



**T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN LOKAL İLERİ MEME
KANSERLİ HASTALARDA MOLEKÜLER ALT TIPLERE GÖRE
YANIT ORANLARI İLE KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİLİ
PREDİKTİF VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN GÖZDEN
GEÇİRİLMESİ**

Dr. Anıl YILDIZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet BİLİCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2019



**T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN LOKAL İLERİ MEME
KANSERLİ HASTALARDA MOLEKÜLER ALT TIPLERE GÖRE
YANIT ORANLARI İLE KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİLİ
PREDİKTİF VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN GÖZDEN
GEÇİRİLMESİ**

Dr. Anıl YILDIZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet BİLİCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2019

I. BEYAN

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

Dr.Anıl YILDIZ

II. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgisi, mesleki tecrübesi ile bize yol gösteren, akademik yaşamımda her zaman örnek teşkil eden anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ali Mert'e,

Tez çalışmam sırasında değerli zamanını bana ayıran, yol gösteren, gerek klinik deneyimlerimde gerekse tez alanında kılavuzluk eden, sadece akademik anlamda değil deontolojik olarak da bana çok şey öğretmiş değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Bilici'ye,

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma, uzmanlarıma,

Öğrencilik ve meslek hayatım boyunca yan yana durduğum, bir arkadaştan öte kardeşim kadar yakın olan Uzm. Dr. Oğuzcan Kınıkoğlu'na, Uzm. Dr. Yunus Emre Altıntaş'a, tez yazım sürecim ve asistanlık sürem boyunca her daim beni destekleyen özverili arkadaşım Uzm. Dr. Burçin Çakan Demirel'e ve tüm asistan arkadaşlarıma, hem hayat hem mesleki deneyimlerini benden esirgemeyen değerli ağabeylerim Uzm. Dr. Engin Aynacı ve Uzm. Dr. Gökhan Cebeci'ye,

Asistanlık sürem boyunca yardımlarını esirgemeyen tüm hastane çalışanlarına ve hemşire arkadaşlarıma;

Her daim desteklerini yanı başımda hissettiğim, sevgileri ile tüm mesleki hayatım üstünde büyük etkileri olan sevgili aileme;

Hem meslektaşım, hem yol arkadaşım olan değerli eşim Uzm. Dr. Deniz Yıldız'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Aml YILDIZ
İstanbul, 2019

III. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. BEYAN	i
II. ÖNSÖZ	ii
III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. KISALTMALAR	v
V. ÖZET	vii
VI. ABSTRACT	ix
VI. TABLO LİSTESİ	xi
VII. ŞEKİL LİSTESİ	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi	3
2.2. Histoloji	5
2.3. Meme Kanseri.....	6
2.3.1. Epidemiyoloji.....	6
2.3.2. Risk Faktörleri.....	6
2.3.3. Klinik Özellikler.....	8
2.3.4. Semptom ve Bulgular.....	8
2.3.5. Patolojik Faktörler.....	9
2.3.5.1. Tümör Morfolojisi.....	9
2.3.5.2. DCIS.....	9
2.3.5.3. LCIS	9
2.3.5.4. İnvaziv Duktal Karsinom	9
2.3.5.5. İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK)	10
2.3.6. Tümör Evresi.....	10
2.3.7. Histolojik Grade	11
2.3.8. Peritümöral Lenfovasküler İnvazyon.....	11
2.3.9. Doku Markırları.....	11
2.3.10. Genomik Profiller	12
2.3.11. Ki-67	13

2.3.12. Tanı	14
2.3.12.1. Radyoloji	14
2.3.12.1.1. Mamogram.....	14
2.3.12.1.2. Ultrasonografi	14
2.3.12.1.3. Meme MRI.....	14
2.3.12.1.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET).....	15
2.3.12.2. Biyopsi.....	15
2.3.13. Meme Kanseri Evrelemesi	15
2.3.14. Tedavi	25
2.3.14.1. Neoadjuvan Tedavi Seçenekleri	27
2.3.14.2. Tedavi Rejimi Seçenekleri.....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. İstatistiksel Yöntem	31
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	46
6.SONUÇ.....	54
7.KAYNAKLAR	55
8.ÖZGEÇMİŞ.....	68

IV. KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AC/T	: Doksorubisin, Siklofosfamid, Taksan Tedavisi
AC-TH(P)	: Doksorubisin, Siklofosfamid, Paklitaksel/Dosetaksel, Transtuzumab, Pertuzumab Tedavisi
ACOSOG	: Alliance for Clinical Trials in Oncology
AJCC	: American Joint Committee on Cancer,
BI-RADS	: Breast Imaging-Reporting and Data System
BRCA1	: Breast Cancer 1 geni
BRCA2	: Breast Cancer 2 geni
CDH1	: Cadherin 1 geni
CI	: Güven Aralığı
DCIS	: Ductal Carcinoma in Situ
DFS	: Disease Free Survival
EC	: Epirubisin, ve Siklofosfamid Tedavisi
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
ER	: Östrojen Reseptörü
FDG	: Fluoro-2-deoksi-glikoz
FEC	: Fluorourasil, Epirubisin, ve Siklofosfamid Tedavisi
GSK	: Genel Sağkalım
HER1	: Human epidermal büyüme faktör reseptörü -1
HER2	: Human epidermal büyüme faktör reseptörü -2
HR	: Ölüm ve nüksü belirlemede relatif risk
HSK	: Hastalıksız Sağkalım
IDK	: İnvaziv Duktal Karsinom

IgA	: İmmünglobulin A
IGF-1	: İnsülin Büyüme Faktörü-1
ILK	: İnvaziv Lobüler Karsinom
ITC	: İzole Tümör Hücreleri
LCIS	: Lobular Karsinoma in Situ
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OR	: Odds Oranı
OS	: Overall Survival
p53	: Protein 53
PALB2	: Partner and localizer of BRCA2
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PET-BT	: Pozitron emisyon tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
PR	: Progesteron Reseptörü
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
RT-PCR	: Reverse-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results
SLNB	: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TC	: Doseksel, Siklofosamid Tedavisi
TCH(P)	: Doseksel, Karboplatin, Transtuzumab, Pertuzumab Tedavisi
TDLU	: Terminal Duktal Lobüler Üniteler
TNM	: Tümör, node, metastaz
UICC	: Union for International Cancer Control
wPCbH(P)	: Paklitaksel, Karboplatin, Transtuzumab, Pertuzumab Tedavisi

V. ÖZET

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN LOKAL İLERİ MEME KANSERLİ HASTALARDA MOLEKÜLER ALT TIPLERE GÖRE YANIT ORANLARI İLE KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİLİ PREDİKTİF VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Dr. Anıl YILDIZ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Günümüzde çalışmalarda neoadjuvan tedavi almış meme kanserli hastalarda tedaviye yanıtın moleküler alt tiplere göre farklılık gösterdiği, bunun tedavi ve prognoz üzerine etkili olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan lokal ileri meme kanserli hastalarda moleküler alt tiplere göre yanıt oranları ile klinik sonuçlar üzerine etkili prediktif ve prognostik faktörlerin geriye yönelik gözden geçirilmesi, özellikle bu faktörlerin hastalısız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) üzerine etkilerinin gösterilmesi amaçlandı. Çalışmaya İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniğinde takip ve tedavi edilen, lokal ileri meme kanseri tanısı konulup neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrası cerrahi uygulanmış 139 kadın hasta dahil edildi. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve moleküler özellikleri hasta dosyalarından kaydedildi. Mevcut verilere göre hastaların HSK ve GSK'ları analiz edildi. Vakaların 13'ü (%9.4) luminal A, 47'si (%33.8) luminal B-HER2 negatif, 22'si (%15.8) luminal B-HER2 pozitif, 25'i (%18) HER2 eksprese eden, 32'si (%23) triple negatif alt tip olarak saptandı. Neoadjuvan kemoterapiye cerrahi sonrası histopatolojik değerlendirmede patolojik tam yanıt oranları luminal A alt tipte %38.5, luminal B HER(-) alt tipte %27.7, luminal B HER(+) alt tipte %68.1, HER2 eksprese eden alt tipte %56 oranında, triple negatif alt tipte ise %68.7 olarak saptandı. Diğer bir ifadeyle, HER2(+) alt tipler ve triple negatif alt tipte neoadjuvan kemoterapiye patolojik tam yanıt oranları luminal A ve HER(-) alt gruplara göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0.013$). HSK için yapılan çok değişkenli analizde tümör lokalizasyonu ($p=0.028$, HR:9.84; %95 CI:1.27-21.3) ve patolojik tam yanıt varlığı ($p=0.03$, HR:0.54;%95 CI: 0.10-4.25) bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı. Çok değişkenli analiz GSK için yapıldığında ise, yalnızca neoadjuvan kemoterapiye patolojik tam yanıtın bulunup bulunmaması bağımsız prognostik gösterge olarak bulundu ($p=0.011$, HR:0.34; %95

CI:0.09-2.13). Patolojik tam yanıtı predikte eden bağımsız faktörlerin saptanması için lojistik regresyon analizi yapıldığında; neoadjuvan kemoterapiye PET yanıtı değerlendirilmesinde tam metabolik yanıt veya tam metabolik+anatomik yanıt bulunması patolojik yanıtı predikte eden bağımsız faktör olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$, OR:4.55;%95 CI:2.34-8.82). Yine tümörün HER2 eksprese eden alt tipte olması ($p=0.03$, OR:1.24; %95 CI:0.10-2.57) veya triple negatif alt tipte olması ($p=0.011$, OR:3.25; %95 CI:0.08-4.98) patolojik tam yanıtı predikte eden istatistikî olarak anlamlı diğerk faktörler olarak saptandı. Çalışmamızda moleküler alt tipin neoadjuvan tedaviye yanıt oranlarını doğrudan etkilediği ve prediktif bir faktör olduğu, ayrıca tedaviye patolojik tam yanıt elde edilmesinin prognostik bir gösterge olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, neoadjuvan tedavi, moleküler alt tipler, sağkalım, patolojik yanıt

VI. ABSTRACT

EVALUATION OF PREDICTIVE AND PROGNOSTIC FACTORS AFFECTING MOLECULAR SUBTYPES AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER RECEIVING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Dr. Anıl YILDIZ

Breast cancer is the most common type of cancer in women worldwide. Nowadays, it has been shown that the response to treatment in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy varies according to molecular subtypes and this may have an effect on treatment and prognosis. In this study, we aimed to evaluate the predictive and prognostic factors that effect clinical outcomes and response rates according to molecular subtypes in patients with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy, and show the effects of these factors on disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). The study included 139 female locally advanced breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy and underwent surgery. These patients were followed up and treated at Istanbul Medipol University Medical Faculty, Department of Medical Oncology. Clinicopathological features and molecular characteristics of the patients were recorded from the patient charts. According to the available data, DFS and OS of the patients were analyzed. Thirteen (9.4%) of the patients were luminal A, 47 (33.8%) were luminal B-HER2 negative, 22 (15.8%) were luminal B-HER2 positive, 25 (18%) were HER2 expressing and 32 (23%) were triple negative subtypes.

Pathological complete response rates to neoadjuvant chemotherapy after surgery were 38.5% in luminal A subtype, 27.7% in luminal B HER (-) subtype, 68.1% in luminal B HER (+) subtype, 56% in HER2 expressing subtype and 68.7% in triple negative subtype.

In other words, pathological complete response rates to neoadjuvant chemotherapy in HER2 (+) and triple negative subtypes were significantly higher than luminal A and HER (-) subtypes ($p=0.013$). Multivariate analysis for DFS indicated that tumor localization ($p=0.028$, HR:9.84;%95 CI:1.27-21.3) and pathological complete response ($p=0.03$, HR:0.54;%95 CI: 0.10-4.25) were found to be independent

prognostic factors. When multivariate analysis was performed for OS, the presence or absence of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy was an independent prognostic indicator ($p=0.011$, HR:0.34;%95 CI:0.09-2.13). When logistic regression analysis was performed to determine independent factors predicting pathological complete response, complete metabolic response or complete metabolic + anatomical response in PET scan after neoadjuvant chemotherapy was found to be an independent factor predicting the pathological response. ($p<0.001$, OR:4.55;%95 CI:2.34-8.82). Moreover, HER2 (-) expressing ($p=0.03$, OR:1.24; %95 CI:0.10-2.57) or triple negative subtypes ($p=0.011$, OR:3.25; %95 CI:0.08-4.98) of the tumor were the other statistically significant factors predicting the pathological complete response. In our study, it was shown that molecular subtype directly affects the response rates to neoadjuvant therapy and is a predictive factor, and a complete pathological response to treatment is an important prognostic factor.

Key Words: Breast cancer, neoadjuvant therapy, molecular subtypes, survival, pathological response

VI. TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: TNM Sınıflanması T kategorisi	16
Tablo 2: TNM Sınıflaması Lenf Nodu Kategorisi	17
Tablo 3: Bölgesel Lenf Nodu Sınıflaması – Patolojik (pN).....	18
Tablo 4: Uzak Metastaz Sınıflaması (M)	19
Tablo 5: AJCC Anatomik Evre Grupları	19
Tablo 6: Klinik Prognostik Evreleme	20
Tablo 7: Patolojik Prognostik Evreleme	22
Tablo 8: Hastaların klinikopatolojik özellikleri	34
Tablo 9: Moleküler alt tiplere göre klinikopatolojik özellikler ve patolojik yanıt arasındaki ilişki	37
Tablo 10: HSK için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları	40
Tablo 11: GSK için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları	43
Tablo 12: Patolojik tam yanıtı predikte eden faktörlerin analizi.....	45

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Meme anatomisi-anterior kesit.....	4
Şekil 2: Memenin anatomisi-lateral kesit	4
Şekil 3: Moleküler alt tiplere göre patolojik tam yanıt oranları	38
Şekil 4: Hastalısız sağkalım.....	41
Şekil 5: Genel sağkalım	41
Şekil 6: Patolojik tam yanıtı göre hastalısız sağkalım	42
Şekil 7: Patolojik tam yanıt ile genel sağkalım arasındaki ilişki	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanser türüdür (1). Görülme sıklığı nedeniyle meme kanseri teşhis ve tedavisi önem taşımaktadır. Meme kanseri çok sık görülmekle birlikte sistemik tedaviye genellikle iyi yanıt verir. Sistemik tedavi şeklinin belirlenmesi amacıyla prognostik faktörler değerlendirilmelidir. Aynı zamanda prognostik faktörler tümör boyutunun artması, invazyon ve metastaz potansiyelini gösteren belirteçler olarak tedaviden bağımsız olarak klinik gidişat hakkında fikir verir (2,3).

Meme kanseri prognozunu etkileyen patolojik faktörler; tümörün TNM sınıflandırılması, tümör morfolojisi, histolojik grade'i ve peritümöral lenfovasküler invazyondur. Patolojik incelemelerde değerlendirilen diğer parametreler doku markırları olup hastaliksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) açısından önemli etkileri vardır (4). Bu amaçla kullanılan doku markırları ER (Östrojen Reseptörü), PR (Progesteron Reseptörü), ve HER2 (Human Epidermal Growth Faktör Reseptör 2)'dir. ER ve PR etkinliği konusunda belirleyicidir. Diğer yandan HER2 pozitifliği de sistemik tedavi ve HER2 hedefleyen ajanların kullanılması ve etkinlikleri konusunda öngördürücüdür (5).

Meme kanserinin genomik profili incelendiğinde hücre büyümesi, ölümü ve diferansiyasyonunu kontrol eden pek çok genetik değişikliğin olduğu saptanmıştır. Bu genler; meme kanseri olgularının ER ilişkili grup, HER2 eksprese edilen grup, ve bazal hücreli grup adında moleküler alt tiplere ayrılmasını sağlar. Bu genomik profiller kısaca luminal alt tipler, HER2'den zengin alt tipler ve ER negatif alt tipler başlıkları altında toplanabilir (6).

Luminal alt tipler, luminal A ve luminal B olmak üzere ikiye ayrılır ve büyük oranda ER pozitifdir. Luminal A alt tipi tüm meme kanserlerinin %40'ını oluştururken, luminal B alt tipi tüm meme kanserlerinin %20'sini oluşturmaktadır.

Luminal A tümörler, luminal B tümörlere göre daha az HER2 ekspresyonu ve proliferasyon ilişkili gen içerdiğinden luminal B'ye göre daha iyi prognozludur (7,8).

HER2'den zengin alt tip tüm meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturup yüksek oranda HER2 ekspresyonu ve proliferasyon geni içerirken düşük miktarda luminal ve bazal kümeler içerir. Bu sebeple HER2'den zengin tiplerde ER ve PR negatiftir. HER2'den zengin meme kanseri ve HER2 pozitif meme kanseri aynı kavramlar değildir. Luminal alt tipler de HER2 pozitif olabilir. ER-negatif alt tiplerin büyük çoğunluğu düşük miktarda luminal ve HER2 kümeleri eksprese eder. Bu sebeple bunların büyük kısmı ER, PR ve HER2 açısından negatiftir. Bunlar aynı zamanda triple-negatif meme kanseri olarak da adlandırılır (9,10).

Neoadjuvan kemoterapi, meme kanserinde preoperatif dönemde verilen sistemik tedavi biçimidir. Meme kanserinde kullanılan tüm sistemik tedaviler uzak nüks ihtimalini azaltır. Bu tedavilerin operasyon öncesi uygulanması tümör boyutunun küçülmesi sonucunda meme ve aksilla bölgesine uygulanacak cerrahi alan genişliğini azaltır. Bu sayede hastalara mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi uygulanarak postoperatif komplikasyonların azalması ve kozmetik sonuçların daha iyi olması sağlanır. Aynı zamanda neoadjuvan tedavi, uygulanacak sistemik tedavinin etkisi konusunda erken bir değerlendirme imkanı sağlar (11).

Neoadjuvan kemoterapi; lokal ileri evredeki vakalarda, erken evre seçilmiş vakalarda, sınırlı lenf nodu pozitifliği olan vakalarda ve cerrahi için geçici kontrendikasyonu olan vakalarda kullanılabilir (12-14).

Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi almış lokal ileri meme kanserli hastalarda yaş, tanı tarihleri, aldığı kemoterapi protokolleri, patolojik tanı, östrojen ve progesteron reseptör durumu, HER2 durumu, Ki-67 proliferasyon değeri, tümör grade'i, tedavi yanıtları, varsa preoperatif ve postoperatif PET-BT sonuçları, operasyon tarihleri, postoperatif patolojik yanıt durumları, hormonal tedavi ve radyoterapi durumlarının hasta dosyalarından kayıt edilerek prognoz üzerindeki etkilerinin değerlendirilerek literatüre katkı sağlanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

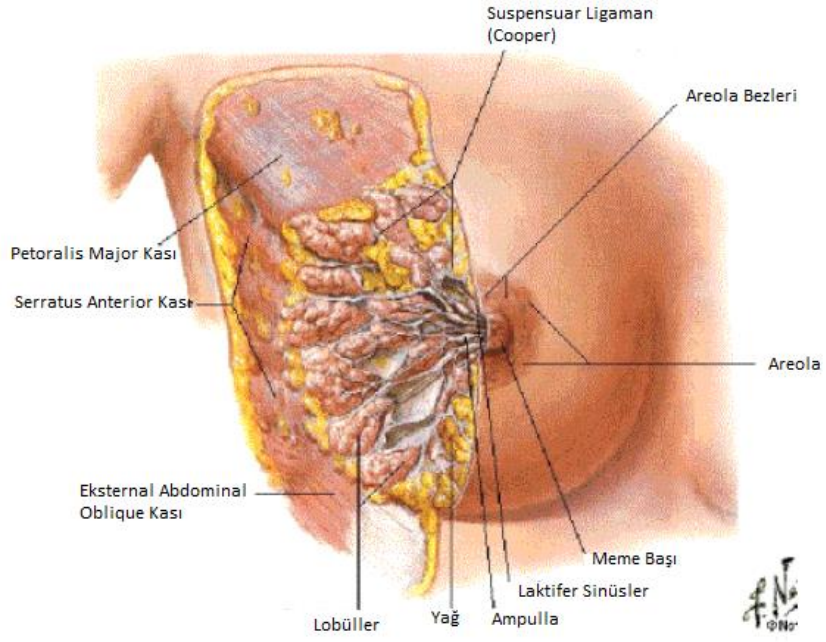
Erişkin bir insanda meme dikey olarak 2. ve 6. kosta arasında, yatay olarak da sternum kenarı ile midaksiller çizgi arasında yer almaktadır. Ayrıca Spence'in kuyruğu isimli yapı ile aksilla içine uzanmaktadır. Meme 3 ana kısımdan oluşmaktadır; deri, subkütan doku ve meme dokusu (hem stromal hem epitelyal yapıları içerir.) Epitelyal yapılar memenin fonksiyonel yapıları olan meme lobüllerini meme başına ulaştıran kanalları oluşturur. Stroma ise memenin laktasyonla ilişkisi olmayan, yağ ve fibröz içerikli dokusudur.

Meme derisinde kıl folikülleri, sebace ve ekzokrin bezler bulunur. Meme başında bol miktarda sinir ucu, apokrin ve sebace bez mevcutken, kıl folikülleri bulunmaz. Areola sirküler bir yapı halinde meme başının etrafında yer alır.

Süperfisyal pektoral fasya meme dokusunu sararak aşağıda süperfisyal abdominal fasya (Camper) olarak devam eder. Meme dokusunun iç yüzeyi ise pektoralis major ve serratus anterior kaslarını saran derin pektoral fasyanın üstünde bulunur. Bu iki fasyayı birleştiren fibröz bantlar (Cooper Ligamanı) meme dokusuna destek sağlar.

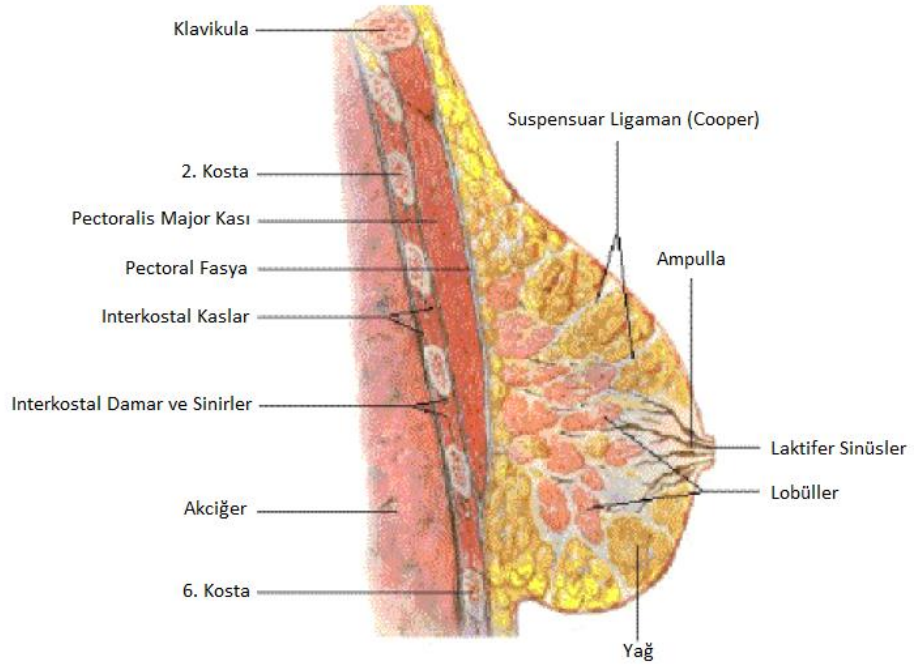
Meme dokusunu besleyen ana arter internal mammarian arterdir. Meme dokusunun üçte birinin kanlanması (özellikle üst dış kadran) lateral torasik arterler aracılığıyla sağlanır. Memenin lenfatik drenajının %97'si aksiller lenf nodlarına drene olurken %3'lük bir kısmı internal mammarian lenf nodlarına drene olur (15).

MEME BEZİ



Şekil 1: Meme anatomisi-anterior kesit (16)

MEME BEZİ



Şekil 2: Memenin anatomisi-lateral kesit (16)

2.2. HİSTOLOJİ

Erişkin kadında her meme dokusu, deri ve deri altındaki “lob” adı verilen 15-20 grup geniş sekretuar bezlerden oluşur. Meme morfolojisi üzerindeki en önemli özelliklerden biri ise hem her memenin kendi içinde hem de aynı hastanın iki memesi arasındaki heterojenitedir (17).

Meme dokusunu oluşturan bezler, yoğun yağ dokusu içindedir ve birbirinden dens bağ dokusundan oluşan ve dermisten derin fasyaya kadar uzanan “Cooper Ligamanları” ile loblara ayrılmaktadır. Her lobun içindeki lobüller ayrı ayrı kendisine ait laktifer duktusa dökülmekte ve bu intralobüler duktuslar da birleşerek memebaşı orifisine açılan tek bir laktifer duktusta birleşmektedir. Her laktifer duktus memebaşı orifisine yakın tabakalaşma gösteren yassı epitel hücrelerle çevrilidir (18).

Laktasyon olmayan bir memede laktifer duktusun ağzı çoğunlukla keratin bir tıkaçla kapalıdır (19). Bu nedenle teknik olarak meme başı aspiratı, duktal lavaj veya duktoskopi gibi yöntemlerden önce dekeratinizan kremlerin meme başına uygulanması bu işlemlerin daha az travmatik gerçekleşmesini sağlamaktadır. Derin areoler bölgede her laktifer duktus genişleyerek ufak bir rezervuar görevi gören bir sinüs oluşturmaktadır. Meme dokusunun dallı tubuloalveoler yapıdan oluşmuş olduğu kabul edilse de, aslında gerçek alveoler yapı gebelik esnasında oluşmaktadır. Memenin lobülleri gevşek bir bağ dokusu yapısında ve hücreden zengin olan bir stroma içinde bulunmakta ve çeşitli hormonlarla uyarılmaktadır (18). Terminal duktal lobuler üniteler (TDLU) meme bezlerinin fonksiyonel üniteleridir. Her TDLU intralobüler duktustan ve buna bağlı meme bezi kesecikleri olan sakküllerden (veya “duktül”) oluşmaktadırlar. Bu sakküller gebelik ve laktasyon esnasında salgılanan hormonların etkisiyle “asini” veya “alveoli” adı verilen sekretuar ünitelere differensiyeye olmaktadır (20). Bir TDLU üzüm salkımını andırmaktadır. Memenin laktifer duktuslarını saran epitelyum meme başı orifisine doğru kalınlaşmakta, küçük duktuslar basit küboidal epitelyumla sarılı iken büyük duktuslar tabakalaşmış kolumnar epitelyumla çevrilidir (21). Sakkülleri içeren tüm tubuloalveoler sistem bir bazal membranla (BM) çevrilidir. Luminal epitelyal hücreler ve basal membran arasında yıldızimsı miyoepitelyal hücrelerden oluşan bir tabaka mevcuttur. Bu miyoepitelyal tabaka gitgide daha ufak dallara ayrılan duktal sistemin sonlarına

doğru ve alveollerde gittikçe incelmektedir. Makrofaj ve lenfositlerin epitel arasından lümeneye doğru göç ettikleri bulunmuştur. Bu yüzden gerek kolostrum immün sistem hücreleri ve IgA gibi immunoglobulinler açısından zengin, meme başı akıntısı gibi duktal sekresyonların sitolojik incelemelerinde makrofaj, polimorf nüveli lökositler ve lenfositlere rastlanmaktadır (22).

2.3. MEME KANSERİ

2.3.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri dünya genelinde 2. en sık görülen malignitedir. Her yıl yaklaşık iki milyon vaka saptanmaktadır. Ayrıca dünyada kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Aynı zamanda Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olmakla beraber kansere bağlı ölümün en sık 2. sebebidir (1,23). İnsidansı özellikle Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda ve kuzey Avrupa'da yüksek, Asya ve Afrika'da Sahra Çölü'nün alt bölgelerinde azdır (24). Bu farklılıkların genellikle endüstriyelleşme sonucu oluşan toplum yapısı değişiklikleri sonucu ortaya çıktığı düşünölmektedir (örn, diyetle yağ alımında değişiklik, kilo, menarş ve laktasyon yaşı, az sayıda gebelik ve ilk doğumun ileri yaşta olması) (23).

2.3.2. Risk Faktörleri

Yeni teşhis edilen meme kanseri vakalarının yaklaşık yarısı bilinen bir risk faktörüyle açıklanabilmektedir. Bu faktörler menarş yaşı, ilk canlı doğum yaşı, menopoz yaşı ve bir proliferatif meme hastalığının varlığı şeklinde sıralanabilir. Ayrıca bunlara ek olarak vakaların %10'luk kısmı pozitif aile öyküsüyle ilişkilendirilebilmektedir. Demografik, yaşam tarzı ve çevresel faktörler de henüz meme kanseri ile ilişkileri tam olarak açıklanamamış olsa da göz önünde bulundurulmalıdır (23).

- **İleri Yaş:** Surveillance Epidemiology and End Result (SEER) verileri incelendiğinde ileri yaşın meme kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır (23).
- **Kadın Cinsiyet:** Kadınların erkeklere oranla meme kanserine yakalanma riski 100 kat daha fazladır (23).

- **Beyaz Irk:** SEER bilgilerine göre beyaz ırk meme kanseri için bir risk faktörüdür (23).
- **Kilo:** Obezite (BMI ≥ 30 olarak ifade edilir) postmenopozal ve perimenopozal kadınlar için artmış meme kanseri riskine sebep olsa da, premenopozal kadınlar için meme kanseri riskini azaltıcı etkisi bulunmaktadır (25,26).
- **Uzun Boy:** Hem premenopozal hem postmenopozal kadınlarda uzun boy meme kanseri riskini arttırmaktadır (27).
- **Östrojen Düzeyleri:** Artmış endojen östrojen düzeyleri hem postmenopozal hem de premenopozal dönemde özellikle hormon pozitif meme kanseri riskini arttırmaktadır (28).
- **Meme Patolojileri:** Özellikle proliferatif meme lezyonları ve dens meme dokusuna sahip kadınlarda meme kanseri riski artmıştır (29).
- **Artmış Kemik Mineral Yoğunluğu:** Kemik doku ER içerdiği ve dolaşımdaki östrojen miktarlarına yüksek derecede hassas olduğu için uzun dönemde endojen ve eksojen östrojene maruziyeti artırır. Dolayısıyla artmış kemik mineral yoğunluğu meme kanseri riskini de arttırmaktadır (30).
- **Diğer Hormonal Faktörler:** Artmış androjen, IGF-1 ve in utero Dietilstilbestrol maruziyeti meme kanseri riskini arttırmaktadır. Eksojen olarak alınan östrojen ve östrojen-progesteron preparatları meme kanseri riskini arttırmaktadır. Menopozal hormon replasman tedavisinin artmış meme kanseri riskiyle doğrudan ilişkisi gösterilmiştir (31,32).
- **Reproduktif Faktörler:** Erken menarş - geç menopoz, nulliparite, ilk hamileliğin geç yaşta olması meme kanseri riskini arttırırken, anovulatuvar sikluslar sonucu meydana gelen infertilite ile meme kanseri riski arasında ters ilişki vardır (33–35).
- **Meme Kanseri Öyküsü:** Kişinin geçirilmiş duktal karsinoma in situ (DCIS) veya invaziv karsinom öyküsü mevcutsa karşı taraftaki memede kanser oluşma olasılığı artmıştır (36).
- **Ailede Meme Kanseri Öyküsü:** Meme kanseri riski, özellikle birinci derece akrabalarında meme kanseri bulunanlarda ciddi oranda artar. Bir tane meme kanseri tanılı birinci derece akrabası olanlarda risk iki kat, iki tane meme kanseri tanılı birinci derece akrabası olanlarda meme kanseri riski üç kat

artmış olarak saptanmıştır. Meme kanseri tanılı birinci derece akrabasının teşhis sırasındaki yaşı da risk miktarını etkilemektedir (37,38).

- **Kalıtısal Genetik Mutasyonlar:** Meme kanserinin sadece %5-6'lık miktarı kalıtısal genetik faktörlerle ilişkili olarak nitelendirilebilir. Bu genler BRCA1, BRCA2, p53, STK11, CDH1, PALB2, PTEN ve mismatch tamir genleridir (39-42).
- **Yaşam Tarzı:** Alkol alımı, sigara kullanımı ve iyonizan radyasyon maruziyeti meme kanseri riskini arttırmaktadır (43-45).

2.3.3. Klinik Özellikler

Meme kanseri tarama programları resmi olarak uygulanan ülkelerde çoğu vaka anormal mamografi bulguları varlığı sayesinde saptanmaktadır. Vakaların %15'ini mamografi tarafından saptanamayan meme kitleleri oluştururken, vakaların %30'unu da iki mamografi arasındaki sürede ortaya çıkan meme kitleleri oluşturmaktadır (46).

2.3.4. Semptom ve Bulgular

- **Memede Kitle:** Meme kanserinin klasik karakteristik lezyonu sert, hareketsiz, tek, irregüler sınırları olan kitledir. Fakat bu özellik her zaman malign tümör benign tümör ayırımını güvenilir olarak gösteren bulgular değildir (47).
- **Lokal İleri Hastalık:** Bu bulgular lokorejyonel hastalık bulguları olan aksiller lenfadenopati ve inflamatuvar meme kanseri bulguları olan ciltte eritem, kalınlaşma ve çukurlaşma (peau d'orange) görünümünü içerir (48).
- **Metastatik Hastalık:** Metastatik hastalığın semptomları tutulduğu organa göre değişmektedir. Kemik tutulumunda sıklıkla bel ve sırt ağrısı görülürken, karaciğer tutulumunda sıklıkla karın ağrısı, bulantı sarılık, akciğer tutulumunda da nefes darlığı saptanabilir.

2.3.5. Patolojik Faktörler

2.3.5.1. Tümör Morfolojisi

Meme malignitelerinin büyük çoğunluğu epitel dokudan köken alarak ‘karsinom’ olarak adlandırılır. Meme kanserinin patolojik tipleri biyolojik davranış ve mikroskopik görünüm açısından birbirinden farklıdır.

İn situ karsinomlar sitolojik olarak duktal ya da lobüler alt tiplere ayrılır. Bu ayrım büyüme şekilleri ve sitolojik özelliklerindeki farklılıktan ileri gelir.

İnvaziv meme karsinomlarının pek çok alt tipi vardır. %76 infiltratif duktal, %8 invaziv lobüler, %7 duktal/lobüler, %2.4 müsinöz, %1.5 tübüler, %1.2 medüller, %1 papiller alt tipleri görülmektedir. Metaplastik ve invaziv mikropapiller kanser gibi alt tipler %5’ten az oranda görülmektedir (49).

2.3.5.2. DCIS

DCIS meme duktal sistemindeki malign epitel hücrelerinin proliferasyonu ile meydana gelen fakat çevresindeki stromaya invazyon göstermeyen heterojen bir grup lezyondur (50).

DCIS, lobüler karsinoma in situ (LCIS)’dan morfolojik, radyolojik, biyolojik davranış ve anatomik açıdan farklılık gösterir.

2.3.5.3. LCIS

Lobüler neoplazi kavramı meme lobüllerindeki proliferatif değişikliği ifade eder ve atipik lobüler hiperplazi ve LCIS kavramlarını birlikte içerir. Her iki lezyon da invaziv kansere dönüşüm riski içerirse de LCIS’ta bu ihtimal daha fazladır (51).

2.3.5.4. İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinom (İDK) invaziv meme kanserinin en sık görülen tipidir. Yaklaşık %70-%80 oranında görülmektedir. Patolojik incelemede sert, gri-beyaz, çevre dokuyu invaze eden, dağınık, düzensiz şekilli lezyonlardır. Malign hücreler fibrozisi tetikleyerek parankim invazyonuna sebebiyet verir. Bunun sonucunda invaziv lobüler karsinomlar tüm invaziv kanserlerde olduğu gibi klinik

olarak palpe edilen kitleler ve sonografik olarak solid özelliğe sahip lezyonlar olarak nitelendirilebilir (52).

