



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**LOKAL İLERİ MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN
KEMOTERAPİ SONRASI TÜMÖR-İNFİLTRE EDEN LENFOSİT (TIL)
VE ANDROJEN RESEPTÖR (AR) EKSPRESYONLARINDAKİ
DEĞİŞİM VE REZİDÜ TÜMÖR VARLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

VEDAT BUĞRA EROL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET BİLİCİ

İSTANBUL-2021

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 haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Vedat Buğra EROL



II. ÖNSÖZ

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle benim için rehber olan, öğrenmeye ve öğretmeye dair yüksek motivasyonu her zaman akademik yaşantımı dinç tutan, dürüstlüğü, samimiyeti, insaniyeti ve hastalarına olan ilgisiyle benim için örnek teşkil eden anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ali Mert'e,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım her fırsatta bana yeni değerler katan, kişiliği, zekâsı, hastalarıyla iletişimi ve mesleki deneyimiyle benim için bir ufuk teşkil eden ayrıca tez çalışmam sırasında çok değerli vaktini bana ayırarak kılavuzluk eden, kıymetli tez hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Bilici'ye,

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

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, çalışma aşkı ve öğrenme gayretleriyle motivasyonumu artıran, mesleki olarak karşılaştığımız problemleri beraber çözmekten keyif aldığım değerli dostlarım ve meslektaşlarım Dr. Güneş Dorukhan Çavuşoğlu'na, Dr. Kübra Karaipek'e, Dr. Cem İdrisoğlu'na, Dr. Ayberk Bayramgil'e ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık sürem boyunca desteklerini esirgemeyen hemşire arkadaşlarıma ve tüm sağlık çalışanlarına,

Henüz tıp mesleğimi seçmeden önce hekimliği hakkıyla icra ederek, bende hekimlik kavramını temellendiren, ilk hocam ve babam Dr. Sedat Erol'a,

Tıp fakültesine girdiğim andan beri her daim desteğini yanımda hissettiğim kıymetli kardeşim ve meslektaşım Dr. Kübra Erol Kalkan'a ve sevgili annem Zehra Leyla Erol'a,

Aynı zamanda meslektaşım, değerli hayat arkadaşım ve eşim Dr. İktil Nur Koç Erol'a,

Teşekkürlerimi arz ederim.

Dr. Vedat Buğra EROL

İstanbul, 2021

III. İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I. BEYAN	i
II.ÖNSÖZ.....	ii
III. İÇİNDEKİLER.....	iii
IV. KISALTMALAR	v
V. TABLOLAR LİSTESİ	vii
VI. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
VII. ÖZET.....	1
VIII. ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Anatomi	7
2.2. Histoloji	9
2.3. Epidemiyoloji	10
2.4. Klinik Bulgular	10
2.5. Görüntüleme Bulguları	10
2.5.1. Mamogram.....	10
2.5.2. Ultrasonografi	11
2.5.3. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)	11
2.5.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)-Bilgisayarlı Tomografi (BT)	11
2.6. Patoloji.....	12
2.6.1. ER ve PR.....	12
2.6.2. HER2	12
2.6.3. Ki-67	12
2.6.4. Alt Tiplerin Sıklığı.....	12
2.7. Evreleme	13
2.7.1. Anatomik Evreleme	13
2.7.2. Klinik ve Patolojik Evreleme.....	13
2.7.3. Neoadjuvan Kemoterapi (NAK) Sonrası Evrelemeye İlişkin Açıklamalar.....	13
2.8. Tedavi	15
2.8.1. Neoadjuvan Tedavi Seçenekleri	15

2.8.1.1. Neoadjuvan Kemoterapi (NAK)	15
2.8.1.2. Neoadjuvan Endokrinoterapi (NET).....	15
2.8.2. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirme ve Patolojik Tam Yanıtın Önemi	16
2.8.3. Neoadjuvan Tedavinin İntresik Moleküler Alt Tip Üzerindeki Etkileri	17
2.9. İmmün Mikroçevre Biyobelirteęleri	18
2.9.1. Tümör İnfiltre Eden Lenfosit (TIL)	18
2.9.2. Androjen Reseptörü (AR).....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. TIL ve AR'nin Patolojik Değerlendirilmesi	22
3.1.1. Histopatolojik İnceleme	22
3.1.2. İmmünohistokimyasal (IHC) İnceleme	22
3.2. İstatistiksel Yöntem	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43
8. ÖZGEÇMİŞ.....	56

IV. KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AC/EC-T	: Adriamisin/Epirubisin, Siklofosfomid, Dosetaksel/Paklitaksel
ALD	: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
AI	: Aromataz İnhibitörleri
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AR	: Androjen Reseptör
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CI	: Güvenlik aralığı
CNB	: Kor Biyopsi
DRFI	: Uzak Nüksüz Aralık
ECM	: Ekstraselüler Matriks
ECOG PS	: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Score
ER	: Östrogen Receptor
FAC/FEC-T	: 5-Florourasil, Adriamisin/Epirubisin, Siklofosfomid, Dosetaksel/Paklitaksel
FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
GSK	: Genel Sağkalım
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2
HR	: Nüksü belirlemede rölatif risk
HSK	: Hastalıksız Sağkalımı
IHC	: İmmünohistokimyasal
ITILWG	: Uluslararası TIL Çalışma Grubu
LHRH	: Luteinize Hormon Salgılayan Hormon
LİMK	: Lokal ileri meme kanseri
MaSC	: Mammary Stem Cell
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MMP	: Metalloproteinaz
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
NAK	: Neoadjuvan Kemoterapi
OR	: Odss Ratio
PET	: Pozitron emisyon tomografi

PR	: Progesteron Reseptörü
pTY	: Patolojik Tam Yanıt
RCB	: Rezidiüel Kanser Yüğü
SLNB	: Sentinel Lenf Nodu Biopsisi,
TC	: Dosetaksel + Siklofosomid
TIL	: Tüör-infiltr eden lenfosit
TME	: Tüör mikroçevresi
TNM	: Tüör, Nod, Metastaz
TNMK	: Triple Negatif Meme Kanseri
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



V. TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

TABLO 1: AJCC Anatomik Evreleme Grupları	14
TABLO 2: Androjen Reseptörünün İmmünohistokimyasal İncelenmesi	23
TABLO 3: Hastaların Neoadjuvan Kemoterapi Öncesi Klinikopatolojik Özellikleri	25
TABLO 4: NAK Öncesi ve Sonrası TIL ve AR Ekspresyon Değişimleri	26
TABLO 5: pTY Varlığı ile Klinikopatolojik Özellikler ve TIL, AR Arasındaki İlişki	29
TABLO 6: HSK İçin Tek ve Çok Değişkenli Analiz Sonuçları	31
TABLO 7: GSK İçin Tek ve Çok Değişkenli Analiz Sonuçları	32
TABLO 8: Patolojik Tam Yanıtı Predikte Eden Faktörlerin Analizi	34

VI. ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

ŞEKİL 1: Memenin Anatomisi-Sagittal Kesit	8
ŞEKİL 2: Memenin Lenfatik Drejanı.....	8
ŞEKİL 3: NAK Öncesi TIL Düzeyleri ile pTY Arasındaki İlişki.....	28
ŞEKİL 4: NAK Öncesi AR Düzeyleri ile pTY Arasındaki İlişki.....	28
ŞEKİL 5: NAK sonrası pTY varlığına göre HSK.....	33
ŞEKİL 6: NAK sonrası pTY varlığına göre GSK.....	33



VII. ÖZET

LOKAL İLERİ MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI TÜMÖR-İNFİLTRE EDEN LENFOSİT (TIL) VE ANDROJEN RESEPTÖR (AR) EKSPRESYONLARINDAKİ DEĞİŞİM VE REZİDÜ TÜMÖR VARLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Vedat Buğra EROL

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra en sık ölüme neden kanser türüdür. Lokal ileri meme kanseri (LİMİK) ise Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evrelemesine göre evre 2B (T3N0), 3A, 3B, 3C meme kanserlerini kapsayan uzak organ metastazı içermeyen ve başlangıç tedavisi olarak öncelikle cerrahi yerine, sistemik neoadjuvan kemoterapi (NAK) önerilen gruptur. LİMİK’nde NAK kullanımının sağkalım üzerindeki olumlu sonuçlarının görülmesiyle prognostik biyobelirteçlerin önemi de giderek artmıştır. Çalışmamızda NAK alan LİMİK’i hastalarında Tümör-infiltrate eden lenfosit (TIL) ve Androjen Reseptör (AR) ekspresyonlarındaki değişimler, NAK öncesi biyopsi ve sonrası postoperatif rezeksiyon materyallerinde incelenerek bu değişimin sağkalım üzerine etkisi araştırıldı. 2014-2020 yılları arasında Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Kliniği’nde takip ve tedavi edilen NAK uygulanmış ve sonrasında opere edilmiş, 25-74 yaş aralığındaki LİMİK’li 84 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların TIL oranları ve AR ekspresyonları preoperatif ve postoperatif olarak ayrı ayrı belirlendikten sonra sınıflandırılıp, verilerdeki değişimlerin klinikopatolojik faktörler ile ilişkisi, rezidü tümör varlığı (RCB) ve sağkalımlar üzerine etkileri değerlendirildi. TIL skorları %0, ≤%10, %10-50 ve >%50 olarak gruplandırıldığında ortalama TIL yüzdesi NAK öncesi %17,5 iken NAK sonrası %5 olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Böylece NAK sonrası TIL yüzdelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma saptandı. Diğer taraftan, AR ekspresyonu < 1 olan tümörler AR-negatif, %1-34 olanlar AR düşük-pozitif, > 34 olanlar da AR yüksek-pozitif olarak kategorize edildiğinde, ortalama AR skoru NAK öncesi %30 iken NAK sonrası %90 olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.001$). Böylece NAK sonrası AR skorunda istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptandı. Klinikopatolojik verilerin patolojik tam yanıt (pTY) ile ilişkisi incelendiğinde NAK sonrası postop-Ki-67 ($p = 0.005$), moleküler alt tip ($p = 0.027$), pre-NAK TIL skoru ($p = 0.006$), post-NAK

TIL skoru ($p<0.001$), post-NAK AR skoru ($p<0.001$), postop-Ki-67 ($p=0.005$) ve preop rezidiüel kanser yükü-tümör infiltre eden lenfosit (RCB-TIL) ($p<0.001$) değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Pre-NAK TIL skoru yüksek olan hastalarda pTY oranı, düşük olanlara göre daha yüksekti. Pre-NAK AR skoru yüksek olan hastalarda pTY oranı daha düşük olarak görülse de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0.21$). pTY olan hastaların hepsinde post-NAK TIL skoru %0 iken benzer şekilde hepsinde post-NAK AR skoru da negatif olarak saptandı. HSK için tek değişkenli analiz yapıldığında, yalnızca postop-Ki-67 düzeyi ve pTY varlığı anlamlı prognostik faktörlerdi. Çok değişkenli analiz yapıldığında ise, postop-Ki-67 skoru ($p=0.012$, %95, HR:6.16, CI:1.48-9.12), post-NAK TIL skoru ($p=0.041$, %95, HR:0.42, CI=0.16-1.06) ve pTY varlığı ($p=0.038$, %95, HR:0.10, CI: 0.01-0.87) HSK için bağımsız prognostik göstergeler olarak bulundu. GSK için yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde ise sadece postop-Ki-67 skoru ($p=0.031$) anlamlı bulundu. pTY'yi predikte eden bağımsız faktörlerin saptanması için yapılan analizde; preop-Ki-67 skorunun %14'den büyük olması ($p=0.001$, OR:4.55; %95 CI:0.11-1.49), postop-Ki-67 skorunun %14'e eşit veya düşük olması ($p=0.011$, OR:1.10; %95 CI:0.42-2.29), preop-grade'in 3 olması ($p=0.01$, OR:2.65; %95 CI:0.85-3.14), postop-TIL skorunun düşük olması ($p<0.001$, OR:3.14; %95 CI:0.79-4.11), preop-AR durumunun negatif veya düşük pozitif olması ($p=0.002$, OR:0.59; %95 CI:0.15-1.56) postop-AR durumunun negatif veya düşük pozitif olması ($p<0.001$, OR:1.34; %95 CI:0.78-1.89) pTY'yi predikte eden bağımsız faktörler olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızda TIL ve AR ekspresyonlarının NAK ile tedavi edilen LİMİK hastalarında sağkalımlar için prognostik olduğu ve pTY için öngördürücü biyobelirteçler olabilecekleri gösterilmiştir. Dolayısıyla çalışmamız hem TIL hem de AR ekspresyonlarının özellikle belirli moleküler meme kanseri alt tiplerinde tedavi hedefi olabilecekleri hipotezini de doğrular niteliktedir. TIL ve AR ekspresyonlarını moleküler alt tiplerde ayrı ayrı karşılaştıran ve NAK'nin pTY için farklı moleküler biyobelirteçlerle ilişkisini araştıran, daha fazla sayıda hasta içeren, prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lokal ileri meme kanseri, Tümör infiltre-eden lenfosit, Androjen reseptörü, Neoadjuvan kemoterapi, Patolojik tam yanıt

VIII. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CHANGE IN THE TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTE (TIL) AND ANDROGEN RECEPTOR (AR) EXPRESSIONS AND THE PRESENCE OF RESIDUAL TUMOR AFTER NEOADJUVAN CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCAL ADVANCED BREAST CANCER

Dr. Vedat Buğra EROL

Breast cancer is the most common type of cancer in women and the most common cause of death after lung cancer. Locally advanced breast cancer (LABC) on the other hand, is the group that does not include distant organ metastases, including stage 2B (T3N0), 3A, 3B, 3C breast cancers according to Tumor, Node, Metastasis (TNM) staging, and is recommended as initial treatment with systemic neoadjuvant chemotherapy (NAC) instead of surgery. The importance of prognostic biomarkers has gradually increased with the positive results of the use of NAC on survival in LABC. In our study, the changes in tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) and Androgen Receptor (AR) expressions in patients with LABC who received NAC, were examined in the core needle biopsy (CNB) before NAC and postoperative resection materials after NAC, and the effect of this change on survival was investigated. Between 2014 and 2020, 84 female patients with LABC between the ages of 25-74 who were followed up and treated in Medipol University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Oncology Clinic, underwent NAC and were subsequently operated, were included in the study. After the TIL ratio and AR expressions of the patients were determined separately as preoperative and postoperative, they were classified, and the relationship between the changes in the data and clinicopathological factors, the presence of residual tumor and their effects on survival were evaluated. When TIL scores were grouped as 0%, <10%, 10-50%, and >50%, the median TIL percentage was 17.5% before NAC and 5% after NAC, and the difference was statistically significant ($p<0.001$). Thus, a statistically significant decrease was found in TIL percentages after NAC. On the other hand, when tumors with <1% AR expression were categorized as AR-negative, 1-34% as AR low-positive, and >34% as AR high-positive, the median AR score was calculated 30% before NAC and 90% after NAC and the difference was statistically significant ($p=0.001$). Thus, a statistically significant increase was found in the AR score after NAC. When the relationship between clinicopathological data with pathological complete response (pCR)

is examined, a statistically significant correlation was found in the variables of postop-Ki-67 ($p=0.005$), molecular subtype ($p=0.027$), pre-NAC TIL score ($p=0.006$), post-NAC TIL score ($p<0.001$), post-NAC AR score ($p<0.001$), postop-Ki-67 ($p=0.005$) and preoperative residual cancer burden tumor-infiltrating lymphocyte (RCB-TIL) ($p<0.001$). The pCR rate was higher in patients with high Pre-NAC TIL scores than those with low pre-NAC TIL scores. Although the pCR rate was lower in patients with a high pre-NAC AR score, it was not statistically significant ($p=0.21$). While the post-NAC TIL score was 0% in all patients with pCR, the post-NAC AR score was similarly negative in all of them. When univariate analysis was performed for disease free survival (DFS), only postop-Ki-67 level and presence of pCR were significant prognostic factors. When multivariate analysis was performed, postop-Ki-67 score ($p=0.012$, 95%, HR:6.16, CI:1.48-9.12), post-NAC TIL score ($p=0.041$, 95%, HR:0.42, CI= 0.16-1.06) and the presence of pCR ($p=0.038$, 95%, HR:0.10, CI: 0.01-0.87) were found to be independent prognostic indicators for DFS. In the univariate and multivariate analyzes for overall survival (OS), only the postop-Ki-67 score ($p=0.031$) was found to be significant. In the analysis performed to determine the independent factors predicting pCR; preop-Ki-67 score greater than 14% ($p=0.001$, OR:4.55; 95% CI:0.11-1.49), postop-Ki-67 score equal to or lower than 14% ($p=0.011$, OR :1.10; 95% CI:0.42-2.29), preop-grade 3 ($p=0.01$, OR:2.65; 95% CI:0.85-3.14), low postop-TIL score ($p<0.001$, OR: 3.14; 95% CI:0.79-4.11), negative or low positive preop-AR status ($p=0.002$, OR:0.59; 95% CI:0.15-1.56) negative or low positive postop-AR status ($p<0.001$, OR:1.34; 95% CI:0.78-1.89) were significant as independent factors predicting pCR. In our study, it has been shown that TIL and AR expressions are prognostic for survival in patients with LABC treated with NAC and may be predictive biomarkers for pCR. Therefore, our study confirms the hypothesis that both TIL and AR expressions may be therapeutic targets, especially in certain molecular breast cancer subtypes. Prospective studies with larger numbers of patients are needed to compare TIL and AR expressions separately in molecular subtypes and to investigate the relationship of NAC with different molecular biomarkers for pCR.

Keywords: Locally advanced breast cancer, Tumor-infiltrating lymphocyte, Androgen receptor, Neoadjuvant chemotherapy, pathological complete response

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık tanı alan kanser tipi olup, akciğer kanserinden sonra en sık ölüme neden olan malignitedir. Her yıl 2 milyon kişiye meme kanseri tanısı konulmaktadır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) de ise meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci sebebidir (2).

