

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**HER-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN
KEMOTERAPİ SONRASI HER-2 DİSKORDANSI VE PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ**

DR. AYŞE KUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2025

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

HER-2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN
KEMOTERAPİ SONRASI HER-2 DİSKORDANSI VE PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ

DR. AYŞE KUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOC.DR. MURAT ARAZ

KONYA 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın çoğu aşamasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın tez danışmanım Doc. Dr. Murat ARAZ' a

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tüm asistanlık ve hekimlik hayatım boyunca bütün zorluklara beraber göğüs gerdiğim, yoldaşım, sırdaşım ve meslektaşım olmaktan çok büyük gurur duyduğum canım eşim Dr. Vehbi KUL' a

Asistanlığım boyunca benden her türlü desteğini esirgemeyen bir abiden daha fazlası olan sayın Uzm. Dr. Fethi YÖNET' e

Bu tezi yazmamda teknik ve manevi olarak her türlü desteği bana veren sevgili eş kızımlarım Dr. Cengizhan DOĞAN' a ve Dr. Muhammed Emin GÜZEL' e

Bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan, sevgili annem Esm'e GÜÇLÜER'e ve sevgili babam Apan GÜÇLÜER'e teşekkür ederim.

DR. AYŞE KUL

ÖZET

Her-2 Pozitif Meme Kanseri Hastalarda Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Her-2 Diskordansı Ve Prognoz Üzerine Etkisi

Amaç: Kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanserdir. Kansere bağlı ölümler arasında ikinci en sık görülen kanser türüdür. Meme kanseri de diğer kanser türleri gibi erken tanı aldığında ve tedaviye erken başlanıldığında tam yanıt alınabilen, ölüm oranlarında azalma sağlanılan, kür sağlanılabilen ve tedavisi olan bir kanser türüdür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni tedavi modaliteleri geliştirilmiştir. Lokal ileri meme kanserinde Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) standart tedavidir. NAKT' ye patolojik tam yanıt (pCR) sağlamak hastalısız sağ kalım oranlarının ve hastaların morbidite, mortalite oranlarının azalması açısından onkolojik ve klinik olarak önemli bir hal almaktadır. Hastaların tedavi yanıtını ve prognozlarını belirlemek için çeşitli biyobelirteçler tespit edilmiştir. HER2 bu belirteçlerden biridir. Anti-HER2 tedavilerin HER2 pozitif hastalarda kemoterapiye eklenmesiyle onkolojik açıdan anlamlı iyileşmeler yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değerinde değişmelerin olduğu tespit edilmiş ve bu değişimin prognoz üzerinde etkisi çalışmalara konu olmuştur. Bu çalışmada kliniğimizde HER2 pozitif meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası HER2'deki değişimi ve bu değişimin prognoz üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine 2010-2023 yılları arasında başvuran, HER2 pozitif meme kanseri tanısı konulan ve neoadjuvan tedavi alan, tedavi sonrası cerrahi yapılan 105 hasta dahil edildi. Hastaların tıbbi arşiv dosyalarından elde edilen demografik, klinik, patolojik, radyolojik, laboratuvar tahlil sonuçlarının özellikleri retrospektif olarak incelendi. Çalışmada HER2 pozitif meme kanseri tanısı alan hastaların neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değişimi ve bu değişimin prognoz üzerindeki etkisi istatistiksel analizler yapılarak değerlendirildi.

Bulgular: HER2 + olan ve NAKT alan hastalarda HER2 diskordansının ve bu diskordansın prognoz üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmamızda 105 hasta mevcuttu. Bu hastaların %80' ine neoadjuvan tedavi olarak trastuzumab verildiği, %81,9' unda adjuvan HER2 tedavisini tamamladığı tespit edildi. Hastaların %41' inde patolojik tam yanıt vardı. Hastaların %14,3' ünde HER-2 2+, %78,6' sında HER-2 3+' ti. Patolojik tam yanıt görülmeyen 62 hastanın tanı

yaşı ortalaması 52,79 idi. Patolojik tam yanıt görülenlerin kiloları, vücut yüzey alanı ve VKİ' i tam yanıt görülmeyenlerden daha düşük saptandı ($p<0,05$). Patolojik tam yanıt görülmeyenlerin VKİ gruplamasında obez olma oranı anlamlı daha yüksekti ($p=0,007$). Patolojik tam yanıt görülmeyenlerde patolojik tümör çapı, pozitif lenf nodu sayısı daha yüksek saptandı($p<0,001$). Hastaların patolojik tam yanıt varlığı ile genel ve progresyonsuz sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,513$; $p=0,941$). Patolojik tam yanıt görülmeyen 62 hastadaki HER2 değişimi incelendiğinde hastaların %56,5' inde($n=35$) HER2 değişimi olmadığı (pozitif-pozitif), %43,5' inde ($n=27$) HER2 değişimi olduğu (pozitif-negatif) saptandı. HER2 değişimi olan ve olmayan hastaların tanı yaşı, kilo, vücut yüzey alanı, VKİ benzerdi ($p>0,05$). HER2 değişimi olan ve olmayan hastalarda tanı yaş grubu, VKİ grubu açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). HER-2 değişimi olan ve olmayan hastaların biyopside östrojen ve progesteron pozitifliği görülme oranı, cerrahi DCIS, LVİ, PNİ varlığı, patolojik tümör çapı, pozitif lenf nodu sayısı ve cerrahi ki-67 oranları benzerdi. HER-2 değişiminin hastaların genel sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı saptandı ($p=0,273$). HER-2 cevabının progresyonsuz sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi ($p=0,491$).

Sonuç: Neoadjuvan kemoterapi sonrası hastaların %43' ünde HER2 diskordansı saptanmıştır. HER2 diskordansı olanlar ve olmayanlar arasında hastaliksız ve genel sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: HER2 Pozitifliği, Neoadjuvan Tedavi, Immunhistokimya, HER2 Değişimi, Prognoz

ABSTRACT

Her-2 Dysscordance After Neoadjuvant Chemotherapy And Its Effect On Prognosis In Patients With Her-2 Positive Breast Cancer

Dr. Ayşe KUL, Specialty Thesis, 2024, Konya

Objective: Breast cancer is the most common type of cancer in women. It is the second most common type of cancer among cancer-related deaths. Breast cancer, like other types of cancer, is a type of cancer that can be fully responded to, mortality rates can be reduced, cure can be achieved and treatment is available when diagnosed early and treatment is started early. New treatment modalities have been developed in recent years. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is the standard treatment for locally advanced breast cancer. Achieving a pathologic complete response (pCR) to NACT is becoming oncologically and clinically important in terms of decreasing disease-free survival rates and morbidity and mortality rates of patients. Various biomarkers have been identified to determine the treatment response and prognosis of patients. HER2 is one of these markers. Oncologically significant improvements have been detected in studies with the addition of anti-HER2 therapies to chemotherapy in HER2 positive patients. In recent studies, changes in HER2 values after neoadjuvant treatment have been detected and the effect of this change on prognosis has been the subject of studies. In this study, we aimed to investigate the change in HER2 after neoadjuvant treatment and the effect of this change on prognosis in HER2 positive breast cancer patients in our clinic.

Method: The study included 104 patients who were admitted to the Medical Oncology Clinic of Meram Medical Faculty Hospital between 2010 and 2023, diagnosed with HER2 positive breast cancer, received neoadjuvant treatment and underwent surgery after treatment. Demographic, clinical, pathologic, pathologic, radiologic and laboratory test results obtained from the medical archive files of the patients were retrospectively analyzed. HER2 change after neoadjuvant treatment in HER2 positive breast cancer patients and the effect of this change on prognosis were evaluated by statistical analysis.

Results: In our study investigating HER2 discordance and its effect on prognosis in HER2+ patients receiving NACT, 105 patients were included. It was determined that 80% of these patients received trastuzumab as neoadjuvant treatment and 81.9% completed adjuvant HER2

treatment. 41% of the patients had pathological complete response. HER-2 was 2+ in 14.3% and HER-2 was 3+ in 78.6% of the patients. The mean age at diagnosis of 62 patients without pathological complete response was 52.79 years. The weight, body surface area and BMI of patients with pathological complete response were lower than those without pathological complete response ($p < 0.05$). The rate of obesity was significantly higher in the BMI grouping of those without pathological complete response ($p = 0.007$). The presence of surgical DCIS in patients without pathological complete response was significantly higher than in patients with pathological complete response ($p < 0.001$). Pathological tumour diameter and number of positive lymph nodes were significantly higher in patients without pathological complete response ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between the presence of pathological complete response and overall and progression-free survival ($p = 0.513$; $p = 0.941$, respectively). When HER2 change in 62 patients who did not have pathological complete response was analysed, it was found that 56.5% ($n = 35$) had no HER2 change (positive-positive) and 43.5% ($n = 27$) had HER2 change (positive-negative). Age at diagnosis, weight, body surface area and BMI were similar in patients with and without HER2 change ($p > 0.05$). There was no significant difference between patients with and without HER2 alteration in terms of age at diagnosis and BMI group ($p > 0.05$). The rate of estrogen and progesterone positivity in biopsy, presence of surgical DCIS, LVI, PNI, pathological tumour diameter, number of positive lymph nodes, and surgical ki-67 rates were similar in patients with and without HER-2 exchange. HER-2 change was found to have no significant effect on overall survival ($p = 0.273$). HER-2 response had no significant effect on progression-free survival ($p = 0.491$).

Conclusion: HER2 discordance was detected in 43% of patients after neoadjuvant chemotherapy. There was no significant difference in disease-free and overall survival between patients with and without HER2 discordance.

Keywords: HER2 Positivity, Neoadjuvant Therapy, Immunohistochemistry, HER2 Change, Prognosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR.....	xii
TABLolar.....	xiv
ŞEKİLLER.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Kanseri.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri.....	5
2.1.3. Klinik özellikler.....	10
2.1.4. Tanı ve tarama yöntemleri.....	11
2.1.5. Histopatolojik sınıflama.....	16
2.1.5.1. Non invaziv meme kanseri.....	16
2.1.5.2. İnvaziv meme kanseri.....	18
2.1.6. Moleküler Sınıflama.....	19
2.1.7. Evreleme.....	23
2.1.8. Prognoz.....	25
2.1.9. Tedavi.....	27
2.1.9.1. Cerrahi tedavi.....	27
2.1.9.2. Radyoterapi.....	30
2.1.9.3. Hormonal tedavi.....	30
2.1.9.4. Kemoterapi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	43
4. BULGULAR.....	45

5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ	73

KISALTMALAR

ABCSG	Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group
AC	Doksorubisin (Adriamisin) / Siklofosfamid
ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
ACR	Amerikan Kanser Cemiyeti
ADC	Apparent Derivative Coefficient
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ALND	Aksiller lenf nodu diseksiyonu
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATM	Ataksi Telenjektazi Mutated
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data Systems
BRCA	Breast cancer gene
BT	Bilgisayarlı tomografi
CA 15-3	Kanser Antijeni 15-3
CA 27-29	Kanser Antijeni 27-29
CAP	College of American Pathologists
CEM	Kontraslı Mamografi
CEA	Karsinoembriyojenik Antijen
CESM	Contrast-Enhanced Spectral Mammography
CISH	Chromogenic in Situ Hybridization
CMF	Siklofosfamid / Metotreksat / 5-Florourasil
CTNeoBC	Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer
DBT	Digital Breast Tomosynthesis
DCIS	Duktal Karsinoma in Situ
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DFS	Hastaliksız Sağkalım
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ER	Östrojen Reseptörü
FEC	5-Florourasil / Epirubisin / Siklofosfamid
FISH	Floresan in Situ Hybridization
GLOBOCAN	Global Burden of Disease Cancer Collaboration
GNRH	Gonadotropin Salgılayıcı Hormon
Gy	Gray
HER2	İnsan Epitelyal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HR	Hormon Reseptörü
HRT	Hormon replasman tedavisixii
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IGF-1	Insulin-like Growth Factor
IHC	İmmünohistokimya
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KT	Kemoterapi
kT	Klinik T Evresi
kN	Klinik N Evresi
LCIS	Lobüler Karsinoma in Situ
LHRH	Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon

LVI	Lenfovasküler İnvazyon
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MMG	Mamografi
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
MRD	Minimal Reziduel Hastalık
NAKT	Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NIH	Ulusal Kanser Enstitüsü
NOS	Başka Yerde Sınıflandırılmayan İnvaziv Kanser
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OKS	Oral Kontraseptif
OS	Genel Sağkalım
pCR	Patolojik Tam Yanıt
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
pN	Patolojik N Evresi
PNI	Perinöral İnvazyon
PR	Progesteron Reseptörü
pT	Patolojik T Evresi
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog Gene
RT	Radyoterapi
SBRT	Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SISH	Silver-Enhanced in Situ Hybridizationxiii
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SLND	Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAC	Dosetaksel / Doksorubisin (Adriamisin) / Siklofosfamid
TC	Dosetaksel / Siklofosfamid
T-DM1	Ado-trastuzumab emtansine
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörleri
TNM	Tümör, nodül, metastaz
TCHP	Karboplatin, Trastuzumab, Dosetaksel ve Pertuzumab
TNBC	Triple Negative Breast Cancer
TP53	Tümör protein 53
USG	Ultrasonografik görüntüleme
VKI	Vücut kitle indeksi

TABLolar

TABLO 1: KADINLARDA MEME KANSERİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ ¹	6
TABLO 2: BI-RADS DEĞERLENDİRME SİSTEMİ	16
TABLO 3: DUKTAL VE LOBULER KARSİMONA İN-SİTU FARKLARI ¹	17
TABLO 4: İNVAZİV MEME KANSERİ ALT TIPLERİ	19
TABLO 5: MEME KANSERİ MOLEKÜLER ALT TIPLERİ	22
TABLO 6: MEME KANSERİ TNM EVRELEMESİ (AJCC-8.BASKI (2018))	24
TABLO 7: KLİNİK ANATOMİK EVRELEME	25
TABLO 8: KLİNİK PROGNOStİK TNM EVRELEMESİ	25
TABLO 9: ERKEN EVRE İNVAZİV HASTALIĞI OLAN HASTALAR İÇİN ADJUVAN TEDAVİ KILAVUZLARI ¹	33
TABLO 10: SIK KULLANILAN KEMOTERAPİ REJİMLERİ	36
TABLO 11: HER2 POZİTİF MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ PROTOKOLLERİ	39
TABLO 12: HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	45
TABLO 13: HASTALARIN BİYOPSİ SONUCUNA AİT ÖZELLİKLER	46
TABLO 14: HASTALARIN CERRAHİ OPERASYON TÜRLERİ VE SONUCUNA AİT ÖZELLİKLER	46
TABLO 15: HASTALARIN TÜMÖR GRADE, EVRELEMESİ, OPERASYON SONRASI ÖZELLİKLERİ	47
TABLO 16: HASTALARDA NEOADJUVAN VE ADJUVAN TEDAVİLERİNE İLİŞKİN ÖZELLİKLER	48
TABLO 17: HASTALARIN ECOG PERFORMANS DURUMU	48
TABLO 18: HASTALARIN YANIT, NÜKS VE SON DURUMLARINA AİT ÖZELLİKLER	49
TABLO 19: HASTALARIN GENEL SAĞKALIM SÜRESİ VE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM SÜRESİNE AİT DEĞERLER TANIMLANMAMIŞ.	HATA! YER İŞARETİ
TABLO 20: HASTALARIN PATOLOJİK TAM YANIT VARLIĞI İLE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	51
TABLO 21: HASTALARIN PATOLOJİK TAM YANIT VARLIĞI İLE BİYOPSİ SONUCUNA AİT ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	52

TABLO 22: HASTALARIN PATOLOJİK TAM YANIT VARLIĞI İLE TÜRÖR GRADE, EVRELEMESİ, OPERASYON SONRASI ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	53
TABLO 23: HASTALARDA PATOLOJİK TAM YANIT VARLIĞI NEOADJUVAN VE ADJUVAN TEDAVİLERİNE İLİŞKİN ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	54
TABLO 24: HASTALARDA PATOLOJİK TAM YANIT VARLIĞINA GÖRE ECOG PERFORMANS DAĞILIMI.....	54
TABLO 25: HASTALARIN PATOLOJİK YANITLARI İLE NÜKS VE SON DURUMLARINA AİT ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	55
TABLO 26: HASTALARIN PATOLOJİK TAM YANIT VARLIĞI İLE GENEL VE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM SÜRESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .. HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.	
TABLO 27: HASTALARIN HER-2 CEVABI İLE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	58
TABLO 28: HASTALARIN HER-2 CEVABI İLE BİYOPSİ SONUCUNA AİT ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	59
TABLO 29: HASTALARIN HER-2 CEVABI İLE TÜRÖR GRADE, EVRELEMESİ, OPERASYON SONRASI ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	60
TABLO 30: HASTALARDA HER-2 CEVABI İLE NEOADJUVAN VE ADJUVAN TEDAVİLERİNE İLİŞKİN ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	61
TABLO 31: HASTALARDA HER-2 CEVABINA GÖRE ECOG PERFORMANS DAĞILIMI.....	61
TABLO 32: HASTALARIN HER-2 CEVABI İLE NÜKS VE SON DURUMLARINA AİT ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	62
TABLO 33: HASTALARIN HER-2 CEVABI İLE GENEL VE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM SÜRESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.	

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1: DÜNYA GENELİNDE BÖLGELERE GÖRE TANIMLANAN YENİ KANSER VAKALARI VE MORTALİTE ORANLARI ¹⁰	4
ŞEKİL 2: DÜNYA GENELİNDE TANIMLANAN KANSER TÜRLERİ SAYISI VE MORTALİTE ORANLARI ¹⁰	4
ŞEKİL 3: DÜNYA GENELİNDE ERKEK HASTALARDA TANIMLANAN KANSER İNSİDANSLARI VE MORTALİTE ORANLARI ¹⁰	5
ŞEKİL 4: DÜNYA GENELİNDE KADIN HASTALARDA TANIMLANAN KANSER İNSİDANSLARI VE MORTALİTE ORANLARI ¹⁰	5
ŞEKİL 5: HASTALARIN PATOLOJİK TAM YANITININ GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
ŞEKİL 6: HASTALARIN PATOLOJİK TAM YANITININ PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	57
ŞEKİL 7: HASTALARIN HER-2 CEVABININ GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	63
ŞEKİL 8: HASTALARIN HER-2 CEVABININ PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, ülkemizde ve dünyada kadınlarda en sık görülen kanserdir. Son zamanlarda meme kanseri insidansında belirli bölgelerde azalma tespit edilmiştir. Bu düşünün, tarama mamografisi ile erken teşhis ve adjuvan sistemik tedavinin yaygın kullanımının yanı sıra hormon replasman tedavisinin azalan kullanımını yansıttığına inanılmaktadır. Meme kanseri için başlıca risk faktörü cinsiyettir. İkinci kritik risk faktörü ise yaşır¹.

Moleküler düzeyde, meme kanseri heterojen bir hastalıktır; moleküler özellikler arasında HER2'nin (ERBB2 tarafından kodlanan HER2) aktivasyonu, hormon reseptörlerinin (östrojen ve progesteron) ve BRCA mutasyonlarının aktivasyonu yer alır. Tedavi stratejileri moleküler alt tipe göre farklılık gösterir. Meme kanseri tedavi modaliteleri lokoregional (cerrahi ve radyasyon tedavisi) ve sistemik tedavi yaklaşımlarını içerir. Sistemik tedaviler arasında hormon reseptörü pozitif hastalar için endokrin tedavi, kemoterapi, HER2-pozitif hastalık için anti-HER2 tedavi, BRCA mutasyon taşıyıcıları için (ADP-riboz) polimeraz inhibitörleri, kemik stabilize edici ajanlar ve son zamanlarda immünolojik tedavi bulunmaktadır².

Meme kanseri moleküler alt tipleri reseptörlere göre Luminal A, Luminal B, HER 2 zengin ve Bazal benzeri tip (Triple negatif) olmak üzere 4 farklı moleküler alt tipe ayrılmıştır³.

Erken evre meme kanserinde cerrahi tedavi ilk tercih iken, lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan sistemik tedavi standart tedavi yöntemidir⁴. Neoadjuvan tedavinin amaçları: tümörün evresini küçültmek, aksiller cerrahi sonrası morbiditeyi azaltmak, meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamak ve tümörün neoadjuvan tedaviye yanıtını değerlendirmektir⁵. Ayrıca neoadjuvan tedavinin amaçlarından birisi de patolojik tam yanıt (pCR) elde etmektir. Patolojik tam yanıt NAKT sonrası patoloji preparatında tümör hücrelerinin bulunmaması anlamına gelmektedir. pCR prognostik bir parametredir ve yapılan çoğu çalışmada pCR elde edilen hastalarda hastalısız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur⁶.

Neoadjuvan kemoterapiye trastuzumab ilavesi, tek başına kemoterapiye kıyasla pCR oranını kabaca iki katına çıkardığı çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir⁷. pCR' li hastalar, neoadjuvan tedaviden sonra rezidüel hastalığı olanlara oranla daha iyi prognoz göstermektedir. Trastuzumab ve pertuzumab ile HER2 yolu kullanılarak pCR oranını daha da artırabilir⁸.

Neoadjuvan tedavi sonrası pCR elde edilen özellikle HER2-pozitif ve üçlü negatif meme kanseri olan hastalarda, rezidüel hastalığı olanlara göre daha iyi hastaliksız sağkalım tespit edilmiş. Neoadjuvan tedavi ve trastuzumab ile tedavi edilen HER2 pozitif meme kanseri olanlarda yapılan kohort çalışmalarında, pCR' ye ulaşamaması, pCR' lilere göre önemli ölçüde daha düşük oranda hastaliksız sağkalım (DFS) ile ilişkili olduğu tespit edilmiş⁸.

Biz bu çalışmamızda HER2 pozitif olan meme kanserli vakalarda neoadjuvan tedavi sonrası HER2 değerindeki değişimin prognoz üzerinde etkisi olup olmadığını araştırmak istedik.

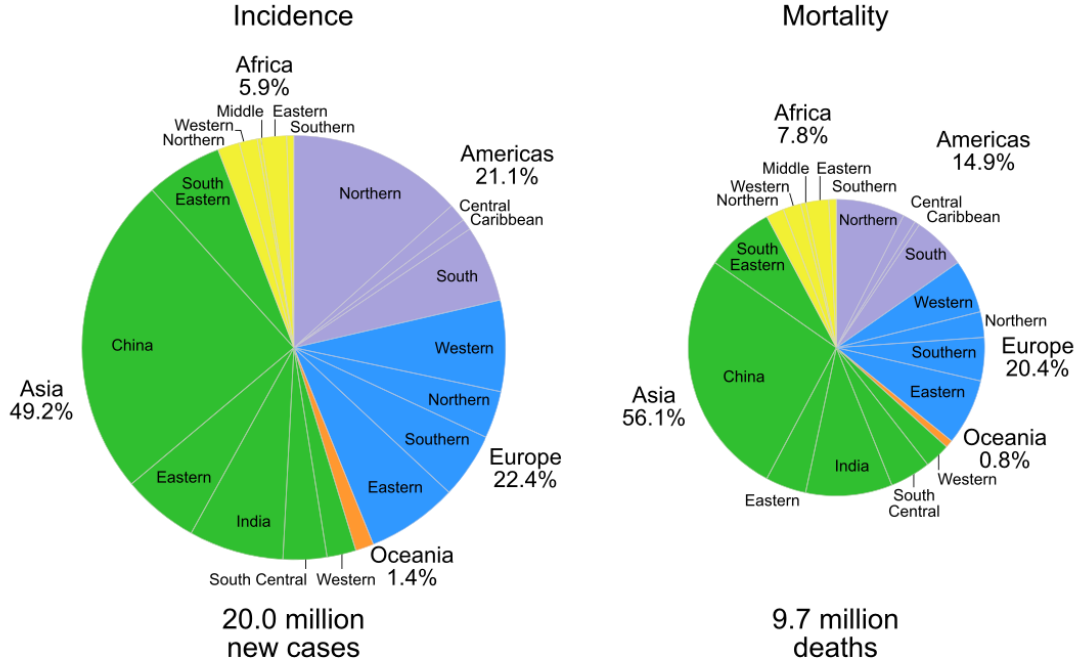
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

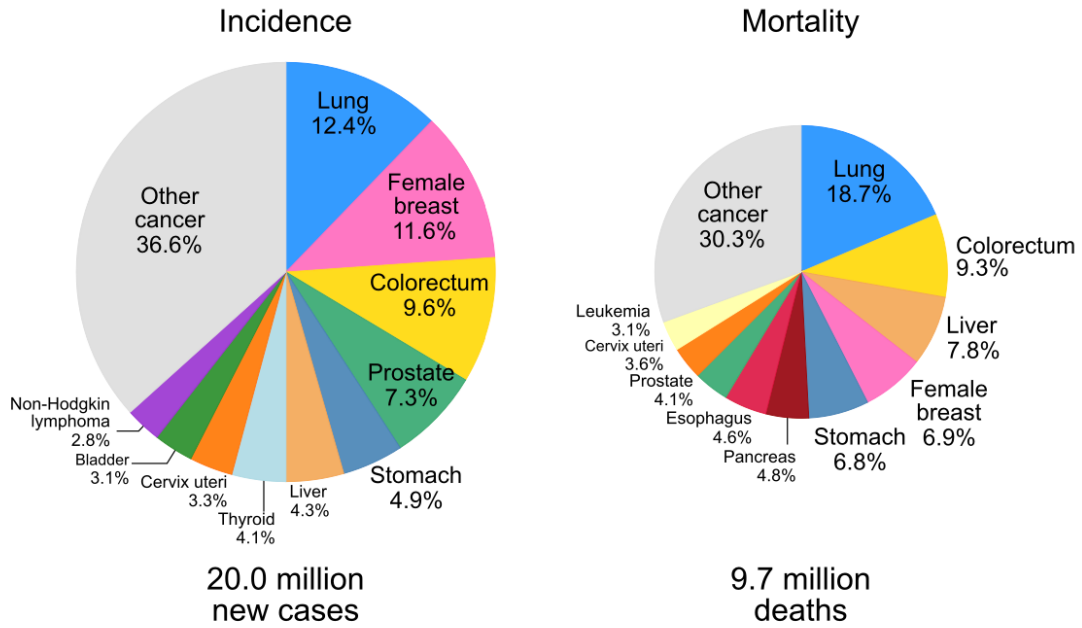
2.1.1. Epidemiyoloji

2022 yılında 20 milyona yakın yeni kanser vakası tespit edilmiş olup (melanoma olmayan cilt kanserleri dahil) bunlardan 9,7 milyon insanın kansere bağlı hayatını kaybettiği tespit edilmiştir. Akciğer kanseri, 2022 yılında en yüksek oranda görülen kanser olup (%12,4), bunu sırasıyla kadınlarda görülen meme kanseri (%11,6), kolon (%9,6), prostat (%7,3) ve mide (%4,9) kanseri takip etmiştir. Dünya genelinde yine en çok ölüme sebep olan kanser türü Akciğer kanseri olup tahmini 1,8 milyonu ölümlerle (%18,7) sonuçlanmıştır. Onu kolorektal (%9,3), karaciğer (%7,8), meme (%6,9) ve mide (%6,8) kanserleri izledi⁹.

