YANITIN TEDAVİNİN HASTALIKSIZ VE
TOTAL VE SAĞKALIMA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÜMİTCAN ATEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ± HEDEFE YÖNELİK
TEDAVİ ALAN MEME KANSERLİ HASTALARDA
TEDAVİYE YANITIN TEDAVİNİN HASTALIKSIZ VE
TOTAL VE SAĞKALIMA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÜMİTCAN ATEŞ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HATİCE MİRAC BİNNAZ DEMİRKAN

I.ÖNSÖZ

Eğitimime başladığım günden bugüne kadar bilgi, deneyim ve tecrübelerini aktararak bizleri iyi birer hekim yapmak için uğraşan bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Saygıdeğer tez danışmanım Prof Dr. Hatice Miraç Binnaz DEMİRKAN hocama iç hastalıkları eğitim sürecime ve tez danışmanım olarak tez sürecinde kıymetli vaktini ayırarak bana yol gösterdiği ve tez hazırlama sürecinin her yerinde destek olmasından dolayı teşekkür ederim.

Tez yazma sürecinde hiçbir zaman beni çevirmeden sabırla, güler yüzle ve bilgisiyle bana yardımcı olan uzm. Dr. Merve KESKİNKILIÇ'a içten teşekkür ederim.

Tıpta uzmanlık eğitimi boyunca birlikçe çalıştığım eşkıdemlerim ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim

Benim bugünlere gelmememi sağlayan beni seven ve yol gösteren aileme teşekkür ederim

Hayatımın en güzel ve en zorlu dönemlerinde yanımda olup daima beni destekleyen, varlığı ile bana güç veren sevgili eşim Zeynep Evliyaoğlu Ateş'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
KISALTMALAR	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ANATOMİ.....	2
2.2. MEME KANSERİ	2
2.2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
2.2.3. Meme Kanseri Klinik Özellikleri.....	8
2.2.4.Meme Kanserinde Tanı.....	9
2.2.5. Meme Kanserinde Evreleme	10
2.2.6. Meme Kanseri Sınıflandırılması	12
2.2.7. Meme Kanserinde Tedavi	16
3.GEREÇLER VE YÖNTEMLER	26
3.1. Çalışma Populasyonu.....	26
3.2. Araştırmanın Tipi	26
3.3. Etik Kurul Onayı.....	26
3.4. Verilerin Toplanması	27
3.5 İstatistiksel Analiz.....	27
4.BULGULAR.....	28
4.1.Demografik,Histopatolojik ve klinikopatolojik bulgular	28
4.2. Mortalite ve Genel sağkalım analizi	33
4.3.Hastalıksız sağkalım analizi.....	43
5.TARTIŞMA	52
6.SONUÇ.....	56

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanseri Dağılımı.....	4
Tablo 2: BİRADS sınıflamasına göre meme dansitesi sınıflama tipleri.....	10
Tablo 3: ACR(Amerikan Radyoloji Koleji) Sınıflaması BİRADS değerlendirme kategorileri ve yönetim önerileri.....	10
Tablo 4: Klinik TNM sınıflaması AJCC 2018.....	11
Tablo 5: Meme kanseri evreleme.....	12
Tablo 6: Erken evre meme kanseri için adjuvan sistemik tedavi.....	19
Tablo 7: Adjuvan kemoterapi rejimleri NCCN 2022.....	20
Tablo 8: Meme kanseri tedavisinde kullanılan endokrin ve hedefe yönelik tedaviler.....	25
Tablo 9: Demografik veriler ve klinik özellikler.....	29
Tablo 10: Ex olan ve yaşayan hastaların demografik ve klinik bulgularının karşılaştırılması.....	34
Tablo 11: Çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, tedavi öncesi Ca15-3 ve tedavi sonrası Ca15-3 için mortaliteyi öngörme değerlendirmesi (ROC analizi).....	37
Tablo 12: Genel sağkalıma etki eden faktörlerin değerlendirilmesi (Kaplan meier analizi).....	38
Tablo 13: Mortaliteye etki eden faktörler (Cox regresyon analizi).....	42
Tablo 14: Hastalıksız sağkalım üzerine etki eden faktörler Kaplan meier analizi.....	43
Tablo 15: Nüks gelişimine etki eden faktörler (Cox regresyon analizi).....	46
Tablo 16: Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt gelişen hastalar ile rezidü hastalığı olanlar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	41
Tablo 17: Çıkarılan lenf nodu sayısı ve tedavi öncesi Ca15-3 için patolojik tam yanıtı öngörme değerlendirmesi (ROC analizi).....	50
Tablo 18: Patolojik tam yanıt için prediktif değeri olan parametrelerin belirlenmesi (Binary Logistik regresyon analizi).....	51

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: 2020 Yılı GLOBOCAN dünya kanser istatistikleri.....	3
Şekil 2: Türkiye kanser istatistikleri kanser insidansı	3
Şekil 3: Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standart edilmiş hızı.....	5
Şekil 4: Yeni meme kanseri vakalarının yaşa göre dağılımı.....	6
Şekil 5: Neoadjuvan tedaviye patolojik yanıtı göre total sağ kalım.....	41
Şekil 6: Metastatik lenf nodu sayısına göre total sağ kalım.....	41



KISALTMALAR

NAC: Neoadjuvan kemoterapi

GSK: Genel sağkalım

HSK: Hastalıksız sağkalım

YSH: Yaşıa göre standartize edilmiş hız

IARC: Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı

HR: Hormon reseptörü

ER: Östrojen reseptörü

PR: Progesteron reseptörü

HER2: Human epidermal büyüme faktörü reseptörü 2

AJCC: Amerikan Ortak Kanseri Komitesi

ACR: Amerikan Radyoloji Koleji

DCIS: Duktal karsinoma in situ

LCIS: Lobüler karsinoma in situ

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağ

ESMO: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği

SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri

SERD: Selektif Östrojen Reseptör Down Regülatörleri

RT: Radyoterapi

KT:Kemoterapi

AC: Doksorubisin ve siklofosfamid

LHRH: Luteinize edici hormon salgılatan hormon

CMF:Siklofosfamid,metotreksat ve 5-fluorourasil

TC: Dosetaksel ve siklofosfamid

MKC: Meme koruyucu cerrahi

SLND: Santral lenf nodu disseksiyonu

T-DM1: Trastuzumab emtansin

BIRADS: Meme görüntülemesi raporlaması ve data kayıt sistemi

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

GLOBOCAN: Küresel Kanser İnsidansı Morbidite ve Mortalite Ölçümü

GA: Güven aralığı



ÖZET

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ± HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ ALAN MEME KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİYE YANITIN TEDAVİNİN HASTALIKSIZ VE TOTAL VE SAĞKALIMA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ümitcan Ateş

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Meme kanser tüm kanser türlerinin %11.7'sini oluşturmakta olup, 2020 yılında kadınlarda görülen kanserler arasında kanserden ölümlerin %15.5'ine neden olarak en çok ölüme neden olan kanser türüdür ve dünyada 685 bin ölüme neden olmuştur. Meme kanseri sistemik bir hastalık olup, neoadjuvan tedavi ile metastatik olmayan meme kanserinde mikrometastazları yok ederek nüks riskini azaltılması, tümörün evresini küçültürerek cerrahi şansı olmayan hastalara cerrahi şansı tanınması, cerrahi sonrası komplikasyon riskini azaltılması, hayat kalitesini artırması sağlanmaktadır. Bunun yanı sıra neoadjuvan tedavi, tümör ile ilgili invivo kemoterapi yanıtını göstererek hastanın prognozu ile ilgili çok önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri tanıli hastalarda tedavi sonrasında elde edilen patolojik ve klinik yanıtın, hastalardaki hastalıksız ve total sağkalıma etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 01.01.2010-01.03.2021 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji polikliğine 18 yaş ve üzeri, dosya verileri eksiksiz olan, doku biyopsisi ile patolojik tanısı konfirme edilmiş, verileri eksiksiz, neoadjuvan tedavi almış olan meme kanseri tanıli hastalar dahil edilmiştir. Toplamda 118 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş olup, hastaların demografik verilerin, radyolojik verilerin, klinikopatolojik verilerin ve biyokimyasal parametreleri kaydedilmiştir. Verilerin analizi uygunistatistiksel testler kullanılarak SPSS istatistik programında yapılmış ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $50,2 \pm 12,0$ 'dı. İnvaziv duktal karsinom %72,6 oranıyla en sık görülen histolojik tip olarak bulundu. Neoadjuvan tedavi sonrası tam patolojik yanıt gözlenen hasta oranı %24,6'dır. Neoadjuvan tedavi sonrası klinik yanıt değerlendirildiğinde

%29,7 hastada radyolojik tam yanıt %60,2 hastada radyolojik parsiyel yanıt ve %10,2 hastada ise stabil hastalık saptandı. Patolojik tam yanıt alınan hastalarla, rezidü tümör hücresi kalan hastaların incelenmesinde total sağ kalım tam yanıt grubunda medyan 130,5 ay ve rezidü tümör hücresi grubunda medyan 105,4 ay saptandı. Bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p=0,043$). Hastalıksız sağ kalımda patolojik tam yanıt alan hasta grubu, rezidü tümör hücresi kalan hasta grubuna göre anlamlı şekilde uzundu (119,5 ay vs 85,7 ay)($p=0,030$). Klinik yanıt değerlendirilmesinde radyolojik tam yanıt alan hastaların medyan genel sağkalımı 115,4 ay, parsiyel yanıt grubu 109,6 ay ve stabil hastalık grubu 72,2 ay saptandı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı($p=0,794$). Hastalıksız sağkalımda radyolojik tam yanıt alan hasta grubu 102,1 ay, parsiyel yanıt grubu 91,8 ay ve stabil hastalık 49,6 ay saptandı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı($p=0,067$). Metastatik lenf nodu olması, çalışmamızda mortaliteyi ön görmede anlamlı olarak saptandı (duyarlılık=76,5%, özgüllük=%51,0)($p=0,039$).

Sonuç: Neoadjuvan tedavi alan meme kanseri hastalarında patolojik tam yanıt elde etmenin, hastalarda anlamlı bir şekilde hastalıksız ve total sağkalımı arttırdığı saptandı.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, Genel Sağkalım, Nüks, Hastalıksız Sağkalım, Patolojik yanıt, Klinik Yanıt

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT OF TREATMENT RESPONSE TO DISEASE AND OVERALL SURVIVAL AND DISEASE FREE SURVIVAL IN PATIENTS WITH BREAST CANCER TREATED WITH NEOADJUVAN CHEMOTHERAPY ± TARGET-DIRECTED TREATMENT

Ümitcan ATEŞ MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Introduction and Objective: Breast cancer constitutes 11.7% of all cancer types, causing 15.5% of cancer deaths among women in 2020, which is responsible of 685,000 deaths in the world. Breast cancer is a systemic disease and neoadjuvant treatment helps reduce the risk of recurrence by destroying micro metastases in non-metastatic breast cancer, reduces the tumor stage, offers surgery to patients whom surgery cannot be performed as initial therapy, reduce the risk of complications after surgery and to increase the quality of life. In addition, neoadjuvant therapy provides very important information about the prognosis of the patient by showing the in vivo chemotherapy response of the tumor. In the light of this information, our study aimed to investigate the effect of the pathological and clinical response on disease free and overall survival obtained after breast cancer patients who were treated with neoadjuvant chemotherapy .

Materials and Methods: Patients with breast cancer , who were treated with neoadjuvant chemotherapy and were 18 years old and older, whom which file data is complete, and pathological diagnosis was confirmed by tissue biopsy and followed up at Dokuz Eylül University Medical Oncology Department between 01.01.2010 and 01.03.2021, were retrospectively searched and included. A total of 118 patients were evaluated retrospectively, demographic, radiological, clinicopathological data and biochemical parameters of the patients were recorded. The analysis of the data were evaluated using the appropriate statistical tests in the SPSS statistical program and the p value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results: The mean age of the patients was 50.2 ± 12.0 years. Invasive ductal carcinoma was found to be the most common histological type with a rate of 72.6%. The rate of patients with

complete pathological response after neoadjuvant therapy was 24.6%. Clinical response was evaluated after neoadjuvant treatment 29.7% of the patients had radiological complete response, 60.2% of the patients had radiological partial response and 10.2% of the patients had stable disease. Comparing the patients with pathological complete response and patients with residual tumor cells, the median overall survival was 130.5 months in the complete response group and 105.4 months in the residual tumor cell group and was found to be statistically significant ($p=0.043$). Disease-free survival was significantly longer in the patients who had pathological complete response comparing to the patients who had residual tumor cells (119.5 month vs 85.7 month)($p=0.030$). When comparing clinical responses, the median overall survival of patients with radiological complete was 115.4 months, partial response group was 109.6 months, and stable disease group was 72.2 months, but this difference was not statistically significant ($p=0.794$). Comparing disease-free survival times, the patient group with radiological complete response was 102.1 months, the partial response group was 91.8 months, and stable disease was 49.6 months, but this was not statistically significant ($p=0.067$). Presence of metastatic lymph nodes were found to be significant in predicting mortality in our study (sensitivity=76.5%, specificity=51.0%) ($p=0.039$).

Conclusion: It was determined that complete pathological response in breast cancer patients who was treated with neoadjuvant treatment, had superior disease free and overall survival.

Keywords: Breast cancer, Overall Survival, Relapse, Disease Free Survival, Pathological response, Clinical Response

1.GİRİŞ VE AMAC

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür (1). 2020 yılında kadınlarda görülen meme kanseri, akciğer kanserini geride bırakarak en çok görülen kanser türü oldu ve yılda görülen 2.3 milyon yeni vaka ile tüm kanser türlerinin %11.7'sini oluşturmaktadır. Meme kanseri 2020 yılında kadınlarda görülen kanserler arasında kanserden ölümlerin %15.5'ine neden olarak en çok ölüme neden olan kanser türüdür ve dünyada 685 bin ölüme neden olmuştur (2).

Meme kanseri sistemik bir hastalıktır. Meme kanserini tamamen iyileştirmek için, olası mikrometastazları yok etmek için sistemik tedavinin, cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedavilerle kombinasyonu çok önemlidir. Bu bağlamda kemoterapi tedavisi dramatik bir şekilde meme kanseri tedavisinin sonuçlarını iyileştirmiştir. Neoadjuvan kemoterapi, ameliyattan önce uygulanan kemoterapi olarak tanımlanır. Artık erken ve ileri evre meme kanseri hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. NAC'ın adjuvan kemoterapiye göre iki önemli avantajı vardır. Birincisi, NAC sırasında tümörün küçülmesi ile birlikte meme koruyucu cerrahi oranı artar, bu da cerrahi tedaviden minimal invazyona ve tedaviyi takiben iyi bir yaşam kalitesi sağlar . İkincisi, kemoterapiye yanıt in vivo ortamlarda gözlemlenebilir, bu da bize prognozu belirlemek ve nüksü azaltmak için yanıt yönlendirmeli sistemik tedavi hakkında önemli bilgiler sağlar (3).

Çalışmamızda neoadjuvan tedaviye yanıtın total ve hastalıksız sağkalıma etkisi değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ANATOMİ

Erişkin bir insanda meme toraks ön duvarında, üstte II.kosta ve altta VI. kosta arasında, medialde sternum ve lateralde orta aksiller çizgi arasındadır. Memenin yaklaşık üçte ikisi pektoralis majör kasının üzerini kaplar ve memenin geri kalan üçte biri serratus anterior kası ve abdominal oblik kasın üst kısmı ile temas eder. Meme dokusu sıklıkla Spence'in koltuk altı kuyruğu olarak aksillaya dek uzanır.

Meme deri, deri altı doku ve meme dokusundan oluşur. Meme dokusu epitelyal parankimal komponentler ve stromayı içerir. Epitelyal bileşen, toplam meme hacminin yaklaşık %10 ila %15'ini alır ve hacmin geri kalanı stromal elemanlardan oluşur. Meme 15 ila 20 lobdan meydana gelir. Memenin lobları, 20 veya 40 arasında değişen lobüllere ayrılır. Lobüller, dallanmış tübüloalveolar bezlerden meydana gelir. Her lob büyük bir süt kanalına açılır. Süt taşıyan kanallar areolanın altında süt veren bir sinüse dönüşür ve daha sonra daralmış bir açıklıktan meme ucuna açılır. Loblar arasındaki boşluk da yağ dokusu ile doldurulur.

İnternal mammarian arter tarafından memenin medial kısmı beslenir, bu arter tüm memenin yüzde 60'nın beslenmesinden sorumludur. Lateral torasik arter ise memenin yüzde 30'nu besler, geriye kalan bölgeyi de posterior interkostal arterlerin dalları besler (4).

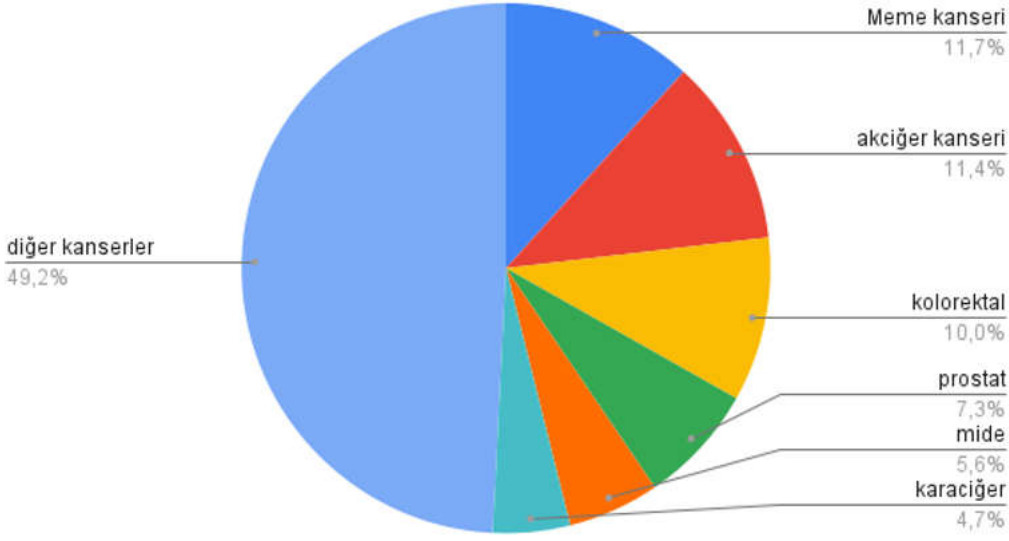
Memenin lenfatik drenajının %97'si aksiller lenf nodlarına drene olurken %3'lük bir kısmı internal mammarian lenf nodlarına drene olur (5).

2.2. MEME KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

2020 yılında kadınlarda görülen meme kanseri, akciğer kanserini geride bırakarak en çok görülen kanser türü haline gelmiştir ve yılda görülen 2.3 milyon yeni vaka ile tüm kanser türlerinin % 11.7'sini oluşturmaktadır. Meme kanseri, 2020 yılında kadınlarda görülen kanserler arasında kanserden ölümlerin %15.5'ine neden olarak en çok ölüme neden olan kanser türüdür ve dünyada 685 bin ölüme neden olmuştur. Kadınlar arasında meme kanseri, 4 kanser vakasından 1'ine ve 6 kanser ölümünün 1'ine neden olmaktadır, ülkelerin büyük çoğunluğunda (185 ülkenin 159'unda) insidans açısından ilk sırada ve 110 ülkede ölüm oranı için birinci sırada yer almaktadır (2).