Meme kanseri tanısı konulduğunda hastalığın moleküler profilinin belirlenmesi ve evrenmesi, tedavi seçeneklerini belirlemek açısından çok önemlidir. Diğer bir ifadeyle, meme kanseri moleküler profili hormon reseptör durumuna göre farklı alt tiplere ayrılır. Bu alt tipler luminal A/B, insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (HER2) zengin tip (HER2 enriched) ve östrojen reseptör (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 negatif (üçlü negatif) meme kanseri olarak tanımlanır. Luminal A ve luminal B, meme kanserinin en sık görülen moleküler alt tipleridir. Tüm meme kanserlerinin %40'ını luminal A, %20'sini luminal B tümörler oluşturur. Bu tümörler tipik olarak sitokeratin 8 ve 18 eksprese ederler (3-4). Luminal A tümörler, luminal B tümörlere göre daha yüksek oranda ER, daha düşük oranda HER2 ve proliferasyon ilişkili genleri eksprese ettiği için daha iyi prognozluurlar. Proliferasyon ilişkili genlerden Ki-67 indeksinin düşük olması Luminal A tümörleri, HER2 negatif Luminal B tümörlerden ayırt etmeyi sağlar (5).

HER2 enriched alt tip meme kanserlerinin %10-15 kadarını oluşturur. Yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu ve gen kümelerinin proliferasyonunu içerirken, düşük düzeyde luminal ve bazal gen kümelerini eksprese eder. Bu tümörler sıklıkla ER ve PR negatiftir. HER2 enriched alt tip ile HER2 pozitifliği aynı kavramlar değildir. Klinik olarak HER2 pozitif meme kanserlerinin sadece yarısı HER2'den zengin moleküler özellikler gösterir, diğer yarısı herhangi bir moleküler alt tip içerebilir fakat çoğunlukla HER2 pozitif luminal B alt tiplerden oluşur (6-9).

Triple negatif meme kanseri (TNMK) genomik profili birden fazla alt tip içerir; bazal benzeri, claudin-düşük (10), interferon-zengin (11), mezenkimal ve luminal androjen reseptör alt tipleri bunlardan bazılarıdır (12). Bu tümörlerin çoğu ER, PR, HER2 negatif oldukları için triple negatif meme kanseri olarak kategorize edilirler (10,11,12).

Meme kanseri evrelemesi American Joint Committee on Cancer (AJCC)'ye göre yapılan ve uluslararası kabul gören sistem TNM evrelemesidir; anatomik, klinik ve patolojik olarak yapılır. TNM anatomik evrelemesinde meme kanseri primer tümör tipi (in-situ veya invaziv) ve boyutu (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastaz varlığı (M) özelliklerine göre

sınıflandırılır. TNM klinik prognostik evreleme sisteminde ise; anatomik dağılımın yanı sıra derecesi, hormon ve HER2 reseptör durumu da önemlidir. Klinik prognostik evreleme tüm hastalara yapılmalıdır. Başlangıç tedavisinde cerrahi düşünülen meme kanserlerinde preoperatif patolojik prognostik evreleme yapılmalıdır (13,14).

Lokal ileri meme kanseri, TNM evrelemesine göre evre 2B (T3N0), 3A, 3B, 3C meme kanserlerini içerir. Bu grup hastalarda başlangıç tedavisi olarak öncelikle cerrahi yerine, neoadjuvan sistemik kemoterapi (NAK) önerilmektedir (15). NAK, preoperatif dönemde verilen sistemik kemoterapi şeklidir. Lokal ileri meme kanseri evresindeki hastalar ilk başvurularında meme koruyucu cerrahi açısından uygun değildir, fakat NAK sonrası tümör boyutlarında ve dağılımındaki meydana gelen küçülme ile genel sağ kalımda değişiklik olmaksızın hastalar mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi olabilirler. Böylece uygulanacak cerrahi alan genişliği azaltılarak postoperatif komplikasyonların ve kozmetik problemlerin önüne geçilmiş olur. Diğer taraftan NAK tümör biyolojisi, kemoterapi yanıtını erken dönemde öğrenme ve olası mikrometastazları da eradike etme olanağı da sağlayabilir (16).

Meme kanserli hastalarda NAK sonrası tümör mikroçevresinde ve biomarker ekspresyonlarında değişiklikler meydana gelmektedir. TIL oranı ve AR ekspresyonu bunlara birer örnektir (17). TIL, tümör hücresi ya da tümör hücre kümesi içerisinde görülen lenfosit hücrelerine karşılık gelir. TIL ve AR'de neoadjuvan tedavi sonrası değişimler olduğu bilinse de bu durumun klinik açıdan önemi tam olarak bilinmemektedir. Fakat buna bağlı olarak tedavi yanıtı ve sağkalım oranlarında farklılıklar olduğu düşünülmektedir (17).

Çalışmamızda, lokal ileri meme kanserli hastalarda NAK sonrası mikroçevre göstergesi olarak TIL oranı ve AR ekspresyonundaki değişim ve bu değişimin rezidü tümör varlığı ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Ayrıca, TIL ve AR ekspresyon değişimlerinin klinik ve patolojik faktörlerle ilişkisi, ayrıca sağkalımlar üzerine etkilerinin de ortaya konulması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

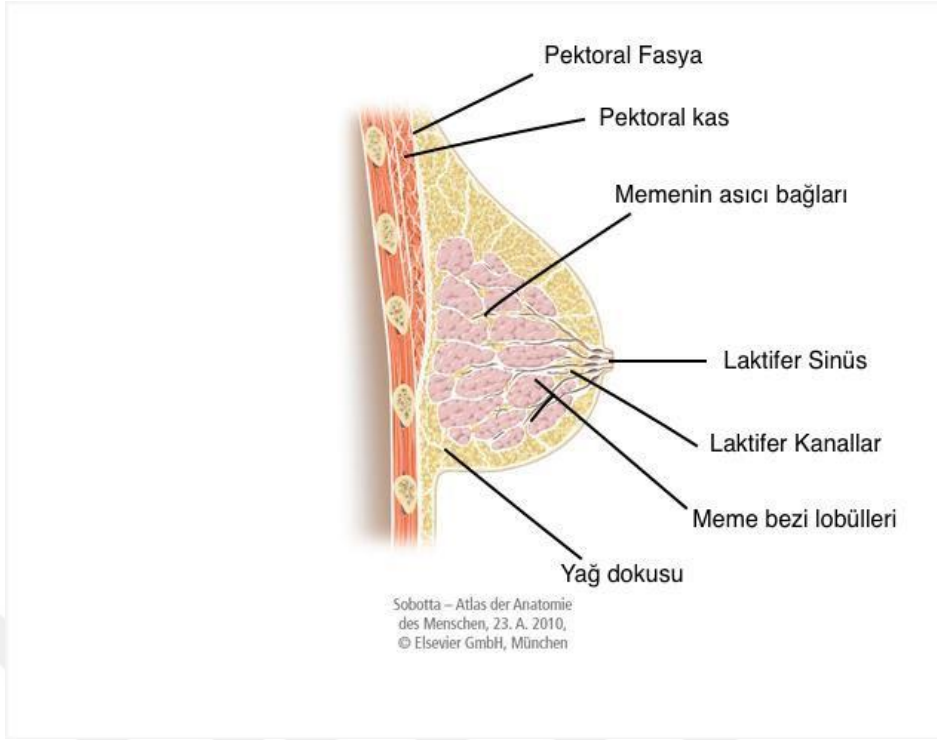
Meme epitel ve stromal elemanlardan oluşan üç ana dokudan meydana gelir ve bunlar deri, deri altı dokusu ve meme dokusudur. Epitel bileşenleri, memenin yapısal ve fonksiyonel birimlerini (lobüller) meme ucuna bağlayan dallı kanallardır. Laktasyonun olmadığı dönemlerde meme hacminin büyük bir kısmını oluşturan stromadır ve temel olarak yağ ve fibröz bağ dokusundan oluşur.

Memenin derisi incedir ve saç kökleri, yağ bezleri ve ekzokrin ter bezlerini içerir. Meme başında bol miktarda duysal siniri uçları, yağ ve apokrin ter bezleri bulunur. Areola çevresinde bulunan Montgomery (Morgagni olarak da bilinir) tüberkülleri, Montgomery bezlerinin kanallarının açıklıklarının oluşturduğu yükselmelerdir.

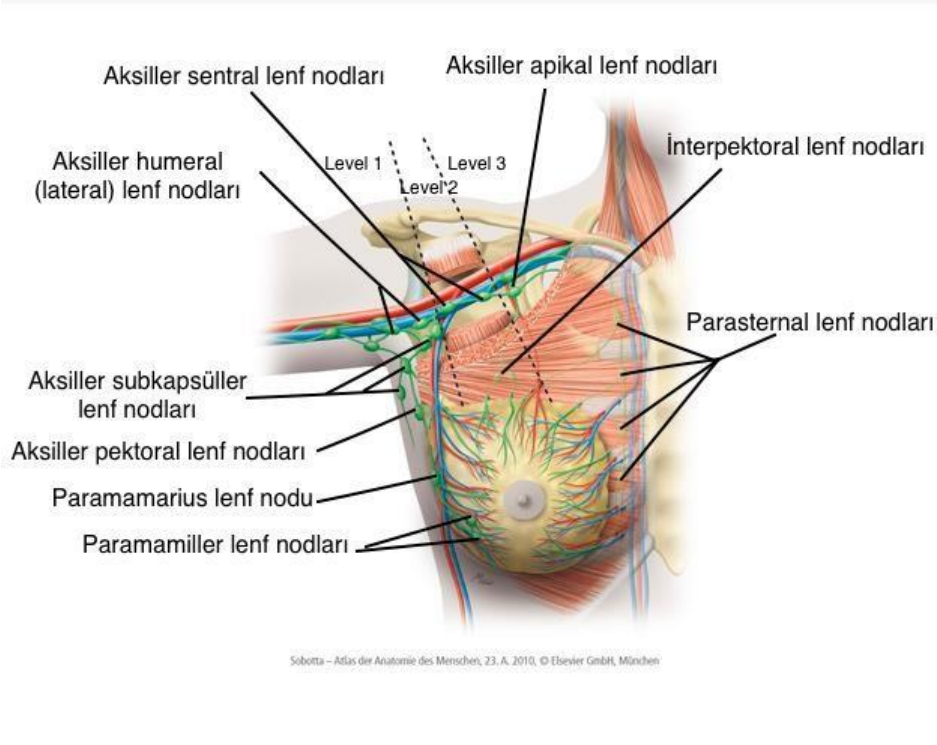
Yüzeysel pektoral fasya memeyi sarar ve yüzeysel abdominal fasya (Camper) olarak devam eder. Memenin alt yüzeyi, pektoralis majör ve serratus anterior kaslarını kaplayan derin pektoral fasyada yer alır. Bu iki fasiyal tabakayı birbirine bağlayan bantlar (Cooper süspansuvar ligamentleri) göğüs için doğal bir destek aracıdır (Şekil 1) (18).

Memenin kanlanması temel olarak, internal mammarian arterden sağlanmakla beraber yaklaşık üçte biri lateral torasik arterler tarafından sağlanır. Memenin lenfatik drenajı hem yüzeysel hem de derin lenfatik damarlardan sağlanır. Lenfatik drenaj, yüzeyselden derin pleksusa doğru tek yönlü olarak akar. Derin deri altı ve intramammarian damarlardan lenf akışı, sentrifugal olarak koltuk altı, internal mammarian ve klaviküler lenf düğümlerine doğru gerçekleşir. Memenin çoğu bölgesi aksiller lenf düğümlerine drene olurken, eşzamanlı olarak veya sadece tek taraflı olarak diğer lenf düğümü bölgelerine de lenf akımı gerçekleşebilir (Şekil 2).

Meme kanserli hastalarda lenfatik haritalama, palpabl ve non-palpabl lezyonlar için belirlenmiş lenfatik drenaj modellerini oluşturur. Memedeki tüm kadranlardaki palpabl ve non-palpabl lezyonların çoğu koltuk altı düğümlerine drene olur (19).



Şekil 1. Memenin anatomisi-sagittal kesit (20)



Şekil 2. Memenin lenfatik drenajı (20)

2.2. Histoloji

Meme stromasının önemli bileşenleri fibroblastlardır. Bu hücreler çoğunlukla epitelyal dallanan ağacın bazal tarafına komşudur. Büyüme faktörü sentezi, metalloproteinaz (MMP) üretimi ve ekstraselüler matriks (ECM) birikimi dahil olmak üzere çeşitli işlevlere sahiptirler. ECM, kolajen tipleri I ve III, proteoglikanlar, hyaluronik asit, fibronektin ve tenasinlerden oluşur. MMP-2'nin aracılık ettiği apoptotik süreci baskılayarak epitel sağkalımını aktif olarak destekler. Aynı zamanda, MMP-3'ün aracılık ettiği bir süreç olan meme kanallarının ikincil ve üçüncül dallanmasına da katılır. ECM, sağlam bazal membran sayesinde tümör baskılamasına da katılır. Bazal membran ince, 100 nm kalınlığında glikoprotein ve proteoglikanlar, lamininler ve kolajen IV fibrilleri içeren bir katmandır. (21-24)

Vasküler ve lenfatik ağlar, meme epitel ağacı ile yakın ilişki içinde gelişir. Miyoepitelyal hücreler, muhtemelen lenfogenez uyarıcı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-C ve VEGF-D'yi sentezler. Adipositler de VEGF salgıladıklarından anjiyogenez düzenleyebilirler. (21,25,26)

Bağışıklık hücreleri yağ yastığına invazyonu düzenler ve bu nedenle duktal gelişim için gereklidir; bu özellikle makrofajlar, mast hücreleri ve eozinofiller için geçerlidir. Mast hücreleri, plazma kallikreini ve dolayısıyla plazminojen kaskadını aktive edebildikleri için, yaşamın sonraki aşamalarındaki memedeki değişimlerde de rol oynar. (21,27)

Meme bezlerinin histokimyasal ve sitolojik incelenmesi için çeşitli boyalar faydalıdır. Hematoksilin-eozin kombinasyonu, çeşitli yapıların görselleştirilmesi için yararlıdır. Masson trikromu, kolajen liflerini boyar ve çoğunlukla tümör fibrozunu değerlendirmek için kullanılır. İmmün boyama ayrıca, önemli tanısal belirteçler olan antijenleri tanımlamak için kullanılabilir. Bunlardan bazıları, ER, PR ve HER2'ye karşı oluşan antikordur. Bu belirteçler, meme kanserini moleküler alt tiplere sınıflandırmaya yardımcı olur. İmmünohistokimya (IHC)'de kullanılan diğer antikordur arasında miyoepitelyal antijenlere (α-SMA, miyozin, kalponin, p63, CD10, S100) ve luminal antijenlere (sitokeratinler [CK] 7, 8, 18 ve 19) karşı olanlar yer alır. Hücre tipleri arasındaki farklılaşma genellikle bipotent mammary stem cell (MaSC)'ler için CK5, duktal lümen hücreleri için CK19, alveolar lümenal hücreler için CK18 ve miyoepitelyal hücreler için CK14 kullanılarak yapılır. CK8 ve E-kaderin özellikle duktal ve lobüler karsinomları ayırt etmede faydalıdır. CK8 her ikisi için de pozitif olmasına rağmen, genellikle duktal karsinomda periferik sitoplazmik, lobüler karsinomda ise perinükleer boyama paternine sahiptir. E-cadherin antijeni esas olarak duktal karsinomlarda eksprese edilir ve lobüler olanlarda yoktur. (28-32)

2.3. Epidemiyoloji

Meme kanseri dünyada düşük ve orta gelirli ülkeler dahil kadınlarda en sık tanı konulan 1. kanser türüdür (1,33,34). ABD’de meme kanseri yıllık olgu sayısı yaklaşık 260.000’dir ve her yıl yaklaşık 40.000 ölümden sorumludur (35). Meme kanseri ölüm oranları 1970’ten beri azalmaktadır (36). Mortalitedeki bu düşüşün, meme kanseri taramaları ve adjuvan tedavideki gelişmelere bağlı olduğu düşünülmektedir (37,38). Meme kanserinin erken tedavi edildiğinde tam olarak kür olabildiği bilinmektedir. Ayrıca, 40-69 kadının katıldığı bir çalışmada mammografi taramasında, taramaya katılan kadınlar arasında katılmayanlara göre tanı konduktan sonra 10 yıl içinde kanserden ölüm riski %60 azalırken, 20 yıl içinde kanserden ölüm riski %47 oranında daha az bulunmuştur (39).

2.4. Klinik Bulgular

Meme kanseri için tarama programı olan ülkelerde pek çok hasta anormal mamografi bulguları ile başvurur. Fakat meme kanseri tanısı konulan kadınların %15 kadarı mamografide tespit edilmeyen kitle ile, %30 kadarı mamografiler arasında gelişen memede kitle ile başvurur (interval kanserler) (40). Bunun dışında tarama programlarına erişemeyen kadınlar ve 40 yaş altındaki rutin tarama programlarına dahil olmayan kadınlar cilt değişiklikleri ile de birlikte olabilen meme veya aksillada kitle ile başvurabilirler.

Kanseröz lezyonun karakteristik özellikleri sert, hareketsiz, düzensiz sınırlı, tek dominant lezyondur. Fakat bu özellikler benign-malign tümör ayırımında güvenilir değildir (41). Diğer taraftan, lokal hastalık bulgularına ek olarak, lokorejyonel hastalığı düşündüren aksiller adenopati veya ciltte eritem, kalınlaşma, cilt üzerinde çukurlaşma (peau d’orange görüntüsü) gibi inflamatuvar meme kanserini düşündüren cilt bulguları lokal ileri hastalıkta görülebilen bulgulardır (42).

