



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK OLMAYAN LUMİNAL SUBTİPLİ NEOADJUVAN
KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ TANILI HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Görkem YARBAŞ

BURSA-2020



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK OLMAYAN LUMİNAL SUBTİPLİ NEOADJUVAN
KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ TANILI HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Görkem YARBAŞ

Danışman: Prof. Dr. Türkkân EVRENSEL

BURSA-2020

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	34
Bulgular	37
Tartışma ve Sonuç	48
Kaynakça	54
Ek 1 Kısaltmalar	61
Ek 2 Kısaltmalar	63
Teşekkür	64
Özgeçmiş	65

ÖZET

Luminal meme kanseri tipleri kemoterapiye az yanıtlıdır ve bu nedenle patolojik tam yanıt oranları düşüktür. Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi verilen luminal meme kanseri hastalarında hastalıksız sağ kalım üzerinde etkili olan faktörlerin klinikopatolojik verilere dayanarak araştırılması amaçlandı.

1 Ocak 2005 ve 31 Aralık 2019 tarihleri arasında merkezimizde meme kanseri nedeni ile kemoterapi almış olan 396 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaşı, tanı tarihleri, preop biyopsi ve postop patolojileri, aldıkları neoadjuvan kemoterapi rejimleri, lokal nüks, uzak organ metastazı, genel ve hastalıksız sağ kalım bilgileri araştırıldı. Bulgular IBM SPSS 22.0 programı ile değerlendirildi.

Kaplan - Meier analizi ile bakılan rekürrenssiz sağ kalımda medyan değer 146,2 ay olarak sonuçlandı. Bakılan 396 hastadan 76 sında nüks görüldü. 48 hastada eksitus görüldü (%12,1). Toplam 5 yıllık sağ kalım %90.0, 10 yıllık sağ kalım %74.8 olarak tespit edildi. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde pre-op dönemde klinik olarak lenf nodu pozitifliğinin ($p=0,001$) ve biyopsideki Ki67 yüzdesinin ($p=0,012$) rekürrenssiz sağ kalımı etkileyen bağımsız faktörler olduğu saptandı. Log-rank testi ile rekürrenssiz sağ kalım açısından N0 ve N1 hastalar ($p<0.001$) ile Ki67<21 ve Ki67>21 olan hastalar ($p=0,001$) arasında anlamlı fark görüldü.

Luminal meme kanserinde pre-op klinik olarak lenf nodunun olmaması ve pre-op biyopside Ki67'nin %21'in altında olmasının rekürrenssiz sağ kalım üzerinde iyi prognostik faktörlerdir.

Anahtar kelimeler: luminal, meme kanseri, neoadjuvan, lenf nodu, Ki67

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Breast Cancer Patients with Non-Metastatic Luminal Subtype Neoadjuvant Chemotherapy Received

Luminal breast cancer types are less responsive to chemotherapy, so pathological complete response rates are low comparing other subtypes. In this study, we aimed to investigate the factors affecting recurrence-free survival in patients with luminal breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy, based on clinicopathological data.

The electronic records of 396 patients who received chemotherapy for breast cancer between January 1, 2005 and December 31, 2019 in our center were reviewed retrospectively. The data about patients' age, date of diagnosis, pathological features of preoperative biopsy and surgery, neoadjuvant chemotherapy regimens, local recurrence, distant organ metastasis, total and recurrence-free survival were obtained. The findings were evaluated using the IBM SPSS 23.0 program.

The median recurrence-free survival is 146.2 months. Recurrence was observed in 76 of 396 patients. Death was observed in 48 patients (12.1%). Five-year overall survival was 90.0%, 10-year overall survival was 74.8%. In the multivariate Cox regression analysis, it was shown that the lymph node positivity ($p = 0.001$) and the percentage of Ki67 in biopsy (median 21, $p = 0.012$) significantly affected recurrence-free survival. In Log-rank test, there was a significant difference between N0 and N1 patients ($p < 0.001$) and Ki67 < 21 and Ki67 > 21 patients ($p = 0.001$) in terms of recurrence-free survival.

Absence of axillary lymph node in pre-operative evaluation and posing lower Ki67 value than 21% in pre-operative biopsy are statistically significant good prognostic factors on recurrence-free survival.

Keywords: luminal, breast cancer, neoadjuvant, lymph node, Ki67

GİRİŞ

1.Genel Bilgiler

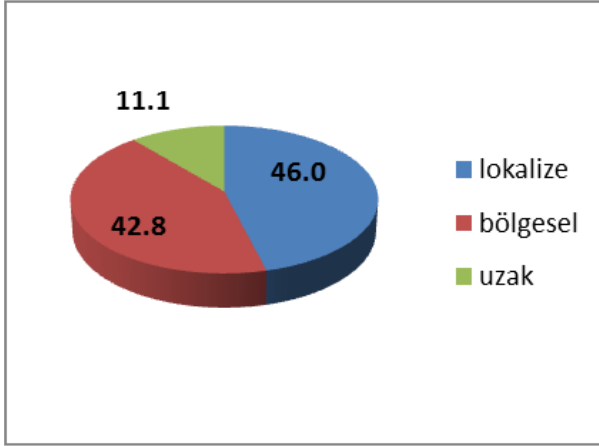
1.1 Epidemiyoloji

Bir kadının yaşam boyu meme kanseri riski, ırktan bağımsız olarak, 1930'lardan 20. yüzyılın sonuna kadar istikrarlı bir şekilde artmıştır (1). Meme kanseri kadınlarda dünya çapında en sık görülen kanser tipidir. 2012 yılında yapılan GLOBOCAN verilerine göre 1,7 milyon yeni meme kanseri vakası tespit edilmiştir ki bu tüm kanserlerin %25 ine denk gelmektedir (2). Genellikle gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre meme kanseri sıklığı belirli yaşam standartları nedeniyle daha fazla görülmektedir. Bu fark muhtemelen gelişmiş ülkelere göre aşırı düşük tarama sayıları ve yetersiz raporlardan kaynaklanmaktadır. Düşük sayıda rapora rağmen gelişmekte olan ülkelerde kansere bağlı en sık mortalite nedeni meme kanseridir. Batılılaşma sonucunda gelecekte gelişmekte olan ülkelerde de daha gelişmiş ülkelerde olduğu gibi meme kanseri insidansı artacaktır (3). Artış hızının bu şekilde devam etmesi durumunda 2050 yılında tüm dünyada yeni meme kanseri vaka sayısının yılda 3,2 milyon civarında olması öngörülmektedir (4).

Ülkemizde meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür (43,0/100000 kişide YSH). Tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'i 50-69 yaş arasında olduğu, %40,4 ünün ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir. Meme kanseri evreleri incelendiğinde veri tabanında yer alan invaziv vakaların %11,1'i uzak evrededir.

Türkiye'nin doğusunda meme kanser sıklığı 20/100000 iken batısında 24.4/100000'dir. Bunun sebebinin batı tarzı yaşam olduğu düşünülmektedir. Bir yıl içinde yaklaşık 17.000 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur. Meme kanseri 3.853 kişi ile en yüksek sayıda ölüme neden olmuştur. Ülkemizde meme kanseri özelliklerine bakılacak olunursa ailesinde meme kanseri öyküsü sıklığı %14.5, ortalama menarş yaşı 13.2, ilk doğum yaşı ortalama 22.5, ortalama

emzirme süresi 18.5 ay, HRT kullanımı %9.3, OKS kullanımı %11, menopoz oranı %55 olarak tespit edilmiştir. Semptom süresi 1 ayın altında başvuru %40 iken semptom süresi 6 aydan fazla iken başvuru %23.5 olarak tespit edilmiştir. Bunun sebebinin ağrısız kitlenin kanser olmadığı inancı olduğu düşünülmektedir (5).



Şekil 1. Meme Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

1.2 Risk Faktörleri

1.2.1 Hormon Aracılıklı Risk Faktörleri

Bilinen meme kanseri vakalarının üçte ikisi hormon reseptörü pozitifdir. Östrojen aracılıklı meme kanseri türleri luminal A ve luminal B subtipleridir. Yaşam boyunca östrojen maruziyetinin uzaması kadınlarda teorik olarak meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır. Östrojenin karsinojenik etkisi iki yoldan gerçekleşir: ilki östrojen reseptörüne (ER) iletilen aktif sinyallerin gen ekspresyonunu değiştirmesi sonucunda artan mutasyon olasılığı nedeniyle hücresel çoğalma gerçekleşmesidir. İkinci yoldan ise kinon metabolitlerine karşı östrojenin oksidatif metabolizmasını içerir. Bu kinon metabolitleri DNA parçalarını depürine edebilir veya katekol halkalarının oksidasyonu ve sayıca azalmasını sağlayabilir, bu da reaktif oksijen metabolitlerinin oluşmasına ve DNA hasarına neden olmaktadır (6,7).

1.2.1.1 Menarş

Bu güne kadar yapılan çalışmalar kadınlarda erken menarş görülmesinin yaşam boyu meme kanseri gelişme riskinin arttığını göstermiştir. 2002 yılında

yapılan bir çalışmaya göre menarş gelişmesinin her bir yıl gecikmesine karşılık premenopozal meme kanseri gelişme riskinin %9 azaldığı gösterilmiştir (8). Aynı çalışmada postmenopozal meme kanseri gelişme riskinin de menarşın geciktiği her yıl için %4 azaldığı belirtilmiştir.

1.2.1.2 Doğum Sayısı

Gebelik sayısının da meme kanseri üzerine etkili olabileceği çalışmalarda belirtilmiştir. Clavel-Chapelon ve arkadaşlarının yaptığı 20 çalışmayı içeren derlemede terme ulaşmış her gebeliğin premenopozal meme kanseri gelişme riskini %3, postmenopozal meme kanserini ise daha kuvvetli bir şekilde %12 azalttığı görülmüştür (8). 20-44 yaş arası kadınlarda yapılan toplum bazlı ve tümör subtiplerini içeren vaka-kontrol çalışmasına göre doğum sayısı ER pozitif ve triple negatif meme kanserinde riski azaltmakta, fakat HER2 eksprese eden tümörlerde ise riski değiştirmemektedir. Menarş yaşı ve ilk canlı doğum arasındaki süre açısından literatürde kesin bir sonuca varılamamıştır. Yine aynı araştırmacının yaptığı çalışmada bu sürenin uzunluğu ile triple negatif meme kanseri açısından negatif bir korelasyon görülmesine rağmen ER pozitif tümörler açısından böyle bir risk tespit edilmemiştir (9).

1.2.1.3 Gebelik İlişkili Meme Kanseri

Gebe ve postpartum kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Yılda yaklaşık her 3000 doğumda bir gebelik ilişkili meme kanseri vakası görülmektedir (10). Gebelik ilişkili meme kanserinde artış görülmesi, bu kadınların gebelikleri boyunca daha sıkı takip edilmesi ile bağlantılı olabilir. Gebelikten kısa bir süre sonra gelişen meme kanserinde yaygın olarak kabul edilen düşünce gebeliğe sekonder hormonal dalgalanmaların kanser hücrelerini aktive etmesidir. Bununla birlikte, gebelik sırasında veya hemen sonrasında tespit edilen meme kanserli vakaların çoğunda östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörünün (PR) azaldığı görülmüştür. Bu da bu hedef hücrelerin direkt olarak östrojenin meme epitelinde bulunan reseptörüne bağlanması ile stimule edilmediğini işaret etmektedir (11).

1.2.1.4 İlk Gebelik Yaşı

Bu konu da tartışmalıdır, fikir birliğine varılamamıştır. Yapılan bir başka çalışmada da (ortalama ilk doğum yaşı 27,8) ilk doğum yaşının artmasının ilginç bir şekilde triple negatif meme kanseri riskini düşürdüğü tespit edilmiştir (9).

1.2.1.5 Canlı Doğum Sayısı

2006 yılında epidemiyolojik çalışmalara göre yapılan bir meta analizde hormon reseptör pozitif (ER+/PR+) ve hormon reseptör negatif (ER-/PR-) meme kanserlerine bakıldığında her bir doğumun hormon reseptör pozitif meme kanseri riskini %11 düşürdüğü, hormon negatif meme kanseri riskini değiştirmedigi bulunmuştur (12).

1.2.1.6 Abortus

Genel olarak tamamlanmış gebelik sayısının artması meme kanseri gelişme riskinde azalmaya sebep olur. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu taşıyıcısı olan kadınlarda yapılan bir vaka-kontrol çalışmasına göre iki veya daha fazla terapötik abortusu olan BRCA2 mutasyonu taşıyıcısı kadınlarda hiç abortus yapılmamış kadınlara kıyasla %64 oranında daha az meme kanseri geliştiği görülmüştür. BRCA1 mutasyonu olan kadınlarda anlamlı bir risk düşüşü görülmemiştir (13).

1.2.1.7 Emzirme

Çok eskiden beri emzirmenin meme kanserinden koruduğu düşünülmektedir. 2002'de yapılan bir çalışmaya göre emzirilen her 12 ay için premenopozal meme kanseri riskinin %4 düştüğü belirlenmiştir (14).

1.2.1.8 Menopoz

Erken menopoza giren kadınlarda meme kanseri gelişme riski, geç menopoza giren kadınlara göre daha azdır. Literatüre göre menopoz yaşı 55 olanların 45 olanlara göre relatif riski 2 olarak bulunmuştur (15,16).

1.2.1.9 Kombine Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptiflerin nasıl bir mekanizma ile meme kanseri gelişiminde rol oynadığı tam olarak açıklanamamıştır. Östrojenin reseptörü aracılığıyla hücre büyümesini indüklediği düşünülmektedir. Oofektominin de ER pozitif ve ER negatif meme kanserinden koruyucu olduğu gösterilmiştir (17). Yapılan çalışmalarda 55 yaş altında mevcut oral kontraseptif kullanımı olan kadınlara bakıldığında meme kanseri gelişme riskinin %33 oranında artış gösterdiği tespit edilmiştir (18). Başka bir çalışmada yaşamı boyunca oral kontraseptif kullanımı 15 yılın üzerinde olan kadınlarda hiç kullanmayanlara kıyasla meme kanseri gelişme riskinin %50 oranında arttığı görülmüştür. 5 yıl boyunca KOK kullanan ve kullanımı devam edenlerde de benzer şekilde riskin arttığı görülmüştür. Fakat bu çalışmanın kısıtlayıcı faktörleri nulliparlarda ve ailesinde meme kanseri öyküsü olanlarda yapılmasıdır (geç menarş ve emzirme öykülerinin daha az olması nedeniyle) (19). Aynı çalışmada 20-39 yaş arası en az 5 yıl KOK kullananlarda ER negatif ve triple negatif meme kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu; fakat kanser tipleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı da gösterilmiştir.

1.2.1.10 Progestinler

Levonorgestrel içeren rahim içi araç (RİA), depo medroksiprogesteron asetat (DMPA) ve etonorgestrel içeren implant gibi bir çok progesteron içeren preparat mevcuttur. Endikasyonları anormal uterin kanama, infertilite tedavisi veya fibroid-endometrioid gibi hastalıkların tedavisidir. Enjeksiyon veya implantasyon aracılı kontraseptif ajanların meme kanserini artırdığı tespit edilmemiştir (20,21). Sadece progestin içeren oral kontraseptiflerin kullanımının meme kanseri riskini artırmadığı görülmüştür (22).

1.2.1.11 Hormon Replasman Tedavileri (HRT)

İngiltere bazlı yapılan bir çalışmada daha önce HRT kullanımı öyküsü olanlarda meme kanseri riskinin artmadığı, fakat kombine preparatları kullanmaya devam edenlerde ise meme kanseri gelişme riskinin arttığı (RR=2,00), ayrıca sadece östrojen içeren preparatları kullananlarda ise minimal risk artışı gözlemlenmiştir (RR=1,30) (23). Aynı çalışmada halen HRT alanlar

arasında kullanım süresinin 1 yıl üzerinde olması riski %45, 10 yıl üzerinde olması ise riski %131 oranında artırmaktadır. Meme kanseri subtipleri ve HRT arasındaki ilişkiye bakıldığında luminal A meme kanseri riskini sadece östrojen içeren ve kombine HRT preparatlarının artırdığı (HR=1,4 ve 1,5), luminal B meme kanseri riski açısından ise etkisinin olmadığı görülmüştür. Kombine HRT triple negatif tümör riskini artırmış (HR=1,8) fakat HER2 overeksprese eden tümör riskini etkilememiştir (24). Özetle, HRT'nin kombine östrojen ve progesteron formülasyonu, mevcut kullanıcılarda meme kanseri riskinde, belirgin bir artış göstermiştir. HRT kullanan hastaların bu açıdan yakın gözlenmesi gerekmektedir.

1.2.2 Tıbbi Risk Faktörleri

1.2.2.1 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Vücut yağlanma artışının meme kanseri insidansının artışındaki rolünün mitojen ve antiapoptotik olduğu bilinen insülin ve insülin bağlı büyüme faktörü (IGF) aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Kronik hiperinsülinemi proteinlerin IGF ye bağlanmasını azaltmaktadır ve serbest olarak dolaşan IGF seviyesinde artışa neden olmaktadır. Dolaşan IGF-1 düzeylerinin artması da premenopozal meme kanseri riskini artırmaktadır (25). Bunun dışında kronik hiperinsülineminin kanda seks hormonu bağlayıcı protein (SHBP) düzeyini azalttığı, kanda serbest dolaşan insülin düzeyini de artırdığı bilinmektedir. Düşük VKİ adiponektin düzeyine artışa neden olmaktadır ve bu da tümörojenik faktörlerin azalmasını sağlar. VKİ de 5 kg/m² artış olması postmenopozal meme kanseri riskinde az miktarda artışa neden olmaktadır ve VKİ etkisini menopoz öncesi ve sonrasında da göstermektedir (26).