İDK'lar sitolojik özellikleri ve yapısına göre 3 farklı grade'de incelenir;

- İyi Diferansiye (Grade 1) tipinde nükleus uniformdur ve çok düşük mitotik aktiviteye sahiptir.
- Orta Diferansiye (Grade 2) tipinde az düzeyde nükleer pleomorfizm ve orta düzeyde mitotik aktivite mevcuttur.
- Kötü Diferansiye (Grade 3) tipinde belirgin nükleer atipi ve mitotik aktivite mevcuttur (53).

2.3.5.5. İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK)

İnvaziv meme kanserleri içinde en sık görülen ikinci tiptir (%5-10). A.B.D.'de İLK insidansı, İDK insidansına göre daha hızlı artmaktadır. Postmenopozal hormon tedavisinin İLK ile ilişkisinin İDK'ya oranla çok daha güçlü olduğu saptanmıştır (54). Bazı İLK lezyonları makroskopik olarak İDK'ya benzerken bazı vakalarda kitle lezyonu saptanamayabilir. Bu tip vakalarda meme dokusu normal ya da hafif sert kıvamda olabilir. Mikroskopik değerlendirmede bu tümörler küçük hücreler aracılığıyla meme stromasını penetre eden ve minimal fibrotik reaksiyona sebep olan yapılar şeklinde görülür. İLK İDK'ya oranla daha fazla bilateral ve multisentrik olma eğilimindedir. İLK genellikle yaşlı kadınlarda ortaya çıkar ve kural olarak ER pozitif kabul edilir. Genellikle, çoğu hastada İDK'ya göre daha iyi prognoza sahiptir ve metastaz yapma ihtimali daha düşüktür (55–58).

2.3.6. Tümör Evresi

Tümör evresi önemli bir prognostik faktördür. Tümör evresi tümörün boyutu, lenf nodu tutulumu olup olmadığı, uzak organ metastazı bulunup bulunmadığına bakılarak belirlenir. Evre I, IIA, IIB, IIIA, IIIB ve IV hastalıklarda 5 yıllık sağkalım sırasıyla %95, %85, %70, %52, %48 ve %18 olarak saptanmıştır (59).

2.3.7. Histolojik Grade

Meme kanserinin grade'i Elston-Ellis Sınıflandırma sistemine göre belirlenir. Bu sınıflandırma; tübül oluşumu yüzdesine, nükleer pleomorfizmine ve mitotik aktivitesine göre tümör diferensiasyonu değerlendirilerek yapılır (60,61).

2.3.8. Peritümöral Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyon bulunması özellikle yüksek grade'li tümörlerde kötü prognoz göstergesidir. 1074 vaka ile yapılan kohort çalışmasında, herhangi bir sistemik adjuvan tedavi almayan hastalarda peritümöral lenfovasküler invazyon bulunmasının lokal rekürrens ve ölüm açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (62).

2.3.9. Doku Markırları

• Hormon Reseptörleri

Hem ER hem PR ekspresyonunun kısa vadede meme kanseri prognozunu olumlu etkilediği saptanmıştır. Özellikle ER, kişinin hormonoterapi alıp almayacağına kararının verilmesinde etkilidir (63).

Veriler ER ve PR seviyelerinin genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve tedavi başarısı üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (4,5,64).

ER pozitif tümörler diploid olması ve az miktarda bölünen hücre içermesi sebebiyle histolojik olarak iyi diferansiyedir. Bu tümörlerde, p53, HER2 ve HER1 gibi meme kanseri ilişkili genlerin mutasyonu, kaybı ve amplifikasyonu çok daha az oranda görülür (65–68).

PR, ER'den bağımsız bir prognostik grup olarak kabul edilir. PR ekspresyonunun olmaması daha kötü prognoz, daha düşük genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımla ilişkilidir. Bu veriler ER pozitif olup PR negatif olan tümörlerin hormon reseptör pozitif tümörlerden daha agresif seyretmesiyle desteklenebilir. Bu sebeple ER pozitif PR negatif olgular genellikle luminal B alt tipi içinde yer alır (69,70).

- **HER2 overekspresyonu**

Tüm primer meme kanserleri HER2 overekspresyonu ve amplifikasyonu açısından rutin olarak incelenmelidir. HER2 aşırı üretimi özellikle kemoterapi ya da HER2 hedefli tedavi almayan hastalarda kötü prognoz göstergesidir. Meme kanseri mevcut kadınlarda HER2 pozitifliğinin saptanması özellikle HER2 hedefli tedavi adaylarının saptanmasında son derece önemlidir (71,72).

2.3.10. Genomik Profiller

Heterojen bir moleküler alt yapısı olması ve hücre büyümesini, ölümünü ve diferansiasyonunu etkileyen pek çok genetik değişiklikten etkilenmesi meme kanserindeki genetik çalışmaların önemini arttırmaktadır. Gen ekspresyon profili çıkarılarak meme kanserindeki binlerce genin aktivite miktarı saptanabilmektedir. Genetik çalışmalar pek çok farklı prognoza sahip meme kanseri alt tipi tanımlamış olup bu alt tiplere verilebilecek hedefe yönelik farklı tedaviler için yol gösterici olmaktadır (73). Bu alt tipleri oluşturan genler ER eksprese eden alt tip, HER2 eksprese eden alt tip ve bazal alt tipin oluşmasını sağlar.

- **Luminal Alt tipler**

Luminal A ve luminal B alt tipleri normal meme dokusunun luminal epitelinden köken almaktadır. Yüksek oranda ER pozitiflerdir. Luminal alt tip meme kanseri genellikle normal meme dokusunun luminal epiteli gibi sitokeratin 8 ve 18 eksprese eder. Bu alt tipler ER pozitif meme kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. ER, PR ve ER aktivasyonu sağlayan genler eksprese ederler. Luminal A ve luminal B meme tümörleri moleküler ve prognostik açıdan önemli farklılıklar içerir (7,8).

Luminal A meme kanserleri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Yüksek oranda ER ekspresyonu, düşük miktarda HER2 ve proliferasyon ilişkili gen ekspresyonu içermektedir. Bu sebeple luminal A alt tipi tüm meme kanserleri içinde en iyi prognozlu olandır (7,74).

Luminal B meme kanserleri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %20'sini içermektedir. Luminal A alt tipine göre çok daha düşük ER ekspresyonu ve daha

yüksek HER2 ve proliferatif gen ekspresyonu içermektedir. Dolayısıyla luminal A alt tipine göre daha kötü prognoza sahiptir (75).

- **HER2'den Zengin Meme Kanseri**

HER2'den zengin meme kanseri alt tipi, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır. Bu alt tip yüksek miktarda HER2 ekspresyonu ve proliferatif gen kümeleri içermekteyken düşük miktarda luminal ve bazal hücre kümeleri içermektedir. Bu sebeple bu tümörlerin çoğu ER ve PR negatifken HER2 pozitifdir fakat HER2'den zengin alt tip ile HER2 pozitif meme kanseri kavramı aynı anlama gelmemektedir. HER2 pozitif vakaların yaklaşık yarısı HER2'den zengin alt tipde yer alırken diğer yarısı farklı alt tipler içinde yer alır. HER2'den zengin alt tiplerin yaklaşık %30 kadarı klinik olarak HER2 negatif saptanabilir.

- **ER Negatif Alt Tip**

ER negatif genomik profil; bazal hücreli, claudin-low ve interferondan zengin gibi alt tipleri içermektedir. Bu alt tiplerin çoğu aynı zamanda PR ve HER2 açısından da negatif olduğu için triple negatif kategorisi içine girer (76,77). Bazal hücreli alt tipi, normal meme dokusunun bazal hücrelerine benzemesi sebebiyle bu adı almıştır ve meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturur. Bazal hücreli tümörler luminal ve HER2 kümelerini az miktarda eksprese ettiğinden genellikle ER, PR ve HER2 negatiftir. Bu sebeple bazal hücreli tümörlerin çoğu triple-negatifken, triple negatif tümörlerin çoğu da bazal hücreli alt grubuna aittir. Fakat burada %30 oranında bir diskordans bulunması göz önünde bulundurulmalıdır.

Bazal hücreli kümeler genellikle Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR, diğer adıyla HER1), bazal sitokeratin 5-6, c-KİT, proliferasyondan sorumlu genler de içermektedir.

2.3.11. Ki-67

Ki-67, hücresel proliferasyonu gösteren markerlardan biridir. Yapılan çalışmalarda Ki-67'nin, nod-pozitif ve nod-negatif hastalarda yüksek relaps oranları ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (78,79).

2.3.12. Tanı

2.3.12.1. Radyoloji

2.3.12.1.1. Mamogram

Meme kanserlerinin büyük çoğunluğunda anormal mamografi bulguları mevcuttur. Breast Cancer Detection Demonstration Project'e göre meme kanseri vakalarının %10'undan daha azı fizik muayene ile saptanabilirken %90'ından fazlası mamografi ile tespit edilebilir (80).

Meme kanseri vakaları rutin mamografi takipleri sırasında ortaya çıkabilir. Her iki mamografi arasındaki sürede ortaya çıkan bu tümörler interval kanser olarak da nitelendirilir. Rutin mamografi takibi için uygun yaşın altında olan genç kadınlarda da tümör görülebilir. Bu sebeple bu iki hasta grubunda memede kitle saptandığı anda yaşa ve daha önceden yapılan mamografi zamanında bakılmaksızın mamografi yapılmalıdır.

Radyologlar mamografi bulgularını American College of Radiology BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) isimli şemayı kullanarak kategorize etmişlerdir. Bu sistem mamografi bulgularını normal, benign veya malign olasılıklar olarak sınıflandırır (81).

2.3.12.1.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi palpe edilebilen ya da mamografi tarafından saptanabilen meme kitlelerinde solid-kistik kitle ayrımında kullanılabilir. Ultrason şüpheli aksiller lenf nodlarında metastaz saptanmasında da kullanılır. Ayrıca meme ve aksiller bölgeye yapılacak girişimsel müdahalelerde kullanılmaktadır (82,83).

2.3.12.1.3. Meme MRI

Meme kanserini saptamada kullanılan önemli teşhis yöntemlerinden biridir. Meme kanserini saptamada duyarlılığı %88 - %100 arasındadır (84). Fakat MR aynı zamanda benign lezyonları da göstermesi sebebiyle düşük bir özgüllüğe sahiptir.

Rutin MRI taramasının, multisentrik ve multifokal hastalıkların saptanmasında kullanımının lokal nüks ve uzun dönem sağkalım üstünde etkileri henüz tartışmalı bir konudur (85,86).

Fizik muayene, mamografi ve ultrasona oranla daha duyarlı olması sebebiyle meme MRI'ı cerrahi öncesi hastalığın yayılımının saptanmasında daha uygundur (87,88).

2.3.12.1.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET taraması 3 boyutlu görüntü sağlayan bir nükleer görüntüleme yöntemidir. PET taraması meme kanserinin saptanmasında da kullanılmaktadır. Bu yöntem kanser hücrelerinin normal hücrelere göre daha fazla glukoz tüketmesi prensibine dayanmaktadır. Fluoro-18 işaretli deoksiglukoz (FDG) bu işlemde radyoaktif izotop olarak kullanılmaktadır. Bu radyoaktif izotop hücre içinde metabolize olarak özellikle kanser hücreleri içinde hapsolür. Bunun sonucunda kanserli hücrelerin görüntüleme sayesinde saptanması kolaylaşır.

Konvansiyonel PET taramasının 1 cm. altındaki meme malignitelerinin saptanmasındaki güvenilirliği tartışmalıdır. PET görüntülemesi bilgisayarlı tomografi ile birlikte olsa da olmasa da seçilmiş vakalarda aksiller ve uzak metastazların evrelemesinde, nükslerin ve kemoterapiye yanıtın saptanmasında kullanılabilir (89–91).

2.3.12.2. Biyopsi

Memede palpabl kitlesi ya da şüpheli mamografi bulguları olan hastaya yapılması gerekli olan tetkik biyopsidir. Palpasyon ve görüntüleme rehberliğinde biyopsi yapılabildiği sürece cerrahi eksizyonel biyopsi bir teşhis seçeneği olarak önerilmez. Karsinomun biyopsi ile histolojik olarak tayini cerrahi eksizyon öncesi dönemde sentinel lenf nodu biyopsisi veya aksiller diseksiyon yapıp yapılmayacağı konusunda belirleyici olur. Genellikle biyopsi önerilen vakalar BI-RADS kategori 4-5 olan hastalar, palpabl kitlesi mevcut olan hastalar, mamografi, MRI ve ultrasonda lezyon saptanan hastalardır (92–94).

2.3.13. Meme Kanseri Evrelemesi

Pek çok malignitede olduğu gibi meme kanseri evrelemesinde de TNM Sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1-7) (95,96).

Tablo 1: TNM Sınıflanması T kategorisi

T Kategorisi	T Kriteri
TX	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör saptanmadı
Tis (DCIS)*	Ductal carcinoma <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Meme başının, altta yatan meme dokusunun invaziv karsinomu ve/veya karsinoma <i>in situ</i> (DCIS ve/veya LCIS) tanısıyla ilişkili olmayan Paget hastalığı. Altta yatan parenkimin Paget hastalığı ile ilişkili karsinomları, boyuta göre sınıflandırılmalı ancak Paget hastalığının varlığı işaret edilmelidir.
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm
T1mi	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm in
T1a	Tümörün en büyük çapı > 1 mm fakat ≤ 5 mm
T1b	Tümörün en büyük çapı > 5 mm fakat ≤ 10 mm
T1c	Tümörün en büyük çapı > 10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük çapı > 20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük çapı > 50 mm
T4	Herhangi bir boyuttaki tümörün direk olarak göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu mevcut. <i>Not: Tek başına dermis invazyonu T4 kabul edilmez.</i>
T4a	Göğüs duvarına uzanım mevcuttur. <i>Not: Tek başına Pectoralis Major kasına invazyon olsa bile göğüs duvarına invazyon yoksa T4 kabul edilmez.</i>
T4b	Meme cildinde ülserasyon veya satellit nodüller veya peau d'orange görünümü
T4c	T4a ve T4b'nin birlikte bulunması
T4d	Inflamatuvar Karsinom

Tablo 2: TNM Sınıflaması Lenf Nodu Kategorisi

cN Kategorisi	cN Kriteri
cNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi. (Örn: Cerrahi olarak çıkarılmış)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok. (Görüntüleme ve klinik ile saptanamayan)
cN1	Ipsilateral Level I, II hareketli aksiller lenf nodlarında metastaz
cN1mi	Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük, 2.0 mm'den küçük)
cN2	Ipsilateral Level I, II fikse olmuş aksiller lenf nodu veya nodlarında metastaz veya aksiller metastaz olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz
cN2a	Ipsilateral Level I, II fikse olmuş aksiller lenf nodu veya nodlarında metastaz
cN2b	Aksiller metastaz olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz
cN3	Ipsilateral 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 metastazlarının birlikte bulunması veya ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz olması (aksiller ve internal mammarian lenf nodlarında metastaz var veya yok)
cN3a	Ipsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı
cN3b	Hem ipsilateral internal mammarian hem de ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz bulunması
cN3c	Ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz bulunması

Tablo 3: Bölgesel Lenf Nodu Sınıflaması – Patolojik (pN)

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 saptanamamış.
pN1	1–3 aksiller lenf nodunda mikrometastaz ya da metastaz saptanması ve/veya klinik olarak metastaz saptanamayan internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile metastaz ya da mikrometastaz saptanması
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)
pN1b	Ipsilateral internal mammarian sentinel lenf nodlarında metastaz (ITC mevcut değil)
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 saptanması
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)
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 pozitifliğiyle birlikte görüntüleme internal mammaryan lenf nodlarında pozitiflik saptanması veya üçten fazla aksiller lenf nodu pozitifliğiyle birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodu mikrometastazı veya metastazı (SLNB ile örnek alınmış) veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az biri 2.00 mm'den büyük); veya infraklavikular (Level III aksiller) lenf nodlarında metastaz
pN3b	pN1a veya pN2a ile birlikte cN2b (görüntüleme pozitif internal mammarian lenf nodu) varlığı; veya pN2a ve pN1b'nin birlikte bulunması
pN3c	Ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

Tablo 4: Uzak Metastaz Sınıflaması (M)

M Kategorisi	M Kriteri
M0	Herhangi bir klinik veya radyolojik metastaz bulgusu olmaması
cM0(i+)	Klinik veya radyolojik olarak 0.2 mm'den büyük uzak metastaz saptanmaması. (Saptananlar mikroskopik veya moleküler tanı yöntemleri ile periferik kan, kemik iliği ve bölgesel olmayan lenf nodlarında saptanabilir)
cM1	Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz saptanması
pM1	Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış herhangi bir metastaz ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den büyük metastaz

Tablo 5: AJCC Anatomik Evre Grupları

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

Tablo 6: Klinik Prognostik Evreleme

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Klinik Prognostik Evre Grubu	
Tis N0 M0	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri	0	
T1 N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
				Negatif	IA	
			Negatif	Pozitif	IA	
		Negatif		IA		
		Negatif		IB		
		G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
	Negatif				IA	
	Negatif			Pozitif	IA	
			Negatif	IA		
			Negatif	IB		
	G3		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
		Negatif			IA	
		Negatif		Pozitif	IA	
			Negatif	IB		
			Negatif	IB		
		T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif
	Negatif					IIIA
	Negatif				Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA	
				Negatif	IIIB	
	G2			Pozitif	Pozitif	Pozitif
			Negatif			IIIA
			Negatif		Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA	
Negatif				IIIB		
G3			Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIB
	Negatif				IIIA	
	Negatif			Pozitif	IIIA	
			Negatif	IIIB		
			Negatif	IIIC		

Tablo 6: Klinik Prognostik Evreleme (devam)

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Klinik Prognostik Evre Grubu
T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0 Any T N3 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	Pozitif
		Negatif			IIIB
		Negatif		Pozitif	IIIB
			Negatif	IIIC	
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	Pozitif
		Negatif			IIIB
		Negatif		Pozitif	IIIB
			Negatif	IIIC	
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	Pozitif
		Negatif			IIIC
		Negatif		Pozitif	IIIC
			Negatif	IIIC	
Herhangi T N M1	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	IV