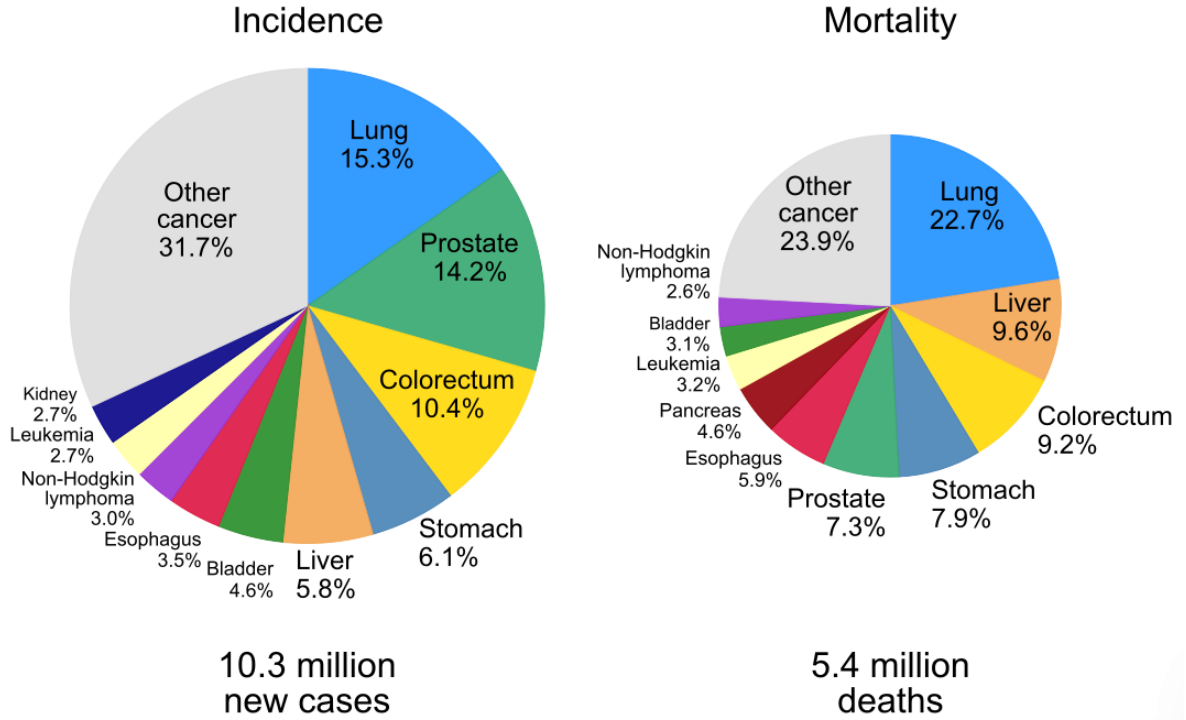
Meme kanseri gelişimi için çok fazla risk faktörü tanımlanmış olup başlıca risk faktörü cinsiyettir. Meme kanseri yüksek oranda kadınlarda görülür ancak erkeklerde de kadınlarda görülenin yaklaşık %1' i oranında görülebilmektedir. İkinci önemli risk faktörü ise yaşdır. Amerika Birleşik Devletleri' nde meme kanserlerinin yaklaşık %75' i 50 yaşın üzeri kadın hastalardır. Aile hikayesi üçüncü kritik risk faktörüdür. Meme kanserli vakaların %20' sinde ailede meme kanseri öyküsü mevcuttur. 50 yaşından küçük birinci derece akrabalarda meme kanseri tanısı alan hastalarda diğer hastalara kıyasla risk daha yüksektir. Moleküler olarak tanımlanmış çeşitli ailesel meme kanseri vakaları tanımlanmış olup bunlar arasında meme kanseri duyarlılık genleri BRCA1 ve BRCA2' deki germ hattı mutasyonlarına ve hatta bu genler içindeki belirli meme kanseri küme bölgelerine bağlı olan meme-yumurtalık kanseri sendromu tanımlanmıştır¹.



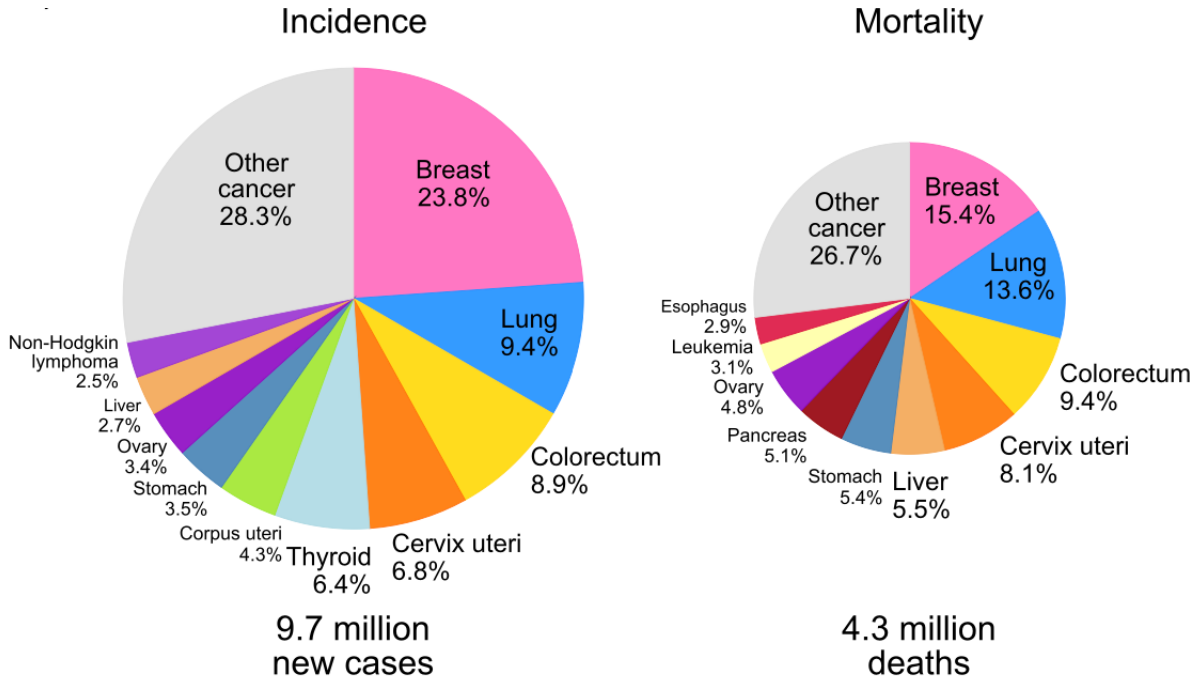
Şekil 1: Dünya Genelinde Bölgelere Göre Tanımlanan Yeni Kansere Vakaları ve Mortalite Oranları ¹⁰



Şekil 2: Dünya Genelinde Tanımlanan Kansere Türleri Sayısı Ve Mortalite Oranları ¹⁰



Şekil 3: Dünya Geneline Erkek Hastalarda Tanımlanan Kanser İnsidansları Ve Mortalite Oranları ¹⁰



Şekil 4: Dünya Geneline Kadın Hastalarda Tanımlanan Kanser İnsidansları Ve Mortalite Oranları ¹⁰

2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

Meme kanseri etyolojisinde çevresel ve genetik birden çok risk faktörü tanımlanmıştır.

Tablo 1: Kadınlarda Meme Kanseri İçin Risk Faktörleri ¹

RELATIVE RISK >4.0

Age (65+ vs. <65 yr, although risk increases across all ages until age 80 yr)
Biopsy-confirmed atypical hyperplasia
Certain inherited genetic mutations for breast cancer (*BRCA1* and/or *BRCA2*)
Ductal carcinoma in situ
Lobular carcinoma in situ
Mammographically dense breasts (compared with least dense)
Personal history of early-onset (<40 yr) breast cancer
Two or more first-degree relatives with breast cancer diagnosed at an early age

RELATIVE RISK 2.1-4.0

Personal history of breast cancer (40+ yr)
High endogenous estrogen or testosterone levels (postmenopausal)
High-dose radiation to chest
One first-degree relative with breast cancer

RELATIVE RISK 1.1-2.0

Alcohol consumption
Ashkenazi Jewish heritage
Diethylstilbestrol exposure
Early menarche (<12 yr)
Height (tall)
High socioeconomic status
Late age at first full-term pregnancy (>30 yr)
Late menopause (>55 yr)
Never breastfed a child
No full-term pregnancies
Obesity (postmenopausal)/adult weight gain
Personal history of endometrial or ovarian cancer
Proliferative breast disease without atypia (usual ductal hyperplasia and fibroadenoma)
Recent and long-term use of menopausal hormone therapy containing estrogen and progestin
Recent oral contraceptive use

Cinsiyet: Meme kanserinde temel risk faktörü cinsiyettir. Meme kanseri büyük ölçüde kadınlarda görülmektedir. Bir kadının tüm yaşamı boyunca meme kanserine yakalanma oranı 1:8 iken, erkeklerde bu oran 1:883'tür ¹¹.

Yaş: Meme kanserinde cinsiyetten sonra ikinci bir risk faktörü yaştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri vakalarının %75'i 50 yaşının üzerindeki kadınlarda tespit edilmektedir¹.

Aile öyküsü: Yaş ve cinsiyetten sonra üçüncü kritik risk faktörü aile öyküsüdür. Meme kanseri tanısı alan kadınların yaklaşık %20'sinde aile hikayesi mevcuttur. Aile hikayesi olan kadınlarda risk birinci derece akrabalarından 50 yaşından önce meme kanseri tanısı almış olanlarda artmaktadır. Yüksek riskli olan ailelerde meme kanserlerinin %5-8'i görülmektedir. Moleküler düzeyde meme kanseri yatkınlık genleri olarak tespit edilen BRCA1 ve BRCA2 bir takım ailesel meme kanseri sendromlarında germline mutasyonlar göstermektedir. Bu mutasyonlar otozomal dominant olarak aktarılır. Geniş çaplı araştırmalar, bu genlerin herhangi birinde gelişebilecek germline mutasyon sonucunda kişinin yaşamı boyunca %50-85 oranında meme kanseri gelişme riski olduğunu göstermiştir. Kalıtsal meme kanseri düşündüren klinik özelliklere sahip kadın hastalarda BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarının test edilmesi artık standart bir seçenek haline gelmiştir. Kalıtsal meme kanseri düşündüren klinik özellikler ise; 60 yaş ve öncesinde ER/PR/HER2 negatif meme kanseri tanısı almış olmak, herhangi bir yaşta over kanseri tanısı almış olmak, <45 yaş meme kanseri tanısı almak, ailede erken yaşta tespit edilmiş over veya meme kanseri vakası olması, her iki memede de kanser tespit edilmesi, Ashkenazi Yahudisi kalıtımı taşımak olarak sıralanabilir. Diğer kalıtsal kanser sendromları ise; Li-Fraumeni sendromu (p53 mutasyonu), Cowden Sendromu (PTEN gen mutasyonu), PALB2 ve diğer DNA onarım genlerindeki germline mutasyonlar olarak sıralanabilir. Bunun dışında yeni tanımlanmış çeşitli genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin klinik uygulamaya nasıl dahil edileceği henüz belirlenmemiştir¹.

Yüksek östrojen maruziyeti: Erken menarş, geç menopoza, nulliparite ve geç ilk gebelik meme dokusunda yüksek süre ve miktarda östrojen maruziyetinin ana sebeplerindedir¹. Yapılan bir çalışmada, menarş başlangıcındaki her bir yıllık gecikme için meme kanseri riskinin %5 azaldığı görülmüştür¹². Bunun dışında yapılan başka bir çalışmada 50 yaş ve üzerinde menopoza giren kadınların daha erken menopoza giren kadınlara oranla meme kanseri riski yaklaşık %12 daha yüksek bulunmuş¹³.

Diyet: Post menopozal kadınlarda, 25' in üzerindeki her 5 VKİ ünitesi için meme kanseri riskinin %10 arttığı tespit edilmiş. Yapılan yeni çalışmalar obeziteyi, post menopozal kadınlarda östrojen reseptörü pozitif meme kanseri de dahil olmak üzere 13 farklı kanser türünün gelişimi ile ilişkilendirmektedir. Dolaşımda artan insülin ve glikoz seviyelerinin yanı sıra adipoz dokudan türetilen östrojenler, enflamatuvar mediatörler ve adipokinler obezite ve kanser arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Obezite ile ilişkili faktörler hem kanserli hücrelerde hem de meme mikroçevresindeki hücrelerde metabolik yolları düzenler¹⁴. Adrenal steroidler östrojen öncülü hormonlardır. Bu hormonların östrojene periferik dönüşünün artması daha yüksek oranda karşılanmamış östrojen seviyelerine yol açar. Obez olan kadınlarda ER düzeyleri daha fazladır. Bu da artan östrojene karşı hücrelerin daha duyarlı olmasına neden olur¹⁵.

İrk/Etnik Köken: Hastaların mortalite oranları ve hastalık insidansı etnik kökene göre değişmektedir. 2022 Amerika Birleşik Devletleri' nde yapılan istatistiklere göre genel olarak siyah kadınlarda ölüm oranı %40 daha yüksek tespit edilmiş¹⁶.

Yüksek Meme Dansitesi: Meme dansitesinin etnik kökene göre değişebildiği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda meme dansitesinin post menopozal dönemde, ileri yaşlarda, vücut kitle indeksinin arttığı durumlarda azaldığı tespit edilmiş. Ancak meme dansitesi ile tümör boyutu ve patolojik belirteçler arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Meme dansitesi, hormonal değişen ve modifiye edilebilen bir risk faktörüdür¹⁷. Yüksek meme dansitesi aynı zamanda meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Tarama için yapılan mamografilerin hassasiyetini azaltır¹⁸.

Parite: Japonya' da yapılan dokuz kohort çalışmasında ilk doğumunu 36 yaşından sonra yapanların ilk doğumunu 21-25 yaş arasında yapanlara göre daha yüksek oranda meme kanseri tanısı aldığı tespit edilmiş. Aynı çalışmada 2 ve üzeri doğum yapan kadınlarda hiç doğum yapmayanlara göre daha düşük meme kanseri insidansı tespit edilmiş. Post menopozal kadınlarda ise menopoz öncesi daha yüksek doğum sayısına sahip kadınlarda daha az oranda meme kanseri tespit edilmiş. Aynı zamanda 44 yaş öncesi japon kadınlarda meme kanseri insidansı hem premenopozal hem de hem post menopozal menarş veya emzirme öyküsüyle benzer sonuçları olduğu tespit edilmiş. Sonuç olarak, japon kadınlarda premenapozal hormon

tedavisi kullanımı meme kanseri insidansını artırırken post menopozal kadınlarda yüksek doğum sayısına sahip olmak meme kanseri insidansını azalttığı tespit edilmiş¹⁹.

Emzirme: Kadınlarda emzirme süresi, emzirmeyen kadınlarla bir meta-analiz ile karşılaştırıldığında meme kanseri riskini azaltır. Emzirmenin kadınlarda meme kanseri riskini şu iki yolla azalttığı öne sürülebilir;

1) Emzirme döneminde meme hücrelerinin farklılaşması ile hücrelerin kanserojen etmenlere karşı (östrojen gibi) dirençli olması, hasarlı DNA hücrelerinin yok edilmesi, mutasyon duyarlılığının azalması

2) Emzirirken östrojenin mitojenik etkisinde azalma olması ve böylece yumurtlama sürecinin engellenmesi²⁰.

Oral Kontraseptif Kullanımı / Hormon Replasman Tedavisi: Androjenlerin meme hücrelerinde proliferatif etkileri vardır. Meme dokusunda 5 alfa redüktaz enzim yolağı ile hücre proliferasyonu kontrolü sağlanır. Androjenler, memede östrojenin proliferatif etkilerini azaltmaktadır. Androjenler östrojenlere (aromataz yolu ile) dönüştüğünde memede karsinogenez riskini ve hücre proliferasyonunu artırır. Post menopozal kadınlarda yüksek androjen ve östrojen seviyeleri artmış meme kanseri insidansı ile ilişkilidir²¹.

İyonize Radyasyon: İyonize radyasyon meme kanseri gelişimi için risk faktörlerinden biridir. Çok sayıda epidemiyolojik ve deneysel çalışma, meme dokusunun iyonize radyasyona çok duyarlı olduğunu göstermiştir. Işınlanmış kişilerde meme dokusunda radyasyon kaynaklı tümörlerin ortaya çıkmasında mutlak ve göreceli risk modellerinin dikkate alınması gerekmektedir. Bu faktörler arasında doz seviyesi, ışınlama anındaki yaş, maruz kalma sıklığı ve beraberinde meme ve tiroid bezinin neoplastik olmayan hastalıkları sayılabilir. Hiroşima ve Nagazaki' ye yapılan atom bombalarından sonra kadınlarda aşırı radyasyona bağlı serviks kanseri ve meme kanseri vakaları tespit edilmiş²².

Radyasyon tedavisi alan hastalar arasında, yüksek doz radyasyon ile tedavi edilen Hodgkin lenfoma hastaları, meme kanseri için en yüksek risk grubunda olan hastalardır. Ancak non hodking lenfoma, nöroblastom, lösemi, Wilms tümörü ve yumuşak doku sarkomu gibi pediatrik ve genç yetişkin kanserleri de riskli grupta yer almaktadır. Travis ve arkadaşlarının yaptığı bir

çalışmada 15 yaşında Hodgkin lenfoma tanısı alan, 20-39 Gy ile tedavi edilen hastaların %9,2' sinde ve ≥ 40 Gy ile tedavi edilenlerin %11,1' nde 45 yaşına kadar meme kanseri gelişeceği tahmin edilmektedir²³.

Benign Meme Hastalıkları: Fibroadenom, papilom, fibrokistik hastalıklar, atipi içeren ve atipisiz duktal hiperplazi memenin bening hastalıklarıdır.

Seri biyopsiler yapılan hastalarda histolojik değişikliklerin meme kanseri riskini anlamlı olarak etkilediği tespit edilmiş. Kontrol biyopsilerinde proliferasyon tespit edilen kadın hastalarda meme kanseri açısından daha yüksek risk tespit edilmiş. İlk biyopsisinde atipi olmayan proliferatif hastalığı olanların devam eden biyopsi örneklerinde non proliferatif olması meme kanseri riskini azaltırken; atipik hiperplaziye dönüşmesinin meme kanseri riskini artırdığı tespit edilmiş²⁴.

2.1.3. Klinik özellikler

Meme kanseri kadın popülasyonda mortalite ve morbiditesi yüksek seyreden kanser türlerindedir. Hastalarda meme kanseri farkındalığı ve erken tanı hastalığın erken tedavisinde önemli yer kaplamaktadır. Bu sebepten dolayı toplumda kanser farkındalığı oluşturmak ve hastaların kendilerinde olan değişimi erken fark etmeleri, gelişmiş tarama yöntemlerinin olması hastalığın mortalite oranlarının azalmasında, prognozunun daha iyi seyretmesinde ve hastaliksız sağ kalım süresinin anlamlı olarak uzamasında, sağlık politikası olarak tedavi için ayrılan bütçede de azalmaya neden olmaktadır.

Meme kanseri şüphesi olan hastaların kliniğe en sık başvuru şekilleri mamografide patolojik bir bulgu veya memede asimetri, memede ele gelen kitle, meme başında akıntı veya meme başında ve ciltte meydana gelen anormalliklerdir. Bunlar dışında hastalarda inflamatuvar meme kanseri ve meme başının Paget hastalığı da polikliniğe başvuru sebeplerinden sayılabilir. Hastalarda iki klinik prezentasyon kanser ile karıştırılmamalıdır. Bunlardan ilki, meme başı ekskresyonu olan cilt ve meme bezlerinin tutulumunun olduğu adenokarsinom iken ikincisi sıcaklık, kızarıklık ve ödemin eşlik ettiği genellikle memenin lenfatik drenajının bozulduğu tümör hücresi infiltrasyonudur. Bu infiltrasyon mastit ile karıştırılmamalıdır. Hastalarda aynı zamanda meme başı akıntısı da eşlik edebilir. Hastalarda akıntının özellikleri önemlidir. Süt akıntısı olması genelde malignite açısından düşük ihtimal taşımaya rağmen çok düşük oranlarda da olsa kanser tanısını destekleyebilir. Kanlı veya berrak meme başı akıntısı olan

hastalar mümkünse meme muayenesi, mamografi ve tespit edilebilirse memedeki kitleden biyopsi yaptırmalıdır. Yanıltıcı olmaması adına bazen duktografi ve duktoskopi yöntemleri de kullanılmaktadır. İntraduktal papillom kanlı akıntıya sıklıkla neden olan memede kitle sebeplerindedir. Memede ağrı mens öncesi dönemde yaygın görülen bir semptomdur. Ancak malignite ile de ilişkili olabilir. Tek bölgede ve sıklık olmayan ağrının olması durumunda bilateral mamografi ve meme muayenesi önerilmektedir. Eğer bunlar normal ise maligniteyi dışlamak adına bu hastalarda ileri tetkik olarak meme ultrasonu ve meme MRI önerilebilir¹.

Bunlar dışında metastatik olgularda metastazın olduğu organlara yönelik kliniğe başvuruda olabilir. Örnek vermek gerekirse; karaciğer metastazlarında karında şişlik, sarılık, platelet düşüklüğü veya beyin metastazlarında inme, senkop, nöbet gelişmesi veya kemik metastazlarında patolojik fraktürler veya akciğer metastazlarında nefes darlığı ve dispne örnek verilebilir. Meme kanseri en sık memenin üst dış kadranından gelişmektedir. Ele gelen kitlenin lokalizasyonu da istatistiksel olarak bize bazen yol gösterebilmektedir. İleri evre meme kanserli olguların bazılarında hiperkalsemi nadir görülen ciddi bir bulgudur.

Hastalarda karaciğer ve kemik metastazları varsa serum alkalin fosfataz düzeyinde yükselme tespit edilebilir. Kanser antijeni CA 15-3, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve CA 27-29 metastatik meme kanserinin tespitinde, nükste ve tedaviye yanıtı değerlendirilmesinde kullanım alanları olan belirteçlerdendir²⁵.

2.1.4. Tanı ve tarama yöntemleri

Meme kanseri kadınlar arasında hem ölüm oranı hem de tespit edilme oranları yüksek olan kanserlerdendir. Son zamanlarda erken tanı ve tedavi yaklaşımları ölüm oranlarının azalmasına katkı sağlamıştır. Hastalarda en önemli tanı metodu hastanın kendisini belirli aralıklarla muayene etmesidir. Bunun dışındaki tanı metotları meme mamografisi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve genetik testlere dayanmaktadır.

Hastalarda tanıya gidilen ilk basamak mamografide kuşkulu lezyonun olması ve ele gelen kitledir. Hem ele gelen kitlelerde hem de asemptomatik hastalarda patolojik tanı en önemli tanı seçeneğidir. Günümüzde ince iğne aspirasyonu ve kor iğne biyopsisi; insizyonel veya eksizyonel biyopsinin yerini almıştır. Biyopsi yöntemleri ele gelen şüpheli lezyonları olanlarda gerçekleştirilebilir. Ele gelmeyen lezyonları olan hastalar için mamografi,

ultrasonografi veya MRG eşliğinde biyopsi artık standart yöntemlerdendir. Stereotaktik veya ultrason kılavuzluğunda çekirdek iğne biyopsileri neredeyse açık cerrahi biyopsi kadar doğru sonuç vermektedir ve daha düşük komplikasyon oranları ile ilişkilidir. Diğer memede de şüphelenilmeyen lezyonlar için bilateral görüntüleme yapılmalıdır. Potansiyel olarak heyecan verici bir yöntem de dolaşımdaki tümör DNA' sının değerlendirilmesidir¹.

Asemptomatik ve semptomatik bireylerde kanser tanısı için yaklaşımlar birbirinden farklıdır. Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG), semptomatik ve asemptomatik hastalarda tanı amaçlı kullanılabilir ve son dönemlerde mamografi ile karşılaştırıldığında MRG, dens memelerde ve genetik mutasyon taşıyıcılığı olan yüksek riskli hasta gruplarında daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir²⁶.