1.2.2.2 Fiziksel Aktivite

Yapılan bir kohort çalışmasına göre 35 yaşında düzenli fiziksel aktivite yapan kadınlarda meme kanseri riskinde % 14 azalma görülmüştür. Ayrıca egzersiz saatlerinde artış olması riski daha da azaltmıştır (27). Fiziksel aktivite meme kanseri riskini vücut yağlanmasının azalmasıyla birlikte periferik aromataz enzimi aracılıklı androjen-östrojen değişimi olmaması aracılığıyla azaltmaktadır.

Ayrıca fiziksel aktivite seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyini de artırarak serbest dolaşan östrojen düzeyini azaltmaktadır. Egzersizin ayrıca insülin ve bazı büyüme faktörlerini azalttığı da bilinmektedir (27,28). Sonuç olarak fiziksel aktivite meme kanseri riskini azaltmaktadır. VKİ yaşam süresi ile ters orantılıdır. Kwan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre (29), VKİ>40 olan hispanik ve non-hispanik beyazlarda yüksek ölüm oranı görülmüştür. Obezlerde ise metastatik aksiller lenf nodu ve vasküler invazyon riski normal VKİ olan kişilere oranla daha fazladır (30).

1.2.2.3 Diyet Tipleri

Yüksek miktarda protein içerikli beslenme dolaşan insülin bağımlı büyüme faktörü miktarını artırması nedeniyle meme kanseri riskini artırabilir (31). Kırmızı etin fazla tüketilmesi ile karsinojenik ajanların vücuda alınması ve sığırlara enjekte edilen eksojen hormonların vücuttaki hormon miktarını artırması nedeniyle meme kanseri riskinde artışa neden olduğu düşünülmektedir (32).

1.2.2.4 Alkol

Alkolün meme kanserinin oluşumu ve gelişiminde karsinogenik etkiye sahiptir. Alkollü içkilerde asetaldehit, benzen ve N-nitrosodimetilamin gibi birçok karsinogenik ürün bulunmaktadır. Alkol ayrıca hepatik östrojen metabolizmasını baskılayarak dolaşan serbest östrojen miktarını artırırken bir yandan da androjen-östrojen dönüşümünü de artırmaktadır. Alkol immun fonksiyonları baskılar, hücre proliferasyonunu artırır, DNA tamirini bozar, hücre invazyonu ve göçünü indükler (33). Günde ortalama 35-44 gram alkol alan kadınlarda meme kanseri gelişme relatif riski 1,32 iken, günde en az 45 gram alkol alanlarda relatif risk 1,46 olarak saptanmıştır. Bu risk sigara içicisi olmak, ırk, eğitim, aile öyküsü, emzirme öyküsü, HRT kullanımı ile ilişkili bulunmamıştır. Ortalama alınan alkol miktarının her 10 gram artışı meme kanseri riskini %7 oranında artırmaktadır (32).

1.2.2.5 Sigara İçiciliği

Bu konuda yapılan çalışmalar genellikle sigara içme süresi, maruziyet miktarı ve genetik duyarlılık açısından yapılmıştır. 22 kohort ve 27 vaka-kontrol çalışması toplanarak yapılan bir çalışmada devamlı sigara içiciliği meme kanseri gelişiminde relatif riski %10 oranında artırmaktadır. Bu etki halen sigara kullananlarda daha önce sigarayı bırakmış kişilere kıyasla daha kuvvetli görülmektedir ve 20 paket/yıl üzerinde sigara içiciliğinde meme kanseri riski doz bağımlı olarak artmaktadır. Sigara içiciliği kanser mortalitesinde de etkili olmuştur. Sigara içen kişiler mammografik taramaya daha az girme eğilimindedirler; bu da daha ileri evrelerde tanı konulmasına sebebiyet vermektedir (34).

1.2.2.6 Radyasyon

Küçük yaşlarda göğüs bölgesine alınan radyasyonun gecikmiş advers etkileri nedeniyle meme kanseri gelişme riskini 7 ila 17 kat artırdığı bilinmektedir (35). Hodgkin lenfomalılarda yapılan bir çalışmada 25 yaşından önce göğüs bölgesine en az 50 Gy radyasyon verilen hastalarda, 55 yaşına geldiklerinde tahmini kümülatif meme kanseri riski %29 artmıştır (36). Genç yaşta alınan radyasyonun riski artırmasının, genç meme dokusunda pubertal dönemde daha hızlı hücre proliferasyonu görülmesi ve DNA hasarı ihtimalinin artması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (37).

1.2.3 Memeye Bağlı Risk Faktörleri

1.2.3.1 Benign Meme Hastalıkları

Nonproliferatif meme hastalıkları (basit kist, fibroadenom vs) meme kanseri gelişimi riskini artırır ($RR=1,41$) (38). Atipili lezyonlarda (adenozis, intraduktal papilloma, radial skar) ise meme kanseri relatif riski ($RR=1,88$) olarak görülmüştür (39). Bu lezyonların meme kanseri riski oluşturmada aile öyküsü olması da etkilidir. Lobüler karsinoma in situ (LCIS) bulunması, kişide tahminen meme kanseri riskini yaşamı boyunca %20-25 oranında artırır (40).

1.2.3.2 Meme Dansitesi (Yoğunluğu)

Meme epiteli ve stroması, radyolusent adipoz dokunun tersine radyopak olarak görülmektedir. 40-74 yaş arası kadınların yaklaşık %40'ında heterojen görünüm veya oldukça dens meme dokusu mevcuttur, meme dansitesi yaş, VKİ, doğum sayısı ve emzirme ile negatif korelasyon göstermektedir (41,42). Literatüre göre mammografik olarak dens memeye sahip olan kadınlarda meme kanseri gelişme riski belirgin biçimde artmıştır (OR=4,7) ve yükek grade'li histoloji, lenfovasküler invazyon, ileri evre kanser riski radyolusent meme dokusuna göre daha fazladır (43,44). Bununla birlikte mammografik olarak dens meme dokusu kanser taramasını zorlaştırmaktadır. Dansite artışı mammografi sensitivitesini azaltmaktadır. Yine de mammografi halen kanser taramasında kullanışlı bir yöntemdir.

1.2.4 Genetik Faktörler

Ailede meme kanseri görülmesi meme kanseri riskini artırır. Özellikle erken tanı yaşı, bilateral meme kanseri veya erkek meme kanserine sahip akraba öyküsü varsa genetik predispozisyon araştırılmalıdır.

1.2.4.1 Herediter Meme ve Over Kanseri

Meme kanserlerinin yaklaşık %5-10'unu kapsamaktadır. Otozomal dominant kalıtılan BRCA1 ve BRCA2 genleri ile ilişkilidir. Her iki gen de DNA çift zincirini homolog rekombinasyon ile kırmaktadır, ve her iki zinciri etkileyen delesyon mutasyonu ile meme kanseri riski 10 kat artmaktadır (45).

BRCA1: Bu mutasyona sahip kişilerde triple negatif meme kanseri gelişme riski yüksektir ve sporadik meme kanserlilerle karşılaştırıldığında daha genç yaşlarda tanı almaktadırlar (46).

BRCA2: BRCA1 gibi premenopozal dönemde tanı alırlar. BRCA2 mutasyonu içeren meme kanseri aynı sporadik meme kanserleri gibi ER ve PR pozitif HER2 negatif ve yüksek gradeli meme kanseri olarak görülürler. Hastaların %55'inde 70 yaşına geldiklerinde meme kanseri gelişmektedir (47). BRCA mutasyonları hastalarda kontralateral ikinci primer meme kanseri gelişiminde 10 yıllık riski %20 den %40 a çıkarmaktadır (48).

Li Fraumeni (p53): p53 mutasyonu olan kişilerde lösemi, sarkom, beyin tümörleri ve meme kanseri gelişme riski artmaktadır ve bu hastada erken yaşlarda tanı ihtimali yüksektir. Bu hastalarda meme kanserleri genelde ER, PR ve HER2 pozitif olmaktadır.

Cowden Sendromu (PTEN): Otozomal kalıtılırlar ve MAPK/mTOR yolağı üzerinde etkilidirler. Bu sendromda multipl hamartomlar mevcuttur, bu lezyonlar da tiroid, endometriyal ve meme kanseri riskini artırır. PTEN mutasyonu %85 oranında meme kanserine sebep olur (49,50).

Dünyada meme kanseri insidansı ve buna bağlı olarak kanser tarama sıklığı artmıştır. Bu nedenle meme kanseri risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve bunlara sahip kişilerin taramada daha öncelikli olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Erken tanı ve moleküler subtiplerin bilinmesi daha etkilitedavilerin verilmesi ve mortalite oranlarının azalmasına katkı sağlamaktadır.

1.3 Memenin Embriyolojisi ve Anatomisi

İnsanlarda embriyogenезin 4. Haftasında genetik ve ektoderm hücrelerinden salınan hormonal etki ile gelişmeye başlar. Meme tomurcuğı 5. Gestasyonel haftadan itibaren 4. İnterkostal boşluktan gelişir. 5.-12. Haftalar arasında primer meme tomurcuğı göğüs duvarında aşağı doğru iner, sekonder tomurcuklar ve meme lobülleri oluşur. Kalan meme dokusu (yağ, ligamentler, arter, ven, lenfatikler) doğumdan sonra gelişimine devam eder.

Kadın memesinde pubertede östrojenin proliferatif etkisi ile duktuslar ve stroma büyür. Gebelik gerçekleştiğinde memenin lobüler dokusu fonksiyonel olarak olgunlaşır. Lobuler hücrelerin olduğu tabaka myoepitelyal tabaka ile birlikte laktasyon açısından farklılaşır.

Meme üzerindeki deri alttaki meme dokusuyla hem anterior fasial tabaka hem de superfisial fibröz çıkıntılar (Cooper ligamentleri) aracılığıyla bağlanmaktadır. Memenin derin parankimal dokusu anterior ve posterior fasial tabaka ile sarılmaktadır. Meme, pektoral majör kası üstünden, serratus anterior kası lateralinden ve üst abdominal oblik kasları altından örtmektedir.

Meme dokusunun kanlanması gebelik ve laktasyon gibi fizyolojik olaylardan ve meme volümünden etkilenir. Premenopozal dönemde

postmenopozal döneme göre kanlanma daha fazla olmaktadır. Memenin arterleri internal torasik arter, interkostal arter ve lateral torasik arterden kaynaklanır. Venöz anatomi de arteriyel sisteme paraleldir. Yüzeyel venler genelde çeşitlilik gösterir ve arterial sisteme eşlik etmez. Genellikle iki meme arasında venöz anastomozlar görülür. Yüzeyel venler genellikle santral bölgeye hem de periferik drenaj olur, hatta kontralateral memeye de drenaj olabilir.

Memenin lenfatikleri de venlere paralel seyreder. Derin ve yüzeyel lenfatikler plexuslar vasıtasıyla özellikle meme ucu ve subareolar plexusta birbirine bağlanır. Lenfatik drenaj ile aksiller lenf nodlarına doğru lenf sıvısı yol alır. İlk olarak sentinel lenf nodu drenajı toplar, devamında zon 1 (pektoralis minör lateralinde), zon 2 (pektoralis minör üzerinde) ve zon 3 (pektoralis minör medialinde), aksiller lenf nodları ile drenaj devam eder. Ayrıca internal mammarian lenf nodları (ipsilateral) ile medialden drenaj gerçekleşir. En son supraklavikuler lenf nodları tüm drenajı toplayıp boyun lenfatiklerine aktarır. Supraklavikuler lenf nodları dahil bahsedilen tüm lenf nodları bölgesel kabul edilmektedir. Klinik değerlendirmede lenfatiklerin yerleşimi ve özellikleri büyük bir önem taşır (51).

1.4 Meme Kanserinde Histopatoloji ve Evreleme

Meme dokusundan (duktus ve lobüllerden) gelişen meme kanseri iki tiptir. Non-invaziv ve invaziv meme kanseri olarak ikiye ayrılır. Non-invaziv meme kanseri de kendi içerisinde duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) olmak üzere iki tiptir. Nadiren memedeki kas yağ ve konnektif dokudan kaynaklanabilir, buna sarkom ismi verilir.

1.4.1 Noninvaziv Meme Kanseri (Karsinoma in situ, Carcinoma in situ)

Noninvaziv meme kanserinde (karsinoma in situ), kanser, başladığı yerededir (lobülün ya da duktusun içinde), diğer bir deyişle bazal membranı invaze etmemiştir.

Duktal karsinoma in situ (Ductal carcinoma in situ, DCIS); Kanser duktusun en iç tabakası olan epitelde başlamış, ancak bazal membrana çıkmamıştır. İnvaziv duktal kansere (IDC) dönüşme ihtimali mevcuttur. DCIS tanısı konanlarda ipsilateral memede IDC oluşma ihtimali 5 kat artış görür. Memede kitle, ağrı ve meme başı akıntısı yapar. Mamografide amorf mikrokalsifikasyon kümeleri görülür. %40-80 multisentrik, %10-20 bilateralidir.

Lobüler karsinoma in situ (Lobular carcinoma in situ, LCIS); Kanser lobülün en iç tabakası olan epitelde başlamış, ancak lobülün dışına (bazal membran) çıkmamıştır. Genellikle 5. Dekatta tanı konur (DCIS'a göre daha erken). Klinik ve mamografi bulgusu yoktur, bu yüzden başka nedenlerle biyopsi yapıldığında tesadüfen tanı konur. %60-90 multisentrik, %50-70 bilateralidir. LCIS lezyonlarının kendisi meme kanserine dönüşmez, bu nedenle opere edilmezler. %25 ihtimalle daha sonra meme kanseri gelişir. Gelişen kanserlerin %65'i IDC'dir. DCIS/LCIS oranı 2/1 dir (52).

1.4.2 İnvaziv Meme Kanseri

Memenin malign tümörlerinin çok büyük bir kısmı adenokarsinomlardır ve günümüzde memenin terminal duktal lobuler ünitesinden kaynaklandığı kabul edilmektedir. İnvaziv karsinomlar, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir.

İnvaziv duktal karsinom: İnvaziv meme karsinomlarının en sık görülen tipidir (%70-80). İyi diferansiye tümörler minimal hücresel atipi gösteren tubuler yapılardan oluşmaktadır. Bu tür invaziv duktal karsinomlar tipik olarak östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olup HER-2/neu (cerbB-2) overekspresyonu göstermezler. Az diferansiye invaziv duktal karsinomlar ise, büyük-pleomorfik hücrelerden oluşan irili ufaklı kitleler şeklindedir ve hormon reseptör

ekspresyonu daha az, buna karşın HER-2/neu overekspresyonu daha fazladır. İnvaziv duktal karsinomların %70-80'inde östrojen reseptörü, %60-70'inde progesteron reseptörü, %15-30'unda HER-2/neu pozitifdir.

İnvaziv lobuler karsinom: Tüm invaziv meme karsinomlarının %5-15'ini oluşturmaktadır. Diğer invaziv meme karsinomlarına göre daha yüksek oranda bilateral ve multifokal olurlar. Klasik tipe göre tubulolobuler tip daha iyi, pleomorfik ve solid tip ise daha kötü prognoz göstermektedir. Diğer meme karsinomları ile karşılaştırıldığında, invaziv lobuler karsinomun farklı bir metastaz paterni vardır. Periton, retroperiton, kemik, gastrointestinal sistem, overler ve uterusu metastaz sık olup akciğer ve plevra metastazı daha az görülmektedir. İnvaziv lobuler karsinomların %70-95'i östrojen reseptörü, %60-70'i progesteron reseptörü pozitifdir. Pleomorfik tip dışında HER-2/neu genellikle negatiftir.

Tubuler karsinom: Meme karsinomlarının %2'sini oluşturmaktadır. %10-56'sı aynı memede multifokal, %9-38'i bilateralidir. Bu tümörlerin %90'ında östrojen reseptörü, %75'inde progesteron reseptörü pozitif, %95'inden fazlasında ise HER-2/neu negatiftir. Tubuler karsinomda prognoz çok iyidir ve multifokal olgular dışında aksiller metastaz genellikle %10'dan azdır.

İnvaziv kribriform karsinom: İnvaziv karsinomların nadir görülen bir tipi olup tubuler karsinom gibi çok iyi prognoza sahiptir. Genelde östrojen ve progesteron reseptörü pozitif, HER-2/neu negatiftir.

Müsinöz (kolloidal) karsinom: Az görülen bir tip olup meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturur. Daha çok ileri yaş kadınlarda görülür ve iyi prognoz gösterir. Hormon reseptörleri genelde pozitif, HER-2/neu negatiftir.

Medüller karsinom: Meme karsinomlarının %1-5'ini oluşturur. Medüller karsinom daha çok 50 yaş altındaki kadınlarda ve BRCA1 genini taşıyanlarda görülür. Yüksek nükleer grade, artmış mitotik aktivite olması ve hormon reseptör ekspresyonu olmamasına rağmen invaziv duktal karsinoma göre biraz daha iyi prognoza sahiptir. HER-2/neu overekspresyonu genellikle yoktur.

İnvaziv papiller karsinom: İnvaziv meme karsinomlarının nadir görülen bir tipidir. Makroskopik olarak genellikle iyi sınırlıdır. Prognozu genellikle iyidir.

İnvaziv mikropapiller karsinom: Pür formu invaziv meme karsinomlarının %1-2'sini oluşturur. Bu tümörlerde lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ve multifokalite sık olduğundan prognozları kötüdür.

Nöroendokrin karsinom: Meme karsinomlarının %2-5'ini oluşturur. Genellikle ileri yaş kadınlarda görülür. Bu grup tümörler gastrointestinal sistem ve akciğerdeki nöroendokrin tümörlere benzer morfolojik özellikler gösterirler. Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası nöroendokrin göstergeleri eksprese etmektedir.

Apokrin karsinom: Nadir görülen tümör grubudur. Prognozu aynı grade ve evredeki invaziv duktal karsinomlar ile aynıdır. Östrojen ve progesteron reseptörleri çoğunlukla negatif, buna karşın androjen reseptörleri pozitifdir. Olguların %50'sinde HER2/neu overekspresyonu vardır.