Tablo 7: Patolojik Prognostik Evreleme

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Patolojik Prognostik Evre	
Tis N0 M0	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	0	
T1 N0 M0 T0 N1mi M0 T1 N1mi M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
			Negatif	Negatif	IA	
			Pozitif	Pozitif	IA	
			Negatif	Negatif	IA	
			Pozitif	Pozitif	IA	
			Negatif	Negatif	IA	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA	
			Negatif	Negatif	IA	
			Pozitif	Pozitif	IA	
			Negatif	Negatif	IA	
			Pozitif	Pozitif	IA	
			Negatif	Negatif	IA	
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
			Negatif	Negatif	Negatif	IA
			Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
			Negatif	Negatif	Negatif	IA
			Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
			Negatif	Negatif	Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
			Negatif	Negatif	Negatif	IA
			Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
			Negatif	Negatif	Negatif	IA
			Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
			Negatif	Negatif	Negatif	IB
G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
		Negatif	Negatif	Negatif	IA	
		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
		Negatif	Negatif	Negatif	IA	
		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
		Negatif	Negatif	Negatif	IB	
	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
		Negatif	Negatif	Negatif	IA	
		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
		Negatif	Negatif	Negatif	IA	
		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
		Negatif	Negatif	Negatif	IB	
T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
			Negatif	Negatif	IB	
			Pozitif	Pozitif	IB	
			Negatif	Negatif	IIA	
			Pozitif	Pozitif	IA	
			Negatif	Negatif	IB	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB	
			Negatif	Negatif	IIA	
			Pozitif	Pozitif	IA	
			Negatif	Negatif	IIA	
			Pozitif	Pozitif	IIA	
			Negatif	Negatif	IIA	
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
			Negatif	Negatif	Negatif	IB
			Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
			Negatif	Negatif	Negatif	IIA
			Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
			Negatif	Negatif	Negatif	IIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
			Negatif	Negatif	Negatif	IIA
			Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
			Negatif	Negatif	Negatif	IIA
			Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
			Negatif	Negatif	Negatif	IIA
G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
		Negatif	Negatif	Negatif	IIA	
		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA	
		Negatif	Negatif	Negatif	IIA	
		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB	
		Negatif	Negatif	Negatif	IIA	
	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA	
		Negatif	Negatif	Negatif	IIA	
		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA	
		Negatif	Negatif	Negatif	IIA	
		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA	
		Negatif	Negatif	Negatif	IIA	

Tablo 7: Patolojik Prognostik Evreleme (devam)

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Patolojik Prognostik Evre
T2 N1 M0 T3 N0 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
			Negatif	Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
			Pozitif	Negatif	IA
			Negatif	Negatif	IIB
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
			Negatif	Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
			Pozitif	Negatif	IIB
			Negatif	Negatif	IIB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
			Negatif	Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
			Pozitif	Negatif	IIB
			Negatif	Negatif	IIIA
T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
			Negatif	Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
			Pozitif	Negatif	IB
			Negatif	Negatif	IIIA
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
			Negatif	Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
			Pozitif	Negatif	IB
			Negatif	Negatif	IIIB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
			Negatif	Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
			Pozitif	Negatif	IIB
			Negatif	Negatif	IIIA
			Pozitif	IIIA	
			Negatif	IIIC	

Tablo 7: Patolojik Prognostik Evreleme (devam)

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Patolojik Prognostik Evre		
T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0 Herhangi T N3 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA		
				Negatif	IIIB		
			Negatif	Pozitif	IIIB		
				Negatif	IIIB		
			Pozitif	Pozitif	IIIA		
				Negatif	IIIB		
		G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA	
					Negatif	IIIB	
				Negatif	Pozitif	IIIB	
			Negatif		IIIB		
			Negatif		IIIC		
			G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIB
	Negatif	IIIB					
	Negatif	IIIB					
	Negatif	Pozitif			IIIB		
		Negatif			IIIC		
		Negatif			IIIC		
	Herhangi bir T Herhangi bir N ve M1	Herhangi bir		Herhangi bir	Herhangi bir	Herhangi bir	IV

2.3.14. Tedavi

Meme kanseri; onkolojik cerrahi, radyasyon onkolojisi ve tıbbi onkolojinin katıldığı multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmektedir. Bu yaklaşım meme kanseri olgularında mortalitenin azalmasını sağlamıştır (98).

Yeni tanı konmuş meme kanserlerinin çoğu non-metastatik olarak saptanmaktadır. Bu hastaların tedavi yönetimi hastalığın TNM evrelemesine göre şekillenmektedir. Non-metastatik meme kanseri genel olarak iki alt gruba ayrılır;

- Erken evre meme kanseri: Bu grup içinde evre I, IIA, ve IIB'nin T2N1 alt grubu yer almaktadır.
- Lokal ileri evre meme kanseri: Bu grup içinde evre IIB'nin T3N0 alt grubu ve evre IIIA ve IIIC yer almaktadır.

Hastaların yaklaşık %5 kadarı ise tanı anında metastatik olarak saptanmaktadır.

Erken evre meme kanserlerinin çoğuna cerrahi uygulanır (lumpektomi veya mastektomi). Bu vakaların meme koruyucu yapılanlarına ve lenf nodu pozitif olanların bir kısmında aynı zamanda radyoterapi de gerekir. Uygulanacak sistemik tedaviye karar vermek için de tümörün büyüklüğü, grade'i, tutulan lenf nodu sayısı, hormon reseptör ve HER2 durumu gibi faktörler göz önünde bulundurulur.

Bazı erken evre meme kanserli hastalarda (özellikle HER2 pozitif ve triple negatif olanlar) cerrahiden önce neoadjuvan sistemik tedavi verilebilir.

Meme kanseri için verilen tüm tedaviler uzak nüks ihtimalini azaltmak için verilir. Adjuvan terapi; endokrin tedavi, kemoterapi ve biyolojik tedaviyi içeren medikal bir tedavi şeklidir.

Neoadjuvan tedavi, cerrahiden önce uygulanan medikal tedavi şeklidir. Tüm sistemik tedaviler gibi neoadjuvan tedavi de uzak nüks ihtimalini azaltmak amacıyla verilmektedir. Neoadjuvan tedavi; uygulanacak cerrahinin genişliğini azaltarak, aksiller lenf nodlarının korunmasını sağlayarak daha düşük komplikasyon ve daha iyi kozmetik sonuçlar ortaya çıkmasına yol açarken aynı zamanda tedaviye yanıtın erken bir değerlendirmesinin yapılmasını da mümkün kılar (11,99). Neoadjuvan

kemoterapi uygulaması sonrasında rezidüel invaziv kanser mevcut olması prognozun daha kötü olacağını bir göstergesidir.

5500 hasta içeren bir meta analizde neoadjuvan tedavinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma etkisi açısından adjuvan tedaviye bir üstünlüğü gösterilememiştir. Yalnız adjuvan tedavi alan hastalara göre modifiye radikal mastektomi uygulanma oranları daha düşük olmakla beraber bölgesel nüks ihtimali daha yüksektir (100–102).

Neoadjuvan kemoterapi alma potansiyeli olan vaka profili şu şekilde sınıflandırılabilir;

- **Lokal İleri Vakalar:** Lokal ileri evredeki vakalar (evre III ya da T3 lezyonu olan) cerrahi için uygun olmayabilir ya da uygun olsa bile uzak nüks ihtimalini azaltması gereken cerrahi rezeksiyon genişliği meme koruyucu cerrahi uygulanmasına müsaade etmeyebilir. Bu nedenle lokal ileri meme kanserli hastalar alt tipinden bağımsız olarak neoadjuvan kemoterapi adaylarıdır (103).
- **Seçilmiş Erken Evre Vakalar:** Yüksek tümör yükü sebebiyle meme koruyucu cerrahi uygulanamayan ya da tümör yerleşimi sebebiyle kozmetik sonuçlarının kötü olması beklenen erken evre (evre I veya II) vakalarda neoadjuvan tedavi uygulanabilir. Ayrıca daha küçük lezyonu (T1c) olmasına rağmen triple-negatif ve HER2 pozitif vakalarda da neoadjuvan kemoterapi kullanılması önerilir. Çünkü uygulanan neoadjuvan kemoterapi yanıtına göre bu vakalarda adjuvan kemoterapi seçenekleri belirlenmesi sağlanmaktadır (104,105). Bu meme kanseri alt tiplerine tedavi süreci sırasında neoadjuvan kemoterapi uygulanmasının tedaviye yanıt oranlarını arttırdığı düşünülmektedir.

Hormon reseptör pozitif, HER2 negatif vakalarda ise neoadjuvan kemoterapinin yeri tam olarak netleşmemiştir. Bu alt tiplerde neoadjuvan kemoterapi nadiren tam patolojik yanıt ile sonuçlanmaktadır. Bu alt tipte neoadjuvan kemoterapi genellikle cerrahinin komplikasyonlarının, genişliğinin azaltılması ve kozmetik sonuçların iyi olması amacıyla tümör yükünü düşürülmesi için kullanılır (106,107). Tümörün grade'i, hormon

reseptör ekspresyonunun yoğunluğu, kemoterapi ya da endokrin terapi uygulanacak vakaların ayırt edilmesini sağlar. Ayrıca Ki-67 ve Oncotype Dx gibi tümör proliferasyonunu gösteren faktörler de tedavinin belirlenmesine etki eden parametrelerdir (108).

- **Sınırlı Nod-Pozitifliği Olan Vakalar:** Neoadjuvan tedavi adayı diğer bir vaka grubu da sınırlı aksiller lenf nodu pozitifliği olan (cN1) erken evre hastalardır. Bu hastalarda tümör boyutundan bağımsız olarak aksiller lenf nodu tutulumu olması neoadjuvan tedavi endikasyonu olarak görülür. Klinik olarak lenf nodu pozitifliği olan hastalarda neoadjuvan tedavi olsa da alması da uygulanacak standart cerrahi yöntem aksiller lenf nodu diseksiyonudur. Aksiller lenf nodu diseksiyonunun lenfödem ve operasyon bölgesine ait sorunlara yol açması, operasyon bölgesinde bulunan kol hareketini etkileme ihtimali Sentinel lenf nodu biyopsisi'ne (SLNB) oranla daha fazladır. Verilen neoadjuvan tedavi özellikle agresif özellikteki cN1 hastaları cN0 yapabilir. Bu da hastaların SLNB ve bölgesel ışınlama uygulanarak çok daha az komplikasyon ile tedavi edilebilmesini mümkün kılar (109,110).
- **Geçici Cerrahi Kontrendikasyonu Olan Vakalar:** Meme kanseri vakalarının bir kısmı için cerrahi tedavi geçici olarak kontrendikedir. Bu durum geçene kadar bu bu hastalara neoadjuvan tedavi uygulanıp daha sonra cerrahi seçeneği düşünülebilir.

2.3.14.1. Neoadjuvan Tedavi Seçenekleri

Kemoterapi; hormon reseptör pozitif meme kanserleri de dahil olmak üzere tüm vakalarda standart tedavi biçimidir.

Hormon reseptör pozitif hastaların çoğunda uygulanacak neoadjuvan tedavide kemoterapiye, neoadjuvan hormonoterapi de eklenebilmektedir. Premenopozal kadınlarda neoadjuvan hormonoterapi çok tercih edilmemektedir. Neoadjuvan tedaviyi reddeden premenopozal hastalarda neoadjuvan hormonoterapi yerine cerrahi uygulanması daha ön plandadır. Cerrahinin sonuçlarından çekinen bu tür hastalarda neoadjuvan hormonoterapi de bir seçenek olarak sunulabilir, fakat kemoterapi yerine hormonoterapi uygulanmasının ortaya çıkaracağı sonuçlar bakımından hasta bilgilendirilmelidir.

Postmenopozal kadınlarda da neoadjuvan tedavi için öncelikli önerilen kemoterapidir. Fakat kemoterapiyi tolere edemeyecek komorbid hastalıkları olan hastalarda ve HER2 negatif olup ER güçlü pozitif olan hastalarda neoadjuvan hormonoterapi uygulanabilir (111).

HER2 hedefli tedavi içermeyen HER2 pozitif meme kanserinin bile neoadjuvan kemoterapiye olan patolojik tam yanıtının diğer alt tiplere kıyasla gayet iyi olduğu saptanmıştır (102,112).

Hedefe yönelik tedavi kullanımı, HER2 ile ilişkili yolları bloke ederek tümörün kemosenitivitesini artırır. Bu sayede elde edilen patolojik yanıtın iyi olması sağlanır. Patolojik tam yanıt; çoğu klinik tarafından, tedavi sonrası rezidü hastalığın kalmaması ve örneklenen lenf nodunda kanser odağı saptanmaması olarak kabul edilir. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar göstermiştir ki; yeni geliştirilen HER2 hedefli tedaviler, HER2 üzerine çok daha etkili olmakta ve neoadjuvan tedavi açısından birbirinden farklı tedavi rejimi opsiyonu sunmaktadır (14,102).

2016 yılında 5800 hasta üzerinde yapılan 36 çalışmanın meta analizine bakıldığında neoadjuvan tedavi alan HER2 pozitif hastalarda almayanlara göre olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranları çok daha yüksek saptanmıştır. Hormon reseptör negatif hastalarda bu oranlar çok daha iyidir (102,113).

Triple negatif meme kanseri olguları erken evrede ise çoğunlukla adjuvan tedavi önerilirken, lokal ileri evrede genellikle neoadjuvan kemoterapi kullanılmaktadır. Bu hastalarda patolojik tam yanıtın hastalısız sağkalımı artırdığı saptanmıştır (14,114).

2.3.14.2. Tedavi Rejimi Seçenekleri

HER-2 negatif hastalarda genellikle tercih edilen rejimler antrasiklin ve taksan temelli rejimlerdir. Tedavide doksorubisin ile siklofosfamid tedavisi kullanılabilir. Bu tedaviye öncesinde veya sonrasında taksan grubu (dosetaksel, paklitaksel) gibi antineoplastikler eklenir (AC-T protokolü). Antrasiklinlerin kardiyotoksik etkisi sebebiyle antrasiklin içermeyen tedavi protokolleri de uygulanabilir. Antrasiklin içermeyen rejimlerde genellikle dosetaksel ve siklofosfamid (TC protokolü) kullanılır.

Antrasiklin içeren rejimlerde genellikle iki haftada bir toplam 4 kür (dose-dense) doksorubisin ve siklofosamid tedavisi ve haftalık verilen 12 kür paklitaksel tedavisi uygulanabilir (AC/haftalık T) veya 2 haftada bir 4 kür AC/T tedavisi uygulanabilir. Dose-dense rejimler genellikle triple negatif hastalarda ideal ve yüksek patolojik tam yanıt oranlarına sahip protokollerdir (115).

Paklitaksele karşı hipersentivite reaksiyonu geliştiren veya paklitaksel ile birlikte kullanılması gereken steroidin kontrendike olduğu hastalarda tedavi için paklitaksel yerine non-albumin bound paklitaksel (nab-paklitaksel) kullanılabilir. GeparSepto çalışmasına göre nab-paklitakselin patolojik yanıt üzerine etkisi standart paklitaksele göre daha iyi fakat toksisite ihtimali daha fazladır (116).

Hormon pozitif meme kanserli olgularda endokrin tedavi için Aromataz İnhibitörleri tamoksifene göre daha çok önerilmektedir (117,118).

377 postmenopoze meme kanserli ER pozitif olgunun baz alındığı ACOSOG Z1031 çalışmasında, aromataz inhibitörleri eksemestan, anastrozol ve letrozol tedavileri kendi aralarında kıyaslanmıştır. Cerrahi öncesi verilen 16-18 haftalık tedavi sonucu tedaviye yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (119).

HER2 pozitif meme kanserlerinde standart kemoterapi rejimlerinin yanında hedefe yönelik tedavilerin kullanımı patolojik tam yanıt oranlarını ve hastalık sonuçlarını olumlu yönde artırmaktadır. Bu alt tip meme kanserlerinde kullanılan hedefe yönelik tedavi ajanları Transtuzumab ve Pertuzumab'dır.

Kullanılabilecek rejimlerden ilki TCH(P) rejimidir. Bu rejimde 6 kür, 3 haftada bir dosetaksel ve karboplatin kullanılırken eş zamanlı olarak transtuzumab tedavisi de eklenir. Transtuzumab ile beraber pertuzumab da tedaviye eklenebilir (120).

HER2 pozitif hastalarda kullanılabilecek bir diğer tedavi protokolü wPCbH(P) protokolüdür. Bu rejimde 18 hafta boyunca 3 haftada bir paklitaksel

karboplatin tedavisiyle eş zamanlı transtuzumab kullanılır. Tedaviye pertuzumab da eklenebilir.

AC-TH(P) rejiminde ise doksorubisin ve siklofosfamid (AC) 2-3 haftada bir 4 kür olarak verilir. Daha sonra 12 hafta boyunca haftalık paklitaksel tedavisi veya 3 haftada bir 4 kür dosetaksel tedavisi uygulanır. Taksan tedavisinin başlangıcıyla birlikte Transtuzumab da haftalık 12 hafta boyunca ya da 3 haftada bir 4 kür şeklinde tedaviye eklenir. Pertuzumab da eklendiği takdirde taksan tedavisinin başlangıcıyla beraber 3 haftada bir 4 kür şeklinde uygulanır (121).

FEC/EC-TH(P) veya TH(P)- FEC/EC rejimleri de diğer seçeneklerdir. Fluorourasil, epirubisin ve siklofosfamid tedavisi 3 haftada bir 3-4 kür veya epirubisin ve siklofosfamid (EC) tedavisi 3 haftada bir 4 kür olarak uygulanabilir. Bu tedaviye taksan tedavisi ve taksan tedavisi boyunca transtuzumab eklenir. Pertuzumab da diğer tedavilerde olduğu gibi bir opsiyondur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2014-2019 yılları arasında Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip ve tedavi edilen, neoadjuvan kemoterapi uygulanmış ve sonrasında opere edilmiş, 25-75 yaş aralığındaki meme kanserli 139 hasta dahil edildi. Hastaların evrelemeleri tanı tarihindeki klinik ve radyolojik bulguları değerlendirilerek AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control) 8. versiyon kullanılarak yapıldı (96,97).