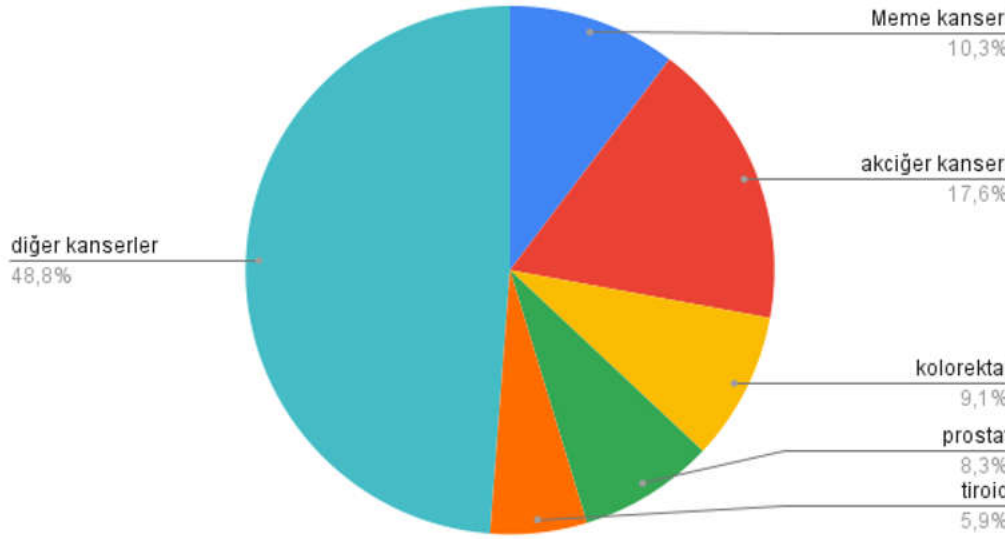
dünya kanser insidansı 2020



Şekil 1:2020 Yılı GLOBOCAN dünya kanser istatistikleri (2)

Kadın meme kanseri insidans oranlarının, 2000'li yılların ortalarından bu yana her yıl yaklaşık %0,5 oranında artması, en azından kısmen doğurganlık hızındaki devam eden düşüslere ve aşırı vücut ağırlığındaki artışlara bağlanmıştır (6).

türkiye kanser insidansı



Şekil 2: Türkiye kanser istatistikleri kanser insidansı 2020 (2)

Türkiye 2017 kanser verileri; Dünya, Batı Asya, Orta ve Doğu Avrupa ve ABD'de en son kanser verileri olan 2020 yılı GLOBOCAN verileri ile karşılaştırılmasına göre Türkiye kanser

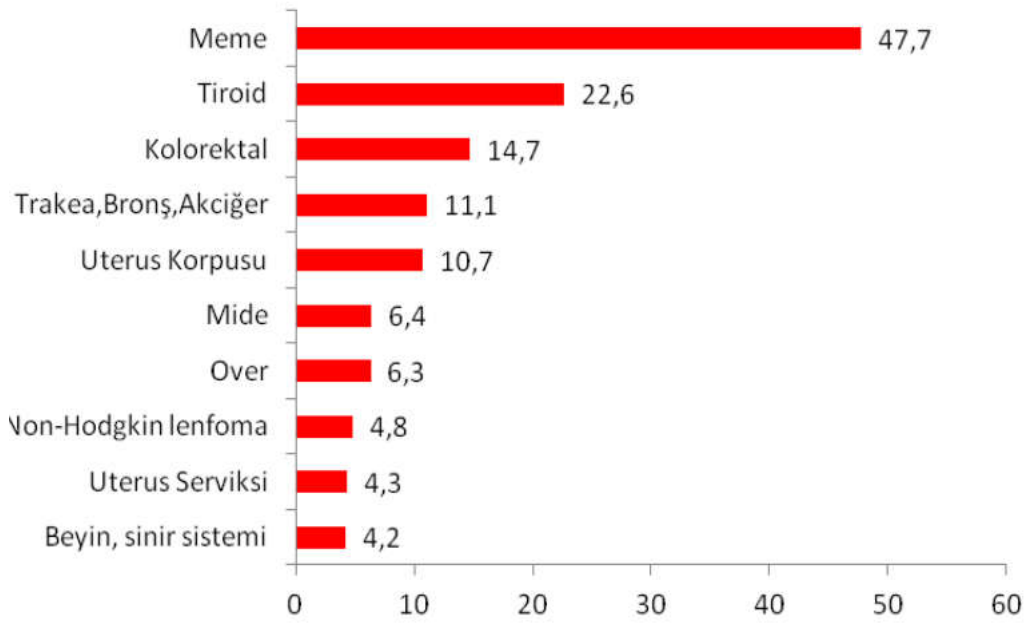
insidansı dünya kanser insidansına göre yüksek seyretmektedir. Ülkemizin de içinde yer aldığı Batı Asya bölgesi kanser insidansları ortalaması, Türkiye ortalamasından düşüktür. Orta ve Doğu Avrupa ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelerin kanser insidansları, ülkemize göre daha yüksektir. Ülkemizde görülen ilk 5 kanser türü dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkeler ile benzerlikler göstermektedir. Erkeklerde trakea, bronş ve akciğer kanseri (56,7/100.000 kişide YSH), kadınlarda ise meme kanseri (47,7/100.000 kişide YSH) en sık görülen kanser türleridir. Ülkemizde meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Kanser tanısı alan her 4 kadından 1'i meme kanseridir. Meme kanserinin sadece %11'i uzak evre kanser vakalarından oluşmaktadır (7).

Tablo1 : Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserlerin Dağılımı (7)

Kadınlarda en sık görülen ilk beş kanserin dağılımı

TÜRKİYE*	DÜNYA	BATI ASYA	ORTA VE DOĞU AVRUPA	ABD
1.MEME	MEME	MEME	MEME	MEME
2.TİROİT	KOLOREKTAL	TİROİT	KOLOREKTAL	AKCİĞER
3.KOLOREKTAL	AKCİĞER	KOLOREKTAL	UTERUS KORPUSU	KOLOREKTAL
4.AKCİĞER	UTERUS SERVİKSİ	AKCİĞER	AKCİĞER	UTERUS KORPUSU
5.UTERUS KORPUSU	TİROİT	UTERUS KORPUSU	UTERUS SERVİKSİ	DERİ MELANOMU

*Türkiye Birleşik Veri Tabanı



ŞEKİL 3:Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standart edilmiş hızı(dünya standart nüfusu 100.000 kişide) (7)

Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'inin 50-69 yaş arasında olduğu, %40,6'sının ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir (8). Ülkemizde 15-24 yaş arası kanser tanısı alan tüm hastaların %3.8'si, 25-49 yaş arası kanser tanısı alanların %35.6'sı, 50-69 yaş arası kanser tanısı alan tüm hastaların %26.3'ü ve 70 yaş üstü kanser tanısı alan tüm hastaların %14.7'si meme kanseri tanısı almıştır (7).

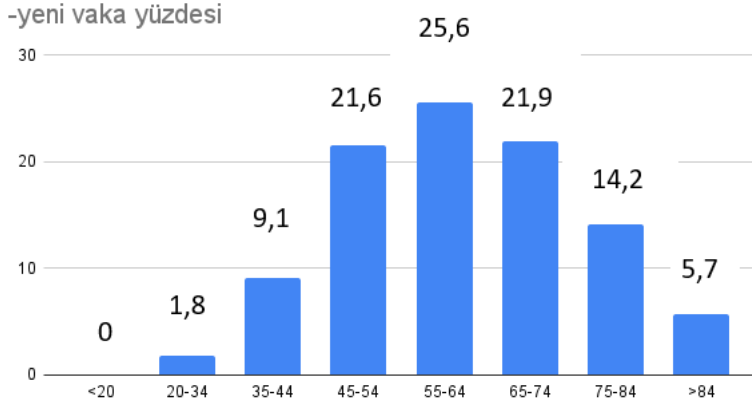
2.2.2. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanserlerinin %10'dan az bir kısmına kalıtsal genetik mutasyonlar neden olur. Meme kanseri daha çok çevresel, hayat tarzı ve doğurganlık gibi değiştirilebilen faktörlerle ilişkilidir (9).

DEMOGRAFİK FAKTÖRLER

Meme kanseri görülme sıklığı yaş ile birlikte artar. Dünyada 40'lı yaşların başlarında başında görülme sıklığı artar ve 60 yaş civarında pik yapmaktadır (10). 2016'da Amerika Birleşik Devletleri'ndeki meme kanserinin neden olduğu ölümlerin yaklaşık %99,3'ü ve %71,2'si sırasıyla 40 ve 60 yaş üstü kadınlarda bildirilmiştir (11). Meme kanseri kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 100 kat daha sık görülmektedir. 2020 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda 287,850 meme kanseri vakası görülür iken; erkelerde görülen meme kanseri vaka sayısı 2,710'dir. Meme kanseri beyaz kadınlarda; siyahi, asyalı, latin ve amerikan

yerlilerine göre daha sık görülmektedir (2).



ŞEKİL 4:Yeni meme kanseri vakalarının yaşa göre dağılımı (11)

HORMONAL FAKTÖRLER

Bir yüzyıl önce Sir George Beatson ooferektomi olan meme kanserli hastalarda meme kanserinin regrese olduğunu gözlemledi ve bu gözlem; reproduktif sistem ve hormonların meme kanseri ile olan ilişkisini gösteren bir çok gözlemin ilkiydi. Endojen ve ekzojen östrojenler artmış meme kanseri riskiyle ilişkilidir. Premenapozal kadınlarda endojen östrojenin asıl kaynağı overlerdir. Bilateral ooferektomi, kadınlarda azalmış meme kanseri sıklığı ile ilişkilidir. Eksojen östrojenin ana kaynağı oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavileridir. Her ikisinin kullanımı artmış meme kanseri riskiyle ilişkilidir ancak; oral kontraseptifleri bıraktıktan on yıl sonra meme kanseri riski hiç kullanmayanlara göre benzer saptanmıştır ve hormon replasman tedavisini bıraktıktan iki yıl sonra riskin önemli ölçüde azaldığı ortaya konulmuştur (11).

REPRODÜKTİF FAKTÖRLER

Meme kanserinde erken menarş, geç menapoz, nulliparite, ilk doğumu geç yapma ve hiç emzirmeme reproduktif risk faktörleridir.

Erken menarş ve geç menapoz kadınlarda artmış meme kanseri ile ilişkilidir (12).

118964 hastayı içeren 117 epidimiyoloji çalışmasının incelendiği bir metaanaliz çalışmasında her bir yıl önce başlayan menarşda meme kanseri riski %5 artmış olarak bulundu. Hem erken menarşın hem de geç menapozun meme kanseri riskini arttırmasına karşı; doğurganlık döneminin erken menarşla artmasının, geç menapoz ile artmasına göre meme kanseri riskini daha fazla arttığı belirlenmiştir (13).

Emziren kadınlarda, hiç emzirmeyen kadınlara göre meme kanseri daha az görülür. Hiç doğum yapmamış kadınlarda meme kanseri riskinin artmış olduğu saptanmıştır. 2011 yılında yapılan 50 302 meme kanseri olan ve 96 973 kişilik kontrol grubu olan 30 ülkeden 47 çalışmayı kapsayan vaka kontrol çalışmasında meme kanseri için göreceli riskin, emzirilen her yıl için %4,3 azaldığı, her yapılan doğum için göreceli riskin %7 azaldığı saptanmıştır. Hiç emzirmeyen ancak doğum yapan ve yapmayan kadınların karşılaştırılmasında, doğum yapan ve emzirmeyen kadınların, doğum yapmayan ve emzirmeyen kadınlara göre daha az meme kanserine yakalandıkları saptanmıştır. Ayrıca geç yaşta doğum yapanlarda, erken yaşta doğum yapanlara göre daha sık meme kanseri görüldüğü saptanmıştır (14).

HEREDİTER FAKTÖRLER

Aile öyküsü meme kanserinin önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada birinci derece yakınlarında (anne, kız kardeş, kız çocuğu) meme kanseri görülen kişilerde, meme kanseri riski %60 artmış olarak bulunmuştur. Birinci derece yakınlarında iki veya daha çok kişide meme kanseri görülürse risk daha da artmaktadır (15).

Herediter meme kanseri tüm meme kanserlerinin %5-10'unu oluşturur. Herediter meme kanserlerinin %60-75'ini BRCA-1 ve BRCA-2 oluşturur. BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonuna sahip hastaların ömür boyu meme kanserine yakalanma riski %60-80 olarak saptanmıştır. Bu mutasyonlara sahip kişilerde meme kanseri daha erken yaşta görülür (16). Ayrıca kalıtsal meme kanseri ile ilişkili diğer genler; P53, NME1, RB1, PTEN, ATM, CDH1, PHIT, Maspın, PIK3CA, CCND1'dir (11).

ALKOL

Alkol meme kanseri gelişimi riskini arttırmaktadır. Günde 10 gram alkol kullanan yetişkin bir kadında meme kanseri riski 10% artmaktadır (17).

SİGARA

Sigara meme kanseri için bir risk faktörüdür. Yapılan kohort çalışmalarında eski sigara içilerinin, hayatında hiç sigara kullanmamışlara göre 9% artmış meme kanseri riski olduğu gösterilmiştir. Ayrıca halen sigara kullananlarda bu oran daha fazladır. Sigara sayısı ve sigara kullanım arttıkça risk artmaktadır (18).

RADYASYON

İyonize radyasyon maruziteyi, meme kanseri gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Meme kanseri gelişim riski radyasyonun nedenine, miktarına ve maruz kalma süresine göre değişmektedir. Hodgkin lenfoma tedavisi nedeniyle çocukluk döneminde

radyoterapi alan hastaların uzun dönem izlemlerinde meme kanseri riski %56.7 artmış olarak bulunmuştur (19).

MEME DENSİTESİ

Yüksek meme densitesine sahip kadınlarda meme kanseri gelişme riski yağlı meme dokusuna sahip kadınlara göre 2-4 kat fazladır .Meme densitesi arttıkça meme kanseri gelişme riski de artmaktadır (20).

BENİGN MEME HASTALIKLARI

Benign meme hastalıkları geniş bir spektrumdaki hastalıkları içerir. Genellikle nonproliferatif lezyon, proliferatif ve atipisiz lezyon, atipik hiperplazi gibi tiplere ayrılır. Nonproliferatif lezyonlarda risk 1.27 kat, atipisiz proliferatif hastalıklarda 1.9 kat ve atipik hiperplazilerde 4.24 kat artmış bulunmuştur (21).

VÜCUT KİTLE ENDEKSİ

Meme kanseri ile vücut kitle endeksi ilişkilidir.Vücut kitle endeksinin 30'un üzerinde olması obezite olarak tanımlanır. Obezite premenapozal dönemde düşük meme kanseri riskiyle ilişkili iken, postmenapozal dönemde meme kanseri görülme sıklığını artırır. Ayrıca obezite hem premenapozal, hem de postmenapozal dönemde meme kanseri mortalitesini artırır (22). Yapılan bir kohort çalışmasında $bmi > 30$ ve postmenapozal kadınlarda, meme kanseri riskinin %29 arttığı tespit edilmiştir (23).

FİZİKSEL AKTİVİTE

Fiziksel aktivite, meme kanseri görülme riskini azaltmaktadır. Haftada 150 dakikalık etkin fiziksel aktivitede bulunan kadınlarda meme kanseri riski %9 azalmış olarak saptanmıştır. Fiziksel aktivitenin süresi ve şiddeti arttıkça bu oran artmaktadır (24).

2.2.3.MEME KANSERİ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Memede kitle meme kanserinin en sık görülen semptomudur. Memede kitle haricinde memede ağrı, ülserasyon, enfeksiyon, meme ucu değişiklikleri (meme başında çekilme,görünümünde değişiklik), aksillada kitle ve ağrı, üst ekstremitelerde ödem, sırt ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik ve kas ağrıları görülebilir. Yapılan bir çalışmada semptomatik meme kanseri hastalarında memede kitle %83, meme başı anormallikleri %6,8, memede ağrı %6,4 aksillada kitle %1,2 memede ülser %1,1 olarak saptanmış.Hastaların yaklaşık 1/6'sı memede kitle harici semptomlarla doktora başvurmuştur. Bu hastaların tanı sürelerinin diğer hastalara göre uzadığı görülmüştür (25).

2.2.4.MEME KANSERİNDE TANI

Meme kanserinde tanı, genellikle tarama ya da memede kitle, ağrı gibi semptomlarla gelen hastalara yapılan ileri tetkiklerle koyulur. Sağlıklı kişilerin mamografi ile meme kanseri için taranması düşük metastaz riski, küçük tümör boyutu, sınırlı aksilla cerrahisi ve azalmış kemoterapi ihtiyacı ile ilişkilidir. Meme kanserinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanan tek tarama yöntemi mamografi'dir. Mamografi ile tarama meme kanseri mortalitesini %19 azaltır (26).

Duktal karsinomun iki katına çıkması için geçen süre yaklaşık yüz gündür. Mamografi bir milimetre ve bir santimetre arasındaki lezyonları saptayabilir. Bu sayede lezyon palpabl kitle oluşturmadan yıllar önce meme kanseri tanısı koyulabilir. Meme ultrasonu, genellikle mamografide tespit edilen lezyonun incelenmesinde ya da yüksek riskli ve meme dansitesi yüksek olan hastaların meme kanseri için taranmasında kullanılır. Yüksek meme dansitesine sahip hastaların mamografi ile birlikte ultrason ile taranmaları meme kanseri saptama oranlarını arttırmaktadır. Meme manyetik rezonans görüntülemesi ise rutin tarama amaçlı önerilmez. Mamografide görülmeyen okkült lezyonların saptanmasında, yüksek riskli ve meme dansitesi yüksek olan hastaların taranmasında, cerrahi öncesinde ek yeni kitle taranmasında ve neoadjuvan tedavi yanıtı değerlendirilmesinde kullanılır. 45 yaş altı hastalar ve meme dansitesi yüksek hastaların değerlendirilmesinde ultrason, mamografiye üstündür (27)(28)(29).

Amerikan Kanser Derneği 40 yaş üstü kadınlara her yıl mamografi çekilmesini tavsiye etmektedir. Ayrıca 40-45 yaş aralığındaki kadınlara mamografi önerilip hastayla birlikte karar verilmesini önermektedir. Taramaya, beklenen yaşam süresine 10 yıl kalana dek devam edilmesini önermektedir (30). Türkiye’de meme kanseri taraması Sağlık Bakanlığı tarafından; 20 yaşından itibaren ayda bir kez kendi kendine muayene ile yaşam boyu, 20 yaşından itibaren yılda 1 kez klinik muayene ile yaşam boyu ve mamografi ile tarama 40-69 yaş arasını iki yılda bir kez olarak önermektedir (31).

Bugün mamografi raporlarında BIRADS (Breast Imaging Reporting and Dated System) kullanılmaktadır. Bu raporlama sistemi Amerikan Radyoloji Koleji tarafından raporlama kalitesinin yükseltilmesi ve bulguların homojenize edilmesi için geliştirilmiştir. Önceleri sadece mamografide kullanılırken, şuan da ultrason ve manyetik rezonans görüntülemelerinde de kullanılmaktadır. Bu sistemde lezyonun büyüklüğü, dansitesi, kalsifikasyonlar, lenf nodları, duktal ektaziler ve meme başı lezyonları ile ilgili bilgiler verilir (32).