İnflamatuar karsinom: İnvaziv meme karsinomlarının özel bir klinik prezentasyonudur. Yaygın dermal lenfatik invazyon sonucunda lenfatik drenaj bozulur ve deride ödem, eritem, indurasyon, hassasiyet ve portakal kabuğu görünümü vardır. İnflamatuar bir durum olmamasına rağmen inflamasyon benzeri görünüm oluşturur. Altta yatan invaziv karsinom genelde yüksek grade'li invaziv duktal karsinomdur (53).

1.4.3 Meme Kanseri Moleküler Alt Tipler

İlk kez 2000 yılında gen ekspresyon çalışmaları ışığında östrojen reseptörü (ER) varlığına göre meme kanserlerinin alt tipleri tanımlanmıştır (54). Bu sınıflamaya göre; ER pozitif tümörler; meme bezlerinin lümene bakan (luminal) hücrelerine benzeyen gen ekspresyonu, sitokeratin (CK) profili ve diğer luminal hücrelerle ilişkili göstergeleri bulundurlar. ER negatif tümörlerin bir kısmı immünohistokimyasal olarak insan büyüme faktörü 2 reseptörü (CerbB2) pozitifler veya human (insan) epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (Her-2) gen amplifikasyonu gösterebilirler. Bu grup Her2 pozitif tümörler olarak bilinir. Luminal grup dışı tümörlerin Her2 negatif olanları ise meme bezlerinin normal bazal hücrelerine benzer gen ekspresyonu ve immün

reaktivite gösterirler. Bunlarda genelde ER ve PR de negatif bulunduğundan bu grup bazal-benzeri (basal-like) ya da triple (üçlü) negatif tümör grubu olarak adlandırılırlar. Triple negatif grup meme kanserlerinde EGFR1 ve p53 ekspresyonu daha fazla olarak görülmektedir.

1.Luminal A: Tüm meme kanserlerinin %40'nı oluşturur. En iyi prognozlu subtiptir. ER ilişkili gen ekspresyonu yüksek, HER2 gen ekspresyonu düşüktür.

2.Luminal B: Tüm meme kanserlerinin %20'ni oluşturur. Prognoz, luminal A'ya göre daha kötüdür. ER ilişkili genlerin ekspresyonu nispeten biraz daha düşük, HER2 genlerin ekspresyonu değişkendir.

Luminal A ile B arasındaki sınır değeri, çoğunlukla immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin %14'ten az nükleer Ki67 ekspresyonu göstermesi olarak kabul edilir.

Tablo 1: Meme kanserinde luminal sınıflama

Luminal A	ER+ ve/veya PR+,HER2(-)
Luminal B	ER+ ve/veya PR+,HER2(+)
Bazal-like	ER- ve/veya PR-,HER2(-), CK5/6+
HER2+/ER-	ER-, PR-, HER2+

3.HER2 (+) grup: Meme kanserlerinin %10-15'ni oluşturur. Bu tümörlerde tipik olarak HER2 pozitif, ER/PR negatiftir.

4.Bazal-like/bazaloid tip: Meme kanserlerinin %15-20'ni oluşturur. Luminal ve HER2 genleri az miktarda eksprese edilmiştir. Tipik olarak ER ,PR ve HER2 negatifken, CK5/6 ve EGFR-1 pozitifdir. Bazal-like meme kanserlerinin çoğu sporadiktir. Ancak BRCA-1 gen mutasyonu taşıyan meme kanserlerinin %80'i bazal-like özellik gösterir. Kötü prognozludur. (55)

1.4.4 TNM sınıflaması ve Meme Kanseri Evreleme

Günümüzde meme kanserinin grade ve evrelemesinde TNM sınıflaması ve buna bağlı evreleme sistemi kullanılmaktadır. T tümör boyutunu, N lenf nodu pozitifliğini, M ise uzak organ metastazını göstermektedir.

Tablo 2: TNM de T sınıflaması

T (primer tümör)	
TX:	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0:	Primer tümör bulgusu yok.
T1:	Tümör ≤ 20 mm
T1mic:	≤ 1 mm
T1a:	>1 mm, ≤ 5 mm
T1b:	>5 mm, ≤ 10 mm
T1c:	>10 mm, ≤ 20 mm
T2:	>20 mm, ≤ 50 mm
T3:	>50 mm
T4:	Göğüs duvarı veya meme cildi içine büyüyen her boyuttaki tümör. (inflamatuvar göğüs kanseri dahil)
T4a:	Göğüs (toraks) duvarı invazyonu. sadece pectoral kaslara invazyon sayılmaz.
T4b:	Meme cildinde ülserasyon veya satellit nodüller veya bölgesel peau d'orange
T4c:	T4a+T4b
T4d:	İnflamatuvar meme karsinomu

Tablo 3: TNM de N sınıflaması

Klinik N (Klinik Lenf Nodu Metastazı)	
N0:	Lenf nodu metastazı yok
N1:	Hareketli ipsilateral, level I-II lenf nodu (nodları)
N2:	Fikse ya da konglomere level I-II lenf nodu (nodları) veya internal mammarian lenf nodları
N2a:	Fikse ya da konglomere level I-II lenf nodu (nodları)
N2b:	İnternal mammarian lenf nodları (aksillada met yok)
N3:	İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level3) veya internal mammarian lenf nodu + level I-II aksiller lenf nodu veya, supraklavikular lenf nodu tutulumu
N3a:	İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level3) metastazı
N3b:	İnternal mammarian lenf nodu + level I-II aksiller lenf nodu metastazı
N3c:	Supraklavikular lenf nodu tutulumu
Patolojik N (Patolojik Lenf Nodu Metastazı)	
pN0:	Regional lenf nodu metastazı yok
pN1:	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu veya internal mammarian lenf nodunda mikroskopik tutulum. (klinik olarak benign görünümlü).
pN2:	4-9 aksiller lenf nodu tutulumu veya internal mammarian lenf nodunda klinik tutulum.
pN3:	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu (level III), veya klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (level I-II), veya 3den fazla aksilla lenf nodu+internal mammarian arter mikrometastazı veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodları

Tablo 4: TNM de M sınıflaması

M (Uzak Metastaz)	
MX:	Uzak metastaz araştırılmamış
M0:	Uzak metastaz yok
M1:	Uzak metastaz var

Tablo 5: TNM evrelemesi

Meme Kanseriinde TNM Evrelemesi- AJCC 2010			
Evre 0	Tis N0 M0		
Evre IA*	Tmic N0 M0 T1 N0 M0	Evre IIIA**	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Evre IB*	T0 Nmic M0 Tmic Nmic M0 T1 Nmic M0	Evre IIIB**	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Evre IIA*	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0	Evre IIIC**	T1-4, N3 M0
Evre IIB*,**	T2 N1 M0 T3 N0 M0	Evre IV***	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

*Erken meme kanseri (evre IIB de T2N1)

**Lokal ileri meme kanseri (evre IIB de T3N0)

***Metastatik meme kanseri

1.5 Sistemik Tedavi Öncesi Değerlendirme

Anamnez ve Fizik Muayene: Hastalardan her zaman iyi bir anamnez alınmalıdır. (ne zaman başladığı, ağrılı olup olmadığı, akıntı mevcudiyeti gibi sorular sorulmalıdır) Fizik muayenede kitlenin lokalizasyonu, tahmini boyutu, cilt tutulumunun olup olmaması, olası portakal kabuğu görünümü, meme başı retraksiyonu, inflamatuvar meme kanseri açısından meme derisi ve meme başı tutulumunun belirlenmesi, aksillada ele gelen lenf nodu olup olmadığı gereklidir. Kitlenin tahmini boyutunun ve varsa aynı taraftaki aksiller lenf nodunun boyutlarının bir kenara not edilmesi ilerleyen dönemde kemoterapi sonrasında tedavi yanıtının belirlenmesi açısından önem arz etmektedir.

Görüntüleme: Meme kanseri tanısı genellikle bir semptom (ağrı veya palpable kitle vs.) veya görüntüleme sonrasında konulur. Sağlıklı kadınların taranması tümörlerin daha küçükken, daha az metastaz safhasında yakalanmasına, daha ılımlı meme koruyucu ve sınırlı aksiller cerrahinin yapılmasına ve muhtemelen daha az kemoterapi ihtiyacına neden olmaktadır. Bu da tedaviye sekonder morbiditenin azalmasını ve yaşam süresinin uzamasını sağlamaktadır (56).

Meme kanserine taramasında mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış tek görüntüleme yöntemi mamografidir. Mamografi taraması ile meme kanseri mortalitesi tüm hastalarda %19 azalmıştır, 40'lı yaşlarda olan kadınlarda bu oran %15, 60'lı yaşlarında olan kadınlarda ise %32'dir (57). Mamografinin negatif sayılabilecek yönleri ise yanlış pozitif sonuçlar, radyasyon maruziyeti, ağrı, anksiyete ve diğer psikolojik etkileridir. 40 ile 50 yaş arasındaki 10 yıllık intervalde mamografinin yanlış pozitiflik oranı %61'dir ve yaş ilerledikçe bu yanlış pozitiflik oranı düşmektedir (56).

14 çalışmanın bir araya getirildiği bir meta analizde malignite sensitivitesi açısından MRG'nin (%84,6) mamografiye (%38,6) ve ultrasona (USG) (%39,6) üstünlüğü gösterilmiştir (58). Ultrason ise yüksek riskli olup MRG çekimi yapılamayan hastalarda ve dens memesi olup orta riskli olan hastalarda bir seçenek olarak düşünülebilir. Ultrasonun sınırlayıcı faktörleri ise yanlış pozitiflik oranının yüksek olması ve yapan kişinin deneyimine bağlı olarak sonucun farklı gelmesidir (59).

Evreleme: Yeni tanı almış meme kanseri hastalarında lokal-bölgesel evreleme açısından fizik muayene, mamografi veya meme USG genelde yeterlidir. Özellikle hasta genç ise, genetik mutasyon veya multifokal hastalık tespit edilmişse veya mamografi/USG yeterli bulgu göstermiyorsa MRG önerilmektedir. Meme MRG ile adjuvan sistemik veya tüm meme radyasyon tedavileri nedeniyle klinik olarak önemi olmayan veya lokal rekürrensten sorumlu olamayacak küçük ek kanser odakları belirlenebilir. Tümör bölgesine kısıtlı radyasyon verilmesi gereken veya sadece bölgesel lenf nodu radyoterapi düşünülen hastalarda MRG hastalığın evrelendirilmesinde önemli bir role sahiptir. MRG ayrıca neoadjuvan kemoterapi almış olan hastalarda cerrahinin planlanmasında da faydalıdır (60).

Klinik olarak evre 1 ve 2 meme kanserinde ve metastatik hastalık belirtisi olmayanlarda evrelemede toraks radyografisi ve rutin kan testleri yeterlidir. İlerlemiş hastalıklarda (evre IIIB/C veya IV) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzuna göre toraks abdomen ve pelvis BT veya toraks BT yanında abdominopelvik MRG'nin yanısıra kemik metastazı taraması veya sodyum florid PET/BT çekilmesi önerilmektedir. ¹⁸F-FDG PET/BT yine ileri evre meme kanserinde opsiyoneldir fakat erken evrelerde (evre 1-2) kullanılması önerilmemektedir.

Mamografi yapılan hastalarda meme kanseri riskinin ve biyopsi kararının belirlenmesi açısından BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflaması geliştirilmiştir. Buna göre 0'dan 6'ya kadar numaralandırılmıştır ve klinisyen buna göre malignite riskini belirleyebilir.

Tablo 6: BIRADS sınıflaması

BIRADS 0:	Yetersiz tetkik (ilave tetkik gerekiyor-kompresyon, magnifikasyon, başka açılardan mamografi, ultrason, eski mamografilerin incelenmesi gerekir)
BIRADS I:	Negatif (Memeler simetrik, kitle yok, süpheli kalsifikasyon yok)
BIRADS II:	Benign bulgular (fibroadenom, lipom, benign kalsifikasyonlar, galaktosel, hamartom, meme kistleri vs.)
BIRADS III:	Muhtemelen benign (kısa aralıklarla kontrol)
BIRADS IV:	Malignite şüphesi (Biyopsi önerilir)
BIRADS V:	Malignite şüphesi kuvvetli.
BIRADS VI:	Bilinen (biyopside kanıtlanmış) malignite

Biyopsi: İnce iğne aspirasyonu (İİAB), son yıllarda meme lezyonlarını değerlendirmek ve uygun tedaviyi belirlemek için kullanılan ana araçtır. İİAB, özellikle ele gelen meme lezyonlarında hızlı ve uygun maliyetli bir tercihtir ve düşük komplikasyon oranlarıyla güvenlidir.(61) Bununla birlikte, İİAB'de genellikle yüksek oranda yanlış negatif (% 20-50) sonuç olabilir ve biyomarker ekspresyonu gibi diğer ek çalışmalar için yeterli miktarda doku sağlamaz.(62) Bu sebeplerden dolayı tru-cut biyopsi (kor biyopsi) çoğu durumda İİAB'nin önüne geçmiştir. Diğer yandan ise kor biyopsi İİAB ye göre daha pahalıdır ve patolojik sonuçların çıkması daha fazla zaman almaktadır. Bu nedenle iki biyopsi yöntemi de günümüzde kullanılmaya devam edilmektedir. Görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsilerden sonuç alınamadığında malignite kuşkusunu olan non-palpabl meme lezyonlarından tel işaretleme yöntemi ile eksizyonel biyopsi alınabilir. Özellikle BI-RADS skoru yüksek lezyonlarda eksizyonel biyopsi yapılması aksillaya metastazı önleyebilir. Fakat meme

içinde telin yer değiştirmesi, ięnenin bükölmesi, kanama gibi komplikasyonlar da göröllebilmektedir (63).

Eğer neoadjuvan kemoterapi planlanacaksa aksiller lenf nodu pozitifliği önem arz etmektedir ve buradan da biyopsi alınması önerilir. Biyopsi raporunda belirtilmesigereken özellikler; histolojik tip, grade, vasküler invazyon, in situ odak varlığı, ER, PR, HER2 ve Ki67'dir.

1.6 Tedavi Cevabında Prognostik Faktörler

Meme kanserinde bilinen prognostik faktörler; tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz, tümörün hücrel diferansiasyon derecesi, hormon reseptörlerinin durumu, Her-2 overekspresyonu, tümörün proliferasyon indeksi, p53 mutasyonu, lenfovasküler invazyon, hastanın yaşı, neoadjuvan kemoterapi ve hormonoterapiye yanıt durumu olarak sıralanabilir.

1.7 Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi

Neoadjuvan tedavi kesin cerrahi tedaviden önceki sistemik tedavi olarak tanımlanabilir. Tipik olarak neoadjuvan tedavi kemoterapi olarak verilir, belirli hastalarda neoadjuvan endokrin tedavi de verilmektedir. Klinisyenler tarafından tümör boyutu, lenf nodu pozitifliği, uzak metastaz varlığı, hormon reseptörü (ER, PR) ve HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) gibi prognostik verilerin olduğu 8. AJCC (American Joint Committee on Cancer) evreleme sistemi kullanılabilir.

İnvaziv ve non metastatik meme kanserinde verilen tüm sistemik tedavilerle uzak metastaz riskini azaltmak ve tümör boyutunu azaltmak suretiyle cerrahiye hazırlık yapmak amaçlanmaktadır. Tümör boyutunu küçölütmek meme ve aksillada daha küçük boyutlu cerrahi yapılmasına olanak sağlar, bu da mastektomi yapılanlarda meme rekonstrüksiyonunu kolaylaştırır, kozmetik olarak daha iyi görünüm sağlar, ve lenfödem gibi bazı postoperatif komplikasyonları önler. Neoadjuvan tedavi ayrıca sistemik tedavi etkisinin değerlendirilmesine olanak verir ki bu da adjuvan sistemik tedavi seğeneklerinin belirlenmesini sağlamaktadır. Neoadjuvan sistemik tedavi sonrasında rezidüel tümör varlığı ve yokluğu özellikle triple negatif ve HER2

pozitif meme kanserinde rekürrens riski açısından güçlü bir prognostik belirleyicidir. Ek olarak, neoadjuvan tedavi klinisyene ameliyat öncesi tedaviden önce, sırasında ve sonrasında yeterli rezidüel hastalığı olan hastalarda ameliyatta yardımcı olabilecek görüntüleme çalışmaları, tümör örnekleri ve kan örnekleri alma fırsatı verir.

1.7.1 Hasta Seçimi

Neoadjuvan tedavi günümüzde sıklıkla opere olabilecek hastalarda mastektomiden kaçınmak için, cerrahinin kozmetik sonuçlarını daha iyileştirmek için veya aksiller lenf nodu kaybının kısıtlanması için kullanılmaktadır. Operasyon faydalı olmayacaksa bile, neoadjuvan sistemik tedavi cevabı klinisyene postoperatif sistemik tedavi seçiminde yardımcı olur.

Lokal ileri meme kanseri olanlar (evre 3 hastalık, T3 veya T4 lezyonlar) subtipinden bağımsız olarak neoadjuvan tedavi için ideal adaylardır çünkü bunlar sıklıkla belirgin rezeksiyon açısından uygun değildir, cerrahi ile daha az meme korunur ve uzak metastaz riski nedeniyle sistemik tedavi gerektirirler. 5 cm üstünde tümörü olanlara (T3) genelde opere olma potansiyeli olsalar bile lokal ileri meme kanseri olarak kabul edilip neoadjuvan sistemik tedavi verilir.

Erken-evre meme kanseri (early-stage breast cancer- evre 1 veya 2) olanlar eğer tümör/meme oranı yüksek olup meme koruyucu cerrahi yapılamayacaksa veya tümör lokalizasyonu nedeniyle hasta kozmetik endişeler taşıyorsa neoadjuvan tedavi açısından uygun adaylardır.