ACR (American College of Radiology), risk oranı yüksek olmayan, normal riskli kadınlar için 40 yaş itibariyle yıllık tarama; ortalama daha fazla riske sahip kadınlar için daha erken ve daha yoğunlaştırılmış tarama önermektedir. Daha yüksek riskli popülasyon için tercih edilen tarama yöntemi meme MRG' dir. Genetik olarak artan riskli kadınlarda yaşam boyu riski %20 ve üzerinde olanlarda, genç yaşlarda göğüs radyasyonuna maruz kalanlarda 25 ile 30 yaşları arasında başlayan MRG ve yıllık mamografiyle takibi (risk türüne bağlı olarak 25 ile 40 arasında değişken başlangıç yaşı olan) önerilir. Yıllık tarama meme MRG ile yapılırsa, mutasyon taşıyıcıları mamografik taramayı 40 yaşına kadar erteleyebilir. 50 yaşından önce meme kanseri teşhisi alan veya kişisel meme kanseri ve yoğun göğüs öyküsü olan kadınlar yıllık ek meme MRG' sinden geçmelidir. Öncesinde meme kanseri öyküsü olan ve patolojik atipiye sahip olan diğer kişiler, özellikle başka risk faktörleri mevcutsa, MRG taramasını güçlü bir şekilde düşünmelidir. Meme MRG önerilen ancak meme MRG' si yapılamayan hastalar için kontrastlı mamografi veya ultrason düşünülebilir. Tüm kadınlar, özellikle siyahi kadınlar ve Aşkenaz Yahudi ırkına sahip kadınlar 25 yaşına kadar risk değerlendirmesinden geçmelidir, böylece ortalama daha yüksek risk altındakiler tanımlanabilir ve uygun tarama başlatılabilir²⁷.

Mamografi

Ülkemizde meme kanseri tarama programlarında birinci basamakta mamografi gelmektedir. Mamografinin temel prensibi, memede ve etrafındaki dokuda şüpheli lezyonları tespit etmektir. Mamografi, diğer geleneksel tanı yöntemlerine göre %90 daha özgündür fakat

duyarlılığı %70 civarındadır ve toplumda yüksek yoğunluklu memeye sahip hastalarda yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlar gösterebilmektedir. Kontrastlı mamografi (CEM), mamografiye kontrast eklenmesi ile elde edilen yöntemdir. MRG'ye benzer bir görüntü elde edilebilmektedir. Kitlesel lezyonların yanı sıra CEM' in ana prensibi tümörün neovaskülarizasyonu ve anjiyogenezinin tespit edilmesidir. CEM tekniğinde düşük ve yüksek enerjili mamogramlar elde ederek ikili enerji tekniğini ve intravenöz iyotlu kontrast ortamı birleştirilir. 2D mamografi ile karşılaştırıldığında, CEM memedeki lezyonu tanımlamada üstün duyarlılığa (%90,5) ve özgüllüğe (%52,6) sahiptir. Bu yöntem böylece tanı konulma yüzdesini artırmaktadır. Bu yöntem ile özellikle BI-RADS C ve D olan hastalarda tanı ihtimali düşük olan lezyonların daha iyi gözlemlenmesine olanak sağlamaktadır. CEM, anormal mamografik bulgusu olanlarda, preoperatif değerlendirmede, lezyonun kapsamını belirlemede ve neoadjuvan tedaviye (NAKT) yanıtın belirlenmesinde bir değerlendirme aracı olarak kullanılmaktadır. Mamografinin performansını yükseltmenin bir başka yolu ise memede yoğun dokunun etkisini en aza indirmek için bu yöntemi dijital meme tomosentezi (DBT) ile taramaktır. Bu yöntem sayesinde, daha az yanlış pozitiflik ve şüpheli lezyonların ek olarak tanımlanma ihtimalinin artırılması söz konusu olabilmektedir²⁸.

Yapılan çok yönlü randomize kontrollü 8 adet çalışmada, tarama mamografisinin hastalarda %24 mortalitede azalma sağladığı tespit edilmiş. Fakat yapılan aynı çalışmada mamografi kalitesinin ve çekimden kaynaklı teknik hataların bazı mikro kalsifikasyonların tespitinde yetersiz kalabildiğini de göstermiştir. Aynı çalışmada %25 vakada lezyonun tespit edilemediği de raporlanmıştır. Diğer patolojik alt tiplere göre duktal karsinoma insitu vakalarının tespitinde daha fazla hata payı olduğu da tespit edilmiştir. Mamografi tekniğinde dijital mamografiye tomosentezin eklenmesinin invaziv meme kanseri tespitinde 40-49 yaş arası 1000 kadın başına tanı ihtimalinin %1,6' dan %2,7' ye istatistiksel olarak anlamlı bir tespit olanağı sunduğu görülmektedir²⁹.

Dijital Meme Tomosentezi (DBT)

Klinik ortamda DBT, 2D görüntüler üretmek, memedeki anatomik değişiklikleri değerlendirmek ve dijital mamografi görüntüleriyle birleştirmek amacıyla kullanılır. 2D görüntülerde lezyonun açığa çıkarılması için düşük dozlu bir direkt grafi kullanarak 3D görüntüler elde edilmektedir. DBT' nin temel çalışma yöntemi, mimari bozulma, yumuşak doku

ve asimetrik lezyonların irdelenmesidir ve özellikle BI-RADS kategorileri B ve C olan hastalarda faydalıdır. DBT' nin lezyonun boyutunun değerlendirilmesini daha kolaylaştırdığı ve kalsifiye olmayan lezyonları değerlendirirken tanısal mamografiye eşdeğer veya daha üstün olduğu gösterilmiştir²⁸.

Ultrasonografi

Yüksek meme yoğunluğu meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca tarama için mamografinin duyarlılığını azaltır. Yüksek meme yoğunluğu meme kanseri teşhisinde gecikmelere sebep olabilmekte. Bu nedenle, ilk basamak tarama yöntemi olan mamografi bu tür hastalarda yetersiz kalabilmektedir. Ultrason yöntemi mamografinin yetersiz kaldığı hastalarda solid olan kitleyi solid olmayan kitleden ayırmak ve biyopsi yapılırken yol gösterici olması adına kullanılabilir. Ultrason tekniğinin dezavantajı solid tümörlerde yanlış pozitiflik oranlarının yüksek olması ve yapan kişinin tecrübesinden etkilenmesidir³⁰.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Riski yüksek olan kadınlarda ilk tercih edilen görüntüleme aracı meme MRG' si olmaya devam etmemiştir. Esas olarak invaziv lezyonları tanımlamak için kullanılmaktadır. Aynı zamanda post operatif rezidüel lezyonların değerlendirilmesi ve lezyonların tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca meme MRG, diğer geleneksel yöntemlerle tümör boyutunun belirlenmesinin yetersiz kaldığı durumlarda da kullanılmaktadır. Bu durumlarda geleneksel görüntüleme araçlarıyla kıyaslandığında, meme MRG' nin asıl yararı, memedeki lezyonları tespit etmede yüksek duyarlı olmasıdır. Meme MRG patolojik dokunun biyolojik özelliklerini karakterize etmede oldukça faydalıdır. %98' e varan bir duyarlılıkla DCIS' i diğer tarama araçlarına göre tanımlamada üstündür. Meme MRG' nin altında yatan prensip, yumuşak dokuda kontrast oluşturan bir manyetik alan oluşturmaya bağlı olarak proton yoğunluğundaki değişimlerdir. Artan kontrast artışının malign olma olasılığının daha yüksek olduğu anjiyogenez ve invaziv lezyonlar için bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Meme MRG' sinin tanısal yeteneğini artırmak için, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) ve türev görünür difüzyon katsayısı (ADC), geliştirici odakların şüphe düzeyine karar vermede kullanılabilir. Bu görüntüleme yöntemi multiparametrikdir. Multiparametrik MRG, özgüllüğü artırmaya olanak sağlamaktadır. Özellikle tanı koymada, %75-85' lik bir özgüllükle benign lezyonları malign lezyondan ayırt etmek için faydalı bulunmuştur²⁸.

Patolojik kanser tanısı invaziv duktal karsinom (IDC), invaziv lobüler karsinom (ILC), diğer invaziv kanserler veya DCIS/pleomorfik lobüler karsinoma in situ olarak alt sınıflara ayrılmaktadır. Meme MRG' si, IDC, ILC, DCIS' in belirlenmesinde, ipsilateral memede multifokal veya çok merkezli malignitenin belirlenmesinde, kapsamlı bir intraduktal lezyonların belirlenmesinde faydalıdır²⁸.

DCIS tanısı konan kadınlarda MRG, uygun evreleme için hastalığın yaygınlığının tanımlanmasında mamografi ve ultrasondan daha üstündür. Meme MRG' si, T2W ve kontrastlı diziler kullanılarak kas ve göğüs duvarındaki odakların artmasının tespit edilmesini sağladığından, evreleme için gerekli olan pektoral kas invazyonunu değerlendirmek için uygun bir araçtır. Ayrıca, meme başından lezyona olan mesafe değerlendirilebilir, bu da meme koruyucu cerrahiye karar vermeye olanak sağlar. Bir çalışma, ameliyat öncesi meme MRG' nin ILC' deki yeniden eksizyon oranını %27' den %9' a düşürdüğünü, başlangıç mastektomi olasılığını artırdığını ve son mastektomi oranını artırmadan yeniden ameliyat olasılığını düşürdüğünü gösterdi. Yakın zamanda meme kanseri tanısı alan veya mamografik olarak odak tespit edilen kadınlarda diğer memenin ameliyat öncesi taranması meme MRG' si ile daha kolay olmaktadır. Ayrıca meme MRG, tedavi sonrası fibrozis veya nüksün ayırt edilmesi amacıyla da kullanılır. Nüks veya fibrozisi mamografi ve ultrasondan daha iyi ayırt edebilmektedir²⁸.

BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu olan kadınlarda, birinci derece yakınlarında BRCA gen mutasyonu saptanmış fakat kendisinde genetik mutasyon tetkiki yapılmamış ve meme kanseri riski diğer hastalardan daha yüksek olan hasta gruplarında kanıta dayalı olarak yıllık MRG ile tarama tavsiyesinde bulunmaktadır³¹.

Şüpheli lezyon radyolojik yöntemleriyle belirlendikten sonra Breast Imaging Reporting and Data Systems (BI- RADS)' e göre raporlanır.

Tablo 2: BI-RADS Değerlendirme Sistemi

BI-RADS KATEGORİ	DEĞERLENDİRME	YÖNETİM	KANSER OLASILIĞI
0	Tam olmayan değerlendirme, ek yonteme ihtiyaç var	Ek görüntüleme ve önceki muayeneler ile karşılaştırma için geri çağırın	Yok
1	Negatif	Rutin mamografik tarama	Malignite olasılığı %0
2	Benign bulgular	Rutin mamografik tarama	Malignite olasılığı %0
3	Olası benign bulgular	Kısa süreli takip (6 ay)	>%0 , ≤%2
4	Şüpheli bulgular	Doku tanısı-biyopsi önerilir	>%2 , <%95
5	Büyük olasılıkla malign bulgular	Doku tanısı-biyopsi önerilir	≥%95
6	Biyopsi ile kanıtlanmış malign bulgular	Klinik olarak uygun olduğunda cerrahi eksizyon	Yok

2.1.5. Histopatolojik sınıflama

Meme kanseri, epitel hücrelerinde meydana gelen bir dizi moleküler değişiklik sonucu meydana gelir. Bu değişiklikler, noninvaziv veya in situ karsinom olarak adlandırılan; lobül veya kanalın bazal membranı içinde sınırlı malign hücrelerden kaynaklandığı gibi bazal membranı çevreleyen normal dokuyu aşan kanser hücrelerinden de (invaziv veya infiltratif) kaynaklanabilmektedir. Mamografi kullanımının artması, noninvaziv meme neoplazmalarının daha sık ve erken teşhis edilmesine yol açmıştır. Bu lezyonlar iki gruba ayrılır: duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS).

2.1.5.1. Non invaziv meme kanseri

Non invaziv meme kanserleri duktal karsinoma insitu (DCIS) ve lobüler karsinoma in situ(LCIS) olarak ikiye ayrılır.

DCIS: Memenin duktusları boyunca yer alan ve bazal membran sınırlarını henüz aşmayan ancak invaziv duktal karsinoma dönüşme ihtimali bulunan memenin non invaziv tümörüdür. Atipik hiperplazi gelişen hastalarda lezyonu DCIS' ten ayırt etmek zor olabilir. Birçok açıdan DCIS premalign bir durumdur ve tedavi edilmemiş DCIS hastalarının üçte birinde 5 yılda invaziv kanser gelişeceği belirtilmiştir. Birçok düşük dereceli DCIS' in uzun yıllar boyunca daha ileri bir lezyona dönüşmediği ve tanı almadığı için de tedaviden yoksun kaldığı

belirtilmiştir. Ne yazık ki, tedavi gerektiren hastaları güvenli bir şekilde gözlemlenebilecek hastalardan ayıran güvenilir bir yöntem bulunmamaktadır³².

LCIS: Lobüller içinde malign hücrelerin varlığı lobuler karsinom veya in situ neoplazi (LCIS) olarak adlandırılır. LCIS genellikle ele gelen meme kitlelerine neden olmaz ve mamografide şüpheli bulgulara yol açmaz. Bu nedenle, genellikle başka bir nedenle yapılan meme biyopsisinin patolojik incelemesi sırasında tesadüfi bir bulgu olarak saptanır. Genellikle bir memede tek bir alanla sınırlı olan DCIS' in aksine, LCIS genellikle meme boyunca yayılır ve sıklıkla kontralateral memede de bulunur³². LCIS tanısının kendisi meme kanserine bağlı ölüm riskini artırmaz ancak ilerleyen dönemlerde meme kanseri riskini artırır. Bilateral profilaktik mastektomi yapılmayan LCIS' li kadınlar, en azından önümüzdeki 15-20 yıl boyunca yılda yaklaşık %1 oranında ve muhtemelen ömür boyu her iki memede yeni gelişen invaziv bir kanserle karşılaşır. Bu nedenle, LCIS DCIS' ten daha yaygın olarak premalign bir durum olarak kabul edilir ve agresif lokal yönetim mantıksız görünmektedir. Bu hastalar 5 yılın ötesinde yıllık mamografi ve altı aylık fizik muayeneler ile takip edilmelidir. Bilateral profilaktik mastektomi alternatif bir seçenektir ancak sağkalımı uzatmada diğer yöntemlere kıyasla (minimal cerrahi) daha etkili değildir ve önemli oranda kozmetik, belki de duygusal morbidite ile ilişkilidir³².

Tablo 3: Duktal ve lobuler karsinoma in-situ farkları ¹

FEATURE	LOBULAR CARCINOMA IN SITU	DUCTAL CARCINOMA IN SITU
Age	Younger	Older
Palpable mass	No	Uncommon
Mammographic appearance	Not detected on mammography	Microcalcifications, mass
Immunophenotype	E-cadherin negative	E-cadherin positive
Usual manifestation	Incidental finding on breast biopsy	Microcalcifications on mammography or breast mass
Bilateral involvement	Common	Uncertain
Risk and site of subsequent breast cancer	25% risk for invasive breast cancer in either breast over remaining lifespan	At site of initial lesion; 0.5% risk/yr of invasive breast cancer in opposite breast
Prevention	Consider tamoxifen or raloxifene or aromatase inhibitor	Consider tamoxifen or aromatase inhibitor if estrogen receptor positive
Treatment	Yearly mammography and breast examination	Lumpectomy ± radiation; mastectomy for large or multifocal lesions

2.1.5.2. İnvaziv meme kanseri

İnvaziv meme kanserleri, metastaz yapma kapasitesine sahip olmaları ve önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olmaları nedeniyle in situ lezyonlardan daha dikkatli takip edilmesi gereken lezyonlardır. İnvaziv meme kanserlerinin %85' i duktal kökenlidir, %10' u lobüler veya mikst (duktal/lobülerdir) ve diğer %5' i: müsinöz veya kolloid (%2,4), tübüler (%1,5), medüller (%1,2) ve papiller (%1) gibi özel tiplerden oluşur. Her ne kadar evrensel olarak doğru olmasada, özel tipler için prognoz standart duktal veya lobuler kanserlerden daha iyi olma eğilimindedir³².

İnvaziv Duktal Karsinom: İnvaziv meme kanserleri arasında %70-80 oranında ve en fazla görülen alt tipidir. Özel bir tipi içermeyen infiltratif karsinom veya başka şekilde tanımlanmayan infiltratif karsinom (NOS) olarak da isimlendirilir. Kötü diferansiye duktal kanserler, büyük pleomorfik hücrelerden oluşan irili ufaklı yapılardan meydana gelir. İyi diferansiye duktal kanserler; tübüllerde minimal hücresel atipi, ER ve PR pozitifliği yanında HER2 negatifliği ile karakterizedir. Ayrıca hormon reseptörü (HR) ekspresyonu daha düşük oranda ve HER2 ekspresyonu daha yüksek oranda görülmektedir. Memenin invaziv duktal kanserlerinde ER %70-80, PR %60-70, HER2 %15-30 civarında pozitif bulunmuştur.

İnvaziv Lobuler Karsinom: İnvaziv meme kanserlerinin %5-10' unu oluşturan ikinci en sık görülen alt tipidir. İnvaziv kanserler arasında multifokalite ve bilateral özelliği en fazla olan türdür. Metastaz yapma şekli diğerlerinden farklıdır. Kemik, periton, retroperiton, uterus, gastrointestinal sistem ve over metastazları sık görülürken, akciğer ve plevra metastazı daha az görülür. ER %70-95 pozitif ve PR %60-70 pozitif olarak saptanır. Pleomorfik tip dışındakilerde genellikle HER2 negatiftir.

Müsinöz (Kolloidal) Karsinom: Meme kanserleri arasında görece daha az görülen ve meme kanseri vakalarının %1-6' sını kapsayan alt tipidir. Prognozu daha iyi olmakla beraber ileri yaştaki kadınlarda görülmektedir. Genellikle HR pozitifdir ve HER2 negatiftir.

Tübüler Karsinom: Meme kanserinin yaklaşık %2' lik kısmını oluşturur. %9-38 bilateral, %10-56 multifokal özelliktedir. Bu kanserlerin yaklaşık %75' inde PR pozitif, >%95' inde HER2 negatif, %90' ında ER pozitif saptanır. Aksiller metastaz oranı düşük olup multifokal vakalar haricinde <%10' dur. Prognozu çok iyidir.

Medüller Karsinom: Meme kanserlerinin %1-5' lik kısmını oluşturur. Genellikle BRCA1 pozitif olanlarda ve diğer histolojik tiplere göre daha genç yaşta kadınlar (<50 yaş) görülmektedir. Genellikle HER2 negatiftir. İnvaziv duktal karsinoma kıyasla prognozu daha iyidir.

İnvaziv Papiller Karsinom: Prognozu genellikle iyi olup seyrek görülen bir tiptir.

İnvaziv Mikropapiller Karsinom: Meme kanserlerinin %1-2' si invaziv mikropapiller karsinomdur. Bu türde prognoz diğerlerine göre kötü olup; lenfatik invazyon, lenf noduna metastaz ve multifokal yerleşim sık görülmektedir.

Nöroendokrin Karsinom: Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %2-5' ini oluşturur. İleri yaş hastalarda daha sık görülmektedir. Bu alt tip akciğer ve gastrointestinal sistemin nöroendokrin tümörlerine yakın morfolojik yapı gösterirler.

İnflamatuvar Karsinom: İnflamatuvar meme kanserinin en önemli klinikopatolojik bulgusu inflamasyon olmamasına karşın inflamasyon varmış gibi klinik oluşturmasıdır. İnvaziv meme kanserlerinin spesifik bir versiyonudur. Hastalarda yaygın olarak lenfatik invazyonun eşlik etmesi ile beraber lenfatik drenajda bozulmalar görülmektedir. Bunun sonucunda ciltte hassasiyet, indurasyon, eritem, ödem ve portakal kabuğu görünümü oluşur. Yüksek gradeli invaziv duktal karsinom bu hastalarda en sık rastlanılan alt kanser alt tipidir³³.

Tablo 4: İnvaziv Meme Kanseri Alt Tipleri

İNVAZİV MEME KANSERİ TİPİ	GÖRÜLME SIKLIĞI
İnvaziv duktal karsinom	%76.0
İnvaziv lobüler karsinom	%8.0
Miks (duktal+lobüler) karsinom	%7.0
Müsinöz (kolloid) karsinom	%2.4
Tübüler karsinom	%1.5
Medüller karsinom	%1.2
Papiller karsinom	%1.0
Diğerleri	%2.9

2.1.6. Moleküler Sınıflama

Modern moleküler teknikler meme kanserinin moleküler sınıflandırması hakkında daha fazla bilgi sağlamıştır. Genomik DNA kopya sayısı dizileri, DNA metilasyonu, ekzon dizilimi, mesajcı RNA dizileri, mikroRNA dizilimi ve ters faz protein dizileri ile yapılan analizlerden

elde edilen verilerin entegre edilmesiyle, genetik olarak farklı çok sayıda meme kanseri türü tanımlanmıştır. Gen ekspresyon modellerini değerlendiren multigen testleri araştırılmaktadır ve klinik uygulamada birkaç multigen testi mevcuttur. Bu testlerden biri olan Oncotype Dx, tamoksifene kemoterapi eklenmesinden fayda görecektir erken evre steroid reseptörü pozitif meme kanserli kadınların belirlenmesine yardımcı olabilir. İkinci bir tahlil olan MammaPrint, kötü prognozlu meme kanserli kadınları belirlemek için yararlı olabilir. Bir dizi başka tahlil geliştirilmiştir ve bunların kullanımı incelenmektedir. Hem Oncotype Dx hem de MammaPrint testleri, optimum kullanım koşullarını iyileştirmek için büyük randomize çalışmalara konu olmaktadır. Son olarak, meme kanserlerinin tüm genom dizilimi tümör çeşitliliğinin kapsamını ortaya çıkarmaktadır. Kesin teşhis ve hedefe yönelik tedavi için yolların belirlenmesine yardımcı olabilir¹.

Moleküler alt tipin birbirinden ayrımı ve için DNA dizilim analizi yapılması gerekir. Fakat klinik pratikte DNA analizi bakılmasının zorluklarından dolayı immünohistokimya (IHC) aracılığıyla östrojen (ER), progesteron (PR), insan epidermal büyüme faktörü (HER2) ve Ki-67 ekspresyonuna göre moleküler sınıflandırma yapılır. Meme kanseri biyolojisinin anlaşılabilmesi için gen ekspresyon profillemesinin önemli bir etkisi olmuştur. Meme kanserinin 4 moleküler alt tipi tanımlanmıştır. Luminal A, Luminal B, HER2-zenginleştirilmiş, Bazal benzeri (triple negatif) olarak sınıflandırılmıştır. HER2+/Luminal A olan hastaların prognozlarının daha iyi olduğu ve endokrin tedaviye daha yüksek yanıt verdiği tespit edilmiştir³³.

Luminal A (ER+ ve/veya PR+ \geq %20, HER2- , ki67 <%20)

İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %30-40' ını oluşturur. Tüm alt tipler içinde prognozu en iyi olan tipidir.

Luminal B (ER+ ve/veya PR +, HER2+, ki67 <%20 veya ER+ ve/veya PR +, HER2- , ki67 \geq %20)

Luminal B alt tipinin; östrojen ve progesteron reseptörü genlerinin düşük ekspresyonuna, proliferasyon kümesi genlerinin (Ki-67) ve hücre döngüsü ile ilişkili genlerin (CCNB1 ve MYBL2) daha yüksek ekspresyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Luminal B tümörlerinin yaklaşık %20' si mRNA seviyeleri ve immünohistokimya (IHC) tarafından HER2 pozitif olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Luminal B, Luminal A' dan daha yüksek histolojik dereceye sahiptir. Daha kötü prognoz sergiler. Kemoterapiye ve hormon tedavisine

farklı bir yanıt profiline sahiptir. Luminal kanserler birbirlerine çoğu açıdan benzesede son yıllarda yeni nesil dizileme teknolojisi kullanılarak yapılan çalışmalar, luminal A ve B meme kanserlerinin, proliferatif luminal tümör çeşitleri yerine daha spesifik onkojenik belirteçlerle diğerlerinden farklı bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir³⁴.

HER2 Aşırı Ekspresyonu (ER-, PR-, HER2+)

HER2, 17. kromozomun uzun kolunda yerleşen, tirozin kinaz aktivitesine sahip, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) ifade eden bir protoonkogendir. HER2 ekspresyonunun belirlenmesinde floresan in situ hibridizasyon (FISH), Immunhistokimya (IHC), silver insitu hibridizasyon (SISH) ve kromojenik insitu hibridizasyon (CISH) yöntemleri standart olarak kullanılmaktadır. CISH ve SISH, FISH' e alternatif olarak kabul edilmektedir. Çünkü FISH ile >%95 uyum oranı gösterdiği tespit edilmiştir.

Hem HER2 protein ekspresyonu hem de gen amplifikasyonu için pozitif, belirsiz ve negatif değerleri tanımlayan bir algoritma mevcuttur. Bu algorithmada pozitif HER2 sonucu, 3+' ün IHC boyaması invaziv tümör hücrelerinin %30' dan fazlasının tek tip ve yoğun membran boyanması olması ve çekirdek başına 6 HER2 gen kopyasının floresan in situ hibridizasyonu (FISH) sonucu veya 2,2' den fazla bir FISH oranı olduğunu gösterirken; negatif sonuç, 0 veya 1+ IHC boyaması, çekirdek başına 4 HER2 gen kopyasından daha az bir FISH sonucu veya 1,8' den küçük bir FISH oranıdır. Belirsiz gruplar için ek tetkikler gerekmektedir. HER2 testi yapmak laboratuvarların pozitif ve negatif değerleri için başka bir valide edilmiş testle %95 uyum göstermesi önerilir³⁵.

