



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN LOKAL İLERİ MEME
KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİ YANIT ORANLARININ
KLİNİK VE PATOLOJİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

RUMEYSA KURT
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. İLHAN HACİBEKİROĞLU

2022-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN LOKAL İLERİ MEME
KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİ YANIT ORANLARININ
KLİNİK VE PATOLOJİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

RUMEYSA KURT
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. İLHAN HACİBEKİROĞLU

2022-SAKARYA

TEZ ONAYI

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları

Tez Sahibi : Rumeysa Kurt

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Neoadjuvan tedavi alan lokal ileri meme kanseri hastalarında tedavi yanıt oranlarının klinik ve patolojik faktörlerle ilişkisinin değerlendirilmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

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

Bu çalışma, T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan E-71522473-050.01.04-64723-432 karar sayılı ve 01/10/2021 tarihli etik kurul onayı alınarak hazırlanmıştır.

Tarih:

..../..../2022

Dr. Rumeysa KURT

TEŞEKKÜR

Bana göre “Ayrılırken söylenen sözler, beraberken yaşananların bir özetidir.” Bundan yola çıkarak söylemek istediğim şeyler var...

Yalnızca varlıkları dahi büyük bir lütuf iken; tarafıma sağladıkları tüm katkıları, destekleri ve yardımları için derinden minnet duyduğum çok değerli insanlar değdi hayatıma.

İç Hastalıkları ihtisasımız süresince bilgi ve deneyimleriyle her daim yol gösteren, engin tecrübeleri ile bizleri aydınlatmalarının yanı sıra, özel hayatımızdaki sorunlarımızla da ilgilenerek bize bir baba şefkatiyle yaklaşan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Tamer, Prof. Dr. Savaş Sipahi, Prof. Dr. Hakan Cinemre, Prof. Dr. Mustafa İhsan Uslan ve Prof. Dr. Aydın Şeref Köksal’a,

Tez yazım sürecindeki yol göstericiliği, değerli katkıları ve yardımları için danışman hocam saygıdeğer Prof. Dr. İlhan Hacıbekiroğlu’na,

4 yıl boyunca güleryüz ve hoşgörüsü ile bizlere yeri gelince hocalık, yeri gelince abilik yapan, her sıkıntımızda kapısını çalıp çokça başını ağrıttığımız çok değerli hocam Doç. Dr. Selçuk Yaylacı’ya,

Bilgi, birikim ve deneyimlerine her daim hayran kaldığım çok değerli hocam Prof. Dr. Hamad Dheir’e,

İstatistikten tez yazımına kadar her aşamada yardım etmekten çok daha fazlasını yapan, uzun saatler boyu ilgilenip yol gösteren, bilgi ve birikimlerine olduğu kadar onları aktarmadaki şevk ve becerisine de hayran kaldığım çok değerli hocam Doç. Dr. Taner Demirci’ye,

Bir kadın olarak başarılarıyla hepimize örnek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Tuba Hacıbekiroğlu, Prof. Dr. Emel Gönüllü ve Doç. Dr. Ayşe Demirci’ye,

Birlikte çalışırken çokça şey öğrendiğim kıymetli uzman abi ve ablalarım Dr. Ahmet Bilal Genç, Dr. Hasret Cengiz, Dr. Hüseyin Özkök, Dr. Cenk Sunu, Dr. Yasin Kalpakçı, Dr. Aysel Toçoğlu, Dr. Ülkü Akçay, Dr. Sümeyye Çekiç ve Dr. Ayfer Altaş’a,

4 yıl önce başladığım asistanlık serüveninin başından beri her daim yardımını gördüğüm kıdemlilerim- kıymetli abilerim Dr. Deniz Çekiç, Dr. Kubilay İşsever, Dr. Ahmet Cihat Genç; sevgili dostlarım Dr. Didar Şenocak ve Dr. Fevziye Türkoğlu Genç’e,

İyi günde-kötü günde asistanlığın ilk gününden beri bu meşakkatli yolu hep birlikte yürüdüğümüz değerli eşkıdemlerim Dr. Zübeyir Yurtsever ve Dr. Ensar Özmen'e,

Bana kıdemlilik duygusunu tattıran ilk çömezlerim Dr. Melike Bektaş, Dr. Kübra Tuba Çayır, Dr. Büşra Karaca Dr. Seha Sözer ve Dr. Esmâ Seda Çetin Karabacak ve Dr. Fatımanur Kozhan'a,

Mesai arkadaşından çok daha fazlası ve hatta ailem gibi olan canımdan öte sevdiğim Yeliz Aslan, Pembe Erim, Ramazan Yılmaz, Aslı Sena İpek, Reyhan Reel ve İlknur Bayram'a,

Birlikte uyum içinde çalıştığımız kliniğimizin değerli tüm uzman ve asistan doktorlarına, hemşire ve personellerine,

İyi bir hekim, erdemli bir insan olarak yetişebilmem için verilen emeklerin en büyük paydaşı çok değerli annem Esra Kurt ve babam Mehmet Kurt'a; kalbime sığabilecek en büyük sevgiyle sevdiğim canım kardeşlerim Mmr. Fatıma Kurt ve Dr. Zehra Kurt'a,

Tüm bu asistanlık ve hayat koşturmacası içinde kendi yolumda yürümeye çalışırken benimle olduğu için yukarıda saydığım bu insanların her birisine teşekkür ederim.

Dr. Rumeysa KURT

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Anatomisi.....	3
2.2. Meme Histolojisi.....	3
2.3. Meme Kanseri.....	5
2.3.1. Epidemiyoloji.....	5
2.3.2. Risk faktörleri.....	5
2.3.3. Semptom ve bulgular	7
2.3.4. Patolojik faktörler.....	8
2.3.4.1. Tümör morfolojisi	8
2.3.4.2. DCIS	8
2.3.4.3. İnvaziv meme karsinomu	9
2.3.5. Evreleme	10
2.3.6. Histolojik grade.....	15
2.3.7. Peritümöral lenfovasküler invazyon	15
2.3.8. Doku belirteçleri.....	15
2.3.9. Moleküler sınıflama	15
2.3.9.1. Luminal A alt tipi.....	16
2.3.9.2. Luminal B alt tipi	16
2.3.9.3. HER-2'den zengin tip (non-luminal).....	17
2.3.9.4. Triple negatif tip	17
2.3.10. Ki-67	17

2.3.11. Tanı	18
2.3.11.1.2Görüntüleme	18
2.3.11.2.Biyopsi	19
2.3.12. Tedavi.....	19
2.3.12.1.Lokal ileri evre vakalar	21
2.3.12.2.Erken evre vakalardan seçilmiş gruplar	21
2.3.12.3.Sınırlı lenf nodu pozitifliği saptanan vakalar	21
2.3.12.4.Neoadjuvan tedavi	22
2.3.12.5.Tedavi protokolü seçenekleri	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. İstatiksel Yöntem	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	366
6. KAYNAKLAR.....	444
7. EKLER	588
7.1. EK-1: Etik kurul karar	588
ÖZGEÇMİŞ	5959

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AJCC	: Amerikan kanser ortak komitesi
ALND	: Aksiller lenf nodu diseksiyonu
BIRADS	: Breast imaging reporting and data system
BM	: Bazal membran
BRCA	: Breast cancer susceptibility
CDH1	: Cadherin 1
CEA	: Carcinoembryonic antigen
CI	: Güvenlik aralığı
DCIS	: Duktal karsinoma in situ
ECOG	: Eastern cooperative oncology group
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
ER	: Östrojen reseptörü
FDG	: Fluoro-18 işaretli deoksiglukoz
FGFR1	: Fibroblast growth factor receptor 1
FISH	: Floresans in Situ hibridizasyon
FOXA1	: Forkhead box A1
GATA 3	: GATA binding protein 3
GSK	: Genel sağkalım
HER-2	: Human epidermal growth faktör reseptör 2
HRT	: Hormon replasman tedavisi
HSK	: Hastalıksız sağkalım
IDC	: İnvaziv duktal karsinom
IgA	: İmmunoglobulin A
IGF-1	: İnsulin like growth factor-1
ILC	: İnvaziv lobüler karsinom
LCIS	: Lobüler karsinoma in situ
LİMK	: Lokal ileri meme kanseri
LVI	: Lenfovasküler invazyon
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
MRI	: Magnetik rezonans görüntüleme

MRM	: Modifiye radikal mastektomi
MYBL2	: Myeloblastosis oncogene like 2
NAK	: Neoadjuvan kemoterapi
OR	: Odds oranı
ORR	: Objective response rate
P53	: Tümör protein 53
PALB2	: Partner and localizer of BRCA 2
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PI3K	: Phosphatidylinositol 3 kinase
PR	: Progesteron reseptörü
PS	: Performans skoru
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
PTY	: Patolojik tam yanıt
SBR	: Scarff bloom richardson
SLNB	: Sentinel lenf nodu biyopsisi
SPSS	: Statistical package for social science
STK11	: Serine threonine kinase 11
TDLU	: Terminal duktal lobüler ünite
TNM	: Tümör lenf nodu metastaz
TNMK	: Triple negatif meme kanseri
WHO	: World health organization
XBP 1	: X box binding protein 1

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Meme dokusu fonksiyonel anatomisi	4
--	---



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. İnvaziv meme kanserinin farklı histolojik tipleri	9
Tablo 2.2. TNM sınıflanması T kategorisi	11
Tablo 2.3. TNM sınıflanması klinik N kategorisi.	12
Tablo 2.4. TNM sınıflanması patolojik N kategorisi.	13
Tablo 2.5. Uzak metastaz sınıflanması (M).	14
Tablo 2.6. AJCC anatomik evre grupları.....	14
Tablo 4.1. Hastalara ait temel klinik özellikler ve demografik veriler.....	28
Tablo 1.1. Moleküler alt tipler ile patolojik yanıt ilişkisinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.3. Patolojik yanıtlara göre klinikopatolojik parametreler ve laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması	311
Tablo 4.4. Moleküler alt tiplere göre klinikopatolojik ve laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması	333
Tablo 4.5. Hastalara ait klinik ve patolojik özelliklerin objektif yanıt oranlarının karşılaştırılması	344
Tablo 4.6. Patolojik tam yanıtı predikte eden faktörlerin univariante logistik regresyon analizi	355

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi verilen lokal ileri evre meme kanserinde tedaviye yanıt oranlarının prognostik ve prediktif klinikopatolojik faktörlerle ilişkisinin retrospektif olarak gözden geçirilmesi; neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik tümör yanıtı ile diğer histopatolojik parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi ve bu faktörlerin objektif yanıt oranları üzerine etkilerinin gösterilmesi amaçlandı.

YÖNTEM: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğince Ocak 2014 -Mayıs 2022 tarihleri arasında takip edilen; meme ve aksilla biyopsisi yapılan, lokal ileri evre meme kanseri tanısı konulan, sonrasında cerrahi uygulanan 205 hasta değerlendirmeye alındı. Retrospektif olarak hastaların poliklinik takip dosyaları, laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntülemeleri, patoloji raporları, uygulanan kemoterapi protokol dosyaları incelendi. Hastalarda yaş, menopoz durumu, klinik ve patolojik evre, tümör çapı, histolojik tip, hormon ve HER-2 reseptörleri, moleküler subtipler gibi parametreler incelendi.

BULGULAR: Moleküler subtiplerinin patolojik yanıt oranları analiz edildiğinde tam yanıt oranları; luminal-A için %10,5, luminal-B HER-2 pozitif tip için %39,7, luminal-B HER-2 negatif tip için %29,6, HER-2 zengin tip için %73,7 ve triple negatif tip için %41,9 olarak tespit edildi ($p<0,001$).

Moleküler subtiplerin objektif yanıt sağlama üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde; luminal-A grubu referans alındığında; luminal-B HER-2 negatif tip (OR:2,93 %95CI: 1,23-6,98, $p=0,015$), luminal-B HER-2 pozitif tip (OR:6,93 %95CI: 2,75-17,46, $p<0,001$), HER-2 zengin tip (OR: 26,40 %95CI:3,18-219,48, $p=0,002$) ve triple negatif tip (OR: 5,03 %95CI:1,73-14,62, $p=0,003$) olmak üzere tüm gruplar objektif yanıt üzerinde anlamlı düzeyde daha etkili olarak tespit edildi.

SONUÇ: Moleküler subtiplerin neoadjuvan tedaviye yanıtının farklı olduğu saptanmıştır. Özellikle triple negatif subtiplerde ve HER-2(+) subtiplerde neoadjuvan tedaviye yanıt oranları, literatürle uyumlu olarak çok daha iyi bulunmuştur. Neoadjuvan tedavinin öncesinde ve sonrasında daha doğru bir biçimde prognostik faktörlerin belirlenmesi, daha fazla sayıda hasta içerecek ve daha homojen dağılım gösterecek olan çalışmalarla doğrulanması; bu hastalarda patolojik tam yanıtılığı predikte edebilecek faktörlerinde daha doğru bir şekilde ortaya konmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler; Meme kanseri, moleküler subtip, neoadjuvan kemoterapi.

ABSTRACT

Evaluation of the relationship of treatment response rates and clinical and pathological factors in local advanced breast cancer patients requesting neoadjuvant treatment

INTRODUCTION AND AIM: In this study, a retrospective review of the relationship between treatment response rates and prognostic and predictive clinicopathological factors in locally advanced breast cancer given neoadjuvant chemotherapy; It was aimed to examine the relationship between pathological tumor response and other histopathological parameters after neoadjuvant chemotherapy and to show the effects of these factors on objective response rates.

METHODS: Followed by Sakarya University Training and Research Hospital Medical Oncology Clinic between January 2014 and May 2022; 205 patients who underwent breast and axilla biopsy, diagnosed with locally advanced breast cancer, and subsequently underwent surgery were evaluated. Outpatient follow-up files, laboratory results, radiological imaging, pathology reports, and chemotherapy protocol files of the patients were reviewed retrospectively. Parameters such as age, menopausal status, clinical and pathological stage, tumor diameter, histological type, hormone and HER-2 receptors, molecular subtypes were examined.

RESULTS: When pathological response rates of molecular subtypes were analyzed, complete response rates; 10,5% for luminal-A, 39,7% for luminal-B HER-2 positive type, 29,6% for luminal-B HER-2 negative type, 73,7% for HER-2 rich type and triple negative It was determined as 41,9% for the type ($p<0,001$).

When the effect of molecular subtypes on providing objective response is evaluated; When the luminal-A group is taken as reference; luminal-B HER-2 negative type (OR:2,93 95%CI: 1,23-6,98, $p=0,015$), luminal-B HER-2 positive type (OR: 6,93 95%CI: 2,75 -17,46, $p<0,001$), HER-2 rich type (OR: 26,40 95%CI:3,18-219,48, $p=0,002$) and triple negative type (OR: 5,03 95%CI:1,73-14,62, $p=0,003$), all groups were found to be significantly more effective on objective response.

CONCLUSION: Response of molecular subtypes to neoadjuvant therapy was found to be different. Especially in triple negative subtypes and HER-2(+) subtypes, response rates to neoadjuvant therapy were found to be much better in accordance with the literature. Identifying prognostic factors more accurately before and after neoadjuvant therapy and confirming it with studies that will include a larger number of patients and show a more homogeneous distribution; In these patients, the factors that can predict pathological complete responsiveness will be revealed more accurately.

Keywords: Breast cancer, molecular subtype, neoadjuvant chemotherapy.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadın popülasyonda en fazla görülen ve en çok mortaliteye sebep olan kanser türüdür. DSÖ 2018 verilerinde dünyadaki insidansı 2.000.088 olup, tüm popülasyondaki en sık görülen akciğer kanseriyle arasında sadece 5.000 fark vardır (Bray ve ark., 2018). Ülkemizdeki insidansı ise 50/100.000 olup, 2018 için yeni tanı sayısı 22.500 olarak hesaplanmıştır (Özmen, Özmen ve Doğru 2019). Görülme sıklığı; yaşam tarzındaki değişiklikler, yaşam süresindeki uzama ve mamografik taramanın yaygınlaşması gibi nedenlerle artmaktadır (Halawi 2022) (Weir ve ark., 2003).

Meme kanserinde kullanımda olan evreleme, American Joint Committee on Cancer (AJCC) esas alınan TNM evrelemesi olup; anatomik, klinik ve patolojik özellikler değerlendirilerek yapılır (Amin ve ark., 2017). TNM evrelemesinin yanında grade, HER-2 ve hormon reseptörü durumu gibi kriterler planlanacak tedavinin öncesinde değerlendirilmelidir. Bu faktörler invazyon ve metastaz potansiyelini gösterebilmekte, bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerini belirlemekte, hastalıksız sağkalım ile genel sağkalım sürelerinde etkili olmaktadır (Voduc ve ark., 2010) (Schettini ve ark., 2020).