Metastatik meme kanserinde ise, bulgular organ tutulumuna bağlıdır. En sık görülen tutulumlar kemik (sırt ve bacak ağrısı), akciğer (nefes darlığı,öksürük), beyin (bilinç kaybı, nöbet) ve karaciğer (karın ağrısı, bulantı, sarılık)’dir.(43)

2.5. Görüntüleme Bulguları

2.5.1. Mamogram

Meme kanserinde klasik mamografi bulgusu yumuşak dokuda mikrokalsifikasyon gösteren kitle veya dansite artışıdır. En spesifik özellik, uçları spiküle olan dansiteli kitledir ve %90 sıklıkla invaziv kanser bulgusudur (44)

2.5.2. Ultrasonografi

Meme ultrasonu önceden sıklıkla benign-malign kitle ayırımında kullanılırdı. Ultrasonda malignite düşündürülen bulgular; hipoekojenite, internal kalsifikasyonlar, gölgelenmeler, yüksekliği genişliğinde büyük lezyonlar ve spiküle düzensiz sınırlı ve belirsiz lezyonlardır (45).

2.5.3. Meme manyetik rezonans görüntüleme (MR)

MR tipik olarak meme kanseri açısından yüksek riskli kadınlarda tarama amaçlı kullanılır. Neredeyse tüm invaziv meme kanserlerinde gadolinium kontrastlı MR tercih edilse de biyopsinin yerini alma noktasında yetersizdir. Meme kanserinde MR'da düzensiz ve spiküle kenarlı kitle, heterojen yoğunluk, ve internal septalarda artış gözlenebilir. Kontrastlı MR'da kitle saptanmaması fakat kontrast tutulması invaziv kanser şüphesi oluşturur (35,36).

2.5.4. Pozitron emisyon tomografi (PET)-Bilgisayarlı tomografi (BT)

PET görüntülemenin erken evre (evre1-2) ve opere edilebilir evre 3 meme kanserinde endikasyonu yoktur. Ancak şüpheli veya belirsiz BT, MR bulguları olan lokal ileri hastalıkta PET-BT görüntüleme yapılması önerilmektedir. Ayrıca, metastatik hastalık şüphesinde ve tutulum açısından tüm vücut görüntülemesi istenildiğinde PET-BT tercih edilir. Evre 3 ve daha ileri evre hastalarda semptom olup olmasına bakılmaksızın tüm vücut PET-BT çekilmesi rutin olmamakla birlikte önerilmektedir. PET-BT'ye alternatif olarak kemik sintigrafisi ile birlikte, göğüs abdomen ve pelvis tomografisi de çekilebilir. PET-BT görüntüleme metodu olarak, fluoroestradiol F-18 radyoaktif ajanının, FDA tarafından ER pozitif lezyonların tanınmasında ve biyopsi sırasında lezyonun belirlenmesinde yardımcı olarak kullanılması onaylanmıştır (41). Fakat erken evre meme kanseri rutin evrelemesindeki rolü henüz tanımlanmamıştır (42,46,47). Bunun yanında, birçok çalışmada kapsamlı görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yeni tanı meme kanseri hastalarında sağkalım açısından bir katkısı olmadığı gösterilmiştir (48,49,50).

Tüm bu görüntüleme tetkikleri yanında, yeni tanı meme kanserli kadınlarda, ileri evre veya metastatik hastalık ayırımı açısından aşağıdaki durumlarda görüntüleme şarttır;

-Lokalize kemik ağrısı ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyi artışında kemik sintigrafisi önerilmektedir. Kemik sintigrafisi negatif gelmesine rağmen klinik şüphe devam ederse, semptomatik olan bölgenin MR görüntülemesi gerekir (51).

-Anormal karaciğer fonksiyon testleri olan, ALP düzeyi artmış, karın ağrısı veya anormal abdominal-pelvik muayene bulguları olan hastalarda, abdominal ve pelvik BT önerilmektedir. Abdominal MR veya USG semptomlara göre tomografiye alternatif olarak önerilir.

-Akciğer şikayetleriyle başvuran hastalarda (öksürük, hemoptizi vs) toraks BT ya da alternatif olarak akciğer düz grafisi çekilebilir.

-İnflamatuvar meme kanserinde evreden bağımsız olarak mutlaka ileri görüntüleme yapılmalıdır (52).

2.6. Patoloji

Meme kanseri tanısı patolojik olarak konulduğunda, ek olarak ER, PR reseptörü ve HER2 ekspresyon durumu test edilmek zorundadır. Bu bilgi hem prognostik açıdan hem de prediktif açıdan kritiktir.

2.6.1. ER ve PR

ER ve PR invaziv meme kanserinde özellikle tanı koyulduktan sonraki ilk 5 yıl için prognostik faktörlerdir. Bunun dışında ER/PR pozitif olanlar neoadjuvan veya adjuvan endokrin tedavi için uygun adaylardır. ER/PR pozitifliği IHC olarak ER ve PR'nin tümör hücrelerinin %1'inden fazlasında görülmesiyle tanımlanır (53).

2.6.2. HER2

HER2 overekspresyonu %20 hastada görülür. İnvaziv tümör hücrelerinin %30'unda tekdüze yoğun membran boyanma özelliği veya Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemiyle tanımlanan HER2 gen amplifikasyonu, HER2/CEP17 (centromeric probe to chromosome 17) oranının ≥ 2.0 olması şeklinde tanımlanır. (54)

2.6.3. Ki-67

Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan meme kanserli hastalarda nüks riskinde anlamlı derece artış görülmüştür. Bununla birlikte Ki-67 indeksinin $< \%14$ olması Luminal A tümörleri, HER2 negatif Luminal B tümörlerden ayırt etmekte kullanılmaktadır (5).

2.6.4. Alt tiplerin sıklığı

Meme kanseri ER, PR, HER2 ekspresyonuna göre alt tiplere ayrılır (55,56). Farklı reseptör tiplerine göre meme kanseri yüzdeleri, 61,309 hasta içeren bir çalışmada şu şekilde belirtilmiştir;

-Hormon reseptör (HR) pozitif (ER ve PR+) kanserler hastaların %80'i ile çoğunluğunu oluşturmuştur. HER2 aşırı ekspresyonu hastaların %23'ünde saptanmış olup, bunların %67'sinin hormon reseptör pozitif olduğu görülmüştür. ER, PR, HER2 negatif (TNMK)

kanserlerin sıklığı %13 olarak saptanmakla birlikte alttıpler arasında cinse ve ırka göre farklılıklar olduğu saptanmıştır (39).

2.7. Evreleme

AJCC' ye göre evreleme aşağıda belirtilen özelliklere göre yapılır.

2.7.1. Anatomik evreleme

Anatomik evreleme grupları Tablo 1 de özetlenmiştir.

2.7.2. Klinik ve patolojik evreleme

Her tümör özellikleri itibariyle (boyut, nodal tutulum, metastaz) ya fizik muayene, görüntüleme ve varsa biyopsi sonucuyla birleştirilerek klinik olarak ya da tüm klinik evrelemede kullanılan bulgulara ek olarak cerrahi rezeksiyon bilgisi de dahil edilerek patolojik olarak değerlendirilir ve raporlanır. Patolojik değerlendirme herhangi bir cerrahi-sınır komşuluğunda makroskopik tümör olmayan primer karsinomu içermelidir. Patolojik evrelemenin, klinik evrelemeye göre daha doğru sonuç verdiği kabul edilir ancak patolojik evrelemenin henüz mümkün olmadığı; başlangıç tedavisini belirleme, neoadjuvan tedavi kararı ve klinik çalışmalara dahil edilme süreci gibi bazı durumlarda klinik evreleme tercih edilir.

NAK gören veya ameliyat edilemeyen hastalar için öncelikle klinik prognostik evreleme sistemi uygulanır. Klinik olarak TNM, diferansiyasyon derecesi (grade), ve HER2 ile diğer hormon reseptör durumunu temel almaktadır fakat moleküler profil bilgilerini içermez. Başlangıç tedavisi olarak cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar için ise patolojik prognostik evreleme yapılmalıdır. Patolojik olarak TNM; diferansiyasyon derecesi, HER2 ile diğer hormon reseptör durumunu temel almaktadır. Patolojik değerlendirme sonrasında klinik TNM evrelemesi değişebilir.

2.7.3. NAK sonrası evrelemeye ilişkin açıklamalar

NAK sonrası patolojik T ve N kategorileri (ypT ve ypN), sırasıyla primer bölgedeki veya lenf düğümlerindeki en büyük rezidüel tümör odağını dayanak almaktadır. Tedaviye bağlı fibroz gelişimi bu ölçümlere dahil edilmemiştir. Primer bölgede çok sayıda rezidüel tümör odağı mevcutsa, T evresine "m" son eki eklenir. Bir kanser NAK tedaviden önce M1 olarak kategorize edilmişse, yanıtı bakılmaksızın tedaviden sonra M1 olarak kalır (13,14).

Tablo 1. AJCC ANATOMİK EVRELEME GRUPLARI

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

2.8. Tedavi

2.8.1 Neoadjuvan tedavi seçenekleri

Meme kanseri hastalığın tutulum derecesine göre erken evre meme kanseri, lokal ileri meme kanseri ve metastatik meme kanseri olarak 3 kategoriye ayrılır. Meme kanserinin tedavisi hastalığın evresi ve tümörün karakteristik moleküler özelliklerine göre değişir. Meme kanserinde tedavi sıklıkla cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapiden oluşur (57).

2.8.1.1 Neoadjuvan kemoterapi (NAK)

Kemoterapi vücuttaki kanser hücreleri dahil tüm hızlı bölünen hücreleri hedef alan ve hastanın evresine göre eğer gerekli ise hem cerrahiden önce hem cerrahiden sonra hastaya uygulanabilen tedavi şeklidir. NAK ise cerrahi işlemden önce uygulanan bir kemoterapi şeklidir. NAKT, tümör boyutlarında küçülmeye yol açar ve hastanın cerrahi olmasını mümkün kılar. Uzun zamandır lokal ileri meme kanseri tanılı hastalarda uygulanan standart tedavi şeklidir (57).

NAK'nin etkinliği kullanılan kemoterapi rejimine göre değişir. Antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin) ve taksanlar (dosetaksel, paklitaksel) meme kanseri hastalarında kullanılan etkinliği en yüksek olan kemoterapötik ajanlardır (58). Bu ilaçlar tedavide genellikle fluorourasil ve siklofosamid gibi ilaçlar ile kombine edilerek verilirler. Son yıllarda meme kanserli hastaların yönetiminde yeni kuşak ilaçlar olarak hedefe yönelik ajanlar artan sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (59). Geleneksel kemoterapi rejimlerinden farklı olarak hedefe yönelik ajanlar kanser hücrelerini hedef alırken normal olan hızlı bölünen hücrelere etki etmezler. Transtuzumab, pertuzumab, lapatinib hedefe yönelik ajanlardan bazılarıdır ve bu ilaçlar sıklıkla HER2 pozitif meme kanserinde standart kemoterapi ilaçlarıyla birlikte uygulanır (60).

2.8.1.2. Neoadjuvan endokrinoterapi (NET)

NAK'nin lokal ileri meme kanserindeki rolü net olarak yerleşmiş olmasına rağmen, neoadjuvan endokrin tedavinin (NET) monoterapi olarak veya kombine tedavi rejimlerindeki rolü belirsizliğini korumaktadır. Günümüzde sitotoksik kemoterapiye kıyasla geç yanıt vereceği endişesi nedeniyle, başlangıç tedavisi olarak, özellikle sistemik kemoterapiyi tolere edemeyecek veya cerrahi için kötü aday olan ileri yaş ER pozitif meme kanserli hastaların tedavisinde, iyi tolere edilebilir olması sebebiyle kullanılmaktadır. Bununla birlikte çalışmalarda NET'nin monoterapi olarak seçilmiş hastalarda NAK'ye benzer yanıt oranları ve daha düşük yan etki profili gösterdiği bildirilmiştir. (61).

Endokrin tedaviler ER pozitif meme kanseri tedavisinin temelini oluşturur. Tüm meme kanserlerinin %75'i ER pozitifliği gösterir dolayısıyla meme kanserinin en sık görülen alt tipini ER pozitif meme kanseri oluşturur. Endokrin tedavilerin etkinliği temel olarak 2 yöntemle sağlanır. İlk aşamada östrojen (ligand) üretimi inhibe edilir ve böylece reseptörü aktive edecek hiç ligand kalmaz. Bu duruma örnek olarak; postmenapozal kadınlarda kullanılan aromataz inhibitörleri (AI) aromataz enzimi engelleyerek, premenapozal kadınlarda kullanılan luteinize hormon salgılayan hormon (LHRH) agonistleri ise overlerde östrojen üretimini azaltarak östrojen düzeyini düşürürler. İkinci yöntem direkt östrojen reseptörlerinin kendisini hedef alır. Buna örnek olarak ise selektif östrojen reseptör modülatörleri (tamoksifen) ve selektif östrojen reseptör antagonisti (fulvestrant) gösterilebilir (62,63).

2.8.2. Neoadjuvan tedavi sonrası yanıt değerlendirme ve patolojik tam yanıtın önemi

NAK'nin en büyük avantajı kemoterapiye tümör yanıtının önceden gözlemlenebilir olmasını sağlamasıdır. Bu sayede hastalığın prognozu hakkında daha kesin tahminlerde bulunabilir ve adjuvan kemoterapi seçeneklerini daha iyi değerlendirilebilir (64).

PTY'nin NAK klinik çalışmalarında bağımsız bir prognostik gösterge olarak iyi ve güvenilir bir sonlanım noktası olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalar pTY olmayanlara göre daha iyi sağ kalıma sahiptirler (65).

RCB indeksi önemli histopatolojik özellikleri kullanarak NAK sonrası rezidüel hastalık kapsamını inceler ve pTY durumunun ötesindeki prognostik tahminleri iyileştirmeye olanak sağlar. Ayrıca tüm meme kanseri alt tipleri için onaylanmıştır (66). RCB indeksi, rezeksiyon materyalinin mikroskopik değerlendirmesiyle elde edilen altı değişkeni birleştiren bir parametre olarak hesaplanır ve bu değişkenler; tedavi sonrası meme tümör yatağının iki boyutu, hücreliliği, in situ karsinom yüzdesi, metastatik lenf nodu sayısı ve en büyük nodal metastatik lezyonun çapından oluşur (67).

RCB indeksi, rezidüel hastalığın dört kategoriye ayrılmasını sağlar: RCB 0 (pTY), RCB I (minimal rezidüel hastalık), RCB II (orta rezidüel hastalık) ve RCB III (yaygın rezidüel hastalık). Beş yılda görülebilecek genel nüks olasılığı RCB - 0 ve RCB - I olan hasta alt grupları için sırasıyla %5,4 ve %2,4 olarak benzer bulunmakla birlikte, RCB - III için nüks riski %53,6 ile anlamlı olarak daha yüksektir. Bu nedenle bu hesaplama sistemi, tedaviden fayda görmüş olan hastaları RCB-0 veya RCB-I olarak sınıflandırır. NAKT sonrası RCB III

olarak sınıflandırılan hastalar arasında, adjuvan hormon tedavisi almayanların tümünde üç yıl içinde uzak nüksler gelişmiş, hatta bu tür tedavi alan hastaların dahi %40'ı beş yıl içinde nüks etmiştir (67). Yüz meme kanseri hastasının değerlendirdiği bir çalışmada, patoloji numuneleri ve raporları farklı patologlar tarafından bağımsız olarak incelenmiş ve sonuçlar RCB indeksinin genel sağkalım (GSK) ile hastalısız sağkalımı (HSK) tahmin etmek için oldukça uygulanabilir olduğunu göstermiştir (68).

2.8.3. Neoadjuvan tedavinin intrinsik moleküler alt tip üzerindeki etkileri

Neoadjuvan tedavi rejimleri sonrası ER, PR ve HER2 durumlarında ve tümör mikroçevresinde değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bu değişikliklerin uygulanan kemoterapi rejimlerine göre farklılık gösterdiği, sağ kalım üzerinde etkili olduğu ve prognostik gösterge olarak kullanılabileceği de çalışmalarda gösterilmiştir (69,70,71).

HER2 durumu için bildirilen veriler, hem değerlendirme yöntemine (IHC veya FISH) hem de NAK türüne (monoterapi olarak veya anti-HER2 ajanlarıyla kombinasyon halinde verilen sitotoksik ilaçlar) bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur (69,70,71). 368 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, sitotoksik kemoterapi ile NAK'nin, HER2 durumu üzerinde %9,5 oranında sınırlı bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (69). Başka çalışmalarda NAK'de anti-HER2 ajan olarak trastuzumab kullanımından sonra hastalarda %43'e varan oranda HER2 amplifikasyonunda kayıp gözlenmiştir (70,71).

NAK olarak, antrasiklin veya taksan alan meme kanserli hastalarda, hormon reseptör (HR)-negatiften HR-pozitif geçiş yapan hastaların, tedavi sırasında durumu değişmeyen ve HR-negatif tümörlü hastalar kıyaslandığında, HR-pozitif dönen hastaların anlamlı olarak daha iyi HSK ve GSK'ya sahip oldukları gösterilmiştir. HR-pozitif tümörü olan hastalar için, HR-pozitif durumunun stabil kaldığı tümörler ile HR-pozitiften HR-negatife geçiş yapan tümörler kıyaslandığında ise HSK ve GSK'da anlamlı bir fark gözlenmemiştir (72).

Prospektif gözlemsel bir çalışmada non-TNMK'den TNMK'ye geçiş yapan meme kanserli hastaların, TNMK'den non-TNMK'ye geçiş yapan hastalara ve alt tipte değişiklik olmayan hastalara kıyasla daha kötü bir HSK ve GSK'ya sahip olduğu gösterilmiştir (73).

Başka bir çalışmada HER2 pozitiflik durumu kaybının, HER2 durumunda değişiklik olmayan gruba kıyasla daha yüksek bir nüks riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (74). Anti-

HER2 ajanlar ile tedaviden sonra, HER2 pozitif klonlarının bu ajanlar tarafından yok edildiği ve geriye HER2 negatif popülasyonunun kaldığı düşünülebilir (71).