Tablo2 :BİRADS sınıflamasına göre meme dansitesi sınıflama tipleri (32)

TİP-1	Yağlı meme(dansitesi %10'dan düşük)
TİP-2	Fibroglandular(dansitesi %10-49 arasında)
TİP-3	Heterojen dens (dansitesi %49-90 arasında)
TİP-4	Dens ve homojen (dansitesi %90 üstünde)

BİRASD'a göre tip 3 ve tip 4 meme tipine sahip kadınlarda, mamografinin şüpheli lezyonları saptama oranları azalmaktadır (32).

Tablo 3: ACR (Amerikan Radyoloji Koleji) Sınıflandırması BIRADS değerlendirme kategorileri ve yönetim önerileri (33)

Değerlendirme	Yönetim	Malignite olasılığı
Kategori-0 Yetersiz	Ek görüntüleme ve/veya önceki görüntülemeler ile karşılaştırma	Bilinmiyor
Kategori-1 Negatif	Rutin mamografi taraması	Malignite olasılığı yok
Kategori-2 Benign bulgu	Rutin mamografi taraması	Malignite olasılığı yok
Kategori-3 Muhtemelen Benign	Kısa aralıklı(6 ay) takip	≤ %2 Malignite olasılığı
Kategori-4 Şüpheli	Doku tanısı	%2-95 Malignite olasılığı
Kategori-4A Malignite şüphesi düşük		> %2, ≤ %10 Malignite olasılığı
Kategori-4B Malignite şüphesi orta		> %10, ≤ %50 Malignite olasılığı
Kategori-4C Malignite şüphesi yüksek		> %50, <%95 Malignite olasılığı
Kategori-5 Büyük olasılıkla maligniteyi düşündüren bulgular	Doku tanısı	≥ %95 Malignite olasılığı
Kategori-6 Biyopsi ile kanıtlanmış malignite	Klinik uygun olduğunda cerrahi eksizyon	

Memede tanımlanmış lezyonu tanımlamak için genelde ince iğne aspirasyon biyopsisi, kalın iğne biyopsi, vakum yardımcı biyopsi ve açık cerrahi biyopsi yöntemlerinden biri kullanılır. Günümüzde ultrason eşliğinde kalın iğne biyopsi; kolay, ucuz ve ulaşılabilir olduğundan ilk tercih olarak tercih edilmelidir. Kalın iğne biyopsinin yetersiz materyal oranları %2-4 civarında ve yanlış negatiflik oranı iste %0-9'dur ve genelde dokunun doğru yerden alınamamasıyla ilişkilidir (31).

2.2.5. MEME KANSERİNDE EVRELEME

Evreleme; kanserin klinik özelliklerini belirleme, hastalığın prognozunu ortaya koyma ve benzer hastaların sonuçlarının karşılaştırılmasını sağlar. Meme kanseri evrelemesi

için 1977 yılından beri AJCC(Amerikan Ortak Kanser Komitesi) tarafından geliştirilen TNM sınıflaması kullanır. Bu sınıflamada T tümör boyutunu, N lenf nodunu ve M ise metastazı ifade etmektedir.

T kategorisinde devam eden en uzun tümör çapı dikkate alınır. İnflamatuvar karsinom memede diffüz eritem ve ödeme yol açan, meme derisinin 1/3 den fazlasını tutan klinik bir durumdur. Tanısı klinik olarak koyulmaktadır (34).

Tablo 4 :Klinik TNM sınıflaması AJCC 2018 (35)

T kategorisi(Tümör boyutu)	T kriteri
TX	Primer Tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ
Tis(DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis(paget)	İnvaziv karsinom ya da DCIS olmadan paget hastalığı
T1	Tümör boyutu ≤ 20 mm
T1Mİ	Tümör boyutu ≤ 1 mm
T1a	Tümör boyutu >1 mm ≤ 5 mm
T1b	Tümör boyutu > 5 mm ≤ 10 mm
T1c	Tümör boyutu > 10 mm ≤ 20 mm
T2	Tümör boyutu > 20 mm ≤ 50 mm
T3	Tümör boyutu > 50 mm
T4	Direk göğüs duvarına yayılan ve/veya deri makroskopik değişiklikler yapan tümör
T4a	Göğüs duvarına invaze tümör
T4b	Deride makroskopik değişiklik ülserasyon ve/veya satellit nodül ve/veya ödem yapan tümör
T4c	T4a ve T4b'nin kriterlerini karşılaması
T4d	İnflamatuvar meme karsinomu

cN kategori	cN Kriter
cNX	Lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0	Lenf nodu metastazı saptanamadı(görüntüleme ve muayene ile)
cN1	Hareketli ipsilateral level 1-2 aksillar lenf nodları
cN1mi	Mikrometastaz(200 hücre,0.2 mm'den büyük ancak 2 mm az)
cN2	İpsilateral level 1-2 aksillar lenf nodları klinik olarak fiks ve ya konglomere ve ya İpsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı var ancak aksillar metastaz yok
cN2a	Birbirlerine veya diğer yapılara fiks ipsilateral level 1-2 aksillar lenf nodları
cN2b	Sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı var aksillar lenf nodu metastazı yok

cN3	İpsilateral infraklavikular(level 3 aksillar) lenf nodu veya nodları level 1-2 aksillar lenf nodu metastazı ile birlikte veya metastaz olmadan veya ipsilateral mammarian lenf nodu metastazı level 1-2 aksillar lenf nodu metastazı ile birlikte ve ya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı aksillar veya internal mammarian lenf nodu metastazı ile birlikte ve ya metastaz olmadan
cN3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı
cN3b	İpsilateral internal mammarian lenf nodu ve aksillar lenf nodu metastazı
cN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı

M Kategori	M Kriter
Mo	Uzak metastaz lehine klinik veya radyolojik kanıt yok
cM1	Saptanmış uzak metastaz klinik veya radyolojik olarak

Tablo 5: Meme kanseri evreleme (35)

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

2.2.6 MEME KANSERİ SINIFLANDIRILMASI

Meme kanserleri heterojendir. Morfolojik ve biyolojik özellikleri değişkendir. Bu nedenle klinik davranışları ve tedaviye yanıtları farklıdır. Kanser sınıflaması onkolojik tedavi kararlarını kolaylaştırmak için hastalığın doğru teşhisini ve tümörün davranışını tahmin etmeyi amaçlar(36). Meme kanserinin büyük kısmı adenokarsinomdur ve histopatolojik sınıflandırılması büyüme paternlerine ve sitolojik özelliklerine göre yapılır. En sık görülenleri

duktal ve lobüler olmasına rağmen bu köken aldıkları yeri göstermez. Büyük bir kısmı terminal duktal lobüler ünitelerden köken alır (37). Meme kanseri non-invaziv ve invaziv olarak ikiye ayrılır.

NON-İNVAZİV MEME KANSERİ

Non invaziv meme kanseri duktal veya lobüllerden köken alır ancak bazal membranı aşmaz. Bu yüzden metastaz yapmadıkları kabul edilir. Duktal karsinoma in situ ve Lobüler karsinoma in situ olarak ikiye ayrılır. (38)(39)

1.Duktal karsinoma in situ(DCIS)

Duktal karsinoma in situ epitel hücrelerinin, intraduktal neoplastik proliferasyonudur ve meme duktusları içinde sınırlanmıştır. Meme stromasından bozulmamış bazal membran ve miyoepitelyal hücreler ile ayrılır. DCIS meme kanseri için prekürsördür ve müdahale edilmez ise yaklaşık %40'ı invaziv meme kanserine progrese olur (40). DCIS genellikle rutin taramalar sırasında tesadüfen tanı alır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 50.000 yeni vaka görülmektedir. Yapılan bir çalışmada 20 yıllık meme kanseri spesifik mortalitesinin %3.3 olduğu saptanmıştır (41). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1970 yılında 100.000 kadında 5.8 görülürken; 2004 yılında 100.000 kadında 32.5 sıklıkta görülmektedir. Bu artış mamografi ile taramaların yaygınlaşması nedeniyledir (42).

2.Lobüler karsinoma in situ(LCIS)

LCIS terminal duktal lobüler ünitelerden kaynaklanan neoplastik hücrelerin proliferasyonu ve asinüsleri %50'sinden fazlasını doldurmasıyla meydana gelir. Bazal membranı geçmemiştir. LCIS tanısı genellikle insidental olarak koyulur. Başka bir lezyona kalın iğne biyopsi ve ya cerrahi eksizyon yapıldığında tanı alır. Mamografi taramalarının artması ile LCIS görülme sıklığı artmıştır. LCIS %60-80 multisentrik ve %20-60 bilateralidir. Meme kanseri için AJCC(Amerikan Ortak Kanser Komitesi) tarafından geliştirilen TNM sınıflamasının 8. Baskısında Tis olarak sınıflandırılmamıştır. Ancak LCIS meme kanseri riskini arttırmaktadır. Histopatolojik olarak klasik lobular karsinoma in situ, pleomorfik lobular karsinoma in situ ve florid lobular karsinoma in situ tiplerine ayrılmaktadır (39).

İNVAZİV MEME KANSERİ

İnvaziv meme kanserinde neoplastik hücreler duktus ve lobüllerden bazal membranı geçerek invazyon yaparlar, bu nedenle lenf nodlarına veya uzak organlara metastaz yapabilirler.

1.İnvaziv duktal karsinom

İnvaziv duktal karsinom bütün invaziv kanserlerin %70-80 oluşturur.En sık görülen histopatolojik tipidir (43). Ayrıca özel tip olmayan invaziv karsinom olarak da bilinirler (44). Genellikle ER ve PR pozitifliği saptanır.

2.İnvaziv lobüler karsinom

İnvaziv lobüler karsinom 2. en sık görülen invaziv meme kanseridir. Tüm vakaların yaklaşık %5-15'ini oluşturur. Multifokalite ve bilateral görülme sıklığı fazladır. Yüksek oranda ER ve PR pozitifliği gösterir. HER2 genelde negatiftir. İnvaziv duktal karsinoma göre prognozu daha iyidir. Metastaz paterni invaziv duktal karsinomdan farklıdır. Kemik, gastrointestinal sistem, uterus, meninks, over ve seroz membran metastazı sık görülmektedir. İnvaziv duktal karsinom'da ise daha çok akciğer metastazı görülür (45)(46)(47).

3. Müsinöz karsinom

Müsinöz karsinom invaziv kanser vakalarının yaklaşık %2-3 oluşturur. Genellikle post-menapozal dönemde görülür, medyan görülme yaşı 71'dir. ER ve PR pozitifliği yüksektir ve genellikle HER2 negatiftir. İnvaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoza sahiptir (48).

4. Medüller karsinom

Medüller karsinom meme kanserlerinin %2'den azını oluşturur ve genellikle daha genç hastalarda görülür. Medüller karsinom vakalarının çoğu ER, PR ve HER2 negatiftir. BRCA1 mutasyonu olan kişilerde medüller karsinom daha sık görülür. Genel sağkalım oranları iyidir (49).

5.Mikropapiller karsinom

Mikropapiller karsinom tüm meme kanserlerinin %0,9-2'sini oluşturur. Histolojik olarak fibrovasküler çekirdekten yoksun stromal boşlukları olan papiller bir yapı görünümüne sahip malign hücre topluluklarından oluşur. Lenf nodu metastazı yaygındır. Genellikle ER ve PR pozitifliği mevcuttur. Mikropapiller karsinom invaziv duktal karsinoma göre daha kötü prognoza sahiptir (48)(49)(50).

6.Tübüler karsinom

Tübüler karsinom meme kanserlerinin %1-4'lük kısmını oluşturur. Lenf nodu ve uzak metastaz daha az sıklıkla görülür. Genellikle ER ve PR pozitifliği, HER2 negatifliği görülür. İnvaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognozludur (51)(48).

7.Kribriform karsinom

Kribriform karsinom nadir görülen bir meme kanseri tipidir ve tüm meme kanserlerinin %0,3-3,5'ni oluşturur. Genellikle ER ve PR pozitifliği, HER2 negatifliği gösterir. Düşük aksiller metastaz oranları olup, prognozu invaziv duktal karsinoma göre daha iyidir (52).

8.İnflamatuvar karsinom

İnflamatuvar karsinom meme kanserlerinin %2-4'lük kısmını oluşturur. Tüm kanserlerin %2-4'lük kısmını oluşturmalarına rağmen meme kanseri ilişkili mortalitenin %7'sinin oluşturur. Prognozu kötüdür. Histopatolojik olarak dermatik lenfatiklerin invazyonu karakteristiktir. Klinik olarak meme derisinde kısa süre içerisinde ödem, eritem ve portakal kabuğu görünümü ortaya çıkar (53).

9.Nöroendokrin karsinom

Primer olarak memeden köken alan nöroendokrin karsinomlar nadir görülür. Tüm kanserlerin %1'inden azında görülür. Diğer nöroendokrin tümörlerden ayrılmaları güçtür. ER ve PR pozitifliği ve HER2 negatifliği sıktır. Prognozları kötüdür (48).

MOLEKÜLER MEME KANSERİ SINIFLAMASI

Meme kanseri heterojen bir hastalık grubunu temsil eder ve tedaviye yanıtları da birbirinden farklıdır. Bu nedenle çeşitli sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. Meme kanserinin moleküler alt tipleri gen ekspresyon çalışmaları ile belirlenmiştir. Meme kanserinin 4 büyük moleküler alt tipi bulunmaktadır. Bu alt tipler 3 tümör belirteci ile belirlenmektedir. Bu belirteçler östrojen reseptörü(ER),progesteron reseptörü(PR) ve human epidermal büyüme faktörü reseptörü(HER-2)'dür.

Luminal-A: Bu gruptaki meme kanseri hücrelerinin östrojen ilişkili gen ekspresyonu yüksektir ve HER-2 ilişkili gen ekspresyonu düşüktür. Ki-67 skorları düşüktür. Diğer türlere göre daha total sağkalım oranları daha yüksektir. Hormonoterapiden yüksek fayda görürler

Luminal-B: Luminal-B tümörler Luminal-A tümörler ile yakınlık gösterir. Ancak daha yüksek gradelidir ve Ki-67 skorları 14%'den yüksektir. Östrojen ilişkili gen ekspresyonu yüksektir ancak Luminal-A'ya göre düşüktür ve HER-2 ilişkili gen ekspresyonu düşük veya yüksek olabilir. Luminal-A'ya göre daha kötü prognozludur.

HER-2 aşırı eksprese: HER-2 ilişkili gen ekspresyonu yüksektir ve östrojen reseptörü ilişkili gen ekspresyonu düşüktür. Hedefe yönelik tedavilerin gelişmesinin ardından bu hastalık grubunun mortalitesi gerilemiştir.

Bazal like/triple negatif: HER-2 ilişkili gen ekspresyonu ve östrojen reseptörü ilişkili gen ekspresyonu düşüktür. BRCA 1 mutasyonu olan kişilerde daha sık görülür ve yüksek gradeli tümörlerdir. Bu tip, kötü prognozla ilişkilidir. EGFR1 ve p53 ekspresyonu daha sık görülmektedir (54)(55)(56)(57).

2.2.7.MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Meme kanseri tedavisi lokal ve sistemik tedavileri içerir. Lokal tedavilerde radyoterapi ve cerrahi tedavi yer alır. Sistemik tedaviler ise hormonoterapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavileri içerir. Sistemik tedavilerin amacı mikrometastazları önlemek, hastalıksız ve total sağkalımı arttırmaktır. Neoadjuvan tedavi, sistemik tedavinin ameliyat öncesi verilmesidir. Bütün metastatik olmayan meme kanseri hastalarında sistemik tedavinin amacı rekürrensi azaltmaktır; ancak neoadjuvan tedavide bunlara ek olarak tümör boyutunu küçültmektir. Bu sayede daha geniş eksizyon yerine meme koruyucu cerrahi ve daha az aksiller lenf nodu disseksiyonu sağlanır. Bu da cerrahiye bağlı komplikasyonları azaltır ve yaşam kalitesini artırır (58)(59) (60).

1.CERRAHİ TEDAVİ

Dr. William Halsted ilk kez 1882 yılında radikal mastektomi yapmaya başlamış ve sonuçları 1894 yılında yayınlamıştır. Uzun yıllar bu geniş cerrahi tedavi yöntemi, meme kanserinin cerrahi tedavisinde altın standart olmuştur. Yapılan NSABP B-04 ve NSABP B-6 çalışmalarında radikal mastektominin; basit mastektomi ve lumpektomi sonrasında radyoterapiye üstün olmadığı, hastalıksız sağkalım ve total sağkalımlarının benzer olduğu görülmüştür. NSABP-06 çalışmasında mastektomi, lumpektomi ve lumpektomi sonrasında radyoterapi tedavileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada total sağkalımları eşit ancak; lumpektomi grubunda nüks hastalık, diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Bu yüzden meme koruyucu cerrahi ve sonrasında radyoterapi standart yaklaşım haline gelmiştir. Meme koruyucu cerrahi kesin kontra endikasyonları ise daha öncesinde toraksa radyoterapi almak, gebelik, multisentrik tümör, net olarak temiz cerrahi sınırlar elde edememek, daha önce meme kanseri için lumpektomi ve radyoterapi tedavisi almaktır. Rölatif kontraendikasyonlar multifokal tümör, bağdokusu hastalığı ve tümör/meme oranının yüksek olmasıdır. Nüks hastalık mastektomi ile tedavi edilmelidir. Sentinal lenf nodu biyopsisi, her türlü invaziv kanser durumunda önerilir. Metastaz saptanırsa hastaya modifiye radikal mastektomi yapılması önerilir. Modifiye radikal mastektomi; mastektomi sonrasında yapılan aksiller lenf nodularının çıkarılması işlemine verilen isimdir. Amerikan Cerrahlar Onkoloji Grubu'nun yapmış olduğu Z0011 çalışmasında

evre 1 ve 2 meme kanseri hastalarında 3'ten az lenf nodu pozitifliği saptanan ve meme korucuyu cerrahi yapılan hastalarda nüks ve hayatta kalma oranları benzer bulunmuş ve bu hasta grubunda aksiller cerrahi işleminden kaçınılabileceği önerilmiştir (61)(62)(63).

2.RADYOTERAPİ

Meme koruyucu cerrahi ve sonrasında radyoterapi, erken evre meme kanserinin yayın bir şekilde kabul edilen tedavi yöntemidir. Meme korucuyu cerrahi sonrası yapılan radyoterapinin temel amacı nüksleri azaltmak ve sağkalımı arttırmaktır. Meme koruyucu cerrahi sonrası bütün memeye yapılan radyasyon tedavisi, 10 yıllık meme kanseri nüks riskini %35'ten %19.3'e ve 15 yıllık meme kanseri ilişkili mortaliteyi %25.2'den %21.4'e indirmiştir (64).

Radyoterapi ayrıca metastatik meme kanserinde semptom azaltılmasında, ağrı kontrolünde ve hayat kalitesinin artırılmasında kullanılmaktadır. Özellikle kemik ağrısı palyasyonunda, spinal kord basısında ve beyin metastazlarına bağlı nörolojik semptom kontrolünde kullanılmaktadır (65).

3.SİSTEMİK TEDAVİLER

Erken evre meme kanseri tedavisi cerrahi, radyoterapi ve sistemik tedavi gibi bir çok farklı tedavi şeklini içermektedir. Sistemik tedavi vücuda yayılma potansiyeli olan mikrometastazları kontrol ederek hastalısız sağkalımı arttırmaktadır. Sistemik tedavi; kemoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik tedavileri kapsamaktadır. Meme kanseri, eksprese ettikleri biyolojik markerlara göre sınıflandırılmaktadır. Bu biyolojik markerlar östrojen reseptörü(ER), progesteron reseptörü(PR) ve human epidermal büyüme faktörü reseptörü(HER-2)'dür. Bu markerlara göre yapılan sınıflamalar sistemik tedavi seçiminde kullanılmaktadır.