HER2' yi hedefleyen ajanlar hem metastatik hastalarda hem de adjuvan sistemik tedaviye eklendiğinde olumlu yanıtlar elde edildiği belirlenmiştir. Bir monoklonal antikor olan Trastuzumab, tek başına veya metastatik meme kanserinde kemoterapiye eklendiğinde progresyon süresini azalttığı, yanıt oranlarını artırdığı ve ortalama sağ kalımı iyileştirdiği ortaya çıkmıştır. Beş uluslararası, prospektif randomize klinik çalışma, adjuvan Trastuzumab' ın erken evre meme kanseri olan hastalarda nüks ve mortalite riskini azalttığını göstermiştir. HER2 tirozinaz aktivitesinin küçük bir molekülü HER1/HER2 tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinibin kapesitabine eklendiğinde ileri hastalığı olan hastalarda klinik sonucu iyileştirdiği yapılan son çalışmalarda gösterilmiştir. Sonuç olarak yapılan çalışmaların çoğu HER2' nin meme kanseri olan hastalar için terapötik karar vermede yararlı bir belirteç olduğunu ve testi

doğru bir şekilde değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır. Aynı zamanda HER2 pozitifliğinin daha kötü prognoz, kötü diferansiasyon, tümör gradesinde yükselme, yüksek lenf nodu tutulumu ve rölatif olarak yüksek KT direnci ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir³⁵.

Bazal Benzeri (TNBC)(Üçlü negatif/ Triple negatif: ER–, PR–, HER2–)

İnvaziv meme kanserlerinin neredeyse %15-20' sini kapsar. IHC ile bakıldığında ER, PR ve HER2 negatiftir. Diğer alt tiplere kıyasla prognozu daha kötüdür. Genellikle tanı anında tümör boyutları diğer alt tiplere göre daha büyüktür. Bununla birlikte nüks oranı yüksek ve ileri gradelerde tanı alırlar. Nükslerin genelde ilk 1-3 yılda daha sık olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çoğu sporadik görülmekle birlikte BRCA1 gen mutasyonu görülen kanserli hastaların %80' inde triple negatif meme kanseri görülmektedir³⁶.

Çeşitli çalışmalar bu tümörlerin büyük çoğunluğunun özel bir tipi olmayan yüksek dereceli invaziv duktal karsinomlar olduğunu göstermiştir. Toplu olarak, bu yüksek dereceli özel bir tipi olmayan invaziv duktal karsinomların, daha sık olarak lenfositik infiltratlar, nadiren coğrafi ve merkezi bir paternde nekroz barındırdığı göz önüne alındığında, onları oldukça ayırt edici bir model haline getiren bir dizi histolojik özellikler barındırdığı tespit edilmiştir. Buna ek olarak, sinsityal büyüme gibi medüller özellikler ve özellikle skuamöz ve iğsi hücreler şeklinde metaplastik unsurlar TNBC' lerinde hormon reseptörleri ve/veya HER2 eksprese eden meme kanserlerine kıyasla daha sık bulunur. Bununla birlikte, TNBC' lerin kapsamlı analizleri, metaplastik meme kanserleri, medüller özellikli karsinomlar ve apokrin özellikli karsinomlar dahil olmak üzere tercihen üçlü negatif fenotipte olan bazı özel histolojik meme kanseri türleri olduğunu ortaya koymuştur³⁷.

Tablo 5: Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri

Moleküler Alt Tip	ER	PR	HER2
Luminal A	Positive and/or	Positive	Negative
Luminal B	Positive and/or	Positive or Negative	Negative
Luminal B	Positive and/or	Positive or Negative	Positive
HER2	Negative	Negative	Positive
Tripple negative or basal-like	Negative	Negative	Negative

2.1.7. Evreleme

Evreleme başlangıçta tümör boyutu, nodal durum ve metastatik hastalık kanıtının klinik değerlendirmesini yansıtmaya rağmen, patolojik evreleme tümör tutulumu ve prognozun en doğru tahminidir. Meme kanseri için evreleme sistemi 2018 yılında revize edilmiştir. Üç Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) Anatomik ve Prognostik Evre Grubu tanımlamıştır. Bunlar, invaziv tümörlerin I' den IV' e kadar evrelendirildiği, evre I ve II' nin erken evre hastalığı, evre III' ün daha lokal olarak ilerlemiş hastalığı ve evre IV' ün metastatik hastalığı temsil ettiği önceki evreleme sistemlerinin temel unsurlarını korumaktadır.

Anatomik Evre Grubu tümör boyutu (T), nodal tutulum (N) ve metastazları (M) kullanır ve yalnızca biyobelirteç testlerinin rutin olarak mevcut olmadığı küresel bölgelerde kullanılmalıdır. Klinik Prognostik Evreleme genellikle herhangi bir tedaviden önce gerçekleştirilir ve öykü, fizik muayene, herhangi bir meme görüntülemesi, meme ve lenf nodu biyopsilerinin sonuçları ve histolojik derece ve östrojen ve progesteron reseptörü ve HER2 proteinlerinin ekspresyonu dahil olmak üzere standart biyobelirteçlerin ölçümünden yararlanır. Patolojik Prognostik Evreleme, kesin tedavi tamamlandıktan sonra gerçekleştirilir ve patolojik tarafından tanımlanan T, N ve M durumunun yanı sıra östrojen, progesteron reseptörü ve HER2 ekspresyonu gibi biyobelirteçleri ve daha sonra açıklandığı gibi herhangi bir multigen panelinin çalışılması ile değerlendirilir. Patolojik Prognostik Evreleme, Amerika Birleşik Devletleri' nde tedavi gören hastalar için tercih edilen evrelemedir¹.

Tablo 6: Meme Kanseri TNM Evrelemesi (AJCC-8.Baskı (2018))

Tümör Evresi (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	DCIS ya da meme başının DCIS ile ilişkili Paget hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm <u>T1a</u> : Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm <u>T1b</u> : Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤ 10 mm <u>T1c</u> : Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümör çapı >20 mm, ≤ 50 mm
T3	Tümör çapı >50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu* <u>T4a</u> : Göğüs duvarı tutulumu <u>T4b</u> : Ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut ('peau d'orange' dahil) <u>T4c</u> : T4a+T4b <u>T4d</u> : İnflamatuvar meme karsinomu
Lenf Nodu Evresi (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış ya da fizik muayene bilgisi yok)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aksiller lenf nod(lar) metastazı var <u>cN1mi</u> : Mikrometastaz var (>0.2 mm <2 mm)
N2	Klinik olarak fikse veya konglomere aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak metastaz var <u>N2a</u> : Birbirlerine veya diğer yapılara fikse, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı var <u>N2b</u> : Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var
N3	İnfraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nod(lar)'da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nod(lar)'a metastaz <u>N3a</u> : İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz <u>N3b</u> : İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nod(lar)'a metastaz <u>N3c</u> : İpsilateral supraklavikular nod(lar)'a metastaz
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok
cM0 (+1)	Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var
M1	Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastazlar var

*Pektoral kas invazyonu ve tek başına dermis invazyonu T4 olarak tanımlanamaz.

Tablo 7: Klinik Anatamik Evreleme

Evre	TNM
Evre 0	Tis N0 M0
Evre 1A	T1 N0 M0
Evre 1B	T0-1 Nmic M0
Evre 2A	T0-1 N1 M0 ya da T2 N0 M0
Evre 2B	T2 N1 M0 ya da T3 N0 M0
Evre 3A	T0-2 N2 M0 ya da T3 N1-2 M0
Evre 3B	T4 N0-2 M0
Evre 3C	T1-4 N3 M0
Evre 4	T1-4 N0-3 M1

TNM evreleme sisteminde önemli bir değişiklik olarak fizik muayene, öykü, görüntülemeler anatomik bilgiler ve varsa biyopsi sonuçlarının yanına tümör derecesi (grade), HER2, ER, PR ve genomik değişiklikler eklenerek klinik prognostik evreleme tablosu güncellenmiştir. Ayrıca LCIS benign bir lezyon olarak tanımlanmış ve bu evreleme sistemine dahil edilmemiştir³⁸.

Tablo 8: Klinik Prognostik TNM Evrelemesi

		ER+/PR+ HER2+	ER+/PR+ HER2-	ER+/PR- HER2+	ER-/PR+ HER2+	ER-/PR- HER2+	ER+/PR- HER2-	ER-/PR+ HER2-	ER-/PR- HER2-
TisN0M0 G1-3		0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0M0	G1	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
T0N1mi M0	G2	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
T1N1mi M0	G3	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B	E1B
T0N1M0	G1	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A
T1N1M0	G2	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B
T2N0M0	G3	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B
T2N1M0	G1	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E2B
T3N0M0	G2	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E3B
	G3	E1B	E2B	E2B	E2B	E2B	E3A	E3A	E3B
T0N2M0	G1	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T1N2M0	G2	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T2N2M0									
T3N1M0	G3	E2B	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B	E3B	E3C
T3N2M0									
T4N0M0	G1	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N1M0	G2	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N2M0									
T1-4N3 M0	G3	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C	E3C	E3C
T1-4N1-3 M1		E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4

2.1.8. Prognoz

Erken evre meme kanseri için prognozun en önemli iki belirleyicisi patolojik lenf nodu durumu ve tümör boyutudur. Prognozda katkıda bulunan diğer faktörler östrojen reseptörü- α ,

progesteron reseptörü ve HER2 proteinlerinin ekspresyonudur. Bunlar geleneksel olarak immunhistokimya ile ölçülür ancak HER2 gen amplifikasyonu için in situ hibridizasyon (ISH) da kullanılır. Kötü prognoz, yüksek lenf nodu yükü, kötü histolojik derece, büyük tümör boyutu, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü ekspresyonunun olmaması ve HER2' nin aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir. Son zamanlarda, tedavi seçimini yönetmek için belirleyici belirteçlerin geliştirilmesine odaklanılmıştır. Meme kanseri için belirlenmiş üç prediktif belirteç östrojen reseptörü- α , progesteron reseptörü ve HER2' dir ve bunlar her invazif kanserde rutin olarak değerlendirilmelidir. Östrojen reseptörü- α veya progesteron reseptörünü ya da her ikisini birden eksprese eden birçok tümör endokrin tedavisine yanıt verirken, her ikisinden de yoksun olanlar bu tedaviye nadiren yanıt verir. Immunhistokimya ile HER2 proteininin aşırı ekspresyonu veya ISH ile HER2 gen amplifikasyonu, HER2 hedefli tedavilere yanıtla ilişkilidir. Östrojen reseptörü, progesteron reseptörü veya HER2 ekspresyonunu kemoterapi etkinliğine bağlayan kanıtlar belirsizdir¹.

En önemli prognostik faktörlerden biri lenf nodu tutulumudur. Prognoz tutulan lenf nodu sayısı arttıkça kötüleşir. Patolojik lenf nodu tutulumu varlığında daha kötü bir prognoz söz konusudur. Bu durum tümör boyutu <2 cm olsa bile geçerlidir. Pan ve ark. yaptığı > 62.000 hastayı içeren meta-analize bakıldığında, T1 tümörlerde 5-20 yıl içinde uzak nüks riski lenf nodu tutulumu yoksa %13 , 1-3 adet lenf nodu tutulumu varlığında %20 ve 4-9 adet lenf nodu tutulumu olanlarda ise %34'tür. Tümör boyutundan bağımsız olarak tutulan lenf nodu sayısı arttıkça uzak nüks riski artmaktadır³⁹.

Prognoza etkili diğer faktörler arasında histolojik tiplere bakıldığında lobüler karsinom, invaziv duktal karsinoma göre daha kötü prognositik özelliğe sahip olup; nüks oranları daha fazladır. Prognozu iyi grupta yer alanlar müsinöz, tübüler, medüller, papiller ve adenoid kistik karsinom olarak sıralanırken; metaplastik ve mikropapiller karsinom prognozu kötü grupta yer almaktadır. Ayrıca prognozu kötüleştiren bir faktör tümörün gradesinin yüksek olmasıdır⁴⁰.

İnvaziv meme kanserinde ER ve PR pozitifliği prognostik ve prediktif özellik taşır. Prognostik bir belirteç olarak PR, ER' den bağımsızdır. ER pozitif, PR negatif olan hasta grubunda hastalığın HR pozitif meme kanseri alt tipleri arasında daha kötü prognozla seyrettiği ve çoğunlukla bu kanserlerin Luminal B alt tipine dahil olduğu görülmüştür. Genellikle, HR tek

başına pozitif saptanan tümörlerin (ER+/PR- veya ER-/PR+), her ikisi birden pozitif (ER+ ve PR+) olanlara kıyasla daha kötü prognoza sahip oldukları gözlemlenmektedir⁴⁰.

HER2 ekspresyonunun analizi, meme kanserlerinde tanısal incelemenin standart bir parçasıdır. HER2 aşırı ekspresyonu, özellikle hastalar HER2 hedefli ajanlarla ve uygun KT tedavi edilmediği takdirde kötü prognozun bir göstergesidir. Ayrıca çalışmalara bakıldığında HER2 ekspresyonunun ≤ 1 cm'lik lezyonun varlığında bile prognostik olarak değerli olduğu görülmüştür⁴¹.

HER2, ER ve PR ekspresyonu olmayan tümörler (triple negatif) genellikle erken rekürrens ve sık metastaz gelişme riskiyle beraber daha kötü sağkalıma sahiptir. HER2 üzerine etkili tedavi ve hormonal tedavi rejimlerinin faydasının olmadığı bu tümörlerde KT tek seçenektir.

2.1.9. Tedavi

Meme kanserinde iki temel tedavi yönteminden bahsedilir: lokal ve sistemik tedavi. Lokal tedavi, aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) veya örnekleme, kitlenin cerrahi rezeksiyonu ve postoperatif RT rejimini içermektedir. Sistemik tedavi ise hedefe yönelik tedavi, KT ve hormonal tedaviden oluşur. Sistemik tedavinin ana amacı lokal tedavi sonrası uzak metastazların ve lokal-bölgesel nüksün gelişmesini engellemektir. Sistemik tedavi yöntemi planlanırken çok yönlü olarak değerlendirilmeli ve hasta bazında karar verilmelidir. Hastaya ait özelliklerden menopoz durumu, cinsiyet, yaş ve tümörün sahip olduğu patolojik ve moleküler özellikler dikkate alınmalıdır.

2.1.9.1. Cerrahi tedavi

Radikal mastektomi (memenin, aksiller içeriğin ve altta yatan göğüs kaslarının çıkarılması) uzun yıllar boyunca meme kanseri tedavisinin temel dayanağı olmasına rağmen, günümüzde nadiren uygulanmaktadır. Çok sayıda randomize çalışma, lumpektomi ve radyoterapi ile meme koruyucu cerrahinin, evre I ve II meme kanseri olan kadınlar için modifiye radikal mastektomi ile aynı sağkalım oranlarını sağladığını tutarlı bir şekilde göstermiştir. Meme koruyucu cerrahinin tıbbi kontrendikasyonları arasında çok merkezli lezyon olması, önceki radyoterapi, radyoterapinin zamanında kullanılmasını engelleyen devam eden gebelik, kötü kozmetik görünüm ve hasta tercihi yer almaktadır. Meme koruyucu cerrahi

alan hastaların sayısı önemli ölçüde artmış olsa da Amerika Birleşik Devletleri içinde bile uygulamada geniş coğrafi farklılıklar vardır. Parsiyel mastektominin bıraktığı boşluğun etrafındaki kenarlarının rutin olarak rezeksiyonu, parsiyel mastektomili hastalar arasında pozitif cerrahi sınır ve yeniden eksizyon oranlarını %50 oranında azaltabilir¹.

Uzak mikrometastatik yayılım olasılığı patolojik olarak tutulan aksiller lenf nodlarının sayısı ile yüksek oranda ilişkili olduğundan, aksiller diseksiyon geleneksel olarak prognostik bilgi sağlamak için kullanılmıştır. Post operatif lenfödem insidansını en aza indirmek için aksiller cerrahiyi sınırlandırmaya yönelik çalışmalar sentinel lenf nodu tekniklerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Primer meme tümörünün etrafındaki alana radyoaktif bir izleyici, mavi boya veya her ikisi birden enjekte edilir. Enjekte edilen madde hızla baskın aksiller lenf noduna (sentinel nod) ulaşır ve bu nod cerrah tarafından bulunup çıkarılabilir. Sentinel düğümde karsinom infiltrasyonu yok ise kalan düğümlerin de infiltre olmaması muhtemeldir ve başka bir aksiller cerrahiye gerek yoktur. Günümüzde, palpe edilebilen aksiller lenf nodu olan ve daha yaygın olarak tutulmuş sentinel düğümleri olan kadınlara aksiller diseksiyon yapılması önerilmektedir. Küçük tümörleri ve klinik olarak negatif aksillası olan kadınlar için, sentinel düğüm yönetimi ve geleneksel aksiller diseksiyonun geniş çaplı çalışmaları benzer sonuçlar ortaya koymaktadır. Veriler ayrıca, sentinel düğümlerde düşük hastalık yükü olan hastalar için daha fazla aksiller cerrahinin atlanmasının uygun olduğunu göstermektedir¹.

American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 randomize prospektif çalışmasına bakıldığında T1-T2 invaziv meme kanserli, sentinel lenf nodu metastazı sayısı ≤ 2 bulunan ve ele gelen aksiller lenf nodu olmayan hastalarda 10 yıllık DFS' yi değiştirmede için ALND yapılması önerilmemektedir⁴².

a)MKC ve Onkoplastik Cerrahi

Meme koruyucu cerrahi (MKC), kozmetik olarak kabul edilen ve çevredeki sağlıklı dokunun uygun kenar boşlukları sağlanarak (en az 1 cm) meme tümörünün tamamen çıkarılması işlemine verilen cerrahi yöntemdir. Seçilen vakalarda erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahi ve adjuvan sistemik tedavi altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Altı prospektif çalışma, erken evre meme kanserleri için MKC ve radyoterapinin mastektomi ile karşılaştırıldığında genel sağ kalım oranlarında anlamlı fark olmadığını raporlamıştır. Hastalarda tümör boyutu/meme boyutu oranı yüksek ise neoadjuvan kemoterapi

yöntemi kullanılarak tümör boyutu küçültüldükten sonra meme koruyucu cerrahi prosedürü uygulanabilir. MKC' nin en önemli iki avantajı: lokal kontrol oranı ve memedeki kozmetik kaygının azalmasıdır. Lokal kontrolü optimize etmek için negatif cerrahi sınırın sağlanması zorunludur. Çıkarılan cerrahi materyalde pozitif cerrahi sınır tespit edilmesi lokal nüksün en önemli sebeplerindedir. Pozitif cerrahi sınır genellikle yeniden eksizyon için bir endikasyon olarak kabul edilirken, yakın cerrahi sınırların etkisi (cerrahi marjdan 2 mm'den daha az tümör) tartışmalıdır. Cerrahi Onkoloji Derneği (SSO) ve Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği (ASTRO), 2014 yılında evre I ve II invaziv meme kanserinde tam meme ışınlanması ile meme koruyucu cerrahi için cerrahi marjlar hakkında kanıta dayalı klinik uygulama kılavuzları yayınladı. Bu kılavuza göre, multidisipliner tedavi çağında invaziv kanserde negatif cerrahi sınırın sağlanması, düşük ipsilateral meme tümörü nüks oranları ile ilişkilidir ve yeniden eksizyon oranlarını azaltma, kozmetik sonuçları iyileştirme ve sağlık bakım maliyetlerini düşürme potansiyeline sahiptir. Kozmetik sonuç da parankimal eksizyonun büyüklüğü ile doğrudan ilişkilidir. Onkoplastik teknikler olarak adlandırılan yeni teknikler, kötü bir kozmetik sonuç riskini sınırlarken daha güvenli temiz cerrahi sınır daha büyük miktarlarda meme dokusunun çıkarılmasına izin verebilir⁴³.

MKC' nin mutlak kontrendikasyonları arasında 1. ve 2.trimester gebelik, multisentrik lezyon, göğüs duvarına daha önce RT öyküsü, inflamatuvar meme kanseri, yaygın malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar yer almaktadır. Multifokalite, pozitif aile öyküsü, tümörün boyutunun >5 cm olması ve eşlik eden skleroderma veya lupus eritematozus ise rölatif kontrendikasyonlar arasında yer alır⁴³.

b) Mastektomi (MRM)

MKC'nin yapılamadığı ya da kontrendike olduğu olgularda tercih edilen cerrahi tedavi seçeneğidir. Geçmişte standart bir tedavi olan MRM, basit mastektomiye klinik ve patolojik olarak aksillaya metastaz saptanmış veya aksilla negatiflerde yapılmakta olan SLNB sonucu metastaz olarak gelen hastalarda aksiller lenf nodlarının da çıkarılması işlemin eklenmesi olarak tanımlanmaktadır. Basit mastektomi ise; areola, meme başı, deri ve pektoral fasyayla birlikte meme dokusunun çıkarılmasına verilen isimdir⁴³.

2.1.9.2. Radyoterapi

RT, primer hastalığın lokal tedavisinde küratif olarak kullanılırken, metastatik veya cerrahiye uygun olmayan hastalarda palyatif olarak kullanılmaktadır. RT' nin hedefleri arasında sağkalımı artırmak ve lokal/bölgesel nüksü engellemek yer alır. Tedavinin şekli; hastalığın evresine, cerrahinin tipine bakılarak hastaya göre seçilmelidir. Stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) özellikle beyin ve kemik olmak üzere metastatik meme kanseri hastalarında hastalığın lokal kontrolünde yararlıdır⁴⁴.

Radyoterapi meme koruyucu cerrahide bir köşe taşı olmuştur çünkü tek başına lumpektomi yapılan kadınlarda meme kanseri nüks oranı %40' a kadar çıkarken, tüm meme radyoterapisi ile nüks oranı %10' dan azdır. Sonuç olarak, korunan memeye uygulanan radyoterapi meme kanserinden ölüm oranını yaklaşık %15 azaltmaktadır. Büyük bir çalışma, tamoksifen alan küçük, östrojen reseptörü pozitif tümörlü 70 yaş üstü kadınlarda radyoterapinin çok az yararı olduğunu öne sürmüştür. Ne yazık ki, daha küçük bir alana uygulanan radyoterapi (kısmi meme radyoterapisi) tüm meme ışınlaması kadar iyi değildir. Lenf nodlarına radyoterapinin uygulanması, pozitif aksiller lenf nodu olanlarda veya yüksek riskli özelliklere sahip kadınlarda nüks oranlarını azaltıyor gibi görünmektedir. Fakat genel sağkalım açısından çok az fayda sağlamaktadır. Mastektomi sonrası radyoterapinin rolü tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bireysel randomize çalışmaların sonuçlarına ve sağkalım avantajı olduğunu gösteren bir meta-analize dayanarak, birçok radyasyon onkoloğu üçten fazla tutulmuş lenf nodu olan kadınlara mastektomi sonrası radyoterapiyi önermekte ve daha az fayda görülen bir ile üç nodül tutulumu olanlarda kullanımını tartışmaktadır¹.

2.1.9.3. Hormonal tedavi

Meme kanserinin %70' inde ER pozitif görülmektedir. Verilecek hormonal tedaviye cevabın en önemli göstergesi ER ekspresyonudur. Hormonal tedavi HR pozitif olan meme kanseri olgularında sistemik tedavinin bir parçasıdır. Hastalarda hormonal tedavinin, lenf nodu tutulumu, menopozal durum, tümör boyutu ve HER2 ekspresyonundan bağımsız olarak tek başına nüksü ve metastazı azalttığı belirlenmiştir. HR pozitif vakalarda hormonal tedavi önerilir. Hormonal tedaviler; selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) (tamoksifen, raloksifen, toremifen ve fulvestran), aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan) ve

luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistlerinden (goserelin, leuprolid) oluşmaktadır. Tedavi seçilirken en önemli kriterlerden biri kadının menopoz durumudur.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarafından belirlenen menopoz kriterleri; 60 yaş ve üstü kadınlar, 60 yaşından küçük kadınlar için: daha önce bilateral ooforektomi geçirenler, Tamoksifen alanlarda, KT alanlarda veya over fonksiyonları baskılı hastalarda, 12 ay veya daha uzun süredir mens görmeyenler ve serum estradiol düzeyi postmenopozal aralıkta bulunanlar, Tamoksifen alırken amenoreik olanlar ve FSH, serum estradiol düzeyi postmenopozal aralıkta bulunanlar postmenopozaldır⁴⁵.

Tamoksifen (5-10 yıl boyunca 20 mg/gün) tarihsel olarak en yaygın kullanılan endokrin tedavi olmuştur. Östrojen reseptörü veya progesteron reseptörü pozitif meme kanseri olan her yaşta kadında sonuçları iyileştirir. Yan etki profili, östrojen agonisti özellikleri nedeniyle özellikle postmenopozal kadınlarda tromboembolik olaylar ve uterus kanseri için artmış riski içerir. Potansiyel faydaları arasında kemik yoğunluğunun artırılması ve kolesterolün düşürülmesi yer almaktadır. Son yıllarda, östrojen yoksunluğunun rolü yoğun bir inceleme konusu olmuştur. Cerrahi veya radyoterapi yoluyla yumurtalık ablasyonu, meme kanseri için en eski sistemik tedavi şeklidir. Daha yeni çalışmalar tamoksifen veya aromataz inhibitörü ile kombinasyon halinde geçici ve geri dönüşümlü bir yumurtalık baskılamasını etkilemenin bir yolu olarak lüteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistlerinin kullanımına odaklanmıştır. Hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan premenopozal kadınlarda optimal endokrin tedaviyi ele alan iki büyük çalışmanın son güncellemeleri, adjuvan kemoterapiyi gerektirecek kadar nüks riski olan ve premenopozal kalan kadınlarda 5 yıllık LHRH agonisti ve tamoksifen veya LHRH agonisti ve eksemestanın hastalısız sağkalımı tamoksifene göre daha fazla iyileştirdiğini göstermektedir. Eksemestan içeren rejim, tamoksifen içeren kombinasyondan daha iyi sonuçlar vermektedir¹.