Çalışma sırasında neoadjuvan kemoterapi almış lokal ileri meme kanserli hastalarda tanı sırasındaki yaşı, tanı tarihleri, aldığı kemoterapi protokolleri, patolojik tanı, östrojen ve progesteron reseptör durumları, HER2 durumu, Ki-67 proliferasyon değeri, tümör grade'i, tedavi yanıtları, varsa preoperatif ve postoperatif PET-BT sonuçları, operasyon tarihleri, postoperatif patolojik yanıt durumları, hormonoterapi, radyoterapi gibi klinik bilgileri hasta veya yakınlarından izin alınarak hasta dosyalarından elde edildi. Daha sonra moleküler alt tiplere göre hasta sınıflandırması yapıp bunlara göre tedavi yanıtlarının değerlendirilerek sağkalıma ve yanıtta etki edebilecek prognostik ve prediktif faktörler belirlendi. Çalışma öncesi İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu'ndan onay alındı. Klinikopatolojik bilgileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yalnızca sistemik neoadjuvan tedavi almış ve sonrasında meme ve aksillaya yönelik cerrahi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sürümü kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için %95 güvenlik aralığında ve ortalama \pm SD (standart sapma) biçiminde ifade edildi. Moleküler meme kanseri alt tipleri ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki chi-square ve

Fisher's exact testleri ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri ve eğrisi Kaplan-Meier metodu kullanılarak log-rank testi ile karşılaştırıldı. Hastaliksız sağkalım (HSK) operasyon tarihinden hastalığın ilk nüks saptandığı tarihi veya nüks olmayan vakalarda son muayene tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım (GSK) ise, tanı tarihinden son muayene veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Klinikopatolojik özelliklerle neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt varlığı veya sağkalım ilişkisi tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile cox orantısal hazard model kullanılarak değerlendirildi. Patolojik tam yanıtı predikte edebilecek bağımsız faktörleri saptamak için ise lojistik regresyon analizi kullanıldı. 95% güven aralığı (CI) sağkalım zamanı ve her bir bağımsız faktör arasındaki ilişkiyi belirtmek için kullanıldı. Tüm p değerleri 2 yanlı olup, 0.05'e eşit ya da altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya lokal ileri meme kanseri tanısı konulup neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrası cerrahi uygulanmış 139 kadın hasta dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 45 olup (aralık; 25-75), 21'i (%15.2) Evre II, 118'i (%84.8) Evre III hastalığa sahipti. Hastaların 94'ü (%67.6) premenopoze, 45'i (%32.4) postmenopoze dönemdeydi. Tümör yerleşimi, hastaların 67'sinde (%48.2) sağ memede 72'sinde (%51.8) ise sol meme olarak saptandı. Hastaların 82'sinde (%59.0) ER pozitifken, 57'sinde (%41) ER negatifti. Hastaların 75'inde (%54.0) PR pozitifken, 64'ünde (%46.0) PR negatifti. Hastaların 50'sinde (%36.0) HER2 pozitifken, 89'unda (%64.0) HER2 negatifti. Proliferasyon belirteci Ki-67, hastaların 13'ünde (%9.4) %15'in altındayken, 100'ünde (%71.9) %15 veya %15'ten fazla olarak saptandı. 26 hastada (%18.7) Ki-67 değerine ulaşılammıştı. Patolojik incelemeler değerlendirildiğinde hastaların 64'ünde (%46.0) lenfatik invazyon varken, 75'inde (%54.0) lenfatik invazyon yoktu. 63 hastada (%45.3) vasküler invazyon saptanırken, 76 hastada (%56.7) vasküler invazyon saptanmadı. Perinöral invazyon ise vakaların 35'inde (%25.2) varken 104'ünde (%74.8) saptanmadı.

Gen ekspresyon profillerine göre moleküler alt tiplere açısından olgular sınıflandırıldığında, vakaların 13'ü (%9.4) luminal A, 47'si (%33.8) luminal B-HER2 negatif, 22'si (%15.8) luminal B-HER2 pozitif, 25'i (%18) HER2 eksprese eden, 32'si (%23) triple negatif alt tip olarak saptandı. Tablo 8'de hastaların klinikopatolojik özellikleri listelenmiştir.

Tablo 8: Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Özellik	n (%)
Yaş, yıl	
Aralık	25-75
Ortanca	45
Klinik evre	
Evre II	21(15.2)
Evre III	118 (84.8)
Menapoz durumu	
Premenapoze	94 (67.6)
Postmenapoze	45 (32.4)
Tümör Lokalizasyonu	
Sağ	67 (48.2)
Sol	72 (51.8)
ER durumu	
Pozitif	82 (59.0)
Negatif	57 (41.0)
PR durumu	
Pozitif	75 (54.0)
Negatif	64 (46.0)
Her-2 durumu	
Pozitif	50(36.0)
Negatif	89 (64.0)
Ki-67	
<% 15	13 (9.4)
≥% 15	100 (71.9)
NA	26 (18.7)
Lenfatik invazyon	
Var	64 (46.0)
Yok	75 (54.0)
Vasküler invazyon	
Var	63 (45.3)
Yok	76 (54.7)
Perinöral invazyon	
Var	35 (25.2)
Yok	104 (74.8)
Moleküler alt tip	
Lüminal A	13 (9.4)
Lüminal B-Her2 negatif	47 (33.8)
Lüminal B-Her2 pozitif	22 (15.8)
Her-2 eksprese eden	25 (18.0)
Triple negatif	32 (23.0)

* ER:östrojen reseptör, PR:progesteron reseptör, NA: uygun değil.

Neoadjuvan kemoterapi almış meme kanserli hastalarda moleküler alt tiplere göre klinikopatolojik özellikler değerlendirildiğinde Ki-67 düzeyi ($p<0.001$), patolojik tam yanıt varlığı ($p<0.001$), perinöral invazyon olup olmaması ($p=0.008$), tümör grade'i ($p=0.002$), primer tümör ve aksilla açısından PET yanıtı ($p<0.001$) arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 10). Diğer bir ifadeyle; Ki-67 proliferasyon düzeyinin luminal A tümörlerin büyük kısmında (%69.2) %15'in altında olduğu görülürken, luminal B HER2(-) (%80.8), luminal B HER2(+) (%81.8), HER2 eksprese eden (%68.0) ve triple negatif (%81.2) alt tiplerin çoğunda %15'in üstünde olduğu bulundu. Perinöral invazyonun bulunma oranı, özellikle triple negatif ve luminal B HER2(-) alt tiplerde diğer alt tiplere göre anlamlı olarak daha fazla idi. Yine tümör grade'i açısından değerlendirildiğinde luminal A, luminal B HER2(-) ve luminal B HER2(+), alt tiplerin çoğu Grade II olarak saptanırken, HER2 eksprese eden ve triple negatif alt tiplerin çoğu Grade III olarak tanı almıştı.

Primer tümör ve aksilla açısından neoadjuvan tedaviye PET yanıtı değerlendirildiğinde luminal A alt tip tümörlerin %15.4'ünde tam metabolik yanıt, %7.7'sinde tam metabolik+anatomik yanıt olduğu saptandı. Luminal B HER2(-) alt tiplerin %34'ünde tam metabolik yanıt, %21.3'ünde tam metabolik+anatomik yanıt mevcuttu. Luminal B HER2(+) alt tip vakaların %63.6'sında tam metabolik yanıt, %27.3'ünde tam metabolik+anatomik yanıt saptandı. Diğer yandan HER2 eksprese eden alt tiplerin %28'inde tam metabolik yanıt mevcutken, %32'sinde tam metabolik+anatomik yanıt saptandı. Triple negatif vakalarda ise tam metabolik yanıt %21.9 olarak saptanırken, tam metabolik+anatomik yanıt %59.4 oranında bulundu. Sonuç olarak, neoadjuvan kemoterapi yanıtı için yapılan PET'te tam metabolik ya da tam metabolik+anatomik yanıt oranları triple negatif, HER2 eksprese eden ve luminal B-HER2(+) alt tiplerde diğer iki alt gruba göre anlamlı olarak daha fazla görülmekteydi (Tablo 9).

Neoadjuvan kemoterapiye cerrahi sonrası histopatolojik değerlendirmede patolojik tam yanıt elde edilme oranları luminal A alt tipte %38.5, luminal B HER(-) alt tipte %27.7, luminal B HER(+) alt tipte %68.1, HER2 eksprese eden alt tipte %56 oranında, triple negatif alt tipte ise %68.7 olarak saptandı. Diğer bir ifadeyle, HER2(+) alt tipler ve triple negatif alt tipte neoadjuvan kemoterapiye patolojik tam

yanıt oranları luminal A ve HER(-) alt gruplara göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0.013$, Şekil 3).

Öte yandan moleküler alt tipler arasında yaş, klinik evre, menapoz durumu, tümör lokalizasyonu, cerrahi tipi, lenfatik invazyon ve vasküler invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

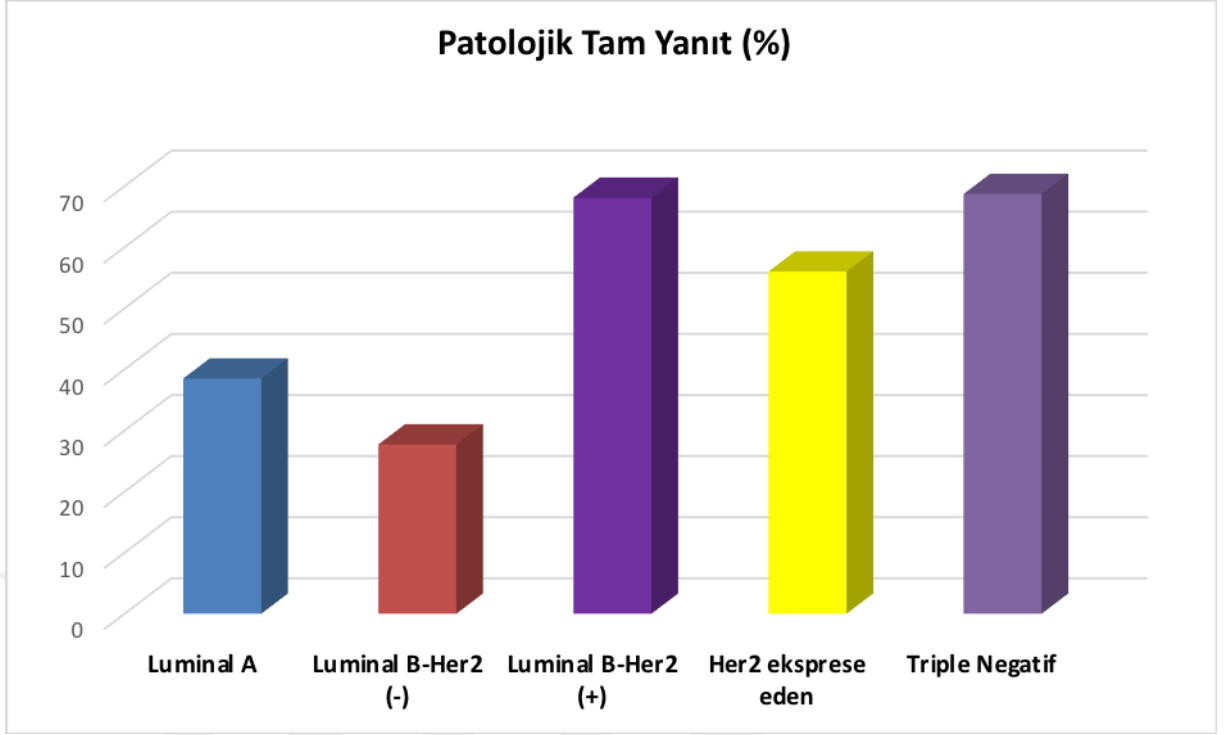
Moleküler alt tiplere göre klinikopatolojik özellikler ve patolojik yanıt arasındaki ilişki Tablo 9’da detaylı olarak verilmiştir.



Tablo 9: Moleküler alt tiplere göre klinikopatolojik özellikler ve patolojik yanıt arasındaki ilişki

Özellik	Lüminal A n (%)	Lüminal B- Her2 (-) n (%)	Lüminal B- Her2 (+) n(%)	Her-2 eksprese eden n (%)	Triple negatif n (%)	p
Yaş, yıl						
Aralık	29-75	29-70	25-74	32-64	28-72	0.75
Ortanca	45	44.5	47	46.5	44.5	
Klinik evre						
Evre II	2 (15.4)	7 (14.9)	1 (4.6)	5 (20.0)	6 (18.8.)	0.72
Evre III	11 (84.6)	40 (85.1)	21 (95.4)	20 (80.0)	26 (81.2)	
Menapoz durumu						
Premenapoze	10 (76.9)	34 (72.3)	14 (63.6)	14 (56.0)	21 (65.6)	0.61
Postmenapoze	3 (23.1)	13 (27.7)	8 (36.4)	11 (44.0)	11 (34.4)	
Tümör Lokalizasyonu						
Sağ	6 (46.2)	27 (57.4)	13 (59.1)	9 (36.0)	12 (37.5)	0.19
Sol	7 (53.8)	20 (42.6)	9 (40.9)	16 (64.0)	20 (62.5)	
Cerrahi Tipi						
MRM	6 (46.2)	31 (66.0)	14 (63.6)	16 (64.0)	14 (43.8)	0.25
MKC	7 (53.8)	16 (34.0)	8 (36.4)	9 (36.0)	18 (56.3)	
Ki-67						
<%15	9 (69.2)	1 (2.2)	1 (4.6)	2 (8.0)	0	<0.001
≥%15	1 (7.8)	38 (80.8)	18 (81.8)	17 (68.0)	26 (81.2)	
NA	3 (23.0)	8 (17.0)	3 (13.6)	6 (24.0)	6 (18.8)	
Lenfatik invazyon						
Var	5 (38.5)	18 (38.3)	8 (36.4)	13 (52.0)	20 (37.5)	0.12
Yok	8 (61.5)	29 (61.7)	14 (63.6)	12 (48.0)	12 (37.5)	
Vasküler invazyon						
Var	6 (46.2)	24 (51.0)	7 (31.9)	11 (44.0)	15 (46.9)	0.08
Yok	7 (53.8)	23 (49.0)	15 (68.1)	14 (56.0)	17 (53.1)	
Perinöral invazyon						
Var	3 (23.1)	15 (32.0)	3 (13.7)	2 (8.0)	12 (37.5)	0.008
Yok	10 (76.9)	32 (68.0)	19 (86.3)	23 (92.0)	20 (62.5)	
Grade						
I	5 (38.5)	5 (10.8)	6 (27.2)	2 (8.0)	3 (9.3)	0.002
II	7 (61.5)	24 (51.0)	13 (59.0)	8 (25.0)	9 (28.1)	
III	0	12 (25.5)	2 (9.2)	12 (48.0)	19 (59.3)	
NA	1	6 (12.7)	1 (4.6)	3 (12.0)	1 (3.3)	
PET yanıt (primer+aksilla)						
Yanıt yok	6 (46.1)	7 (14.9)	0	2 (8.0)	0	<0.001
Kısmi yanıt	4 (30.8)	14 (29.8)	2 (9.1)	8 (32.0)	6 (18.8)	
Tam metabolik yanıt	2 (15.4)	16 (34.0)	14 (63.6)	7 (28.0)	7 (21.9)	
Tam metabolik+anatomik yanıt	1 (7.7)	10 (21.3)	6 (27.3)	8 (32.0)	19 (59.4)	
Patolojik Tam Yanıt						
Var	5 (38.5)	13 (27.7)	15 (68.1)	14 (56.0)	22 (68.7)	0.013
Yok	8 (61.5)	34 (72.3)	7 (31.9)	11 (44.0)	10 (31.3)	

* NA: uygun değil, MRM: modifiye radikal mastektomi, MKC: meme koruyucu cerrahi.



Şekil 3: Moleküler alt tiplere göre patolojik tam yanıt oranları (p=0.013)

Ortanca 31.1 aylık (aralık; 8.5-91 ay) takip süresinde, tüm hastalar için 3-yıllık HSK oranı %79.7 iken 3-yıllık GSK oranı %96.1 olarak bulundu (sırasıyla şekil 4 ve 5).

Neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrasında opere edilmiş tüm moleküler alt tiplerde önemli prognostik faktörleri belirlemek amaçlı HSK ve GSK için önce tek değişkenli analiz ve sonrasında bulunan prognostik faktörlerin daha ileri analizi için çok değişkenli analizler yapıldı.