Yine daha küçük boyutlarda (T1c) triple negatif meme kanseri veya HER2 pozitif meme kanseri olanlara özellikle rezidüel tümörü ek adjuvan tedavilerle fayda görebilecekse neoadjuvan sistemik tedavi önerilebilir. Bununla birlikte bu subtiplere sahip hastalarda kemoterapi yanıtının daha yüksek olduğu beklenmektedir (64).

Erken evre hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif (luminal A-B) hastalarda neoadjuvan sistemik tedavinin rolü tam olarak belirgin değildir. Bir çok vakada neoadjuvan kemoterapinin patolojik tam yanıt (pCR) üzerine yetersiz etkisi olmasına rağmen, neoadjuvan tedavi mastektomi gerektiren

hastalarda genellikle tümör boyutunu küçültüp meme koruyucu cerrahi yapılması için verilebilir (65).

Neoadjuvan tedavi türü (kemoterapi veya endokrinoterapi) belirlenirken hastanın yaşı komorbiditeleri klinik evresi gibi bazı özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Grade, hormon reseptör ekspresyonu, Ki-67 gibi tümör proliferasyonu göstergeleri veya gen ekspresyonu çalışmaları (Oncotype Dx, MammaPrint, EndoPredict) gibi tümörün karakteristik özellikleri hastaların neoadjuvan kemoterapi veya endokrinoterapi yanıtının belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Bir başka muhtemel neoadjuvan tedavi endikasyonu ise erken evre meme kanserinde tümör boyutuna bakılmaksızın klinik olarak pozitif aksiller lenf nodu olan hastalarda (cN1) lenf nodu boyutunun küçültülmesidir. Aksiller nodu pozitif olan meme kanserinde standart yaklaşım hastanın neoadjuvan kemoterapi alıp almadığına bakılmadan aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılmasıdır, bu da yüksek oranda lenfödeme, etkilenen kolda hareket kısıtlanmasına ve sentinel lenf nodu cerrahisi sonrasında gelişen başka lokorejyonal komplikasyonlarla ilişkilidir. Neoadjuvan kemoterapi özellikle daha agresif olan meme kanseri subtiplerinde cN1 den pN0 a dönüşümü sağlamaktadır ve bu da hastalarda sadece sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılmasına ve daha az lenfödem ve diğer başka komplikasyonlar gelişmesine neden olmaktadır.

Neoadjuvan sistemik tedavinin bir başka kullanım alanı ise gebelikte meme kanseri gelişmesi veya pulmoner emboli, derin ven trombozu, ilaç salınımlı stent takılması gibi cerrahinin kontrendike olup daha sonra yapılması gereken durumlardır.

1.7.2 Neoadjuvan Tedavi Seçenekleri

Premenopozal kadınlarda hormon reseptörü (HR) pozitif hastalık mevcut ve neoadjuvan tedavi almayı kabul etmişse; kemoterapi tercih edilmelidir. Eğer hastada tıbbi olarak bir zayıflık mevcutsa endokrin tedavisi de düşünülebilir. Postmenopozal hormon pozitif hastalarda neoadjuvan tedavi

olarak yine kemoterapi önerilir. Komorbid durumlara göre neoadjuvan endokrin tedavisi de denenebilir.

Endokrin tedavi açısından premenopozal kadınlarda yapılan çalışmalar kısıtlıdır, genellikle postmenopozal hastalarda kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda aromataz inhibitörlerinin (eksmestan, letrozol, anastrozol) tamoksifene göre daha etkili olduğu, kendi aralarında da benzer etki gösterdikleri görülmüştür (66,67). Ödem, hipertansiyon, flushing, artralji, artrit, lenfödem gibi yan etkilerden çekinildiği durumlarda tamoksifen de kullanılabilir. Neoadjuvan endokrin tedavinin ortalama süresi 4-6 aydır. Hastalar neoadjuvan endokrin tedavi aldıktan sonra parsiyel veya tam yanıt görülmesi durumunda adjuvan kemoterapi verilmeyebilir. Fakat bu hastalarda adjuvan endokrin tedaviye devam edilmelidir.

Kemoterapi HR pozitif tümörleri küçültebilir ve cerrahinin boyutunu azaltabilir, fakat HR pozitif kanserlerde (özellikle luminal A kanserlerde) patolojik tam yanıt (pCR) görülme ihtimali daha azdır (68).

Neoadjuvan kemoterapi (NAK) alan hastalarda meme ve aynı taraf aksiller lenf nodu muayenesinin her 2-4 haftada bir yapılması önerilmektedir (kür öncesi). Semptomlarda veya fizik muayenede değişiklik olursa hastalık progresyonu açısından USG veya MRI görüntülemeleri yapılabilir. Klinisyenler, radyolojik yanıtın klinik yanıtla göre daha geç olabileceği ve aralıklı olarak yapılan görüntülemenin bu nedenle yanıltılabileceği konusunda dikkatli olmalıdır.

Birçok HER2 negatif meme kanserinde (lokal ileri veya hormon reseptörü pozitif) neoadjuvan tedavide standart kemoterapidir. Endokrin tedavi de belirli vakalarda nadiren kullanılabilir. Yüksek riskli hastalarda (nod pozitif, HR pozitif meme kanserinde veya 1 cm üstünde nod negatif, HR negatif meme kanserinde) genellikle antrasiklin ve taksan içeren rejimler non-antrasiklinli rejimlere kıyasla daha çok kullanılmaktadır. Doz dens doksorubisin ve siklofosamid her iki haftada bir olmak üzere toplam 4 siklusta verilir, bunu takiben paklitaksel haftada bir toplam 12 haftada veya iki haftada bir toplam 4 siklusta verilir (AC-T). Paklitakselin verilemediği durumlarda dosetaksel üç haftada bir toplam 4 siklusta verilir.

AC-T rejiminin kullanılmadığı veya çeşitli sebeplerle tercih edilemediği durumlarda (kardiyak problemler, hastanın istememesi vs.) dosetaksel ve siklofosfamid (TC) rejimi kullanılabilir.

Taksan grubu kemoterapi verilen birçok hastada hafif derecede hipresensitivite gelişebilir. Bu durum semptomların geçmesini bekledikten sonra antihistaminik ve deksametazon verilerek genellikle çözülür. Hayatı tehdit edici yan etki olması veya yüksek doz premedikasyona rağmen hipersensitivite gelişmesi durumunda başka bir ajana (nabpaklitaksel gibi) geçilmelidir.

Yüksek riski olan triple negatif meme kanseri hastalarında neoadjuvan rejimde haftalık paklitaksele karboplatin eklenmesi pCR yanıtı görülme ihtimalini artırır. Triple negatif meme kanserinde 3 cm'den büyük tümör varsa, klinik olarak pozitif lenf nodu varsa veya evre 3 hastalıkta karboplatin 3 haftada bir 5-6 AUC veya haftada bir 2 AUC dozunda verilebilir. Bazı araştırmacılar ise uzun dönemde yaşam süresine katkısının az olması ve hematolojik yan etkilerin görülebilmesi nedeniyle karboplatin kullanımını önermemektedirler.

Lokal ileri (klinik evre 2B-T3N0 veya evre 3) ve HER2 pozitif meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi adjuvan tedaviye göre cerrahi yanıtı daha fazla iyileştirir. Erken evre HER2 pozitif meme kanserinde özellikle meme koruyucu cerrahi yapılacaksa veya sınırlı aksiller cerrahi yapılması planlanıyorsa yine neoadjuvan kemoterapi verilmelidir (69).

HER2 pozitif meme kanserinde daha çok dosetaksel, karboplatin, trastuzumab ve pertuzumab tercih edilen ajanlardır, bu şekilde antrasiklinlerin neden olduğu toksisite görülmez. Dosetaksel yerine haftalık paklitaksel de kullanılabilir. Doksorubisin ve siklofosfamid her iki-üç haftada bir olmak üzere toplam 4 siklusta, bunu takiben paklitaksel- trastuzumab (pertuzumab) haftada bir toplam 12 haftada kardiyak toksisite riski az ise verilebilir (AC-TH veya TP). AC yerine FEC (5-florourasil, epirubisin, siklofosfamid) veya EC (epirubisin, siklofosfamid) rejimleri de Avrupa'da kullanılmaktadır (yanlarında trastuzumab veya pertuzumab verilerek).

Birçok hastaya günümüzde neoadjuvan trastuzumab ve kemoterapi verilmektedir, bununla birlikte pertuzumab da yaşam süresi üzerine katkısı kanıtlanmamasına rağmen pCR oranlarını artırması nedeniyle düşünülebilir. Düşük riskli (klinik evresi 1 veya 2A) veya pertuzumaba bağlı potansiyel yan etkilerin gözlenebileceği hastalarda verilmemesi daha uygundur.

Trastuzumab ile birlikte daha hafif ve daha az toksik kemoterapiler düşük riskli (klinik evresi 1 veya 2A) veya yaşlı hastalarda kullanılmalıdır. Neoadjuvan kemoterapi (NAK) için uygun aday olmayan veya NAK tedavisini istemeyen hastalara trastuzumab ve pertuzumab kombinasyonu 24 hafta boyunca verilebilir (HR pozitif ise endokrin tedavi ile birlikte).

TCHP (taksan, siklofosamid, trastuzumab, pertuzumab) gibi standart rejimler altında lokal veya bölgesel progresyon görülebilir, bu hastalarda neoadjuvan alternatif kemoterapi rejimi olarak ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) tek başına veya pertuzumab ile birlikte kullanılabilir.

Hastalar neoadjuvan kemoterapi olarak antrasiklin bazlı rejimleri alıyorsa HER2 hedefleyen tedaviler (trastuzumab veya pertuzumab) taksanlar ile beraber veya takiben kullanılır. Neoadjuvan kemoterapi ve HER2 hedef molekülleri birlikte kullanılan tüm hastalarda neoadjuvan tedavi ile patolojik tam yanıt (pCR) ulaşılsa bile cerrahi sonrasında trastuzumabın en az 1 yıl kullanılması gerekir (70).

1.7.3 Neoadjuvan Tedavi Sonrası Takip

Neoadjuvan tedavinin en önemli amacı cerrahinin faydasını artırmak ve yan etkilerini azaltmaktır. Hastalar neoadjuvan tedavinin toksisitesinden kurtulduğunda (genellikle 3 ile 6 hafta sürmektedir) cerrahi operasyona yönlendirilmelidir.

Neoadjuvan tedavi tamamlandığında tedavi yanıtını görmek amacıyla fizik muayene ve görüntülemeler yapılmalıdır. Görüntüleme sonucunda hastalığın ne kadar regresyona uğradığı öğrenilebilir. Öte yandan operasyon da buna göre planlanabilir. Örneğin multisentrik hastalıkta, yaygın kalsifikasyonlarda veya meme koruyucu cerrahi yapılması kontrendike olan hastalarda, mastektomi yapılması planlanan hastalarda tekrarlayan

görüntüleme yapılması gereksizdir. PET BT rezidüel hastalık açısından duyarlı değildir ve neoadjuvan tedavi sonrasında rutin olarak kullanılmaz.

Neoadjuvan tedavi sırasında veya sonrasında klinik olarak nodal pozitiflik yoksa veya tanı anında şüpheli nodülü olup iğne biyopsisinde negatiflik varsa post-neoadjuvan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılmalıdır. SLNB'nin genellikle meme operasyonu sırasında yapılması önerilir, frozen sonucuna göre hastalara bunun yanında aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) gerekebileceği belirtilmelidir. ALND istemeyen hastalarda aksiller radyasyon tedavisi de düşünülebilir. Neoadjuvan tedavi öncesinde klinik veya patolojik olarak pozitif aksilla olması durumunda veya patolojik olarak negatif ama yüksek riskli aksilla pozitifliği olan hastalarda cerrahi SLNB, ALND ve/veya aksiller radyasyon tedavilerini içermelidir. cN2 veya cN3 nodal tutulumunda ALND klinik tedavi yanıtından bağımsız yapılmalıdır, eş zamanlı nodal RT de verilmelidir. Neoadjuvan tedavi sonrasında gerekirse USG ile nodal pozitiflik tespit edilebilir.

Operasyon sonrasında meme ve aksillada patolojik tam yanıt (pCR) olması yaşam süresi ile korele olarak görülmüştür. Bu korelasyon özellikle triple negatif ve HER2 pozitif meme kanserinde çok yüksektir (71).

1.8. Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Sonrası Adjuvan Tedavi

1.8.1 Neoadjuvan Tedavi Sonrası Adjuvan Kemoterapi

1.8.1.1 HER2 Pozitif Meme Kanserinde Adjuvan Tedavi

Neoadjuvan kemoterapi ile birlikte trastuzumab (tek başına veya pertuzumab ile birlikte) verilen hastalara adjuvan tedavi olarak HER2 selektif tedavi devam edilir, tedavi seçimi hastalardaki neoadjuvan tedavi yanıtı ile ilişkilidir.

Eğer HER2 selektif tedavi sonrasında rezidüel tümör dokusu kalmışsa, adjuvan tedavi olarak trastuzumab yerine T-DM1 (ado-trastuzumab emtansine) 14 kür verilmek üzere geçilmelidir. T-DM1 ile birlikte veya sonrasında kemoterapi verilmesine gerek yoktur. T-DM1 trastuzumab ile konjuge bir antikör ve mikrotübül inhibitörü olarak sitotoksik etkisini gösteren

emtansine adlı molekülün birleşiminden meydana gelmektedir. 1486 adet HER2 pozitif erken evre meme kanseri olan, neoadjuvan kemoterapi olarak taksan grubu içeren rejimler verilmiş (antrasiklin verilmiş veya verilmemiş) bayan hasta ile yapılmış randomize kontrollü çalışmada adjuvan tedavi olarak T-DM1'in, trastuzumaba karşı 3 yıllık sağkalımda daha üstün olduğu (%88 vs. %77) gösterilmiştir (72). Çalışmada T-DM1'e devam edilmemesinin nedenleri arasında düşük platelet sayısı (%4,2), bilirubin artışı (%2,6), periferik sensorinoral nöropati (%1,5), düşük ejeksiyon fraksiyonu (%1,2) mevcuttur.

HER2 selektif tedavi sonrasında patolojik olarak tam yanıtı (pCR) olan hastalarda adjuvan tedavi olarak trastuzumab (tek başına veya pertuzumab ile birlikte) toplamda 1 yıl tamamlanacak şekilde kullanılmalıdır. Yine Neratinib de neoadjuvan olarak pertuzumab kullanmamış olan hastalarda adjuvan olarak kullanılabilir.

Başlangıçta görülen tümörün çok yüksek riskli olduğu düşünülüyorsa (nod pozitif veya 2 cm üstü) trastuzumab ile birlikte ikinci anti HER2 ajan kullanılabilir ki bu genellikle pertuzumabdır.

Adjuvan kemoterapi seçiminde ise riske göre değerlendirilir. Yüksek riskli tümörlerde (nod pozitif veya 2 cm üstü-evre 2 ve 3), ya antrasiklin sonrası taksan grubu kemoterapötik ve trastuzumab (ACTH), ya da dosetaksel ve karboplatin ile eş zamanlı trastuzumab (pertuzumab ile veya tek başına) kullanılır (TCH). Nod negatif ve 2 cm'den küçük olan düşük riskli tümörlerde ise paklitaksel trastuzumab (TH) rejimi kullanılır, erken dönemde yanıtızsızsa T-DM1 denenebilir.

1.8.1.2 HER2 Negatif Meme Kanseri Adjuvan Tedavi

Standart neoadjuvan kemoterapi rejimleri alan birçok hastada adjuvan kemoterapi önerilmez. Fakat rezidüel tümör dokusu kalmışsa adjuvan olarak kapesitabin düşünülebilir, özellikle triple negatif olan hastalar bunun için uygun adaylardır. Neoadjuvan kemoterapiyi tamamlayamamış olan hastalarda da kapesitabin toksisite açısından uygun şekilde doz ayarı yapıldıktan sonra verilebilir. Yan etki açısından diyare, nötropeni, el ayak sendromu göz önünde bulundurulmalıdır. Neredeyse tüm östrojen reseptörü (ER) pozitif, HER2

negatif kanserlerde neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidüel tümör kalmaktadır, bu hastalara da adjuvan endokrin tedavi verilmelidir.

Neoadjuvan kemoterapi almamış hastalarda adjuvan kemoterapi olarak genellikle doz dens (klasik olan 3 haftada bir tedavi yerine haftalık veya 2 haftada bir verilen) doksorubisin ve siklofosfamidi takiben paklitaksel verilmektedir. Kalp hastalığı olanlar, geçirilmiş miyokard infarktüsü olanlar, ilerlemiş yaş ve göğüs duvarına alınan radyasyon öyküsü olanlarda antrasiklinlerin kardiyotoksik etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Antrasiklinler kontrendike ise dosetaksel ve siklofosfamid (TC) ile adjuvan tedavi verilebilir.

Taksan grubu genellikle adjuvan tedavide verilmektedir. Fakat bu grupla birlikte genellikle kortikosteroid içeren ajanları içeren destekleyici tedaviler verilmektedir. Kortikosteroid kullanımı riskli olanlar, periferik nöropati riski taşıyanlar ve antrasiklin kullanımı sorun teşkil edecek hastalarda siklofosfamid metotreksat 5-Florourasil (CMF) kullanılabilir.

1.8.2 Neoadjuvan Tedavi Sonrası Adjuvan Endokrin Tedavi (Hormonoterapi)

1.8.2.1 Premenopozal Meme Kanserinde Adjuvan Hormonoterapi

Hormon reseptörü pozitif kanserler için adjuvan endokrin tedavi seçimi, özellikle bu meme kanseri alt tipi ile geç rekürrens olasılığı göz önüne alındığında, menopozal durumdan bağımsız olarak önemlidir. Bunun için tamoksifen ve aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan) kullanılmaktadır.