Opere edilebilir meme kanserinde sistemik tedavinin operasyon öncesi ve sonrası verilmesine göre sistemik tedavi adjuvan ve neoadjuvan olarak ikiye ayrılır. Adjuvan tedavi operasyon sonrası, neoadjuvan tedavi ise operasyon öncesi uygulanmaktadır. Adjuvan tedavide amaç mikro metastazları yok etmektir. Neoadjuvan tedavinin amacı ise opere edilemeyen meme kanserini opere edilebilir hale getirmek, meme koruyucu cerrahi şansını arttırmak ve aksiller cerrahiyi küçülmektir. Ayrıca neoadjuvan tedavi sayesinde tümörün kemoterapiye yanıtı da invivo olarak değerlendirilebilmektedir (58)(66).

ADJUVAN KEMOTERAPİ

Adjuvan kemoterapi meme kanserinde mikro metastazları yok ederek nüks riskini azaltmakta ve hastaların sağ kalımını arttırmaktadır. Adjuvan kemoterapi uygulaması meme kanserinin sistemik ve lokal nüks riskine, lenf nodu metastazına, tümör çapına ve tümörün moleküler sınıflamasına göre değişmektedir. Adjuvan kemoterapinin; sistemik ve lokal nüks riskinin yüksek olduğu, patolojik lenf nodu metastazının olduğu ve tümör çapının 0,5 cm ve üzerinde olduğu hasta grubunda verilmesi önerilmektedir (67) (68).

HER2 pozitif meme kanseri vakalarında kemoterapiye ek olarak anti-HER2 tedavi birlikte verilir. Tümör boyutu 1 cm üstü olan ve lenf nodu pozitif olan hastalara kemoterapi + anti-HER2 tedavi önerilir. Kuzey Merkezi Kanser Tedavisi Grubu N9831 ve NSABP B-31 çalışmasında doksorubisin-siklofosfamid ve sonrasında paklitaksel alan hastalarda trastuzumab eklenmesinin etkinliği araştırılmış. Trastuzumab alan hastalarda rekürrens ve mortalitenin azaldığı saptanmıştır. Yapılan randomize kontrol çalışmaları sonuçlarında 1 yıllık adjuvan transtuzumab tedavisi optimal süre olarak önerilmektedir (68)(69).

Triple negatif meme kanserinde tek adjuvan tedavi seçeneği kemoterapidir. Tümör boyutu 1 cm üstü olan ve lenf nodu pozitif hastalarda adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Ancak tümör boyutu 1 cm altında olan ve lenf nodu negatif hastalarda, hasta bazında değerlendirilme önerilmektedir. NCCN 2022 kılavuzu; tümör boyutu 0,5 cm altında olan ve lenf nodu negatif hastalara tedavi önermezken; tümör boyutu 0,5 cm ile 1 cm arasında olan ve lenf nodu negatif hastalarda adjuvan kemoterapiyi değerlendirmeyi öneriyor. ESMO ise bir çok 0,5 cm ile 1 cm tümör boyutu olan ve lenf nodu negatif hastalara adjuvan kemoterapi önermektedir (68)(70).

Hormon pozitif meme kanserinde tümör boyutu 0,5 cm altında olan ve lenf nodu negatif hastalarda endokrin tedavi tek başına yeterlidir. Tümör boyutu 0,5 cm üstünde ve 5 cm in altında olan, lenf nodu metastazı 3 ve 3'ün altında olan hastalarda revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu(rtpcr) testi ile risk skorlarının hesaplanıp, kemoterapi açısından değerlendirilmesi önerilir. Tümör boyutu 5 cm üzerinde olan ve/veya lenf nodu metastazı 4 ve 4'ün üstünde olan hastalarada ise adjuvan kemoterapi önerilir (68).

Tablo 6: Erken evre meme kanseri için adjuvan sistemik tedavi (58)

TEDAVİ	BİYOLOJİK MARKER	REJİM
HORMONOTERAPİ	ER VE/VEYA PR POZİTİF PREMENAPOZAL	TAMOKSİFEN TAMOKSİFEN + GNRH AGONİSTİ EKZEMESTAN + GNRH AGONİSTİ
	ER VE/VEYA PR POZİTİF POST MENAPOZAL	AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ
ANTİ-HER2 TEDAVİ	HER2 POZİTİF	KEMOTERAPİ+TRASTUZUMAB KEMOTERAPİ+TRANSTUZUMAB+PERTUZUMAB
KEMOTERAPİ	HERHANGİ	ANTRASİKLİN VE/VEYA TAKSAN +/- KAPESİTABİN

Siklofosfamid, metotreksat ve 5-fluorourasil meme kanseri tedavisinde adjuvan olarak ilk kez kullanılan kemoterapi rejimidir. Yapılan bir çalışmada radikal mastektomi yapılan lenf nodu pozitif hastalarda adjuvan tedavi ve kontrol grubu olarak tedavi almayan hastalar karşılaştırılmış. Adjuvan tedavi alan grupta hastalıksız sağ kalım ve total sağkalımın arttığı saptanmıştır. Sonrasında yapılan NSABP B11 çalışmasında tomoksifen yanıtızsız hastalarda melfalan+5-fluorourasil ve melfalan 5-fluorourasil+doksorubisin alan hastalarda karşılaştırılmış doksorubisin alan hasta grubunda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım ve total sağkalımın sonuçlarının iyileştiği saptanmıştır. Daha kısa ve yoğun bir tedavi bulmak amacıyla yapılan NSABP B-15 çalışmasında lenf nodu pozitif hastalarda adjuvan doksorubisin+siklofosfamid(AC) 3 haftada bir 4 kez toplamda 12 hafta ve Siklofosfamid, metotreksat ve 5-fluorourasil(CMF) 4 haftada bir 6 kez toplamda 24 hafta verilmiş. 3 Yıllık hastalıksız sağ kalım ve total sağ kalım oranları benzer saptanmış. Benzer şekilde yapılan NSABP B-23 çalışmasında lenf nodu negatif hastalarında CMF ve AC tedavisiyle benzer sonuçlar elde edilmiş.

Eş zamanlı paklitaksel ve doksorubisin tedavisi metastatik meme kanseri hastalarında etkin saptanmış ancak; ilaç etkileşimleri nedeniyle kardiyotoksik etkilerin arttığı saptanmıştır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda antrasiklin tedavisinden sonra paklitaksel tedavisi verilmesi planlanmış ve yapılan CALGB çalışmasında artan dozlarda doksorubisin ve siklofosfamid 3 haftada bir 4 kür ve bu tedaviye ek 4 kür paklitaksel alan lenf nodu pozitif hastalar

karşılaştırılmış. Paklitaksel alan hastaların, hastalıksız sağ kalım ve total sağkalımlarının arttığı ve artan doksorubisin dozunun etkisi olmadığı saptanmıştır.

Doz dens kavramı aynı kemoterapi rejiminin dozunu değiştirmeden daha sık aralıklarla verilmesidir. Yapılan C9741 çalışmasında AC 2 hafta ve 3 haftada bir karşılaştırılmış. Doz dens grupta hastalıksız sağ kalımın ve total sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır.

Günümüzde antrasiklinler ve taksanlar adjuvan kemoterapinin en önemli ajanları olarak ön plana çıkmaktadır (71)(72)(68).

Tablo 7 : Adjuvan kemoterapi rejimleri NCCN 2022(68)

Doz dens AC(doksorubisin/siklofosfamid) sonrasında paklitaksel 2 haftada bir
Doz dens AC(doksorubisin/siklofosfamid) sonrasında paklitaksel haftada bir
TC(dosetaksel ve siklofosfamid)
Olaparib BRCA 1/2 mutasyonu var ise
AC(doksorubisin/siklofosfamid) 3 haftada bir
AC(doksorubisin/siklofosfamid) sonrasında 3 haftada bir dosetaksel
CMF(siklofosfamid/metotreksat/fluorourasil)
Kapesitabin(triple negatif meme kanserinde adjuvan kemoterapiden sonra)
EC(epirubisin/siklofosfamid)
TAC(doksetaksel/doksorubisin/siklofosfamid)

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ

Meme kanserinde sistemik tedavinin cerrahi öncesi verilmesi neoadjuvan kemoterapi olarak adlandırılmaktadır. Metastatik olmayan meme kanserinde sistemik tedavinin verilme sebebi mikrometastazları yok ederek nüks riskini azaltmaktır. Ancak adjuvan tedaviden farklı olarak neoadjuvan tedavi tümörün evresini küçülterek cerrahi şansı olmayan hastalara cerrahi şansı tanımaktadır. Ayrıca cerrahi alanını küçülterek, cerrahi sonrası komplikasyon riskini azaltmakta, hayat kalitesini arttırmaktadır. Neoadjuvan tedavi, tümör ile ilgili invivo kemoterapi yanıtını göstererek hastanın prognozu ile ilgili çok önemli bilgiler sağlamaktadır (59)(73).

Neoadjuvan tedavi için hasta seçimi önemlidir. Lokal ileri meme kanseri hastaları, inflamatuvar meme kanseri hastaları, lenf nodu pozitif hastalar, meme/tümör oranı yüksek hastalar, 40 yaşından küçük hastalar, meme kanseri nüks riski yüksek hastalar, HER2 pozitif ve HR negatif hastalarda önerilir. Lokal ileri meme kanseri ve inflamatuvar meme kanseri hastalarında, cerrahiye uygun olmayan hastalar tümör boyutu küçültülerek cerrahiye uygun

hale getirilir; cerrahiye uygun lokal ileri meme kanseri hastalarında ise tümör boyutu küçültülerek meme koruyucu cerrahiye olanak sağlar. Lenf nodu pozitif olan hastanın neoadjuvan kemoterapi sayesinde aksiller lenf nodu diseksiyonu azaltılarak cerrahinin korkulan komplikasyonlarından olan ve hayat kalitesini azaltan lenf ödem tablosundan kaçınılmış olur. 40 yaşından küçük hastalarda tümörler daha agresif seyir ederler, bu nedenle neoadjuvan kemoterapiye yanıtları daha iyidir. Neoadjuvan tedavi sayesinde invivo ortamda ilaç etkileri görülerek, kötü yanıt alınması durumunda ilaç değişikliği daha hızlı yapılabilir. NSABP B-18 çalışmasında tümör boyutu 5 cm üstünde olan hastalarda neoadjuvan tedavi ile meme korucu cerrahi oranları artmaktadır (68)(74)(75).

Neoadjuvan kemoterapide kullanılan kemoterapötikler, adjuvan kemoterapötikler ile benzerlik göstermektedir. Neoadjuvan tedavide antrasiklinler ve taksanları içeren tedavi rejimleri önerilmektedir. Doksorubisin ve siklofosamid 2 veya 3 haftada bir, 4 siklus sonrasında 3 haftada bir veya haftada bir siklus paklitaksel verilir. Paklitaksel kullanılmadığı durumlarda ise yerine dosetaksel verilebilir (68). NSABP B-27 çalışmasında neoadjuvan AC ve AC sonrasında dosetaksel alan hastalar karşılaştırılmış. Dosetaksel alan grupta hastalıksız sağ kalım hafifçe artmış, total sağkalımda anlamlı bir artış olmamış, lokal nüks risk azalmış ve patolojik tam yanıt anlamlı şekilde artmış olarak bulunmuş. GBP 66 çalışmasında evre 2,3 triple negatif meme kanseri hastaları; paklitaksel ve doksorubin tedavisine ek olarak karboplatin alan ve almayan grup olarak ayrılmış. Karboplatin alan grupta patolojik tam yanıt %53,2 almayan grupta ise %36,9 saptanmıştır. Karboplatin eklenen grupta diyare, halsizlik ve nötropeni gibi kemoterapi ile ilişkili yan etkiler anlamlı olarak artmış (74)(76).

HER2 pozitif meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedaviye transtuzumab eklemek tedavi yanıtını arttırmaktadır. Yapılan TECHNO çalışmasında epirubisin, siklofosamid ve paklitaksel alan hastaların tedavisine trastuzumab eklenmesiyle hastalarda patolojik tam yanıt, hastalıksız sağ kalım ve total sağ kalım anlamlı şekilde artmıştır (74)(77). Yapılan NOAH çalışmasında lokal ileri HER2 pozitif meme kanseri hastaları, neoadjuvan kemoterapi alan hastalar ve neoadjuvan kemoterapi+ 1 yıl trastuzumab alan hastalar incelenmiş. Trastuzumab alan hastaların patolojik tam yanıtları diğer gruba göre 2 kat artmış, nüks azalmış ve total sağkalımları artmıştır. Bu çalışmada doksorubisin, paklitaksel ve transtuzumab kullanılmasına rağmen semptomatik kalp yetmezliği %2'nin altında saptanmış. Ancak hastaların yakın takibi önerilmiştir (74)(78). GeparQuinto çalışmasında hastalar neoadjuvan kemoterapi + transtuzumab ve neoadjuvan kemoterapi+lapatinib olarak ayrılmış. Lapatinib kolunda patolojik

tam yanıt anlamlı şekilde düşük saptanmış. Bu nedenle lapatinib tek başına önerilmemektedir (79). NSABP-B41 çalışmasında neoadjuvan kemoterapi+trastuzumab ve neoadjuvan kemoterapi+trastuzumab+lapatinib karşılaştırılmış. Trastuzumab+lapatinib alan kolda tek başına trastuzumab gruba göre daha yüksek patolojik tam yanıt ulaşılmış ancak bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (80). 417 HER2 pozitif erken evre ve lokal ileri meme kanseri hastalarını içeren NeoSphere faz 2 çalışmasında hastalar trastuzumab + dosetaksel, pertuzumab + dosetaksel, trastuzumab +dosetaksel ve trastuzumab +pertuzumab olarak 4 gruba ayrılmış. Trastuzumab+pertuzumab+dosetaksel grubunda %45,8, trastuzumab +dosetaksel 29% , pertuzumab+dosetaksel %24 ve trastuzumab+pertuzumab %16,8 patolojik tam yanıt oranları saptanmış. Trastuzumab+pertuzumab+dosetaksel grubunda anlamlı olarak yüksek patolojik tam yanıt oranları saptanmıştır (81).

Neoadjuvan endokrin tedavisi tarihsel olarak genellikle yaşlı ve kırılğan hastalarda tercih edilmektedir. Genellikle aromataz inhibitörleri tercih edilmektedir; ancak tamoksifen de kullanılmaktadır. Endokrin tedavi en az 4 - 8 ay verilmesi gerekmektedir. Yapılan P024 çalışmasında post menopozal hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastaları neoadjuvan endokrin tedavisi olarak aromataz inhibitörleri ve tamoksifen karşılaştırılmış. Aromataz kolunda hastaların meme korucu cerrahi oranları ve tedavi yanıtları anlamlı olarak yüksek bulunmuş (82).

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

HER2 amplifikasyonu meme kanseri hastaların %15-20'sinde görülür. HER2'nin 4 alt tipi bulunmaktadır. HER2 normal olarak hücrede görev yapmaktadır ancak fazla ekspresyonu kontrolsüz hücre çoğalmasına sebep olur. HER2 aktivasyonu için homodimerizasyon veya heterodimerizasyon gerekmektedir ve en güçlü dimerizasyon HER2/HER3 dimeridir. HER2 ekspresyonunun artması tarihsel olarak daha agresif tümörlerle ilişkilidir. Trastuzumab HER2'nin aktivasyonunu engeller ve kanser hücrelerinin çoğalmasını, hayatta kalmasını ve angiogenezi engeller. HER2 pozitif hastaların prognozu, hedefe yönelik tedaviler öncesinde kötüdür; ancak tedavi sonrasında hastaların prognozları dramatik olarak iyileşmiştir. Hedefe yönelik tedaviler içinde trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansin, trastuzumab deruxtecan, neratinib, lapatinib ve margetuximab gibi moleküller vardır.

HERA çalışmasında erken evre HER2 pozitif meme kanseri hastaları primer tedavi +trastuzumab 1 yıl, primer tedavi+ 2 yıl trastuzumab ve primer tedavi olarak 3 gruba ayrılmış.

1 yıl trastuzumab alan hastaların hastalıksız sağ kalım oranları ek tedavi almayan gruba göre anlamlı olarak artmış olarak saptanmış. 2 yıllık tedavinin ek katkı sağlamadığı görülmüştür (83). Yapılan CLEOPATRA çalışmasında ise HER2 pozitif, tedavi alamamış meme kanseri hastaları trastuzumab+dosetaksel+pertuzumab ve trastuzumab +dosetaksel+plasebo olmak üzere 2 gruba ayrılmış. Pertuzumab alan hasta grubunda progresyonsuz sağkalım anlamlı şekilde artmış olarak bulunmuştur (84). EMİLİA çalışmasında daha önce trastuzumab ve taksanlarla tedavi edilmiş ilerlemiş meme kanseri hastaları trastuzumab emtansin(T-DM1) ve lapatinib+kapesitabin olarak 2 gruba ayrılmış. T-DM1 progresyonsuz yaşam süresini ve total sağkalımı anlamlı oranda arttırmış (85).

Neratinib geri dönüşümsüz panHER tirozin kinaz inhibitörüdür. ExteNET çalışmasında erken evre HER2 pozitif meme kanseri hastalarında (lokal tedavi +adjuvan+trastuzumab veya neoadjuvan+trastuzumab) tedaviye trastuzumab bittikten sonra adjuvan tedavi olarak neratinib eklenmiş. Adjuvan neratinib alan ve almayanların kıyaslanmasıyla neratinib alan grupta hastalıksız sağ kalımın anlamlı olarak arttığı saptanmış. Yapılan altgrup analizlerinde neoadjuvan tedavi alıp rezidü hastalık kalanlarda hastalıksız sağ kalımı diğer alt gruplara göre daha çok arttırdığı saptanmış. En sık görülen yan etkisi diyaredir ve doz düzenlenmesi gerekebilir (86).

ENDOKRİN TEDAVİLER

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında endojen östrojene maruz kalma östrojen reseptöründe dimerizasyona ve östrojen ilişkili genlerin transkripsiyonuna neden olur. Premenapozal hastalarda östrojenin asıl kaynağı overlerdir; ancak postmenapozal hastalarda adrenal bezden salınan androjenlerin aromataz enzimi ile östrojene dönüştürülmeleri östrojenin primer kaynağıdır (87). Endokrin tedavinin kullanılması hormon reseptörü pozitif tüm evrelerdeki meme kanseri hastalarında tedavi yanıtlarını arttırmıştır. Östrojen reseptörü pozitif HER2 negatif meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %70'ni oluşturur. Endojen östrojen seviyelerinin terapötik manipülasyonu ve östrojenin reseptörü ile olan ilişkisinin manipülasyonu hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında tedavinin yapıtaşını oluşturmaktadır. Öncelikle hormon reseptör statüsü belirlenmelidir. Hormon reseptörü pozitifliği için bir çok çalışma 10% ve üzerini kabul etse bile günümüzdeki tedavi rehberleri adjuvan endokrin tedaviler için 1% değerini önermektedir (88)(89).

Meme kanserinin endokrin tedavisinde selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM), aromataz inhibitörleri, selektif östrojen reseptör down regölatörleri(SERD), LHRH(luteinize edici hormon salgılatan hormon) agonistleri ve yüksek doz östrojen gibi ajanlar bulunmaktadır (87).