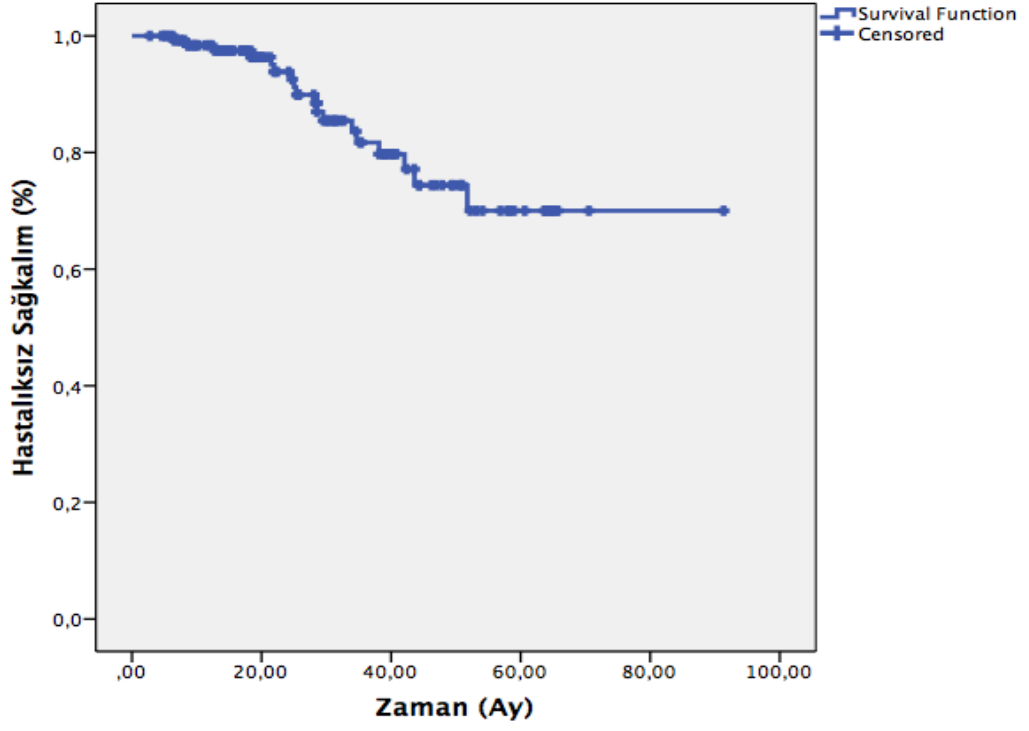
HSK için yapılan tek değişkenli analizde tümör lokalizasyonu (p=0.029), tümör grade'i (p=0.042), primer tümör ve aksilla açısından PET yanıtı (p<0.001) ve patolojik tam yanıt varlığı (p=0.004) anlamlı prognostik faktörler olarak belirlendi. Tümörü sağ memede bulunan hastalarda 3 yıllık HSK oranı %89.3 iken, sol memede bulunan hastalarda %70.6 olarak saptandı. Aradaki fark istatistik olarak anlamlı idi (p=0.029). 3 yıllık HSK oranları grade I hastalarda, grade II ve III hastalara göre anlamlı olarak daha uzundu (sırasıyla %100'e karşın %88.1'e karşın %66.4, p=0.042). Primer tümör ve aksilla açısından PET yanıtı değerlendirildiğinde ise, 3

yıllık HSK oranı, kısmi yanıt olanlarda tam metabolik ve tam metabolik+anatomik yanıt alınanlara kıyasla anlamlı olarak daha kısaydı (sırasıyla, %66.7'ye karşın %84.5'e karşın %92.3, $p<0.001$). Patolojik tam yanıt açısından değerlendirildiğinde ise patolojik tam yanıt elde edilen hastalarda 3 yıllık HSK oranı %91.9 iken tam yanıt elde edilemeyen hastalarda ise %70.7 olarak bulundu. Aradaki farklılık istatistiki olarak anlamlı idi ($p=0.004$) (şekil 6). Ancak yaş, klinik evre, menapoz durumu, cerrahi tipi, Ki-67 düzeyi, lenfatik, vasküler, perinöral invazyon varlığı ve moleküler alt tip, HSK için yapılan tek değişkenli analizde anlamlı prognostik faktör olarak saptanmadı ($p>0.05$). Diğer yandan HSK için yapılan çok değişkenli analizde tümör lokalizasyonu ($p=0.028$, HR:9.84; %95 CI:1.27-21.3) ve patolojik tam yanıt varlığı ($p=0.03$, HR:0.54; %95 CI: 0.10-4.25) bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı. HSK için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları tablo 10'da özetlenmiştir.

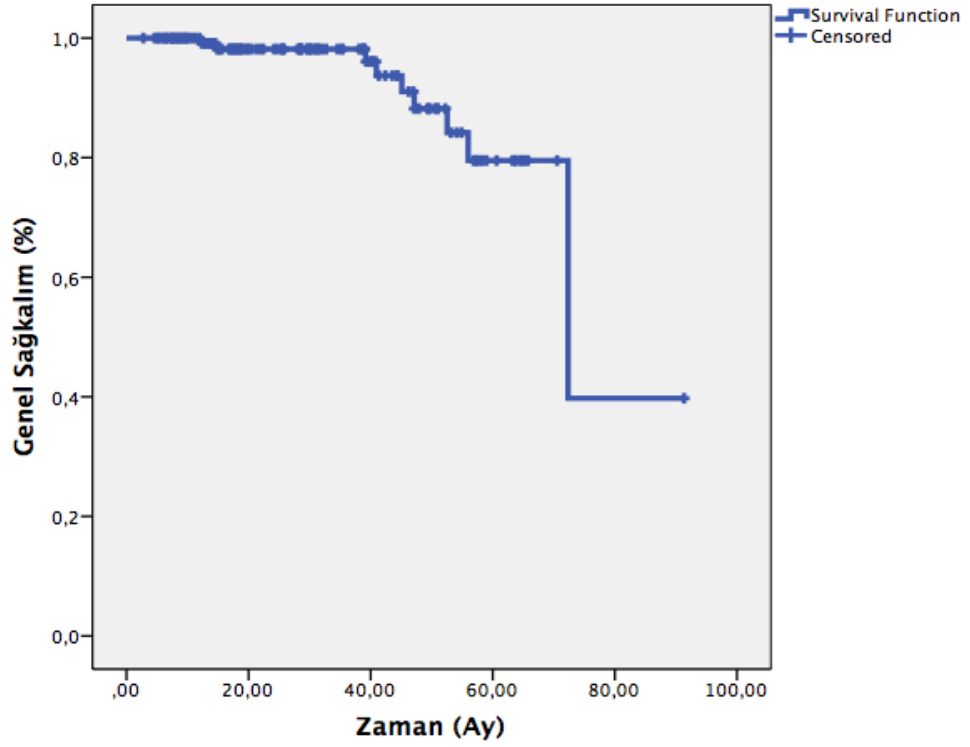
Tablo 10: HSK için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	3-yıllık HSK oranı (%)	Tek değişkenli p değeri	HR (%95 CI)	Çok değişkenli p değeri
Yaş		0.72		
<50	79.7			
≥50	83.6			
Klinik evre		0.29		
Evre II	87.4			
Evre III	69.3			
Menapoz durumu		0.80		
Premenapoze	82.0			
Postmenapoze	81.0			
Tümör Lokalizasyonu		0.029	9.84 (1.27-21.3)	0.028
Sağ	89.3			
Sol	70.6			
Cerrahi Tipi		0.31		
MRM	85.1			
MKC	89.1			
Ki-67		0.45	0.92 (0.10-7.34)	0.95
<%15	83.3			
≥%15	77.4			
Lenfatik invazyon		0.06		
Var	76.5			
Yok	94.3			
Vasküler invazyon		0.18		
Var	78.9			
Yok	90.7			
Perinöral invazyon		0.30		
Var	81.8			
Yok	85.9			
Grade		0.042	5.51 (0.88-12.5)	0.06
I	100			
II	88.1			
III	66.4			
NA	NA			
PET yanıt (primer+aksilla)		<0.001	0.50 (0.12-2.08)	0.34
Yanıt yok	NA			
Kısmi yanıt	66.7			
Tam metabolik yanıt	84.5			
Tam metabolik+anatomik yanıt	92.3			
Patolojik Tam Yanıt		0.004	0.54 (0.10-4.25)	0.03
Var.	91.9			
Yok	70.7			
Moleküler alt tip		0.12	0.79 (0.36-1.72)	0.56
Lüminal A	100			
Lüminal B-Her2 negatif	87.4			
Lüminal B-Her2 pozitif	76.9			
Her-2 ekspres eden	63.5			
Triple negatif	73.6			

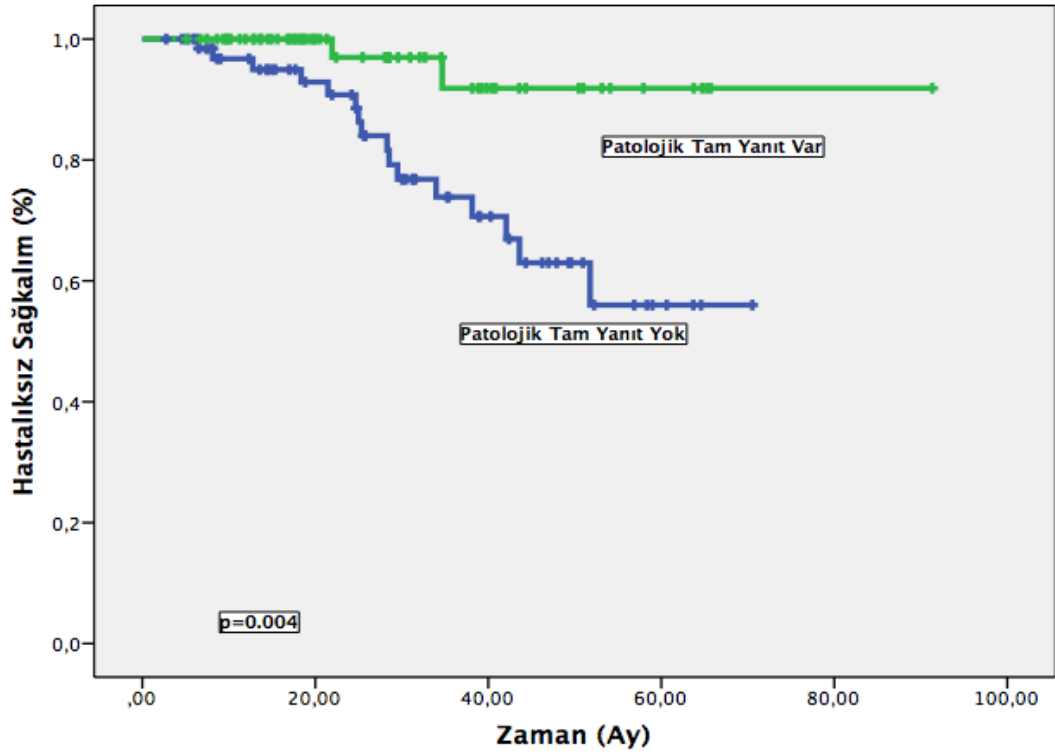
*HSK, hastalısız sağkalım; CI, güvenlik aralığı; HR: nüksü belirlemede relatif risk.



Şekil 4: Hastaliksız sağkalım



Şekil 5: Genel sağkalım



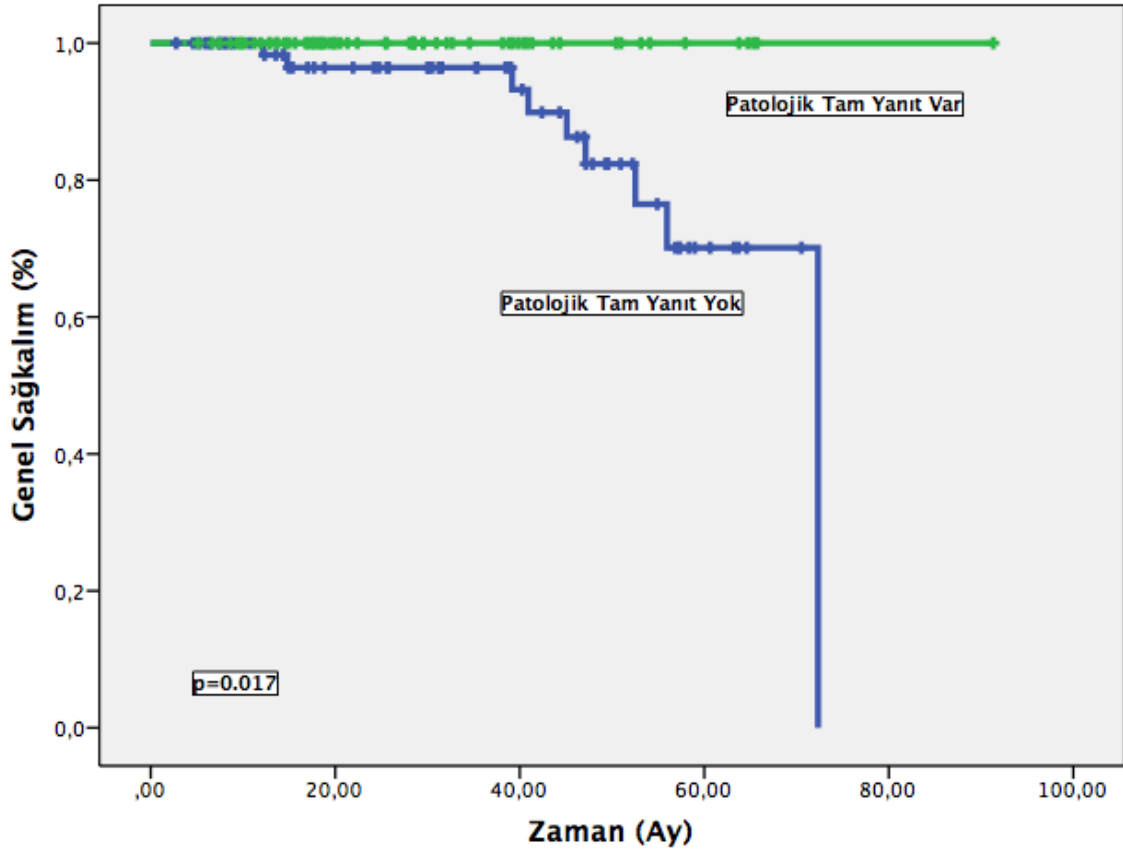
Şekil 6: Patolojik tam yanıtla göre hastaliksız sağkalım

GSK için tek değişkenli analiz yapıldığında primer tümör ve aksillaya PET yanıtı ($p=0.014$), patolojik tam yanıt olup olmaması ($p=0.017$) ve nüks olup olmaması ($p<0.001$) anlamlı prognostik faktörler olarak saptandı (Tablo 11). Diğer bir anlatımla, değerlendirildiğinde patolojik tam yanıt olanlarda 3 yıllık GSK oranı %100 bulunurken, patolojik tam yanıt olmayanlarda 3 yıllık GSK oranı %93.2 olarak saptandı (Şekil 7). Öte yandan tek değişkenli analizde yaş, klinik evre, menapoz durumu, cerrahi tipi, Ki-67 düzeyi, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon bulunup bulunmaması, tümör grade'i, moleküler alt tip ile GSK arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Çok değişkenli analiz yapıldığında ise, yalnızca neoadjuvan kemoterapiye patolojik tam yanıtın bulunup bulunmaması GSK için bağımsız prognostik gösterge olarak bulundu ($p=0.011$, HR:0.34; %95 CI:0.09-2.13). GSK ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişkiyi gösteren tek ve çok değişkenli analiz sonuçlarının tamamı tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11: GSK için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	3-yıllık GSK oranı (%)	Tek değişkenli p değeri	HR (%95 CI)	Çok değişkenli p değeri
Yaş		0.86		
<50	96.5			
≥50	100			
Klinik evre		0.79		
Evre II	100			
Evre III	95.0			
Menapoz durumu		0.65		
Premenapoze	97.3			
Postmenapoze	100			
Tümör Lokalizasyonu		0.44		
Sağ	98.1			
Sol	98.2			
Cerrahi Tipi		0.22		
MRM	97.1			
MKC	100			
Ki-67		0.52	0.15 (0.10-3.73)	0.25
<%15	100			
≥%15	97.3			
Lenfatik invazyon		0.28		
Var	97.6			
Yok	97.7			
Vasküler invazyon		0.77		
Var	97.6			
Yok	97.6			
Perinöral invazyon		0.76		
Var	88.9			
Yok	97.1			
Grade		0.03	4.51 (0.30-27.5)	0.27
I	NA			
II	94.1			
III	92.1			
NA	NA			
PET yanıt (primer+aksilla)		0.014	2.46 (0.34-17.5)	0.36
Yanıt yok	NA			
Kısmi yanıt	92.0			
Tam metabolik yanıt	100			
Tam metabolik+anatomik yanıt	100			
Patolojik Tam Yanıt		0.017	0.34 (0.09-2.13)	0.011
Var	100			
Yok	93.2			
Moleküler alt tip		0.65	0.79 (0.36-1.72)	0.56
Lüminal A	NA			
Lüminal B-Her2 negatif	97.4			
Lüminal B-Her2 pozitif	76.9			
Her-2 eksprese eden	100			
Triple negatif	100			
Nüks		<0.001	1.13 (0.11-1.64)	0.92
Var	82.1			
Yok	100			

*GSK, genel sağkalım; CI, güvenlik aralığı; HR: ölümü belirlemede relatif risk, NA: uygun değil.



Şekil 7: Patolojik tam yanıt ile genel sağkalım arasındaki ilişki

Patolojik tam yanıtı predikte eden bağımsız faktörlerin saptanması için lojistik regresyon analizi yapıldığında; neoadjuvan kemoterapiye PET yanıtı değerlendirmesinde tam metabolik yanıt veya tam metabolik+anatomik yanıt bulunması patolojik yanıtı predikte eden bağımsız faktör olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$, OR:4.55; %95 CI:2.34-8.82). Yine tümörün HER2 eksprese eden alt tipte olması ($p = 0.03$, OR:1.24; %95 CI:0.10-2.57) veya triple negatif alt tipte olması ($p = 0.011$, OR:3.25; %95 CI:0.08-4.98) patolojik tam yanıtı predikte eden istatistiki olarak anlamlı diğer faktörler olarak saptandı. Ancak tümör lokalizasyonu, tümör grade'i, PET yanıtının olmaması ya da kısmi olması, tümörün alt tipinin luminal A, luminal B-HER2 negatif veya luminal B-HER2 pozitif olması patolojik tam yanıtı predikte eden faktör olarak anlamlı saptanmadı ($p > 0.05$). Patolojik tam yanıtı predikte eden faktörlerin lojistik regresyon analizi tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12: Patolojik tam yanıtı predikte eden faktörlerin analizi

Faktör	p	OR	%95 CI
Tümör Lokalizasyonu			
Sağ	0.79	1.10	0.31-3.89
Sol	0.15	1.05	0.28-2.99
Grade			
I	0.77	0.29	0.18-2.34
II	0.88	1.14	0.89-3.11
III	0.99	0.89	0.55-2.56
PET yanıtı			
Yanıt yok/kısmi yanıt	0.24	0.99	0.25-1.19
Tam metabolik/tam metabolik+anatomik yanıt	<0.001	4.55	2.34-8.82
Moleküler alt tip			
Lüminal A	0.98	1.02	0.11-3.17
Lüminal B-Her2 negatif	0.57	0.86	0.07-4.03
Lüminal B-Her2 pozitif	0.12	0.16	0.87-2.89
Her-2 eksprese eden	0.03	1.24	0.10-2.57
Triple negatif	0.011	3.25	0.08-4.98

* CI: güvenlik aralığı; OR (odss oranı): patolojik yanıtı göstermede relatif risk

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde kadınlarda en sık görülen 2. malignite meme kanseridir. Her yıl yaklaşık 2.000.000 yeni meme kanseri vakası tanı almaktadır. Meme kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %25'ini oluşturmaktadır (122). Bu sebeple meme kanserinin erken tanı ve tedavisi son derece önemlidir.