Yüksek riskli meme kanseri olan premenopozal kadınlarda over fonksiyon baskılayıcı tedavi (GnRH agonisti olan goserelin, leuprolid) yanında aromataz inhibitörü veya tamoksifen kullanılmaktadır. Bu riski tanımlamak için resmi kriterler mevcut olmasa da hastada patolojik olarak tutulum gösteren lenf nodu olması, geniş tümör boyutu, genetik yapıya göre yüksek rekürrens riski veya kemoterapi almasını gerektirecek diğer yüksek risk faktörleri bunlar arasında sayılabilir. Ayrıca genç yaş da (35 yaş altı) rekürrens için yüksek risk olarak kabul edilmektedir.

Düşük meme kanseri rekürrens riski olan kadınlarda tek ajan olarak tamoksifen kullanılabilir. 35 yaşından büyük ve kemoterapi verilme ihtiyacı olmayan kadınlarda düşük rekürrens riski bulunmaktadır. Overler üzerine yan etki riskini minimize etmek için de goserelin ve tamoksifen/aromataz inhibitörü (AI) kullanılabilir. Over fonksiyonları normal olan kadınlarda kanser tedavisinde tek ajan olarak aromataz inhibitörlerinin kullanımı kontrendikedir.

GnRH agonistleri ile over supresyonu yapıldığında kas-iskelet belirtileri, sıcak basmaları, kemik mineral yoğunluğu azalması gibi yan etkiler görülebilir.

Endokrin tedavi minimum 5 yıl kullanılmalıdır. Yüksek rekürrens riski olanlarda (T3 tümör, lenf nodu pozitif) veya düşük riski olup da riski minimize etmek isteyenlerde yan etkileri de göz önünde bulundurularak (tamoksifen ile tromboz, endometriyal kanser riski veya AI ile kemik fraktürü gibi) tedavi 10 yıla uzatılabilir. Tamoksifen ile 5 yıl tamamlandığında, aynı ajanla devam etmek veya AI ile devam etmek (5 yıllık) uzak rekürrens riskini yeni primer meme kanseri kadar düşürmektedir, DFS ve OS sürelerini de artırmaktadır (73).

HR pozitif meme kanseri olan ve adjuvan KT veya RT ihtiyacı olmayan kadınlarda endokrin tedavi genellikle cerrahiden 4-6 hafta sonra başlanır. Adjuvan KT alanlarda yaygın olarak KT bitiminden hemen sonra (yan etkileri minimize etmek ve olası ilaç etkileşiminin olmaması amacıyla) endokrin tedavi başlanır. Adjuvan RT alanlarda ile bazı görüşlere göre eş zamanlı, bazı görüşlere göre de RT sonrasında endokrin tedavi verilebilir. Adjuvan olarak KT ve trastuzumab verilenlerde ise KT bitiminden hemen sonra endokrin tedavi başlanabilir, veya trastuzumab bitimi beklenebilir (nadiren) (74).

1.8.2.2 Postmenopozal Meme Kanserinde Adjuvan Hormonoterapi

Meme kanserleri arasında ER pozitif ve/veya PR pozitif meme kanseri en sık görülen tipidir, yaklaşık %75'ini kapsamaktadır. Postmenopozal HR pozitif meme kanseri olanlarda adjuvan endokrin tedavi verilmelidir. Non metastatik HR pozitif postmenopozal kadınlarda daha çok AI kullanılmaktadır.

Yine AI kadar olmasa da tamoksifen de rekürrens riskini düşürmede etkilidir, hatta bazı hastalar tamoksifeni AI kullananlara göre daha iyi tolere edebilirler. AI kullanmak istemeyenlerde tamoksifene geçiş yapılabilir.

Premenopozal kadınlarda olduğu gibi postmenopozal kadınlarda da tedavi süresi en az 5 yıl olarak belirlenmiştir. 5 yıl sonunda rekürrens yoksa yüksek risk varlığında (T3 tümör, lenf nodu pozitif) tedavi 10 yıla uzatılabilir. Düşük riskli kadınlarda hastanın tercihi önemlidir, riski azaltmak isteyenlere verilebilir, yan etkilerden kaçınmak isteyenlere verilmeyebilir (75). Tedavinin ne zaman başlanacağı premenopozal kadınlarda anlatıldığı gibidir.

1.8.3 Neoadjuvan Tedavi Sonrası Adjuvan Radyoterapi (RT)

Neoadjuvan kemoterapi almış ve meme koruyucu cerrahi yapılmış olan hastalarda total-meme RT tedavi yanıtına bakılmaksızın verilir. Evre 3 meme kanseri olup rezidüel lenf dokusu kalan hastalarda da tedavi yanıtına bakılmaksızın aksiller RT verilir.

Yüksek riski olup 1-3 arası lenf nodu pozitif hastalarda veya risk durumuna bakılmaksızın 3 ten fazla lenf nodunu içeren tutulum varsa bölgesel (meme + aksiller) RT verilmelidir. Bölgesel RT supraklavikuler, infraklavikuler ve internal mammarian lenf nodlarını da içermelidir. Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda ekstrakapsüler tutulum, çok sayıda lenf nodu pozitifliği, yağ dokusuna kanser invazyonu yoksa aksillaya RT toksisite açısından verilmeyebilir. Bu yaklaşım lokal-bölgesel rekürrens riskinin yüksek olması ile ilişkilidir (76). Evre 2 hastalığı olanlarda ise aksiller RT başlanması, primer tümörün risk durumuna göre bireysel olarak düşünülmelidir.

Neoadjuvan tedavi sonrası mastektomi yapılmış hastalarda rezidüel makroskopik lenf nodu olması RT için endikasyondur, RT verilmeyenlerde yüksek oranda rekürrens gözlenmiştir (77). Yüksek riski olup 1-3 arası lenf nodu pozitif hastalarda veya risk durumuna bakılmaksızın 3 ten fazla lenf nodunu içeren tutulum varsa postmastektomi RT (göğüs duvarı, aksilla, bölgesel lenf nodlarını içermelidir) verilmelidir.

Evre 3 meme kanserinde mastektomi sonrasında yanıt durumu ne olursa olsun adjuvan RT verilmelidir. Evre 2 meme kanserinde ise adjuvan RT kararı verilirken tedavi öncesi risk faktörlerine (hastanın neoadjuvan kemoterapiye yanıtı gibi) bakılmalıdır. Tedavinin yan etkileri meme koruyucu cerrahide verilen meme ve aksilla RT ile benzer şekildedir.

Mastektomi sonrasında meme rekonstrüksiyonu operasyonu düşünülüyorsa, RT verildikten sonra yapılması implanta sekonder yan etkiler açısından daha uygun olacaktır. Adjuvan kemoterapinin endike olduğu hastalarda RT genellikle KT tamamlandıktan sonra verilir. Adjuvan endokrin tedavi verilmesi düşünülüyorsa RT ile eş zamanlı veya sonrasında verilebilir. Hastalara trastuzumab (tek başına veya pertuzumab ile beraber) verilecekse RT ile eş zamanlı verilmesinde sakınca yoktur (78).

2. Çalışmanın Amacı

Çalışmada neoadjuvan kemoterapi verilen ve opere edilen luminal meme kanseri hastalarında hastalıksız sağ kalım üzerinde etkili olan faktörlerin klinikopatolojik verilere dayanarak araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Araştırmanın Türü

Metastatik olmayan luminal subtipli neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri tanılı hastaların retrospektif değerlendirilmesi konulu tez çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'nun 27 Mayıs 2020 tarih ve 2020-9/9 no'lu kararı ile başlatıldı. Çalışmada 2005 ve 2019 yılları arasında U.Ü.T.F Onkoloji A.B.D(Ana Bilim Dalı)'da meme kanseri nedeni ile kemoterapi almış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı.

2. Katılımcı Seçimi

2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Çalışmada 01.01.2005 ile 31.12.2019 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Polikliniği'ne başvuran, yapılan değerlendirme sonucunda patolojik olarak meme kanseri tanısı alan, neoadjuvan kemoterapi verilen ve sonrasında operasyon planlanan hastalar seçildi. Bu kriterlere uygun olarak luminal subtippe sahip olan, tanı anında uzak metastazı olmayan, kemoterapi, patoloji ve sağkalım bilgilerine ulaşılabilen 396 hasta retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi.

2.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Bilateral meme hastalığı, metastatik meme kanseri tanısı almış olanlar, tanı anında patolojisinde HER2 pozitifliği veya triple negatif meme kanseri olanlar, hangi neoadjuvan kemoterapi rejimi verildiği bilinmeyen hastalar, neoadjuvan tedavi planlanıp değişik sebepler ile opere olmayan hastalar, takip bilgilerine ulaşılamamış hastalar, 18 yaşından küçük hastalar çalışmadan dışlandı.

3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri

Hastaların yaşı, tanı tarihleri, menopoz durumları, preop biyopsi ve postop patolojileri, aldıkları neoadjuvan ve varsa adjuvan kemoterapi rejimleri, postop tümörün histolojik özellikleri, lokal nüks, uzak organ metastazı, genel ve hastalıksız sağ kalım bilgileri araştırıldı. Menopoz durumları belirlenirken poliklinik notlarında belirtildiği şekliyle kaydedildi. Tümör patolojilerinde ER, PR, HER2, Ki67 yüzdelerine bakıldı. Pre op tümör boyutu mammografi, meme USG (ultrason), meme MR veya PET CT’de belirtilen tümör boyutlarına bakılarak milimetre cinsinden kaydedildi. Pre-op lenf nodu pozitifliği klinik fizik muayene notları ve patolojik olarak kanıtlanmış olması temel alınarak belirlendi. Genel cerrahi poliklinik notları ve operasyon raporlarına bakılarak hangi tür cerrahi operasyon yapıldığı ve lenf nodu disseksiyonu yapıp yapılmadığı bilgilerine ulaşıldı. Operasyon patolojisinden tümör boyutu, nekroz olup olmaması, diseke edilen ve metastatik lenf nodu sayısı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör grade, ER, PR, cerb-B2 Ki67 yüzdelerine ulaşıldı. Östrojen ve progesteron reseptörü (ER ve PR) ekspresyonu değerlendirilirken immunhistokimyasal çalışma sonucunda hücre nükleuslarında %1 ve üzeri boyanma olması pozitif olarak kabul edildi. HER-2neu ekspresyonu ise immunhistokimyasal boyanmada membran pozitiflik oranına göre skor 0 ve skor 1 belirtilen hastalarda negatif, skor 3 belirtilen hastalarda pozitif kabul edildi. Skor 2 olarak raporlanan tüm hastalardan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile HER-2neu gen ekspresyon incelemesine bakılmış olup sonuca göre pozitif ya da negatif kabul edildi. Neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıtlar değerlendirilirken Miller-Payne skorum sistemi kullanıldı. Primer tümör lokalizasyonunda ve aksilla örneklemesi/diseksiyonunda tümör hücresi görülmeyen vakalar tam yanıt olarak değerlendirildi. Radyasyon Onkolojisi poliklinik notlarına bakılarak hastaların postoperatif radyoterapi alıp almadıkları, aldılarsa hangi bölgeye verildiği bilgilerine ulaşıldı. Lokal nüks veya uzak metastaz belirlenirken öncelikle varsa biyopsi patolojilerine, yoksa PET CT raporları ve onkoloji poliklinik notlarındaki klinik olarak değerlendirmelere bakıldı. Genel sağ kalım

tanı anından eksitus tarihine veya çalışmanın bitirildiği tarihe kadar olan süre, hastalıksız sağ kalım operasyondan sonra lokal nüks/uzak metastaz veya ölüme kadar olan süre olarak hesaplandı. Hastaların Mia-Med sisteminden T.C. kimlik numaralarına ulaşarak hastane kayıtları, ölüm bildirim sistemi ve e-nabız sistemi üzerinden son kontrol tarihleri, sağ olup olmadıkları ve eksitus olması durumunda hangi tarihte vefat ettiği bilgilerine ulaşıldı.

Bulgular IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) 22.0 programı vasıtası ile değerlendirildi. Hastalıksız ve genel sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi, çeşitli faktörlerin hastalıksız sağkalıma etkisini değerlendirmek için tek yönlü değişken analizi Logrank testi ile yapıldı. Hastalıksız sağ kalım üzerine etkili faktörler Cox regresyon analizinde tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. $p < 0,2$ olan faktörler çok değişkenli (multivariate) analize dahil edilerek bağımsız prognostik faktörler incelendi. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamasına bakıldığında medyan yaş 47,8 olup minimum yaş 22, maksimum yaş 83 olarak görülmektedir. çalışmaya katılan tüm hastalar kadın cinsiyete sahiptir (n=396-%100). 207 hasta pre-menopozal (%52,3), 189 hasta ise post-menopozal dönemdedir (%47,7). Tümör lokalizasyonları sağ ve solda benzer sayıdadır, sağda 201 (%50,8), solda 195 (%49,2) kişide yani neredeyse eşit sayıda olduğu görülmektedir. Pre-op lenf nodu pozitif olan 219 (%55,3), negatif olan 166 (%41,9) hasta tespit edilmiş; 11 hastada ise (%2,8) klinik veya patolojik olarak lenf nodu pozitifliği hakkında bilgi sahibi olunamamıştır. TNM evreleme sistemi kullanılarak pre-op T grade'leri belirlenen hastalarda T1 tümör 130 kişide (%32,8), T2 tümör 234 kişide (%59,1), T3 tümör 20 kişide (%5,1), T4 tümör 8 kişide (%2,0) tespit edilmiştir. Tümör boyutu medyanı 25 mmdir (5-100) (Tablo 7).

Hastaların biyopsi ve patolojik özellikleri değerlendirildiğinde duktal meme kanseri 356 kişide (%89,9), lobüler meme kanseri 24 kişide (%6,1) görülürken diğer subtipler 11 kişide (%2,7) görülmüştür. 5 hastada (%1,3) ise biyopsi sonucunda patolojik alt tip tespit edilememiştir. Östrojen reseptörü (ER) pozitif olan hasta sayısı 390 (%98,5), negatif olan hasta sayısı 6 (%1,5) olarak tespit edilmiştir. Progesteron reseptörü (PR) pozitif olan hasta sayısı 330 (%83,3), negatif olan hasta sayısı 66 (%16,7) olarak tespit edilmiştir. Ki67 için medyan yüzdesi %21 (%1-100) olarak tespit edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 7: Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

		N	(%)
Yaş	Medyan (min-max), yıl	47,8	(22,0-
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	396	(100)
Menopoz	<i>Pre-menopozal</i>	207	(52,3)
	<i>Post-menopozal</i>	189	(47,7)
Lokalizasyon	<i>Sağ</i>	201	(50,8)
	<i>Sol</i>	195	(49,2)
Pre-op N	<i>pozitif</i>	219	(55,3)
	<i>negatif</i>	166	(41,9)
	<i>bilinmiyor</i>	11	(2,8)
Pre-op T	<i>T1</i>	130	(32,8)
	<i>T2</i>	234	(59,1)
	<i>T3</i>	20	(5,1)
	<i>T4</i>	8	(2,0)
Tümör boyutu (mm)	Medyan (min-max)	25,0	(5-100)

Tablo 8: Hastaların Biyopsi ve Patolojik Özellikleri

		N	(%)
Histopatolojik Tip	<i>duktal</i>	356	(89,9)
	<i>lobüler</i>	24	(6,1)
	<i>diğer</i>	11	(2,7)
	<i>bilinmiyor</i>	5	(1,3)
ER	<i>pozitif</i>	390	(98,5)
	<i>negatif</i>	6	(1,5)
PR	<i>pozitif</i>	330	(83,3)
	<i>negatif</i>	66	(16,7)
Ki67	Medyan (min-max)	21,0	(1-100)

Neoadjuvan kemoterapi tipleri açısından bakıldığında, çeşitli kemoterapi rejimlerinin kullanıldığı görüldü. En fazla verilen rejim AC-T (doksorubisin + Siklofosfamid + Taksan) grubu olup bu grupta toplam 136 hasta mevcuttur (%34,3). İkinci sırada FEC100(5-FU + Epirubisin +

Siklofosfamid) rejimi alan toplam 99 hasta (%25,0) mevcuttur. Üçüncü sırada olan FEC + Docetaksel rejimi 74 hastada görülmüştür. Diğer kemoterapi rejimleri Tablo 9'da görüldüğü gibidir.

Neoadjuvan kemoterapi rejimleri antrasiklin bazlı ve taksan bazlı olarak iki gruba ayrıldığında ise sadece antrasiklin bazlı kemoterapi alan 107 hasta (%27,0), sadece taksan bazlı kemoterapi alan 6 hasta (%1,5), antrasiklin ve taksanlı rejimleri neoadjuvan olarak alan 282 hasta (%71,2), ve hiçbir antrasiklin veya taksan rejimi almayan 1 hasta (%0,3) mevcuttur (Tablo 10).

Antrasiklin ve taksan grubu kemoterapi alan hastalar hem neoadjuvan hem de aldıysa adjuvan kemoterapi rejimleri toplu olarak değerlendirildiğinde sadece antrasiklin alan hasta sayısının 92'ye (%23,2) gerilediği, antrasiklin ve taksan grubunu birlikte alan hasta sayısının 297'ye (%75,0) yükseldiği görüldü. (15 hastada eksik olan taksan grubu adjuvan olarak eklenmiştir). Diğer gruplarda değişiklik olmadı (Tablo 11).