Selektif östrojen reseptör modölatörleri tamoksifen ve raloksifen gibi ajanlar bulunur. Tamoksifen doku spesifik etki gösterir. Meme ve vajinada anti-östrojenik etki gösterirken; endometriyum, koagülasyon sistemi, kemikler, karaciğer ve yağ dokusunda östrojenik etki gösterir. Bu nedenle kemiklerde osteoporozu azaltarak pozitif etki gösterir iken, endometriyum hiperplazisine neden olabilir. NSABP B14 çalışmasında östrojen reseptörü pozitif nod negatif meme kanseri hastaları adjuvan tamoksifen ve plasebo ile karşılaştırılmış. 5 yıllık tamoksifen kullanımının, hastalarda total sağlığını önemli ölçüde arttırdığı saptanmış. Ancak 5 yıl ötesinde önemli fark saptanmamış (90). Fakat yapılan ATLAS çalışmasında tamoksifen kullanımı 10 yıla arttırılmış. 10 yıllık tamoksifen tedavisi ile nüks riskinde ve meme kanseri ilişkili mortalitede anlamlı bir azalma saptanmış (91). Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group(EBCTCG) tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında östrojen reseptörü pozitif hastalarda; adjuvan tamoksifen alan hastalar ve almayan hastalar karşılaştırılmış ve meme kanseri nüks riski %39 azalmış olarak saptanmış. Nüks riski özellikle ilk 10 yılda azalmış, 10 yıl üstünde ek faydası saptanmamış (92).

ATAC çalışmasında 9366 postmenapozal hormon reseptörü pozitif hasta; adjuvan tedavi olarak anastrozol, tamoksifen ve anastrozol ve tamoksifen alacak şekilde 3 gruba ayrılmış. Analizler sonucunda anastrozol alan hastalarda hastalıksız sağkalım anlamlı şekilde artmış olarak bulundu. Ancak meme kanserine bağlı ölümlerin anastrozol kolunda %12 azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (93).

FIRST çalışmasında ise post menopozal hormon reseptörü pozitif ilerlemiş meme kanseri hastalarında fulvestrant ve anastrozol karşılaştırılmış. Fulvestrant alan hastaların anlamlı olarak daha geç progrese oldukları saptanmış. Fulvestrant alan hastalarda medyan progresyona kadar geçen süre 23.4 ay, anastrozol alan hastalarda 13.1 ay saptanmış (94).

Neoadjuvan endokrin tedavisi ise genellikle yaşlı ve kemoterapiye uygun olmayan hastalarda tercih edilir. P024 çalışmasında post menopozal cerrahiye uygun olmayan meme kanseri hastaları neoadjuvan tedavi için letrozol ve tamoksifen alan gruplara ayrılmış. 4 ay

boyunca neoadjuvan endokrin tedavisi alan hastalar karşılaştırılmış. Genel yanıt oranı ve meme koruyucu cerrahi oranı, letrozol alan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuş (82).

Tablo 8 :Meme kanseri tedavisinde kullanılan endokrin ve hedefe yönelik tedaviler

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri	Tamoksifen Toremifen
Selektif Östrojen Reseptör Down Regülatörleri	Fulvestrant
Aromataz İnhibitörleri	Anastrozol Letrozol Eksemestan
Luteinize Edici Hormon Salgılatan Hormon	Goseralin Löprolid
Her2 inhibitörü	Trastuzumab Trastuzumab emtansin(TDM-1)
Her dimerizasyon inhibitörü	Pertuzumab
Geri dönüşümsüz pan-her kinaz inhibitörü	Neratinib Lapatinib

3.GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1.Çalışma popülasyonu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na 01.01.2010 - 01.03.2021 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji polikliğine 18 yaş ve üzeri, dosya verileri eksiksiz olan doku biyopsisi ile patolojik tanısı konfirme edilmiş, verileri eksiksiz, neoadjuvan tedavi almış olan meme kanseri tanılı hastalar dahil edilmiştir. Toplamda 118 hasta çalışmaya dahil edilmiştir

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1) Neoadjuvan meme kanseri tedavisi almak
- 2) Hastalık takibinin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gerçekleştirilmiş olması,
- 3) Hastaların >18 yaş olması.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 1)Neoadjuvan tedavi sonrasında operasyon olmaması
- 2)Daha önce herhangi solid veya hematolojik kanser öyküsünün olmaması
- 3)Organ nakil öyküsünün olmaması
- 4)Sistemik metastaz olmaması

Klinikopatolojik parametreler Tıbbi Patoloji rapor arşiv kayıtlarından derlenmiş olup 2018 güncel AJCC meme kanseri evreleme kılavuzuna göre yeniden evrelendirilmiştir. Sağkalım verileri Tıbbi Onkoloji arşivinden elde edilmiştir.

3.2 Araştırmanın Tipi

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır.

3.3 Etik Kurul Onayı

Tez çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu' nun 14.09.2022 tarihli 7453 - GOA dosya numaralı kararı ile etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.4 Verilerin Toplanması

Hastaların demografik verisi doğum tarihi olarak belirlendi. Hastaların tanı tarihleri patolojik tanı aldıkları tarih olarak belirlendi. Tanı sonrasındaki neoadjuvan tedavi başlangıç tarihi tanı aldıktan sonra ilk kemoterapinin alındığı tarih, neoadjuvan tedavi bitiş tarihi ise son neoadjuvan tedavi tarihi olarak belirlendi. Tedavisiz izlem ve hastalıksız sağ kalım başlangıç tarihi cerrahi tarihi olarak belirlendi. Hastaların ameliyat sonrası patolojik verileri incelenerek neoadjuvan tedaviye yanıt tipi belirlendi. Hastaların takip altındaki görüntüleme sonuçları incelenerek nüks tarihi belirlendi ve hastalıksız sağ kalım verileri hesaplandı. Hastaların son görülme tarihleri ve ölüm tarihleri incelenerek genel sağ kalım verileri hesaplandı.

Hastaların tedavi öncesi radyolojik görüntülemeleri, patolojik verileri(östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2 reseptörü, androjen reseptörü) kaydedildi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS yazılımı v 24.0 (IBM, NY, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanıldı. Hastalar mortalite olan olmayan, ve patolojik tam yanıt olan olmayan şeklinde olmak üzere gruplandırıldı. Gruplar arasında hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Student-T testi kullanıldı. Bu analizlerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve minimum maximum değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Chi-square ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi.

Sürekli değişkenler için mortalite ve nüks öngörüsü için ROC analizi ile AUC değerleri ve Youden index değerleri kullanılarak cut-off değerler hesaplandı. Hastalar bu cut-off değerlere göre yüksek riskli ve düşük riskli olarak gruplandırıldı. Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım değerlendirmeleri Kaplan Meier analiz yöntemi ve Log Rank test kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde mortalite progresyon ve nüks için risk faktörleri değerlendirildi. Bu risk faktörlerinden istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler çok değişkenli Cox regresyon modelinde kullanıldı. Patolojik tam yanıt ön

gören parametreler için önce tek değişkenli regresyon analizi yapıldı. Sonra da anlamlı parametrelerden çok değişkenli regresyon modeli oluşturularak analiz yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile birlikte verildi. Tüm istatistik testlerde p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Demografik,Histopatolojik ve klinikopatolojik bulgular

01.01.2010 ve 01.03.2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran, neoadjuvan meme kanseri tedavisi alan ve meme kanseri nedeniyle takip edilen 118 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı $50,2 \pm 12,0$ (27,0-81,0)dı. Hastaların menapoz durumu değerlendirildiğinde premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal hasta oranları sırasıyla %40,7, %16,9 ve %42,4 olarak saptandı.

En sık görülen histolojik meme kanseri tipi %72,6 oranıyla invaziv duktal karsinomdu. Hastaların tümör gradeleri ve tedavi öncesi TNM evrelemesinin dağılımı tabloda sunulmuştur. Östrojen reseptörü pozitifliği 35 hastada %0-10, 14 hastada %10-50 ve 69 hastada %50 ve üstü olarak, progesteron reseptör pozitifliği 76 hastada %0-10, 15 hastada %10-50 ve 27 hastada %50 ve üstü olarak bulundu. Hastaların %9,3 de androjen reseptörü pozitifliği vardı. HER-2 pozitifliği ve Ki67 durumu tablo 9'da sunulmuştur. Tanı anında %4,2 hastada oligometastaz vardı.

Hastaların %51,7'sine modifiye radikal mastektomi + lenf nodu diseksiyonu, %17,8'ine Meme koruyucu cerrahi+sentinel lenf nodu, %20,3 hastaya Aksiller lenf nodu diseksiyonu, %5'ine bilateral mastektomi, %6 sına bilateral mastektomi+lenf nodu diseksiyonu, 1 hastaya meme koruyucu cerrahi yapılmıştı. Cerrahi sınır pozitifliği oranı %9,3 (11 hasta) ve vasküler invazyon oranı %13,7 (16 hasta) olarak saptandı. Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı $11,0 \pm 7,9$ (0,0-48,0) ve ortalama metastatik lenf nodu sayısı $2,2 \pm 3,2$ (0,0-17,0) olarak bulundu.

Hastaların %72 sine adjuvan HT ve %92,4 üne adjuvan RT uygulandı.

Neoadjuvan tedavi sonrası tam patolojik yanıt gözlenen hasta oranı %24,6 ve rezidü hastalık oranı %75,4 olarak bulundu. Neoadjuvan tedavi sonrası klinik yanıt değerlendirildiğinde %29,7 hastada radyolojik tam yanıt, %60,2 hastada radyolojik parsiyel yanıt ve %10,2 hastada

ise stabil hastalık gözlemlendi. Neoadjuvan tedavi sonrası hastaların %53,9 da meme+lenf nodu, %27 sinde meme ve %19,1 de lenf nodunda rezidü hastalık bulundu.

Nüks oranı %23,7 (28 hasta) ve nükslerin %81,5’de(22 hastada) uzak metastaz olarak saptandı. Mortalite oranı %14,4 olarak 17 hastada gözlemlendi.

Çalışmaya alınan 118 hastanın ayrıntılı demografik verileri, klinik ve patolojik özellikleri tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9: Demografik veriler ve klinik özellikler

Hastaların demografik verileri	n(%)
Yaş mean±SD (min-max)	50,2±12,0 (27,0-81,0)
Menapoz durumu n(%)	
Premenapozal	48 (40,7)
Peri menapozal	20 (16,9)
Post menapozal	50 (42,4)
Östrojen reseptörü yüzdesi n(%)	
0-10%	35 (29,7)
10-50%	14 (11,9)
50% ve üstü	69 (58,5)
Progesteron reseptörü yüzdesi n(%)	
0-10%	76 (64,4)
10-50%	15 (12,7)
50% ve üstü	27 (22,9)
Androjen reseptör pozitifliği n(%)	11 (9,3)
HER2 pozitifliği immünohistokimyasal olarak n(%)	
+++	24 (20,3)
-	79 (66,9)
+FISH+	5 (4,2)
+FISH-	8 (6,8)
Ki67 durumu (111 hasta) n(%)	
%14 ve altı	10 (9,0)
%14 üstü	101 (91,0)

Tümör grade (116 hasta) n(%)	
Grade 1	5 (4,3)
Grade 2	63 (54,3)
Grade 3	48 (41,4)
Histolojik tip (117 hasta) n(%)	
Invaziv duktal karsinom	85 (72,6)
Invaziv lobüler karsinom	14 (12,0)
Miks tip	12 (10,39)
Nöroendokrin	1 (0,9)
Diğer	5 (4,3)
Tedavi öncesi TNM n(%)	
T1N0	1 (0,8)
T1N1	13 (11,0)
T1N2	7 (5,9)
T2N0	9 (7,6)
T2N1	30 (25,4)
T2N2	19 (16,1)
T2N3	12 (10,2)
T3N0	4 (3,4)
T3N1	9 (7,6)
T3N2	3 (2,5)
T3N3	4 (3,4)
T4N1	4 (3,4)
T4N2	1 (0,8)
T4N3	2 (1,7)
Ameliyat tipi n(%)	
Meme koruyucu cerrahi+sentinel lenf nodu	21 (17,8)
Bilateral mastektomi	5 (4,2)
Bilateral mastektomi+lenf nodu diseksiyonu	6 (5,0)
Meme koruyucu cerrahi	1 (0,8)
Aksiller lenfnodu diseksiyonu	24 (20,3)
Modifiye radikal mastektomi+lenfnodu diseksiyonu	61 (51,7)

Adjuvan hormonoterapi varlığı (%)	
Var	85 (72,0)
Yok	33 (28,0)
Adjuvan RTdurumu n(%)	
Var	109 (92,4)
Yok	9 (7,6)
Vasküler invazyon varlığı (%)	16 (13,7)
Cerrahi sınır pozitifliği (%)	11 (9,3)
Çıkarılan lenfnodu sayısı mean±sd (min-max)	11,0±7,9 (0,0-48,0)
Metastatik lenfnodu sayısı mean±sd (min-max)	2,2±3,2 (0,0-17,0)
Neoadjuvan tedavi sonrası klinik yanıt n(%)	
Radyolojik tam yanıt	35 (29,7)
Radyolojik parsiyel yanıt	71 (60,2)
Stabil hastalık	12 (10,2)
Neoadjuvan tedavi sonrası Ki67 yüzdesi (26 hasta) n (%)	
%14 ve altı	14 (53,8)
%14 üstü	12 (46,2)
Neoadjuvan tedavi sonrası östrojen reseptörü yüzdesi (33 hasta) (%)	
0-10%	8 (6,8)
10-50%	6 (5,1)
50% ve üstü	19 (57,6)
Neoadjuvan tedavi sonrası progesteron reseptörü yüzdesi (32 hasta) n (%)	
0-10%	18 (56,3)
10-50%	9 (28,1)
50% ve üstü	5 (15,6)
Neoadjuvan tedavi sonrası tümör grade (36 hasta) n (%)	
Grade 1	6 (16,7)

Grade 2	21 (58,3)
Grade 3	9 (25,0)
Neoadjuvan tedavi sonrası her2pozitifliği İmmünohistokimyasal olarak (30 hasta) n (%)	
+++	3 (10,0)
-	22 (73,3)
+ FISH+	3 (10,0)
+ FISH-	1 (3,3)
Neoadjuvan tedavi sonrası androjen reseptörü yüzdesi n (11 hasta) (%)	8 (72,7)
Nüks oranı n (%)	27 (22,8)
Nüks şekli n (%)	
Lokal	2 (7,4)
Uzak metastaz	22 (81,5)
Lokal+uzak metastaz	3 (11,1)
Tanı anında oligometastaz n(%)	5 (4,2)
Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik yanıt n(%)	
Patolojik tam yanıt	29 (24,6)
Rezidü hastalık	89 (75,4)
Tedavi öncesi Ca15-3 mean±sd (min-max)	67,2±459,4 (2,0-4098,0)
Tedavi sonrası Ca15-3 mean±sd (min-max)	13,0±8,1 (2,0-62,0)
Rezidü hastalık lokalizasyonu n (%)	
Meme	24 (27,0)
Lenf nodu	17 (19,1)
Meme+lenf nodu	48 (53,9)
Rezidü meme metastazı tipi n(%)	
İnvaziv tümör	63 (88,7)
İnsitu tümör	8 (11,3)
Rezidü lenfnodu metastazı tipi n (%)	
Makro metastaz	53 (44,9)
Mikro metastaz	6 (5,1)
İzole tümör hücresi	5 (4,2)

Metastaz yeri n (%)	
Kemik	8 (32,0)
Karaciğer	6 (24,0)
Akciğer	5 (20,0)
Lenf nodu	3 (12,0)
Beyin	3 (12,0)
Mortalite oranı n (%)	17 (14,4)

4.2.Mortalite ve Genel sağkalım analizi

Mortalite

Mortalite gözlenen (17 hasta) ve gözlenmeyen (101 hasta) hastalarda demografik veriler ve klinik özellikler değerlendirildi (Tablo 2). Mortalite gözlenen hastaların yaş ortalaması $48,7 \pm 14,0$ iken mortalite gözlenmeyen hastaların yaş ortalaması $50,5 \pm 11,7$ idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,564$). Hastaların menapoz durumu değerlendirildiğinde her iki grup arasında fark yoktu. Hastaların östrojen reseptör ve progesteron reseptör pozitifliği oranları her iki grupta benzerdi.

Mortalite grubunda cerrahi sınır pozitifliği oranı %23,5 iken mortalite gözlenmeyen grupta bu oran %6,9 du ve her iki grup arasında istatistiksel olarak fark vardı ($p=0,029$). Mortalite grubunda vasküler invazyon oranı mortalite gözlenmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazlaydı (sırasıyla %29,4 ve %11,0 $p=0,041$) (Tablo 2). Çıkarılan lenf nodu sayıları arasında istatistiksel olarak fark yokken ($p=0,061$) mortalite grubunda metastatik lenf nodu sayısı daha fazla bulundu ($p=0,029$).

Mortalite grubunda nüks oranı (%76,5) mortalite gözlenmeyen gruba (%12,9) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($p<0,001$).