Prognostik faktörlerden biri de moleküler subtiptir. Meme tümörlerinin kategorizasyonu önceleri geleneksel olarak histolojik görünümüne göre yapılmaktayken, günümüzde tümörün moleküler özellikleri değerlendirilerek bazı subtipler tanımlanmıştır (Foulkes 2008).

Meme kanserinin genomik profiline yönelik incelemelerde hücre proliferasyonu, apoptozu ve diferansiyasyonunu kontrol eden genetik değişiklikler saptanmıştır. Bundan hareketle; meme kanseri olguları ER ilişkili luminal subtipler, HER-2'den zengin subtipler ve triple negatif subtipler adı verilen moleküler tiplere ayrılmıştır (Cancer Genome Atlas Network 2012).

Lokal ileri meme kanseri (LİMİK), TNM evrelemesine göre; 2B (T3N0), 3A, 3B, 3C evredeki meme kanserlerini kapsamaktadır. Günümüzde, LİMİK hastalarında, preoperatif neoadjuvan kemoterapi (NAK) uygulanması önerilmektedir (Gradishar

ve ark., 2015). Bu uygulama; başlangıçta meme koruyucu cerrahiye (MKC) uygun olmayan vakalarda tedavi sonrası memenin korunması, in-vitro kemoduyarlılığın ve tümör biyolojisinin gözlenmesi ve olası mikrometastazların erken eradikasyonu gibi avantajlar sağlayabilmektedir (Gralow ve ark., 2008).

Prognostik ve prediktif faktörlerin belirlenmesi sonucu, tedavilerden yanıt alınacak subtipler belirlenebilmekte ve yanıt alınamayacak hastalarda tedavilerin oluşturabileceği gereksiz toksisiteler ve maliyetler engellenebilmektedir. LİMK hastalarında NAK uygulamaları sonrası alınan yanıt hastalar arasında bu faktörlere göre oldukça büyük farklılıklar göstermektedir.

Çalışmamızda NAK almış olan LİMK hastalarında, tedavi yanıt oranlarının prognostik ve prediktif klinikopatolojik faktörlerle ilişkisinin retrospektif olarak gözden geçirilmesini; literatüre bu veriler ışığında katkı sağlanmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi

Meme erişkin bir insanda, vertikal düzlemde 2. kosta ile 6. kosta arasında, horizontal düzlemde ise sternumun kenarı ile orta aksiller çizginin arasındadır. Memeyi oluşturan 3 ana kısım; deri, subkutan doku ve meme dokusudur (Hultborn ve ark., 1955). Her bir meme, birçok lobül bulunduran 15-20 lobdan meydana gelmektedir. Meme başını çevreleyen pigmentli alana “areola” denilmektedir. Meme pektoral fasyanın ön kısmında lokalizedir ve normalde pektoral fasyadan submammarian bir alanla ayrılmaktadır. Bu alan memenin rahat mobilitesini sağlamaktadır (Schlenz ve ark., 2000).

Meme dokusu genellikle 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerin anterior kutanöz ve lateral dalları tarafından innerve edilmektedir. İnterkostal sinirlerden hangisinin memeyi innerve ettiği kişiden kişiye değişmekle birlikte aynı kişideki memeler arasında da değişim göstermektedir (Hultborn ve ark., 1955; Jaspars ve ark., 1997).

Meme dokusunun ana arteri internal mammarian arterdir. Memenin beslenmesi; arteria torasica interna ‘dan çıkan anterior perforan interkostal dallar ile (memenin mediali), torakoakromial trunkusun lateral torasik arter dalları veya pektoral dalı ile ve interkostal arterin lateral kutanöz dalları tarafından olmak üzere 3 major arter tarafından sağlanır (Gradishar ve ark., 2015).

Meme dokusunun lenfatik drenajının %97’si aksiller lenf nodlarına, kalan %3’lük kısmı ise internal mammarian lenf nodlarına olmaktadır. (Hultborn ve ark., 1955).

2.2. Meme Histolojisi

Erişkin kadınlarda her bir meme, lob adı verilen yaklaşık 15-20 grup geniş sekreter bezden meydana gelmektedir (Gusterson ve Stein 2012).

Memeyi oluşturan bezler, yoğun yağ dokusu içerisinde bulunur ve loblara Cooper Ligamanları ile ayrılmaktadır. Her bir lobun içerisindeki lobüller, kendisine ait ductus lactiferi’ye dökülür. İntralobüler duktuslar da meme başındaki orifise açılan

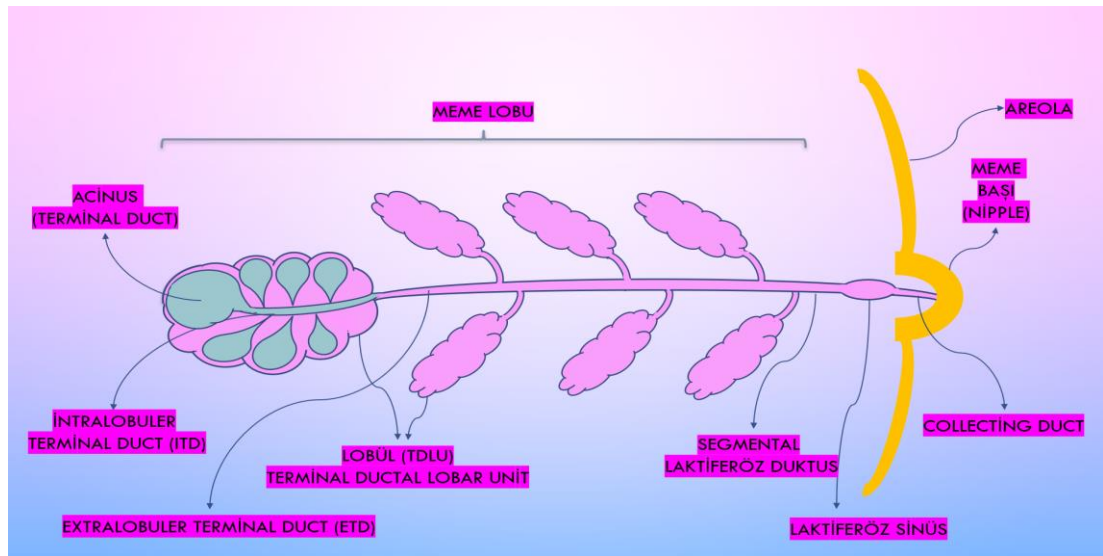
tek bir ductus lactiferi’de birleşmektedir. Her bir ductus lactiferi meme başı orifisine doğru tabakalaşan yassı epitel hücreler tarafından çevrilmektedir.

Bir memede laktasyon olmadığı dönemde ductus lactiferi’nin ucu genellikle keratin bir tıkaç tarafından kapatılmaktadır.

Memenin dallı tubuloalveoler bir yapıdan oluştuğu kabul edilmesine rağmen, gerçek alveoler yapı gebelik döneminde oluşur. Bu lobüller hücreden zengin bir stroma içerisindedir ve çeşitli hormonlarla uyarılmaktadır (Shah ve ark., 2021).

Meme bezlerinin fonksiyonel üniteleri Terminal duktal lobüler ünitelerdir. (TDLU). Her TDLU ductus intralobularis ve buna bağlı meme bezi keseciklerinden meydana gelmektedir (Şekil 2.1). Bu keseciklere sakkül ismi verilmektedir (Tabár ve ark., 2006)

Sakkül ismi verilen bu kesecikleri içeren tüm tubuloalveolar sistem bir bazal membran (BM) tarafından çevrilir. Bazal membran ile luminal epitelyal hücreler arasında bir tabaka vardır. Bu tabaka miyoepitelyal hücrelerden oluşmaktadır. Lenfositler ve makrofajlar epitel tabak arasından lümene doğru göç ederler. Buna bağlı olarak kolostrum; immün sisteme ait hücreler ve IgA gibi bazı immunoglobulinler açısından zengindir (Ferguson 1985).



Şekil 2.1. Meme dokusu fonksiyonel anatomisi

2.3. Meme Kanseri

2.3.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri, kadın popülasyonda en sık görülen kanserdir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda meme kanserinin prevalansı %22-26 olarak bulunmuştur. Meme kanseri nedeniyle gelişen mortalite riski ise %18 dolaylarındadır (Siegel ve ark., 2015). Meme kanseri diğer birçok kansere kıyasla daha iyi prognoza sahip olmasına bağlı olarak, kanser nedeniyle gerçekleşen ölümlerde 5. Sıradadır (Sung ve ark., 2021). Ancak az gelişmiş bölgelerde kadın ölümlerinin hala en sık nedenidir (Bray ve ark., 2013). Gelişmiş ülkelerdeki meme kanseri insidansının daha yüksek bulunmasının nedenleri arasında; yaşam standartlarının yüksek olması, geç gebelik ve geç doğum, gebelik oranlarının daha az olması, hormon replasman tedavilerinin daha yaygın kullanılması ve ayrıca tarama amaçlı mamografi gibi tekniklerin kullanılmasına bağlı olarak erken tanı imkanlarının artması, kayıt sistemlerinin daha etkili olması sayılabilir. Meme kanseri insidansı tüm dünyada ve özellikle de gelişmekte olan ülkelerde ciddi artış göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde ise son 10 yılda meme kanseri insidansının düşme eğilimi gösterdiği gözlenmiştir. Bunun sebebi olarak menopoza döneminde hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımının azalması gösterilebilir (Key ve ark., 2001) (Héry ve ark., 2008). Meme kanserinin prevalansı en yüksek kanser olmasının nedenleri; görülme sıklığının fazla olması ve mortalitesinin nispeten diğer kanserlerden az olması olarak sıralanabilir (Bray ve ark., 2013; Haydaroglu ve ark., 2019).

Meme kanseri görülmesi aktif üreme döneminin sonuna doğru 40- 50 yaşlarında hızlı bir artış gösterir. Menopoz sonrası 50 yaş civarında hafif bir düşüş göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde meme kanseri insidansında 65 yaşlarında yeniden bir pik oluşup sonrasında ılımlı bir düşüş olmaktadır (Key ve ark., 2001).

2.3.2. Risk faktörleri

Yeni tanı alan meme kanseri olgularında altta yatan bir risk faktörü vakaların yaklaşık yarısında gösterilebilmektedir (Kohler ve ark., 2015; Siegel ve ark., 2019).

Yapılan istatistiksel çalışma verileri incelendiğinde, meme kanseri gelişmesi riskinin ilerleyen yaşla birlikte arttığı görülmüştür.

Erkeklere oranla kadınların meme kanseri olma sıklığı yaklaşık 100 kat daha fazladır.

Postmenopozal ve perimenopozal kadınlar için BMI ≥ 30 olması meme kanseri gelişmesi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir; ancak premenopozal kadınlarda meme kanserine yakalanma riskini azaltıcı etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca kadınlarda uzun boyluluk meme kanseri riskini arttırmaktadır (Siegel ve ark., 2019) (Reeves ve ark., 2007).

Endojen östrojen düzeylerindeki yükseklik hem postmenopozal hem de premenopozal dönemdeki kadınlarda özellikle hormon pozitif grup meme kanserine yakalanma riskini arttırmaktadır (Missmer ve ark., 2004).

Proliferatif meme lezyonları olması ve yoğun bir meme dokusuna sahip olunması, meme kanseri gelişmesi riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (Kerlikowske ve ark., 2007).

Kemik mineral yoğunluğundaki artış meme kanseri riskini de arttırmaktadır. Bunun nedeni kemik dokusunda ER bulunması ve dolaşımdaki östrojen miktarlarına duyarlı olmasıdır. Dolayısıyla uzun dönemde endojen ve eksojen östrojen maruziyetindeki artışa bağlı olarak artan kemik mineral yoğunluğu, meme kanseri gelişme riskini artırır (Kerlikowske ve ark., 2007; Kiderlen ve ark., 2012; Galus 1997).

Androjen yüksekliği, IGF-1 ve in-utero Dietilstilbestrol maruziyeti, eksojen yolla alınan östrojen içeren ve östrojen ile birlikte progesteron içeren preparatlara maruziyet; meme kanseri gelişme riskini arttırmaktadır. Hormon replasman tedavisinin menopozal dönemde kullanılması meme kanseri riskinde artış ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (Kerlikowske ve ark., 2007; Kiderlen ve ark., 2012; Galus 1997).

Menarş yaşının erken olması, geç yaşta menopoza giriş, nulliparite, ilk hamilelik yaşının geç olması meme kanseri gelişmesi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir

(Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2012; Modan ve ark., 1998).

Daha önce geçirilmiş olan duktal karsinoma in situ (DCIS) veya invaziv karsinom öyküsü varlığında diğer memede kanser oluşma riski artmıştır (Hartman ve ark., 2007).

Birinci derece yakın akrabasında meme kanseri geçirme öyküsü olan kişilerde meme kanseri gelişme riskinde artış saptanmıştır. Meme kanseri geçirme öyküsü olan birinci derece yakın akrabasının tanı aldığı yaş risk miktarını etkilemektedir (Domchek ve ark., 2003).

Meme kanserlerinin sadece %5-6'lık kısmı kalıtsal genetik faktörlerle ilişkilidir. Meme kanseri ile ilişkilendirilmiş genler mismatch tamir genleri, BRCA1, BRCA2, PTEN, CDH1, STK11, p53 ve PALB2 olarak sıralanabilir (Teo ve ark., 2013) (Couch ve ark., 2014).

Bunun dışında iyonizan radyasyon maruziyetinin, sigara ve alkol kullanma öyküsü varlığının meme kanseri riskini artırdığı saptanmıştır (Gram ve ark., 2005) (Cui ve ark., 2006).

2.3.3. Semptom ve bulgular

Meme kanserinde karakteristik lezyon genellikle hareketsiz, sert kıvamlı ve sınırları düzensiz olan bir kitle şeklinde karşımıza çıkar. Ancak bu özellikler her kitle için malign veya benign tümör ayrımını güvenilir olarak göstermez.

Meme kanseri karşımıza aksiller lenfadenopati, ciltte eritem, ciltte kalınlaşma ve çukurlaşma sonucu oluşan portakal kabuğu görünümünü gibi bulgularla çıkabilir.

Meme kanseri metastatik evrede ise semptomları metastaz yaptığı organa göre değişmektedir. Örneğin; kemik metastazı mevcutsa belde ve sırtta ağrılar görülebilirken, karaciğer metastazında karın ağrısı, bulantı, sarılık, akciğer tutulumunda da nefes darlığı görülebilmektedir (Walshe ve Swain 2005).

2.3.4. Patolojik faktörler

2.3.4.1. Tümör morfolojisi

21. yüzyılın başlangıcında meme kanseri tanısı alan hastaların tümüne aynı tip tedavi uygulanmaktayken zamanla kanser tanısı alan hastaların birbirinden farklı prognozda seyrettiğinin gözlemlenmesi ve patologların birbirinden farklı morfolojik varyantların varlığını tanımlaması, meme kanserinin bilinen sınıflamasının tartışılır olmasına sebep olmuştur. Bugün için WHO tümör sınıflamasında başlıca 20 major tip ve bunun yanında 18 adet de minör subtip dahil olmak üzere çok sayıda meme kanseri varyantı bulunmaktadır (Strehl ve ark., 2011).

Meme kanserlerinin çoğu epitel doku kökenlidir ve bunlar karsinom olarak adlandırılır. İn situ karsinomlar duktal ve lobüler alt türlere ayrılır. Bu ayrım büyüme şekillerindeki farklılık ve sitolojik özelliklerinden kaynaklanır. İnvaziv meme karsinomlarının birçok alt tipi bulunmaktadır. Bunların %76'sı infiltratif duktal, %8'i invaziv lobüler, %7'si duktal/lobüler, %2,4'ü müsinöz, %1,5'i tübüler, %1,2'si medüller, %1'i papiller alt tiplerden oluşur. %5'ten az oranda da invaziv mikropapiller kanser ve metaplastik kanser gibi alt tipler görülmektedir (Li ve ark., 2005).