Tablo 9: Neoadjuvan Kemoterapi Tipleri

Kemoterapi Grupları	N	(%)
AC-T	136	(34,3)
FEC100	99	(25,0)
FEC + Docetaksel	74	(18,7)
Epirubisin + Docetaksel	40	(10,1)
Sisplatin + Epirubisin + Docetaksel	22	(5,6)
AC	8	(2,0)
Docetaksel + Siklofosfamid	4	(1,0)
EC + Docetaksel	3	(0,8)
Doksorubisin + Paclitaksel	2	(0,5)
Epirubisin + Siklofosfamid + Paklitaksel	2	(0,5)
FEC + Docetaksel + Karboplatin	2	(0,5)
Karboplatin + Docetaksel	1	(0,3)
CMF	1	(0,3)
AC-T + Karboplatin	1	(0,3)

AC: doksorubisin + Siklofosfamid, AC-T: doksorubisin + Siklofosfamid + Taksan, FEC: 5-FU + Epirubisin + Siklofosfamid, EC: Epirubisin + Siklofosfamid, CMF: Siklofosfamid + Metotreksat + 5-FU

Tablo 10: Hastaların Neoadjuvan Kemoterapi Bilgileri

Kemoterapi Grupları	N	(%)
Antrasiklin + Taksan Bazlı	282	(71,2)
Antrasiklin Bazlı	107	(27,0)
Taksan Bazlı	6	(1,5)
Non-antrasiklin non-taksan	1	(0,3)

Operasyon ile ilgili verilere göz atıldığında, meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılan 291 hasta (%73,5), mastektomi yapılan 105 hasta (%26,5) bulunmaktadır. 133 hastaya (%33,6) aksiller diseksiyon (AD) yapılmış, 259 hastaya (%65,4) aksiller diseksiyon yapılmamıştır. 4 hastanın ise (%1,0) AD açısından verisi bulunamamıştır. Adjuvan kemoterapi verilen hasta sayısı 41

(%10,4), verilmeyen hasta sayısı 355'tir (%89,6). Primer tümör bölgesine post-op radyoterapi (RT) alan 291 (%73,5), almayan 5 hasta (%1,3) bulunmaktadır. Tüm hastalar arasında 205 hasta (%51,8) ek olarak aksiller RT almıştır (Tablo 12).

Tablo 11: Neoadjuvan ve Adjuvan Toplam Kemoterapi Bilgileri (alınan tüm tedaviler)

Kemoterapi Grupları	N	(%)
Antrasiklin + Taksan Bazlı*	297	(75,0)
Antrasiklin Bazlı	92	(23,2)
Taksan Bazlı	6	(1,5)
Non-antrasiklin non-taksan	1	(0,3)

*Hem neoadjuvan hem de adjuvan kemoterapiler değerlendirildiğinde tedavinin herhangi bir komponentinde antrasiklin veya taksan grubu almış olan hasta sayısı

Tablo 12: Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Tedavi Bilgileri

		N	
Operasyon	<i>MKC</i>	291	(73,5)
	<i>Mastektomi</i>	105	(26,5)
Aksiller Diseksiyon	<i>Var</i>	133	(33,6)
	<i>Yok</i>	259	(65,4)
	<i>Bilinmiyor</i>	4	(1,0)
Post-op Kemoterapi	<i>Var</i>	41	(10,4)
	<i>Yok</i>	355	(89,6)
Radyoterapi	<i>Primer</i>	291	(98,7)
	<i>Aksilla</i>	205	(51,8)
	<i>Yok</i>	5	(1,3)

MKC: meme koruyucu cerrahi

Operasyona ait tümör patolojisi değerlendirildiğinde duktal meme kanseri 308 hastada (%77,8), lobüler meme kanseri 25 hastada (%6,3), mikst tip 17 hastada (%4,3) görüldü. Diğer patolojik alt tiplere sahip 12 hasta (%3,0) mevcuttu. Primer tümörü patolojik olarak tam yanıtı 34 hasta tespit edildi. Lenf nodu pozitif olan 244 hasta (%61,6), negatif olan 152 hasta (%38,4) tespit

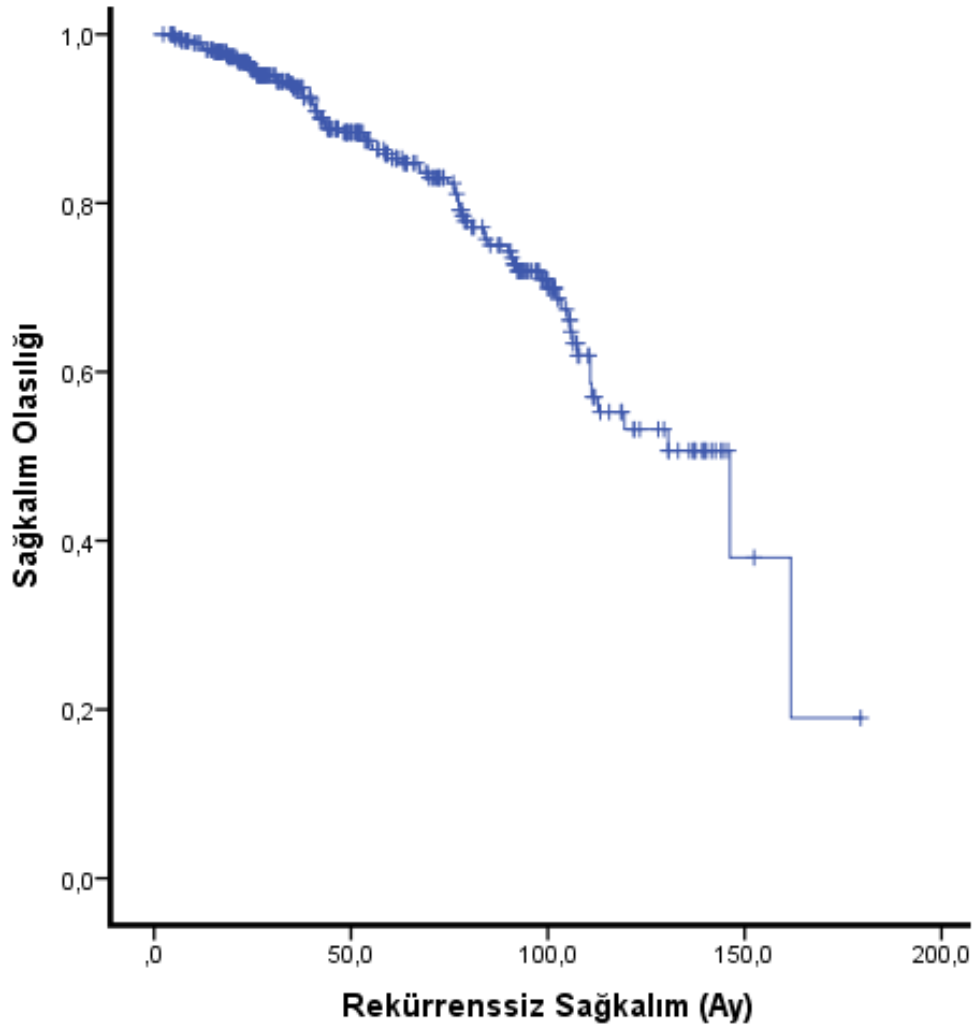
edildi. Patolojik tam yanıtı olan (primer ve aksillada tümör hücrelerinin görülmediği) toplam 24 hasta (%6,1) mevcuttu. Tüm hastalar arasında ER pozitif olan 338 hasta (%85,4), PR pozitif olan 277 hasta (%69,9) tespit edildi. Post-op Ki67 medyanı %5 olarak görüldü. Post-op tümör boyutu medyanı milimetrik olarak 20 mm (minimum boyut 0 mm, maksimum boyut 155 mm) şeklinde tespit edildi (Tablo 13).

Kaplan - Meier analizi ile bakılan rekürrenssiz sağ kalımda medyan değer 146,2 ay olarak sonuçlandı (%95 güven aralığı [GA], 101,6 - 190,8). 76 hastada nüks görüldü. 17 hastada lokal nüks görülürken 59 hastada uzak metastaz tespit edildi (Şekil 2).

Tablo 13: Operasyon Sonrası Patoloji Özellikleri

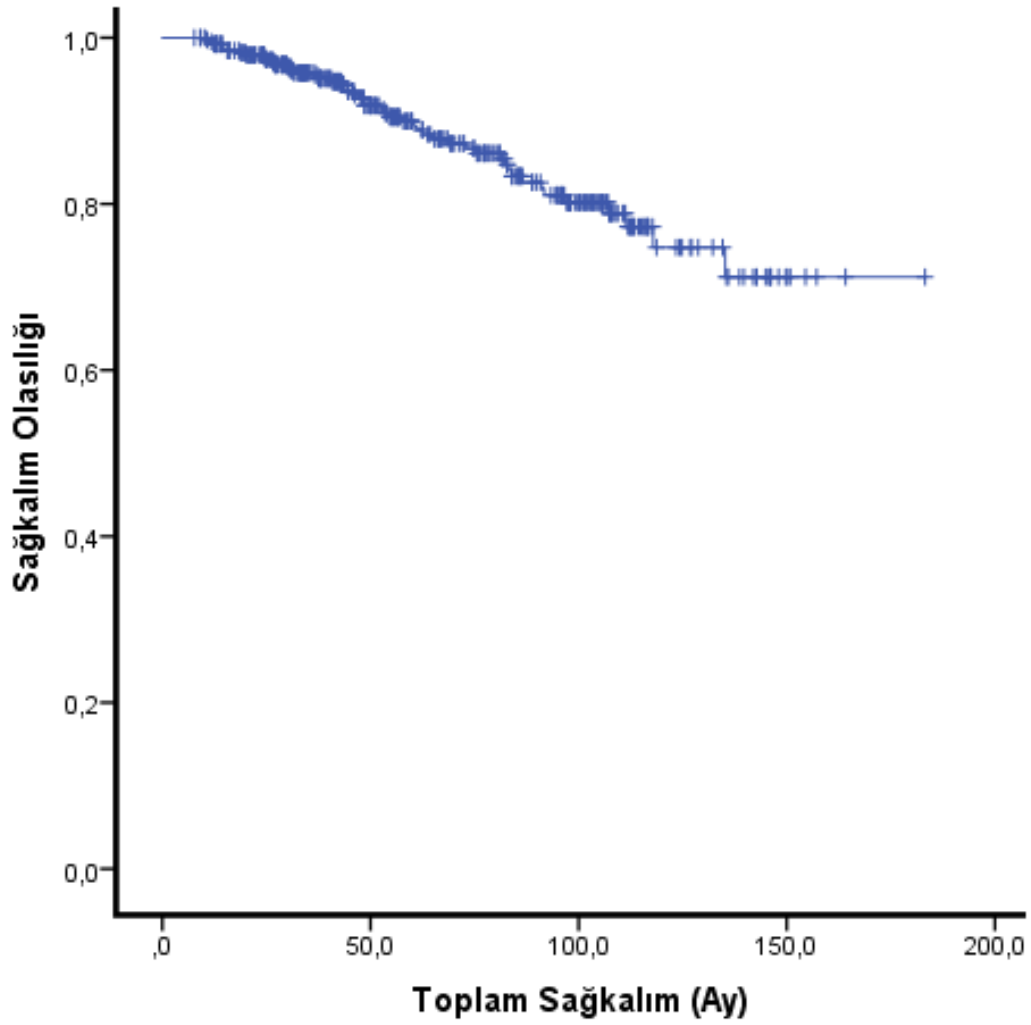
		N	%
Histopatolojik Tip	<i>Primer tümör tam yanıt</i>	34	8,6
	<i>Duktal</i>	308	77,8
	<i>Lobüler</i>	25	6,3
	<i>Mikst tip</i>	17	4,3
	<i>Diğer</i>	12	3,0
Lenf Nod Pozitifliği	<i>Pozitif</i>	34	61,6
	<i>Negatif</i>	308	38,4
Patolojik Tam Yanıt*			6,1
ER pozitif			85,4
PR pozitif			69,9
Ki67 (medyan)			5 (0-90)
Tümör boyutu (medyan), mm			20 (0-155)

*Primer ve aksillada tümör hücrelerinin görülmemesi



Şekil 2: Rekürrenssiz sağ kalımda median 146,2 ay olarak sonuçlandı (%95 güven aralığı, min:101,6 ay max:190,8 ay)

Toplam sağ kalım analizinde, 396 hastadan 48'inde eksitus görüldü (%12,1). Toplam sağ kalım 1. Yılda %99.5, 3. Yılda %95.8, 5. Yılda %90.0, 10. yılda %74.8 olarak tespit edildi (Şekil 3).



Şekil 3: Toplam sağ kalım süresi açısından değerlendirildiğinde, 396 hastadan 48'inde eksitus görüldü (%12,1)

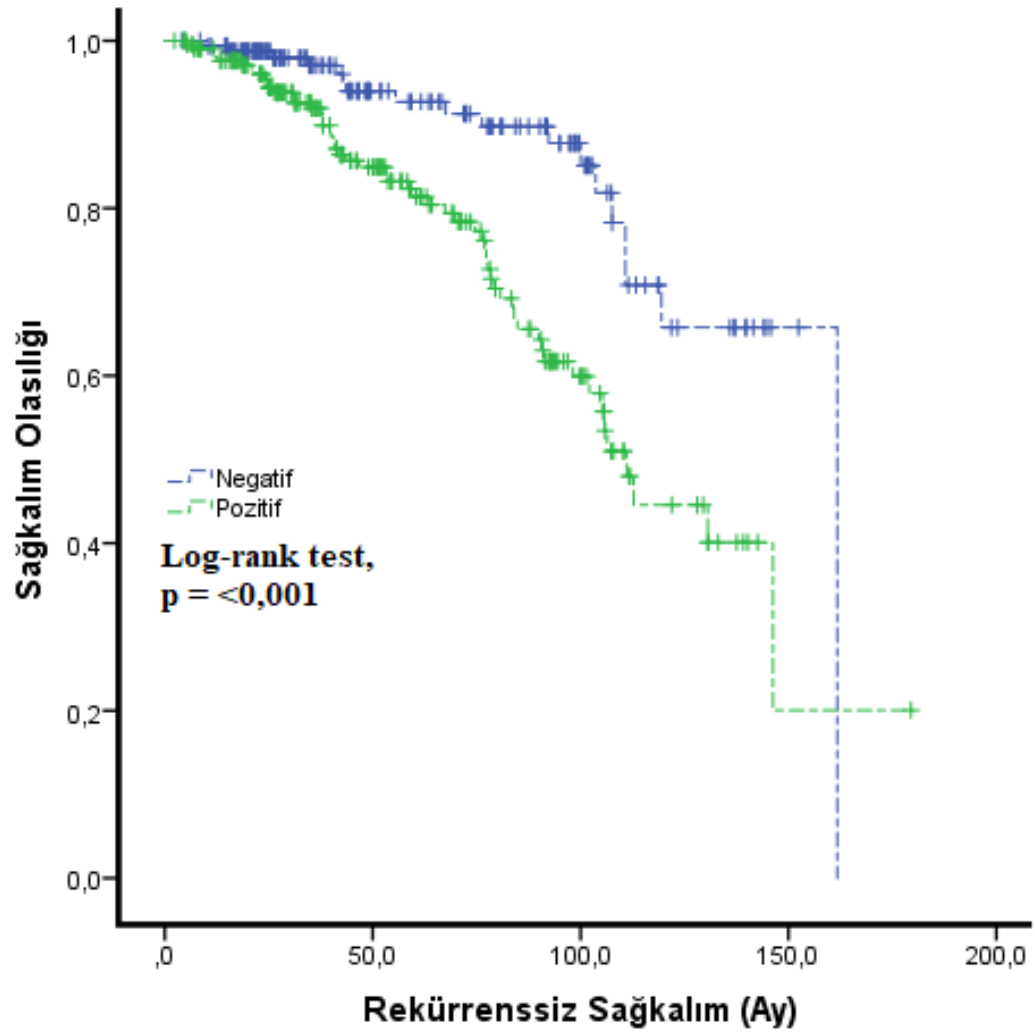
Hastaliksız sağ kalıma etki eden faktörlerin analizinde pre-op klinik lenf nodu pozitifliği ($p=0,001$), biyopsideki Ki67 yüzdesi ($p=0,012$), pCR ($p=0,079$) ve antrasiklin + taksan kullananlar ($p=0,022$) tek değişkenli (univariate) analizde $p<0,2$ altında sonuçlandığı için çok değişkenli analize dahil edildi. Yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde hastaliksız sağ kalımı sadece pre-op klinik N ($p<0,001$) ve Ki67'nin ($p=0,001$) bağımsız olarak etkilediği saptandı. (Tablo 8) Pre-op klinik olarak lenf nodu pozitif olan (N1) ve olmayan (N0) hastalar logrank testi ile karşılaştırıldı. Rekürrensiz sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ($p<0,001$) (Figür 3). Ki67 medyan değeri 21 olarak alınarak logrank testi ile karşılaştırıldı (Ki67<21 vs.

Ki67>21). Rekürrensiz sağ kalım üzerinde yine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001) (Figür 4).