Tablo 10'da mortalite gözlenen ve gözlenmeyen hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 10: Ex olan ve yaşayan hastaların demografik ve klinik bulgularının karşılaştırılması

	Mortalite var N=17	Mortalite yok N=101	P değeri
Yaş mean±	48,7±14,0	50,5±11,7	0,564
Menapoz durumu n (%)			0,882
Premenapozal	6 (35,3)	42 (41,6)	
Peri menapozal	3 (17,6)	17 (16,8)	
Post menapozal	8 (47,1)	42 (41,6)	
Östrojen reseptörü yüzdesi n(%)			0,854
0-10%	6 (35,3)	29 (28,7)	
10-50%	2 (11,8)	12 (11,9)	
50% ve üstü	9 (52,9)	60 (59,4)	
Progesteron reseptörü yüzdesi n(%)			0,209
0-10%	8 (47,1)	68 (67,3)	
10-50%	4 (23,5)	11 (10,9)	
50% ve üstü	5 (29,4)	22 (21,8)	
HER2pozitifliği immünohistokimyasal olarak n (%)			0,564
+++	2 (11,8)	22 (21,8)	
-	12 (70,6)	67 (66,3)	
+ FISH+	1 (5,9)	4 (4,0)	
+ FISH-	1 (5,9)	7 (6,9)	
Ki67 durumu (111 hasta) n (%)			0,208
%14 ve altı	0 (0,0)	10 (10,3)	
%14 üstü	14 (100,0)	87 (89,7)	
Tümör grade (116 hasta) n (%)			0,627
Grade 1	0 (0,0)	5 (5,1)	
Grade 2	10 (58,8)	53 (53,5)	
Grade 3	7 (41,2)	41 (41,4)	
Histolojik tip (117 hasta) n (%)			0,105
Invaziv duktal karsinom	12 (70,6)	73 (73,0)	

İnvaziv lobüler karsinom	3 (17,6)	11 (11,0)	
Miks tip	1 (5,9)	11 (11,0)	
Nöroendokrin	1 (5,9)	0 (0,0)	
Diğer	0 (0,0)	5 (5,0)	
Ameliyat tipi n(%)			0,487
Meme koruyucu cerrahi+sentinel lenf nodu	3 (17,6)	18 (17,8)	
Bilateral mastektomi	0 (0,0)	5 (5,0)	
Bilateral mastektomi+lenf nodu diseksiyonu	1 (5,9)	5 (5,0)	
Meme koruyucu cerrahi	0 (0,0)	1 (1,0)	
Aksiller lenfnodu diseksiyonu	1 (5,9)	23 (22,8)	
Modifiye radikal mastektomi +lenfnodu diseksiyonu	12 (70,6)	49 (48,5)	
Adjuvan hormonoterapi varlığı n (%)			0,886
Var	12 (70,6)	73 (72,3)	
Yok	5 (29,4)	28 (27,7)	
Adjuvan RT durumu n (%)			0,200
Var	17 (100,0)	92 (91,1)	
Yok	0 (0,0)	9 (8,9)	
Vasküler invazyon varlığı n (%)	5 (29,4)	11 (11,0)	0,041
Cerrahi sınır pozitifliği n (%)	4 (23,5)	7 (6,9)	0,029
Çıkarılan lenf nodu sayısı medyan (min-max)	13 (3,0-48,0)	9,0 (0,0-33,0)	0,061
Metastatik lenf nodu sayısı medyan (min-max)	2,0 (0,0-10,0)	0,0 (0,0-17,0)	0,029
Neoadjuvan tedavi sonrası klinik yanıt n (%)			0,831
Radyolojik tam yanıt	4 (23,5)	31 (30,7)	

Radyolojik parsiyel yanıt	11 (64,7)	60 (59,4)	
Stabil hastalık	2 (11,8)	10 (9,9)	
Nüks oranı n (%)	13 (76,5)	13 (12,9)	<0,001
Nüks şekli n (%)			0,827
Lokal	1 (7,7)	1 (7,7)	
Uzak metastaz	10 (76,9)	11 (84,6)	
Lokal+uzak metastaz	2 (15,4)	1 (7,7)	
Tanı anında oligometastaz n (%)	2 (11,8)	3 (3,0)	0,096
Neoadjuvan tedaviye patolojik yanıt	1 (3,4)	28 (27,7)	0,068
Tedavi öncesi Ca15-3 medyan (min-max)	12,0 (4,0-57,0)	13,0 (2,0-46,0)	0,696
Tedavi sonrası Ca15-3 medyan (min-max)	12,5 (6,0-31,0)	13,0 (2,0-62,0)	0,747
Rezidü hastalık lokalizasyonu n (%)			0,151
Meme	3 (18,8)	21 (28,8)	
Lenf nodu	1 (6,3)	16 (21,9)	
Meme+lenf nodu	12 (75,0)	36 (49,3)	
Rezidü meme metastazı tipi n (%)			0,526
Invaziv tümör	14 (93,3)	49 (87,5)	
Insitu tümör	1 (6,7)	7 (12,5)	
Rezidü lenfnodu metastazı tipi (%)			0,972
Makro metastaz	11 (84,6)	42 (82,4)	
Mikro metastaz	1 (7,7)	5 (9,8)	
İzole tümör hücresi	1 (7,7)	4 (80,0)	
Metastaz yeri (%)			0,452
Kemik	4 (33,3)	3 (25,0)	
Karaciğer	3 (35)	3 (25,0)	
Akciğer	3 (25,0)	2 (16,7)	
Lenf nodu	2 (16,7)	1 (8,3)	
Beyin	0 (0,0)	3 (25,0)	

Genel sağkalım (GSK):

Tüm hastalara ait medyan genel sağkalım (GSK) süresi 111,3 ay %95 GA (101,0-121,7) olarak bulundu. Çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, tedavi öncesi Ca15-3 ve tedavi sonrası Ca15-3 değerlerinin mortalite için prediktif değerinin olup olmadığı ROC analizi ile değerlendirildi (Tablo 11). Bu parametrelerden sadece metastatik lenf nodu sayısının 0,5 cut-off değerinde %76,5 duyarlılık ve %51,0 özgüllük oranları ile mortaliteyi öngörme gücü olduğu saptandı (AUC=0,657 ve p=0,039) (Tablo 3). Bu cut-off değerinin üstünde metastatik lenf nodu sayısı olan hastalar mortalite için yüksek riskli altındaki hastalar ise mortalite için düşük riskli kabul edildi.

Tablo 11: Çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, tedavi öncesi Ca15-3 ve tedavi sonrası Ca15-3 için mortaliteyi öngörme değerlendirmesi (ROC analizi)

	AUC	95% Güven aralığı	P değeri	Cut-off value	Duyarlılık	Özgüllük
Çıkarılan lenf nodu sayısı	0,643	0,514-0,771	0,062	-	-	-
Metastatik lenf nodu sayısı	0,657	0,516-0,799	0,039	0,5	%76,5	%51,0
Tedavi öncesi Ca15-3	0,537	0,337-0,737	0,697	-	-	-
Tedavi sonrası Ca15-3	0,504	0,322-0,686	0,966	-	-	-

Tablo 12’de genel sağkalım üzerine etki eden faktörlerin Kaplan Meier analizi sunulmuştur. Histolojik tipin genel sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde histolojik tip grupları arasında medyan GSK’lerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). İnvaziv duktal karsinomlu hastaların medyan GSK süresi 113,2 ay ile en uzun olarak saptandı (Tablo 12). Vasküler invazyonu olan hastaların olmayanlara göre ve cerrahi sınırı pozitif olan hastaların olmayanlara göre medyan GSK’leri daha kısaydı (sırasıyla 82,6 ay vs 115,7 ay ve p=0,037, 59,2 ay vs 114,7 ay ve p=0,001) (Tablo 12). Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt gözlenen hastaların medyan GSK’leri neoadjuvan tedavi sonrası rezidü hastalığı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulundu (130,5 ay vs 105,4 ay

ve $p=0,043$). Tanı anında oligometastazı olan ve takiplerinde nüks gelişen hastaların medyan GSK'leri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısaydı (sırasıyla $p=0,006$ ve $p<0,001$). Metastatik lenf nodu sayısı 0,5 in üzerinde olan hastaların medyan GSK'sı 0,5 in altında olan hastalara göre daha düşüktü ($p=0,007$) (Tablo 12). Yukarıda belirtilen parametreler dışında genel sağkalım üzerine etki eden parametre bulunmadı (Tablo 12).

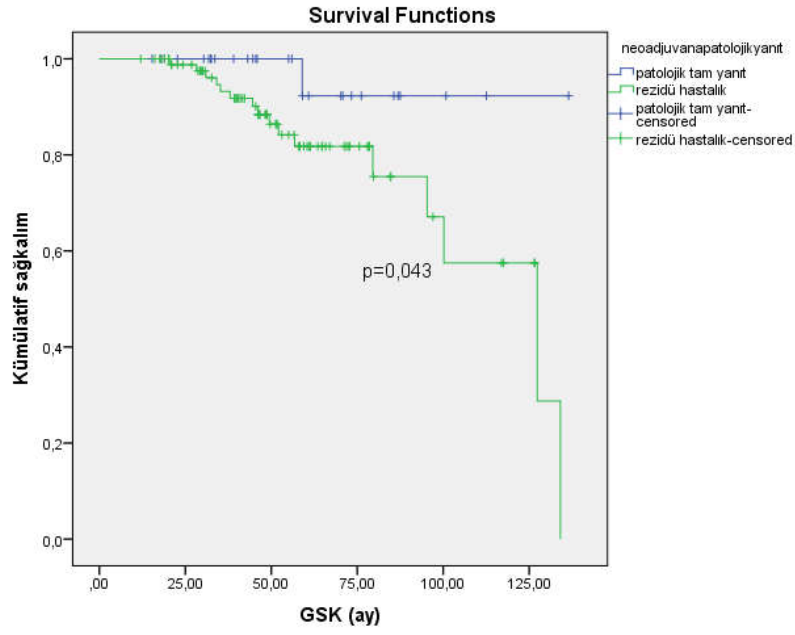
Tablo 12: Genel sağkalıma etki eden faktörlerin değerlendirilmesi (Kaplan meier analizi)

	GSK medyan	95% Güven aralığı	P değeri
Menapoz durumu			0,903
Premenapozal	107,1	93,3-120,8	
Peri menapozal	98,4	84,1-112,7	
Post menapozal	112,9	97,7-128,0	
Östrojen reseptörü yüzdesi			0,828
0-10%	106,7	85,4-128,3	
10-50%	85,5	66,3-104,7	
50% ve üstü	114,4	102,0-126,7	
Progestreron reseptörü yüzdesi			0,211
0-10%	116,9	104,2-129,6	
10-50%	103,2	75,7-130,7	
50% ve üstü	104,5	81,2-127,8	
HER2 pozitifliği İmmünohistokimyasal olarak			0,739
+++	97,8	80,6-114,9	
-	113,2	101,6-124,8	
+ FISH+	84,4	64,1-104,6	
+FISH-	74,4	52,2-96,6	
Ki67 durumu (111 hasta)			-
%14 ve altı	-	-	
%14 üstü	-	-	
Tümör grade (116 hasta)			0,208
Grade 1	-	-	
Grade 2	112,4	99,9-124,9	

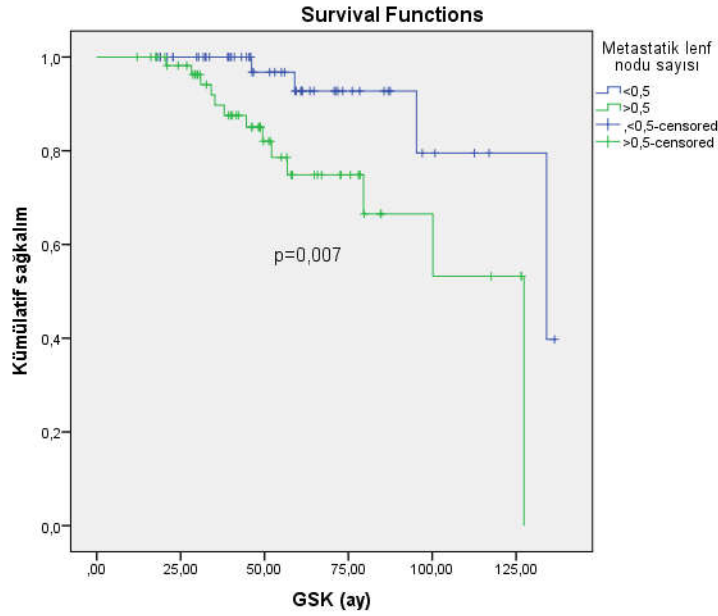
Grade 3	89,6	74,8-104,3	
Histolojik tip (117 hasta)			<0,001
Invaziv duktal karsinom	113,2	101,8-124,6	
Invaziv lobüler karsinom	96,5	76,2-116,7	
Miks tip	95,3	95,3-95,3	
Nöroendokrin	20,7	20,7-20,7	
Adjuvan hormonoterapi varlığı			0,910
Var	112,0	100,2-123,8	
Yok	110,1	88,1-132,1	
Adjuvan RT durumu			-
Var	-	-	
Yok	-	-	
Vasküler invazyon varlığı			0,037
Var	82,6	66,3-99,0	
Yok	115,7	105,3-126,2	
Cerrahi sınır pozitifliği			0,001
Var	59,2	47,5-70,9	
Yok	114,7	104,3-124,7	
Neoadjuvan tedavi sonrası klinik yanıt			0,794
Radyolojik tam yanıt	115,4	101,1-129,8	
Radyolojik parsiyel yanıt	109,6	95,8-123,5	
Stabil hastalık	72,2	62,7-81,7	
Neoadjuvan tedaviye patolojik yanıt			0,043
Var	130,5	119,3-141,7	
Yok	105,4	93,0-117,8	
Nüks oranı			<0,001
Var	73,1	57,1-89,1	
Yok	128,8	122,1-135,4	
Nüks şekli			0,889

Lokal	46,1	46,1-46,1	
Uzak metastaz	75,4	57,3-93,4	
Lokal+uzak metastaz	58,5	35,1-81,9	
Tanı anında oligometastaz			0,006
Var	55,0	33,7-76,4	
Yok	113,0	102,7-123,3	
Rezidü hastalık lokalizasyonu			0,070
Meme	119,2	96,8-141,5	
Lenf nodu	120,0	107,7-132,3	
Meme+lenf nodu	93,7	77,3-110,1	
Rezidü meme metastazı tipi			0,738
İnvaziv tümör	102,5	88,4-116,5	
İnsitu tümör	79,5	79,5-79,5	
Rezidü lenfnodu metastazı tipi			0,958
Makro metastaz	99,6	84,2-114,9	
Mikro metastaz	73,8	56,4-91,1	
İzole tümör hücresi	56,1	50,8-61,5	
Metastatik lenf nodu sayısı			0,007
<0,5	124,0	111,8-136,2	
>0,5	98,2	83,8-112,6	

Şekil 5: Neadjuvan tedaviye patolojik yanıtı göre total sağ kalım



Şekil 6: Metastatik lenf nodu sayısına göre total sağ kalım



Mortaliteye etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 13). Tek değişkenli regresyon analizi sonuçlarına göre vasküler invazyonu olan hastaların mortalite riski; vasküler invazyonu olmayan hastalara göre 3,0 kat, cerrahi sınır pozitifliği olan hastaların cerrahi sınır pozitifliği olmayan hastalara göre 5,8 kat, Nüks olan hastaların nüks olmayan hastalara göre 23,2 kat, tanı anında oligometastazı olan hastaların oligometastazı olmayan hastalara göre 6,4 kat, metastatik lenf nodu sayısı >0,5 olan hastaların <0,5 olan hastalara göre 4,8 kat daha fazla mortalite riskine sahip oldukları bulundu (Tablo 13). Bu parametrelerle oluşturulan modelin çok değişkenli regresyon analizinde mortalite için en önemli risk faktörleri cerrahi sınır pozitifliğinin olması, nüks olması ve tanı anında oligometastaz olması olarak belirlendi (sırasıyla HR=8,0 %95 GA (1,7-37,2) ve p=0,008, HR=20,7 %95 GA (4,3-99,4) ve p<0,001, HR=5,8 %95 GA (1,0-32,8) ve p=0,048) (Tablo 13).

Tablo 13: Mortaliteye etki eden faktörler (Cox regresyon analizi)

	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR %95 GA	P değeri	HR	P değeri
Vasküler invazyon Yok vs Var	3,0 (1,0-8,8)	0,047	1,1 (0,3-3,6)	0,915
Cerrahi sınır pozitifliği Yok vs Var	5,8 (1,7-19,4)	0,005	8,0 (1,7-37,2)	0,008
Nüks Yok vs Var	23,2 (5,2-103,0)	0,001	20,7 (4,3-99,4)	<0,001
Tanı anında oligometastaz Yok vs Var	6,4 (1,4-29,4)	0,017	5,8 (1,0-32,8)	0,048
Neadjuvan tedavi sonrası patolojik yanıt Tam yanıt vs rezidü hastalık	6,3 (0,8-47,8)	0,072	1,3 (0,1-14,6)	0,839
Metastatik lenf nodu sayısı <0,5 vs >0,5	4,8 (1,4-16,8)	0,015	2,4 (0,6-10,3)	0,226

4.3.Hastaliksız sağkalım analizi (HSK):

Tüm hastalara ait medyan hastaliksız sağkalım (HSK) 95,0 ay %95 GA (83,8-106,4) olarak bulundu. Tablo 14’de hastaliksız sağkalım üzerine etki eden faktörlerin Kaplan Meier analizi sunulmuştur. Histolojik tipin hastaliksız sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde histolojik tip grupları arasında medyan HSK’lerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). İnvaziv duktal karsinomlu hastaların medyan HSK süresi 95,9 ay ile en uzun olarak saptandı (Tablo 14). Vasküler invazyonu olan hastaların olmayanlara göre ve cerrahi sınırı pozitif olan hastaların olmayanlara göre medyan HSK’leri daha kısaydı (sırasıyla 49,2 ay vs 98,8 ay ve $p=0,011$, 43,8 ay vs 97,2 ay ve $p=0,043$) (Tablo 9). Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt gözlenen hastaların medyan HSK’leri neoadjuvan tedavi sonrası rezidü hastalığı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulundu (119,5 ay vs 85,7 ay ve $p=0,030$). Tanı anında oligometastazı olan hastaların medyan HSK’leri oligometastazı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısaydı (34,9 ay vs 97,0 ay $p=0,004$). Metastatik lenf nodu sayısı 0,5 in üzerinde olan hastaların medyan HSK’si 0,5 in altında olan hastalara göre daha düşüktü ($p=0,031$) (Tablo 14). Yukarıda belirtilen parametreler dışında progresyonsuz sağkalım üzerine etki eden parametre bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaliksız sağkalım üzerine etki eden faktörler Kaplan meier analizi

	HSK medyan	95% Güven Aralığı	P değeri
Menapoz durumu			0,502
Premenapozal	82,0	65,7-98,3	
Peri menopozal	90,1	74,4-105,8	
Post menopozal	100,0	84,2-116,0	
Östrojen reseptörü yüzdesi			0,148
0-10%	90,1	70,5-109,7	
10-50%	63,5	42,3-84,7	
50% ve üstü	99,9	85,4-114,4	
Progesteron reseptörü yüzdesi			0,856
0-10%	96,5	83,8-109,2	
10-50%	84,6	59,3-109,9	

50% ve üstü	87,8	63,3-112,3	
HER2 pozitifliği immünohistokimyasal olarak	75,3	54,4-96,2	0,641
+++	94,3	80,6-108,0	
-	-	-	
+FISH+	68,6	46,6-90,7	
+FISH-			
Ki67 durumu (111 hasta)			0,190
%14 ve altı	104,1	79,1-129,2	
%14 üstü	91,3	78,4-104,2	
Tümör grade (116 hasta)			0,785
Grade 1	-	-	
Grade 2	90,9	76,7-105,0	
Grade 3	79,7	65,3-94,1	
Histolojik tip (117 hasta)			<0,001
İnvaziv duktal karsinom	95,9	82,9-108,9	
İnvaziv lobüler karsinom	73,1	47,3-98,9	
Miks tip	77,7	75,7-79,8	
Nöroendokrin	4,2	4,2-4,2	
Diğer	48,5	28,7-68,2	
Adjuvan hormonoterapi varlığı			0,931
Var	94,2	80,5-107,8	
Yok	95,4	76,0-114,8	
Adjuvan rt durumu			0,584
Var	94,3	82,7-105,8	
Yok	58,1	45,6-70,6	
Vasküler invazyon varlığı			0,011
Var	49,2	33,0-65,5	
Yok	98,8	86,9-110,6	

Cerrahi sınır pozitifliği			0,043
Var	43,8	25,9-61,7	
Yok	97,2	85,7-108,7	
Neoadjuvan tedavi sonrası klinik yanıt			0,067
Radyolojik tam yanıt	102,1	90,7-113,5	
Radyolojik parsiyel yanıt	91,8	77,0-106,5	
Stabil hastalık	40,6	29,9-51,3	
Neoadjuvan tedaviye patolojik yanıt			0,030
Var	119,5	107,9-131,2	
Yok	85,7	72,3-99,0	
Tanı anında oligometastaz			0,004
Var	34,9	85,7-108,4	
Yok	97,0	19,4-68,8	
Rezidü hastalık lokalizasyonu			0,728
Meme	89,2	65,0-113,5	
Lenf nodu	82,1	51,6-112,6	
Meme+lenf nodu	79,4	64,0-94,8	
Rezidü meme metastazı tipi			0,604
Invaziv tümör	87,2	72,2-102,2	
Insitu tümör	51,1,	33,6-68,7	
Rezidü lenfnodu metastazı tipi			0,970
Makro metastaz	83,8	68,9-98,6	
Mikro metastaz	63,2	38,8-87,5	
İzole tümör hücresi	45,8	32,2-59,2	
Metastatik lenf nodu sayısı			0,031
<0,5	109,5	96,2-122,8	
>0,5	79,5	64,4-94,6	

Nüks gelişimine etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 15).