2.3.4.2. DCIS

Normal epitelyal hücrelerden geliştiği varsayılan ve hiperplazi, atipik hiperplazi, noninvaziv karsinom, invaziv karsinom, metastatik karsinom gibi oldukça geniş spektrumda anormal hücresel değişikliklerin olduğu tabloya DCIS denir. (Pape-Zambito ve ark., 2014). Duktal sistemde bulunan malign epitelyal hücrelerin proliferasyonu sonucunda meydana gelir. Etraftaki stromaya invazyon göstermez (Allred 2010).

DCIS ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) anatomik, radyolojik, morfolojik ve biyolojik davranış açısından birbirinden farklılıklar göstermektedir.

2.3.4.3. İnvaziv meme kansinomu

İnvaziv meme kanseri, bazal membranı ve myoepitelyal tabakayı invaze eden malign epitelyal bir neoplazmdır. İnvaziv meme kanserinin birçok farklı histolojik alt tipi tanımlanmış olup bu alt tipler klinik olarak prognostik etkileri açısından önemlidir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. İnvaziv meme kanserinin farklı histolojik tipleri (Shea ve ark., 2020)

İnvaziv meme kanserinin farklı histolojik tipleri		
Non spesifik tip invaziv karsinom	Müsinöz karsinom *müsinöz kistadenokarsinom	Nadir ve tükürük bezi tipi tümörler;
Mikroinvaziv karsinom	İnvaziv mikropapiller karsinom	*Asinik hücreli karsinom *Adenoid kistik karsinom
İnvaziv lobüler karsinom	Apokrin diferansiyasyonu olan karsinom	*Sekretuar karsinom *Mukoepidermoid karsinom
Tübüler karsinom	Metaplastik karsinom	*Polimorf adenokarsinom *•Ters polariteye sahip uzun hücreli karsinom
Kribriform karsinom		

İnvaziv duktal karsinom (IDC) yaklaşık %70-%80 lik bir oranla invaziv meme kanserleri arasında görülen en sık alt tip olarak bilinmektedir.

İnvaziv meme kanserleri içerisinde ikinci sıklıkta görülen tip ise %5-10'luk oranlarla invaziv lobüler karsinom (ILC) olarak saptanmıştır (Shea et al. 2020; Fournier et al. 2008).

ILC'nin; IDC ile kıyaslandığında, bilateral ve multisentrik yerleşimli olmak için daha yatkın olduğu saptanmıştır. ILC daha yaşlı kadınlarda görülür ve çoğunlukla ER pozitifdir. Genellikle, IDC'ye göre metastaz yapma ihtimali daha düşüktür ve nispeten daha iyi prognozla seyreder (Cristofanilli ve ark., 2005) (Bane ve ark., 2005) Ancak ILC de IDC ye göre tümör sınırlarının klinik, radyolojik ve histolojik olarak daha zor tanımlanmasının bir sonucu olarak meme koruyucu cerrahi de daha az sıklıkla uygulanabilmektedir. Yine aynı sebeple meme koruyucu cerrahiden mastektomiye geçiş de ILC de daha fazla sıklıkta görülmektedir (Yeatman ve ark., 1995; Pestalozzi ve ark., 2008).

2.3.5. Evreleme

Meme kanserinde evreleme yapılırken; Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından önerilen Tümör-Lenf Nodu-Metastaz (TNM) tabanlı evreleme sistemi kullanılır. (Tablo 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6) (Cserni ve ark., 2018) (Amin ve ark., 2017).

Primer tümör odağının T kategorisi, klinik ve/veya patolojik kriterlerden bağımsız olarak kanserin invaziv komponentinin boyutuna dayanmaktadır. T kategorisi belirlenirken tümörün bitişik olan en büyük boyutu kullanılır. Boyuta bitişik olmayan küçük uydu odaklar eklenmez. İnvaziv tümör hücrelerinde bulunan hücresel fibröz reaksiyon genellikle tedaviden önce tümörün ölçümüne dahil edilir; ancak neoadjuvan tedaviyi takiben gözlenen fibroz doku patolojik ölçüm içerisine dahil edilmez. Bunun sebebi kalan tümör hacminin yanlışlıkla olduğundan fazla tahmin edilmesine yol açabilecek olmasıdır. Primer tümörün (T) boyutu klinik bulgular (fizik muayene, mamografi, ultrason ve MR görüntüleme gibi yöntemler) ve patolojik bulgular (mikroskopik ölçümler) yardımıyla ölçülebilir.

Primer tümörün boyutu, herhangi bir T sınıflandırmasına ait sınır değerden biraz küçük veya büyükse, boyut, sınır değerine en yakın olan milimetre okumasına yuvarlanmalıdır.

Bu yuvarlama kuralının istisnası 1,0 ile 1,4 mm arasında boyutlandırılmış meme tümörü içindir. Bu boyutlar 2 mm'ye yuvarlanır. Bunun sebebi; aşağı yuvarlama yapılması halinde kanserin mikroinvaziv karsinom olarak sınıflandırılmasına neden olacak olmasıdır. Bu durumda T1mi 1,0 mm veya daha küçük boyuttaki tümörler için kullanılmaktadır (Cserni ve ark., 2018).

Tablo 2.2. TNM sınıflanması T kategorisi

T Kategorisi	T Kriteri
TX	Primer tümör odağı değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör tespit edilmedi.
Tis (DCIS)*	Ductal karsinom in situ
Tis (Paget)	Areolanın; meme dokusunun invaziv karsinomu ve/veya DCIS ve/veya LCIS tanısıyla ilintili olmayan Paget hastalığı. Altta yatan parankimin karsinomları, boyuta göre sınıflandırılmalı ancak Paget hastalığının varlığı da belirtilmelidir.
T1	Primer tümörün en büyük bitişik çapı ≤ 20 mm
T1mi	Primer tümörün en büyük bitişik çapı ≤ 1 mm
T1a	Primer tümörün en büyük bitişik çapı > 1 mm fakat ≤ 5 mm
T1b	Primer tümörün en büyük bitişik çapı > 5 mm fakat ≤ 10 mm
T1c	Primer tümörün en büyük bitişik çapı > 10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Primer tümörün en büyük bitişik çapı > 20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Primer tümörün en büyük bitişik çapı > 50 mm
T4	Boyuttan bağımsız olarak primer tümörün direk göğüs duvarı ve/veya ciltte ülserasyon veya cilt nodülleri şeklinde tutulumu mevcut. Not: Yalnızca dermis invazyonu varlığı T4 kabul edilmez.
T4a	Göğüs duvarına invazyon mevcut. Not: yalnızca majör pektoral kasa invazyon olsa bile göğüs duvarına invazyon mevcut değilse T4 kabul edilmez.
T4b	Meme cildinde uydu nodüller veya ülserasyon veya peau d'orange görüntüsü
T4c	T4a ve T4b'nin birlikte bulunması
T4d	İnflamatuvar Karsinom

Tablo 2.3. TNM sınıflaması klinik N kategorisi.

cN Kategorisi	cN Kriteri
cNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (Örn: Cerrahi eksizyon yapılmış olabilir).
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (Görüntüleme ve klinik ile saptanamayan).
cN1	İpsilateral Level I, II hareketli aksiller lenf nodlarında metastaz mevcut.
cN1mi	Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, 2,0 mm'den küçük)
cN2	İpsilateral Level I, II fikse olmuş aksiller lenf nodu veya nodlarında metastaz veya aksiller metastaz olmaksızın ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz mevcut.
cN2a	İpsilateral Level I, II fikse olmuş aksiller lenf nodu veya nodlarında metastaz
cN2b	Aksiller metastaz olmaksızın ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz
cN3	İpsilateral infraklavikular (Level III aksiller) lenf nodlarında metastaz (Level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz var veya yok) veya ipsilateral internal mammarian lenf nodu ve Level I, II aksiller lenf nodu metastazları birlikte mevcut veya ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz mevcut (aksiller ve internal mammarian lenf nodlarında metastaz var veya yok).
cN3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı mevcut.
cN3b	Hem ipsilateral internal mammarian hem de ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz mevcut.
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz mevcut.

Tablo 2.4. TNM sınıflaması patolojik N kategorisi.

pN Kategorisi	pN Kriteri
pNX	Primer tümör değerlendirilemiyor (Örn: Daha önce alınmış).
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok sadece İzole Tümör Hücreleri (ITC) mevcut.
pN0(i+)	Bölgesel lenf nodlarında yalnızca ITC bulunmakta (malign hücre kümeleri 0,2 mm ‘den küçük).
pN0(mol+)	Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular saptanmış; ITC saptanmamış.
pN1	1–3 aksiller lenf nodunda mikrometastaz ya da metastaz mevcut ve/veya klinik olarak metastaz saptanamayan internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile metastaz ya da mikrometastaz mevcut.
pN1mi	Mikrometastazlar (200‘den fazla hücre, 0,2 mm‘den büyük fakat 2,0 mm ‘den küçük)
pN1a	1–3 Aksiller lenf nodunda metastaz (en az biri 2,0 mm‘den büyük) mevcut.
pN1b	İpsilateral internal mammarian sentinel lenf nodlarında metastaz (ITC mevcut değil) mevcut.
pN1c	pN1a ve pN1b bir arada
pN2	4–9 adet aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntüleme ile pozitif internal mammarian lenf nodu mevcut.
pN2a	4–9 adet aksiller lenf nodunda metastaz (en az biri 2,0 mm‘den büyük)
pN2b	Patolojik olarak negatif aksiller lenf nodu ile birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı (mikroskopik bakı ile veya mikroskopik bakı olmadan) mevcut.
pN3	10 adet aksiller lenf nodunda metastaz; Veya in infraklavikular (Level III aksiller) lenf nodunda metastaz; Veya bir veya daha fazla Level I, II aksiller lenf nodu pozitifliği ile birlikte görüntülemede internal mammarian lenf nodlarında pozitiflik; Veya üçten fazla aksiller lenf nodu pozitifliği ile birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodu mikrometastazı veya metastazı (SLNB ile örnek alınmış); Veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı mevcut.
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az biri 2,0 mm‘den büyük); Veya infraklavikular (Level III aksiller) lenf nodlarında metastaz mevcut.
pN3b	pN1a veya pN2a ile birlikte cN2b (görüntülemede pozitif internal mammarian lenf nodu); Veya pN2a ve pN1b ‘nin birlikte mevcut.
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz mevcut.

Tablo 2.5. Uzak metastaz sınıflaması (M).

M Kategorisi	M Kriteri
M0	Herhangi bir klinik veya radyolojik metastaz bulgusu yok.
cM0(i+)	Klinik veya radyolojik olarak 0,2 mm'den büyük uzak metastaz yok. (Saptananlar mikroskopik veya moleküler tanı yöntemleri ile periferik kan, kemik iliği ve bölgesel olmayan lenf nodlarında saptanabilir)
cM1	Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz mevcut.
pM1	Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış herhangi bir metastaz ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük metastaz mevcut.

Tablo 2.6. AJCC anatomik evre grupları.

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

EVRE 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1
--------	----------------	----------------	----

2.3.6. Histolojik grade

İnvaziv meme karsinomlarında histolojik evreleme SBR (Scarff-Bloom-Richardson) derecelendirme sisteminin Nottingham Modifikasyonuna göre yapılmaktadır. Bir tümörün derecesi; morfolojik özellikleri değerlendirilerek belirlenir (Cserni ve ark., 2018).

2.3.7. Peritümöral lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler kanallar içinde malign hücrelerin varlığı olarak tanımlanan lenfovasküler invazyon (LVI), invazyon-metastaz kaskadında çok önemli bir basamaktır. Peritümöral alanda morfolojik olarak LVI tanımlandığında, metastaz gelişme potansiyelinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Meme kanserinin de dahil olduğu birçok solid tümörde kötü prognoz ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Aleskandarany ve ark., 2015). Herhangi bir sistemik adjuvan tedavi almamış olan hastalarda peritümöral lenfovasküler invazyon varlığı, lokal nüks ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörüdür (Pinder ve ark., 1994).

2.3.8. Doku belirteçleri

Tüm primer meme kanseri tanısı konulan olgularda ER ve PR ekspresyonu, HER-2 overekspresyonu ve amplifikasyonu rutin olarak araştırılmalıdır. Buna göre kişinin hormonoterapi alıp almayacağı ve HER-2 hedefli tedavi uygulanması kararı verilmelidir.

Hem ER hem PR ekspresyonu kısa vadede değerlendirildiğinde meme kanseri prognozunu olumlu yönde etkilemekteyken, HER-2 pozitif saptanmasının neoadjuvan kemoterapiye verilen yanıtı olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir (Makris ve ark., 1997; Geisler ve ark., 2001).

2.3.9. Moleküler sınıflama

Genetik çalışmalar sonucunda farklı prognoza sahip pek çok meme kanseri alt tipi tanımlanmıştır. Bu tanımlama, hedefe yönelik farklı tedavi seçenekleri için yol

gösterici olması nedeniyle büyük önem taşımaktadır (Perou ve ark., 2000). Bu alt tiplere ayırmada kullanılan genler; Meme tümörleri üzerinde gen ekspresyon kalıpları ve DNA mikroyarray kullanarak analiz edilmektedir. Bu analizler neticesinde 4 farklı tümör alt tipi tespit edilmiştir. Bunlar; luminal A tip Meme Kanseri, luminal B tip Meme Kanseri, HER-2 zengin tip Meme Kanseri ve Triple Negatif Meme Kanseri (TNMK) olarak adlandırılır. TNMK' lerinin de kendi içerisinde bazal benzeri, normal meme benzeri, klauudin-düşük gibi tiplerinin bulunduğu saptanmıştır. Meme kanserinin moleküler sınıflamasında tanımlanmış olan bu alt tipler birbirinden farklı klinik seyirler göstermektedir (Cristofanilli ve ark., 2005).

2.3.9.1. Luminal A alt tipi

ER ve/veya PR pozitif olup HER-2 negatiftir. Ki-67 düşük orandadır. En sık karşılaşılan tip olup düşük dereceli tümörlerdir. Nüks riski diğer gruplara göre düşüktür. Çoğunlukla iyi prognozlu seyrederek. Hormonoterapiye iyi yanıt verirken genellikle kemoterapiye yanıt daha azdır (Sorlie ve ark., 2003; Goetz ve ark., 2007). Çalışmaların bir kısmında luminal A ile B tümörleri ayırmadaki eşik değer, immün histokimyasal olarak tümör hücrelerinin %14'ünden azının nükleer Ki-67 ekspresyonu göstermesi olarak kabul edilirken; ideal eşik değeri hakkında konsensus sağlanamamış olup yaygın kullanımda %10 ile %20 arası bir değer eşik değeri kabul edildiği görülmektedir (Stuart-Harris ve ark., 2008) (Goldhirsch ve ark., 2013) (Brown ve ark., 2014) (Carey ve ark., 2006). Meme kanseri alt tipinin luminal A olarak kabul edilmesi için hem ER hem de PR'in $\geq 20\%$ pozitif olması gerektiği St Gallen 2013 konsensusünde vurgulanmış olup, PR için negatif olanlar ve %20 den daha az PR ekspresyonu olanlar luminal B gruba alınmıştır (Carey ve ark., 2006; Goldhirsch ve ark., 2013).

2.3.9.2. Luminal B alt tipi

ER ve/veya PR pozitif olan, HER-2 pozitif veya negatif olabilen tümörlerdir. Luminal özellikler gösterirler. Ki-67 değeri yüksektir. Luminal A grubu tümörlerde ER ile ilgili genler daha fazla miktarda eksprese edilirken, luminal B grubundaki tümörlerde ER ye bağlı genlerin ekspresyonu orta düzeydedir ve proliferatif genlerin ekspresyonu daha fazladır (Goldhirsch ve ark., 2013). Luminal A alt tipi ile

karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahip olduğu görülmektedir (Voduc ve ark., 2010).

2.3.9.3. HER-2'den zengin tip (non-luminal)

HER-2'den zengin tip, tüm meme kanserleri içerisinde yaklaşık %15-20'lik bir grubu oluşturmaktadır. Genellikle yüksek derecelidir ve Ki-67 değeri yüksektir. Tanı anında lenf bezi tutulumu çoğunlukla vardır. Anti HER-2 tedavilere ve Kemoterapilere yanıtlıdır (Peppercorn ve ark., 2008).

Yüksek miktarda HER-2 ekspresyonu ve yine yüksek miktarda proliferatif gen kümeleri içermektedir. Bunun yanında düşük miktarda bazal ve luminal hücre kümeleri içermektedir. Sonuç olarak bu gruptaki tümörlerin çoğu ER ve PR negatif iken HER-2 pozitifdir. HER-2 pozitif meme kanseri ile HER-2'den zengin tip meme kanseri aynı anlama gelmemektedir (Peppercorn ve ark., 2008) (Waks ve Winer, 2019).