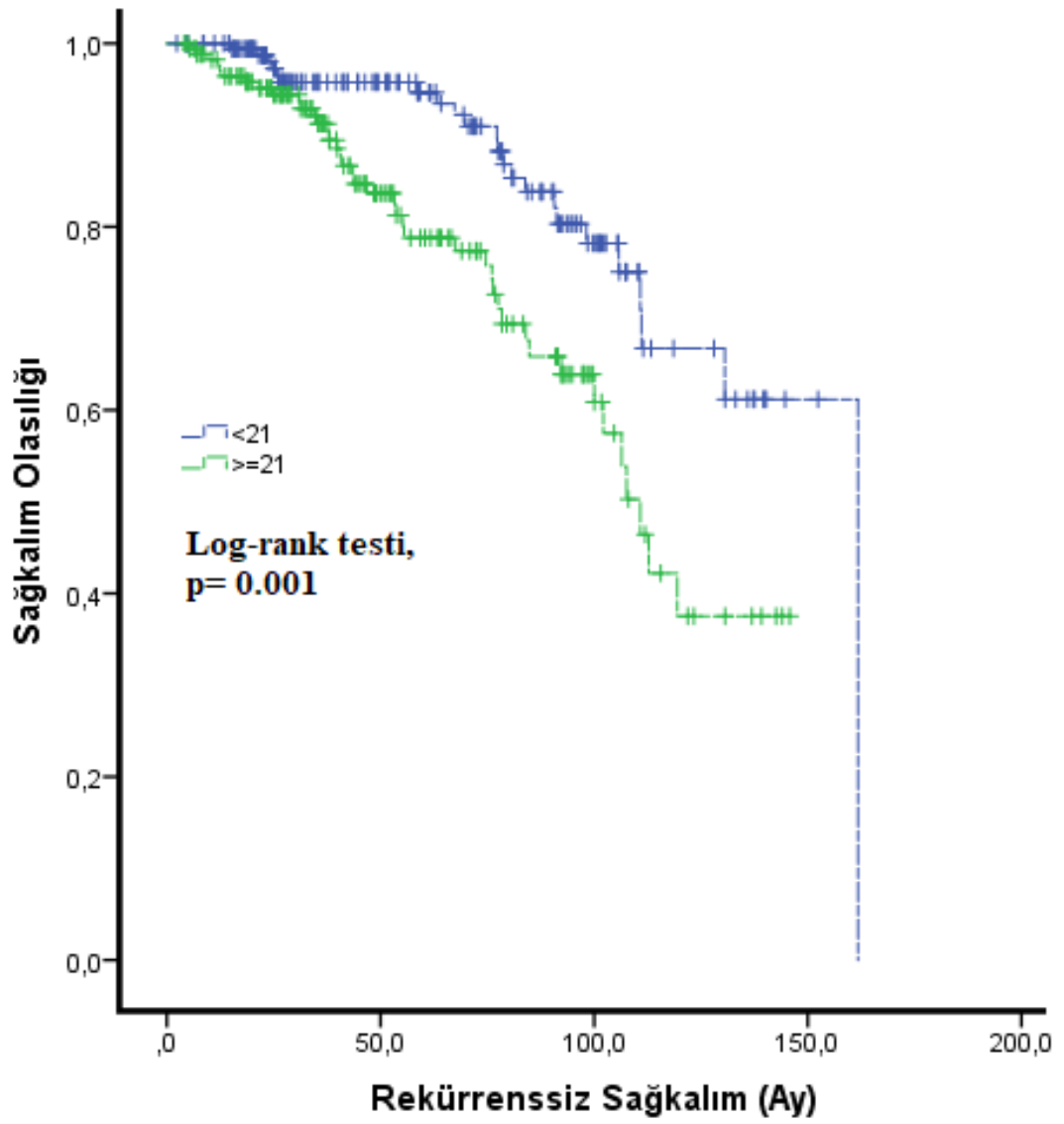
Tablo 14: Rekürrensiz Sağ Kalıma Etkili Faktörler

Faktör	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	HR	GA	p	HR	GA	p
Yaş	0.980	0.960-1.009	0.271			
Klinik N*	2.644	1.551-4.507	0.001	3.179	1.744-5.795	< 0.001
Klinik T	1.004	0.990-1.017	0.581			
Biyopsi	1.015	1.003-1.027	0.012	1.019	1.008-1.031	0.001
Ki67(%)*						
pCR	0.017	0.024-1.230	0.079	0.150	0.021-1.090	0.061
ER(%)	1.001	0.991-1.010	0.877			
PR(%)	0.996	0.989-1.003	0.248			
Antra + taksan	1.853	1.092-3.143	0.022	1.658	0.921-2.985	0.092

HR: hazard ratio, GA: güven aralığı, ER: östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, pCR: patolojik tam yanıt



Şekil 4: Pre-operatif lenf nodu durumunun sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri.



Şekil 5: Tanı anı biyopsi Ki67'nin sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri

TARTIŞMA VE SONUÇ

Neoadjuvan kemoterapi lokal ileri meme kanserinde tedavide lokal kontrol için uzun bir süredir kullanılmaktadır ve meme koruyucu cerrahiye imkan sağlamaktadır. Tümör boyutunu azaltması ve bölgesel lenf nodu küçültücü etkisi olması nedeniyle özellikle operasyona uygun olmayan büyük tümörlerde ve aksillada geniş rezeksiyon yapılması gereken operasyonlarda kullanımı son 10 yıldır gündemdedir. Luminal grup meme kanseri hastalarında kemoterapinin etkinliğinin az olması ve yan etkileri nedeniyle, neoadjuvan kemoterapi bu grupta klinik pratikte tartışmalıdır. Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi sonrası opere edilen meme kanseri hastalarında sağ kalım üzerine etkili faktörleri klinikopatolojik verilere dayanarak araştırmayı amaçladık.

Pre-op klinik olarak lenf nodu pozitif olan (N1) ve olmayan (N0) hastalar çok değişkenli (multivaried) analizle değerlendirildiğinde, N0 olan hastaların N1 olan hastalara göre daha uzun süre rekürrenssiz sağ kalıma sahip oldukları saptandı. Nod negatif 165 hastanın 18'inde, Nod pozitif 219 hastanın 55'inde rekürrens tespit edildi. Literatüre bakıldığında 2019 yılında Wang ve ark (79) 435 adet neoadjuvan kemoterapi almış hasta üzerinde yaptığı çalışmaya göre klinik olarak N pozitifliği arttıkça rekürrenssiz sağ kalım (RFS, $p=0,001$) ve genel sağ kalımın (OS, $p=0,001$) arttığı gösterilmiştir. Bu bulgumuz literatür ile uyumludur. Bu konuda yapılan çalışmalar genellikle kemoterapi sonrasında rezidüel lenf nodu olan ve olmayan (ypN0 vs ypN1) hastalar karşılaştırılarak yapılmıştır.

Çok değişkenli analizde Ki67 değerinde %1 lik artışın, rekürrensi %1,5 artırdığı saptandı. 2019 de yayınlanan ESMO kılavuzunda Ki67 medyanı üzerinde bir konsensus sağlanamamıştır. %10'un altında olması düşük, %30 un üzerinde olması yüksek Ki67 olarak düşünülmüş fakat her merkezin kendine ait Ki67 medyanını belirlemesi önerilmiştir (80). Luminal A ve B meme kanseri ayrımı yapılırken cut-off değerinin %14 olmasını öneren yaklaşımlar da mevcuttur. Merkezimizdeki medyan Ki67 yüzdesi %21 olarak saptandı. Hastalar iki gruba ayrıldığında Ki67<21 olan grupta Ki67>21 olan gruba göre

hastaliksız sağ kalımın anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0,001$) Horimoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ki67 nin neoadjuvan kemoterapi alan 196 luminal HER2 negatif meme kanseri hastası üzerindeki etkisi gösterilmiştir. 29 aylık takip sonucunda 196 hastanın 9 unda rekürrens görülmüştür. Buna göre Ki67 medyan değeri %35 olarak bulunmuş, RFS Ki67<35 olanlarda, Ki67>35 olanlara kıyasla daha iyi olarak sonuçlanmıştır($p=0,0071$) (81).

Neoadjuvan GeparTrio Çalışmasında da (82) tedavi öncesi Ki67 düzeyleri araştırılmıştır. Bu çalışmada 1166 kor biyopsi örneğinden Ki67 düzeyleri çalışılmış; RFS için median 82,4 ay, OS için 91,0 ay takip edilmiştir. Ki67 düşük (<%15) orta (%15-35) ve yüksek (>%35) olarak sınıflandırılmış, ki kare testi ile Ki67 düzeyi arttıkça pCR oranının arttığı gösterilmiştir. Tek değişkenli analiz ile RFS ($p=< 0.0005$) ve OS ($p=< 0.0005$) de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (çok değişkenli analiz sonucu da benzerdir; RFS için $p=0,0012$ ve OS için $p=0,0013$ tür). Buna göre düşük Ki67 düzeyi, luminal grup meme kanserinde RFS ve OS üzerinde iyi prognostik etkiye sahiptir. Bu durumda daha düşük Ki67 düzeylerine sahip tümörlerin daha iyi prognostik etki göstermesi beklenmelidir.

Fasching ve ark. (83) 2011 yılında 552 hastanın kor biyopsisinden Ki67 leri çalışılarak Cox modeli ile yaptıkları çalışmaya göre hastalarda pCR'a ulaşıp ulaşılmadığı farkedilmeksizin Ki67 düzeyinin OS ve DDFS(uzak metastazsız sağ kalım) üzerinde prognostik etkisi olduğu, LRFS (lokal rekürrenssiz sağ kalım) üzerinde prognostik etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada da Ki67 nin pCR üzerinde bağımsız bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir. Fakat bu grupta Ki67 yüksek olanlar içinde pCR'a ulaşılan hastalarda daha iyi prognoz saptanmıştır. Inwald ve ark (84) yaptıkları çalışmaya göre luminal tümörlerin yaklaşık yarısında Ki67 düzeyinin %15'ten fazla olduğu saptanmıştır. Bu da yüksek Ki67 düzeyi görülen tümörlere kemoterapi verilmesi ve prognozun takip edilmesi açısından önem arz etmektedir.

Patolojik tam yanıt (pCR) baktığımızda tek değişkenli analizde ($p=0,079$) ve çok değişkenli analizde ($p=0,061$) rekürrensiz sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. Yine verilen kemoterapiler antrasiklin, taksan ve antrasiklin + taksan olarak gruplandı. Antrasiklin + taksan grubu monoterapi verilen grup ile karşılaştırıldığında hastaların antrasiklin, taksan veya her iki rejimi birden alması tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0,022$) çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı olarak sonuçlanmadı ($p=0,092$). Kısaca antrasiklin + taksan grubunun monoterapiye üstünlüğü gösterilemedi.

Colleoni ve ark. (85) yaptığı bir çalışmada ER negatif ve PR negatif tümörlerin ER pozitif ve PR pozitif tümörlere kıyasla 12 kat pCR'a yatkın olduklarını belirtmişlerdir. Hipotetik olarak ER negatif tümörlerin daha kemosensitif olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kemoterapilerin sitotoksik etkisi yanında pre-menopozal kadınlarda hormonal etkisinin de olduğu, ovaryan supresyon nedeniyle de bu grupta da pCR'a ulaşılabileceği düşünülmektedir. Sonuçta çalışmamızdaki hasta grubunun luminal ER pozitif meme kanseri tanılı hastalardan oluştuğu düşünüldüğünde, pCR'a ulaşan hasta sayısının az olması bu şekilde açıklanabilir. Bir başka neden de Ki67 düzeyleri yükseldikçe primer kemoterapiye yanıt ihtimalinin arttığı göz önünde bulundurulduğunda, hastaların yarısında Ki67 düzeyinin düşük olması pCR'a ulaşan hasta sayısının az olmasını açıklayabilir.

Literatüre bakıldığında çeşitli çalışmalarda pCR ve RFS-OS arasındaki ilişki araştırılmış, birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Guarneri ve ark. (86) 1988-2005 arası primer kemoterapi alan 1731 meme kanseri hastasını araştırdığı çalışmada 225 hasta pCR'a ulaşmış; hormon pozitif hastalarda 5 yıllık RFS pCR pozitiflerde %91,1 negatiflerde %65,3 ($p<0,0001$), 5 yıllık OS pCR pozitiflerde %96,4 negatiflerde %84,5 ($p=0,04$) şeklinde sonuçlanmıştır. Buna karşılık, Guiu ve ark. çalışmasında (88) hormon reseptörü pozitif hastalarda ($p=0,108$) pCR'ın RFS üzerine etkisi gösterilememiştir. Yine Ring ve ark yaptığı çalışmada da (89) ER pozitif tümörü olan hastalarda pCR; RFS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=1,0$). Von Minckwitz ve ark. (89) 6377 hasta üzerinde yaptığı geniş araştırmada ise

kemoterapi sonrasında pCR'a ulaşılan luminal B HER2 negatif hastalarda RFS süresinin daha iyi olduğu ($p=0,0013$), luminal A meme kanseri hastalarında RFS üzerinde etkisiz olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda Luminal A ve B tümörlerinin birlikte değerlendirilmesi nedeniyle pCR'ın sağ kalım üzerine etkisi gösterilememiş olabilir.

Kemoterapi rejimleri ile ilgili literatüre baktığımızda çalışmamızdaki sonuçlara benzer çalışmalar mevcuttur. Krishnan ve ark. (90) yaptığı çalışmaya göre hastalara 1998 ile 2009 yılları arasında neoadjuvan antrasiklinli ve taksanli rejimler verilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi olarak sadece antrasiklin alanlar (A) ile antrasiklin ve taksan beraber alanlar (A+T) karşılaştırıldığında 5 yıllık ve 10 yıllık RFS ye bakıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,48$). 5 ve 10 yıllık OS sonuçları da benzerdir ($p=0,49$). Popülasyondaki pCR oranı %13,7'dir. Bu çalışmada tüm meme kanseri patolojik alt tipleri çalışmada kullanılmıştır.

Evans ve ark. (91) yaptığı çalışmada meme kanseri olan 363 hastanın 183'üne antrasiklin+taksan (AT), 180'ine antrasiklin + siklofosfamid(AC) rejimleri verilmiş, her iki kemoterapi grubu açısından RFS süresinde anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,17$). AC grubunda 28, AT grubunda 25 kişide eksitus görülmüş; OS açısından her iki grupta anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,57$). Bu çalışmanın kısıtlılığı, median RFS ve OS değerlerinin belirlenememesidir.

NSABP B-27 çalışması (92) ise neoadjuvan antrasiklin ve taksan grubu kemoterapilerin karşılaştırıldığı en geniş çalışma serisidir. Bu çalışmada da sadece luminal grup meme kanseri çalışılmamış, hastalar randomize olarak seçilmiştir. 2411 hasta 3 gruba ayrılmış olup grup 1 pre op 4 kür antrasiklin + siklofosfamid (AC), grup 2 pre op 4 kür antrasiklin + siklofosfamid + docetaxel (AC-T), grup 3 ise pre op 4 kür antrasiklin + siklofosfamid sonrası opere olup post op 4 kür docetaxel verilen hastalardan oluşmuştur. Preoperatif docetaxel içeren grup 2, preoperatif sadece AC alan grup 1 ve grup 3 ile karşılaştırıldığında pCR'da (%26 vs %14, $p<0,001$) anlamlı fark görülmüştür. Pre op AC-T alanlar (grup 2) ile pre op sadece AC alanlar (grup 1) karşılaştırıldığında RFS süresinin 2. grupta 1. gruba göre anlamlı şekilde uzamış olduğu tespit edilmiştir (HR, 0.71; $p = 0,007$).

Sadece luminal grup meme kanseri üzerinden taksan ve antrasiklinli rejimlerin rekürrensiz sağ kalıma etkisi literatürde sınırlıdır. Çalışmamızda antrasiklin ve taksan grubunu neoadjuvan olarak birlikte alan hastaların, bu kemoterapileri monoterapi olarak alan hastalara göre RFS de üstünlüğü gösterilemedi. Literatürde buna benzer sonuçlar olduğu gibi buna karşıt sonuçlar da bulunmaktadır. Kemoterapi sonrası tam yanıtın (pCR) rekürrensiz sağ kalım (RFS) üzerinde etkisi olması nedeniyle pCR'ın daha çok görüldüğü kemoterapi rejimlerinin RFS üzerinde anlamlı etkisinin olması beklenebilir. Mevcut kemoterapi rejimleri arasında bu açıdan üstün olan rejimi bulmak için ileri araştırmalar yapılmalıdır.

RFS üzerine ER ve PR değişkenleri analiz edildiğinde; her iki değişken için RFS de anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (ER için $p=0,877$, PR için $p=0,248$). Osako ve arkadaşlarının (93) yaptığı çalışmaya göre %30 üzerinde ER pozitifliği ($p=0,001$) ve %1 üzerinde PR pozitifliği ($p=0,0001$) olan hastalarda pCR'a ulaşamamaktadır. ER negatif tümörlerin en az %30 ER pozitifliği olan tümörlere göre 18,6 kat fazla pCR'a ulaşabildiği gösterilmiştir. Fakat ER pozitif ve ER negatif hastalar arasında RFS açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,5$ ve $p=0,07$). Kuerer ve ark. (94) yaptıkları çalışmada 165 hasta kullanılmış, 3 yıllık rekürrensiz sağ kalım açısından ER ve PR pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,72$ ve $p=0,74$). Sonuçta literatürde bulgularımızı destekleyen yayınlar mevcuttur.

Kuerer ve ark. (94) yaptıkları çalışmada başlangıçta T4 tümör olmasının RFS ve kötü prognozda tek değişkenli analizde anlamlı etkisi bulunmakta, çok değişkenli analizde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamaktadır. (uni: $p=0,035$ multi: $p=0,175$).

Goorts ve ark. yaptığı (95) çalışmada ise 2005-2008 arasında neoadjuvan kemoterapi sonrasında opere olan 2366 hasta değerlendirilmiş, RFS analizinde cT1 için 87.3%, cT2 için 75.0%, cT3 için 66.6%, ve cT4 için 55.9% olarak sonuçlanmıştır.

Klinik tümör boyutu literatürde daha çok pCR üzerinden araştırılmış, bizim çalışmamızın aksine klinik T skoru arttıkça pCR'a ulaşılmasının güçleştiği gösterilmiştir. Klinik T evresinin çalışmamızda RFS üzerinde

istatistiksel olarak anlamlı bir etkinliği gösterilemedi ($p=0,581$). Bu sonuç T3 ve T4 grade'li hasta sayısının serimizde daha az miktarda olması ile ilişkilendirilebilir.

Toplam 27,895 hastanın bulunduğu ve 52 çalışmanın toplandığı bir meta analizde (96) tüm meme kanseri subtiplerinin RFS ve OS süreleri araştırılmış; neoadjuvan kemoterapi sonrası pCR'a ulaşıldığında RFS ve OS'nin daha iyi sonuçlandığı görülmüştür. Hormon reseptörü pozitif subgrupta pCR'a ulaşanlarda 5 yıllık RFS %97, pCR'a ulaşamayanlarda 5 yıllık RFS %88; pCR'a ulaşanlarda 5 yıllık OS %98, pCR'a ulaşamayanlarda 5 yıllık OS %82 olarak sonuçlanmıştır. Çalışmamızda görülen sağ kalım istatistikleri değerlendirildiğinde, 5 yıllık OS oranı literatür ile benzerdir.