Yine başka bir çalışmada anti-HER2 ajanlarına maruz kaldıktan sonra tümör ER durumunda da değişiklik olabildiği gösterilmiş ayrıca dikkat çekici bir şekilde, ER ekspresyonundaki artış, kullanılan anti-HER2 ajanlarına karşı artan dirençle ilişkilendirilmiştir (75).

Tedaviden sonra TNMK haline gelen HR-pozitif / HER2 negatif tümörleri olan hastaların, HR-pozitif / HER2 negatif durumlarını koruyan hastalara göre anlamlı derecede daha kötü HSK'ye sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan TNMK'den HR-pozitif / HER2 negatife geçen tümörlere sahip olanlar, tümörleri stabil olarak HR-pozitif / HER2 negatif durumu devam eden hastaların prognozlarına benzer şekilde, önemli ölçüde daha iyi sağkalım sonuçlarına sahip iken TNMK statüsünü koruyan hastalar daha kötü sağkalım sonuçları ortaya koymuştur (76).

Bu bulgular, NAKT sonrası ER, PR ve HER2 durumundaki değişim sıklığının oldukça yüksek olduğunu (%10-50) ve göz ardı edilemeyeceğini göstermektedir. Dolayısıyla, özellikle NAK öncesi biyopsi örneklerinin analizi negatif, şüpheli, zayıf hücresellik nedeniyle tam anlaşılammış olduğunda veya tümör hücresi içinde heterojenite görüldüğünde, bu tümörlerin cerrahi sonrası tekrar değerlendirilmesinin akılcı olacağı görülmektedir (77). Tam net veriler olmamakla birlikte, NAK öncesi veya sonrası en az bir örnekte HR veya HER2 amplifikasyonu tespit edilirse hedefe yönelik tedavilerin uygulanması önerilmektedir. (78).

2.9. İmmün Mikroçevre Biyobelirteçleri

2.9.1. Tümör infiltre-eden lenfosit (TIL)

Tümör mikroçevresi (TME) ile ilgili biyobelirteçler, TME'nin hücrel ve aselüler bileşenlerinin tümör oluşumunu destekleyebileceğini veya baskılayabileceğini ortaya koymaktadır (79,80). Artan kanıtlar TME'nin tedaviye tümör yanıtlarının modülasyonundaki rolünü desteklemektedir (81).

Konakçı bağışıklık sistemi aktivasyonunun, sitotoksik terapilere büyük bir yanıtın elde edilmesinde çok önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. TIL, konakçı ile tümör arasındaki bağışıklık dengesinin durumunu yansıtan önemli bir göstergedir ve alt tipleri ile tümöre yönelik

immün yanıtın ana aktörüdür (82). T hücrelerinin, özellikle de sitotoksik alt tip (CD8+) tarafından meme kanserinin yüksek infiltrasyonunun, büyük klinik çalışmalarda artmış pTY oranlarının habercisi olduğu gösterilmiştir (83-86).

Öncelikle, NAK ile tedavi edilmiş TNMK hastalarında tedavi öncesi TIL düzeyi incelendiğinde, TIL seviyesi yüksek olan hastaların daha yüksek pTY, daha iyi HSK ve GSK'ye sahip olduğu görülmüştür (87). Aynı şekilde NAK ile tedavi edilen TNMK hastalarında TIL seviyelerinin pozitif prognostik etkisi daha kapsamlı bir çalışmayla da desteklenmiştir (88).

Ayrıca NAK sonrası rezidüel hastalık saptanmış olan hastaların TIL düzeyleri değerlendirildiğinde yüksek TIL seviyelerinin pozitif bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (89). Çok merkezli bir çalışmada, TNMK tanılı ve NAK ile tedavi edilmiş ve sonrasında opere edilmiş ve rezidüel hastalık saptanmış olan hastalardaki TIL seviyesinin, NAK öncesi TIL seviyesinden ve RCB'den bağımsız olarak ek bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastaların değerlendirmesine TIL düzeylerinin dahil edilmesinin, özellikle orta derecede rezidüel yükü (RCB sınıf II) olan hastalarda, neoadjuvan klinik çalışmalardaki sonuçlarının iyileştirilmesine yardımcı olabileceği ve potansiyel olarak adjuvan kemoterapi veya immünoterapötik klinik çalışmalardan fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde etkili olabileceğini göstermiştir (90).

2.9.2. Androjen Reseptörü (AR)

AR yolu, son yıllarda prostat kanseri tedavisinde daha yeni ve daha iyi tolere edilen AR-hedefli ajanların geliştirilmesi, TNMK'nin, luminal AR (LAR) alt tipinin bulunması ve HR ile AR yolları arasındaki bağlantıyı ortaya koyan daha fazla çalışmanın neticesinde, meme kanserinde potansiyel bir hedef olarak artan bir ilgi görmektedir (91,92). Retrospektif klinik çalışmalar, meme kanserinde AR'nin prognostik veya prediktif faktör olabileceğini göstermiştir. Fakat, meme kanseri tedavisinde potansiyel bir terapötik hedef olarak AR'nin kullanılmasıyla ilgili, AR-hedefli tedavilerden fayda sağlama olasılığı en yüksek olan hastaların nasıl belirleneceği ve AR-hedefli tedavilere dayalı rasyonel tedavi kombinasyonlarının nasıl geliştirileceği gibi önemli belirsizlikler de mevcuttur (93-98)

AR pozitifliği tanımına bağlı olarak, ER pozitif tümörlerin yaklaşık %70 ile %90'ı AR pozitifdir (94,99). Bazı klinik çalışmalar postmenopozal kadınlar arasında AR ekspresyonunun, ER pozitif meme kanserli kadınlarda ER negatif meme kanserli kadınlara göre daha olumlu bir

prognostik faktör olduğunu göstermiştir (95,99). Bunun dışında prospektif bir çalışma, ER ve AR ekspresyonu uyumsuz olan hastaların (ER-pozitif AR-negatif veya ER-negatif AR-pozitif), ER ve AR ekspresyonu uyumlu olan hastalara (ER-pozitif AR-pozitif veya ER-negatif AR-negatif) göre daha kötü prognoza sahip olduklarını göstermiştir (95).

AR pozitifliğinin ER pozitif tümörlerde prediktif bir belirteç olabileceği ile ilgili klinik çalışmalar da mevcuttur (100,101). Adjuvan tamoksifen ile tedavi edilen ER-pozitif meme kanserli 192 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, aşırı AR ekspresyonunun ER-pozitif tümörlerde hormon tedavisine direnç ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışma ayrıca, enzalutamid tarafından AR nükleer inhibisyonunun, ER-pozitif AR-pozitif ve ER-negatif AR-pozitif meme tümörlerinde hem androjen aracılı hem de östrojen aracılı tümör büyümesini azalttığını göstermiştir (100). Bu bulgu, ER-negatif AR-pozitif meme kanserli hastalar ve ER-pozitif AR-pozitif meme kanserli hastalarda (%30 ila %50 endokrin tedavilere karşı de novo direnç gösteren ER-pozitif tümürlü hastalar dahil) AR-hedefli tedavilerin etkinliğini göstermiştir (101).

AR pozitifliğinin tanımına bağlı olarak, HER2 pozitif meme kanserlerinin yaklaşık %60'ı AR overekspresyonu içerir (94,95). HER2 pozitif meme kanserinde, nükleer AR boyanan hücrelerin %10'u veya daha fazlası olarak tanımlanan AR pozitifliği, AR negatifliği ile karşılaştırıldığında daha yüksek ER ve PR ekspresyon sıklığı, daha küçük tümör boyutu, daha erken klinik evre ve daha düşük Ki-67 seviyesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, HER2 ve AR'nin birlikte ekspresyonunun daha az agresif tümör alt tipi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (102).

AR pozitifliğinin tanımına bağlı olarak, TNMK'lerinin yaklaşık %10 ile %35'i, AR over-ekspresyonunu içerir (91,103). TNMK'li 699 hastayı içeren retrospektif bir çalışma, AR-pozitif tümörü olan hastalarda HSK'nin, AR-negatif tümör olanlara göre anlamlı derecede daha iyi olduğunu göstermiştir (104). TNMK'nin LAR alt tipinde, AR seviyesi TNMK'nin diğer alt tiplerine göre ortalama 9 kat daha fazladır (105). LAR alt tipi, NAK'ye en düşük patolojik tam yanıt oranına sahip olmasına rağmen en yüksek GSK oranıyla ilişkilendirilmiştir (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2014-2020 yılları arasında Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip ve tedavi edilen NAK uygulanmış ve sonrasında opere edilmiş, 25-74 yaş aralığındaki meme kanserli 84 hasta çalışmaya 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 (13).

Çalışma sırasında NAK almış LİMK'li hastalarda tanı sırasındaki yaş, tanı tarihleri, histopatolojik tipi, ER ve PR durumları, HER2 durumu, Ki-67 proliferasyon değeri, tümör grad'ı, postoperatif patolojik yanıt durumları, aldığı kemoterapi protokolleri, tedavi yanıt durumları, operasyon tarihleri, hormonoterapi, radyoterapi gibi klinik bilgiler hasta dosyalarının taranmasıyla elde edildi. Patolojik verilere göre hastalarda moleküler alt tipler belirlendi. Bununla beraber hastaların preoperatif biyopsi ve postoperatif cerrahi preparatları Patoloji Anabilim Dalı'nda tekrardan incelenmek üzere hasta ve yakınlarının izni alınarak temin edildi. Hastaların TIL oranları ve AR ekspresyonları preoperatif ve postoperatif olarak ayrı ayrı saptandıktan sonra sınıflandırılarak bu veriler ile verilerdeki değişimler incelendi. Daha sonra TIL ve AR verilerindeki değişimlerinin klinik ve patolojik faktörler ile ilişkisi, RCB ile ilişkisi ve sağkalımlar üzerine etkileri değerlendirildi. Çalışma öncesi İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurul'ndan onay alındı. Klinikopatolojik verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yalnızca sistemik neoadjuvan tedavi almış ve sonrasında meme ve aksillaya yönelik cerrahi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalara moleküler alt tiplerine göre standart NAK protokolleri uygulandı. NAK seçiminde ağırlıklı olarak Adriamisin/Epirubisin + siklofosfomid +/- dozetaksel/paklitaksel (AC/EC-T) ve 5-Florourasil + siklofosfomid +/- Adriamisin/Epirubisin +/- dozetaksel/paklitaksel (FAC/FEC-T) rejimleri ile aynı ilaçların dose-dens rejimleri tercih edildi. HER2 reseptör pozitifliği olan hastalarda transtuzumab ve/veya pertuzumab tedaviyle kombine edildi. 11 hastaya AC/EC + dozetaksel, 19 hastaya AC/EC + paklitaksel, 6 hastaya AC/EC + dozetaksel + transtuzumab, 6 hastaya AC/EC + paklitaksel + transtuzumab, 4 hastaya FAC/FEC + dozetaksel, 4 hastaya FAC/FEC + paklitaksel, 2 hastaya FAC/FEC + dozetaksel + transtuzumab, 3 hastaya FAC/FEC + paklitaksel + transtuzumab, 1 hastaya TC (dozetaksel + siklofosfomid), 16 hastaya dose-dens AC/EC + paklitaksel, 2 hastaya dose-dens AC/EC + paklitaksel + transtuzumab, 1 hastaya Epirubisin + dozetaksel + transtuzumab, 4 hastaya

FAC/FEC + dosetaksel + transtuzumab + pertuzumab, 3 hastaya Dosetaksel + transtuzumab + pertuzumab, 1 hastaya AC/EC + dosetaksel + transtuzumab + pertuzumab ve 1 hastaya ise sadece transtuzumab protokolü uygulandı.

Postop 73 hastaya meme koruyucu cerrahi (MKC) yapıldığı ve/veya lenf nodu pozitif olduğu için adjuvan radyoterapi uygulandı. Bunların dışında HR pozitifliği olan 34 hastaya Tamoksifen, 12 hastaya Anastrozol, 7 hastaya Letrozol, 3 hastaya eksemestan adjuvan olarak uygulandı. HR negatif olan 28 hastaya ise hormonoterapi verilmedi.

3.1. TIL ve AR'nin Patolojik Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan olgulara ait tümörlü, hematoksilen-eosin ile boyalı preparatlar Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi Patoloji laboratuvarı arşivinden çıkartılarak incelendi.

3.1.1. Histopatolojik inceleme

Işık mikroskopik (Eclipse Ni, Nikon, Japan) olarak invaziv tümör-infiltrate eden lenfositler 'TIL working group' kriterlerine göre değerlendirildi. Vakaların neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası lamları birbirlerinde bağımsız, kör olarak incelendi. İnvaziv tümör alanları belirlendi. Tümör stroması (tümör sınırları dışındaki alanlar katılmadan) içindeki alanlardaki mononükleer hücrelerin yüzde olarak stromanın ne kadarını oluşturduğu, küçük büyütmede tüm tümör alanı incelenip her alanda yüzde değer belirleyip, tüm alanların ortalaması alınarak hesaplandı. Granulositer hücreler ve nekrotik alanlar değerlendirmeye alınmadı (107).

3.1.2. İmmünohistokimyasal (IHC) inceleme

Değerlendirme sırasında tümörü en çok temsil eden blok IHC boyama için seçildi. Bu parafin bloklardan 3,5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler pozitif yüklü lamlara alındı ve etüvde 60°C'de 30 dakika bekletildi. IHC boyama Ultraview Universal DAB Detection Kit, Hematoxylin, Bluing Reagent, Protease 3, EZ Prep, LCS, SSC, Reaction Buffer, CC1, solüsyonları kullanılarak, Ventana Benchmark® Ultra cihazı (Ventana, Roche, USA) ile otomatik olarak yapıldı. İki aşamalı çalışma sistemine sahip olan cihazda birinci basamakta deparafinizasyon ve hücre iyileştirme işlemleri ikinci basamakta ise; antikör inkübasyonu, kromojen (diamino benzoik asit, DAB), arka plan boyama (hematoksilen) ve mavileştirme (bluing) işlemleri yapıldı. Kullanılan antikör ve bilgileri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Androjen Reseptörünün İmmünohistokimyasal İncelenmesi

ANTİKOR ADI	KLON	TÜR	KLON	MARKA	FİRMA ADI	ÜLKE	DİLÜSYON
Androjen	SP107	Tavşan	Monoklonal	Cell Marque	Merck	Almanya	Kullanıma Hazır

Pozitif kontrol dokusu antikorun datasheetindeki bilgilere göre seçildi. Her çalışmada 1 adet negatif kontrol lamı kullanıldı. Negatif kontrol kesitlerine primer antikor uygulanmadı. Boyama bittiğinde, kesitler artan alkol serilerinden (%80, %90, %96) geçirildi ve ksilende 2 dakika bekletilerek kimyasallardan arındırıldı. Lam üzerlerine otomatik kapatma cihazı (Tissue Tek Film, Sakura, Japan) ile film kapatıldı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda (Eclipse Ni, Nikon, Japan) analiz edildi. Androjen reseptörü skoru için invaziv tümör hücrelerinde nükleer boyanma değerlendirildi. Ekspresyon gösteren tümör hücrelerinin yaygınlığı yüzde ve şiddeti 0, 1+, 2+, 3+ olarak belirtildi. AR ekspresyonu \geq %1 olan tümörler AR-pozitif, $<$ %1 olan tümörler AR-negatif kabul edildi. AR-pozitif tümörlerde kendi içlerinde skoru %1-34 olanlar AR düşük-pozitif, \geq %34 olanlar da AR yüksek-pozitif olarak kategorize edildi.

3.2. İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sürümü kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için %95 güvenlik aralığında ve ortanca biçiminde ifade edildi. NAK'ye pTY varlığı ile klinikopatolojik faktörler, TIL ve AR arasındaki ilişki chi-square ve Fisher's exact testleri ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri ve eğrisi Kaplan-Meier metodu kullanılarak log-rank testi ile karşılaştırıldı. HSK operasyon tarihinden hastalığın ilk nüks saptandığı tarihi veya nüks olmayan vakalarda son muayene tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. GSK ise, tanı tarihinden son muayene veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Klinikopatolojik özelliklerle neoadjuvan tedaviye pTY varlığı veya sağkalım ilişkisi tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile cox orantısal hazard model kullanılarak değerlendirildi. Lojistik regresyon analizi yapılarak patolojik tam yanıtı predikte edebilecek bağımsız faktörleri belirlendi. 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 sonrasında cerrahi uygulanmış 84 kadın hasta dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 44 olarak hesaplandı (aralık; 25-74). Elli dört hasta (%64.3) premenapoz iken, otuz hasta (%35.7) postmenapoz dönemdeydi. Altmış iki hastanın (%73.8) performans skoru (ECOG PS)'si 0 iken, yirmi iki hastanın (%26.2) ECOG PS'si 1 olarak saptandı. NAK öncesi ortanca tümör çapı 26 mm (aralık; 7-80) olarak bulundu. Tümör çapı kategorize edildiğinde, 29 hastada (%34.6) tümör çapı 20 mm'ye eşit ve küçük iken, 55 hastada (%65.4) ise tümör çapının 20 mm'nin üzerinde olduğu görüldü. Klinik ve lenf nodu biyopsisine göre 18 hastanın (%21.5) lenf nodu negatif, 66 hastanın (%78.5) lenf nodu pozitif saptandı. Tru-cut biyopsi sonuçlarına göre 5 hastanın (%4.8) histolojik grade'i 1, 37 hastanın (%44) grade'i 2, 36 hastanın (%42) grade'i 3 olarak görüldü ve 7 hastanın (%8.3) histolojik grade'i bilinmiyordu. Hastaların reseptör durumları incelendiğinde 54'ü (%64.3) HR pozitif, 30'u (%35.7) HR negatifti, ayrıca hastaların 35'i (%58.3) HER2 pozitif, 49'u (%41.7) HER2 negatif olarak saptandı. On hastanın (%11.9) Ki-67 indeksi %14'e eşit ve altında iken ve yetmiş dört hastanın (%88.1) %14 üzerinde idi. Moleküler alt tiplerine bakıldığında hastaların 7'si (%8.3) Luminal A, 26'sı (%31) Luminal B HER2 negatif, 21'i (%25) Luminal B HER2 pozitif, 14'ü (%16.7) HER2 enriched, 16'sı (%19.0) TNMK idi. Tablo 3'te hastaların neoadjuvan kemoterapi öncesi klinikopatolojik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 3. Hastaların neoadjuvan kemoterapi öncesi klinikopatolojik özellikleri

Özellik	n (%)
Yaş, yıl	
Aralık	25-74
Ortanca	44
Pre-NAK Tümör çapı	
Ortanca, mm (aralık)	26 (7-80)
≤20 mm	29 (34.6)
>20 mm	55 (65.4)
Pre-NAK lenf nodu	
Negatif	18 (21.5)
Pozitif	66 (78.5)
Menapoz durumu	
Premenapoze	54 (64.3)
Postmenapoze	30 (35.7)
ECOG PS	
0	62 (73.8)
1	22 (26.2)
HR durumu	
Pozitif	54 (64.3)
Negatif	30 (35.7)
TNMK	
Yok	68 (81.0)
Var	16 (19.0)
HER2 durumu	
Pozitif	35 (58.3)
Negatif	49 (41.7)
Ki-67	
≤% 14	10 (11.9)
>% 14	74 (88.1)
Grade	
1	5 (4.8)
2	37 (44.0)
3	36 (42.9)
Bilinmiyor	7 (8.3)
Moleküler alt tip	
Lüminal A	7 (8.3)
Lüminal B-HER2 negatif	26 (31.0)
Lüminal B-HER2 pozitif	21 (25.0)
HER2 eksprese eden	14 (16.7)
Triple negatif	16 (19.0)

* NAK: Neoadjuvan Kemoterapi, HR: Hormon Reseptörü, TNMK: Triple negatif meme kanseri, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Score, HER2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2.