2.3.9.4. Triple negatif tip

Bu grup hastalarda tümörler ER, PR ve HER-2'nin hepsi için negatif özellik taşıdığından üçlü negatif- TNMK olarak adlandırılmaktadır. Bu grup oldukça heterojen olup kendi içinde de gruplara ayrılmaktadır. Bu heterojenite cDNA microarray genetik analizlerle saptanabilmektedir.

Bu grup içerisindeki başlıca alt tipler; bazal benzeri tip, Klaudin-düşük tip ve normal benzeri tip olarak sayılabilir (Waks ve Winer, 2019) (Yin ve ark., 2020; Cao ve Niu, 2020).

2.3.10. Ki-67

Ki-67'nin ekspresyonu, tümör hücresi proliferasyonu ve büyümesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Günümüzde meme kanseri hastalarında rutin olarak değerlendirilir. Bir proliferasyon belirteci olarak oldukça değerlidir (Davey ve ark., 2021). Yapılan çalışmalar ve meta analizlerde kötü prognoz ve relaps oranlarında artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Stuart-Harris ve ark., 2008) (Brown ve ark., 2014).

2.3.11. Tanı

2.3.11.1.2Görüntüleme

Mamografi

Meme kanseri vakalarının fizik muayene ile %10‘undan daha azı saptanabilmektedir. Taramalar esnasında çekilen mamografi ile ise %90‘ından fazlası tespit edilebilmektedir. Tümörler rutin mamografi taramaları sırasında ortaya çıkabileceği gibi, rutin tarama için henüz uygun yaşta olmayan genç kadınlarda da meme kanseri görülebilmektedir. Bu nedenle her iki hasta grubunda da memede kitle saptandığı anda hastanın yaşına ve daha önceden yapılan mamografi zamanına bakılmadan mamografi çekilmelidir. Radyoloji profesyonelleri mamografi bulgularını American College of Radiology BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) adı verilen şemayı kullanmak suretiyle kategorize etmişlerdir (Smart ve ark., 1993) (Spak ve ark., 2017) (Marino ve ark., 2018).

Ultrasonografi

Ultrasonografi fizik muayenede palpe edilebilen ya da mamografi ile tespit edilebilen meme kitlelerindeki solid-kistik ayrımını yaparken, şüpheli aksiller lenf nodu varlığında metastaz olasılığını değerlendirirken, meme ve aksiller bölgeye yapılacak olan biyopsi- işaretleme gibi girişimsel müdahaleler sırasında kullanılmaktadır (Schwab ve ark., 2016) (Azhdeh ve ark., 2021).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRI)

Meme kanserini saptamada oldukça önemli bir görüntüleme yöntemidir. Duyarlılığı %88- %100 arasındır. Bu nedenle preoperatif dönemde hastalık yayılımının değerlendirilmesinde fizik muayene, ultrasonografi ve mamografiden daha üstündür. Ancak benign lezyonları da gösteriyor olması nedeniyle özgüllüğü düşüktür (Azhdeh ve ark., 2021) (Bleicher ve ark., 2009) (Houssami ve ark., 2013) (Hwang ve ark., 2009).

Pozitron emisyon tomografisi (PET)

PET taraması, 3 boyutlu görüntü elde edilmesine olanak sağlayan nükleer görüntüleme yöntemidir. Meme kanserinde primer kitle ve metastazların tespit edilmesinde de kullanılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemi malign hücrelerin normal vücut hücrelerine oranla daha fazla miktarda glukoz tüketmesinden yola çıkılarak geliştirilmiştir. Bu işlem esnasında radyoaktif izotop olarak Fluoro-18 işaretli deoksiglukoz (FDG) kullanılmaktadır. Bu radyoaktif izotop vücutta metabolize olup özellikle malign karakterdeki hücrelerin içerisinde hapsolür. Sonuç olarak malign hücrelerin görüntüleme esnasında saptanması kolaylaşır. Seçilmiş vakalarda lokal ve uzak metastazların tespit edilmesinde, nükslerin ve kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde, hastalığın evrelemesinde kullanılmaktadır (Sarıkaya 2021) (Fowler ve Cho, 2021) (Caresia Aroztegui ve ark., 2017).

2.3.11.2. Biyopsi

Memede fizik muayene esnasında palpabl kitle saptanan ya da tarama sırasında şüpheli mamografi bulguları tespit edilmiş olan hastaya yapılması gereken sıradaki tetkik yöntemi biyopsidir. Palpasyonla ve/veya görüntüleme eşliğinde biyopsi yapılabilir ise cerrahi eksizyonel biyopsi tercih edilmez. BIRADS kategori 4 ve 5 olan hastalara, palpabl kitlesi mevcut olan hastalara; mamografi, USG ve MRI’da lezyon tespit edilen hastalara biyopsi yapılarak kitlenin histopatolojik durumu tayin edilmelidir (Klimberg ve Rivere, 2016) (Manca ve ark., 2016).

2.3.12. Tedavi

Günümüzde meme kanseri; tıbbi onkoloji, onkolojik cerrahi ve radyasyon onkolojisinin bir arada olduğu multidisipliner bir yaklaşımla tetkik ve tedavi edilmektedir. Bunun sonucu olarak meme kanseri olgularında mortalite azalmıştır (Kesson ve ark., 2012).

Bu multidisipliner yaklaşımın komponentleri ise başlıca; neoadjuvan ve adjuvan sistemik tedavi, cerrahi rezeksiyon ve radyoterapidir.

Yeni tanı konulan meme kanserlerinin çoğunluğu tanı anında non-metastatiktir. Bu hastaların tedavisinde izlenecek yol, hastalığın TNM evrelemesi değerlendirilerek bunun sonucunda şekillenmektedir. Metastaz yapmamış meme kanserleri; erken evre meme kanseri (evre I, IIA, ve IIB'nin T2N1 alt grubu) ve lokal ileri evre meme kanseri (evre IIB'nin T3N0 alt grubu, evre IIIA ve IIIC) olmak üzere iki alt grup olarak ayrılır.

Erken evre meme kanserlerinin çoğunluğuna lumpektomi/meme koruyucu cerrahi veya mastektomi gibi bir cerrahi tedavi uygulanır. Bu vakaların meme koruyucu cerrahi yapılanlarında ve lenf nodu pozitifliği saptananların bir kısmında cerrahiye ek olarak radyoterapi de uygulanır.

Meme kanseri için verilen tüm sistemik tedavi türleri uzak nüks ihtimalini azaltmayı amaçlar.

Tümörün büyüklüğü, grade'i, tutulmuş olan lenf nodu sayısı, HER-2 ve hormon reseptör durumu gibi faktörler göz önünde bulundurularak uygulanacak olan sistemik tedaviye karar verilir.

HER-2 pozitif ve triple negatif olanlar başta olmak üzere bazı seçilmiş erken evre meme kanserli gruptaki hastalarda cerrahi öncesindeki dönemde neoadjuvan tedavi verilebilir.

Neoadjuvan tedavi, cerrahi eksizyon öncesinde verilen sistemik tedavi türüdür. Neoadjuvan tedavi verilirken; uygulanacak cerrahinin genişliğini azaltmak, aksiller lenf nodlarının korunmasını sağlamak ve bunların sonucunda daha düşük komplikasyon oranları ile daha iyi kozmetik sonuçlar ortaya çıkmasını sağlamak hedeflenir. Bu esnada ara değerlendirmeler yapılarak malignitenin tedaviye yanıtı da gözlemlenmiş olur (Kaufmann ve ark., 2006) (Abrial ve ark., 2005) (Weiss ve ark., 2018).

Günümüzde neoadjuvan kemoterapi alma potansiyeli olan hasta grupları; lokal ileri evre vakalar, seçilmiş erken evre vakalar, sınırlı lenf nodu pozitifliği olan vakalar ve geçici cerrahi kontrendikasyonu olan vakalar olarak kabul edilir.

2.3.12.1. Lokal ileri evre vakalar

Lokal ileri evredeki meme kanserli hastalar, malignitenin alt tipinden bağımsız olarak neoadjuvan kemoterapiye adaydır. Bunun nedenleri; bu gruptaki hastalardan özellikle evre III lezyonu olanların ya da T3 lezyonu olanların cerrahi için uygun olmayabileceği veya uygulanacak olan cerrahi rezeksiyon genişliğinin meme koruyucu cerrahi uygulanmasına müsaade etmeyebileceğidir (Gianni ve ark., 2010) (Weiss ve ark., 2018) (Takada ve Toi 2020).

2.3.12.2. Erken evre vakalardan seçilmiş gruplar

Tümör yükü fazlalığına bağlı olarak meme koruyucu cerrahi için uygun olmayan ya da tümörün lokalizasyonu nedeniyle kozmetik sonuçlarının kötü olması öngörülen erken evre meme kanseri (evre I veya II) vakalarında ve (T1c gibi) küçük lezyonu olmasına rağmen triple-negatif veya HER-2 pozitif olan vakalarda neoadjuvan kemoterapi kullanılması önerilmektedir. Bu sayede triple-negatif ve HER-2 pozitif vakalarda uygulanan neoadjuvan kemoterapinin yanıtına göre adjuvan kemoterapi seçenekleri belirlenebilmektedir (L. M. Spring ve ark., 2020) (Liu ve ark., 2021) (Gluz ve ark., 2022) (von Minckwitz ve ark., 2019) (Montemurro ve ark., 2020).

2.3.12.3. Sınırlı lenf nodu pozitifliği saptanan vakalar

Tümör boyutuna bakılmaksızın aksiller lenf nodunda tutulum olması neoadjuvan tedavi endikasyonu olarak kabul edilir. Lenf nodu pozitifliği olan hastalarda uygulanacak standart yöntem cerrahi için aksiller lenf nodu diseksiyonudur (ALND). ALND uygulandığında lenfödem gelişmesi ve operasyon bölgesinde bulunan kol hareketinin etkilenmesi riski Sentinel lenf nodu biyopsisi'ne (SLNB) oranla çok daha yüksektir. Verilen neoadjuvan tedavi sayesinde agresif özellikteki cN1 hastalar cN0 a dönebilir. Bu durum hastaların SLNB ve lokal radyoterapi uygulanması sonrası daha az komplikasyon oranları ile tedavi edilebilmesine olanak sağlar (Boughey ve ark., 2013) (Galimberti ve ark., 2016) (El Hage Chehade ve ark., 2016).

2.3.12.4. Neoadjuvan tedavi

Hormon reseptörü pozitif olan hasta grubu da dahil olmak üzere tüm meme kanseri vakalarında standart tedavi biçimi kemoterapidir.

Hormon reseptör pozitif hastalarda neoadjuvan kemoterapi verilirken yanına neoadjuvan hormonoterapi de eklenebilmektedir; ancak özellikle premenopozal dönemdeki hastalarda neoadjuvan hormonoterapi tedavisi çok fazla tercih edilmemektedir. Aynı şekilde postmenopozal kadınlarda da öncelikli tercih edilen neoadjuvan tedavi kemoterapidir. Literatürdeki çalışmalarda genellikle klinik fayda açısından neoadjuvan kemoterapinin, neoadjuvan hormonoterapiye daha üstün olduğu yönünde olmakla beraber bazı çalışmalarda eşdeğer olabileceği yönünde de sonuçlar elde edilmiştir. Bununla beraber kemoterapiyi tolere edemeyecek hastalarda ve HER-2 için negatif olup ER için yüksek pozitif bulunan hastalarda neoadjuvan hormonoterapi tedavisi uygulanması düşünülebilir (Rasmussen ve ark., 2008) (Ellis ve ark., 2008) (Smith ve ark., 2005) (LeVasseur ve ark., 2019) (Madigan ve ark., 2020).

2016 yılında yapılan 36 çalışmanın meta analizinde; HER-2 pozitif hastalardan neoadjuvan tedavi alanların, almayanlara göre hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarının çok daha yüksek olduğu görülmüştür (Broglia ve ark., 2016).

2022 yılında yapılan 1410 hastanın dahil edildiği başka bir meta analizde ise; HER-2 pozitif hastalardan Neoadjuvan trastuzumab + kemoterapi tedavisine lapatinib eklenmesinin patolojik tam yanıtta (PTY) artışa ve genel sağkalımda ciddi uzamaya yol açtığı saptanmıştır (Guarneri ve ark., 2022).

Triple negatif meme kanseri olguları erken evrede ise sıklıkla adjuvan tedavi önerilmektedir; eğer lokal ileri evrede ise genellikle neoadjuvan kemoterapi uygulanması önerilmektedir. Bu vakalarda PTY alınarak hastalıksız sağkalımın artırıldığı saptanmıştır (Guarneri ve ark., 2022; C. S. Fisher ve ark., 2012) (Ma ve ark., 2012) (Yagata ve ark., 2011) (von Minckwitz ve ark., 2012).

2.3.12.5. Tedavi protokolü seçenekleri

HER-2 negatif hastalarda sıklıkla tercih edilen protokoller antrasiklin ve taksan temelli protokollerdir. Tedavide siklofosfamid ve doksorubisin kullanılabilmekte olup; tedaviye öncesinde veya sonrasında antineoplastik bir ajan eklenir. Bu antineoplastik ajan paklitaksel ya da dosetaksel olabilir (AC-T protokolü). Antrasiklin grubu ajanların kardiyotoksik etkileri vardır. Bu nedenle seçilmiş hastalarda içeriğinde antrasiklin bulunmayan tedavi protokolleri uygulanabilir. Antrasiklin grubu bir ajan içermeyen protokollerde de genellikle siklofosfamid ile dosetaksel (TC protokolü) kullanılır.

Antrasiklin grubu ajan içeren rejimlerde genelde iki haftada birlik periyotlarda toplam 4 kür (dosedense) doksorubisin ve siklofosfamid tedavisi verilir. Beraberinde de haftalık verilen 12 kür paklitaksel tedavisi (AC/haftalık T) veya 2 haftada bir 4 kür verilen AC/T tedavisi uygulanabilir. Dosedense rejimler özellikle triple negatif tip tümörü olan hastalarda PTY oranlarında ciddi yüksekliğe sahip protokollerdir (Sparano ve ark., 2015) (Hurvitz ve ark., 2021) (Zaheed ve ark., 2019).

Hormon pozitif olan meme kanseri olgularında endokrin tedavi için Tamoksifene kıyasla Aromataz İnhibitörleri daha fazla önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda letrozolün, tümör proliferasyonunu azaltmada tamoksifenden önemli ölçüde daha etkili olduğunu göstermektedir (Freedman ve ark., 2005) (Ellis ve Ma, 2007). Letrozol, eksemestan ve anastrozol tedavilerinin kendi aralarında kıyaslandığı bir çalışmada ise cerrahi operasyondan önce uygulanan ortalama 18 haftalık tedavi sonrasında, aromataz inhibitörlerinin tedaviye yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (Ellis ve ark., 2011).

HER-2 pozitif olan meme kanseri vakalarında standart kemoterapi rejimlerine ek olarak hedefe yönelik tedavilerin kullanılması PTY oranlarında olumlu yönde artışa sebep olmaktadır. (Broglia ve ark., 2016). Bu grupta kullanılan başlıca hedefe yönelik tedavi ajanları Trastuzumab ve Pertuzumab'dır.

Kullanılabilecek protokollerden birisi TCH (P)'dir. Bu protokolde 3 haftada birlik periyotlarla karboplatin ve dosetaksel toplamda 6 kür uygulanır. Tedaviye eş zamanlı

olarak trastuzumab tedavisi de eklenir. Tedaviye trastuzumab ile beraber pertuzumab da eklenebilir (Untch ve ark., 2011) (S. R. Tiwari ve ark., 2016; A. Tiwari ve ark., 2017).

Bir diğ er tedavi protokol u ise AC-TH (P)'dir. Bu rejimde siklofosfamid ve doksorubisin 2-3 haftada bir olacak şekilde toplamda 4 k r verilir. Devamında 3 hafta aralıklarla toplam 4 k r dosetaksel veya haftada birlik periyotlarla 12 hafta boyunca paklitaksel tedavisi uygulanır. Taksan tedavisi başladığında beraberinde trastuzumab;     haftada bir 4 k r şeklinde ya da haftalık olarak 12 hafta şeklinde tedaviye eklenir. Taksan tedavisi başladığında beraberinde pertuzumab eklenirse;     haftada bir 4 k r olacak şekilde uygulanır (Romond ve ark., 2005).