Kemoterapi ile birlikte goserelin(yumurtalık fonksiyonunu korumak için bir gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti) uygulanması, kalıcı yumurtalık yetmezliğine karşı koruma sağlayarak erken menopoz riskini azaltabilir ve doğurganlık beklentilerini iyileştirebilir. Menopoz sonrası kadınlarda birincil östrojen kaynağı, böbreküstü bezleri tarafından sentezlenen androjenlerin meme ve yağ dokuları gibi periferik dokularda CYP19 veya aromataz aktivitesi yoluyla östrojene dönüştürülmesidir. Aromataz inhibitörleri

(anastrozol, letrozol ve eksemestan) bu dönüşümü spesifik olarak inhibe ederek yaşlı kadınlarda daha fazla östrojen yoksunluğuna yol açar. Randomize çalışmalar aromataz inhibitörlerinin etkinliğinin tamoksifen ile benzer veya daha üstün olduğunu ve bu ilaçların kabul edilebilir bir yan etki profiline sahip olduğunu göstermiştir. Çok sayıda çalışma tamoksifen, bir aromataz inhibitörü veya ardışık tedavi ile monoterapiyi karşılaştırmıştır; toplamda, steroid reseptörü pozitif invaziv meme kanseri olan çoğu postmenopozal kadın için bir noktada bir aromataz inhibitörünün kullanılmasının düşünülmesi gerektiğini öne sürmektedirler. Östrojen reseptörü pozitif erken meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda yapılan randomize çalışmaların hasta düzeyinde bir meta-analizi, aromataz inhibitörlerinin tedaviler farklıken tamoksifen ile karşılaştırıldığında nüks oranlarını yaklaşık %30 oranında (oransal olarak) azalttığını, ancak sonrasında azaltmadığını göstermiştir¹.

Hormonal tedavilerin yan etkileri arasında postmenopozal semptomlar, osteoporoz ve kırıklar, artraljiler yer alır. Aromataz inhibitörleri reseptör negatif meme kanseri için yararlı değildir ve premenopozal kadınlarda veya meme kanserli erkeklerde monoterapi olarak kullanılmamalıdır. Tamoksifen ile beraber aromataz inhibitörünün eşzamanlı uygulanması, tek başına aromataz inhibitörüne göre sonucu iyileştirmez. Endokrin tedavinin süresi oldukça önemli görünmektedir. Doğrudan kanıtlar, en az 5 yıllık adjuvan endokrin tedavisinin daha kısa sürelerle kıyasla daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bildirilen büyük çalışmalar 10 yıllık tamoksifenin 5 yıldan daha iyi olduğunu göstermektedir. Aromataz inhibitörlerinin daha uzun süreli kullanımına ilişkin randomize çalışmalardan elde edilen bilgiler ortaya çıkmaya başlamıştır ve uzun süreli tedavinin en büyük faydasının kontralateral meme kanserinin önlenmesi olduğunu düşündürmektedir¹.

Tablo 9: Erken Evre İnvaziv Hastalığı Olan Hastalar İçin Adjuvan Tedavi Kılavuzları¹

PATIENT GROUP	TREATMENT
HORMONE RECEPTOR–POSITIVE (ER- AND/OR PR-POSITIVE) BREAST CANCER	
Low tumor burden	
≤0.5 cm pN0	Consider adjuvant hormonal therapy
0.6-1.0 cm well differentiated and no unfavorable features pN0	Consider adjuvant hormonal therapy
>1 cm	Adjuvant hormonal therapy ± adjuvant chemotherapy
Intermediate or high tumor burden	
	Adjuvant hormonal therapy + adjuvant chemotherapy
HORMONE RECEPTOR–NEGATIVE (ER- AND PR-NEGATIVE) BREAST CANCER	
≤0.5 cm and pN0	No adjuvant therapy
All other tumors	Adjuvant chemotherapy
HER2 POSITIVE	Trastuzumab should be added to the suggested treatment above for all node-positive patients and considered for pN0 tumors that are >5 mm

2.1.9.4. Kemoterapi

Sistemik tedavi olarak uygulanan KT rejimleri preoperatif (neoadjuvan) ve postoperatif (adjuvan) tedavi olmak üzere iki grupta incelenir.

a) Adjuvan Kemoterapi:

Adjuvan KT verilmesindeki amaç, mikrometastazları yok ederek nükslere engel olmak, bununla birlikte morbidite ile mortalite oranlarının düşmesini sağlamaktır⁴⁶. Erken evre HR pozitif yüksek riske sahip hastalarda (yüksek dereceli, patolojik lenf nodu pozitif, tümör boyutu ≥ 2 cm ve/veya yüksek 21 gen rekürrens skoru (Oncotype DX) gibi) adjuvan KT önerilir. Yüksek risk taşımayan hastalarda ise KT çok tercih edilen bir seçenek değildir⁴⁷.

Bireysel çalışmalar ve Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group meta analizi adjuvan kemoterapinin faydasını göstermiştir. Fayda yaşa ve nodal duruma göre değişmektedir. Öyle ki metaanalizde mutlak fayda 50 yaşından genç kadınlarda en yüksektir; bu kadınlarda 15

yıllık meme kanseri mortalitesi %42' den %32' ye düşerken, 50-69 yaş arası kadınlarda %50' den %47' ye düşmüştür. Bu çalışmalar kemoterapi kullanımına rehberlik eden birkaç ilke ortaya koymuştur. Kombinasyon tedavisinin tek ajanlı kemoterapiden daha etkili olduğu görülmektedir. Etkili ajanlar arasında antrasiklinler, taksanlar, antimetabolitler ve siklofosamid bulunmaktadır. Randomize çalışmalar, 3-6 aylık tedavinin daha uzun sürelere tercih edildiğini göstermiştir. Standart seviyenin altındaki doz azaltımı daha düşük sonuçla ilişkilidir, ancak koloni uyarıcı faktörlerin veya otolog kök hücre desteğinin kullanılması yoluyla doz artırımı, sonucu iyileştirmeden aşırı toksisiteye yol açar. Kemoterapi uygulama zamanlamasını hızlandırmak için koloni uyarıcı faktörlerin kullanıldığı rejimler daha başarılı olmuştur¹.

Adjuvan kemoterapinin kullanımının artması ve sağkalımın uzaması toksisite konusunda endişelere yol açmıştır. Tedavinin akut yan etkileri bulantı ve kusma, kemik iliği baskılanması ve saç dökülmesidir ki bu yan etkilerin çoğu geri dönüşümlüdür. Bulantı ve kusma antiemetiklerin kullanımıyla azaltılabilir. Koloni uyarıcı ajanların dikkatli kullanımı nötropeni komplikasyonlarını en aza indirebilir ancak mevcut kanıtlar kemoterapiye bağlı anemi için eritroid uyarıcı ajanların kullanımına karşı çıkmaktadır. Menopoz indüksiyonu premenopozal kadınlar için yaygın bir endişe kaynağıdır. Olasılığı kemoterapinin türü ve süresi ve hastanın yaşı ile ilişkilidir; 40 yaşından büyük kadınların çoğu ilaca bağlı menopoza girecektir. Doksorubisin ile ilişkili kardiyomiyopati hastaların yaklaşık %1' inde görülmektedir. Standart adjuvan kemoterapi rejimlerinin kullanımı akut lösemi insidansında çok küçük bir artışa neden olur, ancak diğer ikinci tümörlerin insidansında artış olduğuna dair bir kanıt yoktur¹.

Kadınlar sıklıkla kemoterapi, radyoterapi, endokrin tedavisi ve/veya anti-HER2 tedavisi dahil olmak üzere çeşitli adjuvan tedaviler almaktadır. Mantıklı bir soru, bu tedavilerin en iyi nasıl sıralanacağıdır. Büyük bir randomize çalışma, eş zamanlı kemoterapi ve tamoksifenin, kemoterapi ve ardından tamoksifenden daha kötü sonuçlara yol açtığını gösterdiğinden, çoğu uygulayıcı endokrin tedavinin uygulanmasını kemoterapinin tamamlanmasından sonraya ertelemektedir. Tersine, trastuzumabın faydasının taksan kemoterapisi ile birlikte uygulandığında, taksan kemoterapisinin tamamlanmasını takiben uygulanmasından daha yüksek olduğunu göstermektedir. Randomize bir çalışma, kemoterapiyi takiben radyoterapi ile radyoterapiyi takiben kemoterapi arasında belirgin bir fark olmadığını göstermiştir. Bir dizi çalışma, primer cerrahiden önce sistemik tedavi uygulanmasının, standart cerrahi ve ardından sistemik tedavi sıralamasına göre sonucu iyileştireceği kavramını test etmiştir. Bunlar birlikte,

adjuvan tedaviyle karşılaştırıldığında, preoperatif (neoadjuvan olarak da adlandırılan) sistemik tedavinin meme koruma oranını artırdığını ancak hastalısız veya genel sağkalımı artırmadığını göstermektedir. Ameliyat öncesi tedavinin tedaviye tümör yanıtının in vivo olarak değerlendirilmesini sağlayabileceği olasılığı, bazı çalışmalarda patolojik tam yanıt ile uzun süreli hastalısız sağkalım arasındaki korelasyonla öne sürülmektedir¹.

Triple negatif meme kanserinde lenf nodu metastazı olan ve tümör boyutu $\geq 0,5$ cm olan vakalarda adjuvan KT önerilmektedir. Ayrıca bu hastalarda anti-HER2 ve hormonal tedavilerin yeri yoktur. Lenf nodu metastazı olmayan ve tümör çapı $\leq 0,5$ cm düşük evre vakalarda bile St. Gallen 2019 Konsensusu' na göre adjuvan KT verilebileceği konusunda ortak karar varılmıştır⁴⁸.

İlerlemiş meme kanseri olan çoğu kadın bir noktada endokrin tedaviye yanıtızsız hastalık yaşar ve palyatif kemoterapi için aday olur. Hastalar iki ile dört kür tedavi alır ve ardından hastalığın stabilizasyonu veya iyileşmesi açısından değerlendirilir. Tedaviye yanıt verenler için tedavi süresi değişkendir. Birkaç çalışma, hastalığın ilerleme zamanına kadar tedaviye devam etme yaklaşımı ile tedavinin uygulanması, ardından bir ilaç tatili yapılması ve hastalığın ilerleme zamanında tedavinin yeniden başlatılması yaklaşımını karşılaştırmıştır. Özetle, bu çalışmalar sağkalımın bu iki yaklaşımla aynı olduğunu, ancak hastalar tarafından değerlendirildiği üzere yaşam kalitesinin tedaviye devam edildiğinde genellikle daha iyi olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, bir tedavinin devamı veya kesilmesi ile ilgili kararlar, hasta ve klinisyen tarafından yan etkilerin ve faydaların algılanması ile yönlendirilir¹.

Meme kanseri için birçok aktif ajan artık mevcuttur. Bunlar arasında siklofosfamid, doksorubisin ve metotreksat gibi iyi bilinen ilaçların yanı sıra paklitaksel, dosetaksel, vinorelbin, kapesitabin, gemesitabin, karboplatin, ixabepilone, pegile doksorubisin, eribulin ve nano-albümine bağlı paklitaksel gibi daha yeni ajanlar da bulunmaktadır. Tüm bu ajanlar tek başlarına ve kombinasyon halinde etkindir. Metastatik meme kanseri için sıralı tek ajan tedavisine kıyasla kombinasyon tedavisinin değeri hakkında önemli tartışmalar vardır.

Mevcut kılavuzlar, hastada yüksek derecede semptomatik hastalık veya yaygın viseral hastalık olmadığı sürece seri monoterapi kullanımını önermektedir. Buna ek olarak, dikkatler uygulama zamanlamasına odaklanmıştır. Örneğin, haftalık paklitaksel rejimleri birçok kadın için 3 haftada bir uygulanan rejimlerden daha etkili ve daha iyi tolere edilir görünmektedir.

Endokrin tedavisinde olduğu gibi, yanıt oranları ve süresi tedavideki her ardışık değişiklikle azalır. Erken meme kanserinde olduğu gibi, olog kök hücre veya kemik iliği desteği ile birlikte yüksek doz kemoterapi fayda göstermemiştir. Hasta ve doktor için zor bir soru kemoterapinin ne zaman kesileceğidir. Sabit bir kural yoktur, ancak birçok hasta ve doktor, birbirini izleyen iki kemoterapi rejimi bir tümör yanıtı veya hastalık stabilizasyonu sağlamazsa bir destekleyici bakım programına geçer¹.

Tablo 10: Sık Kullanılan Kemoterapi Rejimleri

AC	Dokсорubisin (Adriamisin) / Siklofosfamid
TC	Dosetaksel / Siklofosfamid
AC+T	Dokсорubisin / Siklofosfamid sonrası Dosetaksel veya Paklitaksel
CMF	Siklofosfamid / Metotreksat /5-Florourasil
AC+T+H(1 YIL)	Dokсорubisin (Adriamisin) / Siklofosfamid sonrası Dosetaksel veya Paklitaksel + 1 yıl Herceptin
TAC	Dosetaksel / Dokсорubisin (Adriamisin) / Siklofosfamid
FEC	5-Florourasil / Epirubisin / Siklofosfamid
FEC+T	5-Florourasil / Epirubisin / Siklofosfamid sonrası Dosetaksel veya Paklitaksel

b) Neoadjuvan Kemoterapi:

NAKT, erken evre bazı hastalarda, lokal ileri evre hastaların çoğunda (HER2 pozitif veya triple negatif) ve inflamatuvar meme kanseri bulunan hastalarda tercih edilir

Nonmetastatik invaziv meme kanseri iki alt gruba ayrılır:

Erken evre: Evre I, IIA veya evre IIB'nin alt sınıfı (T2N1)

Lokal ileri evre: Evre IIB'nin alt sınıfı (T3N0), evre IIIA, IIIB ve evre IIIC⁴⁹.

Neoadjuvan yaklaşım, adjuvan tedaviye benzer sağkalım sonuçları sergilemektedir. Neoadjuvan yaklaşımın faydaları, patolojik tam yanıtın ötesine geçerek meme ve aksillada konservatif cerrahi seçeneklere izin veren, meme koruyucu cerrahiye olanak sağlayan tümör boyutunda küçülme elde edilmesi ve yanıtın değerlendirilmesi, onkolojik sonuçları optimize etmek için adjuvan tedavinin eskalasyonunu ve de eskalasyonunu sağlamak için değerli prognostik bilgiler sağlamak olarak sıralanabilir. Ancak NAKT tüm vakalar için doğru yaklaşım değildir ve klinik özelliklere ve histolojik ve moleküler tümör alt tiplerine dayalı dikkatli hasta seçimi, sonuçları optimize etmek için gereklidir⁵⁰.

Spektrumun diğ er ucunda olan, NAKT' ye sınırlı yanıt veren hastaların prognozu kötüdür. KATHERINE ve CREATE-X çalışmaları da dahil olmak üzere son çalışmalar, sırasıyla HER2+ ve üçlü negatif meme kanseri (TNBC) olan tedaviye kısmi yanıtı hastalarda ek adjuvan tedavi ile sağ kalım sonuçlarının iyileştiğini göstermiştir. Bununla birlikte tedaviye yanıt seçenekleri, non-pCR, minimal rezidüel hastalık (MRD) ile neredeyse tam yanıtta, belirgin rezidüel tümör ile minimal veya yanıtı olmayan hastalığ a kadar geniş bir yanıt çeşitliliğini kapsamaktadır. Bazı seriler MRD' li hastalar için pCR geçirenlere benzer sağ kalım sonuçları göstermiştir ancak rezidüel hastalık hacminin sağ kalım sonuçları üzerindeki etkisi moleküler tümör alt tipine göre değişmektedir. NAKT sonrası tümör evrelemesi de sağ kalım sonuçları ile güçlü bir ilişki göstermektedir⁵⁰.

NAKT erken evre meme kanseri vakalarında lezyonun boyutundan bağımsız bir şekilde klinik açıdan aksiller lenf nodu pozitif olan vakalarda lenf nodu boyutunun küçülmesi amacıyla tercih edilebilir. NAKT, agresif seyreden meme kanseri alt tiplerinde klinik olarak lenf nodu pozitif vakalarda klinik lenf nodu negatif vakaya geçişi sağlayabileceğ inden, tek başına SLNB yapılmasına ve ALND komplikasyonlarının azalmasına ve hasta yönetimin kolaylaşmasına olanak sağlamaktadır. Lokal ileri evre (evre 3 veya evre 2B-T3N0) ve HER2 pozitif vakalarda neoadjuvan tedavi adjuvana göre cerrahi yanıtta daha olumlu sonuçlar sunmaktadır⁵¹.

Lokal ileri evre, HER2 negatif veya HR pozitif özellikle yüksek riskli grupta taksan ve antrasiklin içeren rejimler antrasiklin içermeyen rejimlere göre daha fazla tercih edilmektedir. Doksorubisin (adriamisin) ve siklofosamid toplam 4 kür iki haftada bir olacak şekilde verilir devamında haftada bir kez paklitaksel toplam 12 haftada veya toplam 4 kür iki haftada bir olacak şekilde düzenlenebilir. Paklitakselin verilemediğ i zaman dosetaksel toplam 4 kür üç haftada bir verilir (AC+T). AC+T rejimi verilemediğ inde; hasta tedaviyi kabul etmediğ inde, hasta hipertansif olarak seyrettiğ inde, ileri yaş, kardiyak hastalık ve diabetes mellitus gibi durumlarda, siklofosamid ve dosetaksel (T+C) rejimi hasta için tercih edilebilir⁵².

Taksan iç erikli KT' de premedikasyona rağmen hipersensivite gelişmesi veya ölümcül yan etki durumunda nab-paklitaksel tercih edilebilir. Yüksek riskli triple negatif meme kanserinde NAKT' de haftalık paklitaksel rejimine karboplatin eklenmesi pCR gelişme ihtimalini artırır (T+Cb). KEYNOTE 522' de bahsedildiğ i üzere Evre II veya III triple negatif meme kanserli hastalarda karboplatin ve pembrolizumabın birlikte kullanıldığ ı bir neoadjuvan

rejim önerilmektedir. Bazı araştırmalarda karboplatin kullanımı tavsiye edilmemektedir çünkü uzun dönemde prognoza etkisinin az olması ve hematolojik yan etkiler geliştiği belirtilmiřtir⁵³.

HER 2 pozitif meme kanserli olgularda Siklofosfamid ve Doksorubisin (adriamisin) toplam 4 kür her iki-üç haftada bir olacak şekilde uygulandıktan sonra trastuzumab, paklitaksel, pertuzumab toplam 12 hafta, haftada bir olmak üzere özellikle kardiyotoksisite takip edilerek uygulanır (AC+THP). Kardiyak açıdan riskli hastalarda antrasiklinlere bağlı toksik etkilerden kaçınmak için genellikle karboplatin, trastuzumab, dosetaksel ve pertuzumab (TCHP) tercih edilen rejimdir. Dosetaksel kullanılmadığı durumlarda haftalık paklitaksel de tercih edilebilir (wPCHP).

Antrasiklin bazlı rejimlerden AC' ye alternatif olarak epirubisin, 5-Florourasil, siklofosfamid (FEC) veya epirubisin, siklofosfamid (EC) rejimlerine trastuzumab ve/veya pertuzumab eklenerek elde edilen rejimler Avrupa'da uygulanmaktadır.

Son zamanlarda NAKT ve beraberinde trastuzumab rejimi tercih edilmektedir. Pertuzumabın yaşam süresi üzerine etkisi ispatlanamamış olmasına rağmen pCR oranlarını artırması, lokal/rejyonel olumlu anlamda yanıt sağlanma oranlarını artırdığına dair kanıtlar mevcut olduğundan (özellikle tümör boyutu >2 cm ve lenf nodu pozitif olan hastalar için) bu rejimlere pertuzumab da eklenmektedir. Düşük riskli veya pertuzumab kaynaklı toksisitelerle karşılaşma ihtimalinin fazla olduğu (örn: ileri yaş) hasta popülasyonunda ise tercih edilmemesi daha olağandır. Bu tür hastalarda daha az toksik KT ile trastuzumab kullanılmalıdır. NAKT' nin uygun olmadığı veya bu tedaviyi reddeden vakalara trastuzumab ve pertuzumabın 24 hafta süresince (HR pozitif vakalarda hormonal tedavi eklenerek) uygulanabilir.

Dozataksele/karboplatin/trastuzumab/pertuzumab (TCHP) gibi rejimler ile bölgesel veya lokal ileri lezyon ortaya çıktığında alternatif NAKT rejimi olarak ado-trastuzumab emtansine (TDM1) tek başına veya pertuzumab ile kombine kullanılabilir⁵⁴.

Tablo 11: HER2 Pozitif Meme Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapi Protokolleri

THP	Dosetaksel, trastuzumab ve pertuzumab
wPH	Pertuzumablı veya pertuzumabsız, hafalık paklitaksel ile trastuzumab
TCH(P)	Pertuzumablı veya pertuzumabsız, taksan (dosetaksel) ve karboplatin ile eşzamanlı trastuzumab
wPCH(P)	Pertuzumablı veya pertuzumabsız, haftalık paklitaksel ve karboplatin ile trastuzumab
AC-TH(P)	Pertuzumablı veya pertuzumabsız, doksorubisin, siklofosamid ile taksan ve trastuzumab
TH(P)-AC	Yukarıdaki tedavi ters sırada uygulanır (daha az kardiyotoksisite nedeniyle)
FEC/EC-TH(P) TH(P)-FEC/EC	Pertuzumablı veya pertuzumabsız, florourasil, epirubisin ve siklofosamid ile dosetaksel ve trastuzumab veya tersi

c)HER2 Hedefli Tedaviler

Meme kanserinin büyüme ve ölüm yollarının daha iyi anlaşılması, tedavi için potansiyel hedefler olan kritik non endokrin yolların tanımlanmasına yol açmıştır. Transmembran HER2/neu proteini, genellikle gen amplifikasyonu nedeniyle meme kanserlerinin yaklaşık %15-20' sinde aşırı eksprese edilir. Monoklonal antikor trastuzumabın HER2-aşırı eksprese eden metastatik meme kanseri olan kadınların tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği, kemoterapiye 1 yıllık trastuzumab eklenmesinin yüksek riskli veya rezidüel invaziv HER2-pozitif erken meme kanseri olan kadınlarda nüks riskini yaklaşık %50 azalttığını gösteren birkaç adjuvan çalışmanın temelini oluşturmuştur. Bu nedenle, HER2-pozitif tümörü olan çoğu kadın için trastuzumab kullanımı düşünülmektedir. Daha yeni çalışmalar, 1 yıllık tedavinin 6 aydan daha iyi olduğunu ve 2 yılın 1 yıldan daha iyi olmadığını göstermektedir. Uzun vadeli riskler ve faydalar, kemoterapi yokluğunda trastuzumab kullanımı ve lapatinib, pertuzumab, neratinib ve emtansine gibi diğer anti-HER2 ajanlarının trastuzumaba ek olarak veya trastuzumab yerine rolü ile ilgili önemli sorular devam etmektedir¹.

Adjuvan tedavi etkinliğini artırmak için HER2 blokajının hangi sıralama ve kombinasyonlarla yapılacağı çalışmalarla desteklenerek belirlenmektedir. ALTO çalışmasında HER2 blokajının lapatinib ve trastuzumabın sıralı kullanımı ve aynı anda kullanımı; APHINITY çalışmasında HER2 blokajının güçlendirilmesinde trastuzumab ve pertuzumabın aynı anda kullanımı stratejisi; ExeNET çalışmasında HER2 blokajının

güçlendirilmesi için trastuzumab adjuvan tedavisi tamamlandıktan sonra buna ilaveten neratinib kullanımı sorgulanmıştır⁵⁵.

ALTTO çalışmasında hastaların %40' ı düşük riskli grupta idi (lezyon boyutu <2 cm, lenf nodu negatif). Lapatinib ve trastuzumabın beraber kullanımı nüks riskinde minimal azalma sağladıysa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hormon negatif hasta grubunda fayda daha yüksek saptandı. Çalışmada kombinasyon tedavisinin kullanımında 4 yıllık hastalıksız sağ kalımda herhangi bir ek katkı tespit edilmedi. Aynı zamanda lapatinib kullanımı ile toksisite daha yüksek oranda tespit edildi. NeoALTTO çalışmasında neoadjuvan olarak uygulanan lapatinib ve trastuzumabın hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımda fayda göstermediği ama patolojik tam yanıtlarda artış elde ettiği belirtilmiştir. Bu nedenlerden dolayı lapatinib HER2 pozitif erken evre meme kanseri tedavisinde standart bir ajan olarak kabul edilmemiştir. Randomize Faz 3 APHINITY çalışmasında kemoterapi+trastuzumab ile kemoterapi+trastuzumab+ pertuzumab randomize edilmiştir. Medyan 74,1 aylık takip sonrasında invaziv hastalıksız sağ kalım pertuzumab kolunda %90,6 iken pertuzumab olmayan kolda %87,8 olarak tespit edilmiş. Fakat 6 yıllık sağ kalımda anlamlı fark tespit edilmemiş olup lenf nodu pozitif olan hasta grubuna pertuzumabın eklenmesi invaziv hastalıksız sağ kalımda fayda göstermiştir. Bu sebepten lenf nodu negatif hasta popülasyonuna pertuzumab eklenmesi akılcı durmamaktadır⁵⁵.