Hastaların NAK öncesi ve sonrası patoloji preparatlarında TIL yüzdeleri ve AR ekspresyon skorları hesaplandı ayrıca her iki değerdeki kemoterapi öncesi ve sonrası değişimi göstermek için tek değişkenli analiz yapıldı. TIL skorları %0, ≤%10, %10-50 ve >%50 olarak gruplandırıldığında NAK öncesi TIL skoru hastaların %7.1'inde %0, %36.9'unda ≤%10, %28.6'sında %10-50, %27.4'ünde >%50 iken NAK sonrası hastaların %36.9'unda TIL skoru %0, %41.7'sinde ≤%10, %11.9'unda %10-50, %9.5'inde >%50 olarak hesaplandı. Ayrıca ortanca TIL yüzdesi NAK öncesi %17.5 iken NAK sonrası %5 olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=<0.001). Böylece NAK sonrası TIL yüzdelerinde azalma yönünde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim saptandı.

AR ekspresyon skorları ise negatif, düşük pozitif ve yüksek pozitif olarak gruplandırılarak incelendi. NAK öncesi hastaların AR ekspresyonu %22.6'sında negatif, %10.7'sinde düşük pozitif, %66.7'sinde yüksek pozitif iken NAK sonrasında ise %46.4'ünde negatif, %3.6'sında düşük pozitif, %50.0'sinde yüksek pozitif olarak hesaplandı. Aynı şekilde ortanca AR skoru NAK öncesine göre NAK sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmaktaydı (sırasıyla, %30' a karşın %90, p=0.001). NAK öncesi ve sonrası TIL ve AR ekspresyon değişimleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

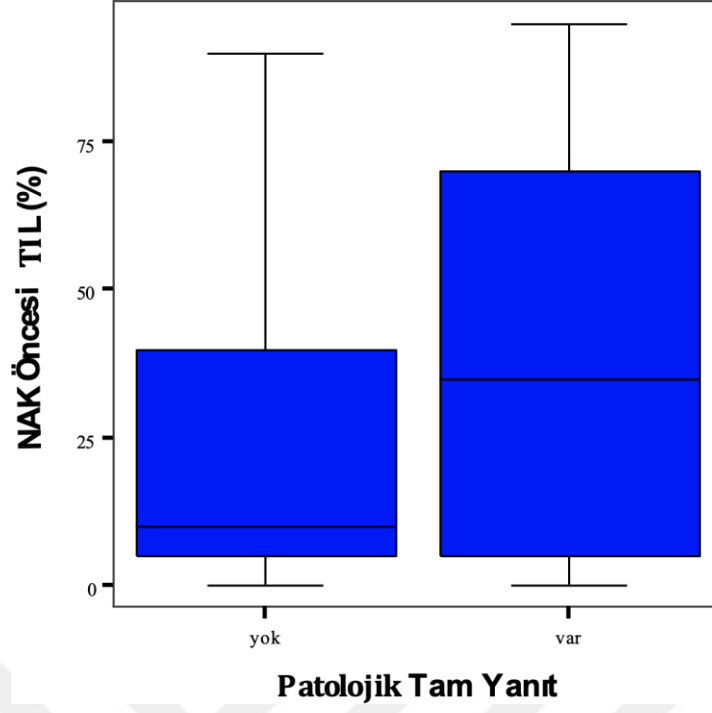
Tablo 4. NAK öncesi ve sonrası TIL ve AR ekspresyon değişimleri

	Pre-NAK	Post-NAK	p
TIL, % ortanca (aralık)	17.5 (0-95)	5 (0-95)	<0.001
TIL skoru n (%)			
0	6 (7.1)	31 (36.9)	
≤%10	31 (36.9)	35 (41.7)	
10-50	24 (28.6)	10 (11.9)	
>50	23 (27.4)	8 (9.5)	
AR, % ortanca (aralık)	30 (0-100)	90 (0-100)	0.001
AR ekspresyon skoru			
Negatif	19 (22.6)	39 (46.4)	
Düşük-pozitif	9 (10.7)	3 (3.6)	
Yüksek-pozitif	56 (66.7)	42 (50.0)	

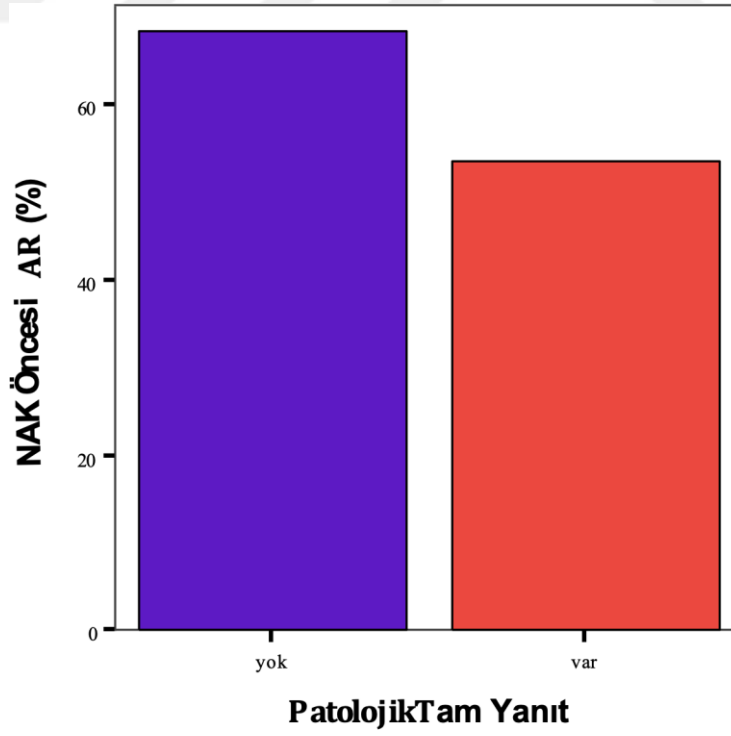
*NAK: Neoadjuvan kemoterapi, TIL: Tümör İnfiltrate Eden Lenfosit, AR: Androjen Reseptörü

NAK sonrası uygulanan cerrahi preparatlarında pTY varlığı analiz edildi. Daha sonra hastalarda pTY olan ve olmayan olarak gruplandırılarak klinikopatolojik özellikler, TIL yüzdeleri ve AR skorlarının pTY üzerine olan etkisi incelendi. NAK sonrası postop-Ki-67 ($p=0.005$), moleküler alt tip ($p=0.027$), pre-NAK TIL skoru ($p=0.006$), post-NAK TIL skoru ($p<0.001$), post-NAK AR skoru ($p<0.001$), postop-Ki-67 ($p=0.005$) ve pre-op RCB-TIL ($p<0.001$) değişkenleri ile pTY arasında anlamlı ilişki saptandı. Diğer bir ifadeyle preop-Ki-67 skoru %14 üzerinde olan hastalarda NAK yanıtı ve pTY oranı daha yüksek olarak gözleniyordu. Bununla birlikte, moleküler alt tipine göre, TNMK (%26.7) ve HER2 enriched (%30) grupta pTY oranları, Luminal B HER2 pozitif (%23.3), Luminal B HER2 negatif (%16.7) ve Luminal A (%3.3) tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Pre-NAK TIL skoru yüksek olan hastalarda pTY oranı pre-NAK TIL düzeyi düşük olanlara göre daha yüksekti. Şekil 3'te pre-NAK TIL düzeyleri ile pTY ilişkisi gösterilmiştir. Pre-NAK AR skoru yüksek olan hastalarda pTY oranı daha düşük olarak görülse de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0.21$). Şekil 4'te NAK öncesi AR skorlarının pTY ile olan ilişkisi gösterilmiştir. Diğer taraftan, pTY olan hastaların hepsinde post-NAK TIL skoru %0 iken benzer şekilde hepsinde post-NAK AR skoru da negatif olarak saptandı. Bunun dışında RCB-TIL pozitif olanlarda patolojik tam yanıt oranları negatif olanlara göre daha yüksek saptandı. Tablo 5'te hastalardaki pTY varlığı ile klinikopatolojik özellikler, TIL ve AR skoru arasındaki ilişki listelenmiştir.



Şekil 3. NAK öncesi TIL düzeyleri ile pTY arasındaki ilişki



Şekil 4. NAK öncesi AR düzeyleri ile pTY arasındaki ilişki

Tablo 5. pTY varlığı ile klinikopatolojik özellikler ve TIL, AR arasındaki ilişki

Özellik	pTY n (%)	Non-pTY n (%)	p
Yaş, yıl			0.59
<50	20 (66.7)	36 (66.7)	
≥50	10 (33.3)	18 (33.3)	
Pre-NAK Tumor Çapı (mm)			0.51
≤20	12 (40.0)	20 (37.1)	
>20	18 (60.0)	34 (62.9)	
Pre-NAK lenf nodu durumu			0.56
Negatif	4 (13.3)	8 (26.9)	
pozitif	26 (86.7)	46 (73.1)	
Menapoz durumu			0.12
Premenapoze	19 (63.3)	35 (64.8)	
Postmenapoze	11 (46.7)	19 (35.2)	
ECOG PS			0.79
0	23 (76.7)	39 (72.2)	
1	7 (23.3)	15 (27.8)	
Meme Cerrahi Tipi			0.28
MRM	16 (53.3)	35 (64.8)	
MKC	14 (46.7)	19 (35.2)	
Aksiller Cerrahi Tipi			0.19
SLNB	14 (46.7)	18 (33.3)	
ALD	16 (53.3)	36 (66.7)	
Preop-Ki-67			0.48
≤%14	2 (6.7)	8 (14.8)	
>%14	28 (93.3)	46 (85.2)	
Postop-Ki-67			0.005
≤%14	21 (70.0)	23 (42.8)	
>%14	9 (30.0)	31 (57.4)	
Grade			0.10
1	0	3 (5.5)	
2	9 (30.0)	25 (46.2)	
3	21 (70.0)	19 (35.1)	
Bilinmiyor	0	6 (11.2)	
Moleküler alt tip			0.027
Lüminal A	1 (3.3)	6 (11.1)	
Lüminal B-HER2 negatif	5 (16.7)	21 (38.9)	
Lüminal B-HER2 pozitif	7 (23.3)	14 (25.9)	
HER2 eksprese eden	9 (30.0)	5 (9.3)	
Triple negatif	8 (26.7)	8 (14.8)	
Pre-NAK TIL skoru			0.006
0	4 (13.3)	2 (3.7)	
<%10	4 (13.3)	27 (50.0)	
%10-50	10 (33.4)	14 (25.9)	
>%50	12 (40.0)	11 (20.4)	
Post-NAK TIL skoru			<0.001
0	30 (100)	1 (1.9)	
<%10	0	35 (64.8)	
%10-50	0	10 (18.5)	
>%50	0	8 (14.8)	
Pre-NAK AR skoru			0.21
Negatif	10 (33.3)	9 (16.7)	
Düşük-pozitif	3 (10.0)	6 (11.1)	
Yüksek-pozitif	17 (56.7)	39 (72.2)	
Post-NAK AR skoru			<0.001
Negatif	30 (100)	9 (16.7)	
Düşük-pozitif	0	3 (5.7)	
Yüksek-pozitif	0	42 (77.8)	
Preop-RCB-TIL			<0.001
Negatif	8 (26.7)	43 (79.6)	
Pozitif	22 (73.3)	11 (20.4)	

* pTY: Patolojik Tam Yanıt, non-pTY: Patolojik Tam Yanıt Yok, NAK: Neoadjuvan Kemoterapi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Score, MRM: Modifiye Radikal Mastektomi, MKC: Meme Koruyucu Cerrahi, SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biopsisi, ALD: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu; TIL: Tümör İnfiltrate Eden Lenfosit, AR: Androjen Reseptörü, RCB-TIL: Rezidüel Kanser Yüklü-Tümör İnfiltrate Eden Lenfosit

Ortanca 31.3 aylık takip süresinde (aralık:7.8-82 ay), ortanca HSK süresi 18.4 ay iken ortanca GSK süresi 28.9 ay idi. NAK almış ve sonrasında opere edilmiş hastaların tümünde HSK ve GSK üzerine etkili prognostik faktörleri belirlemek amacıyla önce tek değişkenli analiz ve sonrasında anlamlı bulunan prognostik faktörlerin bağımsız değişken olduğunu gösterebilmek için çok değişkenli analizler yapıldı. HSK için tek değişkenli analiz yapıldığında, yalnızca postop-Ki-67 düzeyi ve pTY varlığı anlamlı prognostik faktörlerdi. Diğer bir ifadeyle, NAK sonrası post-op Ki-67 skoru %14'e eşit veya altında olan hastaların 2-yıllık HSK oranlarının postop-Ki-67 skoru >%14 olan hastalara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu görüldü (sırasıyla, %86.8'a karşın %52.9, p=0.007). Ayrıca, beklenildiği üzere, NAK sonrası pTY elde edilemeyen hastaların 2-yıllık HSK oranı %74.6 iken, pTY elde edilen hastalarda bu oran %91.1 idi. Dolayısıyla NAK sonrası pTY olan hastalarda HSK oranları pTY elde edilemeyen hastalara göre daha iyiydi ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.027, şekil 5).

Bundan sonra, HSK için çok değişkenli analiz yapıldığında, postop-Ki-67 skoru (p=0.012, %95, HR:6.16, CI:1.48-9.12), post-NAK TIL skoru (p=0.041, %95, HR:0.42, CI=0.16-1.06) ve NAK sonrası pTY varlığı (p=0.038, %95, HR:0.10, CI: 0.01-0.87) bağımsız prognostik göstergeler olarak anlamlı bulundu.

Post-NAK TIL skoru düşük olan hastalarda NAK ile HSK'de %58'lik bir risk azalması elde edilmekteydi. Ayrıca, NAK sonrası pTY elde edilen hastalarda nüks oranı pTY elde edilemeyen hastalara göre %90 oranında azalmakta ve postop-Ki-67 düzeyi halen %14 üzeri kalanlarda ise HSK oranı 6.16 kat daha azalmaktaydı. HSK için yapılan tek ve çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 6'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

HSK sonrası GSK içinde tek ve çok değişkenli analizler yapıldı. Tek değişkenli analizde sadece postop-Ki-67 skoru (p=0.031) GSK için anlamlı prognostik faktör olarak saptandı. Daha sonra yapılan çok değişkenli analizde ise, yine yalnızca postop-Ki-67 skoru bağımsız prognostik gösterge olarak bulundu (p=0.02, %95, HR:7.49, CI:1.99-10.3). Diğer bir ifadeyle postop-Ki-67 skoru %14 ve bu değerden düşük olan hastalarda 2-yıllık GSK oranı anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla, %94.7'ye karşın %69.2, p=0.031). Böylece, NAK sonrası ki-67 düzeylerinin \leq %14 olarak kalması yaklaşık 7.5 kat ölüm riskinde azalma ile ilişkili idi. Tablo 7'de GSK üzerine etkili prognostik faktörlerin tek ve çok değişkenli analiz sonuçları ayrıntılı olarak özetlenmiştir. pTY varlığı HSK için bir anlamlı gösterge iken, GSK için, her iki grupta 2-yıllık GSK oranları benzerdi (Şekil 6).