TH(P)- FEC/EC veya FEC/EC-TH(P) protokolleri de diğ er tedavi seçenekleridir. Epirubisin ve siklofosfamid (EC) tedavisi 3 haftalık periyotlarla 4 k r olarak uygulanabilir. Fluorourasil, epirubisin ve siklofosfamid (FEC) tedavisi 3 hafta aralıklarla 3 veya 4 k r olarak uygulanabilir. Bu tedavi rejimine taksan tedavisinin beraberinde trastuzumab eklenir. Yine diğ er tedavilerde olduğu gibi pertuzumab bir opsiyondur (Conte ve ark., 2001) (Therasse ve ark., 2003).

Günümüzde onkoloji hızla gelişmekte olup, tıbbın oldukça dinamik bir alanıdır. Bunun sonucu olarak tedavilere de gün geçtikçe yeni seçenekler eklenmektedir. Burada bahsedilenlerin dışında daha birçok tedavi rejimi bulunmakta olup sağlık profesyonelleri tarafından hasta bazlı uygun tedaviler dikkatle seçilerek uygulanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği tarafından Ocak 2014 -Mayıs 2022 tarihleri arasında takip edilen; meme ve aksilla biyopsisi yapılan, farklı alt tiplerde meme karsinomu patolojisi saptanan ve lokal ileri evre meme kanseri tanısı konulan, sonrasında cerrahi uygulanan tüm hastalar değerlendirmeye alındı. Retrospektif olarak hastaların poliklinik takip dosyaları, laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntülemeleri, patoloji raporları, uygulanmış olan kemoterapi protokol dosyaları incelendi. Hastalarda incelenen parametreler arasında yaş, menopoz durumu, klinik ve patolojik evre dağılımı, histolojik tip, tümör çapı, histolojik dereceler, bölgesel lenfatik evre, östrojen (ER), progesteron (PR), HER-2 reseptörleri ve moleküler alt tipler yer aldı. Klinikopatolojik bilgileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Evreleme ve yanıt değerlendirmesi yapılırken “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Breast Cancer version 8.2021- September 13, 2021” den faydalanıldı. Hastaların verileri SPSS Statistics 25 programına kaydedilerek analizler yapıldı.

3.1. İstatiksel Yöntem

İstatistiksel analiz, SPSS Statistics (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc. Chicago IL, USA®Z) yazılımı, sürüm 22 ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlendi. Sürekli değişkenler, dağılımlarının normalliğine bağlı olarak ortalama ve standart sapma veya medyan ve çeyrekler arası aralık olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler frekans tabloları ile yorumlandı. Gruplar arası nitel/kategorik değişkenler arasındaki farklar, hücrelerde gözlenen değerler varsayım sağladığında ki-kare testi kullanılarak, sağlamadığında ise Fisher testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmalar için post-hoc analiz sonuçları dikkate alındı. Çoklu grup arasında serum CEA ve serum Ca15-3 düzeyi gibi normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Bazı laboratuvar bulguları ve klinikopatolojik veriler gibi değişkenlerin tedavi yanıtları üzerindeki etkilerinin anlamlı olup olmadığının

değerlendirilmesi için lojistik regresyon yapıldı. İstatiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya neoadjuvan kemoterapi tedavisi alıp sonrasında cerrahi uygulanan 205 lokal ileri evre meme kanseri hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $53,5 \pm 11,1$ olup %51,7'si (n=106) premenopozaldi. Bir hastanın tümörü bilateral olup kalan hastaların yarısının tümörü sağ (n=102) ve diğer yarısının tümörü ise sol (n=102) yerleşimliydi. Sadece 1 (%0,5) hasta erkekti. Ayrıca hastaların %23,4'ünde ailede meme kanseri öyküsü varken %44,9'unda ailede kanser öyküsü vardı. Altmış dört (%31,2) hastanın öyküsünde sigara içiciliği vardı. Tanı konulduğu andaki ECOG performans skoru (PS); hastaların %89,8'inde PS:0, %10,2'sinde PS:1 olarak saptandı. Hastaların %21,5'inin klinik T evresi T1, %66,8'inin klinik T evresi T2, %7,3'ünün klinik T evresi T3 ve %4,4'ünün klinik T evresi T4 idi. Klinik nod pozitifliği %83,9 hastada vardı. Hastaların %3,4'ünün tanı evresi evre-1, %45,6'sının tanı evresi evre-2, %21'inin tanı evresi evre-3 olarak saptandı. Hastaların %7,8'inde multifokalite varken, hiçbir hastada multisentrisite yoktu. Tanı anında; %22,9 hasta BIRADS-0, %0,5 hasta BIRADS-2, %2 hasta BIRADS-3, %29,3 hasta BIRADS-4, %37,6 hasta BIRADS-5 ve %7,8 hasta BIRADS-6 iken BIRADS-1 olan hasta yoktu. Tanı anındaki tümör belirteç pozitifliği CEA için %1,9; Ca15-3 için %17,1 idi. Tümör histolojik tipi açısından hastaların %93,2'si (n=191) invaziv duktal karsinom, %5,4'ü (n=11) invaziv lobüler karsinom olarak saptandı. Hastaların 78'inde (%38) ER pozitifken, 127'sinde (%62) ER negatifti. Hastaların 127'sinde (%62) PR pozitifken, 78'inde (%38) PR negatifti. Hastaların 81'inde (%39,5) HER-2 pozitifken, 124'ünde (%60,5) HER-2 negatifti. Proliferasyon belirteci olan Ki-67 için eşik değer %20 olacak şekilde kabul edilerek hastalar kategorize edildiğinde (n=160); 45 hastada (%28,1) Ki-67 < %20 ve 115 hastada (%56,1) Ki-67 $\geq$ %20 olarak saptandı. 45 hastanın Ki-67 değerine ulaşılamadı. Hastaların 24'ünün (%17) tümör histolojisi grade-1, 81'inin (%57,4) tümör histolojisi grade-2, 36'sının (%25,5) tümör histolojisi grade-3 olarak saptandı. 64 hastanın ise histolojik grade bilgisine ulaşılamadı. Tanı anındaki biyopsi sonuçlarına göre preoperatif DCIS, hastaların %6,3'ünde (n=13) mevcuttu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastalara ait temel klinik özellikler ve demografik veriler

	Sonuçlar (n=205)
Yaş, yıl	53,5±11,1
Cinsiyet, kadın, n (%)	204 (99,5)
Sigara, pozitif, n (%)	64 (31,2)
Menopoz durumu, n (%)	
Premenopoz	106 (51,7)
Postmenopoz	98 (47,8)
Aile meme kanser öyküsü, evet, n (%)	48 (23,4)
Ailede kanser öyküsü, evet, n (%)	92 (44,9)
Tümör lokalizasyonu, n (%)	
Sağ	102 (49,8)
Sol	102 (49,8)
Bilateral	1 (0,5)
Klinik T evresi, n (%)	
T1	44 (21,5)
T2	137 (66,8)
T3	15 (7,3)
T4	9 (4,4)
Klinik nod pozitifliği, pozitif n (%)	172 (83,9)
BIRADS, n (%)	
Kategori-0	47 (22,9)
Kategori-1	
Kategori-2	1 (0,5)
Kategori-3	4 (2,0)
Kategori-4	60 (29,3)
Kategori-5	77 (37,6)
Kategori-6	16 (7,8)
Multifokalite, var, n (%)	16 (7,8)
Multisentrisite, var, n (%)	-
Tanı evresi	
Evre-1	7 (3,4)
Evre-2	155 (45,6)
Evre-3	43 (21,0)
Tanıda tümör belirteci, pozitif	
CEA	1,9 (1,3-2,9)
CA15-3	17,1 (12,5-25,5)
Tümör histopatolojik tipi	
İnvaziv duktal karsinom	191 (93,2)
İnvaziv lobüler karsinom	11 (5,4)

Diğer	3 (1,4)
-------	---------

Tablo 4.1. Hastalara ait temel klinik özellikler ve demografik veriler (devam)

Hormon reseptör, pozitif, n (%)	
ER	78 (38,0)
PR	127 (62,0)
HER-2, pozitif	81 (39,5)
Histolojik grade, n (%) (141 hasta için)	
Grade-1	24 (17)
Grade-2	81 (57,4)
Grade-3	36 (25,5)
Ki67, n (%) (160 hasta için)	
<%20	45 (28,1)
≥%20	115 (56,1)
Preop DCIS, pozitif, n (%)	13 (6,3)
Tanı sırasında ECOG	
PS 0	184 (89,8)
PS 1	21 (10,2)

Kısaltmalar: CEA: carcinoembryonic antigen, ER: estrogen receptors, PR: progesterone receptor, HER-2: Human Epidermal growth factor Receptor 2, DCIS: Ductal carcinoma in situ, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PS: performance Status

Not: Sürekli değişkenler için sayısal değişkenler, dağılımlarının normalliğine bağlı olarak ortalama ($\pm$ standart sapma) veya medyan ve çeyrekler arası aralık olarak ifade edildi.

Moleküler alt tiplerinin patolojik yanıt oranları arasındaki fark analiz edildiğinde stabil hastalık açısından farklılık sadece luminal-A ve HER-2 zengin tip arasında gözlenmiş olup oranlar sırasıyla %42,1 ve %0 olarak saptandı ($p<0,001$). Tam yanıt oranları açısından ise sırası ile luminal-A için %10,5, luminal-B HER-2 pozitif tip için %39,7, luminal-B HER-2 negatif tip için %29,6, HER-2 zengin tip için %73,7 ve triple negatif tip için %41,9 olarak tespit edildi ($p<0,001$). Farklılık luminal-A ile luminal-B HER-2 pozitif tip, HER-2 zengin tip ve triple negatif tip arasındaydı. Ayrıca HER-2 zengin tip ile luminal-B HER-2 negatif tip arasında da farklılık mevcut idi. Progresif hastalık sonuçları açısından ise luminal-B HER-2 pozitif grubunda olgu saptanmamış olup bu açıdan tüm gruplar ile arasındaki fark anlamlı idi ($p<0,001$). Parsiyel yanıt açısından ise tüm gruplar benzerdi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Moleküler alt tipler ile patolojik yanıt ilişkisinin karşılaştırılması

	luminal-A (n=38)	luminal-B		HER-2 zengin tip (n=19)	Triple negatif (n=31)	p değeri
		HER-2 (-) (n=54)	HER-2 (+) (n=63)			
Tam yanıt	4 (10,5) a	16 (29,6) a,b	25 (39,7) b,c	14 (73,7) c	13 (41,9) b,c	<0,001
Parsiyel yanıt	12 (31,6) a	20 (37,0) a	27 (42,9) a	4 (21,1) a	11 (35,5) a	
Stabil hastalık	16 (42,1) a	17 (31,5) a,b	11 (17,5) a,b	- b	6 (19,4) a,b	
Progresif hastalık	6 (15,8) a	1 (1,9) a,b	- b	1 (5,3) a,b	1 (3,2) a,b	

Kısaltmalar: HER-2: Human Epidermal growth factor Receptor 2

Patolojik yanıt sonuçlarına göre menopoz durumu, klinik nod pozitifliği, tanı evresi, serum CEA düzeyi, serum Ca15-3 düzeyi, primer tümör lokalizasyonu, cerrahi tipi ve tümör histolojik alt tipi değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0,268$, $p=0,770$, $p=0,882$, $p=0,233$, $p=0,934$, $p=0,418$, $p=0,167$ ve $p=0,173$). Histolojik grade açısından grade-1 ve grade-3 için gruplar benzer olup grade-2 açısından tam yanıt ve stabil hastalık grupları birbirinden anlamlı düzeyde olmayan, sınırlı düzeyde farklıydı ($p=0,064$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Patolojik yanıtlara göre klinikopatolojik parametreler ve laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması

	Progresif hastalık (n=9)	Stabil hastalık (n=50)	Parsiyel yanıt (n=74)	Tam yanıt (n=72)	p değeri
Menaopoz durumu					
<i>Premenopoz</i>	3 (33,3)	20 (40,0)	41 (55,4)	42 (58,3)	0,268
<i>Postmenopoz</i>	6 (66,7)	30 (60,0)	32 (43,2)	30 (41,7)	
Histolojik grade					
<i>Grade-1</i>	2 (28,6) a	10 (25,6) a	10 (17,9) a	2 (5,1) a	0,064
<i>Grade-2</i>	4 (57,1) a,b	15 (38,5) b	34 (60,7) a,b	28 (71,8) a	
<i>Grade-3</i>	1 (14,3) a	14 (35,9) a	12 (21,4) a	9 (23,1) a	
Klinik T					
<i>T1</i>	4 (44,4)	7 (14,0)	11 (14,9)	22 (30,6)	0,207
<i>T2</i>	5 (55,6)	35 (70,0)	56 (75,7)	41 (56,9)	
<i>T3</i>	-	2 (4,0)	5 (6,8)	8 (11,1)	
<i>T4</i>	-	6 (12,0)	2 (2,7)	1 (1,4)	
Klinik nod pozitifliği, pozitif, n (%)	8 (88,9)	42 (84,0)	64 (86,5)	58 (80,6)	0,770
Klinik tanı evresi, n (%)					
<i>Evre-1</i>	-	2 (4,0)	2 (2,7)	3 (4,2)	0,882
<i>Evre-2</i>	8 (88,9)	35 (70,0)	56 (75,7)	56 (77,8)	
<i>Evre-3</i>	1 (11,1)	13 (26,0)	16 (21,6)	13 (18,1)	
Tanıda tümör belirteci, pozitif, n (%)	1,6 (0,6-3,1)	2,1 (1,4-4,5)	2,0 (1,2-2,5)	1,8 (1,3-2,7)	0,233
<i>CEA</i>	18,2 (13,3-27,1)	16,5 (12,5-24,2)	16,7 (12,3-26,1)	17,7 (13,0-25,7)	0,934
<i>Ca-15-3</i>					
Primer tümör lokalizasyon	3 (33,3)	20 (40,0)	40 (54,1)	39 (54,2)	0,418
<i>Sağ</i>	6 (66,7)	30 (60,0)	34 (45,9)	32 (44,4)	
<i>Sol</i>	-	-	-	1 (1,4)	
<i>Bilateral</i>					
Cerrahi tipi					
<i>MRM</i>	6 (66,7)	33 (66,0)	47 (63,5)	35 (48,6)	0,167
<i>MKC</i>	3 (33,3)	17 (34,0)	27 (36,5)	37 (51,4)	
Tümör histolojik tip, n (%)	7 (87,5)	45 (90,0)	70 (94,6)	69 (98,6)	0,173
<i>İnvaziv duktal karsinom</i>	1 (12,5)	5 (10,0)	4 (5,4)	1 (1,4)	
<i>İnvaziv lobüler karsinom</i>					

Kısaltmalar: CEA: carcinoembryonic antigen, MRM: modifiye radikal mastektomi, MKC: meme koruyucu cerrahi

Not: Anlamli farklilik saptanan gruplarda posthoc analiz sonuclari bolmelere kucuk harfler ile temsil edilmiştir. Aynı harfler benzerligi isaret ederken farklı harfler farklıligi göstermektedir.