ExeNET çalışmasında adjuvan tedavide trastuzumab sonrası anti HER2 tedaviye başka bir ajanın ardışık olarak eklenmesinin tedavide etkinliği araştırılmıştır. 1 yıllık adjuvan trastuzumab sonrası tedaviye HER1, HER2 VE HER4 irreversibl trirozin kinaz inhibitörü neratinibin eklenmesi ile invaziv hastalıksız sağ kalımda iki yıllık sürede minimal olumlu sonuç alındığı ancak istatistiksel olarak daha anlamlı iyileşme olduğu tespit edilmiştir. Neratinib tedavisine uyumda en önemli yan etki grade 3 diyaredir ve hastaların %40' ında tespit edilmiştir. Bu yan etki tedaviye uyumda hastalara zorluklar çıkarmaktadır. Esas faydanın lenf nodu pozitif hasta grubunda saptandığı exploratuar alt grup analizinde belirtildiği hormon reseptörü pozitif hasta grubunda invaziv hastalıksız sağ kalım oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Hormon negatif hasta grubunda böyle bir fayda tespit edilememiştir. Tüm bu sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde hormon pozitif yüksek riskli hasta popülasyonunda tedaviye ek 1 yıl neratinib tedavisi bariz olarak invaziv hastalıksız sağ kalımda iyileşme sağlamıştır. Ayrıca hormon reseptör durumundan bağımsız lenf nodu pozitif hastalarda ılımlı yarar göstermiştir.

Ancak çalışma TDM-1 ve pertuzumab ile HER 2 blokajı güçlendirilmesinden önce planlandığından daha önce bu tedavileri alan hasta grubunda uzatılmış neratinib kullanımı ne boyutta faydalı olduğu bilinmemektedir⁵⁵.

Çalışmaların çoğundan elde edilen verilerle antrasiklin, alkilatör ve taksan bazlı kemoterapi ile trastuzumab ve pertuzumab bazlı tedaviyi evre 2 veya 3, HER2-pozitif tümörler için adjuvan veya neoadjuvan ortamda tercih edilen yaklaşım olarak onaylamıştır ancak çoğu klinisyenin sıklıkla dosetaksel/karboplatin /trastuzumab/pertuzumab gibi antrasiklin olmayan rejimleri de tercih ettiği görülmekte⁵⁶. Antrasiklin bazlı KT protokollerine trastuzumab eklenmesi kardiyak disfonksiyon riskini artırmaktadır. Kardiyak disfonksiyona sebep olabilecek risk faktörleri (hipertansiyon, kalp hastalığı öyküsü, >65 yaş) hastalara tedavi başlanılacağına göz önünde bulundurulmalıdır⁵⁷.

Antikor sitotoksik ajan konjugatı olan trastuzumab emtansin (TDM1) HER2 pozitif ve ileri evre hastalarda etkinliği ispatlanmış bir ajandır. Faz 3 KATHERİNE çalışmasında en az 6 kür taksan içeren kemoterapi ve minimum 9 hafta trastuzumab sonrasında patolojik tam yanıt alınamayan hastalar araştırılmış. Rezidüel hastalığı olan hastaların bir koluna tekrar trastuzumab diğer koluna trastuzumab emtansin verilmiş. 3 yıllık invaziv hastalıksız sağ kalım TDM1 kolunda numerik olarak daha iyi saptanmıştır. Bu fayda tüm meme kanseri moleküler alt gruplarında neoadjuvan tedavide doğal blokaj kullanımından bağımsız olarak görülmüştür. Çalışma sonucu olarak neoadjuvan tedavi sonrası komptlet yanıt sağlanamayan, kötü prognoza sahip meme kanseri alt tiplerinde adjuvan TDM1 uygulaması standart tedavi olmuştur. Bu çalışmaya karşın faz 3 KRISTINE çalışması HER2 pozitif evre 2 /3 hastalarda neoadjuvan pertuzumab ve TDM1(TDM1+P REJIMI) ile dosetaksel+karboplatin+trastuzumab +pertuzumab (TCH-P) karşılaştırılmış. Her iki grupta cerrahiden sonra adjuvan TDM1-P ve TCH-P ile tedaviye devam etmiş. Patolojik tam yanıt TCH-P kolunda %55,7 TDM1-P kolunda %44,4 bulunmuş⁵⁵.

Evre 1, HER2-pozitif tümörler için klinisyenler, adjuvan tedavi olarak pertuzumab bazlı tedavi olmaksızın paklitaksel ve trastuzumabı tercih etmekte. Bununla birlikte, bazı klinisyenler de HER2-pozitif, ER negatif ve klinik evre 1 vakalarda neoadjuvan tedavi önerirken pertuzumabın dahil edilmesini tercih etmiştir⁵⁶.

NAKT, evre 2 veya 3, HER2-pozitif tümörler için tercih edilen yaklaşımdır ve güçlü patolojik tam yanıt oranlarına ulaşmaktadır. NAKT sonrasında rezidüel invaziv HER2-pozitif meme kanseri olan kadınlarda, adjuvan trastuzumab emtansine tedavisinin başlanması nüks riskini önemli ölçüde azaltmıştır; mutlak fayda %8-12 risk azalmasıdır. Bu verilere dayanarak klinisyenler, trastuzumab veya trastuzumab ve pertuzumab bazlı rejimlerle NAKT' yi takiben rezidüel invaziv kanseri olan kadınlar için trastuzumab emtansini şiddetle tavsiye etmiştir. Yapılan çalışmalara dayanarak, anti-HER2 bazlı tedavi ile patolojik tam yanıt elde eden hastalara trastuzumab emtansine eklenmesini gerektirmediğini belirtilmektedir. İlk NAKT rejimlerinde önerildiği gibi adjuvan trastuzumab veya trastuzumab ve pertuzumab almalıdırlar⁵⁶.

Pertuzumab, HER3 ve HER2 dimerizasyonuna engel olan, monoklonal antikor grubunda yer alan anti HER2 ajanlardandır. CLEOPATRA çalışmasında pertuzumab, seçili vakalarda (HER2 pozitif metastatik meme kanserinde) tedaviye eklendiğinde DFS' de ortalama 6.1 ay ile ciddi artışa neden olmuştur. Diğere Pertuzumab alanlarda en çok görülen yan etkidir⁵⁸.

Santral sinir sistemi metastazı HER2 pozitif hastalarda diğere gruplara göre daha yüksek risk teşkil etmektedir. Güncel HER2 hedefli tedavilerin santral sinir sistemine penetrasyonları oldukça kısıtlıdır. Tucatinib santral sinir sistemi metastazlarında oldukça etkili bir ajandır. Metastatik evrede kullanımı onay almıştır. Neoadjuvan olarak bu ajanın kullanımı için çalışmalar devam etmektedir. HER2 pozitif hastalarda tümör immün cevabının rolü açıklanmaya çalışılmış olup neoadjuvan ve adjuvan evrede immünolojik kontrol noktası inhibitörleri ve HER2 aşuları gibi yeni tedavi yöntemleri üzerine çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca hormon ve HER2 pozitif hasta popülasyonunda kemoterapiden önce CDK 4-6 inhibitörleri verilebilmesi için de çalışmalar devam etmektedir⁵⁹.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma tek merkezli retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu' nun 28/06/2024 tarihli 2024/5040 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların demografik, patolojik, klinik ve diğer tüm laboratuvar ve radyolojik raporları enlil hbys sistemi (hasta yönetim bilgi sistemi) ve hasta dosyaları taranarak elde edilmiştir. Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji poliklinik ve kliniğine 2013 ile 2023 yılları arasında HER2 anlamlı pozitif kabul edilen, neoadjuvan tedavi alan, cerrahi yapılan meme kanserli 105 hasta dahil edilirken; HER2 negatif gelen, neoadjuvan kemoterapi almayan, cerrahi olmayan hastalar dahil edilmedi. Bu hastaların verileri retrospektif olarak hastane otomasyon sisteminden ve dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Hastalarda HER2 2+ olanlarda FISH analiz sonucu pozitif olan hastalar ve 3+ olan hastalar HER2 anlamlı pozitif kabul edildi.

Hastaların genel sağkalımı exitus gelişen hastalarda hastanın tanısı konulduğu tarihten ölümüne kadar geçen süre, exitus gelişmeyen hastalarda tanısı konulduğu andan son muayene tarihine kadar geçen süre; hastalısız sağ kalım tanı konulduğu andan progresyon geliştiği zamana kadar geçen süre, progresyon gelişmeyen hastalarda son muayeneye geldiği tarihe kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Hastaların istatistiksel analizleri için Türkiye Cumhuriyeti kimlik numarası, hastane kayıt sistemindeki dosya numaraları, hastaların tanı yaşı, tanı tarihleri, cinsiyetleri, hastaların ecog skorlamaları, ailede meme kanseri öyküsü, hastaların yaşı, menapoz durumları, boy, kilo, vücut metrekareleri, vücut kitle indeksleri, hastaların biyopsi materyallerinin östrojen progesteron ve HER2 sonucu, biyopsi materyalinin histolojik tipi, hastaların cerrahi tarihi, cerrahinin türü, patolojik tümör çapı, cerrahi duktal karsinoma in situ varlığı, cerrahi lenfovasküler invazyon, cerrahi perinöral invazyon, cerrahi olarak çıkarılan lenf nodu sayısı, çıkarılan pozitif lenf nodu sayısı, cerrahi olarak ki67 indeksi, tümör gradesi, patolojik T evresi, patolojik N evresi, patolojik evre, operasyon sonrası östrojen progesteron ve HER2 değerleri, patolojik tam yanıt olmayan hastalardaki HER2 değişimi, neoadjuvan aldığı tedaviler, adjuvan aldığı kemoterapi rejimleri, adjuvan HER2 tedaviyi tamamlama durumu, adjuvan kemoterapi tamamlanma tarihi, adjuvan radyoterapi alıp almadığı durumu, radyolojik yanıt durumu,

patolojik yanıt durumu, adjuvan endokrin tedavi alıp almadığı durumu, adjuvan aldığı endokrin tedaviler, hastalarda nüks varlığı ve nüksün tarihi, nüksün yeri, nüks lezyonun biyopsisinin progesteron östrojen ve HER2 durumu, hastanın yaşayıp yaşamadığı durumu ve yaşıyorsa son kontrol tarihi, ölmüşse ölüm tarihi enlil hbys sistemi ve dosya taramaları yapılarak kayıt edildi.

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Patolojik tam yanıtın ve HER-2 cevabının sağkalım süresi üzerine olan etkisini belirlemek için Kaplan-Meier analizi yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya tanı yaşı ortalaması 50,72 yıl olan 105 hasta dahil edildi. Hastaların %50,5' i 50 yaş üzerindedir. Hastaların %17,1' inin ailesinde meme kanser öyküsü vardı, %44,8' i premenopozal dönemdeydi. Hastaların VKİ ortalaması 29,60±5,63 kg/m² idi. VKİ' ne göre hastaların %30,5' i sınıf 1 obezdi (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların demografik özellikleri

Özellik (n=105)	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Tanı yaşı (yıl)	50,72±11,64	51,0 (42,0-59,5)
Boy (cm)	159,00±4,93	160,0 (155,0-163,0)
Kilo (kg)	74,68±13,75	74,0 (65,0-82,0)
Vücut yüzey alanı (m ²)	1,80±0,16	1,81 (1,81-1,91)
VKİ (kg/m ²)	29,60±5,63	29,76 (25,18-32,88)
		n (%)
Tanı yaş grubu	≤50 yaş	52 (49,5)
	>50 yaş	53 (50,5)
Ailede meme kanser öyküsü	Yok	70 (66,7)
	Var	18 (17,1)
	Bilinmiyor	17 (16,2)
Menopoz durumu	Premenopozal	47 (44,8)
	Postmenopozal	43 (41,0)
	Perimenopozal	15 (14,3)
VKİ grubu	Normal ağırlığın altında (<18,5)	1 (1,0)
	Normal kilolu (18,5-25)	24 (22,9)
	Aşırı kilolu (25-30)	31 (29,5)
	Sınıf 1 obez (30-35)	32 (30,5)
	Sınıf 2 obez (35-40)	12 (11,4)
Morbid obez (>40)	5 (4,8)	

Hastaların biyopsi sonucunda %70,5' inin östrojeni, %52,4' ünde progesteron pozitif. Biyopside HER-2 bakılan 104 hastanın tamamında HER-2 pozitif (%17,3' ünde 2+, %82,7' sinde 3+). Hastaların %94,3' ünde histolojik tip invaziv duktal karsinomdu (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların biyopsi sonucuna ait özellikler

Özellik (n=105)		n (%)
Biyopsi Östrojen	Negatif	31 (29,5)
	Pozitif	74 (70,5)
Biyopsi Progesteron	Negatif	50 (47,3)
	Pozitif	55 (52,4)
Biyopsi HER-2 (n=104)	2+	18 (17,3)
	3+	86 (82,7)
Histolojik tip*	İnvaziv duktal karsinom	99 (94,3)
	İnvazivlobulerkarsinom	4 (3,8)
	MİXT	1 (1,0)
	Papiller karsinom	1 (1,0)
	Moleküler karsinom	1 (1,0)
	Metaplastik karsinom	1 (1,0)
	Müsinöz karsinom	1 (1,0)
	Taşlyüzükhücrelikarsinom	1 (1,0)

*Bazı hastalarda birden fazla histolojik tür saptanmıştır.

Cerrahi geçiren 104 hastanın %45,2' sine MRM+AD yapıldığı saptandı. Cerrahi yapılan hastaların %31,7' sinde DCIS, %24,3' ünde LVİ, %10,5'inde PNİ vardı. Çıkarılan lenf nodu sayısı hastaların %49,8' inde 10 üzerindedir. Hastaların patolojik tümör çapı ortancası 4,5 mm, pozitif lenf nodu sayısı ortancası 0 ve cerrahi ki-67 yüzdesi ortancası 15 idi. (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların cerrahi operasyon türleri ve sonucuna ait özellikler

Özellik		n (%)
Cerrahi türü (n=104)	MRM+AD	47 (45,2)
	MRM+SLNB	19 (18,3)
	MKC+AD	7 (6,7)
	MKC+SLNB	31 (29,8)
Cerrahi DCIS (n=104)	Yok	71 (68,3)
	Var	33 (31,7)
Cerrahi LVİ (n=103)	Yok	78 (75,7)
	Var	25 (24,3)
Cerrahi PNİ (n=102)	Yok	91 (89,2)
	Var	11 (10,5)
Çıkarılan lenf nodu sayısı (n=103)	<4	24 (23,3)
	4-10	38 (36,9)
	>10	41 (39,8)
		Ortanca (1-3.Çeyreklik)
Patolojik tümör çapı (mm) (n=104)		4,5 (0-15,0)
Pozitif lenf nodu sayısı		0 (0-2)
Cerrahi Ki-67		15,0 (5,0-40,0)

Hastaların %45,8' inde tümör gradesi orta, %62,5' inin patolojik T evrelemesi T1, %35,4' ünde patolojik N evrelemesi N0, %35,4' ünde N1' di. Hastaların %35,4' ü evre 1, %30,8' i evre 2, %33,8' i evre 3' tü. Operasyon sonrası %71' inde östrojen, %50' sinde progesteron pozitif saptandı, HER-2 ise hastaların %27,1' inde negatifti (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların tümör grade, evrelemesi, operasyon sonrası özellikleri

Özellik		n (%)
Tümör grade (n=59)	İyi	14 (23,7)
	Orta	27 (45,8)
	Kötü	18 (30,5)
Patolojik T evrelemesi (n=64)	T0	4 (6,3)
	T1	40 (62,5)
	T2	13 (20,3)
	T3	7 (10,9)
Patolojik N evrelemesi (n=65)	N0	23 (35,4)
	N1	23 (35,4)
	N2	13 (20,0)
	N3	6 (9,2)
Patolojik evre (n=65)	E1	23 (35,4)
	E2	20 (30,8)
	E3	22 (33,8)
Operasyon sonrası Östrojen (n=62)	Negatif	18 (29,0)
	Pozitif	44 (71,0)
Operasyon sonrası Progesteron (n=62)	Negatif	31 (50,0)
	Pozitif	31 (50,0)
HER-2 IHC (n=59)	Negatif	16 (27,1)
	1 +	11 (18,6)
	2+	17 (28,8)
	3+	15 (25,4)

Hastaların %80' ine neoadjuvan tedavi olarak trastuzumab verildiği, %81,9' unda adjuvan HER2 tedavisinin tamamlandığı, %92,4' üne adjuvan radyoterapi, %72,4' üne adjuvan endokrin tedavi verildiği belirlendi. En sık verilen adjuvan endokrin tedavinin %42,1 ile letrozol olduğu saptandı (Tablo 16).

Tablo 16: Hastalarda neoadjuvan ve adjuvan tedavilerine ilişkin özellikler

Özellik (n=105)		n (%)
Neoadjuvan tedavi*	Yok	2 (1,9)
	Pertuzumab+Trastuzumab	22(20,9)
	Trastuzumab	84 (80,0)
	Ca, Paklitaksel	3 (2,9)
	Docetaxel+Trastuzumab+Pertuzumab	3 (2,9)
	Dosataksel	1 (1,0)
	Kapasitabin	1 (1,0)
Adjuvan HER-2 tedavisi tamamlanma durumu	Tamamlanmadı	19 (18,1)
	Tamamlandı	86 (81,9)
Adjuvan Radyoterapi alma durumu	Almadı	8 (7,6)
	Aldı	97 (92,4)
Adjuvan endokrin tedavi alma durumu	Almadı	29 (27,6)
	Aldı	76 (72,4)
Adjuvan endokrin tedavi türü (n=76)*	Letrozol	32 (42,1)
	Anastrozol	21 (27,6)
	Tamoxifen	30 (39,5)
	Eksemestan	1 (1,3)

*Bazı hastalarda birden fazla tedavi verilmiştir.

ECOG performansı hastaların %32,4' ünde 0, %42,9' unda 1, %24,7' sinde 2 idi. (Tablo 17).

Tablo 17: Hastaların ECOG performans durumu

ECOG durumu (n=105)	n (%)
ECOG 0	34 (32,4)
ECOG 1	45 (42,9)
ECOG 2	26 (24,7)

Hastaların %55,2' sinde radyolojik yanıt varken, %41' inde patolojik tam yanıt vardı. Hastaların %24,8' inde nüks geliştiği saptandı. En sık nüks gelişen yerlerin %34,6 ile kemik ve beyin olduğu belirlendi. Nüks yeri biyopsisi yapılan 14 hastanın %57,1' inde östrojen pozitif, %50' sinde progesteron pozitif, %14,3' ünde HER-2 2+, %78,6' sında HER-2 3+ idi. Hastaların %11,4' ünün ex olduğu belirlendi (Tablo 18).

Tablo 18: Hastaların yanıt, nüks ve son durumlarına ait özellikler

Özellik	(n=105)	n (%)
Radyolojik yanıt	Yok	47 (44,8)
	Var	58 (55,2)
Patolojik yanıt	Tam	43 (41,0)
	Parsiyel	47 (44,8)
	Progresyon	12 (11,4)
	Stabil	3 (2,9)
Nüks	Yok	79 (75,2)
	Var	26 (24,8)
Nüks yeri (n=26)*	Karaciğer	3 (11,5)
	Akciğer	7 (26,9)
	Kemik	9 (34,6)
	Beyin	9 (34,6)
	Uzak LAP	7 (26,9)
	Lokal/Rejyonel	1 (3,8)
Nüks yeri biyopsi östrojen sonucu (n=14)	Negatif	6 (42,9)
	Pozitif	8 (57,1)
Nüks yeri biyopsi progesteron sonucu (n=14)	Negatif	7 (50,0)
	Pozitif	7 (50,0)
Nüks yeri biyopsi HER-2 sonucu (n=14)	Negatif	1 (7,1)
	2+	2 (14,3)
	3+	11 (78,6)
Son durum	Yaşıyor	93 (88,6)
	Ex	12 (11,4)

*Bazı hastalarda birden fazla alanda nüks görülmüştür.

Hastaların hesaplanan genel sağkalım süresi ortalaması 49,76±24,03, progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 43,00±24,63 aydı (Tablo 19).

Tablo 19: Hastaların genel sağkalım süresi ve progresyonsuz sağkalım süresine ait değerler

Süre (/ay) (n=105)	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Genel sağkalım süresi	49,76±24,03	44,58 (35,86-55,90)
Progresyonsuz sağkalım süresi	43,00±24,63	39,55 (30,30-48,06)

Patolojik tam yanıt görülmeyen 62 hastanın tanı yaşı ortalaması 52,79, patolojik tam yanıt görülen 43 hastanın tanı yaşı ortalaması 47,74 idi. Patoloji tam yanıt görülen ve görülmeyen hastaların tanı yaşları benzerdi ($p=0,060$). Patolojik tam yanıt görülenlerin kiloları, vücut yüzey alanı ve VKİ tam yanıt görülmeyenlerden daha düşük saptandı ($p<0,05$). Patolojik tam yanıt görülmeyenler ile görülenlerin tanı yaşı gruplaması, ailede meme kanser öyküsü varlığı, menopoz durumu benzerdi ($p>0,05$). Patolojik tam yanıt görülmeyenlerin VKİ gruplamasında obez olma oranı anlamlı daha yüksekti ($p=0,007$) (Tablo 20).

Tablo 19: Hastaların patolojik tam yanıt varlığı ile demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Patolojik tam yanıt		p
	Yok (n=62)	Var (n=43)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Tanı yaşı (yıl)	52,79±11,62	47,74±11,12	0,060*
Boy (cm)	159,11±5,29	158,83±4,40	0,834*
Kilo (kg)	78,44±13,96	69,25±11,59	0,001*
Vücut yüzey alanı (m ²)	1,85±0,16	1,74±0,15	0,001*
VKİ (kg/m ²)	31,08±5,84	27,47±4,59	0,003*
	n (%)	n (%)	
Tanı yaş grubu			
≤50 yaş	28 (45,2)	24 (55,8)	0,283**
>50 yaş	34 (54,8)	19 (44,2)	
Ailede meme kanser öyküsü			
Yok	43 (69,4)	27 (62,8)	0,679**
Var	9 (14,5)	9 (20,9)	
Bilinmiyor	10 (16,1)	7 (16,3)	
Menopoz durumu			
Premenopozal	26 (41,9)	21 (48,8)	0,569**
Postmenopozal	28 (45,2)	15 (34,9)	
Perimenopozal	8 (12,9)	7 (16,3)	
VKİ grubu			
Normal ağırlığın altında/normal kilolu (<25)	9 (14,5)	16 (37,2)	0,007**
Aşırı kilolu (25-30)	17 (27,4)	14 (32,6)	
Obez (>30)	36 (58,1)	13 (30,2)	

*İndependet simple t testi; **Ki-kare testi

Patolojik tam yanıtı olmayan hastaların biyopside progesteron pozitifliği görülme oranı patolojik tam yanıtı olan hastalardan anlamlı yüksekti ($p=0,010$). Patolojik tam yanıt olmayanlarda çıkarılan lenf nodu sayısının 10'un üzerinde olması patolojik tam yanıt olanlardan daha yüksek saptandı ($p=0,001$). Patolojik tam yanıt görülmeyenlerde patolojik tümör çapı, pozitif lenf nodu sayısı daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Patolojik tam yanıt görülen ve görülmeyen hastalarda biyopsi östrojen, HER-2 sonucu, yapılan cerrahi türleri ve cerrahi ki-67 ortancaları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 20: Hastaların patolojik tam yanıt varlığı ile biyopsi sonucuna ait özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Patolojik tam yanıt		p
	Yok (n=62) n (%)	Var (n=43) n (%)	
Biyopsi Östrojen			
Negatif	15 (24,2)	16 (37,2)	0,150*
Pozitif	47 (75,8)	27 (62,8)	
Biyopsi Progesteron			
Negatif	23 (37,1)	27 (62,8)	0,010*
Pozitif	39 (62,9)	16 (37,2)	
Biyopsi HER-2 (n=104)			
2+	12 (19,7)	6 (14,0)	0,448*
3+	49 (80,3)	37 (86,0)	
Cerrahi türü (n=104)			
MRM+AD	29 (47,5)	18 (41,9)	0,410*
MRM+SLNB	8 (13,1)	11 (25,6)	
MKC+AD	5 (8,2)	2 (4,7)	
MKC+SLNB	19 (31,1)	12 (27,9)	
Cerrahi DCIS (n=104)			
Yok	29 (47,5)	42 (97,7)	<0,001*
Var	32 (52,5)	1 (2,3)	
Cerrahi LVİ (n=103)			
Yok	36 (59,0)	42 (100,0)	-
Var	25 (41,0)	-	
Cerrahi PNI (n=102)			
Yok	50 (82,0)	41 (100,0)	-
Var	11 (18,0)	-	
Çıkarılan lenf nodu sayısı (n=103)			
<4	9 (14,8)	15 (35,7)	0,001*
4-10	19 (31,1)	19 (45,2)	
>10	33 (54,1)	8 (19,0)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Patolojik tümör çapı (mm)	14,0 (5,5-33,5)	0 (0-0)	<0,001**
Pozitif lenf nodu sayısı	1 (0-4,5)	0 (0-0)	<0,001**
Cerrahi Ki-67	17,5 (5-40)	10,0 (0)	0,274**

*Ki-kare testi; **Mann-Whitney U testi

Patolojik tam yanıt olmayanların %31,6' sının tümör gradesi kötüydü. Patolojik tam yanıt olanlarda gradesi kötü olan hasta yoktu. Patolojik tam yanıt görülmeyenlerin %21,7' si T2, %11,7' si T3, tam yanıt görülenlerin %50' si T1 evrelemesine sahipti. Patolojik tam yanıt olmayanların %20' si N2, %10' u N3, tam yanıt olanların ise %20' si N2 evrelemesine sahipti. Tam yanıt görülmeyenlerin %31,7' si E1, %33,3' ü E2, %35' i E3, tam yanıt olanların ise %80' i E1, %20' si E3 patolojik evresine sahipti. Patolojik tam yanıt olan ve olmayan hastalarda operasyon sonrası östrojen ve progesteron pozitiflik oranları benzerdi (p>0,05) (Tablo 22).