Tablo 6. HSK için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

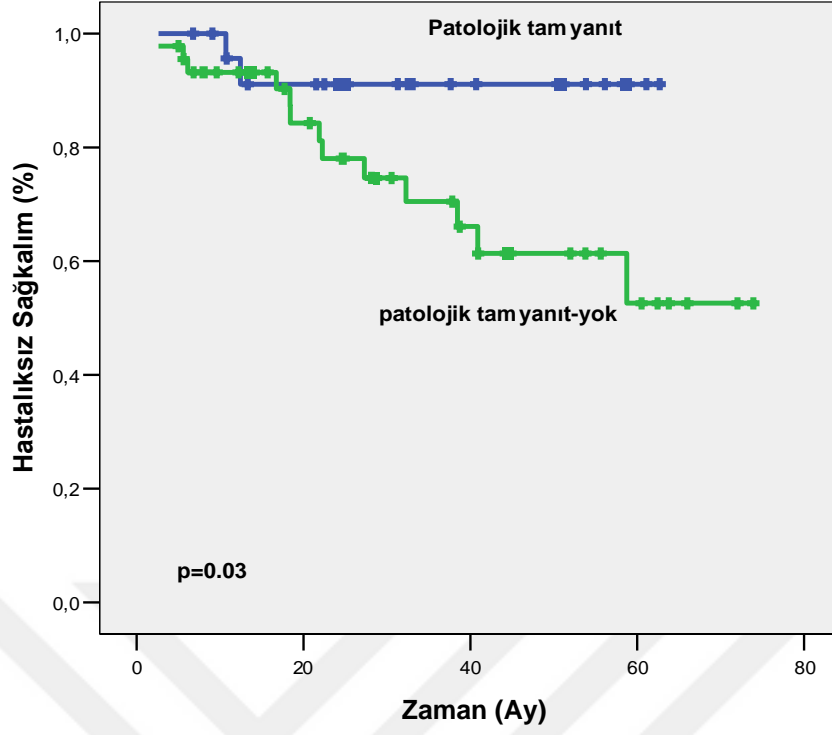
Özellik	2-yıllık HSK (%)	Tek değişkenli p değeri	HR (%95 CI)	Çok değişkenli p değeri
Yaş, yıl		0.29		
<50	75.9			
≥50	83.4			
Pre-NAK Tumor Çapı (mm)		0.75		
≤20	72.6			
>20	76.1			
Pre-NAK lenf nodu durumu		0.15		
Negatif	100			
Pozitif	80.6			
Menapoz durumu		0.51		
Premenapoze	77.7			
Postmenapoze	NA			
ECOG PS		0.27		
0	84.8			
1	NA			
Meme Cerrahi Tipi		0.38		
MRM	79.5			
MKC	69.7			
Aksiller Cerrahi Tipi		0.31		
SLNB	63.7			
ALD	74.0			
Preop-Ki-67		0.50		
≤%14	NA			
>%14	84.4			
Postop-Ki-67		0.007	6.16 (1.48-9.12)	0.012
≤%14	86.8			
>%14	52.9			
Grade		0.73		
1	-			
2	66.5			
3	46.7			
Bilinmiyor	-			
Moleküler alt tip		0.45		
Lüminal A	NA			
Lüminal B-HER2 negatif	70.6			
Lüminal B-HER2 pozitif	81.5			
H2 eksprese eden	NA			
Triple negatif	NA			
Pre-NAK TIL skoru		0.18	1.48 (0.65-3.39)	0.34
0	NA			
<%10	74.8			
%10-50	74.5			
>%50	78.9			
Post-NAK TIL skoru		0.14	0.42 (0.16-1.06)	0.041
0	91.5			
<%10	52.0			
%10-50	NA			
>%50	NA			
Pre-NAK AR skoru		0.76	0.83 (0.27-2.52)	0.74
Negatif	86.7			
Düşük-pozitif	71.4			
Yüksek-pozitif	80.6			
Post-NAK AR skoru		0.53	0.84 (0.33-2.17)	0.72
Negatif	82.1			
Düşük-pozitif	NA			
Yüksek-pozitif	69.5			
Preop-RCB-TIL		0.91	1.61 (0.42-6.13)	0.48
Negatif	78.9			
Pozitif	67.7			
Patolojik Tam Yanıt		0.027	0.10 (0.01-0.87)	0.038
Var	91.1			
Yok	74.6			

* NAK: Neoadjuvan kemoterapi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Score, MRM: Modifiye radikal mastektomi, MKC: Meme koruyucu cerrahi, SLNB: Sentinel lenf nodu biopsisi; ALD: Aksiller lenf nodu diseksiyonu TIL: Tümör-infiltrate eden lenfosit, AR: Androjen reseptörü, RCB: Rezidüel kanser yükü, HSK: Hastalısız sağkalım, CI: Güvenlik aralığı; HR: Nüksü belirlemede rölatif risk

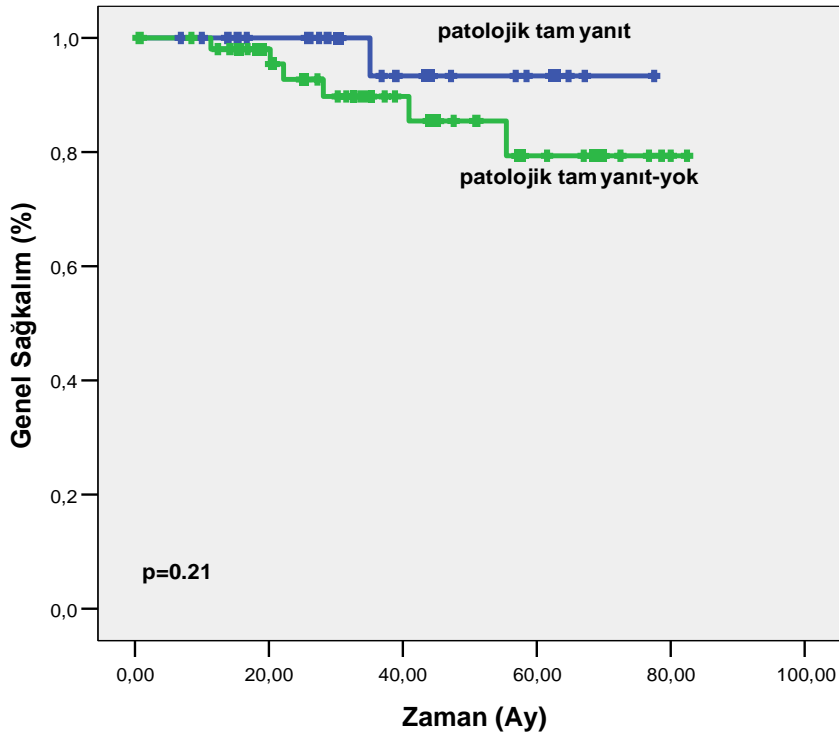
Tablo 7. GSK için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

Özellik	2-yıllık GSK (%)	Tek değişkenli p değeri	HR (%95 CI)	Çok değişkenli p değeri
Yaş, yıl		0.89		
<50	92.6			
≥50	96.4			
Pre-NAK Tumor Çapı (mm)		0.38		
≤20	90.9			
>20	92.4			
Pre-NAK lenf nodu durumu		0.37		
Negatif	100			
pozitif	94.8			
Menapoz durumu		0.87		
Premenapoze	92.5			
Postmenapoze	95.2			
ECOG PS		0.81		
0	96.2			
1	NA			
Meme Cerrahi Tipi		0.45		
MRM	97.5			
MKC	95.0			
Aksiller Cerrahi Tipi		0.13		
SLNB	NA			
ALD	94.7			
Preop-Ki-67		0.99		
≤%14	NA			
>%14	94.8			
Postop-Ki-67		0.031	7.49 (1.99-10.3)	0.02
≤%14	94.7			
>%14	69.2			
Grade		0.24		
1	-			
2	77.5			
3	88.0			
Bilinmiyor	-			
Moleküler alt tip		0.70		
Lüminal A	NA			
Lüminal B-HER2 negatif	90.5			
Lüminal B-HER2 pozitif	NA			
HER2 ekspres eden	NA			
Triple negatif	92.9			
Pre-NAK TIL skoru		0.43	1.50 (0.42-5.24)	0.52
0	NA			
<%10	90.2			
%10-50	NA			
>%50	94.7			
Post-NAK TIL skoru		0.57	0.58 (0.16-2.15)	0.42
0	NA			
<%10	92.2			
%10-50	NA			
>%50	NA			
Pre-NAK AR skoru		0.30	0.23 (0.10-1.44)	0.11
Negatif	94.4			
Düşük-pozitif	NA			
Yüksek-pozitif	NA			
Post-NAK AR skoru		0.74	1.19 (0.22-5.57)	0.83
Negatif	93.2			
Düşük-pozitif	NA			
Yüksek-pozitif	97.6			
Preop-RCB-TIL		0.49	1.19 (0.13-7.14)	0.87
Negatif	92.0			
Pozitif	NA			
Patolojik Tam Yanıt		0.21	0.11 (0.03-2.66)	0.16
Var	NA			
Yok	92.7			

* NAK: Neoadjuvan Kemoterapi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Score, MRM: Modifiye Radikal Mastektomi, MKC: Meme Koruyucu Cerrahi, SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biopsisi, ALD: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu, TIL:Tümör İnfiltrate Eden Lenfosit, AR:Androjen Reseptörü, RCB:Rezidüel Kanser Yükü, GSK:Genel Sağlıkım, CI: Güvenlik Aralığı, HR: Nüksü Belirlemede Rölatif Risk.



Şekil 5. NAK sonrası pTY varlığına göre HSK



Şekil 6. NAK sonrası pTY varlığına göre GSK

pTY'ı predikte eden bağımsız faktörlerin saptanması için lojistik regresyon analizi yapıldığında; preop-Ki-67 skorunun %14'e eşit veya düşük olması (p=0.001, OR:4.55; %95 CI:0.11-1.49), postop-Ki-67 skorunun %14'e eşit veya düşük olması (p=0.011, OR:1.10; %95 CI:0.42-2.29), preop-grade'in 1-2 olması (p=0.01, OR:2.65; %95 CI:0.85-3.14), postop-TIL skorunun düşük olması (p<0.001, OR:3.14; %95 CI:0.79-4.11), preop-AR durumunun negatif veya düşük pozitif olması (p=0.002, OR:0.59; %95 CI:0.15-1.56) postop-AR durumunun negatif veya düşük pozitif olması (p<0.001, OR:1.34; %95 CI:0.78-1.89) patolojik tam yanıtı predikte eden bağımsız faktörler olarak anlamlı bulundu. Bunun dışında moleküler alt tiplere bakıldığında, HR pozitif göre HR negatif olma, HER2 negatife göre HER2 pozitif olma durumu ve TNMK varlığı, olmayanlara göre (p=0.031, OR:2.11; %95 CI:0.91-3.01) pTY' ı predikte etme açısından istatistiksel olarak anlamlı prediktif faktörlerdi. Ancak, preop tümör çapı, preop-lenf nodu durumu ve preop-TIL skoru pTY'ı predikte eden bağımsız faktör olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). pTY'ı predikte eden faktörlerin analizi Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Patolojik tam yanıtı predikte eden faktörlerin analizi

Faktör	p	OR	%95 CI
Preop-Ki-67 (% ≤14 vs >14)	0.001	0.41	0.11-1.49
Postop-Ki-67 (% ≤14 vs >14)	0.011	1.10	0.42-2.29
Preop-Tümör çapı (≤2 vs >2 cm)	0.96	0.83	0.13-2.61
Preop-Lenf nodu (negatif vs. pozitif)	0.28	1.01	0.67-1.99
Preop-Grade (1-2 vs 3)	0.01	2.65	0.85-3.14
Preop-TIL (0 vs <%10 vs %10-50 vs. >%50)	0.42	0.89	0.28-1.84
Postop-TIL (0 vs <%10 vs %10-50 vs. >%50)	<0.001	3.14	0.79-4.11
Preop-AR (negatif vs. düşük-pozitif vs. yüksek-pozitif)	0.002	0.59	0.15-1.56
Postop-AR (negatif vs. düşük-pozitif vs. yüksek-pozitif)	<0.001	1.34	0.78-1.89
Moleküler Alt Tip (HR+ vs HR-; TNMK vs non-TNMK; HER2+ vs HER2-)	0.031	2.11	0.91-3.01

* CI: Güvenlik Aralığı, OR (Odds Ratio): Patolojik Yanıtı Göstermede Rölatif Risk, TIL: Tümör İnfiltrate Eden Lenfosit, AR: Androjen Reseptörü, HR: Hormon Reseptörü, TNMK:Triple Negatif Meme Kanseri.

Meme kanserinde biyobelirteç olarak TIL'in önemi her geçen gün artmaktadır. TIL kemoterapiye yanıtı aracılık etmede ve meme kanserinin tüm alt tiplerinde klinik sonuçları iyileştirmede önemli bir rol oynar. Çalışmamızda hem NAK öncesi hem de sonrası TIL değerlerinin prognostik bir biyobelirteç olduğu ortaya konuldu ve pre-NAK TIL skoru yüksek, post-NAK ise düşük olan hastalarda daha iyi sağkalım görüldüğü gösterildi.

Moleküler alt tiplerden TNMK'li hastalar sıklıkla >%50 lenfositik infiltratlı tümörlere sahiptir, dolayısıyla da lenfosit baskın meme kanseri olarak da adlandırılır ayrıca TIL'deki her %10'luk artıştan en büyük sağkalım faydasını elde eden moleküler alt tiptir. Diğer taraftan, HER2 pozitif meme kanserlerinin çoğu, TNMK ile benzer düzeyde immün infiltrata sahip olmasına rağmen, TIL'lerin varlığı aynı sağkalım faydasını göstermemiştir. HR pozitif-HER2 negatif tümörler ise en az immün infiltrata sahip olma eğilimindedir. Ayrıca artan FOXP3 regülatör T hücre infiltratı ile daha kötü sağkalım gösteren tek meme kanseri alt tipidir (108).

Tüm meme kanseri moleküler alt tipleri, düşük, orta veya yüksek oranda TIL içeren tümörler hücrelerine sahiptir. Yüksek TIL oranı olan tümörlerde ayrıca PD-L1 ekspresyonunda da artış gözlenmiştir ki, TNMK hastalarının immün kontrol noktası inhibitör tedavisine daha iyi klinik yanıt gösterme nedeninin bu olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, tedavi öncesi düşük veya orta düzeyde immün infiltrat seviyelerine sahip tümörler, özellikle Tip 1 T hücrelerini artırabilecek tedavilerden fayda görebilirler. Bunlar kanser immünoterapisi alanında çeşitli uygulamaları içermektedir (108).

Cha ve ark yaptığı retrospektif bir çalışmada meme kanseri tanıli hastalarda kor biyopsi (CNB) ve cerrahi rezeksiyon materyallerindeki TIL oranları karşılaştırılmıştır. Tümörler %60 TIL skoru cut-off değerine göre düşük-orta TIL'e karşı yüksek TIL olarak iki gruba ayrıldığında, hastaların sadece %8.2'sinde CNB ile rezeke edilen örnek arasında uyumsuzluk saptanmış. TIL puanının tüm moleküler alt tipler için sınıf içi korelasyon değeri (ICC) 0.8'in üzerinde gösterilmiştir (P<0.001). Uyumsuz TIL sonuçlarına sahip tümörler, histolojik grade III, ER negatif, yüksek proliferatif indeks ile HER2 ve TNMK alt tipleri ile karakterize edilmiştir. Dolayısıyla bu çalışmada CNB TIL skorlarının tüm moleküler alt tiplerde rezeke edilen örneklerle iyi bir korelasyon gösterdiği ortaya koyulmuş, CNB TIL skorunun, meme kanserinde rezeke edilen örneklerin TIL durumunu yansıtan güvenilir bir değer olduğu belirtilmiştir (109).

Çalışmamızda genel olarak biyopsideki TIL yüzdeleri rezeksiyon materyallerindeki göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca biyopsi ve rezeksiyon materyallerindeki TIL yüzdeleri incelendiğinde NAK sonrası tüm alt gruplarda TIL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Sonuç olarak TIL açısından biyopsi ile rezeksiyon materyali arasındaki korelasyon ortaya konuldu ve TIL yüzdelerinde NAK sonrası azalma görüldü . Böylece, bulgularımız literatürler uyumlu idi (109).

Denkert ve arkadaşlarının yaptığı 3771 hastalık bir çalışmada ise, NAK almış meme kanseri hastalarındaki farklı moleküler alt tiplerdeki TIL'lerin oranları ve prognostik değerleri incelenmiştir. TIL oranları düşük (%0-%10), orta (%11-%59) ve yüksek (>%60) olarak gruplandırılmış ve sonuç olarak TIL konsantrasyonundaki artışın, tüm moleküler alt tiplerde NAK yanıtı öngörmeyi sağlayan bir parametre olduğu gösterilmiş ayrıca HER2 pozitif meme kanseri ve TNMK da daha uzun sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık, TIL oranlarındaki artış, Luminal-HER2 negatif meme kanserinde sağkalım için olumsuz bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir (94). Çalışmamızda ise, meme kanserli hastaların çoğunluğunu Luminal alt tipler (%64.3) oluşturmaktaydı. Ancak, TIL skorunun pTY ile ilişkisi incelendiğinde pre-NAK TIL skoru ve post-NAK TIL skoru istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HSK açısından post-NAK TIL skoru, bağımsız bir belirteç olarak anlamlı bulundu. Bu bağlamda çalışmamızda Luminal dahil tüm moleküler alt tipler için CNB TIL skoru yüksekliği daha olumlu sağkalım ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Pujani ve ark.nın yaptığı çalışmada meme kanseri tanılı 101 hastanın hem stromal (sTIL) hem de intratumoral (iTIL) TIL değerleri ile bu değerlerin klinikopatolojik faktörler arasındaki korelasyon Uluslararası TIL Çalışma Grubu (ITILWG) kriterlerine göre incelenmiştir. Ortalama sTIL ve iTIL skorları ile tümör gradı, moleküler alt tip ve lenf nodu metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir. Ayrıca mitoz sayısı arttıkça hem sTIL hem de iTIL'in ortalama değerlerinde bir artış gösterilmiştir. Moleküler alt tipler değerlendirildiğinde ise, hem sTIL hem de iTIL'in ortalama değeri, TNMK alt tipte en yüksek, Luminal A alt tipi için en düşük bulunmuştur ve aradaki fark hem sTIL hem de iTIL için istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (111). Bizim çalışmamızda ITILWG kriterlerine göre sTIL değerleri temel alınmış, iTIL değerlendirmeye alınmamıştır. sTIL ve iTIL arasındaki korelasyon, dolayısıyla sonuçlarımız literatür ile uyumludur (107,110). Fakat TIL için ayrıca IHC boyanma ile lenfosit alt grup analizi yapılmamış olması çalışmamızın sınırlayıcı faktörlerinden sayılabilir.