Hastalar klinikopatolojik ozellikler ve tumör belirteçleri yönünden moleküler alt tiplere göre karşılaştırıldı. Menopoz durumu, klinik T, klinik nod pozitifligi, klinik tanı evresi, serum CEA ve Ca15-3 düzeyleri ve tumör lokalizasyonları açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,764$, $p=0,073$, $p=0,369$, $p=0,237$, $p=0,590$, $p=0,800$ ve $p=0,449$). Histolojik grade yönünden ise moleküler alt tipler grade-1 ve grade-2 dağılımı yönünden benzerken grade-3 açısından luminal-A ve triple negatif tip birbirinden farklı olarak tespit edildi. Benzer şekilde gruplar histolojik alt tiplere göre karşılaştırılmış olup invaziv duktal karsinom sıklığı luminal-A, HER-2 zengin tip ve triple negatif tip arasında benzer orandayken luminal-B'nin HER-2 pozitif ve negatif alt grupları birbirinden anlamlı düzeyde farklıydı ($p=0,023$). İnvaziv lobüler karsinom luminal-B'nin HER-2 pozitif alt grubunda ve HER-2 zengin tipte gözlenmezken diğer gruplar sıklık yönünden birbirine benzerdi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Moleküler alt tiplere göre klinikopatolojik ve laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması

	luminal-A (n=38)	luminal-B		HER-2 zengin tip (n=19)	Triple negatif (n=31)	p değeri
		HER-2 (-) (n=54)	HER-2 (+) (n=63)			
Menaopoz durumu	20 (52,6)	28 (51,9)	32 (50,8)	11 (57,9)	15 (48,4)	0,764
<i>Premenopoz</i>	17 (44,7)	26 (48,1)	31 (49,2)	8 (42,1)	16 (51,6)	
<i>Postmenopoz</i>						
Histolojik grade						
<i>Grade-1</i>	10 (35,7) a	8 (20,5) a	5 (12,5) a	-	1 (5,0) a	0,002
<i>Grade-2</i>	15 (53,6) a	22 (56,4) a	24 (60,0) a	12 (85,7) a	8 (40,0) a	
<i>Grade-3</i>	3 (10,7) a	9 (23,1) a,b	11 (27,5) a,b	2 (14,3) a,b	11 (55) b	
Klinik T						
<i>T1</i>	7 (18,4) a	12 (22,2) a	17 (27) a	5 (26,3) a	3 (9,7) a	0,073
<i>T2</i>	27 (71,1) a	35 (64,8) a	44 (69,8) a	11 (57,9) a	20 (64,5) a	
<i>T3</i>	1 (2,6) a	5 (9,3) a	2 (3,2) a	3 (15,8) a	4 (12,9) a	
<i>T4</i>	3 (7,9) a,b	2 (3,7) a,b	-	-	4 (12,9) a	
Klinik nod pozitifliği	33 (86,8)	47 (87)	49 (77,8)	18 (94,7)	25 (80,6)	0,369
<i>Pozitif</i>	5 (13,2)	7 (13)	14 (22,2)	1 (5,3)	6 (19,4)	
<i>Negatif</i>						
Klinik tanı evresi, n (%)	-	2 (3,7)	4 (6,3)	-	1 (3,2)	0,237
<i>Evre-1</i>	29 (76,3)	40 (74,1)	51 (81)	16 (84,2)	19 (61,3)	
<i>Evre-2</i>	9 (23,7)	12 (22,2)	8 (12,7)	3 (15,8)	11 (35,5)	
<i>Evre-3</i>						
Tanıda tümör belirteci, pozitif, n (%)	2,3 (1,4-3,9)	1,9 (1,4-2,6)	2 (1,2-2,9)	2,3 (1,3-3,3)	1,6 (1,1-2,8)	0,590
<i>CEA</i>	16,2 (13,4-23,5)	18,3 (12,6-26,1)	17 (14,1-25,4)	17,8 (9,1-25,6)	15 (9,1-28,8)	0,800
<i>Ca-15-3</i>						
Primer tümör lokalizasyon						
<i>Sağ</i>	15 (39,5)	24 (44,4)	38 (60,3)	10 (52,6)	15 (48,4)	0,449
<i>Sol</i>	23 (60,5)	30 (55,6)	24 (38,1)	9 (47,4)	16 (51,6)	
<i>Bilateral</i>	-	-	1 (1,6)	-	-	
Tümör histolojik tip, n (%)						
<i>İnvaziv duktal karsinom</i>	34 (91,9) a,b	47 (87) b	63 (100) a	18 (100) a,b	29 (96,7) a,b	0,023
<i>İnvaziv lobüler karsinom</i>	3 (8,1) a,b	7 (13) b	-	-	1 (3,3) a,b	

Kısaltmalar: CEA: carcinoembryonic antigen, HER-2: Human Epidermal growth factor Receptor 2

Not: Anlamli farklılık saptanan gruplarda post-hoc analiz sonuçları bölmelere küçük harfler ile temsil edilmiştir. Aynı harfler benzerliği işaret ederken farklı harfler farklılığı göstermektedir.

Objektif yanıt (ORR) elde edilip edilmemesine göre karşılaştırıldığında doz redüksiyonu yapılması ($p=0,052$), grade 3,4 nötrojeni gelişmesi ($p=0,976$), ailede meme kanseri öyküsü olması ($p=0,305$) ve sigara içiciliği öyküsünün olması ($p=0,127$) yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak HER-2 pozitifliği objektif yanıt elde edilen grupta %52,1 ($n=76$) oranında gözlenirken yanıt elde edilemeyen grupta ise %81,4 ($n=48$) oranında gözlenmiş olup anlamlı düzeyde farklıydı ($p<0,001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastalara ait klinik ve patolojik özelliklerin objektif yanıt oranlarının karşılaştırılması

	Objektif yanıt		p değeri
	Var (n=146)	Yok (n=59)	
Doz redüksiyonu, var (%)	8 (5,5)	8 (13,6)	0,052
Grade 3,4 nötrojeni, var (%)	25 (17,1)	10 (16,9)	0,976
Ailede meme Ca öyküsü, var (%)	37 (25,3)	11 (18,6)	0,305
Sigara, var (%)	41 (28,1)	23 (39,0)	0,127
HER-2, pozitif, n (%)	76 (52,1)	48 (81,4)	<0,001

Kısaltmalar: HER-2: Human Epidermal growth factor Receptor 2

Objektif yanıt sağlama üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere bazı parametreler univariate logistik regresyon analizi ile incelendi. Postmenopoz durum referans alındığında premenopoz olmak objektif yanıt üzerinde anlamlı düzeyde etkiliydi (OR:2,1 %95CI:1-13-3,89, $p=0,016$). Benzer şekilde histolojik grade incelendiğinde (grade-1 referans alınarak) grade-2 anlamlı düzeyde etkiliyken (OR:3,2 %95CI:1,24-8,31, $p=0,019$) grade-3'ün etkisi anlamlı değildi (OR:1,40 %95CI:0,45-3,95, $p=0,526$). Klinik T açısından değerlendirildiğinde (T1 referans alınarak) sadece T4 yanıt üzerinde anlamlı düzeyde etkili olarak saptandı (OR:0,2 %95CI: 0,03-0,78, $p=0,023$). Moleküler alt tip olarak luminal-A grubu referans alındığında sırasıyla

luminal-B HER-2 negatif tip (OR:2,93 %95CI: 1,23-6,98, p=0,015), luminal-B HER-2 pozitif tip (OR:6,93 %95CI: 2,75-17,46, p<0,001), HER-2 zengin tip (OR: 26,40 %95CI:3,18-219,48, p=0,002) ve triple negatif tip (OR: 5,03 %95CI:1,73-14,62, p=0,003) olmak üzere tüm gruplar objektif yanıt üzerinde anlamlı düzeyde daha etkili olarak tespit edildi. Klinik nod pozitifliği, klinik tanı evresi, primer tümör lokalizasyonu ve histolojik tümör tipinin yanıt üzerindeki etkileri anlamlı düzeyde değildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Patolojik tam yanıtı predikte eden faktörlerin univariante logistik regresyon analizi

	OR	%95 CI	p değeri
Menaopoz durumu			
Postmenopoz, ref			
Premenopoz	2,10	1-13-3,89	0,019
Histolojik grade			
Grade-1, ref	3,21	1,24-8,31	0,016
Grade-2	1,40	0,45-3,95	0,526
Grade-3			
Klinik T			
T1, ref			
T2	0,8	0,37-1,73	0,573
T3	2,2	0,42-11,14	0,355
T4	0,2	0,03-0,78	0,023
Klinik nod pozitifliği			
Negatif, ref			
Pozitif	0,91	0,39-2,09	0,820
Moleküler alt tip			
luminal-A, ref			
luminal-B, HER-2 (-)	2,93	1,23-6,98	0,015
luminal-B HER-2 (+)	6,93	2,75-17,46	<0,001
HER-2 zengin tip	26,40	3,18-219,48	0,002
Triple (-)	5,03	1,73-14,62	0,003
Klinik tanı evresi, n (%)			
Evre-1, ref			
Evre-2	1,04	0,20-5,60	0,962
Evre-3	0,80	0,14-4,70	0,804
Primer tümör lokalizasyon			
Sağ, ref			
Sol	0,54	0,29-1,00	0,051
Tümör histolojik tip, n (%)			
İnvaziv lobüler karsinom, ref			
İnvaziv duktal karsinom	3,21	0,94-10,96	0,063

Kısaltmalar: HER-2: Human Epidermal growth factor Receptor 2, CI: güvenlik aralığı; OR: odds oranı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde, tanı ve tedavi alanındaki ilerlemelere rağmen, meme kanseri, kadınlar arasında hem görülme sıklığı hem de kansere bağlı ölümler anlamında ilk sıralardadır. Meme kanseri tedavisinde cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve medikal tedaviler (kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi) hastalığın evresine göre multidisipliner ekip yaklaşımları doğrultusunda başarı ile kullanılmaktadır.

Erken evre meme kanseri olarak isimlendirilen hasta popülasyonuna genellikle başlangıç aşamasında cerrahi önerilirken, LİMK olgularında ise aksilla koruması, meme koruyucu cerrahi oranlarının artırılması, mikrometastazın erken eradikasyonu ve invtro tümör biyolojisinin gözlenmesi gibi hedefler amaçlanarak birçok kılavuzda bu tür hastalara neoadjuvan kemoterapi önerilmektedir. Neoadjuvan tedavi başlarda inflamatuvar meme kanserlerinde veya operasyon için uygun olmayan lokal ileri evredeki meme kanserlerinde kullanılmaktayken, günümüzde artık cerrahi genişliğini azaltarak meme koruyucu yaklaşıma olanak sağlamak, cerrahi işlemin olası komplikasyonlarını azaltmak, kozmetik anlamda daha güzel sonuçlar almak ve tümörün tedaviye verdiği cevaba göre tedavi yanıtını erken dönemde gözlemlemek için; erken evredeki operasyona elverişli vakalarda da tercih edilmektedir (Kriegmair ve ark., 2018).

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18 çalışmasının (preoperatif dönemde neoadjuvan 4 kür AC sonrasında cerrahi veya cerrahi sonrasında 4 kür adjuvan AC) sonuçları neoadjuvan kemoterapi verilmesinin, MKC oranlarını %12 artırdığını göstermiştir (B. Fisher ve ark., 1998). Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi sonrası tam yanıt elde edilen vakaların %51,4'ünde, yanıt alınamayan hastaların ise %33,3'ünde meme koruyucu cerrahi uygulanabilmiştir. Bulgularımız literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Ancak gerek klinikopatolojik gerek moleküler düzeyde heterojen bir karakter gösteren meme kanserinde, uygulanan tedaviye alınan yanıt prediktif ve prognostik özelliklere bağlı olarak her hastada farklı düzeyde olabilmektedir. Bu faktörler uygulanacak tedaviler öncesinde mutlaka değerlendirilmeli ve her hastaya

kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri planlanmalıdır. Bu sayede tedavilerden yanıt alınacak alt gruplar belirlenebilir ve yanıt alınamayacak hastalarda ise gereksiz toksisiteden kaçınılabılır.

Bu prognostik faktörlerden bir tanesi olan Ki-67 ekspresyonu, tümör hücresi proliferasyonu ve matürasyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ki-67 düzeyi; ER, PR ve HER-2 durumuyla birlikte değerlendirilerek tümörün luminal A ve luminal B moleküler subtiplere ayrılmasında kullanılmaktadır. Brown ve arkadaşlarının çalışmalarında neoadjuvan sistemik tedavi alan 105 invaziv meme kanseri hastasından oluşan bir kohortta Ki-67 ölçüm yöntemleri değerlendirilmiş olup eşik değer hakkında fikir birliğine varılamadığı için ideal kesim noktası olmadığı belirtilmiştir; ancak %10 ile %20 arasındaki seviyeler öneriler arasındaki en çok karşılaşılan ortak aralık olarak belirtilmiştir (Brown ve ark., 2014).

Biz de kendi çalışmamızda tümörleri moleküler alt tiplerine göre sınıflandırırken luminal A ve B'yi ayırmada eşik değer olarak %20 yi referans kabul ettik.

Meme kanseri tanısı alan hastalarda saptanan histolojik grade, tümöre ait patolojik özellikleri değerlendirmek açısından büyük önem taşımaktadır. Tümörün histolojik grade'ine karar verilirken; nükleer özellikleri, tübüler diferansiasyonu ve mitotik aktivitesi değerlendirilmektedir (Rakha ve ark., 2008). Neoadjuvan tedavi alan 435 hasta üzerinde Galvez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; klinikopatolojik özellikler moleküler subtiplere göre değerlendirildiğinde, luminal A grubu vakaların yaklaşık %97'si grade I-II olarak saptanırken; luminal B, HER-2'den zengin tip ve triple negatif tip tümörlerin ise çoğunluğu (sırasıyla %61, %69, %72) grade III olarak tespit edilmiştir (Galvez ve ark., 2018).

Bizim yaptığımız çalışmada ise moleküler alt tipler; grade-1 ve grade-2 dağılımı yönünden benzerken grade-3 açısından luminal A ve triple negatif tip birbirinden farklı olarak tespit edildi. Yani triple negatif tip tümörlerin %55'i histolojik olarak grade-3 iken, luminal A tip tümörlerin %3'ü grade-3 olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002). Triple negatif tip ve luminal-A tip tümörler ile grade ilişkisine baktığımızda çalışmamız literatür ile uyumlu iken diğer tipler arasında histolojik

grade'lerin benzer dağılımda olması muhtemelen bu grup hasta sayısındaki azlıktan kaynaklanmaktadır.

Spring ve arkadaşlarının neoadjuvan tedavi almış meme kanserli 170 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında tümör histolojik grade'inin patolojik yanıtı tespit etmede bağımsız bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir. Yani yüksek grade'li tümörlerde neoadjuvan tedavi yanıtının daha iyi olduğu ve patolojik yanıt oranlarının da düşük grade'li tümörlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Rakha ve ark., 2008; L. Spring ve ark., 2017).

Bizim çalışmamızda ise PTY sağlanması üzerindeki etkisi açısından gruplar grade-1 referans alınarak değerlendirildiğinde; grade-2 anlamlı düzeyde etkiliyken (OR:3,2 %95CI:1,24-8,31, p=0,019) grade-3'ün etkisi anlamlı değildi (OR:1,40 %95CI:0,45-3,95, p=0,526). Yani grade-2 tümörlerin grade-1 e göre PTY sağlamada anlamlı olması literatür ile uyumlu iken, grade-3 tümörlerin anlamlı olmaması; literatürde histolojik grade'in PTY'ı öngördüren bir faktör olduğunu gösteren çalışmalarla uyumlu değildi. Bu uyumsuzluğun olası nedeni ise çalışmamızın hasta sayısındaki azlık, kısa takip süresi ve hasta popülasyonunun heterojenitesi olarak sıralanabilir.

Son yıllarda güncel onkoloji pratiğine giren prognostik faktörlerden bir tanesi de immünohistokimya ile belirlenen moleküler subtiplerdir. Meme kanserinin genomik profiline yönelik incelemelerde hücre proliferasyonu, apoptozu ve diferansiyasyonunu kontrol eden genetik değişiklikler saptanmıştır. Bundan hareketle; meme kanseri olguları ER ilişkili luminal subtipler, HER-2'den zengin subtipler ve triple negatif subtipler adı verilen moleküler tiplere ayrılmıştır (Cancer Genome Atlas Network 2012). Meme kanseri hastalarında, bu alt tiplere göre uygulanan tedavilere farklı şekilde yanıt oranları elde edilmektedir. Yapılan çalışmalarda neoadjuvan tedaviler sonrası, HER-2 pozitif ve triple negatif alt tipler gibi daha agresif biyolojiye sahip hastalarda elde edilen yanıt oranlarının, luminal alt tiplere kıyasla çok daha yüksek olduğu görülmüştür (Teshome ve Hunt, 2014).

Cortazar ve arkadaşlarının 12 uluslararası çalışmadan 11955 hasta ile yaptıkları meta analizde, neoadjuvan tedavilere PTY elde edilen hastaların daha uzun hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerine sahip oldukları gösterilmiştir. Yine aynı

çalışmada, yanıt sağkalım ilişkisinde en yüksek korelasyonun ise triple negatif ve HER-2 pozitif hasta gruplarında olduğu gözlenmiştir (Cortazar ve ark., 2014). I-SPY2 multimerkez çalışma grubunun neoadjuvan tedavi alan evre-2 ve evre-3 meme kanserli 950 hasta ile yaptığı çalışmada, PTY elde edilen hastalarda, elde edilemeyen hastalara göre, hastalısız sağkalım ve uzak metastazsız sağkalım gibi uzun dönem sonuçlarda; alınan tedavi rejimlerinden ve meme kanseri subtiplerinden bağımsız olarak, istatistiksel anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir (Cortazar ve ark., 2014; I-SPY2 Trial Consortium ve ark., 2020). Bu ve benzeri çok sayıda çalışmalar sonrası, PTY, güncel onkoloji pratiğinde neoadjuvan tedavi uygulanan meme kanseri hastalarında prognostik bir faktör olarak yerini almıştır. Günümüzde yapılan birçok çalışmada tam yanıtı predikte edecek faktör arayışları sürmektedir.