Tablo 21: Hastaların patolojik tam yanıt varlığı ile tümör grade, evrelemesi, operasyon sonrası özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Patolojik tam yanıt		p*
	Yok n (%)	Var n (%)	
Tümör grade (n=59)			
İyi	13 (22,8)	1 (50,0)	-
Orta	26 (45,6)	1 (50,0)	-
Kötü	18 (31,6)	-	-
Patolojik T evrelemesi (n=63)			
T0	2 (3,3)	2 (50,0)	-
T1	38 (63,3)	2 (50,0)	-
T2	13 (21,7)	-	-
T3	7 (11,7)	-	-
Patolojik N evrelemesi (n=65)			
N0	20 (33,3)	3 (60,0)	-
N1	22 (36,7)	1 (20,0)	-
N2	12 (20,0)	1 (20,0)	-
N3	6 (10,0)	-	-
Patolojik evre (n=65)			
E1	19 (31,7)	4 (80,0)	-
E2	20 (33,3)	-	-
E3	21 (35,0)	1 (20,0)	-
Operasyon sonrası Östrojen (n=62)			
Negatif	17 (28,8)	1 (33,3)	0,650
Pozitif	42 (71,2)	2 (66,7)	
Operasyon sonrası Progesteron (n=62)			
Negatif	29 (49,2)	2 (66,7)	0,500
Pozitif	30 (50,8)	1 (33,3)	
HER-2 IHC (n=59)			
Negatif	16 (28,1)	-	-
1 +	11 (19,3)	-	-
2+	15 (26,3)	2 (100,0)	-
3+	15 (26,3)	-	-

*Ki-kare testi

Patolojik tam yanıt olan ve olmayan hastalarda adjuvan HER-2 tedavisinin tamamlanma, adjuvan radyoterapi tedavisi ve endokrin tedavi oranları benzerdi ($p>0,05$). Patolojik tam yanıt olan hastalarda radyolojik yanıt varlığı anlamlı ve daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 23).

Tablo 22: Hastalarda patolojik tam yanıt varlığı neoadjuvan ve adjuvan tedavilerine ilişkin özelliklerin karşılaştırılması

	Patolojik tam yanıt		p*
	Yok (n=62) n (%)	Var (n=43) n (%)	
Adjuvan HER-2 tedavisi tamamlanma durumu			
Tamamlanmadı	13 (21,a0)	6 (14,0)	0,359
Tamamlandı	49 (79,0)	37 (86,0)	
Adjuvan Radyoterapi alma durumu			
Almadı	4 (6,5)	4 (9,3)	0,427
Aldı	58 (93,5)	39 (90,7)	
Radyolojik yanıt			
Yok	46 (74,2)	1 (2,3)	<0,001
Var	16 ((25,8)	42 (97,7)	
Adjuvan endokrin tedavi alma durumu			
Almadı	15 (24,2)	14 (32,6)	0,346
Aldı	47 (75,8)	29 (67,4)	

*Ki-kare testi

Patolojik tam yanıt olmayan hastaların %30,6' sı ECOG 0, %35,5' i ECOG 1, %46,8' i ECOG 2 idi. Patolojik tam yanıt görülen hastaların ise %34,9' unda ECOG 0, %53,5' inde ECOG 1, %11,6' sında ECOG 2 idi (Tablo 24).

Tablo 23: Hastalarda patolojik tam yanıt varlığına göre ECOG performans dağılımı

		Patolojik tam yanıt	
		Yok (n=62) n (%)	Var (n=43) n (%)
ECOG durumu	ECOG 0	19 (30,6)	15 (34,9)
	ECOG 1	22 (35,5)	23 (53,5)
	ECOG 2	21(46,8)	5 (11,6)

Patoloji tam yanıtı göre hastalarda nüks görülme oranı, nüks yerinde östrojen pozitiflik oranı benzerdi ($p>0,05$). Patolojik tam yanıt görülmeyen hastaların %14,5' i, tam yanıt görülenlerin ise %7' sinin ex olduğu saptandı ($p=0,190$) (Tablo 25).

Tablo 24: Hastaların patolojik yanıtları ile nüks ve son durumlarına ait özelliklerin karşılaştırılması

Özellik (n=105)	Patolojik tam yanıt		p*
	Yok (n=62) n (%)	Var (n=43) n (%)	
Nüks			
Yok	44 (71,0)	35 (81,4)	0,223
Var	18 (29,0)	8 (18,6)	
Nüks yeri biyopsi östrojen sonucu (n=14)			
Negatif	4 (36,4)	2 (66,7)	0,385
Pozitif	7 (63,6)	1 (33,3)	
Nüks yeri biyopsi progesteron sonucu (n=14)			
Negatif	4 (36,4)	3 (100,0)	-
Pozitif	7 (63,6)	-	
Nüks yeri biyopsi HER-2 sonucu (n=14)			
Negatif	1 (9,1)	-	
2+	2 (18,2)	-	
3+	8 (72,7)	3 (100,0)	
Son durum			
Yaşıyor	53 (85,5)	40 (93,0)	0,190
Ex	9 (14,5)	3 (7,0)	

*Ki-kare testi

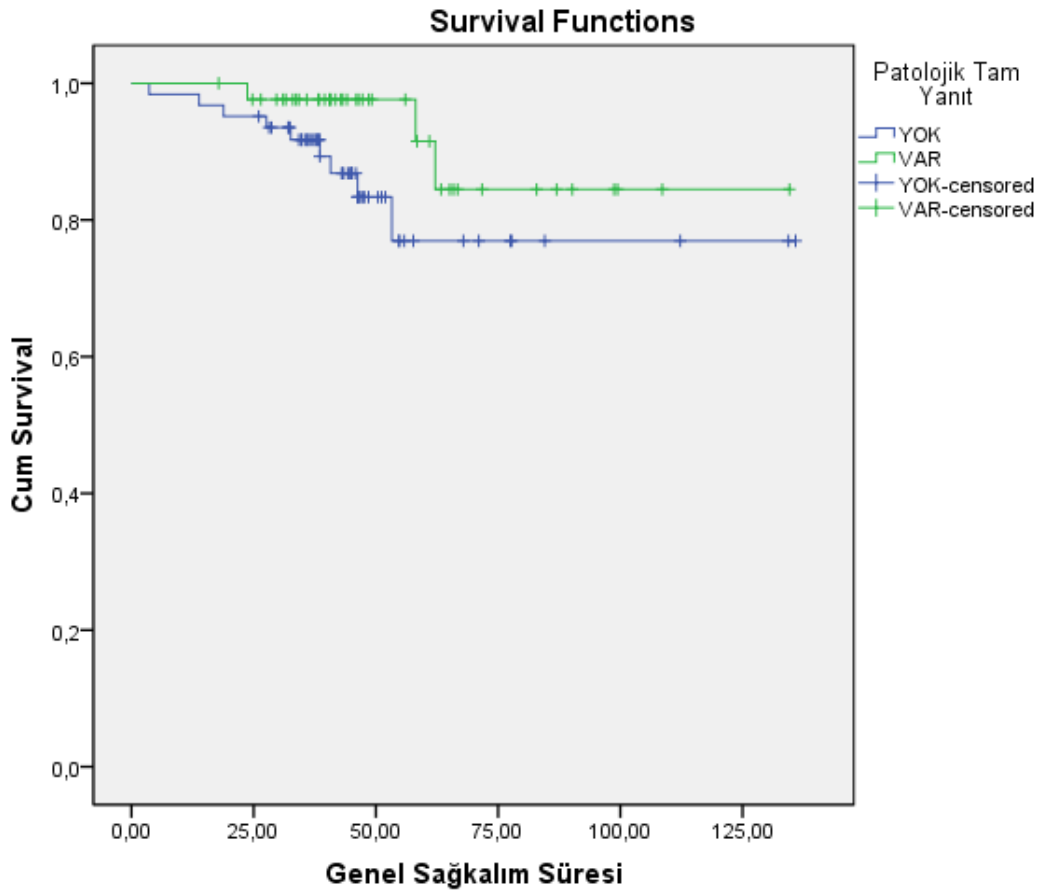
Hastaların patolojik tam yanıt varlığı ile genel ve progresyonsuz sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,243$; $p=0,122$) (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların patolojik tam yanıt varlığı ile genel ve progresyonsuz sağkalım süresinin karşılaştırılması

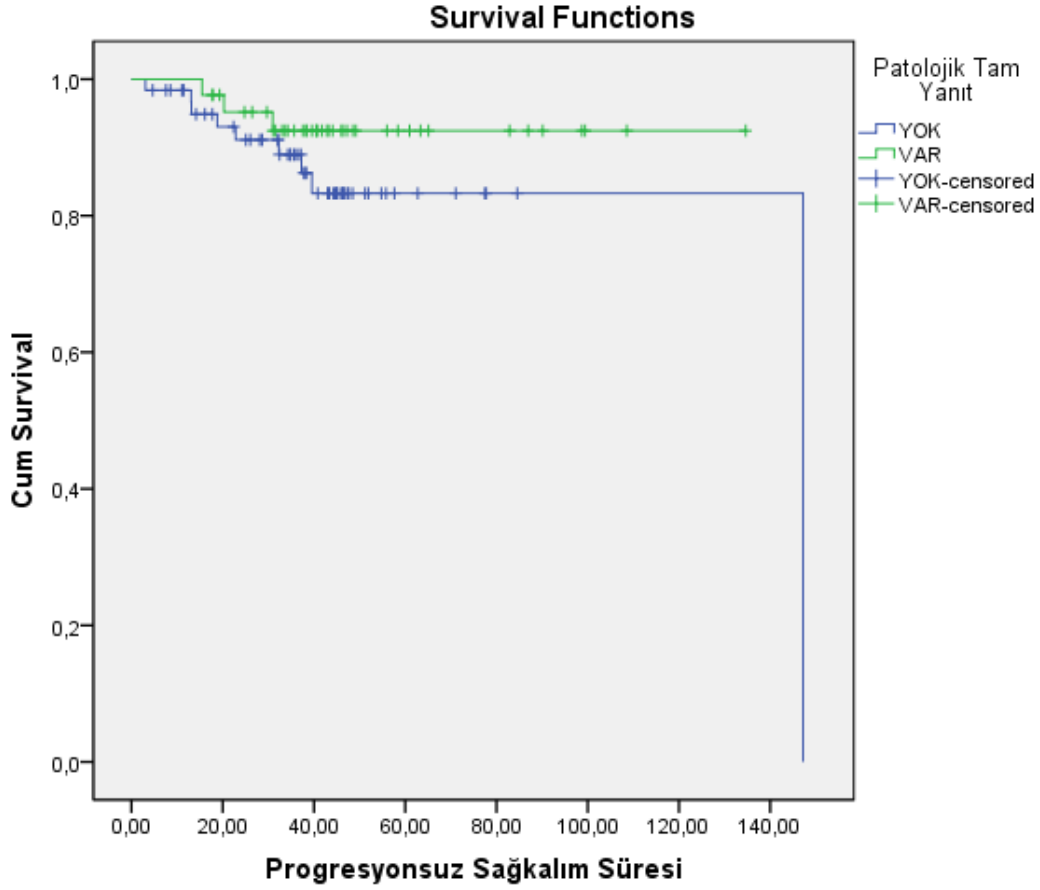
	Patolojik tam yanıt		p*
	Yok (n=62)	Var (n=43)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Genel sağkalım süresi	44,41 (35,81-50,59)	45,96 (35,84-65,08)	0,243
Progresyonsuz sağkalım süresi	37,97 (25,81-46,54)	40,73 (31,57-58,41)	0,122

*Mann-Whitney U testi

Patolojik tam yanıtı olan hastaların genel sağkalım süresi ortalaması 122,19 (CI:108,72-135,66), patolojik tam yanıtı olmayan hastaların genel sağkalım süresi ortalaması ise 113,11 (CI:98,50-127,72) ay olarak saptandı. Patolojik tam yanıtın hastaların genel sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi ($p=0,121$) (Şekil 1). Patolojik tam yanıtı olan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 123,615 (CI: 116,94-135,36), patolojik tam yanıtı olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması ise 126,77 (CI: 112,81-140,73) ay olarak saptandı. Patolojik tam yanıtın hastaların progresyonsuz sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi ($p=0,265$) (Şekil5).



Şekil 5. Hastaların patolojik tam yanıtının genel sağkalım üzerine etkisi



Şekil 5: Hastaların patolojik tam yanıtının progressyonsuz sağkalım üzerine etkisi

Patolojik tam yanıt görülmeyen 62 hastadaki HER2 değişimi incelendiğinde hastaların %56,5’inde (n=35) HER2 değişimi olmadığı (pozitif-pozitif), %43,5’inde (n=27) HER2 değişimi olduğu (pozitif-negatif) saptandı. HER2 değişimi olan ve olmayan hastaların tanı yaşı, kilo, vücut yüzey alanı, VKİ benzerdi ($p>0,05$). HER2 değişimi olan ve olmayan hastalarda tanı yaş grubu, VKİ grubu açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 25: Hastaların HER-2 cevabı ile demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	HER-2 Değişimi		p
	Yok (n=35)	Var (n=27)	
	Ortanca (1-3.çeyreklik)	Ortanca (1-3.çeyreklik)	
Tanı yaşı (yıl)	59,0 (40,0-61,0)	56,0 (45,0-63,0)	0,113*
Boy (cm)	160,0 (157,0-162,0)	159,0 (154,0-163,0)	0,754*
Kilo (kg)	77,0 (66,0-84,0)	79,0 (70,0-88,0)	0,491*
Vücut yüzey alanı (m ²)	1,85 (1,72-1,93)	1,87 (1,71-1,97)	0,686*
VKİ (kg/m ²)	30,4 (25,3-35,3)	30,6 (28,9-34,7)	0,375*
	n (%)	n (%)	
Tanı yaş grubu			
≤50 yaş	19 (54,3)	10 (37,0)	0,177**
>50 yaş	16 (45,7)	17 (63,0)	
Ailede meme kanser öyküsü			
Yok	24 (68,6)	19 (70,4)	-
Var	5 (14,3)	4 (14,8)	
Bilinmiyor	6 (17,1)	4 (14,8)	
Menopoz durumu			
Premenopozal	17 (48,6)	10 (37,0)	-
Postmenopozal	12 (34,3)	15 (55,6)	
Perimenopozal	6 (17,1)	2 (7,4)	
VKİ grubu			
Normal ağırlığın altında/normal kilolu (<25)	7 (20,0)	3 (11,1)	0,624**
Aşırı kilolu (25-30)	9 (25,7)	7 (25,9)	
Obez (>30)	19 (54,3)	17 (63,0)	

*Mann-Whitney U testi; **Ki-kare testi

HER-2 değişimi olan ve olmayan hastaların biyopside östrojen ve progesteron pozitifliği görülme oranı benzerdi (sırasıyla p=0,502; p=0,812). HER2 değişimi olan ve olmayan hastalarda cerrahi DCIS, LVİ, PNI varlığının benzer oranlarda olduğu saptandı (p>0,05). HER-2 değişimi olmayanların %62,9'unda, HER-2 değişimi olanların ise %44,4'ünde çıkarılan lenf nodu sayısı 10'un üstündeydi (p=0,222). HER-2 pozitif ve negatif olanların patolojik tümör çapı, pozitif lenf nodu sayısı ve cerrahi ki-67 ortancaları benzerdi (p>0,05) (Tablo 28).

Tablo 26: Hastaların HER-2 cevabı ile biyopsi sonucuna ait özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	HER-2 Değişimi		p
	Yok (n=35) n (%)	Var (n=27) n (%)	
Biyopsi Östrojen			
Negatif	9 (25,7)	5 (18,5)	0,502*
Pozitif	26 (74,3)	22 (81,5)	
Biyopsi Progesteron			
Negatif	14 (40,0)	10 (37,0)	0,812*
Pozitif	21 (60,0)	17 (63,0)	
Cerrahi türü			
MRM+AD	18 (51,4)	13 (48,1)	-
MRM+SLNB	3 (8,6)	5 (18,5)	
MKC+AD	4 (11,4)	1 (3,7)	
MKC+SLNB	10 (28,6)	8 (29,6)	
Cerrahi DCIS			
Yok	19 (54,3)	12 (44,4)	0,442*
Var	16 (45,7)	15 (55,6)	
Cerrahi LVİ			
Yok	21 (60,0)	16 (59,3)	0,953*
Var	14 (40,0)	11 (40,7)	
Cerrahi PNI			
Yok	31 (88,6)	20 (74,1)	0,126*
Var	4 (11,4)	7 (25,9)	
Çıkarılan lenf nodu sayısı			
<4	3 (8,6)	6 (22,2)	0,222*
4-10	10 (28,6)	9 (33,3)	
>10	22 (62,9)	12 (44,4)	
	Ortanca	(1-3. Ortanca	(1-3.
	Çeyreklik)	Çeyreklik)	
Patolojik tümör çapı (mm)	12,0 (3,0-35,0)	15,0 (6,0-32,0)	0,434**
Pozitif lenf nodu sayısı	2 (0-4)	1 (0-5)	0,657**
Cerrahi Ki-67	22,5 (8,7-42,5)	15 (2,5-27,5)	0,056**

*Ki-kare testi; **Mann-Whitney U testi

HER-2 cevabı olmayan %22,6'sı, cevabı olanların %40,0'ının tümör gradı kötüydü. HER-2 cevabı olmayanların %21,2'si T2, %12,1'i T3, cevabı olanların %22,2'si T2, %11,1'i T3 evrelemesine sahipti. HER-2 cevabı olmayanların %15,2'si N2, %12,1'i N3, cevabı olanların ise %25,9'u N2, %7,4'ü N3 evrelemesine sahipti. HER-2 cevabı olmayanların %30,3'ü E1, %36,4'ü E2, %33,3'ü E3, cevabı olanların %33,3'ü E1, %29,6'sı E2, %37,0'ı E3 patolojik evresine sahipti. HER2 değişimi olan ve olmayan hastaların patolojik evreleri benzerdi (p=0,859). HER2 değişimi olan ve olmayan hastaların operasyon sonrası östrojen ve progesteron pozitiflik oranları benzerdi (p>0,05) (Tablo 29).

Tablo 27: Hastaların HER-2 cevabı ile tümör grade, evrelemesi, operasyon sonrası özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	HER-2 Değişimi		p*
	Yok (n=35) n (%)	Var (n=27) n (%)	
Tümör grade			
İyi	7 (22,6)	6 (24,0)	0,293
Orta	17 (54,8)	9 (36,0)	
Kötü	7 (22,6)	10 (40,0)	
Patolojik T evrelemesi			
T0	-	2 (7,4)	-
T1	22 (66,7)	16 (59,3)	
T2	7 (21,2)	6 (22,2)	
T3	4 (12,1)	3 (11,1)	
Patolojik N evrelemesi			
N0	9 (27,3)	10 (37,0)	0,456
N1	15 (45,5)	8 (29,6)	
N2	5 (15,2)	7 (25,9)	
N3	4 (12,1)	2 (7,4)	
Patolojik evre			
E1	10 (30,3)	9 (33,3)	0,859
E2	12 (36,4)	8 (29,6)	
E3	11 (33,3)	10 (37,0)	
Operasyon sonrası Östrojen			
Negatif	13 (39,4)	5 (18,5)	0,079
Pozitif	20 (60,6)	22 (81,5)	
Operasyon sonrası Progesteron			
Negatif	20 (60,6)	10 (37,0)	0,069
Pozitif	13 (39,4)	17 (63,0)	

*Ki-kare testi

HER2 değişimi olan ve olmayan hastaların adjuvan HER-2 tedavisinin tamamlanma, adjuvan radyoterapi tedavisi alma, radyolojik yanıt ve adjuvan endokrin tedavi alma oranları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 30).

Tablo 28: Hastalarda HER-2 cevabı ile neoadjuvan ve adjuvan tedavilerine ilişkin özelliklerin karşılaştırılması

	HER-2 Değişimi		p*
	Yok (n=35)	Var (n=27)	
	n (%)	n (%)	
Adjuvan HER-2 tedavisi tamamlanma durumu			
Tamamlanmadı	4 (11,4)	8 (29,6)	0,072
Tamamlandı	31 (88,6)	19 (70,4)	
Adjuvan Radyoterapi alma durumu			
Almadı	2 (5,7)	2 (7,4)	0,589
Aldı	33 (94,3)	25 (92,6)	
Radyolojik yanıt			
Yok	22 (62,9)	23 (85,2)	0,051
Var	13 (37,1)	4 (14,8)	
Adjuvan endokrin tedavi alma durumu			
Almadı	9 (25,7)	5 (18,5)	0,502
Aldı	26 (74,3)	22 (81,5)	

*Ki-kare testi

HER-2 değişimi olmayanların %37,1'inde ECOG 0, %37,1'inde ECOG 1, %25,7'inde ECOG 2 idi. HER-2 değişimi olanların ise %25,9'unda ECOG 0, %33,3'ünde ECOG 1, %40,7'inde ECOG 2 (Tablo 31).

Tablo 29: Hastalarda HER-2 cevabına göre ECOG performans dağılımı

		HER-2 Değişimi	
		Yok (n=35)	Var (n=27)
		n (%)	n (%)
ECOG durumu	ECOG 0	13 (37,1)	7 (25,9)
	ECOG 1	13 (37,1)	9 (33,3)
	ECOG 2	9(25,7)	11 (40,7)

HER2 değişimi olan ve olmayan hastalarda nüks görülme oranı benzerdi ($p=0,420$). HER-2 değişimi olmayanların %17,1'inin, değişimi olanların ise %7,4'ünün ex olduğu saptandı. Hastaların HER2 değişimi sonucuna göre ex olma oranları benzerdi ($p=0,229$) (Tablo 32).

Tablo 30: Hastaların HER-2 cevabı ile nüks ve son durumlarına ait özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	HER-2 Değişimi		p*
	Yok(n=35) n (%)	Var (n=27) n (%)	
Nüks			
Yok	24 (68,6)	21 (77,8)	0,420
Var	11 (31,4)	6 (22,2)	
Nüks yeri biyopsi östrojen sonucu			
Negatif	3 (42,9)	1 (25,0)	-
Pozitif	4 (57,1)	3 (75,0)	
Nüks yeri biyopsi progesteron sonucu			
Negatif	3 (42,9)	1 (25,0)	-
Pozitif	4 (57,1)	3 (75,0)	
Son durum			
Yaşıyor	29 (82,9)	25 (92,6)	0,229
Ex	6 (17,1)	2 (7,4)	

*Ki-kare testi

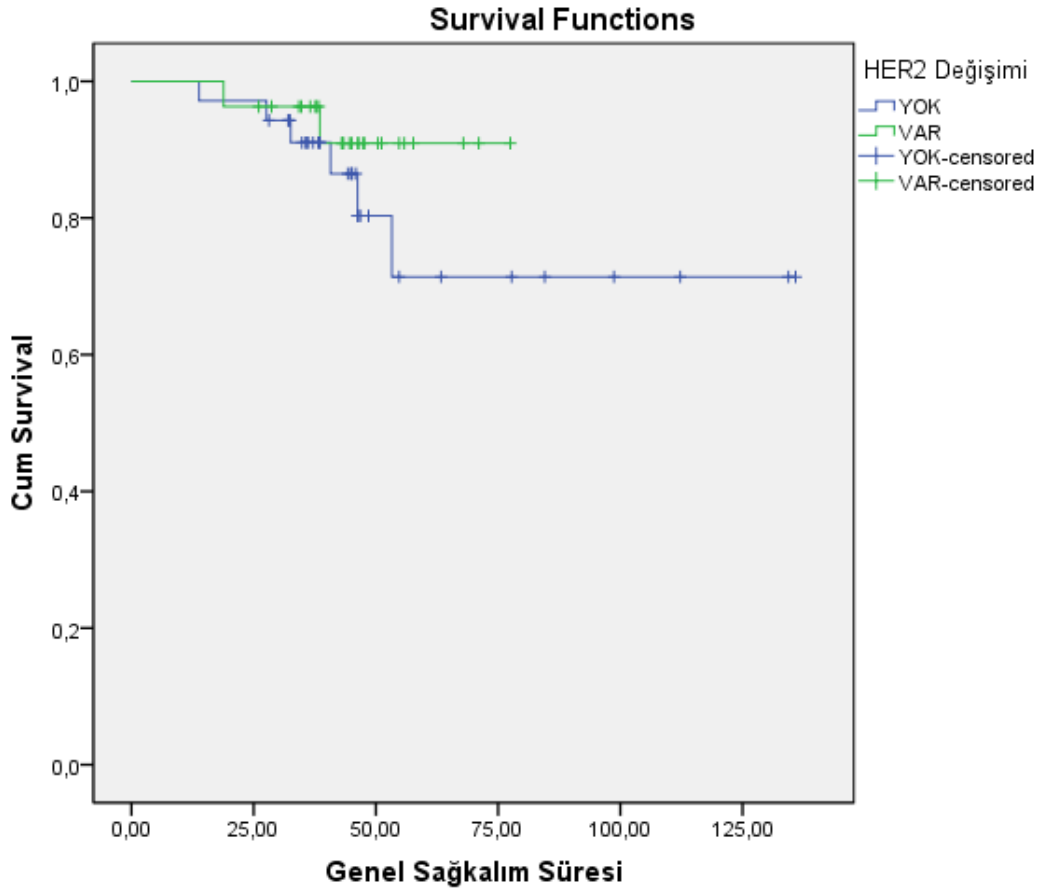
Hastaların HER2 değişimi sonucu ile genel ve progresyonsuz sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,865$; $p=0,482$) (Tablo 33).