Tek değişkenli regresyon analizi sonuçlarına göre vasküler invazyonu olan hastaların nüks gelişimi riski vasküler invazyonu olmayan hastalara göre 3,0 kat, tanı anında oligometastazı olan hastaların oligometastazı olmayan hastalara göre 4,3 kat, metastatik lenf nodu sayısı >0,5 olan hastaların <0,5 olan hastalara göre 2,5 kat daha fazla nüks riskine sahip oldukları bulundu

(Tablo 15). Bu parametrelerle oluşturulan modelin çok değişkenli regresyon analizinde nüks gelişimi için en önemli risk faktörü tanı anında oligometastaz olması olarak belirlendi (HR=5,5 %95 GA (1,5-20,1 ve p=0,009) (Tablo 15).

Tablo 15: Nüks gelişimine etki eden faktörler (Cox regresyon analizi)

	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR %95 GA	P değeri	HR	P değeri
Vasküler invazyon Yok vs Var	2,9 (1,2-7,1)	0,016	2,7 (1,0-7,3)	0,054
Cerrahi sınır pozitifliği Yok vs Var	2,7 (0,9-8,1)	0,068	1,7 (0,5-5,6)	0,369
Tanı anında oligometastaz Yok vs Var	5,0 (1,5-16,9)	0,010	5,5 (1,5-20,1)	0,009
Neadjuvan tedavi sonrası patolojik yanıt Tam yanıt vs rezidü hastalık	4,3 (1,0-18,5)	0,046	2,6 (0,5-13,7)	0,260
Metastatik lenf nodu sayısı <0,5 vs >0,5	2,5 (1,1-6,1)	0,037	1,3 (0,5-3,7)	0,612

4.4. Patolojik yanıt değerlendirmesi:

Patolojik tam yanıt ve rezidü hastalık gruplarının demografik ve klinik bulguları karşılaştırıldığında östrojen reseptörü pozitifliği % dağılımında ve progesteron reseptörü pozitifliği % dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (p=0,001 ve p=0,019). Rezidü hastalığı olanlarda %50 ve üstü östrojen pozitifliği olan hasta oranı %67,1 di. Rezidü hastalığı olanlarda progesteron reseptörü pozitifliği %0-10 olan hasta oranı %67,3 dü (Tablo 16). Rezidü hastalığı olan grupta Grade 2 tümör oranı istatistiksel olarak daha fazlaydı (p=0,009). Neoadjuvan tedavi sonrası radyolojik tam yanıt gözlenme oranı patolojik tam yanıt gözlenen hastalar %72,4 iken rezidü hastalık grubunda bu oran %15,7 olarak belirlendi ve iki grup arasında istatistiksel fark vardı (p<0,001) (Tablo 16). Rezidü hastalık grubunda nüks/progresyon gelişme oranı %27 iken patolojik tam yanıt gözlenen grupta %6,9 olarak saptandı (p=0,024) (Tablo 16).

Tablo 16: Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt gelişen hastalar ile rezidü hastalığı olanlar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Patolojik tam yanıt N=29	Rezidü hastalık N=89	P değeri
Yaş mean±sd	50,3±12,6	50,2±11,9	0,974
Menapoz durumu n(%)			0,462
Premenapozal	10 (34,5)	38 (41,6)	
Peri menopozal	7 (24,1)	13 (16,8)	
Post menopozal	12 (41,4)	38 (41,6)	
Östrojen reseptörü yüzdesi n(%)			0,001
0-10%	16 (55,2)	19 (21,3)	
10-50%	4 (13,8)	10 (11,2)	
50% ve üstü	9 (31,0)	60 (67,4)	
Progesteron reseptörü yüzdesi n(%)			0,019
0-10%	25 (86,2)	51 (67,3)	
10-50%	1 (3,4)	14 (10,9)	
50% ve üstü	3 (27,0)	24 (21,8)	
HER2pozitifliği immünohistokimyasal olarak n(%)			0,630
+++	12 (41,4)	12 (13,5)	
-	13 (44,8)	66 (74,2)	
+FISH+	2 (6,9)	3 (3,4)	
+FISH-	2 (6,9)	6 (6,7)	
Ki67 durumu (111 hasta) n(%)			0,115
%14 ve altı	0 (0,0)	10 (11,9)	
%14 üstü	27 (100,0)	74 (88,1)	
Tümör grade (116 hasta) n(%)			0,009
Grade 1	0 (0,0)	5 (5,6)	
Grade 2	9 (33,3)	54 (60,7)	

Grade 3	18 (66,7)	30 (33,7)	
Histolojik tip (117 hasta) n(%)			0,065
Invaziv duktal karsinom	23 (82,1)	62 (69,7)	
Invaziv lobüler karsinom	2 (7,2)	12 (13,5)	
Miks tip	0 (0,0)	12 (13,5)	
Nöroendokrin	0 (0,0)	1 (1,1)	
Diğer	3 (10,7)	2 (2,2)	
Ameliyat tipi n(%)			0,082
Meme koruyucu cerrahi +sentinel lenf nodu	4 (13,8)	17 (19,1)	
Bilateral mastektomi	4 (13,8)	1 (1,1)	
Bilateral mastektomi+lenf nodu	1 (3,4)	5 (5,6)	
diseksiyonu			
Meme koruyucu cerrahi	0 (0,0)	1 (1,1)	
Aksiller lenfnodu diseksiyonu	7 (24,1)	17 (19,1)	
Modifiye radikal mastektomi	13 (44,8)	48 (53,9)	
+lenfnodu diseksiyonu			
Adjuvan hormonoterapi varlığı (%)			<0,001
Var	13 (44,8)	72 (80,9)	
Yok	16 (55,2)	17 (19,1)	
Aksilla RT durumu (%)			0,687
Var	26 (100,0)	83 (93,3)	
Yok	3 (0,0)	6 (6,7)	
Vasküler invazyon varlığı n(%)	0 (0,0)	15 (17,0)	0,115
Cerrahi sınır pozitifliği n(%)	0 (0,0)	11 (12,4)	0,063
Çıkarılan lenfnodu sayısı medyan (min-max)	6,0 (0,0-26,0)	10,0 (1,0-48,0)	0,018
Metastatik lenfnodu sayısı medyan (min-max)	-	2,0 (0,0-17,0)	-

Neoadjuvan tedavi sonrası klinik yanıt n(%)			<0,001
Radyolojik tam yanıt	21 (72,4)	14 (15,7)	
Radyolojik parsiyel yanıt	8 (27,6)	63 (70,8)	
Stabil hastalık	0 (0,0)	12 (13,5)	
Nüks oranı n(%)	2 (6,9)	24 (27,0)	0,024
Nüks şekli n(%)			0,773
Lokal	0 (0,0)	2 (8,3)	
Uzak metastaz	2 (100,0)	19 (79,2)	
Lokal+uzak metastaz	0 (0,0)	3 (12,5)	
Tanı anında oligometastaz n(%)	0 (0,0)	5 (5,6)	0,332
Tedavi öncesi Ca15-3 medyan (min-max)	13,0 (7,0-30,0)	13,0 (2,0-57,0)	0,675
Tedavi sonrası Ca15-3 medyan (min-max)	12,5 (4,0-26,0)	13,0 (2,0-62,0)	0,625
Metastaz yeri n(%)			0,452
Kemik	0 (0,0)	7 (31,8)	
Karaciğer	0 (0,0)	6 (27,3)	
Akciğer	1 (50,0)	4 (18,2)	
Lenf nodu	0 (0,0)	3 (13,6)	
Beyin	1 (50,0)	2 (9,1)	
Mortalite oranı n(%)	1 (3,4)	16 (18,0)	0,068

Çıkarılan lenf nodu sayısı ve tedavi öncesi Ca15-3 değerlerinin patolojik tam yanıt için prediktif değerinin olup olmadığı ROC analizi ile değerlendirildi (Tablo 17). Bu parametrelerden sadece Çıkarılan lenf nodu sayısı 6,5 cut-off değerinde %59,3 duyarlılık ve %72,2 özgünlük oranları ile patolojik tam yanıtı öngörme gücü olduğu saptandı (AUC=0,655 ve p=0,015) (Tablo 17).

Tablo 17: Çıkarılan lenf nodu sayısı ve tedavi öncesi Ca15-3 için patolojik tam yanıtı öngörme değerlendirmesi (ROC analizi)

	AUC	95% Güven aralığı	P değeri	Cut-off value	Duyarlılık	Özgüllük
Çıkarılan lenf nodu sayısı	0,655	0,531-0,780	0,015	6,5	%59,3	%72,2-
Tedavi öncesi Ca15-3	0,532	0,399-0,635	0,675	-	-	-

Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıtı ön gören parametrelerin belirlenmesi için logistik regresyon analizi yapıldı (Tablo 18). Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre patolojik tam yanıt gözlenme olasılığı östrojen reseptör pozitifliğinin %0-10 olan hastalarda %50 ve üstü olan hastalara göre 5,6 kat, progesteron reseptörü pozitifliğinin %0-10 olan hastalarda %50 ve üstü olan hastalara göre 3,9 kat, çıkarılan lenf nodu sayısı <6,5 olan hastaların >6,5 olan hastalara göre 3,6 kat grade 1 ve 3 olan hastaların grade 2 hastalara göre 3,4 kat daha fazla olduğu belirlendi (Tablo 18). Bu parametrelerle oluşturulan modelin çok değişkenli analizi sonrasında sadece çıkarılan lenf nodu sayısının > 6,5 olmasının patolojik tam yanıtı öngörmede değeri olduğu ortaya kondu (OR=3,2 %95 Güven aralığı (1,2-8,5) ve p=0,019)(Tablo 18).

Tablo 18: Patolojik tam yanıt için prediktif değeri olan parametrelerin belirlenmesi (Binary Logistik regresyon analizi)

Özellik	Tek değişkenli regresyon analizi				Çok değişkenli regresyon analizi			
	Beta	OR	%95 GA	P değeri	Beta	OR	%95 GA	P değeri
Yaş	0,001	1,001	0,966- 1,036	0,974				
Menapoz durumu				0,469				
Premenapozal vs	0,716	2,046	0,646- 6,483	0,224				
Peri menopozal								
Premenapozal vs			0,463- 3,109	0,459				
Post menopozal	0,182	1,200						
Östrojen reseptörü				0,002				0,342
50% ve üstü vs	1,725	5,614	2,137- 14,75	<0,001	0,926	2,5	0,730- 8,731	0,143
0-10%					0,566	25		
50% ve üstü vs	0,981	2,667	0,688- 10,33	0,156		1,7	0,385- 8,01	0,466
10-50%						61		
Progestreron reseptörü				0,030				0,538
50% ve üstü vs			1,077- 14,27		0,461	1,5	0,340- 7,398	0,557
0-10%	1,366	3,922		0,038	-	86		
	-				0,757			0,538
50% ve üstü vs	0,560	0,571	0,054- 6,035	0,642		0,4	0,385- 7,398	
10-50%						69		
Çıkarılan lenf nodu sayısı								
6,5 ve üstü vs 6,5 altı	1,263	3,607	1,471- 8,847	0,005	1,169	3,2	1,211- 8,549	0,019
						17		
Tümör grade				0,007				0,076
Grade 2 olması vs Grade 1 ve Grade 3	1,232	3,429	1,402- 8,385		0,91	2,4	0,908- 6,802	
						85		

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi tedavisi alan meme kanseri tanısı olan hastalarda elde edilen patolojik ve klinik yanıtın hastalıksız ve genel sağkalıma olan etkisi değerlendirildi.

Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi tedavisi alan meme kanseri tanılı hastaların 29'unda(%24,6) patolojik tam yanıt gerçekleşti, 89 hastada (75,4%) rezidü tümör hücresi saptandı. Patolojik tam yanıt olan hastalarda medyan GSK 130,5 ay, rezidü tümör hücresi kalan grupta medyan GSK 105,4 ay saptanmıştır. Neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıtın total sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p=0,043$). Neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt bizim çalışmamızda 24,6% saptandı, 52 çalışmayı içeren bir metaanaliz çalışmasında bu oran 21,1% olarak bizim çalışmamıza benzer olarak saptanmıştır(95). Yapılan diğer çalışmalarda da, bizim çalışmamıza benzer olarak patolojik tam yanıt alınan hastalarda, total sağ kalım ve hastalıksız sağ kalımın anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (95)(96)(97).

Çalışmamızda neoadjuvan tedaviye tam radyolojik yanıt gösteren hastaların total sağ kalımı, parsiyel yanıt ve stabil hasta grubuna göre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı($p=0,794$). Bu literatür ile uyumlu saptanmadı, literatürde radyolojik tam yanıt anlamlı olarak uzamış total sağ kalım ile ilişkilidir (98). Çalışmamızda anlamsız saptanmasının sebebi hasta popülasyonun küçük olması ve kullanılan radyolojik yöntemlerin küçük tümör hücrelerini saptamasında yetersiz kalması olabilir. Çalışmamızda radyolojik yanıt MR, Mamografi ve Usg yöntemleri ile değerlendirildi. Manyetik rezonans ile yapılan görüntülemeler; mamografi ve ultrasonografiye göre daha hassastır ve yanıtı daha iyi değerlendirmektedir (99). Karışık radyolojik yöntemlerin kullanılması, sonucun istatistiksel olarak anlamsız sonuçlanmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda ayrıca histolojik tip, cerrahi sınır pozitifliği, vasküler invazyon varlığı, nüks varlığı ve lenf nodu metastazı olması genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Histolojik tipler içinde invaziv duktal karsinomun belirgin olarak diğer tiplere göre hastalıksız ve total sağkalımının yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ve bu bilgi literatür ile uyumludur (100). Meme kanseri histolojik tiplerine göre kemoterapi rejimi seçimi yapılmamaktadır ve bazı nadir görülen histolojik tipler için yeni kemoterapi rejimleri için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda vasküler invazyon varlığı ve lenf nodu metastazı olması genel sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı azaltmıştır bu literatür ile uyumludur (101).Cerrahi sınır pozitifliği

hastaliksız sağ kalımı ve total sağkalımı azaltmıştır bu bilgiler literatür ile uyumludur (102). Ancak yapılan bazı çalışmalarda rezeksiyon alanının geniş tutulmasının lokal nüksüz sağ kalımı azaltmadığı saptanmıştır (103)(104).

Çalışmamızda cerrahi sınır pozitif olması, vasküler invazyon pozitifliği, tanı anında oligometastaz olması, neoadjuvan tedaviye patolojik yanıt olmaması ve metastatik lenf nodu olması nüks gelişimini anlamlı şekilde arttırdığı saptandı. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda rezidü tümör hücresi kalması nüks gelişimi arttırmıştır. Tek değişkenli COX regresyon analizinde patolojik tam yanıt almamış olmak 4,3 kat nüks gelişimini arttırdı.(p=0,046). Ancak yapılan çok değişikkenli analizde bu veri anlamlı saptanmadı(p=0,260). Bunun sebebi hasta sayısının azlığı veya takip süresinin kısa olması olabilir. Literatür incelendiğinde patolojik tam yanıtın hastaliksız sağ kalımı ön görmede ve nüksü ön görmede önemli parametrelerden biridir(95)(105)(106). Patolojik yanıtı değerlendirmek hastaların gelecekte takip şekillerini değiştirebilir riskli hastalar daha yakın takibe alınabilir.

Mortalite etki etmekte cerrahi sınır pozitifliği, vasküler invazyon, metastatik lenf nodu sayısı ve nüks durumu anlamlı saptandı. Yapılan ROC analizinde neoadjuvan tedavi sonrası yapılan cerrahide metastatik lenf nodu olması mortaliteyi ön görmede anlamlı olarak saptandı ve bu literatür ile uyumlu olarak bulundu (107). Cox regresyon analizinde cerrahi sınır pozitifliği, nüks olması ve tanı anında oligometastaz olması çoklu değişken analizinde mortaliteye etki eden faktörlerde anlamlı saptandı ve bu literatür ile uyumlu bulundu. Neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt ise ex olan hasta grubunda sadece 1 hasta, yaşayan grupta ise 28 hasta olmasına rağmen anlamlı bulunmadı bunun nedeni ise hasta sayısının yetersiz olması ve takip süresinin kısa olması ile ilişkili olabileceği dūřünölmüřtür. (102)(108)(109)(110)

Neoadjuvan tedaviye yanıtı etkileyen faktörler incelendiğinde östrojen reseptörü pozitifliği olan, progesteron reseptörü pozitifliği olan ve adjuvan hormonoterapi alan hastalarda neoadjuvan tedavi yanıtının anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ve bu sonucun literatür ile de benzer olduğu göröldü (111). Bu bilgiye dayanarak, hormon reseptörü pozitif hastalar kemoterapiye daha dirençli olması sebebiyle lokal ileri meme kanseri olan, cerrahi şansı olmayan performans skoru düşük ve kemoterapiyi tolere edemeyecek yaşlı hastalarda neoadjuvan kemoterapi yerine neoadjuvan hormonoterapi tedavisi verilebileceğini çalışmalar ile göstermiştir (112). Ki67 skoru neoadjuvan tedaviye tam yanıt alan bütün hastalarda %14'ün

üzerindedir ve Ki67 skoru %14'ün altında olan bütün hastalar rezidü hastalık grubundadır ancak Ki67 skorunu patolojik tam yanıtı ön görmede anlamlı olarak saptanmadı (113). Ki67 skorunun anlamlı saptanmama sebebinin çalışmamızdaki hasta sayısının nispeten az olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Çalışmamızda patolojik tam yanıt grubundaki hastaların histolojik grade oranları, rezidü gruba göre daha yüksek olarak bulundu. Grade 1 olan bütün hastalar rezidü grupta olduğu görüldü ve tümör grade'nin patolojik yanıtı ön görmede istatistiksel olarak anlamlı bir değeri olduğu saptandı ($p=0,009$)(114). Bunun sebebinin bilindiği üzere agresif yapıya sahip tümörlerin kemoterapiye daha duyarlı olmaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların histolojik tipleri değerlendirildiğin patolojik tam yanıt grubunda invaziv duktal karsinom %82,1, lobüler karsinom %7,2 ve diğer grup %10,7 saptandı. Rezidü tümör grubunda invaziv duktal karsinom %69,7, lobüler karsinom %13,5 ve diğer grup %16,8'dir. Lobüler karsinomun daha az patolojik tam yanıt verdiği saptandı ancak bu bilgi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,065$). Literatür de ise bizim sonucumuzdan farklı olarak lobular karsinomların invaziv duktal karsinoma göre anlamlı olarak daha az patolojik tam yanıt gösterdikleri ortaya konmuştur (115)(116). Populasyonumuzda invaziv duktal karsinom tanısına sahip hastaların belirgin yüksek olması ve tüm popülasyonumuzdaki hasta sayımızın nispeten az olmasına bağlı olarak bu farklılığın ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası klinik yanıtı yüksek olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek patolojik tam yanıt oranları saptandı ($p<0,001$). Bu bilgiler literatür ile uyumludur. Ancak günümüzde patolojik tam yanıt değerlendirmesi için radyoloji kullanımı hala uygun değildir ve bu yüzden tedavi yanıtını değerlendirmek için cerrahi önerilmektedir. Ultrason, mr ve mamografi ile yapılan değerlendirilmelerde mr diğer görüntüleme yöntemlerine göre tedavi yanıtını değerlendirmede ve patolojik yanıtı ön görmede üstün saptanmıştır. İlerleyen dönemde yapılacak çalışmalar ile patolojik tam yanıt değerlendirilmesinde sadece radyolojik yöntemler kullanılabilir ve gereksiz cerrahiden kaçınılabileceği düşünülmektedir (117)(118)(119).