1998 – 2004 yılları arasında Spring ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada neoadjuvan tedavi alıp sonrasında cerrahi rezeksiyon uygulanmış 170 adet 40 yaşının altında olan kadın hasta değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda hastaların %31,2'sinde PTY elde edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada triple negatif hastalarda PTY elde edilme oranı %39,6, HER-2(+) hastalarda %47,3, luminal A ve luminal B HER-2(-) tip hastalarda toplamda %11,2 oranında saptanmıştır. Bu nedenle HER-2(+) ve triple negatif tip vakalarda; luminal A ve luminal B HER-2(-) tip vakalara göre neoadjuvan tedavi sonrası PTY oranının anlamlı olarak daha fazla bulunduğu bildirilmiştir ($p < 0.001$). Bunun yanında klinikopatolojik faktörler ve PTY arasında yapılan çok değişkenli analizde de tümörün grade III veya grade I/II olması ($p = 0.002$, OR:5,90, %95 CI:1,85-18,88), tümörün HER-2(+) ya da luminal A ve luminal B HER-2(-) tip olması ($p = 0.003$, OR:4,98, %95 CI:1,80-13,73) PTY için anlamlı prognostik ve prediktif faktörler olarak gösterilmiştir (L. Spring ve ark., 2017).

Fayanju ve arkadaşlarının 20265 adet neoadjuvan kemoterapi almış meme kanserli hasta ile 2010-2014 yılları arasında yaptığı çalışmada, hastalar PTY açısından değerlendirilmiş ve PTY oranı %19,2 olarak saptanmıştır. PTY oranlarına moleküler subtiplere göre bakıldığında ise, luminal A ve luminal B HER-2 (-) tip vakaların %8,1'inde, luminal B HER-2(+) vakaların %22,5'inde, HER-2'den zengin tip vakaların %39,6'sında, triple negatif tip vakaların %26,5'inde patolojik olarak tam

yanıt elde edildiği saptanmıştır (Fayanju ve ark., 2018). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 329 neoadjuvan kemoterapi almış hastanın 66'sında (%20,1) PTY alındığı saptanmıştır. PTY oranı HER-2(+) vakalarda (%43,6) ve triple negatif tip vakalarda (%29,4) saptanırken, luminal A grubu vakalarda (%4,6) ile en az PTY oranı elde edildiği bulunmuştur (Kim ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda ise neoadjuvan kemoterapi verilmesi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanmış olan hastalarda PTY elde edilmesi oranları luminal A alt tipte %10,5, luminal B HER-2(-) alt tipte %29,6, luminal B HER-2(+) alt tipte %39,7, HER-2 zengin alt tipte %73,7 ve triple negatif alt tipte ise %41,9 oranında saptandı. Diğer bir ifadeyle, HER-2(+) ve triple negatif alt tiplerde neoadjuvan tedaviye PTY oranları luminal A ve HER-(-) alt tiplere göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0.001$). Bulgularımız böylece literatür ile uyumluydu (L. Spring ve ark., 2017) (Fayanju ve ark., 2018) (Kim ve ark., 2017). Aynı şekilde patolojik yanıt açısından hastalar, tam yanıt verenler ve parsiyel yanıt verenler objektif yanıtlı olarak kabul edilecek şekilde gruplandırıldığında; objektif yanıt sağlama üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere univariate logistik regresyon analizi ile incelendi. Moleküler alt tip olarak luminal-A grubu referans alındığında sırasıyla luminal-B HER-2 negatif tip (OR:2,93 %95CI: 1,23-6,98, $p=0,015$), luminal-B HER-2 pozitif tip (OR:6,93 %95CI: 2,75-17,46, $p<0,001$), HER-2 zengin tip (OR: 26,40 %95CI:3,18-219,48, $p=0,002$) ve triple negatif tip (OR: 5,03 %95CI:1,73-14,62, $p=0,003$) olmak üzere tüm gruplar objektif yanıt üzerinde anlamlı düzeyde daha etkili olarak tespit edildi.

Meme kanseri hastalarının %7'si 40 yaş altı tanı almakta olup premenapozal dönemde saptanan meme kanseri, postmenopozal döneme göre daha agresif biyolojiye ve daha kötü bir prognoza sahiptir (Liao ve ark., 2015). Ancak, daha agresif biyolojiye sahip kanser hücrelerinin kemoterapiye daha iyi yanıt vermesi beklenir. Da Silva ve arkadaşlarının 115 neoadjuvan tedavi alan meme kanseri hastası ile yaptığı çalışmada premenapozal dönemdeki hastaların, postmenapozal dönemdeki hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek PTY oranlarına sahip olduğunun saptanması bu hipotezi desteklemektedir (Silva ve ark., 2019). Çalışmamızda, pre-post menopozal hastalarımız arasında, neoadjuvan tedaviye yanıt oranları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmasa da premenopozal hastalarda,

postmenopozal hastalara göre PTY elde etme olasılığının yaklaşık 2 kat fazla olduğunu saptadık. Bu açıdan da bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

İnvaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinoma göre klinik ve moleküler temellerde daha agresif biyolojiye sahiptir ve bu durum tedavi yanıtında da etkili olmaktadır (Barroso-Sousa ve Metzger-Filho, 2016). Tubiana-Hulin ve arkadaşlarının neoadjuvan tedavi almış 860 hasta ile yaptıkları çalışmada, invaziv duktal karsinom histopatolojisine sahip hastalarda, invaziv lobüler karsinom histopatolojisine sahip olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek PTY oranlarına sahip olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda invaziv duktal karsinomlu hastalarda invaziv lobüler karsinomlu hastalara göre PTY elde etme olasılığını daha yüksek saptasak da aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi. Bu sonuç hasta popülasyonumuzun moleküler subtipler açısından heterojen olması ile açıklanabilir.

Tanı anındaki klinik tümör evresi dolaylı olarak nihai TNM evrelemesini de etkilediği için prognostik öneme sahiptir. Goorts ve arkadaşlarının neoadjuvan tedavi alan meme kanseri hastaları ile yaptığı çalışmada, klinik T evresinin PTY ile ilişkili olduğu, daha erken klinik T evresindeki hastalarda PTY oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Goorts ve ark., 2017). Çalışmamızda, klinik T evreleri arasında, neoadjuvan tedaviye yanıt oranları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmasa da T1 evreye sahip hastalarda, T2 ve T4 evreye sahip hastalara göre PTY elde etme olasılığının daha fazla olduğunu saptadık. Bulgularımız bu açıdan literatür ile uyumlu idi.

Yapılan birçok çalışmada serum tümör belirteçlerinin farklı moleküler subtiplerde preoperatif ölçüm değerlerinin prognostik olduğu; daha büyük tümör boyutu, daha yüksek histolojik grade ve daha ileri evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark., 2013) (Wu ve ark., 2014) (Molina ve ark., 2005). Al azavi ve arkadaşlarının neoadjuvan tedavi alan meme kanseri hastaları ile yaptığı çalışmada tedavi öncesi yüksek CA 15-3 düzeyine sahip hastalarda tedaviye yanıt oranlarının daha düşük olduğunu saptanmıştır (Molina ve ark., 2005; Al-azawi ve ark., 2006). Çalışmamızda CEA ve CA 15-3 değerleri yüksek olan hastalarda, yanıt oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Bu sonuç yüksek olasılıkla, tedavi öncesi tümör

belirteci ölçülen hasta popülasyonunun azlığı ve diğer prognostik faktörler açısından hasta popülasyonundaki heterojeniteden kaynaklanmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi ile adjuvan kemoterapinin sağkalıma olan etkileri benzerlik gösterse de kemoterapiye verilen cevap en önemli prediksyon sağlayan faktördür. Yapılan çalışmalarda, neoadjuvan kemoterapi sonrası tam yanıt elde edilen hastaların, tam yanıt elde edilemeyen hastalara göre daha uzun hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerine sahip olduğu, dolayısıyla sağkalım süreleri için PTY'nin prediktif bir faktör olduğu belirlenmiştir (Cortazar ve ark., 2014). Çalışmamızda hastalarımızın median takip süreleri ve rekürren hastalık yaşayan hasta sayımız şu anda istatistik analiz açısından yeterli olmadığından, median hastalıksız sağkalım sürelerimiz ve literatür ile uyumu açısından değerlendirme yapamadık.

Sonuçlar

Günümüzde neoadjuvan kemoterapi, LİMK tanısı almış hastalarda, kişiselleştirilmiş temelde uygulanması standardize edilmiş bir tedavi yöntemidir. Klinikopatolojik ve moleküler düzeyde heterojen bir hastalık olan meme kanseri hastalarında neoadjuvan sistemik kemoterapi sonrası elde edilen yanıt oranları, prediktif ve prognostik özelliklere bağlı olarak her hastada farklı düzeyde olabilmektedir. Bu faktörler uygulanacak tedaviler öncesinde mutlaka değerlendirilmeli ve her hastaya kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri planlanmalıdır. Bu sayede tedavilerden yanıt alınacak alt gruplar belirlenebilir ve yanıt alınamayacak hastalarda ise gereksiz toksisiteden kaçınılabılır.

Biz çalışmamızda farklı moleküler alt tiplere uygulanan neoadjuvan tedaviye alınan yanıtının farklı olduğunu ve moleküler alttipin tedavi yanıtı açısından prediktif olduğunu saptadık. Özellikle triple negatif alt tiplerde ve HER-2(+) alt tiplerde neoadjuvan tedaviye yanıt oranları, literatürle uyumlu olarak çok daha iyiydi. Menopoz durumu, grade, klinik T evresi, klinik nodal tutulum, tedavi öncesi CEA ve CA 15-3 yüksekliği, tümör histolojik tipi ve primer tümör yerleşimi grupları arasında alınan tedavi yanıtları istatistiksel anlamli derecede farklı değildi. Ancak premenapozal durum, yüksek grade, düşük T evresi, luminal B (HER-2 pozitif), triple negatif ve HER-2 pozitif hasta gruplarında PTY elde etme olasılığının daha

yüksek olduğunu saptadık. Neoadjuvan tedavi verilmesinin öncesinde ve sonrasında daha doğru bir biçimde prognostik faktörlerin belirlenmesi, daha fazla sayıda hasta içerecek ve daha homojen dağılım gösterecek olan çalışmalarla doğrulanması; bu hastalarda PTY'ı predikte edebilecek faktörlerinde daha doğru bir şekilde ortaya konmasını sağlayacaktır.



6. KAYNAKLAR

Abrial SC, Penault-Llorca F, Delva R, Bougnoux P, Leduc B, Mouret-Reynier MA, Mery-Mignard D, Bleuse JP, Dauplat J, Curé H, Chollet P. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94(3):255-263.

Al-azawi D, Kelly G, Myers E, McDermott EW, Hill AD, Duffy MJ, Higgins NO. CA 15-3 is predictive of response and disease recurrence following treatment in locally advanced breast cancer. *BMC Cancer.* 2006;6:220.

Aleskandarany MA, Sonbul SN, Mukherjee A, Rakha EA. Molecular Mechanisms Underlying Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Cancer. *Pathobiology.* 2015;82(3-4):113-123.

Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):134-138.

Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99.

Azhdeh S, Kaviani A, Sadighi N, Rahmani M. Accurate Estimation of Breast Tumor Size: A Comparison Between Ultrasonography, Mammography, Magnetic Resonance Imaging, and Associated Contributing Factors. *Eur J Breast Health.* 2020;17(1):53-61.

Bane AL, Tjan S, Parkes RK, Andrulis I, O'Malley FP. Invasive lobular carcinoma: to grade or not to grade. *Mod Pathol.* 2005;18(5):621-628.

Barroso-Sousa R, Metzger-Filho O. Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: results and therapeutic implications. *Ther Adv Med Oncol.* 2016;8(4):261-266.

Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, Sesa L, Evers K, Sigurdson ER, Morrow M. Association of routine pretreatment magnetic resonance imaging with time to surgery, mastectomy rate, and margin status. *J Am Coll Surg.* 2009;209(2):180-295.

Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310(14):1455-1461.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.

Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1133-1145.

Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, Boileau JF, Brezden-Masley C, Chia S, Dent S, Gelmon K, Paterson A, Rayson D, Berry DA. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):751-760.

Brown JR, DiGiovanna MP, Killelea B, Lannin DR, Rimm DL. Quantitative assessment Ki-67 score for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Lab Invest*. 2014;94(1):98-106.

Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.

Cao L, Niu Y. Triple negative breast cancer: special histological types and emerging therapeutic methods. *Cancer Biol Med*. 2020;17(2):293-306.

Caresia Aroztegui AP, García Vicente AM, Alvarez Ruiz S, Delgado Bolton RC, Orcajo Rincon J, Garcia Garzon JR, de Arcocha Torres M, Garcia-Velloso MJ; Oncology Task Force of the Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 18F-FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging. *Tumour Biol*. 2017;39(10):1010428317728285.

Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295(21):2492-2502.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1141-1151.

Conte P, Gennari A, Guarneri V, Landucci E, Donati S, Salvadori B, Bengala C, Orlandini C, Baldini E. Epirubicin/taxane combinations in breast cancer: experience from several Italian trials. *Oncology (Williston Park)*. 2001;15(5 Suppl 7):21-23.

Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172.

Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science*. 2014;343(6178):1466-1470.

Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, Theriault RL, Valero V, Buzdar AU, Kuerer H, Buchholz TA, Hortobagyi GN. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):41-48.

Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM, Doyle GV, Matera J, Allard WJ, Miller MC, Fritsche HA, Hortobagyi GN, Terstappen LW. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1420-1430.

Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch*. 2018;472(5):697-703.

Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100(3):293-299.

Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, Miller N, Lowery AJ. Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4455.

Domchek SM, Eisen A, Calzone K, Stopfer J, Blackwood A, Weber BL. Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. *J Clin Oncol*. 2003;21(4):593-601.

El Hage Chehade H, Headon H, Kasem A, Mokbel K. Refining the Performance of Sentinel Lymph Node Biopsy Post-neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Pathologically Proven Pre-treatment Node-positive Breast Cancer: An Update for Clinical Practice. *Anticancer Res*. 2016;36(4):1461-1471.

Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105 Suppl 1(Suppl 1):33-43.

Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, Parker JS, Luo J, DeSchryver K, Allred DC, Esserman LJ, Untch GW, Margenthaler J, Babiera GV, Marcom PK, Guenther JM, Watson MA, Leitch M, Hunt K, Olson JA. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2342-2349.

Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, Chaudri Ross HA, von Kameke A, Miller WR, Smith I, Eiermann W, Dowsett M. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1380-1388.

Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, Tamirisa N, Force J, Boughey JC, Hyslop T, Hwang ES. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pTY) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg.* 2018;268(4):591-601.

Ferguson DJ. Intraepithelial lymphocytes and macrophages in the normal breast. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1985;407(4):369-378.

Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2672-2685.

Fisher CS, Ma CX, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Gao F, Margenthaler JA. Neoadjuvant chemotherapy is associated with improved survival compared with adjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer only after complete pathologic response. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):253-258.

Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2143-2153.

Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(1):103-111.

Fowler AM, Cho SY. PET Imaging for Breast Cancer. *Radiol Clin North Am.* 2021;59(5):725-735.

Freedman OC, Verma S, Clemons MJ. Using aromatase inhibitors in the neoadjuvant setting: evolution or revolution?. *Cancer Treat Rev.* 2005;31(1):1-17.

Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, Naninato P, Caldarella P, Iorfida M, Colleoni M, Viale G, Grana CM, Rotmensz N, Luini A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(3):361-368.

Galus M. Osteoporosis and mortality. *Ann Intern Med.* 1997;127(11):1040.

Galvez M, Castaneda CA, Sanchez J, Castillo M, Rebaza LP, Calderon G, Cruz M, Cotrina JM, Abugattas J, Dunstan J, Guerra H, Mejia O, Gomez HL. Clinicopathological predictors of long-term benefit in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *World J Clin Oncol.* 2018;9(2):33-41.