Meme kanseri ER, PR, HER2 pozitifliğine ve Ki-67 değerlerine göre moleküler alt tiplere ayrılmaktadır. Bu alt tipler luminal A, luminal B HER2(-), luminal B HER2(+), HER2'den zengin ve triple negatif olarak adlandırılır (123).

Erken evre hastalarda standart tedavi yaklaşımı cerrahi ve sonrası moleküler alt tipine göre uygun hastalarda adjuvan tedavidir. Neoadjuvan tedavi, cerrahi öncesi uygulanan sistemik tedavi şeklindedir. Neoadjuvan tedavi ilk önceleri inflamatuvar veya operasyon imkanı olmayan lokal ileri meme kanserlerinde kullanılırken, günümüzde artık cerrahi genişliğini ve böylece meme koruyucu yaklaşıma izin vermek, cerrahinin komplikasyonlarını azaltmak, kozmetik açıdan daha iyi sonuç almak ve tedavi yanıtının erken belirlenebilmesi amacıyla erken evredeki opere edilebilir vakalarda da uygulanmaktadır (123).

Ki-67 proliferasyon değeri meme kanseri tanı sürecinde tedavide yardımcı bir gösterge olarak kullanılan bir prognostik belirteçtir. Ki-67 düzeyi, ER, PR ve HER2 durumuyla beraber değerlendirilerek tümörün luminal A ve B moleküler alt sınıflara ayrılmasında kullanılmaktadır.

Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, neoadjuvan tedavi almış 240 hasta değerlendirilmiş olup bu hastalar moleküler alt tiplerine göre sınıflandırılmıştır. Bu hastalardan %25.4'ü luminal A, %52.9'u luminal B, %12.6'sı HER2 pozitif ve %8.8'i triple negatif olarak saptanmıştır. Cut-off değeri %14 olarak belirlendiğinde ($p < 0.001$) moleküler alt tiplerdeki Ki-67 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Luminal A vakaların %100'ünde $Ki-67 \leq \%14$ saptanırken, $Ki-67 > \%14$

olan vaka saptanmamıştır. Diğer taraftan, luminal B vakaların %100'ünde de Ki-67>%14 saptanmıştır. HER2'den zengin vakaların %32.2'sinde Ki-67≤%14 saptanırken, %67.8'inde Ki-67>%14 bulunmuştur. Triple negatif vakaların %28.6'sında Ki-67≤14 saptanırken, %75,4'ünde Ki-67>14 saptanmıştır (123).

Goto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, 237 neoadjuvan tedavi alan hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, nüksüz sağkalım açısından yapılan çok değişkenli analiz sonucu Ki-67 ve patolojik tam yanıt bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır (124).

Jain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, patolojik tam yanıtı predikte edebilecek faktörlerin çok değişkenli analizi yapıldığında Ki-67 düzeyi (>%35) ve HER2 pozitifliği patolojik tam yanıt açısından bağımsız prediktif faktör olarak saptanmıştır (125).

Neoadjuvan tedavi alan ve 148 hasta içeren diğer bir çalışmada ise çok değişkenli analizde Ki-67 ve patolojik tam yanıt arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (126).

Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon düzeyinin luminal A tümörlerin büyük kısmında (%69.2) %15'in altında olduğu görülürken, tüm luminal B, HER2 eksprese eden (%68.0) ve triple negatif (%81.2) alt tiplerin çoğunda %15'in üstünde olduğu saptandı. Diğer bir ifadeyle moleküler alt tipler arasında Ki-67 düzeyine göre anlamlı farklılık görülmekteydi ($p<0.001$). Böylece çalışmamız literatür ile uyumlu idi (123,127).

Meme kanserli hastalarda histolojik grade tümörün patolojik özelliklerini değerlendirmede oldukça önemlidir. Tümörün histolojik grade'i; nükleer özellikler, tübüler diferensiasyon, mitotik aktivite değerlendirilerek belirlenmektedir (61).

Galvez ve arkadaşlarının neoadjuvan kemoterapi almış 435 hasta üstünde yaptığı çalışmada moleküler alt tiplere göre klinikopatolojik özellikler değerlendirildiğinde, luminal A vakaların büyük kısmı (%97) düşük grade'li yani grade I-II olarak saptanırken, luminal B, HER2'den zengin ve triple negatif

tümörlerin ise büyük çoğunlukta (sırasıyla %61, %69, %72) yüksek grade'li yani grade III olarak saptanmıştır (128).

Çalışmamızda da, vakalar tümör grade'i açısından değerlendirildiğinde luminal A, luminal B HER2(-) ve luminal B HER2(+), alt tiplerin çoğu grade II olarak saptanırken, HER2 eksprese eden ve triple negatif alt tiplerin çoğu grade III olarak tanı almıştı (p=0.002) Dolayısıyla moleküler alt tiplerle grade ilişkisine baktığımızda bulgularımız literatür ile uyumluydu (128,129).

Benzer şekilde, 1990-2000 yılları arasında tanı almış 161708 hasta üstünde yapılan SEER analizinde de histolojik grade artışıyla birlikte GSK oranının düştüğü ve histolojik grade'in bu açıdan önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (61).

Çalışmamızda yalnızca HSK için yapılan tek değişkenli analizde tümör grade'i (p=0.042) anlamlı prognostik faktör olarak saptandı. Ancak gerek HSK gerekse GSK için yapılan çok değişkenli analizlerde anlamlı bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilemedi (p>0.05). Bunun nedeni hasta sayımızın azlığı ve kısa takip süresi olabilir.

Spring ve arkadaşları 170 neoadjuvan tedavi almış meme kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında tümör grade'inin patolojik yanıtı saptamada bağımsız bir prediktif faktör olduğunu göstermişlerdir. Diğer bir ifadeyle yüksek grade'li tümörlerde daha iyi bir neoadjuvan tedavi yanıtı olduğu ve daha yüksek oranda patolojik yanıt alındığını bildirmişlerdir (130).

Bizim çalışmamızda ise patolojik tam yanıtı predikte eden bağımsız faktörlerin saptanması için yapılan analizde tümör grade'inin neoadjuvan tedaviye patolojik yanıtı predikte ettiği gösterilemedi (p>0.05). Bu açıdan bulgularımız, literatürde grade'i patolojik tam yanıtı predikte edebilecek bir faktör olarak gösteren çalışmalarla uyumlu değildi. Bu farklılığın muhtemel nedeni olarak yukarıda da bahsedildiği gibi, çalışmamızın az hasta içermesi, kısa takip süresi ve hasta heterojenitesi söylenebilir.

Primer tümör ve aksilla açısından neoadjuvan tedaviye PET yanıtını da çalışmamızda değerlendirdik. Buna göre, luminal A alt tip tümörlerin %15.4'ünde tam metabolik yanıt, %7.7'sinde tam metabolik+anatomik yanıt, luminal B HER2(-) alt tiplerin %34'ünde tam metabolik yanıt, %21.3'ünde tam metabolik+anatomik yanıt, luminal B HER2(+) alt tip vakaların %63.6'sında tam metabolik yanıt, %27.3'ünde tam metabolik+anatomik yanıt, HER2 eksprese eden alt tiplerin %28'inde tam metabolik yanıt, %32'sinde tam metabolik+anatomik ve triple negatif vakalarda ise %21.9 oranında tam metabolik yanıt, %59.4'ünde de tam metabolik+anatomik yanıt saptandı. Diğer bir ifadeyle, neoadjuvan kemoterapiye tam metabolik ya da tam metabolik+anatomik PET yanıt oranları triple negatif, HER2 eksprese eden ve luminal B-HER2(+) alt tiplerde diğer iki moleküler alt gruba göre anlamlı olarak daha fazla olarak görülmekteydi. Çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumluydu (131,132).

Buna ek olarak, prognostik açıdan bakıldığında da HSK ve GSK için yapılan tek değişkenli analizde de primer tümör ve aksilla açısından neoadjuvan kemoterapiye PET yanıtı anlamlı prognostik faktördü (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.017$). Yani, neoadjuvan kemoterapi sonrası operasyon yapılmadan yapılan PET görüntülemesinde tam metabolik ve/veya anatomik yanıt elde edilen hastalarda patolojik tam yanıtta bağımsız olarak HSK ve GSK daha iyiydi.

Neoadjuvan tedavi alan meme kanserli hastalarda rezidü hastalık açısından değerlendirme yapmak amacıyla operasyon sonrası patolojik olarak meme dokusu ve lenf nodu incelemesi yapılır. Bunun nedeni, meme ve aksillada patolojik tam yanıt (ypT0/is ypN0) elde edilmesinin sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğunun gösterilmiş olmasıdır (133).

Fayanju ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 2010-2014 yılları arasında neoadjuvan tedavi almış 20265 meme kanserli hastada patolojik tam yanıt sonuçları değerlendirilmiştir. Patolojik tam yanıt oranı %19.2 olarak bulunmuştu. Moleküler alt tiplere göre patolojik tam yanıt oranlarına bakıldığında ise, HR(+)/HER2(-) vakaların %8.1'inde, HR(+)/HER2(+) vakaların %22.5'inde, HR(-)/HER2(+) vakaların %39.6'sında, triple negatif vakaların %26.5'inde patolojik tam yanıt elde edildiği saptanmıştı (134).

Spring ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1998 – 2004 yılları arasında Massachusetts General Hospital’da neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanmış 40 yaş altı 170 kadın hasta değerlendirilmiştir. Yazarlar hastaların %31.2’sinde patolojik tam yanıt bildirmişti. 5 yıllık HSK patolojik tam yanıt elde edilen olgularda, edilmeyenlere göre anlamlı olarak daha uzundu (sırasıyla %91 ve %60, $p<0.001$). Benzer şekilde 5 yıllık GSK oranları da patolojik tam yanıt elde edilen hastalarda %95 iken patolojik tam yanıt sağlanamayan hastalarda ise %75 olarak bulunmuştu ($p<0.001$). Bu çalışmadaki en önemli nokta moleküler alt tipten bağımsız olarak patolojik tam yanıtın HSK ve GSK’ya doğrudan olumlu yönde etki ettiğinin ortaya konması idi. Aynı çalışmada HER2(+) hastalarda patolojik tam yanıt oranı %47.3, triple negatif hastalarda %39.6, HR(+)/HER2(-) hastalarda %11.2 oranında saptanmıştı. Bu nedenle HER2(+) vakalar ve triple negatif vakalarda HR(+)/HER2(-) alt gruba göre neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt elde edilme oranı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.001$). Bununla birlikte patolojik tam yanıt ve klinikopatolojik faktörler arasında yapılan çok değişkenli analizde de tümörün HER2(+) ya da HR(+)/HER2(-) olması ($p=0.003$, OR:4.98, %95 CI:1.80-13.73), tümörün grade III veya grade I/II olması ($p=0.002$, OR:5.90, %95 CI:1.85-18.88) patolojik tam yanıt açısından anlamlı prediktif ve prognostik faktörler olarak gösterilmişti (130).

Gunter von Minckwitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise neoadjuvan tedavi almış 6377 hasta analiz edilmiş olup patolojik tam yanıtın luminal B HER2(-) ($p=0.005$), HER2(+) ($p<0.001$) ve triple negatif ($p<0.001$) vakalardaki HSK’yı olumlu yönde etkilediği anlamlı olarak saptanmıştır. Fakat patolojik tam yanıtın, luminal B HER2(+) ($p=0.45$) ve luminal A ($p=0.39$) alt tiplerde HSK üzerine anlamlı etkisi saptanamamıştır (14).

Victor E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da neoadjuvan tedavi sonrası opere edilmiş 72 triple negatif meme kanserli hasta değerlendirilmiş ve patolojik tam yanıtı vakalar ile rezidü hastalığı olan vakalar arasında 2 yıllık HSK oranları sırasıyla %82.7 (%95 CI:68.6-99.7) ve %44 (%95 CI:30.5-63.4) olarak saptanmıştır (135).

Diğer bir 435 hasta içeren çalışmada da patolojik tam yanıtın HSK ve GSK ile anlamlı ilişkisi gösterilmişti (sırasıyla $p=0.02$ ve $p=0.02$) (128).

Kim ve arkadaşlarının çalışmasında ise neoadjuvan tedavi almış 329 hastanın yalnızca 66'sında (%20.1) patolojik tam yanıt tespit edilmiştir. Aynı çalışmada HER2(+) (%43.6) ve triple negatif vakalar da (%29.4) en yüksek patolojik tam yanıt oranı saptanırken, luminal A vakalarda (%4.6) en az patolojik tam yanıt oranına bulundu. Yine aynı çalışmada hormon reseptör negatifliği ($p<0.001$), HER2 pozitifliği ($p=0.008$), EGFR pozitifliği ($p=0.004$), Ki-67 reseptör pozitifliği ($p<0.001$), ve yüksek histolojik grade ($p<0.001$) daha iyi patolojik tam yanıtla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştu (136).

Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapiye cerrahi sonrası patolojik tam yanıt elde edilme oranları luminal A alt tipte %38.5, luminal B HER(-) alt tipte %27.7, luminal B HER(+) alt tipte %68.1, HER2 eksprese eden alt tipte %56 oranında, triple negatif alt tipte ise %68.7 olarak saptandı. Diğer bir ifadeyle, HER2(+) alt tipler ve triple negatif alt tipte neoadjuvan kemoterapiye patolojik tam yanıt oranları luminal A ve HER(-) alt gruplara göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0.013$). Bulgularımız böylece literatür ile uyumluydu (134,136). Ancak, moleküler alt tip farklılığının GSK ve HSK üzerine neoadjuvan tedavi alan hastalarda prognostik faktör olmadığı saptanmıştı ($p>0.05$). Tüm bu bulgular göz önüne alındığında bulgularımız literatür ile uyumludur (123,124).

Ayrıca yaptığımız değerlendirmede patolojik tam yanıt elde edilen hastalarda 3 yıllık HSK oranı %91.9 iken tam yanıt elde edilemeyen hastalarda ise %70.7 olarak bulundu. Diğer bir ifadeyle, patolojik yanıt elde edilen hastalarda HSK anlamlı olarak daha iyiydi ve HSK için yapılan çok değişkenli analizde de patolojik tam yanıt varlığı ($p=0.03$, HR:0.54; %95 CI: 0.10-4.25) bağımsız prognostik faktör olarak saptandı. Benzer şekilde, patolojik tam yanıt elde edilemeyen hastalarda 3 yıllık GSK oranı %93.2 bulunurken, patolojik tam yanıt elde edilenlerde ise %100 olarak saptandı. Buna ek olarak, çok değişkenli analizde patolojik tam yanıt elde edilmesi GSK için bağımsız prognostik gösterge olarak bulundu ($p=0.011$, HR:0.34; %95 CI:0.09-2.13). Dolayısıyla neoadjuvan tedavi almış meme kanserli hastalarda

patolojik tam yanıt elde edilmesi hem HSK, hem de GSK açısından literatürle uyumlu olarak bağımsız prognostik faktör olarak gösterildi (130,135).

Patolojik tam yanıt elde edilip edilmemesinin sağkalımlar üzerine prognostik etkisininin gösterilmesi yanında, hangi faktörler patolojik yanıtı predikte edebilir göstermek açısından çalışmamızda lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analizde tümörün lokalizasyonu (sağ ya da sol meme), tümör grade'i anlamlı prediktif faktör olarak saptanmazken, neoadjuvan tedaviye PET yanıtı ile moleküler alt tiplerdeki farklılık patolojik tam yanıtı predikte edebilecek anlamlı faktörlerdi.

Tümör yerleşimi açısından bulgularımız literatür ile uyumlu iken (137), tümör grade'i açısından uyumlu değildi. Literatür incelendiğinde tümör grade'i ve patolojik tam yanıt ilişkisini inceleyen çalışmaların bir kısmında tümör grade'i patolojik tam yanıtı predikte edebilecek anlamlı faktör olarak gösterilmiştir (130,136). Bu farklılık muhtemelen hasta heterojenitesi, çalışma gücünün az olması ve göreceli kısa takip süresine bağlı olabilir.

Neoadjuvan kemoterapiye PET yanıtı değerlendirmesinde tam metabolik yanıt veya tam metabolik+anatomik yanıt bulunması patolojik yanıtı predikte eden bağımsız faktör olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$, OR:4.55; %95 CI:2.34-8.82). Diğer bir anlatımla, neoadjuvan kemoterapi sonrası PET yanıtı ne kadar fazla ise, özellikle de hem anatomik hem de metabolik+anatomik yanıt alınan hastalarda patolojik tam yanıt elde edilme oranı yanıt alınamayan ya da kısmi yanıt alınan hastalara göre 4.55 kat daha fazlaydı. Literatürde neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda moleküler alt tiplere göre PET yanıtı ile patolojik tam yanıtın değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır (138). O nedenle, PET yanıtının neoadjuvan tedavi alan meme kanserli hastalarda hem prognostik olması hem de patolojik tam yanıtı predikte eden bir faktör olduğunun gösterilmesi nedeniyle, çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşündürmektedir. Ancak sonuçlarımızın daha fazla hasta içeren ve daha uzun takip süreli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Bunlara ek olarak, tümörün HER2 eksprese eden alt tipte olması ($p=0.03$, OR:1.24; %95 CI:0.10-2.57) veya triple negatif alt tipte olması ($p=0.011$, OR:3.25; %95 CI:0.08-4.98) patolojik tam yanıtı predikte eden istatistiki olarak anlamlı diğer faktörler olarak saptandı. Bu bulgular da literatür ile uyumluydu (139,140).