Gao ve ark. tarafından yapılan TNMK tanılı 37 hastanın dahil edildiği bir çalışmada TIL seviyeleri ve T lenfositlerin CD4, CD8 ve FOXP3 spesifik fenotipleri arasındaki pTY, HSK

ve GSK arasındaki farklılıklar araştırılmıştır. Yüksek TIL seviyelerine sahip hastalar, düşük TIL seviyelerine sahip hastalara göre, tedaviye daha yüksek oranda pTY göstermiştir. TIL'deki her %10'luk artışta, hastalarda daha yüksek pTY görülmüştür. Düşük TIL düzeyine sahip TNMK hastalarıyla karşılaştırıldığında, yüksek TIL düzeyine sahip hastalar daha iyi GSK ve HSK'ye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca TIL seviyelerinde sürekli bir artış ile TNMK'li hastalarda GSK ve HSK iyileşmiştir (111). Mao ve ark.nın yaptığı meta-analizde ise, 22.964 meme kanserli hasta dahil edilmiştir. HSK, GSK ve meme kanserine özgü sağkalım (BCSS) araştırılmıştır. Havuzlanmış analiz, TIL'lerin genel popülasyonda HSK ve GSK için prognostik belirteçler olmadığını, ancak TNMK hastalarında daha iyi HSK ve GSK ile ilişkili olduğunu göstermiştir (112).

Yüzseksen yedi hastalık bir çalışmada da lokal ileri meme kanseri tanılı ve post-NAK cerrahi uygulanmış hastalarda pTY ile sTIL'ler arasındaki ilişki değerlendirilmiş, ayrıca sTIL yüzdelerine göre GSK ve HSK oranları arasındaki ilişki incelenmiştir. TIL yüzdeleri <30 ve ≥ 30 olacak şekilde iki gruba ayrıldığında pTY oranları TIL ≥ 30 olan hastalarda %58.5 ve TIL <30 olan hastalarda ise %11 olarak görülmüştür ($p < 0.001$). Ancak, TIL yüzdeleri ile sağkalımlar arasında ilişki gösterilememiştir (113). Bizim çalışmamızda lokal ileri meme kanseri hastalarında TIL yüzdeleri %0, <10 , $10-50$, >50 olarak dört gruba ayrıldı. Pre-NAK ve post-NAK TIL skoru pTY ile anlamlı ilişkili bulundu. Ayrıca, Post-NAK TIL skorunun düşük olması tek değişkenli analizde ve çok değişkenli analizde HSK açısından bağımsız bir belirteç olarak anlamlı bulundu. GSK açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. GSK açısından bu farklılığın olması, muhtemelen hasta sayımızın ve takip süremizin kısa olması ile ilişkili olabilir.

Hwang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada NAK ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında klinikopatolojik verilerin, pTY, HSK ve GSK ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. 248 hastada NAK öncesi ve sonrası TIL seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmada pre-NAK yüksek TIL değeri, klinik nodal evre 0-1 (cN0-1) ve ER negatifliğinin pTY için güçlü prediktif belirteçler oldukları gösterilmiştir. Ayrıca post-NAK artan TIL miktarının, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerinde HSK ve GSK'yi uzattığı gösterilmiştir (114). Biz de kendi çalışmamızda postop-Ki-67, moleküler alt tip, pre-NAK TIL skoru, post-NAK TIL skoru, post-NAK AR skoru, postop-Ki-67 ve pre-op RCB-TIL değişkenleri ile pTY açısından anlamlı ilişki saptadık. HSK açısından bağımsız bir belirteç olarak ise Post-op Ki-67 skoru, post-NAK TIL skoru, pTY varlığı anlamlı bulursa da GSK'ye ilişkin prognostik veriler incelendiğinde ise sadece postop Ki-67 skoru bağımsız bir belirteç olarak anlamlı bulunmuştu.

Salgado ve ark.nın yaptığı bir çalışmada HER2 pozitif meme kanserli hastalarda post-NAK TIL'lerin varlığı ile, pTY ve DFS arasındaki ilişki incelenmiştir. HR pozitif grupta negatif gruba göre daha düşük TIL seviyeleri saptanmıştır. %5'in üzerindeki TIL seviyeleri, daha yüksek pTY oranları ile ilişki bulunmuştur. Ayrıca TIL'lerdeki her %1'lik artış, tüm tedavi gruplarında DFS oranında %3'lük bir düşüşle bağlantılı bulunmuştur. Sonuç olarak, neoadjuvan anti-HER2 tedavi ve kemoterapi ile tedavi edilen HER2 pozitif meme kanserinde tanı sırasındaki TIL varlığı hem pTY hem de DFS için bağımsız, pozitif prognostik faktörler olarak bulunmuştur (115).

Fujimoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 717 meme kanserli hastanın postop rezidü materyalleri analiz edilerek TIL'in prognostik değeri incelenmiştir. TIL' ler, tümör içindeki alan oranına göre düşük (<%10), orta (%10-50) ve yüksek (>%50) olarak üç gruba ayrılarak, TIL oranlarının HSK ve GSK ilişkisi incelenmiştir. Tüm hastalarda TIL seviyeleri ile HSK veya GSK arasında anlamlı bir ilişki olmamasına rağmen, yüksek TIL düzeyi, yüksek Ki-67'ye sahip meme kanseri hastalarında HSK ile pozitif yönde anlamlı ilişkili iken, Ki-67'si düşük hastalarda anlamlı ilişki gösterilememiştir. Ek olarak, çok değişkenli analiz ile, yüksek TIL düzeyinin Ki-67'si yüksek grupta HSK için önemli ve bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, Ki-67-yüksek hastalarda, yüksek TIL oranı, alt tipten bağımsız olarak HSK ile anlamlı ilişkili bulunmuş, Ki67-düşük grupta ise yüksek TIL oranı, ER + /HER2- alt tipi ile negatif yönde HSK ile korele bulunmuştur (116). Çalışmamızda ise, literatürle uyumlu olarak pTY oranı postop-Ki-67 skoru %14'ten fazla olan hastalarda daha düşük saptanmıştır. Ancak, yüksek Ki-67 skorunun bağımsız faktör olarak daha kötü pTY, HSK ve GSK ile ilişkili olduğu gösterildi. Bunun yanında post-NAK TIL skorunun düşük olması HSK açısından bağımsız bir prognostik faktördü.

Pinard ve arkadaşlarının yaptığı NAK ile tedavi edilen 186 TNMK hastasından oluşan bir seride, rezidüel hastalığı (RD) olan 109 hastada, rezidü tümörün klinikopatolojik özellikleri ve tümör immün yanıtının GSK ve uzak nüksüz aralık (DRFI) üzerindeki etkisini incelenmiştir. Tüm grupta, 3 yıllık GSK ve DRFI, farklı RCB sınıfları arasında farklı bulunmuştur. RD grubunun tek değişkenli analizinde, düşük RCB indeksi ve sTIL'lerin tüm alt grupları, DRFI için önemli olumlu prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise, CD4 + TIL'ler ve RCB indeksi, DRFI için bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur. CD4 + TIL seviyeleri, özellikle RCB-II ve RCB-III sınıflarında sağkalım üzerine etkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, patolojik (RCB indeksi) ve tümör mikro-çevresel özelliklerin (CD4 + TIL'ler) kombinasyonunun, NAK'yi takiben RD olan TNMK tanılı hastalarda prognozunu iyileştirilmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir (117). Bizim

çalışmamızda ise, tüm meme kanseri moleküler alt gruplarda RCB-TIL değeri pozitif olanlarda pTY oranı anlamlı olarak daha fazla bulunmuş, fakat HSK ve GSK farklı bulunmamıştır.

TIL ile benzer şekilde meme kanseri hastalarında AR gen ekspresyonunun prognostik önemi ve tedaviyi predikte etmedeki yeri de gelişen bir alan olması sebebiyle önem arz etmektedir. Çalışmamızda hem pre-NAK hem de post-NAK AR ekspresyonunun prognostik bir biyobelirteç olduğu gösterildi. Ayrıca, tedavi öncesi ve sonrası AR skoru düşük olan hastalarda daha iyi sağkalım görüldüğü istatistiksel olarak ortaya konuldu.

Literatürde meme kanserinde AR pozitiflik oranı yaklaşık %60 ila %80 olarak bildirilmiştir (118,119). Biyolojik olarak AR yolu, PI3K/Akt/mTOR ve MAPK yolları dahil olmak üzere diğer birkaç anahtar sinyal yolu ile ER ve HER2 de dahil olmak üzere diğer reseptörler ile çapraz etkileşime sahiptir. AR pozitifliğinin prognostik bir faktör olarak önemi henüz net olarak anlaşılamamıştır (119).

Loibl ve ark.nın yaptığı çalışmada NAK ile tedavi edilen 673 primer meme kanseri hastasında CNB'de IHC ile AR ekspresyonu değerlendirilmiştir. Tümörlerin %53.2'sinde AR tespit edilmiştir. Moleküler alt tiplere göre en düşük AR ekspresyonu %21.2 ile TNMK, en yüksek AR ekspresyonu %67 ile Luminal A-benzeri tümörlerde gözlenmiştir. AR-pozitif tümörlerde pTY oranı %25.4 ve AR-negatif tümörlerde ise %12.8 olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde, AR bağımsız olarak pTY için prediktif faktör olarak bulunmuştur. Ayrıca, AR-pozitif tümörü olan hastalarda AR-negatif tümörü olanlara göre daha iyi HSK ve GSK gözlenmiştir. Ayrıca, TNMK alt grubunda AR ekspresyonunun daha iyi bir HSK için prediktif olduğu ortaya koyulmuştur (120).

Witzel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise AR mRNA ekspresyonu, NAK alan meme kanseri hastalarında analiz edilmiştir. Moleküler alt tiplerle ilgili olarak, HER2 pozitif ve luminal tümörlerde yüksek AR mRNA seviyeleri görülmüş, fakat TNMK tümörlerde AR ekspresyonu neredeyse saptanmamıştır. Yüksek AR mRNA seviyeleri daha düşük pTY oranları ile ilişkili saptanmış, aynı zamanda HSK ve GSK açısından daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (121). Çalışmamızda tüm moleküler alt gruplarda AR pozitiflik oranı pre-NAK CNB'de %77.4 ve AR ortanca değeri 30 (0-100 aralık) iken post-NAK rezidü materyalde AR pozitiflik oranı %53.6 ve AR ortanca değeri 90 (0-100 aralık) olarak bulundu. Böylece post-NAK AR değerinde anlamlı bir artış gösterildi. Tüm alt gruplar değerlendirildiğinde AR pozitiflik yüzdeleri literatürle uyumlu bulundu (120,121).

Sunar ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü'nde 2000-2015 yılları arasında tedavi gören toplam 84 TNMK hastasında AR ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler ve prognoz arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastaların

%29.8'unda AR-pozitif bulunmuştur. Ancak AR pozitif ve negatif gruplar arasında GSK ve HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştı (122). Çalışmamızda ise, meme kanseri histolojik alttiplerine göre AR ekspresyon analizi yapılmamış olması sınırlayıcı bir faktör olarak düşünülebilir. Literatürde TNMK hastalarında AR pozitiflik oranının düşük olduğu gösterilmiştir (120,121). Hastalarımızın %81'inin TNMK dışı meme kanseri olduğu düşünüldüğünde çalışmamızdaki AR ekspresyon oranlarının, Türk popülasyonundaki TNMK hastalarına kıyasla daha yüksek bulunması hasta grubumuzda Luminal meme kanseri vakalarının çoğunluğu oluşturması sebebiyle olabilir.

Choi ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada ise AR'nin IHC ekspresyonu geniş bir TNMK vakası kohortunda incelenmiş ve ekspresyonunun klinikopatolojik özellikler ve klinik sonuçlarla ilişkisi araştırılmıştır. AR ekspresyonu, TNMK'ların %17.7'sinde pozitif bulunmuştu. Bunun yanında, AR ekspresyonu, tek ve çok değişkenli analizlerde GSK için kötü bir prognostik faktör olarak gösterilmişti. Ayrıca lenf nodu negatif alt grupta, AR ekspresyonu varlığında anlamlı olarak daha kötü GSK ve HSK gösterilmiştir (123).

Wang ve ark.nın yaptığı meta-analizde AR ile TNMK arasındaki ilişki araştırılmış, 2826 TNMK hasta ile ilgili 13 çalışma dahil edilmiştir. AR pozitiflik oranı %24.4 bulunmuştur ve AR+ hastalarda daha düşük tümör gradı, ancak daha fazla lenf nodu metastazı saptanmıştır. AR pozitifliği, daha iyi HSK ile ilişkili bulunmuş ancak GSK üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir (124).

Çalışmamızda AR'nin prognostik değeri incelendiğinde ise tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde HSK ve GSK ile NAK öncesi veya sonrası AR ekspresyonu istatistiksel açıdan anlamlı ilişkili bulunmamıştır. Bununla beraber pTY'yi predikte eden faktörlerin analizi yapıldığında preop-AR'nin negatif veya düşük pozitif olması ile postop-AR durumunun negatif veya düşük pozitif olmasının pTY'ı predikte ettiği gösterildi.

Arici ve ark.nın yaptığı çalışmada Türk popülasyonunda Evre II ve III toplam 71 meme kanseri hastasında, NAK'nin AR durumunu etkileyip etkilemediğini araştırmak amacıyla meme ve aksilla preparatlarındaki histolojik yanıt Miller-Payne derecelendirme sistemine göre değerlendirilmiş ve %1'in üzerindeki nükleer boyanma AR ekspresyonu için pozitif olarak kabul edilmiştir. Hastalar AR boyama yoğunluğuna göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Tek değişkenli analizde, klinikopatolojik değişkenler arasında AR negatifliği istatistiksel olarak anlamlı tek faktör olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde, meme kanseri için NAK alan hastalarda her bir yoğunluktaki AR pozitifliğinin pTY'ı azaltan tek önemli faktör olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, Arici ve arkadaşları AR pozitifliğinin NAK'ye zayıf yanıtla ilişkili olduğu ve AR pozitifliğinin evre, HR durumu, HER2 durumu ve

hastalık evresinden bağımsız olduğu göstermiştir (125). Çalışmamızda da post-NAK AR skoru pTY predikte etmesi açısından anlamlı saptanmıştır. Pre-NAK AR skoru düşük olan hastalarda ise pTY oranı daha yüksek görülmekle beraber istatistiksel açıdan anlamlı bulunamadı.

Jongen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, TNMK hastalarında AR ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerini ve sonuçlarını değerlendirmek amacıyla NAK ile tedavi edilen 71 TNMK hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. AR biyopside %32 ve rezidü materyalde %14 bulunmuş. AR-düşük (%1-34 pozitif tümör hücreleri) hastalar, daha genç yaş (premenopoz) ve AR-yüksek hastalar ise (\geq %34 pozitif tümör hücreleri) daha ileri yaş (postmenopoz) ile ilişki bulunmuştur. Ancak, biyopsi üzerindeki AR ile sTIL dahil olmak üzere diğer özelliklerle korelasyon gösterilememiştir ve pTY prediktif faktör olarak bulunamamıştır. Düşük veya yüksek AR'nin pTY için öngördücü rolününün farklı şekilde olduğu öne sürülmüştür. Rezidü materyaldeki AR kaybı, korunmuş AR durumuna göre 5 yıllık daha iyi UHSK ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak TNMK hastalarında biyopside düşük ve yüksek AR ekspresyonu yaş ve menopoz durumu ile korele bulunmuş ancak kalitatif AR değeri, pTY için öngörücü bulunmamıştır. Rezidü materyaldeki AR kaybı, NAK ile tedavi edilen TNMK hastalarında UHSK için prognostik olduğu sonucuna varılmıştır (126).

Çalışmamızda, AR'nin pTY'yi predikte ettiği gösterilmiştir. Fakat HSK ve GSK açısından NAK öncesi ve sonrası AR değerleri anlamlı ilişkili bulunamamıştır. Literatür ile uyumlu olarak post-NAK AR kaybı görülmüş ve bu durum olumlu pTY ile ilişkili gösterilmiştir (126) AR kaybının literatürde daha iyi UHSK ile ilişkilendirilmiş olması ve çalışmamızda pTY'yi predikte eden bağımsız bir faktör olarak bulunmuş olması AR'nin önemli bir prognostik bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır (126). Fakat literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmada altgruplar arasında çelişkili sonuçlar olması sebebiyle daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Günümüzde lokal ileri meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi, sağkalım üzerine olumlu etkileri ve kemoterapi planlamada sağladığı kolaylık gibi sebeplerden ötürü standart tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Neoadjuvan tedavinin yaygınlaşması ve bu durumun sağkalım üzerindeki olumlu sonuçlarının görülmesiyle meme kanseri hastalarında prognozu ve tedavi yanıtını tayin edebilecek belirteçlere duyulan önem artmıştır.

Çalışmamızda NAK alan LİMK'li hastalarda biyobelirteç olarak TIL ve AR düzeyleri CNB ve post-op materyallerinde incelenerek bunların sağkalım üzerine prognostik etkisi araştırıldı. TIL açısından bakıldığında NAK sonrası TIL düzeylerinde anlamlı bir düşüş görüldü ayrıca pre-NAK TIL düzeyi yüksek hastalar daha olumlu prognoz ve uzun sağkalım gösterdi bununla beraber post-NAK cerrahi materyallerinde ise TIL düzeyinin düşük olması daha olumlu prognoz ile ilişkilendirildi. AR açısından bakıldığında NAK sonrası AR ortanca değerinde anlamlı bir artış görüldü ayrıca hem NAK öncesi hem de NAK sonrası AR negatif olan hastalar daha olumlu prognoz gösterdi.