Geisler S, Lønning PE, Aas T, Johnsen H, Fluge O, Haugen DF, Lillehaug JR, Akslen LA, Børresen-Dale AL. Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Res.* 2001;61(6):2505-2512.

Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. 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 HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377-384.

Gluz O, Nitz U, Kolberg-Liedtke C, Prat A, Christgen M, Kuemmel S, Mohammadian MP, Gebauer D, Kates R, Paré L, Grischke EM, Forstbauer H, Braun M, Warm M, Hackmann J, Uleer C, Aktas B, Schumacher C, Wuerstlein R, Graeser M, Pelz E, Józwiak K, Zu Eulenburg C, Kreipe HH, Harbeck N. De-escalated neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC): Impact of molecular markers and survival analysis of the WSG-ADAPT-TN trial. *Clin Cancer Res.* 2022;ccr.22.0482.

Goetz MP, Ingle JN, Couch FJ. Gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(7):752-753.

Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-2223.

Goorts B, van Nijnatten TJ, de Munck L, Moossdorff M, Heuts EM, de Boer M, Lobbes MB, Smidt ML. Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(1):83-91.

Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goetz M, Goldstein LJ, Hudis CA, Isakoff SJ, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Moran M, Patel SA, Pierce LJ, Reed EC, Salerno KE, Schwartzberg LS, Smith KL, Smith ML, Soliman H, Somlo G, Telli M, Ward JH, Shead DA, Kumar R. Breast Cancer Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(4):448-475.

Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, Buzdar AU, Smith IE, Symmans WF, Singh B, Winer EP. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):814-819.

Gram IT, Braaten T, Terry PD, Sasco AJ, Adami HO, Lund E, Weiderpass E. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):61-66.

Guarneri V, Griguolo G, Miglietta F, Conte PF, Dieci MV, Girardi F. Survival after neoadjuvant therapy with trastuzumab-lapatinib and chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open*. 2022;7(2):100433.

Gusterson BA, Stein T. Human breast development. *Semin Cell Dev Biol*. 2012;23(5):567-573.

Halawi M. Prognostic Value of Evaluating Platelet Role, Count and Indices in Laboratory Diagnosis of Different Types of Solid Malignancies. *Pak J Biol Sci*. 2022;25(2):100-105.

Hartman M, Czene K, Reilly M, Adolfsson J, Bergh J, Adami HO, Dickman PW, Hall P. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(27):4210-4216.

Haydaroğlu A, Çakar B, Gökmen E, Özdemir N, Zekioğlu O, Özşaran Z, Alanyalı S, Göktepe B, Yeniay L. Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanında meme kanseri hastalarının epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi*. 2019;50-57.

Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Ann Oncol*. 2008;19(5):1009-1018.

Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg*. 2013;257(2):249-255.

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.

Hurvitz SA, McAndrew NP, Bardia A, Press MF, Pegram M, Crown JP, Fasching PA, Ejlertsen B, Yang EH, Glaspy JA, Slamon DJ. A careful reassessment of anthracycline use in curable breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):134. Published 2021 Oct 8.

Hwang N, Schiller DE, Crystal P, Maki E, McCready DR. Magnetic resonance imaging in the planning of initial lumpectomy for invasive breast carcinoma: its effect on ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conservation therapy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3000-3009.

I-SPY2 Trial Consortium, Yee D, DeMichele AM, Yau C, Isaacs C, Symmans WF, Albain KS, Chen YY, Krings G, Wei S, Harada S, Datnow B, Fadare O, Klein M, Pambuccian S, Chen B, Adamson K, Sams S, Mhawech-Fauceglia P, Magliocco A, Feldman M, Rendi M, Sattar H, Zeck J, Ocal IT, Tawfik O, LeBeau LG, Sahoo S, Vinh T, Chien AJ, Forero-Torres A, Stringer-Reasor E, Wallace AM, Pusztai L, Boughey JC, Ellis ED, Elias AD, Lu J, Lang JE, Han HS, Clark AS, Nanda R, Northfelt DW, Khan QJ, Viscusi RK, Euhus DM, Edmiston KK, Chui SY, Kemmer K, Park JW, Liu MC, Olopade O, Leyland-Jones B, Tripathy D, Moulder SL, Rugo HS, Schwab R, Lo S, Helsten T, Beckwith H, Haugen P, Hylton NM, Van't Veer LJ, Perlmutter J, Melisko ME, Wilson A, Peterson G, Asare AL, Buxton MB, Paoloni M, Clennell JL, Hirst GL, Singhrao R, Steeg K, Matthews JB, Asare SM, Sanil A, Berry SM, Esserman LJ, Berry DA. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival With Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(9):1355-1362.

Jaspars JJ, Posma AN, van Immerseel AA, Gittenberger-de Groot AC. The cutaneous innervation of the female breast and nipple-areola complex: implications for surgery. *Br J Plast Surg.* 1997;50(4):249-259.

Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2006 Jul 1;24(19):3221]. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1940-1949.

Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, Buist DS, Vacek PM, Smith-Bindman R, Yankaskas B, Carney PA, Ballard-Barbash R; National Institutes of Health Breast Cancer Surveillance Consortium. Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(5):386-395.

Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ.* 2012;344:e2718.

Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2001;2(3):133-140.

Kiderlen M, Bastiaannet E, Walsh PM, Keating NL, Schrodi S, Engel J, van de Water W, Ess SM, van Eycken L, Miranda A, de Munck L, van de Velde CJ, de Craen AJ, Liefers GJ. Surgical treatment of early stage breast cancer in elderly: an international comparison. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):675-682.

Kim H, Park W, Huh SJ, Choi DH, Noh JM, Im YH, Ahn JS, Park YH, Nam SJ, Kim SW, Lee JE, Cho EY. Clinical outcomes according to molecular subtypes in stage II-III breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and radiotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(4):329-336.

Klimberg VS, Rivere A. Ultrasound image-guided core biopsy of the breast. *Chin Clin Oncol*. 2016;5(3):33.

Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, Boscoe FP, Cronin KA, Lake A, Noone AM, Henley SJ, Ehemann CR, Anderson RN, Penberthy L. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):djv048.

Kriegmair MC, Wirtz RM, Worst TS, Breyer J, Ritter M, Keck B, Boehmer C, Otto W, Eckstein M, Weis CA, Hartmann A, Bolenz C, Erben P. Prognostic Value of Molecular Breast Cancer Subtypes based on Her2, ESR1, PGR and Ki67 mRNA-Expression in Muscle Invasive Bladder Cancer. *Transl Oncol*. 2018;11(2):467-476.

Lee JS, Park S, Park JM, Cho JH, Kim SI, Park BW. Elevated levels of preoperative CA 15-3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1225-1231.

LeVasseur N, Willemsma KA, Li H, Gondara L, Yip WC, Illmann C, Chia SK, Simmons C. Efficacy of Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Neoadjuvant Chemotherapy in ER-positive Breast Cancer: Results From a Prospective Institutional Database. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(6):e683-e689.

Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(9):1046-1052.

Liao S, Hartmaier RJ, McGuire KP, Puhalla SL, Luthra S, Chandran UR, Ma T, Bhargava R, Modugno F, Davidson NE, Benz S, Lee AV, Tseng GC, Oesterreich S. The molecular landscape of premenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2015;17:104.

Liu H, Lv L, Gao H, Cheng M. Pathologic Complete Response and Its Impact on Breast Cancer Recurrence and Patient's Survival after Neoadjuvant Therapy: A Comprehensive Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2021;2021:7545091.

Ma WY, Zhang P, Zhang BL, Wang X, Xu XZ, Zheng S, Wang JY, Cai RG, Yuan P, Ma F, Fan Y, Xu BH. Phase II clinical trial of neoadjuvant therapy with carboplatin plus paclitaxel for locally advanced triple-negative breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2012;34(10):770-4.

Madigan LI, Dinh P, Graham JD. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women-a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):77.

Makris A, Powles TJ, Dowsett M, Osborne CK, Trott PA, Fernando IN, Ashley SE, Ormerod MG, Titley JC, Gregory RK, Allred DC. Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. *Clin Cancer Res*. 1997;3(4):593-600.

Manca G, Tardelli E, Rubello D, Gennaro M, Marzola MC, Cook GJ, Volterrani D. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a technical and clinical appraisal. *Nucl Med Commun*. 2016;37(6):570-576.

Marino MA, Riedl CC, Bernathova M, Bernhart C, Baltzer PAT, Helbich TH, Pinker K. Imaging Phenotypes in Women at High Risk for Breast Cancer on Mammography, Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging Using the Fifth Edition of the Breast Imaging Reporting and Data System. *Eur J Radiol*. 2018;106:150-159.

Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(24):1856-1865.

Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, Oelsner G, Freedman L, Mashiach S, Lunenfeld B. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol*. 1998;147(11):1038-1042.

Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, Goike H, Lamerz R, Nap M, Sölétormos G, Stieber P. Tumor markers in breast cancer- European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol*. 2005;26(6):281-293.

Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer [published correction appears in *Eur J Breast Health*. 2019 Oct 01;15(4):276]. *Eur J Breast Health*. 2019;15(3):141-146.

Pape-Zambito D, Jiang Z, Wu H, Devarajan K, Slater CM, Cai KQ, Patchefsky A, Daly MB, Chen X. Identifying a highly-aggressive DCIS subgroup by studying intra-individual DCIS heterogeneity among invasive breast cancer patients. *PLoS One*. 2014;9(6):e100488.

Peppercorn J, Perou CM, Carey LA. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest*. 2008;26(1):1-10.

Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752.

Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, Holmberg SB, Lindtner J, Snyder R, Thürlimann B, Murray E, Viale G, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3006-3014.

Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994;24(1):41-47.

Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3153-3158.

Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, Dell'Orto P, Del Curto B, Henriksen KL, Mastropasqua MG, Price KN, Méry E, Lacroix-Triki M, Braye S, Altermatt HJ, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Gusterson BA, Thürlimann B, Coates AS, Viale G; BIG 1-98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):23-28.

Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D; Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007;335(7630):1134.

Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-1684.

Sarikaya I. Breast Cancer and PET Imaging. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2021;24(1):16-26.

Schettini F, Pascual T, Conte B, Chic N, Brasó-Maristany F, Galván P, Martínez O, Adamo B, Vidal M, Muñoz M, Fernández-Martinez A, Rognoni C, Griguolo G, Guarneri V, Conte PF, Locci M, Brase JC, Gonzalez-Farre B, Villagrasa P, De Placido S, Schiff R, Veeraraghavan J, Rimawi MF, Osborne CK, Pernas S, Perou CM, Carey LA, Prat A. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2020;84:101965.

Schlenz I, Kuzbari R, Gruber H, Holle J. The sensitivity of the nipple-areola complex: an anatomic study. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(3):905-909.

Schwab F, Redling K, Siebert M, Schötzau A, Schoenenberger CA, Zanetti-Dällenbach R. Inter- and Intra-Observer Agreement in Ultrasound BI-RADS Classification and Real-Time Elastography Tsukuba Score Assessment of Breast Lesions. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(11):2622-2629.

Shah S, Allen P, Walker R, Rosen-Carole C, McKenna Benoit MK. Upper Lip Tie: Anatomy, Effect on Breastfeeding, and Correlation With Ankyloglossia. *Laryngoscope*. 2021;131(5):E1701-E1706.

Shea EKH, Koh VCY, Tan PH. Invasive breast cancer: Current perspectives and emerging views. *Pathol Int*. 2020;70(5):242-252.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34.

Silva LRD, Vargas RF, Shinzato JY, Derchain SFM, Ramalho S, Zeferino LC. Association of Menopausal Status, Expression of Progesterone Receptor and Ki67 to the Clinical Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal Breast Cancer. Associação de status menopausal, expressão de receptor de progesterona e de Ki67 à resposta clínica à quimioterapia neoadjuvante no câncer luminal de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(12):710-717.

Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L. Insights into breast cancer screening of younger women. Evidence from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer*. 1993;72(4 Suppl):1449-1456.

Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, Ashley SE, Francis S, Boeddinghaus I, Walsh G; IMPACT Trialists Group. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5108-5116.

Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418-8423.

Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98(3):179-190.

Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2353-2360.

Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R, Coopey S, Taghian A, Hughes KS, Isakoff SJ, Ellisen LW, Smith BL, Specht M, Moy B, Bardia A. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(10):1216-1223.

Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, Smith BL, Alexander B, Moy B, Isakoff SJ, Parmigiani G, Trippa L, Bardia A. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):2838-2848.

Strehl JD, Wachter DL, Fasching PA, Beckmann MW, Hartmann A. Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. *Breast Care (Basel)*. 2011;6(4):258-264.

Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008;17(4):323-334.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.

Tabár L, Dean PB, Tucker FL, Yen AM, Fann JC, Lin AT, Smith RA, Duffy SW, Chen TH. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1940-1949.

Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(3):32.

Teo ZL, Provenzano E, Dite GS, Park DJ, Apicella C, Sawyer SD, James PA, Mitchell G, Trainer AH, Lindeman GJ, Shackleton K, Cicciarella L; kConFab, Buys SS, Andrulis IL, Mulligan AM, Glendon G, John EM, Terry MB, Daly M, Odefrey FA, Nguyen-Dumont T, Giles GG, Dowty JG, Winship I, Goldgar DE, Hopper JL, Southey MC. Tumour morphology predicts PALB2 germline mutation status. *Br J Cancer*. 2013;109(1):154-163.

Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(3):505-523.

Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H, Tomiak E, Pritchard KI, Hamilton A, Piccart MJ; EORTC. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):843-850.

Tiwari A, Gogia A, Deo S, Shukla NK, Mathur S, Sharma DN. Retrospective study of efficacy and safety of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in HER2-positive locally advanced and oligometastatic breast cancer: An Indian experience. *Indian J Cancer*. 2017;54(1):343-346.

Tiwari SR, Mishra P, Raska P, Calhoun B, Abraham J, Moore H, Budd GT, Fanning A, Valente S, Stewart R, Grobmyer SR, Montero AJ. Retrospective study of the efficacy and safety of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, trastuzumab/pertuzumab (TCH-P) in nonmetastatic HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158(1):189-193.

Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, Camara O, Müller V, du Bois A, Kühn T, Stickeler E, Harbeck N, Höss C, Kahlert S, Beck T, Fett W, Mehta KM, von Minckwitz G, Loibl S. 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):3351-3357.

Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1684-1691.

von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE Jr; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-628.

Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300.

Walshe JM, Swain SM. Clinical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis*. 2005;22:35-44.

Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, Jemal A, Ward E, Anderson RN, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control [published correction appears in J Natl Cancer Inst. 2003 Nov 5;95(21):1641]. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(17):1276-1299.

Weiss A, Bashour SI, Hess K, Thompson AM, Ibrahim NK. Effect of neoadjuvant chemotherapy regimen on relapse-free survival among patients with breast cancer achieving a pathologic complete response: an early step in the de-escalation of neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):27. Published 2018 Apr 16.

Wu SG, He ZY, Zhou J, Sun JY, Li FY, Lin Q, Guo L, Lin HX. Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer. *Breast*. 2014;23(1):88-93.

Yagata H, Kajiura Y, Yamauchi H. Current strategy for triple-negative breast cancer: appropriate combination of surgery, radiation, and chemotherapy [published correction appears in *Breast Cancer*. 2012 Oct;19(4):369]. *Breast Cancer*. 2011;18(3):165-173.

Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, Smith SK, Reintgen DS, Miller MS, Ku NN, Baekey PA, Cox CE. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg*. 1995;222(4):549-561.

Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res*. 2020 Jun 9;22(1):61.

Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD012873. Published 2019 Feb 18.

7. EKLER

7.1. EK-1: Etik kurul karar



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



01.10.2021

Sayı : E-71522473-050.01.04-64723-432
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

Sayın Doç. Dr. İlhan HACİBEKİROĞLU

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Onkoloji Anabilim Dalı

İlgi : 09.09.2021 tarihli 432 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Neoadjuvan Tedavi Alan Lokal İleri Meme Kanseri Hastalarında Tedavi Yanıt Oranlarının Klinik ve Patolojik Faktörlerle İlişisinin Değerlendirilmesi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.
Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmza Aşısı ile Aynıdır
01.10.2021

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu: BSR56UC5K55 For Kodu: 0300

Belge Takip Adresi: <https://belgeizle.gov.tr/belge/5783&qD=BSR56UC5K55&qS=>

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocacık Kampüsü, Kocacık,

Adapazarı/Sakarya

Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629

Elektronik Adres: etik.kurulu@sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demir

Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu

Telefon No: 26433176

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Rumeysa	Soyadı	Kurt
Doğum Yeri	Akdağmadeni	Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)	
1			
2			
3			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*