Her2 pozitifliği meme kanserinde daha yüksek patolojik tam yanıt ile ilişkilidir.(120) Yapılan çalışmamızda her2 pozitifliği ve yüksek patolojik tam yanıt arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bunun sebebi çalışma populasyonun az olması olabilir.

Patolojik tam yanıt alınan hasta grubunda sadece 1 ölüm gerçekleşti. Rezidü hastalık grubunda ise 16 ölüm gerçekleşti. Ancak patolojik tam yanıtın mortaliteye etkisi istatistiksel

olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,68$). Bu bilgiler literatür ile uyumlu değildir. Çalışmalarda patolojik tam yanıtın mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (97) (121). Çalışmamızda gruplar arasında bu kadar fark olmasına rağmen çalışma popülasyonunun azlığı ve takip sürelerinin kısa olması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Çıkarılan lenf nodu sayısı patolojik tam yanıt alan hastalarda medyan 6 olarak saptandı. Rezidü hastalık grubunda ise çıkarılan lenf nodu medyan 10 olarak saptandı ve anlamlı olarak düşük bulundu($p=0,018$). Çalışmamızda çıkarılan lenf nodu sayısı 6,5 cut-off değerinde patolojik yanıtı ön görmede anlamlı olarak saptandı. Yapılan diğer bir çalışmada bu değer 10 olarak saptanmıştır (122). Bizim çalışmamızda daha düşük çıkmasının sebebi lenf nodlarını koruyucu cerrahi yaklaşımı olabilir ve cerrahi sırasında yapılan patolojik incelemeler de daha az lenf nodu diseksiyonuna neden olmuş olabilir .

6.SONUÇ

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran neoadjuvan meme kanseri tedavisi alan 118 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Patolojik ve radyolojik yanıtın hastalıksız ve total sağkalıma etkisi araştırıldı.

Patolojik tam yanıt alının hastalarda anlamlı olarak hastalıksız ve total sağkalımın artmış olduğu saptandı. Klinik yanıt değerlendirilmesi radyolojik tam yanıt alınan hastalarda anlamlı olarak hastalıksız ve total sağkalımın arttığı saptanmadı.

Yapılan COX regresyon analizi tek değişkenli parametrelerde vasküler invazyon varlığı, tanı anında oligometastaz olması, metastatik lenf nodu pozitifliği ve patolojik tam yanıt olması nüks gelişimini öngörmeye anlamlı saptandı. COX regresyon analizi çok değişkenli parametrelerde ise nüks gelişimini ön görmede sadece tanı anında oligometastaz olması anlamlı saptandı.

Genel sağ kalım üzerine yapılan COX regresyon çalışmasında tek değişkenli parametrelerde vasküler invazyon varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, nüks olması, tanı anında oligometastaz olması, metastatik lenf nodu pozitifliği anlamlı saptandı. Çok değişkenli COX regresyon analizinde ise cerrahi sınır pozitifliği, nüks olması ve tanı anında oligometastaz olması mortaliteyi ön görmede anlamlı saptandı. Patolojik ve klinik tam yanıtın ulaşmanın istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasının sebebi hasta popülasyonunun az olması ile ilişkili olabilir bu da çalışmamızın kısıtlılığını oluşturan sebeplerden bir tanesidir.

Patolojik tam yanıtı ön görmede yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde östrojen reseptörü durumu, progesteron reseptör durumu, çıkarılan lenf nodu sayısı ve tümör grade'i anlamlı saptandı. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise sadece çıkarılan lenf nodu sayısı anlamlı olarak saptandı.

Patolojik tam yanıtın olduğu hastalarda; hastalıksız ve total sağ kalımın artması patolojik tam yanıtın önemini ortaya koymaktadır. Neoadjuvan tedavinin yaygınlaşmasıyla hastalarda patolojik tam yanıt elde etmenin önemi artmıştır. Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ile hastalığın prognozu hakkında önemli bilgilere sahip olunmaktadır.

Kaynakça

1. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2020;8(8):e1027–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30215-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30215-1)
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. Oikawa M. The history, present situation, and future directions of neoadjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer. *Chinese Clin Oncol* [Internet]. 2020;9(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/cco-20-12>
4. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(1):91–5.
5. Hultborn KA, Larsson LG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal au198. *Acta radiol*. 1955;43(1):52–64.
6. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–33.
7. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2017. TC Sağlık Bakanl Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [Internet]. 2021;1–52. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
8. T.C. Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2015. TC Sağlık Bakanl Halk Sağlığı Müdürlüğü [Internet]. 2018;1–64. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf
9. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):651–72.

10. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening [Internet]. Vol. 151, Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier Inc.; 2017. 1–32 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002>
11. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2017;13(11):1387–97. Available from: <http://www.ijbs.com>
12. JL K, MD G, EM J. Reproductive and hormonal risk factors. *Reproductive Factors and Breast Cancer. Epidemiologic Rev.* 1993;15(1):36–47.
13. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Friedenreich CM, Calle EE, et al. Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(11):1141–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4)
14. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and breastfeeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet.* 2002;360(9328):187–95.
15. Shiyabola OO, Arao RF, Miglioretti DL, Sprague BL, Hampton JM, Stout NK, et al. Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk. Available from: www.aacrjournals.org
16. Uyei A, Peterson SK, Erlichman J, Broglio K, Yekell S, Schmeler K, et al. Association Between Clinical Characteristics and Risk-Reduction Interventions in Women Who Underwent BRCA1 and BRCA2 Testing A Single-Institution Study. Available from: www.interscience.wiley.com
17. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Womens Heal* [Internet]. 2015;11(1):65–77. Available from: www.futuremedicine.com
18. Kispert S, Mchowat J. Breast Cancer-Targets and Therapy Dovepress Recent insights

into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/BCTT.S129746>

19. Ng AK, Travis LB, Boston R, York N. Radiation Therapy and Breast Cancer Risk. Vol. 7, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* |. 2009.
20. Román M, Louro J, Posso M, Alcántara R, Peñalva L, Sala M, et al. Breast density, benign breast disease, and risk of breast cancer over time. *Eur Radiol*. 2021;31(7):4839–47.
21. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jul 21;353(3):229–37. Available from: www.nejm.org
22. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(5):378–97.
23. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. Available from: www.millionwomenstudy.org.
24. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2016;52:138–54.
25. Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2017;48:140–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2017.04.010>
26. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57:9–16.
27. Griffin JL, Pearlman MD. Breast cancer screening in women at average risk and high risk. *Obstet Gynecol*. 2010;116(6):1410–21.

28. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2018;44(1):37–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.012>
29. Rauch GM, Adrada BE. Comparison of Breast MR Imaging with Molecular Breast Imaging in Breast Cancer Screening, Diagnosis, Staging, and Treatment Response Evaluation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2018;26(2):273–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.12.009>
30. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *The Breast* [Internet]. 2022;64(January):85–99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.04.003>
31. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. 2020. 169 p.
32. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS™ classification in mammography. *Eur J Radiol*. 2007;61(2):192–4.
33. Razimi UNA, Ahmed FY, Mustapa NR. ATM reporting system. 2019 IEEE 9th Int Conf Syst Eng Technol ICSET 2019 - Proceeding. 2019;166–71.
34. James TA, Vick L. Breast. *Essentials of General Surgery and Surgical Specialties: Sixth Edition*. 2018. 514–539 p.
35. Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American joint committee on cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: What the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2018;38(7):1921–33.
36. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(1):27–35.
37. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M. Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. Vol. 46, *Seminars in Oncology*. Elsevier Inc.; 2019. p. 121–32.
38. Fu FM, Gilmore RC, Jacobs LK. Ductal Carcinoma In Situ. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2018;98(4):725–45. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.03.007>

39. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2018;11(1):123–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.path.2017.09.009>
40. 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* [Internet]. 2013;7(5):859–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2013.07.005>
41. Solin LJ. Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(4):19–26.
42. Groen EJ, Elshof LE, Visser LL, Rutgers EJT, Winter-Warnars HAO, Lips EH, et al. Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast* [Internet]. 2017;31:274–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2016.09.001>
43. Zhao H. The prognosis of invasive ductal carcinoma, lobular carcinoma and mixed ductal and lobular carcinoma according to molecular subtypes of the breast. *Breast Cancer* [Internet]. 2021;28(1):187–95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01146-4>
44. Scholl AR, Flanagan MB. Educational Case: Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. *Acad Pathol* [Internet]. 2020;7:2374289519897390. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2374289519897390>
45. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype [Internet]. Vol. 23, *Breast Cancer Research*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01384-6>
46. Guiu S, Wolfer A, Jacot W, Fumoleau P, Romieu G, Bonnetain F, et al. Invasive lobular breast cancer and its variants: How special are they for systemic therapy decisions? *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2014;92(3):235–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.07.003>
47. Rakha EA, Ellis IO. Lobular breast carcinoma and its variants. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2010;27(1):49–61. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2009.12.009>

48. Jenkins S, Kachur ME, Rechache K, Wells JM, Lipkowitz S. Rare Breast Cancer Subtypes. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(5).
49. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare Breast Cancer Subtypes: Histological, Molecular, and Clinical Peculiarities. *Oncologist*. 2014;19(8):805–13.
50. Yoon GY, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Chae EY, Choi WJ. Comparison of invasive micropapillary and invasive ductal carcinoma of the breast: a matched cohort study. *Acta radiol*. 2019;60(11):1405–13.
51. Rakha EA, Lee AHS, Evans AJ, Menon S, Assad NY, Hodi Z, et al. Tubular carcinoma of the breast: Further evidence to support its excellent prognosis. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):99–104.
52. Demir S, Sezgin G, Sari AA, Kucukzeybek BB, Yigit S, Etit D, et al. Clinicopathological analysis of invasive cribriform carcinoma of the breast, with review of the literature. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2021;54:151794. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2021.151794>
53. Menta A, Fouad TM, Lucci A, Le-Petross H, Stauder MC, Woodward WA, et al. Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer. *Surg Clin North Am*. 2018;98(4):787–800.
54. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Renshaw MW, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.
55. Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin* [Internet]. 2018;13(3):325–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.004>
56. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2018;27(6):619–26. Available from: <http://aacrjournals.org/cebpa/article-pdf/27/6/619/2284402/619.pdf>
57. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification

of breast cancer. *Virchows Arch.* 2014;465(1):1–14.

58. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer [Internet]. Vol. 50, *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020. p. 225–9. Available from: <https://academic.oup.com/jjco/article/50/3/225/5707554>
59. Hayashi M, Yamamoto Y, Iwase H. Clinical imaging for the prediction of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. *Chinese Clin Oncol.* 2020;9(3).
60. Hassett MJ, Li H, Burstein HJ, Punglia RS. Neoadjuvant treatment strategies for HER2-positive breast cancer: cost-effectiveness and quality of life outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(1):43–51.
61. Overview C. OVERVIEW CLINICAL NSABP Breast Cancer Clinical Trials : FOR INVASIVE AND INTRADUCTAL. *Clin Med (Northfield Il).* 2003;1(4):309–26.
62. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2022;20(6):691–722.
63. Mamounas EP. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locoregional Surgical Treatment of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1425–33.
64. Franco P, Iorio GC, Bartoncini S, Airolidi M, De Sanctis C, Castellano I, et al. De-escalation of breast radiotherapy after conserving surgery in low-risk early breast cancer patients. *Med Oncol [Internet]*. 2018;35(5). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1121-8>
65. Rodin D, Knaul FM, Lui TY, Gospodarowicz M. Radiotherapy for breast cancer: The predictable consequences of an unmet need. *Breast [Internet]*. 2016;29:120–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2016.07.006>
66. Wang H, Mao X. Evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [Internet]. Vol. 14, *Drug Design, Development and Therapy*. 2020. p. 2423–33. Available from: <http://doi.org/10.2147/DDDT.S253961>
67. Saurel CA, Patel TA, Perez EA. Changes to adjuvant systemic therapy in breast cancer: A decade in review. *Clin Breast Cancer [Internet]*. 2010;10(3):196–208. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CBC.2010.n.027>

68. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2022 Jun;20(6):691–722. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/6/article-p691.xml>
69. Kelly CM, Hortobagyi GN. Adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer: What, When, and for Whom? *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2010;19(3):649–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2010.03.007>
70. Yang Z, Chen Y, Liu X, Cui J, Hu Y, Wei W. Effects of adjuvant chemotherapy on recurrence rate in T1abN0M0 triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Res Commun* [Internet]. 2020;25(September):100211. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100211>
71. Pondé NF, Zardavas D, Piccart M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2019;16(1):27–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-018-0089-9>
72. Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: An overview. Vol. 13, *BMC Medicine*. 2015.
73. Walker LG, Eremin JM, Aloysius MM, Vassanasiri W, Walker MB, El-Sheemy M, et al. Effects on quality of life, anti-cancer responses, breast conserving surgery and survival with neoadjuvant docetaxel: a randomised study of sequential weekly versus three-weekly docetaxel following neoadjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in women with primary breast cancer [Internet]. 2011. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/179>
74. Van de Wiel M, Dockx Y, Van den Wyngaert T, Stroobants S, Tjalma WAA, Huizing MT. Neoadjuvant systemic therapy in breast cancer: Challenges and uncertainties. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2017;210:144–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.12.014>
75. Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast* [Internet]. 2014;23(5):526–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.06.004>

76. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747–56.
77. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmuller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO Trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3351–7.
78. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9712):377–84. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4)
79. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):135–44.
80. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1183–92.
81. 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* [Internet]. 2012;13(1):25–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9)
82. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: The P024 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105(1 SUPPL.):33–43.

83. 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. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1195–205. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)
84. Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: A phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2010;10(6):489–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CBC.2010.n.065>
85. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–91.
86. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen 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.
87. Reinbolt RE, Mangini N, Hill JL, Levine LB, Dempsey JL, Singaravelu J, et al. Endocrine therapy in breast cancer: The neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 2015;31(2):146–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2015.02.002>
88. Zelnak AB, O'Regan RM. Optimizing Endocrine Therapy for Breast Cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2015 Aug;13(8):e56–64. Available from: <https://jncn.org/doi/10.6004/jncn.2015.0125>
89. Li JJ, Shao ZM. Endocrine therapy as adjuvant or neoadjuvant therapy for breast cancer: Selecting the best agents, the timing and duration of treatment [Internet]. Vol. 5, *Chinese Clinical Oncology*. 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/cco.2016.03.24>
90. Benson JR. Re: Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: Updated findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-14 randomized trial [2]. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(19):1493–4.
91. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of

continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805–16.

92. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687–717.
93. Cianfrocca ME, Gradishar WJ. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) Trial After Completion of 5 Years' Adjuvant Treatment for Breast Cancer. *Breast Dis*. 2006;17(2):188.
94. Robertson JFR, Lindemann JPO, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: Follow-up analysis from the randomized "FIRST" study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):503–11.
95. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/>
96. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;15212(30):96–102.
97. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):2838–48.
98. Loo CE, Rigter LS, Pengel KE, Wesseling J, Rodenhuis S, Peeters MJTFDV, et al. Survival is associated with complete response on MRI after neoadjuvant chemotherapy in ER-positive HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res [Internet]*. 2016;18(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0742-0>
99. Gezer NS, Orbay O, Balci P, Durak MG, Demirkan B, Saydam S. Evaluation of

Neoadjuvant Chemotherapy Response with Dynamic Contrast Enhanced Breast Magnetic Resonance Imaging in Locally Advanced Invasive Breast Cancer. *J Breast Heal*. 2014;10(2):111–8.

100. Nagao T, Kinoshita T, Hojo T, Tsuda H, Tamura K, Fujiwara Y. The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: The relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *Breast* [Internet]. 2012;21(3):289–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2011.12.011>
101. Baghestani AR, Moghaddam SS, Majd HA, Akbari ME, Nafissi N, Gohari K. Survival analysis of patients with breast cancer using weibull parametric model. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2016;16(18):8567–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.7314/>
102. Bundred JR, Michael S, Stuart B, Cutress RI, Beckmann K, Holleczeck B, et al. Margin status and survival outcomes after breast cancer conservation surgery: prospectively registered systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;378:e070346.
103. Cheun J-H, Joo Lee Y, Lee J-H, Shin Y, Whan Chun J, Yeon Baek S, et al. Surgical margin status and survival outcomes of breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and whole-breast irradiation after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022;194:683–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06500-4>
104. Wimmer K, Bolliger M, Bago-Horvath Z, Steger G, Kauer-Dorner D, Helfgott R, et al. Impact of Surgical Margins in Breast Cancer After Preoperative Systemic Chemotherapy on Local Recurrence and Survival. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2020;27(5):1700–7. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08089-x>
105. Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, Carey L, Davis SE, Buxton M, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: Results from the I-SPY 1 TRIAL - CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3242–9.
106. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The

CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72.

107. Laot L, Laas E, Girard N, Dumas E, Daoud E, Grandal B, et al. The Prognostic Value of Lymph Node Involvement after Neoadjuvant Chemotherapy Is Different among Breast Cancer Subtypes. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021;13:171. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers13020171><https://doi.org/10.3390/cancers13020171>[https://www.mdpi.com/journal/cancers](https://doi.org/10.3390/cancers13020171)
108. Makhlin I, Fox K. Oligometastatic Breast Cancer: Is This a Curable Entity? A Contemporary Review of the Literature. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(2).
109. Ma Y, Duan F, Zhuang Y, Song C, Huang J, Xia W, et al. Systemic Therapy Combined with Locoregional Therapy Improved Survival in Oligometastatic Breast Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *J Oncol*. 2022;2022:1–10.
110. Kawajiri H, Takashima T, Aomatsu N, Kashiwagi S, Noda S, Onoda N, et al. Prognostic significance of pathological complete response following neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Oncol Lett*. 2014;7(3):663–8.
111. Precht LM, Lowe KA, Atwood M, Beatty JD. Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: Tumor markers as predictors of pathologic response, recurrence, and survival. *Breast J*. 2010;16(4):362–8.
112. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer a systematic review and meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1477–86.
113. Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, Taguchi K, Hatanaka KC, Takakuwa E, et al. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer*. 2015;22(2):185–91.
114. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1037–44.
115. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, Guinebretière JM, Bouita L, Cohen-Solal C, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: A

retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol.* 2006;17(8):1228–33.

116. Lips EH, Mukhtar RA, Yau C, De Ronde JJ, Livasy C, Carey LA, et al. Lobular histology and response to neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(1):35–43.
117. Schaeffgen B, Mati M, Sinn HP, Golatta M, Stieber A, Rauch G, et al. Can Routine Imaging After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Predict Pathologic Complete Response? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3):789–95.
118. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, et al. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;92(3):231–8.
119. Jeon HC, Feig B, Agrawal G, Yu H, Carpenter PM, Mehta RS, et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2008;112(1):17–26.
120. Schettini F, Pascual T, Conte B, Chic N, Brasó-Maristany F, Galván P, et al. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2020;84(January):101965. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.101965>
121. Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and long-term outcomes among young women with breast cancer. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2017;15(10):1216–23.
122. Lee J, Park NJ-Y, Kang B, Jung JH, Kim WW, Chae YS, et al. Higher Pathological Complete Response Rate of Less than 10 Total Axillary Lymph Nodes After Axillary Lymph Node Dissection Following Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Front Surg.* 2022;9(March 2021):1–9.