Sonuç olarak bulgularımız TIL ve AR ekspresyonlarının NAK ile tedavi edilen LİMK'li hastalarda sağkalımlar için prognostik olduğunu ve ayrıca pTY için prediktif biyobelirteçler olabileceklerini göstermiştir. Bu da hem TIL hem de AR ekspresyonlarının özellikle belirli moleküler meme kanseri alt tiplerinde tedavi hedefi olabilecekleri hipotezini doğrular niteliktedir. Gelecekte, TIL ve AR ekspresyonlarını moleküler alt tiplerde ayrı ayrı karşılaştıran ve NAK'nin pTY için farklı moleküler biyobelirteçlerle ilişkisini araştıran, daha fazla sayıda hasta içeren, prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. 2018 statistics. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> (Accessed on January 17, 2019).
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:7.
3. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:560.
4. Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7:96.
5. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28:1684.
6. Schettini F, Pascual T, Conte B, et al. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2020; 84:101965.
7. Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist* 2015; 20:474.
8. Carey LA, Berry DA, Cirincione CT, et al. Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib. *J Clin Oncol* 2016; 34:542.
9. Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:545.
10. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12:R68.

11. Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, et al. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol* 2007; 8:R157.
12. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One* 2016; 11:e0157368.
13. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.
14. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:2005.
15. National Comprehensive Cancer Network (nccn). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Ver. 2.2015. Fort Washington, PA: nccn; 2015. [Current version available online at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (free registration required); cited 12 April 2012]
16. 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
17. Lee H, Lee M, Seo JH, Gong G, Lee HJ. Changes in Tumor-infiltrating Lymphocytes After Neoadjuvant Chemotherapy and Clinical Significance in Triple Negative Breast Cancer. *Anticancer Research*, 40(4), 1883–1890.
18. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014 Mar;17(1):3-9.
19. Hultborn KA, Larsson LG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal Au¹⁹⁸. *Acta radiol* 1955;43:52.
20. Sobotta Atlas of Human Anatomy, Vol.1, English, 15th Edition by Urban&Fischer

21. Inman JL, Robertson C, Mott JD, Bissell MJ. Mammary gland development: cell fate specification, stem cells and the microenvironment. *Development*. 2015 Mar 15;142(6):1028-42.
22. Muschler J, Streuli CH. Cell-matrix interactions in mammary gland development and breast cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010 Oct;2(10):a003202.
23. Schedin P, Mitrenga T, McDaniel S, Kaeck M. Mammary ECM composition and function are altered by reproductive state. *Mol. Carcinog*. 2004 Dec;41(4):207-20.
24. Brinkman RJ, Hage JJ. Andreas Vesalius' 500th Anniversary: First Description of the Mammary Suspensory Ligaments. *World J Surg*. 2016 Sep;40(9):2144-8.
25. Hovey RC, Aimo L. Diverse and active roles for adipocytes during mammary gland growth and function. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010 Sep;15(3):279-90.
26. Betterman KL, Paquet-Fifield S, Asselin-Labat ML, Visvader JE, Butler LM, Stacker SA, Achen MG, Harvey NL. Remodeling of the lymphatic vasculature during mouse mammary gland morphogenesis is mediated via epithelial-derived lymphangiogenic stimuli. *Am. J. Pathol*. 2012 Dec;181(6):2225-38.
27. Need EF, Atashgaran V, Ingman WV, Dasari P. Hormonal regulation of the immune microenvironment in the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2014 Jul;19(2):229-39.
28. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin Anat*. 2013 Jan;26(1):29-48.
29. Janowczyk A, Basavanthally A, Madabhushi A. Stain Normalization using Sparse AutoEncoders (StaNoSA): Application to digital pathology. *Comput Med Imaging Graph*. 2017 Apr;57:50-61.
30. Sun C, Wang B, Li J, Shangguan J, Figini M, Zhou K, Pan L, Ma Q, Zhang Z. Quantitative measurement of breast carcinoma fibrosis for the prediction in the risk of bone metastasis. *Am J Transl Res*. 2018;10(6):1852-1859.

31. Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;5(3):382-92.
32. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol. Res*. 2017 Oct 02;50(1):33.
33. Munoz D, Near AM, van Ravesteyn NT, et al. Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106.
34. Tabár L, Dean PB, Chen TH, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer* 2019; 125:515.
35. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics* 2006; 26:1719.
36. American College of Radiology BI-RADS breast MRI reporting. <http://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/MRI-Reporting.pdf> (Accessed on August 21, 2019).
37. Dizon DS, Tejada-Berges T, Steinhoff MM, et al. Breast Cancer. In: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 5th ed, RR Barakat, M Markman, ME Randall (Eds), Lippincott, Williams, & Wilkins, Baltimore 2009. p.910.
38. Blanpain C. Tracing the cellular origin of cancer. *Nat Cell Biol* 2013; 15:126.
39. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J* 2009; 15:593.
40. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010; 16:6100.
41. Fluoroestradiol F-18 injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212155s000lbl.pdf (Accessed on May 26, 2020).

42. Linden HM, Peterson LM, Fowler AM. Clinical Potential of Estrogen and Progesterone Receptor Imaging. *PET Clin* 2018; 13:415.
43. Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. *Southern Medical Journal*. 1988 Sep;81(9):1109-1112.
44. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiologia*. 2017 Sep-Oct;59(5):368-379.
45. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196:123.
46. FES PET/CT in predicting response in patients with newly diagnosed metastatic breast cancer receiving endocrine therapy <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02398773>.
47. Jones EF, Ray KM, Li W, et al. Initial experience of dedicated breast PET imaging of ER+ breast cancers using [F-18]fluoroestradiol. *NPJ Breast Cancer* 2019; 5:12.
48. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ* 2001; 164:1439.
49. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005; 16:263.
50. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72:53.
51. Cook GJ, Azad GK, Goh V. Imaging Bone Metastases in Breast Cancer: Staging and Response Assessment. *J Nucl Med*. 2016 Feb;57 Suppl 1:27S-33S.
52. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol*. 2018 Jul;233(7):5200-5213.
53. Yip CH, Rhodes A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future Oncol*. 2014 Nov;10(14):2293-301.

54. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5287-312.
55. Jadusingh IH. Intramammary lymph nodes. *J Clin Pathol* 1992; 45:1023.
56. Stomper PC, Leibowich S, Meyer JE. The prevalence and distribution of well circumscribed nodules on screening mammography: Analysis of 1500 mammograms. *Breast Dis* 1991; 4:197.
57. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg*. 2007 Oct;94(10):1189–200.
58. von Minckwitz G. Docetaxel/anthracycline combinations for breast cancer treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(4):485–95.
59. Baudino TA. Targeted Cancer therapy: the next generation of Cancer treatment. *Curr Drug Discov Technol*. 2015;12(1):3–20.
60. Pathak M, Dwivedi SN, Deo SVS, Thakur B, Sreenivas V, Rath GK. Neoadjuvant chemotherapy regimens in treatment of breast cancer: a systematic review and network meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2018 Jun 26;7(1):89.
61. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, Moy B, Bardia A. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Nov 1;2(11):1477-1486.
62. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2007;9(1):R6.
63. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3784-3796.
64. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376(22): 2147–2159.

65. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384(9938): 164–172.
66. Symmans WF, Wei C, Gould R et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *JCO* 2017; 35(10): 1049–1060.
67. Symmans, W. F. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 25, 4414–4422 (2007).
68. Peintinger, F. et al. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Mod. Pathol.* 28, 913–920 (2015).
69. Hirata, T. et al. Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer. *Br. J. Cancer* 101, 1529–1536 (2009).
70. Hurley, J. et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 24, 1831–1838 (2006).
71. Mittendorf, E. A. et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin. Cancer Res.* 15, 7381–7388 (2009).
72. Tacca, O. et al. Changes in and prognostic value of hormone receptor status in a series of operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 12, 636–643 (2007).
73. Jin, X. et al. Prognostic value of receptor conversion after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a prospective observational study. *Oncotarget* 6, 9600–9611 (2015).
74. Guarneri, V. et al. Loss of HER2 positivity and prognosis after neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer patients. *Ann. Oncol.* 24, 2990–2994 (2013).
75. Giuliano, M. et al. Upregulation of ER signaling as an adaptive mechanism of cell survival in HER2-positive breast tumors treated with anti-HER2 therapy. *Clin. Cancer Res.* 21, 3995–4003 (2015).

76. Lim, S. K. et al. Impact of molecular subtype conversion of breast cancers after neoadjuvant chemotherapy on clinical outcome. *Cancer Res. Treat.* <http://dx.doi.org/10.4143/crt.2014.262> (2015).
77. Provenzano, E. et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of post-neoadjuvant specimens in breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod. Pathol.* 28, 1185–1201 (2015).
78. Penault-Llorca F, Radošević-Robin N. Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Aug;13(8):487-503.
79. Hanahan, D. & Coussens, L. M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 21, 309–322 (2012).
80. Quail, D. F. & Joyce, J. A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat. Med.* 19, 1423–1437 (2013).
81. Klemm, F. & Joyce, J. A. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Trends Cell Biol.* 25, 198–213 (2015).
82. Gajewski, T. F., Schreiber, H. & Fu, Y. X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat. Immunol.* 14, 1014–1022 (2013).
83. Denkert, C. et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 105–113 (2010).
84. Issa-Nummer, Y. et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer — a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PLoS ONE* 8, e79775 (2013).
85. Loi, S. et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann. Oncol.* 25, 1544–1550 (2014).
86. Denkert, C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J. Clin. Oncol.* 33, 983–991 (2015).

87. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018; 19(1): 40–50.
88. Loi S, Drubay D, Adams S et al. Abstract S1-03: pooled individual patient data analysis of stromal tumor infiltrating lymphocytes in primary triple negative breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. *Cancer Res* 2016; 76(Suppl 4): S1-03-03-S01-03.
89. Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol* 2014; 25(3): 611–618.
90. Luen SJ, Salgado R, Dieci MV, Vingiani A, Curigliano G, Gould RE, et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2019 Feb 1;30(2):236-242.
91. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, et al. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC 011). Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5505-5512.
92. Traina AT, Miller K, Yardley AD, et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC). 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract 1003.
93. Elebro K, Borgquist S, Simonsson M, et al. Combined androgen and estrogen receptor status in breast cancer: treatment prediction and prognosis in a population-based prospective cohort. *Clin Cancer Res*. 2015;21(16):3640-3650.
94. Collins LC, Cole KS, Marotti JD, Hu R, Schnitt SJ, Tamimi RM. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. *Mod Pathol*. 2011;24(7):924-931.
95. Park S, Koo JS, Kim MS, et al. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1755-1762.

96. Ni M, Chen Y, Lim E, et al. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Cell*. 2011;20(1):119-131.
97. Yu Q, Niu Y, Liu N, et al. Expression of androgen receptor in breast cancer and its significance as a prognostic factor. *Ann Oncol*. 2011;22(6):1288-1294.
98. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, deGouveia P, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt319.
99. Hu R, Dawood S, Holmes MD, et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res*. 2011;17 (7):1867-1874.
100. Cochrane DR, Bernales S, Jacobsen BM, et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res*. 2014;16(1):R7.
101. Lønning PE. Additive endocrine therapy for advanced breast cancer: back to the future. *Acta Oncol*. 2009;48(8):1092-1101.
102. Lin F de M, Pincerato KM, Bacchi CE, Baracat EC, Carvalho FM. Coordinated expression of oestrogen and androgen receptors in HER2-positive breast carcinomas: impact on proliferative activity. *J Clin Pathol*. 2012;65(1):64-68.
103. Safarpour D, Pakneshan S, Tavassoli FA. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified? *Am J Cancer Res*. 2014;4(4):353-368.
104. Thike AA, Yong-Zheng Chong L, Cheok PY, et al. Loss of androgen receptor expression predicts early recurrence in triple-negative and basal-like breast cancer. *Mod Pathol*. 2014;27(3):352-360.
105. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011; 121(7):2750-2767.
106. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5533-5540.

107. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, van den Eynden G, Ternes N, Penault-Llorca F, et al. International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol.* 2018 Oct;52(Pt 2):16-25.
108. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J Immunother Cancer.* 2016 Oct 18;4:59.
109. Cha YJ, Ahn SG, Bae SJ, Yoon CI, Seo J, Jung WH, et al. Comparison of tumor-infiltrating lymphocytes of breast cancer in core needle biopsies and resected specimens: a retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Sep;171(2):295-302. doi: 10.1007/s10549-018-4842-7. Epub 2018 Jun 5.
110. Pujani M, Jain H, Chauhan V, Agarwal C, Singh K, Singh M. Evaluation of Tumor infiltrating lymphocytes in breast carcinoma and their correlation with molecular subtypes, tumor grade and stage. *Breast Dis.* 2020;39(2):61-69.
111. Gao G, Wang Z, Qu X, Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020 Mar 4;20(1):179.
112. Mao Y, Qu Q, Chen X, Huang O, Wu J, Shen K. The Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Apr 13;11(4):e0152500.
113. Russo L, Maltese A, Betancourt L, Romero G, Cialoni D, De la Fuente L, et al. Locally advanced breast cancer: Tumor-infiltrating lymphocytes as a predictive factor of response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Jun;45(6):963-968.
114. Hwang HW, Jung H, Hyeon J, Park YH, Ahn JS, Im YH, et al. A nomogram to predict pathologic complete response (pCR) and the value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jan;173(2):255-266.

115. Salgado R, Denkert C, Campbell C, Savas P, Nuciforo P, Aura C, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol.* 2015 Jul;1(4):448-54.
116. Fujimoto Y, Watanabe T, Hida AI, Higuchi T, Miyagawa Y, Ozawa H, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes may differ depending on Ki67 expression levels in estrogen receptor-positive/HER2-negative operated breast cancers. *Breast Cancer.* 2019 Nov;26(6):738-747.
117. Pinard C, Debled M, Ben Rejeb H, Velasco V, Tunon de Lara C, Hoppe S, et al. Residual cancer burden index and tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jan;179(1):11-23.
118. Anestis A, Zoi I, Papavassiliou AG, Karamouzis MV. Androgen Receptor in Breast Cancer-Clinical and Preclinical Research Insights. *Molecules.* 2020 Jan 15;25(2):358.
119. Kono M, Fujii T, Lim B, Karuturi MS, Tripathy D, Ueno NT. Androgen Receptor Function and Androgen Receptor-Targeted Therapies in Breast Cancer: A Review. *JAMA Oncol.* 2017 Sep 1;3(9):1266-1273.
120. Loibl S, Müller BM, von Minckwitz G, Schwabe M, Roller M, Darb-Esfahani S, et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Nov;130(2):477-87.
121. Witzel I, Loibl S, Wirtz R, Fasching PA, Denkert C, Weber K, et al. Androgen receptor expression and response to chemotherapy in breast cancer patients treated in the neoadjuvant TECHNO and PREPARE trial. *Br J Cancer.* 2019 Dec;121(12):1009-1015
122. Sunar V, T Dogan H, Sarici F, Ates O, Akin S, Baspinar B, et al. Association between androgen receptor status and prognosis in triple negative breast cancer. *J BUON.* 2018 Sep-Oct;23(5):1325-1330.

123. Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):82-9.
124. Wang C, Pan B, Zhu H, Zhou Y, Mao F, Lin Y, et al. Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Jul 19;7(29):46482-46491.
125. Arici S, Sengiz Erhan S, Geredeli C, Cekin R, Sakin A, Cihan S. The Clinical Importance of Androgen Receptor Status in Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Turkish Patients with Local and Locally Advanced Breast Cancer. *Oncol Res Treat*. 2020;43(9):435-440.
126. Jongen L, Floris G, Wildiers H, Claessens F, Richard F, Laenen A, et al. Tumor characteristics and outcome by androgen receptor expression in triple-negative breast cancer patients treated with neo-adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Aug;176(3):699-708.

8.ÖZGEÇMİŞ

I-Kişisel Bilgileri

- Adı-Soyadı: Vedat Buğra EROL
- Doğum yeri ve tarihi:
- Uyuşu: Türkiye Cumhuriyeti
- Medeni durumu: Evli
- Askerli durumu: Tamamlandı
- Yabancı dili: İngilizce
- İletişim:

II-Eğitimi ve Mesleki Deneyimleri

- İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (2009 -2015)
- Adıyaman Kahta Göçeri Devlet Hastanesi Acil Bölüm (2015-2016)
- Marmara Üniversitesi Aile Hekimliği Kliniği (2016-2017)
- İstanbul Medipol Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği (2017-2021)

III- Katıldığı Mesleki Kurs ve Kongreler

- 11. Aile Hekimliği Kongresi (24-25 Mayıs 2017)
- 9. Uluslararası Avrasya Hematoloji-Onkoloji Kongresi (EHOC, 17-20 Ocak 2018)
- 2. Hipofiz Görüntüleme Kursu (2 Mart 2019)
- 2. Romatizmal Hastalıklar Sempozyumu (22-23 Mart 2019)
- Ankara Romatoloji Toplantısı (5-7 Nisan 2019)
- 7. Marmara Romatoloji Günleri (7-8 Şubat 2020)
- 8. İç Hastalıkları Lisansüstü Eğitim Kursu (15 Şubat 2020)
- Geleneksel İç Hastalıkları Günleri-İnteraktif Güncellemeler (12-15 Mart 2020)
- 19. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri (2-4 Eylül 2020)
- 13. Anadolu Romatoloji Günleri (24-27 Eylül 2020)
- 37. Ulusal Gastroenteroloji Haftası (25-29 Kasım 2020)
- 9. İç Hastalıkları Lisansüstü Eğitim Kursu (24-26 Mart 2021)
- 42. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi (19-23 Mayıs 2021)
- 20. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri (10-12 Haziran 2021)