Literatür incelendiğinde nüks olup olmamasının neoadjuvan tedavi alan meme kanserli hastalarda GSK açısından önemli bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (141).

Çalışmamızda da GSK için neoadjuvan kemoterapi sonrası opere edilen hastalarda patolojik tam yanıtta bağımsız olarak nüks olup olmaması ($p<0.001$) anlamlı prognostik faktör olarak gösterilirken, çok değişkenli analizde ise bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilemedi. Bu açıdan çalışmamızda elde ettiğimiz bazı veriler literatür verilerinden farklıydı (141,142).

6. SONUÇ

Günümüzde lokal ileri meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi standart olarak kullanılan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Neoadjuvan tedavinin kullanımı arttıkça tedaviye yanıt oranı, hastaların prognozu ve tedavi yanıtını predikte edebilecek faktörlerin saptanması daha da fazla önem arz etmektedir.

Çalışmamızda farklı moleküler alt tiplere neoadjuvan tedavinin yanıtının farklı olduğunu gösterilmiştir. Özellikle HER2(+) ve triple negatif alt tiplerde neoadjuvan tedaviye yanıt literatürle uyumlu olarak daha iyiydi.

Bunun yanında, patolojik tam yanıtın GSK ve HSK'yı belirleme açısından anlamlı prognostik faktör olduğu saptandı. Hastanın HER2(+) ve triple negatif alt tipte olması ile PET değerlendirmesinde tam metabolik yanıt veya tam metabolik+anatomik yanıtın bulunması, patolojik tam yanıtı predikte edebilecek bağımsız faktörlerdi.

Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası prognostik faktörlerin daha doğru şekilde belirlenmesi ve daha fazla hasta içeren çalışmalarda doğrulanması, bu hastalarda hedeflenen primer sonlanım noktası olan patolojik tam yanıtı predikte edebilecek faktörlerinde daha doğru olarak ortaya konmasına olanak sağlayacaktır. Bu açıdan bakıldığında, özellikle hastanın triple negatif ve HER2 (+) olması ile neoadjuvan tedavi sonrası yapılan PET yanıt değerlendirmesinde tam anatomik ve/veya metabolik yanıtın elde edilmesinin patolojik yanıtı predikte ettiğinin gösterilmesi nedeniyle, çalışmamızın ileride planlanacak büyük örneklemlili ve uzun takip süreli, randomize, PET ile hastanın tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiği çalışmalara ışık tutacağı ve böylece literatüre katkı sağlayacağı inancındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: Overview of the breast health global initiative G1 Summit 2007. In: *Cancer*. 2008.
2. Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Erratum: "Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients,," *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(16):1605.
3. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: When is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Research and Treatment*. 1998;52(1-3):305-319.
4. Pertschuk LP, Kim DS, Nayer K, Feldman JG, Eisenberg KB, Carter AC, et al. Immunocytochemical estrogen and progesterin receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathologic, demographic, and biochemical correlations and relationship to endocrine response and survival. *Cancer*. 1990 Oct 15;66(8):1663-70.
5. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999 May;17(5):1474-81.
6. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Renshaw CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
7. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DSA, Nobel AB, et al. Concordance among Gene-Expression-Based Predictors for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):560-9.
8. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006 Apr 27;7:96.
9. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug 15;10(16):5367-74.
10. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Treiakov MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;

11. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, Von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Feb 10;26(5):814-9.
12. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27-39
13. Hayes DF. Targeting adjuvant chemotherapy: A good idea that needs to be proven! *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Apr 20;30(12):1264-7
14. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796-804
15. 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 Jan;43(1):52-64.
16. DePhilip RM. *Atlas of Human Anatomy, Fourth Edition*, by Frank H. Netter and edited by Jennifer K. Brueckner, et al. *Clin Anat*. 2008;
17. Gusterson BA, Stein T. Human breast development. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2012;23(5):567-573
18. Walker R. *Rosen's Breast Pathology*. *J Clin Pathol*. 2007.
19. Standring S. *Gray's Anatomy, 39th Edition: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. *Am J Neuroradiol*. 2005.
20. Jatoi I, Kaufmann M. *Management of breast diseases. Management of Breast Diseases*. 2010.
21. McGurk S. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas – 13th edition* Mescher Anthony L *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. *Nurs Stand*. 2013.
22. Ferguson DJP. Intraepithelial lymphocytes and macrophages in the normal breast. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985;407(4):369-78.
23. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics of American 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):7-34
24. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J JA. *Global cancer statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87-108

25. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):794-8
26. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, O'Brien KM, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncol*. 2018 Nov 1;4(11):e181771
27. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):785-94.
28. 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 Dec 15;96(24):1856-65.
29. Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, Buist DSM, Vacek PM, Smith-Bindman R, et al. Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 7;99(5):386-95.
30. Qu X, Zhang X, Qin A, Liu G, Zhai Z, Hao Y, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Feb;138(1):261-71
31. Calle EE, Heath CW, Coates RJ, Liff JM, Franceschi S, Talamini R, et al. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997 Oct 11;350(9084):1047-59.
32. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: Pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol*. 2010 Jun;11(6):530-42.
33. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Friedenreich CM, Calle EE, et al. Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1141-51;
34. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, et al. Cancer Incidence in a Cohort of Infertile Women. *Am J Epidemiol*. 1998 Jun 1;147(11):1038-42.

35. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The nurses' health study. *Am J Epidemiol.* 1994 Apr 15;139(8):819-35.
36. Nichols HB, De González AB, Lacey J V., Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 20;29(12):1564-9.
37. Evans DGR. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet.* 2004 Jun;41(6):474-80
38. Gilpin CA, Carson N, Hunter AGW. A preliminary validation of a family history assessment form to select women at risk for breast or ovarian cancer for referral to a genetics center. *Clin Genet.* 2000 Oct;58(4):299-308
39. Catucci I, Milgrom R, Kushnir A, Laitman Y, Paluch-Shimon S, Volorio S, et al. Germline mutations in BRIP1 and PALB2 in Jewish high cancer risk families. *Fam Cancer.* 2012 Sep;11(3):483-91
40. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz - Jeghers syndrome: A systematic review and recommendations for management. *Gut.* 2010 Jul;59(7):975-86
41. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci.* 2011 Nov 1;108(44):18032-7
42. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: Setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science.* 2014 Mar 28;343(6178):1466-70.
43. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: Surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Annals of Internal Medicine.* 2010 Apr 6; 152(7): 444–W154.
44. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, et al. Smoking and risk of breast cancer in a racially/ethnically diverse population of mainly women who do not drink alcohol the MEC Study. *Am J Epidemiol.* 2015 Dec 1;182(11):917-25
45. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: Review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *Journal of the American Medical Association.* 2001 Nov 7;286(17):2143-51.

46. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJT, Knauer M, Retèl VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011 Dec;130(3):725-34.
47. Cancer TSC on CPG for the C and T of B. The palpable breast lump: information and recommendations to assist decision-making when a breast lump is detected. *Can Med Assoc J*. 1998 Feb 10;158 Suppl 3:S3-8.
48. Walshe JM, Swain SM. Clinical Aspects of Inflammatory Breast Cancer. *Breast Dis*. 2005-2006;22:35-44.
49. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005 Oct 31;93(9):1046-52.
50. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: Terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst - Monogr*. 2010;2010(41):134-8
51. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015 Apr;12(4):227-38
52. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. C. W. Elston Camp; I. O. Ellis. *Histopathology* 1991 Nov;19(5):403-10.
53. Abner AL, Connolly JL, Recht A, Bornstein B, Nixon A, Hetelekidis S, et al. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*. 2000 Mar 1;88(5):1072-7.
54. 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 Jan;107(1):103-11
55. Li CI, Moe RE, Daling JR. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 13;163(18):2149-53.
56. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: Results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(7):1511-20.
57. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Médioni J, Genin P, Rosty C, Sigal-Zafrani B, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer*. 2004 Feb;40(3):336-41

58. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. 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 Jun 20;26(18):3006-14.
59. Newman LA. Epidemiology of Locally Advanced Breast Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. 2009 Oct;19(4):195-203
60. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991; 19; 403-410
61. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3153-8.
62. 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 Jan;24(1):41-7.
63. (EBCTCG) EBCTCG, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84
64. Bartlett JMS, Brookes CL, Robson T, Van De Velde CJH, Billingham LJ, Campbell FM, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: A prospectively powered pathology study in the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 20;29(12):1531-8
65. Ferrero-Poüs M, Trassard M, Le Doussal V, Hacène K, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Comparison of enzyme immunoassay and immunohistochemical measurements of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2001 Sep;9(3):267-75.;
66. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, Rasmussen BB, Rose C. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001 Jul 15;19(14):3376-84.
67. Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Vendely P, et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1993 Oct;28(1):9-20
68. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1989 Aug;7(8):1120-8.

69. Thakkar JP, Mehta DG. A Review of an Unfavorable Subset of Breast Cancer: Estrogen Receptor Positive Progesterone Receptor Negative. *Oncologist*. 2011;16(3):276-85
70. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: A population-based study. *Br J Cancer*. 2014 Feb 4;110(3):565-72
71. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(1):118-145
72. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Nov 20;25(33):5287-312
73. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci*. 2001 Sep 11;98(19):10869-74
74. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci*. 2003 Jul 8;100(14):8418-23
75. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1684-91
76. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68
77. Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, Ellis IO, Caldas C. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol*. 2007;8(8):R157
78. 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 Aug;17(4):323-34
79. De Azambuja E, Cardoso F, De Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: A meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer*. 2007 May 21;96(10):1504-13

80. 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 Aug 15;72(4 Suppl):1449-56.
81. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2017 Mar;98(3):179-190.
82. Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Benign breast lesions: ultrasound detection and diagnosis. *Radiology*. 2014;151(2):467-470.
83. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995 Jul;196(1):123-34.
84. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *J Am Med Assoc*. 2004 Dec 8;292(22):2735-42.;
85. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE, et al. Benign versus Malignant Solid Breast Masses: US Differentiation. *Radiology*. 1999;213:889-894.
86. Baker JA, Kornguth PJ, Soo MS, Walsh R, Mengoni P. Sonography of solid breast lesions: Observer variability of lesion description and assessment. *Am J Roentgenol*. 1999 Jun;172(6):1621-5.
87. Stomper PC, Geradts J, Edge SB, Levine EG. Mammographic Predictors of the Presence and Size of Invasive Carcinomas Associated with Malignant Microcalcification Lesions Without a Mass. *Am J Roentgenol*. 2003 Dec;181(6):1679-84.;
88. Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, Sesa L, Evers K, Sigurdson ER, et al. Association of Routine Pretreatment Magnetic Resonance Imaging with Time to Surgery, Mastectomy Rate, and Margin Status. *J Am Coll Surg*. 2009 Aug;209(2):180-7
89. Lee AY, Nguyen VT, Arasu VA, Greenwood HI, Ray KM, Joe BN, et al. Sonographic-MRI correlation after percutaneous sampling of targeted breast ultrasound lesions: Initial experiences with limited sequence unenhanced MRI for postprocedural clip localization. *Am J Roentgenol*. 2018 Apr;210(4):927-934
90. Hayward JH, Ray KM, Wisner DJ, Joe BN. Follow-up outcomes after benign concordant MRI-guided breast biopsy. *Clin Imaging*. 2016 Sep-Oct;40(5):1034-9

91. Gutwein LG, Ang DN, Liu H, Marshall JK, Hochwald SN, Copeland EM, et al. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. *Am J Surg.* 2011 Aug;202(2):127-32
92. Avril N, Adler LP. F-18 Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging for Primary Breast Cancer and Loco-Regional Staging. *Radiologic Clinics of North America.* 2007 Jul;45(4):645-57
93. Weir L, Worsley D, Bernstein V. The value of FDG positron emission tomography in the management of patients with breast cancer. *Breast Journal.* 2005 May-Jun;11(3):204-9.
94. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Champion L, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 1;24(34):5366-72
95. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv.* 2018 May;472(5):697-703.
96. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual Eighth edition.* Springer International Publishing. 2017.
97. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jul 8;67(4):290-30
98. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: Retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ.* 2012 Apr 26;344:e2718
99. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update. *Journal of Clinical Oncology.* 2006 Apr 20;24(12):1940-9.
100. Mieog JSD, Van Der Hage JA, Van De Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007 Apr 18;(2):CD005002
101. Carey LA, Winer EP. Defining success in neoadjuvant breast cancer trials. *The Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):115-6
102. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164-72.

103. Sikov W. Neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer. UpToDate. 2018.
104. Gluz O, Nitz U, Liedtke C, Prat A, Christgen M, Feuerhake F, et al. Abstract GS5-06: No survival benefit of chemotherapy escalation in patients with pCR and “high-immune” triple-negative early breast cancer in the neoadjuvant WSG-ADAPT-TN trial. In 2019.
105. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617-628
106. Coates AS, Colleoni M, Goldhirsch A. Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal a breast cancer? *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Apr 20;30(12):1260-3.
107. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 May 20;30(15):1747-9
108. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A’Hern R, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Jan 17;99(2):167-7
109. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *American Journal of Surgery*. 2016 Nov;212(5):969-981
110. Boughey JC, Ballman K V., Hunt KK, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy and its impact on sentinel lymph node surgery: Results from the American college of surgeons oncology group Z1071 Trial (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3386-93
111. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: Evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18):3808-16
112. Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, Carey L, Davis SE, Buxton M, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: Results from the I-SPY 1 TRIAL - CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3242-9

113. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016 Jun 1;2(6):751-60
114. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 10;26(8):1275-81
115. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. 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 Jul 20;33(21):2353-60
116. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Mar;17(3):345-56
117. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology.* 2016 Nov 1;2(11):1477-1486
118. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001 Nov;12(11):1527-32.
119. Ellis M, Suman V, Hoog J, Lin L, Snider J, Parker J, et al. Abstract S1-2: ACOSOG Z1031: A Randomized Neoadjuvant Comparison between Letrozole (LET), Anastrozole (ANA) and Exemestane (EXE) for Postmenopausal Women with ER Rich Stage 2/3 Breast Cancer: Biomarker Outcomes and the Predictive Value of the Baseline PAM. In 2010.
120. Bayraktar S, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Buzdar AU, Valero V, Melhem-Bertrandt A, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline- and nonanthracycline-based regimens for HER2-positive breast cancer. *Cancer.* 2012 May 1;118(9):2385-93
121. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
122. 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 Nov;68(6):394-424

123. Wang J, Sang Di, Xu B, Yuan P, Ma F, Luo Y, et al. Value of breast cancer molecular subtypes and ki67 expression for the prediction of efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy in a Chinese population. *Med (United States)*. 2016 May;95(18):e3518.
124. Goto W, Kashiwagi S, Takada K, Asano Y, Takahashi K, Fujita H, et al. Significance of intrinsic breast cancer subtypes on the long-term prognosis after neoadjuvant chemotherapy. *J Transl Med*. 2018 Nov 9;16(1):307
125. Jain P, Doval DC, Batra U, Goyal P, Bothra SJ, Agarwal C, et al. Ki-67 labeling index as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2019 Apr 1;49(4):329-338;
126. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Arima N. Clinical significance of Ki-67 in neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer as a predictor for chemosensitivity and for prognosis. *Breast Cancer*. 2010 Oct;17(4):269-75
127. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 Aug;22(8):1736-47
128. Galvez M, Castaneda CA, Sanchez J, Castillo M, Rebaza LP, Calderon G, et al. Clinicopathological predictors of long-term benefit in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *World J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;9(2):33-41
129. Setyawati Y, Rahmawati Y, Purnomosari D, Widodo I, Ghazali A. The association between molecular subtypes of breast cancer with histological grade and lymph node metastases in Indonesian woman. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2018; 19(5): 1263–1268
130. Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and long-term outcomes among young women with breast cancer. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2017 Oct;15(10):1216-1223
131. Groheux D, Majdoub M, Sanna A, de Cremoux P, Hindié E, Giacchetti S, et al. Early Metabolic Response to Neoadjuvant Treatment: FDG PET/CT Criteria according to Breast Cancer Subtype. *Radiology*. 2015 Nov;277(2):358-7
132. Keam B, Im SA, Koh Y, Han SW, Oh DY, Cho N, et al. Early metabolic response using FDG PET/CT and molecular phenotypes of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer*. 2011 Oct 20;11:452

133. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4414-22
134. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT). *Ann Surg*. 2018 Oct;268(4):591-60
135. Chen VE, Gillespie EF, Zakeri K, Murphy JD, Yashar CM, Lu S, et al. Pathologic response after neoadjuvant chemotherapy predicts locoregional control in patients with triple negative breast cancer. *Adv Radiat Oncol*. 2017 Feb 7;2(2):105-109.
136. Kim H, Park W, Huh SJ, Choi DH, Noh JM, Im YH, et al. 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 Aug;13(4):329-336
137. Amer MH. Genetic factors and breast cancer laterality. *Cancer Manag Res*. 2014 Apr 16;6:191-203
138. Cho N, Im SA, Cheon GJ, Park IA, Lee KH, Kim TY, et al. Integrated 18F-FDG PET/MRI in breast cancer: early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Mar;45(3):328-339.
139. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Aug;170(3):559-567
140. Sasanpour P, Sandoughdaran S, Malekzadeh M, Mosavi-Jarrahi A. Predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in Iranian breast cancer patients. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2018; 19(9): 2423–2427.;
141. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B. Survival following locoregional recurrence of breast cancer: Univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(2):285-91.
142. Willner J, Kiricuta IC, Kölbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: Always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 1;37(4):853-6

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Anıl Yıldız

Doğum yeri ve tarihi: İstanbul 18.04.1989

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Tamamlandı

İletişim: anilyildiz@live.com - 05379698407

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2006-2013)

Özel İstanbul Ar-El Fen Lisesi (2003-2006)

III- Mesleki Deneyimi

İstanbul Çatalca İlyas Çokay Devlet Hastanesi

İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

IV- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde katıldığı kurs ve kongreler:

2. Olgularla Hipofiz Bezi Görüntüleme Kursu

12. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi

Kardiyovasküler Akademi Kongresi Eylül 2017