Çalışmamız retrospektif dizayn edildiği için kemoterapi toksisitesi detaylandırılmamıştır. Veri eksikliği nedeniyle klinik prezentasyon ve hastaların başvuru şikayetleri verilememiştir. Ayrıca toplam ölen hasta sayısı az olduğu için medyan sağ kalıma ulaşamamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılarak genel ve hastaliksız sağ kalıma etkili faktörlerin araştırılması amaçlandı. Literatüre uygun olarak luminal grup meme kanserinde pre-op klinik olarak lenf nodu ve pre-op biyopside Ki67 düzeyi RFS üzerinde bağımsız faktör olarak bulundu. pCR, klinik tümör boyutu, kullanılan kemoterapi türü, yaş ve hormon reseptörünün RFS üzerine prognostik etkisi saptanmadı. Tanı anında lenf nodu pozitifliği ve yüksek Ki67 düzeyinin görülmesi izlemde yakın takip gerektirmektedir. Luminal grup meme kanserinde kemoterapi yanıtının düşük olması ve agresif tümörlerin görülebilmesi nedeniyle daha geniş serilerde ileri incelemelerin yapılması faydalı olabilir.

KAYNAKÇA

1. Jatoi I, Anderson WF, Rao SR, Devesa SS. Breast cancer trends among black and white women in the United States. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7836–41.
2. Ferlay J, Shin H-R, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
4. Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K et al. The global breast cancer burden: Variations in epidemiology and survival. Vol. 6, *Clinical Breast Cancer*. Elsevier Inc.; 2005. p. 391–401.
5. Hacıkamiloğlu E, Gültekin M, Boztaş G et al. Türkiye Kanseri İstatistikleri. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2017
6. Tobacco Reports And Publications | HHS.gov Available from: <https://www.hhs.gov/surgeongeneral/reports-and-publications/tobacco/index.html>
7. Huang CS, Chern H Der, Chang KJ et al. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: A multigenic study on cancer susceptibility. *Cancer Res*. 1999 Oct 1;59(19):4870–5.
8. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Mar;72(2):107–15.
9. Li CI, Beaber EF, Tang MTC et al. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20-44 years of age. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jan 9;137(2):579–87.
10. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Breast Cancer Treatment During Pregnancy (PDQ®): Patient Version. PDQ Cancer Information Summaries. 2002 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389161>
11. Gupta PB, Proia D, Cingoz O, Weremowicz J et al. Systemic stromal effects of estrogen promote the growth of estrogen receptor-negative cancers. *Cancer Res*. 2007 Mar 1;67(5):2062–71.
12. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: A meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res*. 2006 Jul 19;8(4):R43.
13. Friedman E, Kotsopoulos J, Lubinski J et al. Spontaneous and therapeutic abortions and the risk of breast cancer among BRCA mutation carriers. *Breast Cancer Res*. 2006 Mar 21;8(2):R15.
14. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and breastfeeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with

- breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):187–95.
15. Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF. Reproductive factors in the aetiology of breast cancer. *Br J Cancer*. 1983;47(6):757–62.
 16. Menopause and breast cancer risk. - PubMed - NCBI Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5058966>
 17. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):651–72.
 18. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE et al. Oral contraceptive use and breast cancer: A prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Oct;19(10):2496–502.
 19. Beaber EF, Malone KE, Tang MTC et al. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):755–64.
 20. Shapiro S. Bias in the Evaluation of Low-Magnitude Associations: An Empirical Perspective. *Am J Epidemiol* 2000 May 15;151(10):939–45.
 21. Samson M, Porter N, Orekoya O et al. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. Vol. 155, *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer New York LLC; 2016. p. 3–12.
 22. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T et al. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish women's lifestyle and health cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Nov 1;11(11):1375–81.
 23. Banks E, Beral V, Bull D et al. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):419–27.
 24. Tamimi RM, Colditz GA, Hazra A et al. Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jan;131(1):159–67.
 25. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: Systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004 Apr 24;363(9418):1346–53.
 26. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):569–78.
 27. McTiernan A, Kooperberg C, White E et al. Recreational Physical Activity and the Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Cohort Study. *J Am Med Assoc*. 2003 Sep 10;290(10):1331–6.
 28. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: Associations and mechanisms. *Cancer Causes Control*. 1998;9(5):487–509.
 29. Kwan ML, John EM, Caan BJ et al. Original Contribution Obesity and Mortality After Breast Cancer by Race/Ethnicity: The California Breast Cancer Survivorship Consortium. *Am J Epidemiol*. 2014;179(1):95–111.
 30. Loi S, Milne RL, Friedlander ML et al. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol*

- Biomarkers Prev. 2005 Jul 1;14(7):1686–91.
31. Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S et al. Low Protein Intake is Associated with a Major Reduction in IGF-1, Cancer, and Overall Mortality in the 65 and Younger but Not Older Population. *Cell Metab.* 2014;19(3):407–17.
 32. Hamajima N, Hirose K, Tajima K et al. Alcohol, tobacco and breast cancer - Collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002 Nov 18;87(11):1234–45.
 33. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: Review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. Vol. 286, *Journal of the American Medical Association.* American Medical Association; 2001. p. 2143–51.
 34. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. 2014;1–36.
 35. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer*, 79(6), 1203–1210
 36. Travis LB, Hill D, Dores GM et al. Cumulative Absolute Breast Cancer Risk for Young Women Treated for Hodgkin Lymphoma. *Artic J Natl Cancer Inst.* 2005;97(19).
 37. Dores GM, Anderson WF, Beane Freeman LE, Fraumeni JF, Curtis RE. Risk of breast cancer according to clinicopathologic features among long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated with radiotherapy. *Br J Cancer.* 2010 Sep 28;103(7):1081–4.
 38. Wang J, Costantino JP, Tan-Chiu E et al. Lower-Category Benign Breast Disease and the Risk of Invasive Breast Cancer; *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 96(8), 616–620
 39. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jul 21;353(3):229–37.
 40. Shamir ER, Chen YY, Chu T et al. Pleomorphic and Florid Lobular Carcinoma in Situ Variants of the Breast. *Am J Surg Pathol.* 2019 Mar 1;43(3):399–408.
 41. Nguyen TL, Schmidt DF, Makalic E et al. Explaining Variance in the Cumulus Mammographic Measures That Predict Breast Cancer Risk: A Twins and Sisters Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 22(12), 2395–2403
 42. Sprague BL, Gangnon RE, Burt V, et al. Prevalence of Mammographically Dense Breasts in the United States. 2014;106.
 43. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Tritchler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. Vol. 7, *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* American Association for Cancer Research; 1998. p. 1133–44.
 44. Yaghjian L, Colditz GA, Collins LC et al. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Aug 3;103(15):1179–89.

45. The Risk of Cancer Associated with Specific Mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *New England Journal of Medicine*, 336(20), 1401–1408
46. Huzarski T, Byrski T, Gronwald J et al. Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3191–6.
47. Palacios J, Robles-Frías MJ, Castilla MA et al. The Molecular Pathology of Hereditary Breast Cancer. *Pathobiology*. 2008 Jun;75(2):85–94.
48. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: A summary of evidence. Vol. 119, *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer; 2010. p. 13–24.
49. Walsh T, King MC. Ten Genes for Inherited Breast Cancer. Vol. 11, *Cancer Cell*. 2007. p. 103–5.
50. Tan MH, Mester JL, Ngeow J et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*. 2012 Jan 15;18(2):400–7.
51. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014;17(1):3–9.
52. Meme Kanseri Tipleri (Çeşitleri) | turkcerrahi.com. Available from: <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-kanseri/tipleri-cesitleri/>
53. İlvan Ş. Meme Karsinomu Patolojisi. 2006;65–71.
54. Perou CM, Sørile T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747–52.
55. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. Vol. 8, *Lancet Oncology*. 2007. p. 235–44.
56. Fuller MS, Lee CI, Elmore JG. Breast Cancer Screening. *Medical Clinics of North America*, 99(3), 451–468
57. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. Vol. 311, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2014. p. 1327–35.
58. Lehman CD. Breast Cancer Screening. *Medical Clinics of North America*, 99(3), 451–468
59. Berg WA, Blume JD, Cormack JB et al. Combined Screening with Ultrasound and Mammography Compared to Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer: Results of the First-Year Screen in ACRIN 6666. *JAMA*. 2008;299(18):2151–63.
60. Dorn PL, Al-Hallaq HA, Haq F et al. A Prospective Study of the Utility of Magnetic Resonance Imaging in Determining Candidacy for Partial Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 85(3):615–22.
61. He Q, Fan X, Yuan T et al. Eleven years of experience reveals that fine-needle aspiration cytology is still a useful method for preoperative diagnosis of breast carcinoma. *Breast*. 2007;16(3):303–6.
62. Pilgrim S, Ravichandran D. Fine needle aspiration cytology as an adjunct to core biopsy in the assessment of symptomatic breast carcinoma. *Breast*. 2005;14(5):411–4.
63. İflazoglu N, Üreyen O, Atahan MK et al. Original Article A Retrospective

- Comparative Study of Image-Guided Excisional Biopsy in High-Risk Non-Palpable Breast Lesions: Predictive Factors for Malignancy. *J Breast Heal*. 2015;11:132–9.
64. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796–804.
 65. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Vol. 30, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2012. p. 1747–9.
 66. Leal F, Liutti VT, Antunes dos Santos VC et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: Asystematic review and meta-analysis. *Breast*. 2015 Aug 1;24(4):406–12.
 67. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer a systematic review and meta-Analysis. Vol. 2, *JAMA Oncology*. American Medical Association; 2016. p. 1477–86.
 68. Bardia A, Dixon JM. Neoadjuvant management of newly diagnosed hormone-positive breast cancer - UpToDate [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-management-of-newly-diagnosed-hormone-positive-breast-cancer>
 69. Sikov WM. Choice of neoadjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer - UpToDate [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/choice-of-neoadjuvant-chemotherapy-for-her2-negative-breast-cancer>
 70. Sikov WM. Neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer - UpToDate [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-patients-with-her2-positive-breast-cancer>
 71. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer su. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796–804.
 72. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617–28.
 73. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805–16.
 74. Isaacs C. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer - UpToDate Available from: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-endocrine-therapy-for-premenopausal-women-with-hormone-receptor-positive-breast-cancer>
 75. Pritchard KI. Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer - UpToDate Available from: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-endocrine-therapy->

for-postmenopausal-women-with-hormone-receptor-positive-breast-cancer

76. Swisher SK, Vila J, Tucker SL et al. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2016 Mar 1;23(3):749–56.
77. Liu J, Mao K, Jiang S et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically nodepositive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: An analysis from the NCDB. *Oncotarget*. 2016 Apr 26;7(17):24848–59.
78. Taghian A. Adjuvant radiation therapy for women with newly diagnosed, non-metastatic breast cancer - UpToDate Available from: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-radiation-therapy-for-women-with-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer>
79. Wang X, Yin Z, Wang D et al. Greater negative lymph node count predicts favorable survival of patients with breast cancer in the setting of neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Futur Oncol*. 2019 Nov;15(32):3701–9.
80. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. 2019
81. Horimoto Y, Arakawa A, Tanabe M et al. Ki67 expression and the effect of neo-adjuvant chemotherapy on luminal HER2-negative breast cancer. 2014;1–7.
82. Denkert C, Loibl S, Müller BM et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in te neoadjuvant GeparTrio trial †. *Ann Oncol*. 2013;24:2786–93.
83. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*, 11(1)
84. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: Results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jun;139(2):539–52.
85. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: A study of preoperative treatment. Vol. 10, *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research; 2004. p. 6622–8.
86. Guarneri V, Broglio K, Kau S-W et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 1;24(7):1037–44.
87. Guiu S, Arnould L, Bonnetain F et al. Pathological response and survival after neoadjuvant therapy for breast cancer: A 30-year study. *The Breast*. 2013;22:301–8.
88. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in

- patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer*. 2004;91:2012–7.
89. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May 2;30(15):1796–804.
 90. Krishnan Y, Al Awadi S, Sreedharan PS, Sujith Nair S, Thuruthel S. Analysis of neoadjuvant therapies in breast cancer with respect to pathological complete response, disease-free survival and overall survival: 15 years follow-up data from Kuwait. *Asia Pac J Clin Onco*. 2016 Mar 1;12(1):e30–7.
 91. Evans TRJ, Yellowlees A, Foster E et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: An Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):2988–95.
 92. Bear HD, Anderson S, Brown A et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4165–74.
 93. Osako T, Nishimura R, Okumura Y, Toyozumi Y, Arima N. Predictive significance of the proportion of ER-positive or PgR-positive tumor cells in response to neoadjuvant chemotherapy for operable HER2-negative breast cancer. 2012;66–71.
 94. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. In: *American Journal of Surgery*. 1998. p. 502–9.
 95. Goorts B, van Nijnatten TJA, de Munck L et al. Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 May 1;163(1):83–91.
 96. Spring LM, Fell G, Arfe A et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):2838–48.

EK-1 KISALTMALAR

HRT: hormon replasman tedavisi
OKS: oral kontraseptif
ER: östrojen reseptörü
PR: progesteron reseptörü
KOK: kombine oral kontraseptif
RIA: rahim içi araç
DMPA: depo medroksiprogesteron asetat
IGF-1: insülin bağlı büyüme faktörü-1
VKİ: vücut kitle indeksi
SHBG: seks hormonu bağlayıcı globülin
Gy: Gray
RR: relatif risk
DCIS: duktal karsinoma in situ
LCIS: lobüler karsinoma in situ
IDC: invaziv duktal karsinoma
USG: ultrason
MRG: manyetik rezonans görüntüleme
BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System
PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
AJCC: American Joint Committee on Cancer
pCR: patolojik tam yanıt
cN: klinik aksiller lenf nodu
SLNB: sentinel lenf nodu biyopsisi
ALND: aksiller lenf nodu diseksiyonu
HR: hormon reseptörü
NAK: neoadjuvan kemoterapi
AUC: area under curve (eğri altındaki alan)

AC-T: adriamisin siklofosfamid taksan
TC: docetaksel siklofosfamid
FEC: 5-florourasil epirubisin siklofosfamid
EC: epirubisin siklofosfamid
T-DM1: ado-trastuzumab emtansine
AC-TH: adriamisin siklofosfamid taksan trastuzumab
TCH: docetaksel siklofosfamid trastuzumab
TH: paklitaksel trastuzumab
CMF: siklofosfamid metotreksat 5-Florourasil
AI: aromataz inhibitörü
KT: kemoterapi
RT: radyoterapi
U.Ü.T.F.: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
FISH: floresan in situ hibridizasyon
SPSS: Statistical Package for Social Science
TNM: tümör nod metastaz
AD: aksiller diseksiyon
MKC: meme koruyucu cerrahi
DFS: hastalıksız sağ kalım
RFS: rekürrenssiz sağ kalım
DDFS: uzak metastazsız sağ kalım
LRFS: lokal rekürrenssiz sağ kalım
OS: genel sağ kalım
ESMO: European Society for Medical Oncology
A.B.D: Ana Bilim Dalı

EK-2 TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Tablo 1	sayfa 15
Tablo 2	sayfa 16
Tablo 3	sayfa 17
Tablo 4	sayfa 18
Tablo 5	sayfa 18
Tablo 6	sayfa 21
Tablo 7	sayfa 38
Tablo 8	sayfa 38
Tablo 9	sayfa 40
Tablo 10	sayfa 40
Tablo 11	sayfa 41
Tablo 12	sayfa 41
Tablo 13	sayfa 42
Tablo 14	sayfa 45
Şekil 1	sayfa 2
Şekil 2	sayfa 43
Şekil 3	sayfa 44
Şekil 4	sayfa 46
Şekil 5	sayfa 47

TEŞEKKÜR

Başta çalışma boyunca uzak kaldığım ve attığım her adımda arkamda olduklarını hissettiğim sevgili aileme,

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkıları olan Sayın Prof. Dr. Türkan Evrensel'e,

Çalışmalar esnasında bilgisi ve tecrübesi ile yardımlarını esirgemeyen sevgili ağabeyim Uzm Dr Ahmet Bilgehan Şahin'e,

4 yıllık bu zorlu dönemde zamanın nasıl geçtiğini anlamadığım ve destekleri ile bu mesleği çekilir kılan değerli arkadaşlarım Dr. Özgür Yılmaz, Dr. Muhammet Erdem, Dr. Ender Eren Özçelik, Dr. Reşat Taşçı'ya,

Tez bitirme sınavı döneminde ve genel olarak bana destekleri için kıymetli arkadaşlarım Dr. İsmail Anaç ve Dr. Fazıl Çağrı Hunutlu'ya,

Verilerin taranmasında bana yardımcı olan ve bu tezin oluşmasında katkıları bulunan kıymetli arkadaşlarım Dr. Mehmet Refik Göktuğ, Dr. Zeki Burak Yanaşma ve Dr Ulviyya Hasanzade'ye teşekkür ederim.

Dr. Görkem Yarbaş

Bursa-2020

ÖZGEÇMİŞ

01/07/1990 tarihinde Çankırı'da dünyaya geldi. İlkokula 1996 yılında, Ortaokula 2001 yılında başladı. 2004 yılında Çankırı Süleyman Demirel Fen Lisesi'ni kazandı, 2008 yılında mezun oldu. Aynı sene girdiği ÖSS sonucunda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girmeye hak kazandı. 1 sene hazırlık ve 6 senelik tıp eğitimi sonrasında 2015 yılında mezun oldu. Nisan 2016'da girdiği TUS sonucunda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı. 2020 yılında halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya devam etmektedir.