Tablo 33: Hastaların HER-2 cevabı ile genel ve progresyonsuz sağkalım süresinin karşılaştırılması

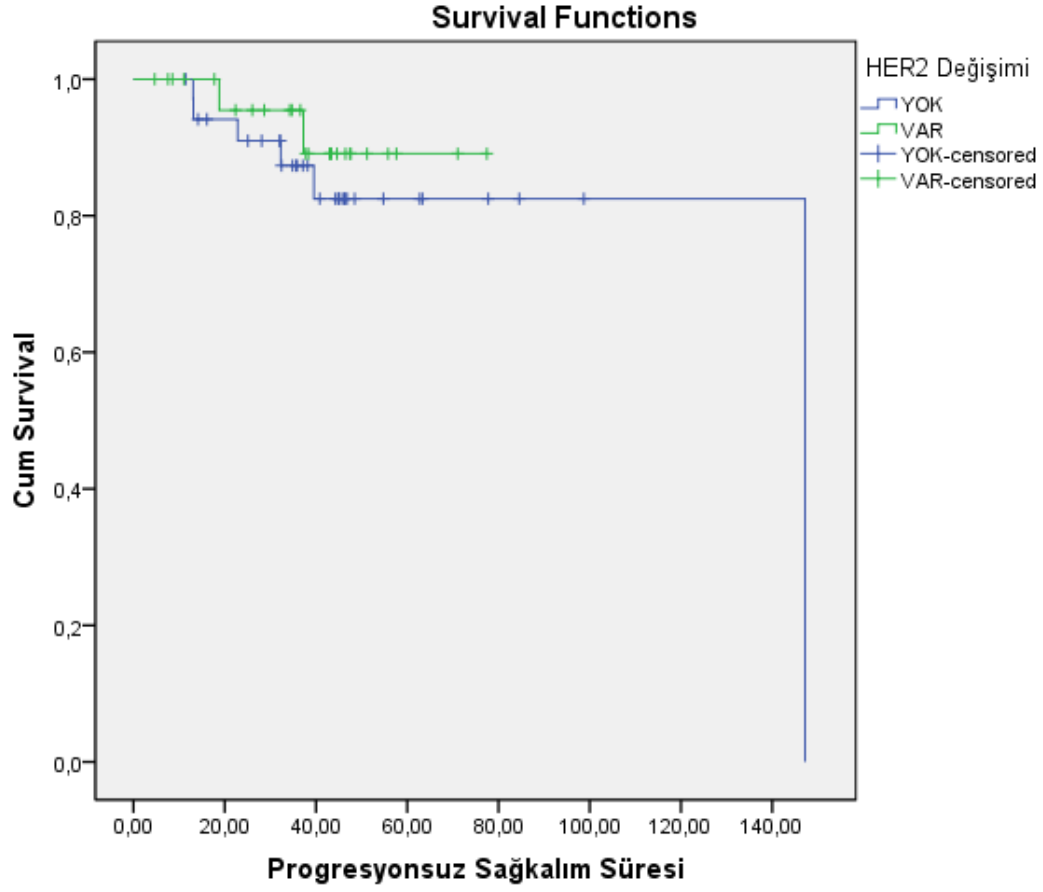
	HER-2 Değişimi		p*
	Yok (n=35)	Var (n=27)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Genel sağkalım süresi	44,91 (35,61-53,28)	44,58 (37,65-51,18)	0,865
Progresyonsuz sağkalım süresi	39,55 (32,06-46,81)	37,78 (22,40-47,40)	0,482

*Mann-Whitney U testi

HER-2 değişimi olmayan hastaların genel sağkalım süresi ortalaması 81,08 (CI:88,64-128,72), HER-2 değişimi olan hastaların genel sağkalım süresi ortalaması ise 73,21 (CI:67,56-78,86) ay olarak saptandı. HER-2 değişiminin hastaların genel sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı saptandı ($p=0,273$) (şekil 7). HER-2 değişimi olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 126,02 (CI: 107,22-144,82), HER-2 değişimi olanların progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması ise 72,24 (CI: 65,37-79,11) ay olarak saptandı. HER-2 cevabının progresyonsuz sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi ($p=0,491$) (şekil 7).



şekil 6: Hastaların HER-2 cevabının genel sağkalım üzerine etkisi



şekil 7: Hastaların HER-2 cevabının progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda HER2 pozitif meme kanseri tanısı ile neoadjuvan tedavi alan devamında opere olan hastalarımızdaki HER2 değişimini ve bu değişimin prognoz, genel sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım, patolojik tam yanıt ve radyolojik yanıt oranlarında değişim olup olmadığını araştırdık.

Neoadjuvan tedavi, lokal olarak ilerlemiş ameliyat edilebilir meme kanserli hastalara yönelik tedavilerin önemli bir parçasıdır. Neoadjuvan tedaviye HER2 hedefli tedavinin eklenmesi, HER2 pozitif meme kanserli hastalarda patolojik tam yanıtı (pCR) ve prognozu büyük ölçüde iyileştirmektedir.

Çalışmamızda, patolojik tam yanıt olan hastalarda radyolojik yanıt varlığı anlamlı ve daha yüksekti. Hastaların patolojik tam yanıt varlığı ile genel ve progresyonsuz sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,243$; $p=0,122$). Patolojik tam yanıtı olan hastaların genel sağkalım süresi ortalaması 122,19 (CI:108,72-135,66), patolojik tam yanıtı olmayan hastaların genel sağkalım süresi ortalaması ise 113,11 (CI:98,50-127,72) ay olarak saptandı. Patolojik tam yanıtın hastaların genel sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi ($p=0,121$). Patolojik tam yanıtı olan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 123,61 (CI: 116,94-135,36), patolojik tam yanıtı olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması ise 126,77 (CI: 112,81-140,73) ay olarak saptandı. Patolojik tam yanıtın hastaların progresyonsuz sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi ($p=0,265$). Patolojik tam yanıt görülmeyen 62 hastadaki HER2 değişimi incelendiğinde hastaların %56,5' inde($n=35$) HER2 değişimi olmadığı (pozitif-pozitif), %43,5' inde($n=27$) HER2 değişimi olduğu (pozitif-negatif) saptandı. HER2 değişimi olan ve olmayan hastaların tanı yaşı, kilo, vücut yüzey alanı, VKİ' i benzerdi ($p>0,05$). HER2 değişimi olan ve olmayan hastalarda tanı yaş grubu, VKİ grubu açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$)

Literatür taraması, trastuzumab ile veya trastuzumab olmadan NAKT sonrası hormon reseptörleri (ER ve/veya PR) ve HER2 uyumunu araştıran 32 ilgili çalışma ortaya çıkarmıştır. Sekiz çalışmanın dördünde, hastaların %8-33' ünde hormon reseptörü durumunun uyumsuzluğu bildirilmiştir. ER ve PR reseptör durumunu ayrı ayrı test eden çalışmaların yaklaşık yarısı sırasıyla %2,5-17 ve %5,9-51,7 oranında uyumsuzluk bildirmiştir. ER ve/veya PR reseptörünün NAKT sonrasında stabil kaldığı sonucuna varan çalışmalar, değişiklik bildiren çalışmalara

kıyasla belirgin şekilde daha az sayıda hasta ile gerçekleştirilmiştir. İmmünohistokimya ile ölçülen HER2 ekspresyonu daha uyumsuz olmasına rağmen, FISH ile test edilen HER2 amplifikasyonunun iyi uyumu bildirilmiştir. NAKT trastuzumab ile kombine edildiğinde hastaların %43'üne kadarında negatif HER2 reseptörüne geçiş bildirilmiştir⁶¹.

Yuting Sang ve arkadaşlarının 2022 de yaptığı bir çalışmada hedefe yönelik tedavi kararı için temel belirteçler olarak HER2 durumunun neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda negatife dönüşebileceğini bildirilmiştir. Bu nedenle, neoadjuvan tedavi ile tedavi edilen HER2-pozitif meme kanseri hastalarında HER2 kaybı oranını ve bunun prognostik etkisini geniş bir kohortta değerlendirmiş: Eylül 2013-Ocak 2020 tarihleri arasında Fudan Üniversitesi Kanser Hastanesi Meme Cerrahisi Bölümünde tanı konulan ve neoadjuvan tedavi alan uzak metastazı olmayan HER2-pozitif meme kanserli toplam 706 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Neoadjuvan tedaviden sonra tüm hastalara meme cerrahisi uygulanmış. Tam patolojik remisyon elde etmeyen hastalar(non-PCR), tedavi öncesi ve sonrası örnekler arasında HER2 durumunun uyumsuzluk oranını değerlendirilmiş. HER2 ekspresyonu immünohistokimya ile veya floresan insitu hibridizasyon (FISH) ile kombine edilerek değerlendirilmiş. Neoadjuvan tedavi alan HER2-pozitif meme kanseri hastalarının %35,5'inde (n=251) pCR elde etmiş. Bu hastaların genel sağkalım süreleri pCR elde edemeyenlere(non-pCR) göre daha uzun olarak raporlanmış(P=0.0068). pCR olmayan grupta rezidüel tümör lezyonlarının %83,5' i immünohistokimya ile yeniden test edilmiştir. Bunların arasında HER2 pozitifliği kaybı olan hastalar %18,15 (n=69) olarak tespit edilmiş. HER2 kaybı oranı başlangıç durumuna göre ayrı ayrı değerlendirilmiş. IHC 3+ grubunda, %90,7 (258/289) hasta tedavi sonrasında HER2 pozitif olarak kalmıştır; IHC 2+ grubunda, %89,3 (47/78) hala HER2 pozitif iken, IHC sonucu 1+ grubunda, %41,7 (5/12) HER2 pozitif olarak tespit edilmiştir. HER2 ekspresyonunun kaybı, başlangıçtaki düşük HER2 ekspresyonu (P <0.001) ve hedefe yönelik ilaçların uygulanması (P = 0.004) ile anlamlı şekilde ilişkili olarak bulunmuş. Yapılan çalışmada, neoadjuvan tedavi sonrasında HER2 negatif olarak tanımlanan hastaların tümü hedefe yönelik tedaviye devam etmiştir. Ayrıca, HER2 ekspresyonu kaybı olan ve olmayan gruplar arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamış. (P = 0.43) ⁶⁰.

Esther G Chong ve arkadaşlarının yaptığı 2008-2022 yılları arasında NAKT alan ve ardından kesin cerrahi rezeksiyon uygulanan meme kanserli hastalarının tek bir kurumda retrospektif incelemesinde neoadjuvan sistemik tedavi alan 340 meme kanseri hastasından, rezidüel hastalığı olan 55 hastanın analiz için tedavi öncesi ve sonrası biyobelirteç verileri mevcuttu. HER2 uyumsuzluğu olan tümörlerin %36,4'ünde ER veya PR durumunda değişiklik görülürken, bu durum HER2 uyumlu olan tümörlerin %48,5'inde görülmüştür. Nüks oranlarına bakıldığında, HER2 uyumsuz gruptaki hastaların %22,7'inde nüks görülürken, HER2 uyumlu gruptaki hastaların %18,2'inde nüks görülmüştür⁶².

Çalışmamızda hastaların %24,8'inde nüks geliştiği saptandı. En sık nüks gelişen yerlerin %34,6 ile kemik ve beyin olduğu belirlendi. Nüks yeri biyopsisi yapılan 14 hastanın %57,1'inde östrojen, %50,2 sinde progesteron, %14,3'ünde HER-2 2+, %78,6'ında HER-2 3+'ti.

Alex Le Vee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaşı 50 olan toplam 163 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların çoğunluğu duktal histolojiye (%95), klinik T2 hastalığa (%58) ve nükleer derece 3 tümöre (%60) sahipti. Neredeyse yarısında (%49) negatif lenf nodu, %66'ında östrojen reseptörü pozitif hastalık, %47'inde progesteron reseptörü pozitif hastalık ve %79'unda IHC ile HER2 3+ tümör vardı. Genel olarak, neoadjuvan tedaviden sonra rezidüel hastalığı olan 61 HER2-pozitif hastanın 36'ında (%59) HER2-pozitif rezidüel hastalık, 24'ünde (%36) HER2-düşük rezidüel hastalık ve üçünde (%4,9) HER2-ultralow rezidüel hastalık vardı. Geleneksel tanım kullanılarak HER2-negatif rezidüel hastalığı olan 25 hastanın %88'i HER2-düşük olarak sınıflandırılırken, %12'si HER2-ultralow olarak sınıflandırılmıştır. Docetaxel, carboplatin, trastuzumab, pertuzumab (TCHP) en sık uygulanan neoadjuvan rejimdi (%85) ve bunu paklitaksel, trastuzumab ve pertuzumab (THP rejimi %8) izledi. pCR olan hastalarda 3 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %93 iken, rezidüel hastalığı olan hastalarda 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %87 olmuştur. Neoadjuvan tedaviden sonra HER2-pozitifliğini koruyan hastalarda 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %91 iken HER2-pozitifliğini kaybeden hastalarda 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %82 olmuştur. Çalışmada pCR elde eden hastaların toplamda %91'i IHC ile HER2 3+ olarak belirlendi; bu da IHC 3+ değerinin pCR'ı tahmin etmedeki güçlü ilişkisini vurguluyor. Neoadjuvan tedavi sonrası pCR elde edemeyen hastaların %37'inde ise, %41'i HER2-negatif kalıntı hastalığına sahipti. HER2 IHC boyama paterninin HER2 kaybını tahmin etmediği göz

önünde bulundurulduğunda, HER2 ile uyumlu hastalığın medyan başlangıç FISH oran değerleri, HER2 ile uyumsuz hastalığın değerlerinden daha yüksekti. Bu, artmış HER2 FISH oranlarının neoadjuvan tedavi sonrasında HER2-pozitifliğin korunmasını tahmin edebileceğini öne sürüyor. Neoadjuvan trastuzumab tedavisi ile birlikte kemoterapinin etkisini araştıran birkaç çalışmada, temel biyopsiden cerrahiye kadar olan süreçte HER2 uyumsuzluk oranının %7 ile %43 arasında değiştiği rapor edilmiştir. Ancak, mevcut standart tedavi olan neoadjuvan çift HER2 hedefli tedavi ile kemoterapi sonrası uyumsuzluk oranını rapor eden çok az çalışma bulunmaktadır. Ferraro ve arkadaşlarının neoadjuvan çift HER2 hedefli tedavi ile kemoterapi uygulanan 130 hasta üzerinde yaptığı bir retrospektif analizde, HER2 uyumsuzluk oranı %52 olarak bildirilmiş, ancak sadece 25 hasta analiz için uygun bulunmuştur. Katayama ve arkadaşlarının 500 HER2-pozitif meme kanseri hastası üzerinde yaptığı başka bir retrospektif çalışmada, neoadjuvan tedavi sonrası genel uyumsuzluk oranı %22,3 olarak bildirilmiştir. Ancak, bu hastaların yalnızca %8,8'i çift HER2 hedefli tedavi almış, bazı hastalar ise hiç HER2 hedefli tedavi veya kemoterapi almamıştır. Wetzel ve arkadaşlarının 348 HER2-pozitif meme kanseri hastasını kapsayan retrospektif bir kohort çalışmasında, %58,9'unun neoadjuvan çift HER2 hedefli tedavi aldığı belirtilmiştir ve genel uyumsuzluk oranı %28 olarak rapor edilmiştir. Neoadjuvan TCHP tedavisi alan hastalarda uyumsuzluk oranı %34,4 iken, TCH alan hastalarda uyumsuzluk oranı %28,1 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, Ignatov ve arkadaşları, rezidüel hastalığı olan 205 HER2-pozitif meme kanseri hastasında retrospektif bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu hastalardan 167'si neoadjuvan tek ajan HER2 hedefli tedavi almış, 19'u ise çift anti-HER2 tedavi almıştır ve genel uyumsuzluk oranı %42 olarak bildirilmiştir. Spesifik HER2 hedefli tedaviye göre yapılan alt gruplar analizinde, yalnızca trastuzumab alan hastalarda uyumsuzluk oranı %47,3, çift ajan olan trastuzumab ve pertuzumab alanlarda ise %63,2 olarak bulunmuştur. Ancak, bu alt grup analizi yalnızca 19 hasta çift anti-HER2 tedavi aldığı için boyut açısından sınırlıdır. Dikkat çeken bir şekilde, bu çalışmadaki 21 hastanın neoadjuvan rejimde HER2 yönlendirmeli tedavi ile kemoterapi almadığı belirtilmiştir. Son olarak, Branco ve arkadaşları, 108 HER2-pozitif meme kanseri hastasında retrospektif bir çalışma yapmış ve rezidüel hastalığı olan hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası HER2 uyumsuzluk oranını %13,3 olarak bildirmiştir; ancak sadece üç hasta (pCR olanlar dahil) neoadjuvan çift HER2 hedefli tedavi almıştır⁶³.

Faz 3, randomize, çok merkezli KATHERINE çalışmasının bir alt grup analizi, neoadjuvan taksan ve trastuzumab tedavisinden sonra rezidüel hastalığı olan hastalarda adjuvan

T-DM1 ile trastuzumab sonuçlarını, cerrahi sırasında HER2-pozitifliğin kaybına göre araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. KATHERINE çalışmasında, hastaların en az 9 hafta taksan bazlı tedavi ve 9 hafta trastuzumab tedavisi ile herhangi bir neoadjuvan kemoterapi rejimini tamamlamalarına izin verilmiştir. Alt grup analizine, neoadjuvan tedavi öncesi temel biyopsi ile cerrahi tümör örneğinden elde edilen ve rezidüel hastalığın HER2 durumu bilinen 845 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların %8,3' ünde neoadjuvan tedavi sonrası tümörler HER2-negatif bulunmuştur. KATHERINE çalışmasında, 1486 katılımcıdan 290' ı (%19,5) trastuzumab ile birlikte herhangi bir ek HER2 hedefli ajanla ift HER2 yönlendirmeli neoadjuvan tedavi almıştır; alt grup analizinde ise, 845 hastadan 160' ı (%18,9) trastuzumab ile birlikte herhangi bir ek HER2 hedefli ajanla ift HER2 hedefli tedavi almıştır. Bu 160 hastadan 21' i (%13,1) cerrahi sırasında HER2-negatif bulunmuřtur⁶³.

Çift ajanlı HER2 hedefli tedavi ile yalnızca trastuzumab kullanımını arasındaki HER2 uyumsuzluk mekanizması iyi anlaşılamamıştır. Trastuzumab ve pertuzumab kombinasyon tedavisinin, HER2 reseptör dimmerlerinin artan bozulmasına yol açtığı ve HER2 reseptör seviyelerinde doz bağımlı bir aşağı regülasyon sağladığı gösterilmiştir; bu da HER2 ekspresyonunun azalmasına neden olabilir. Ayrıca, Trastuzumab ve Pertuzumab' ın meme kanseri hücre ölümünü artırmada sinerjik bir etki sağladığı ve HER2 gen ekspresyonunda intratumoral heterojenliğin bulunduğu göz önüne alındığında, çift ajanlı HER2 hedefli tedavi, HER-negatif tümör hücreleri için artan klonal seçilime yol açabilir. Bununla birlikte, neoadjuvan tedavi sonrası HER2 uyumlu hastalar ile HER2 uyumsuz hastalar arasında klinik olarak anlamlı IDFS farklılıklarının gözlemlenmediği görünmüş. nceki alışmalar, neoadjuvan tedavi sonrası HER2 amplifikasyonunun kaybının daha kötü sonuçlarla ilişkili olup olmadığı konusunda tutarsızdır⁶³.

Örneğin, Branco ve arkadaşları neoadjuvan tedavi sonrası HER2 amplifikasyonunu koruyan hastaların 5 yıllık IDFS ve 5 yıllık OS oranlarının sırasıyla %70 ve %84, rezidüel tümörlerinde HER2 amplifikasyonunu kaybeden hastalar için ise %21 ve %50 olduğunu rapor etmiştir ($p = 0.02$ ve $p < 0.001$). Buna karşın, Wetzel ve arkadaşları, HER2-pozitif rezidüel hastalığı olan hastalar ile HER2-negatif rezidüel hastalığı olan hastalar arasında 5 yıllık nkssz sağkalım ve OS açısından bir fark bulamamıştır. HER2 durumunun kaybının daha kötü sağkalımı öngörüp ngrmediğine ilişkin çalışmalardaki çelişkilerin olası bir nedeni, bu çalışmaların anlamlı bir farkı tespit etmek için yetersiz gte olması olabilir. Ayrıca,

çalışmaların takip süreleri ve adjuvan HER2 hedefli tedavi ile adjuvan kemoterapi alan hastaların oranları farklıdır; bu da her biri uzun vadeli sağkalım sonuçlarını etkileyebilir^{64,65}.

Alex Le Vee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adjuvan tedavi rejiminin şu anda neoadjuvan tedavi öncesi HER2 durumuna göre belirlendiği göz önüne alındığında, bu çalışma, rezidüel tümör üzerindeki tekrar HER2 testinin tedaviyi değiştirip değiştiremeyeceği sorusunu gündeme getiriyor. Çalışmada, rezidüel tümörlerinde HER2 amplifikasyonunu koruyan hastalar ile HER2 amplifikasyonunu kaybeden hastalar arasında kemoterapi veya adjuvan HER2 hedefli tedavi kullanımında bir fark bulunmamıştır; bu da HER2 durumunun kaybının adjuvan HER2 hedefli tedavi uygulama kararını etkilemediğini göstermektedir⁶³.

KATHERINE çalışmasında, cerrahi sırasında HER2-negatif hastalar arasında T-DM1 ile trastuzumab karşılaştırıldığında, T-DM1' a randomize edilen (n = 28) hastalar arasında hiçbir IDFS olayı gözlemlenmemiştir; buna karşılık trastuzumaba randomize edilen (n = 42) hastalarda 11 olay bulunmuştur. Bu durum, T-DM1' in HER2-negatif rezidüel hastalığı olan hastalar için etkili olduğunu göstermektedir. Ancak, bu analiz küçük örneklem boyutu ve bu alt gruptaki hastaların yalnızca %8,9' unun çift HER2 hedefli tedavi alması nedeniyle sınırlıdır⁶⁶.

Alex Le Vee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HER2-negatif rezidüel hastalığı olan hastaların neredeyse tamamının (üç hasta hariç) HER2-low olarak sınıflandırılabilen tümörlere sahip olduğunu göstermiştir. Ancak HER2-pozitifliğini kaybeden hastaların oranı, çalışmada bildirilen orandan farklılık gösterebilir; zira tüm hastalar neoadjuvan HER2 hedefli tedavi almamıştır. Yine de neoadjuvan tedavi sonrası HER2-pozitifliğini kaybeden neredeyse tüm hastaların HER2-low evrildiğini göstermektedir; bu da çoğu tümörün neoadjuvan tedavi sonrası bazı düşük düzeyde HER2 ekspresyonunu koruduğunu göstermektedir. T-DXd' nin HER2-low metastatik meme kanserinde etkinlik gösterdiği göz önüne alındığında, çalışmanın sonuçları, tümörleri HER2-low evrilen bu hasta alt grubunun T-DXd' den T-DM1' den daha fazla fayda sağlayıp sağlamayacağı sorusunu gündeme getiriyor⁶³.

Miglietta ve arkadaşları, neoadjuvan tedavi sonrası HER2-low ekspresyonunu değerlendiren 446 HER2-pozitif ve HER2-negatif meme kanseri hastasını kapsayan bir çalışmada benzer sonuçlar bildirmiştir. Bu çalışmada, HER2-pozitif meme kanseri olan hastaların %7' si HER2-pozitifliğini kaybetmiş; tüm hastalar neoadjuvan tedavi sonrası HER2-low dönüşmüş ve hiçbir hasta HER2 IHC 0' a dönüşmemiştir⁶⁷.

Çalışmamızda tanı yaşı ortalaması 50,72 yıl olan 105 hasta dahil edildi. Hastaların %94,3'ünde histolojik tip invaziv duktal karsinomdu. Hastaların %45,8'inde tümör gradei orta, %62,5'inin patolojik T evrelemesi T1, %35,4'ünde patolojik N evrelemesi N0, %35,4'ünde N1'di. Hastaların %35,4'ü evre 1, %30,8'i evre 2, %33,8'i evre 3 idi. Çıkarılan lenf nodu sayısı hastaların %49,8'inde 10 üzerindedir. Hastaların %55,2' sinde radyolojik yanıt varken, %41' inde patolojik tam yanıt vardı. Hastaların %24,8' inde nüks geliştiği saptandı. En sık nüks gelişen yerlerin %34,6 ile kemik ve beyin olduğu belirlendi. Dosataksel, karboplatin, paklitaksel ve trastuzumab en çok uygulanan tedavi seçimleri olmuştur. Çalışmamızda bunlar arasında en sık kullanılan rejimin trastuzumab, karboplatin +paklitaksel olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda hastaların patolojik tam yanıt varlığı ile genel ve progresyonsuz sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,513$; $p=0,941$) Çalışmamızda patolojik tam yanıt görülmeyen 62 hastadaki HER2 değişimi incelendiğinde hastaların %56,5'inde ($n=35$) HER2 değişimi olmadığı (pozitif-pozitif), %43,5'inde ($n=27$) HER2 değişimi olduğu (pozitif-negatif) saptandı. HER2 değişimi olan ve olmayan hastaların tanı yaşı, kilo, vücut yüzey alanı, VKİ' i benzerdi ($p>0,05$). Çalışmamızda patolojik tam yanıt olmayan hastaların operasyon sonrası IHC ile ölçülen HER2 değerlerinde hastaların %28' inde negatif, %19' unda 1+, %26' sında 2+ ve 3+ olduğu tespit edildi. En yüksek oranın HER2 negatif olan hastalar olduğu tespit edildi. HER-2 değişimi olan ve olmayan hastaların biyopside östrojen ve progesteron pozitifliği görülme oranı benzerdi (sırasıyla $p=0,502$; $p=0,812$). HER2 değişimi olan ve olmayan hastalarda cerrahi DCIS, LVİ, PNİ varlığının benzer oranlarda olduğu saptandı ($p>0,05$). HER-2 değişimi olmayanların %62,9'unda, HER-2 değişimi olanların ise %44,4'ünde çıkarılan lenf nodu sayısı 10'un üstündeydi ($p=0,222$). HER-2 pozitif ve negatif olanların patolojik tümör çapı, pozitif lenf nodu sayısı ve cerrahi ki-67 ortancaları benzerdi ($p>0,05$) HER2 değişimi olan ve olmayan hastaların patolojik evreleri benzerdi ($p=0,859$). HER2 değişimi olan ve olmayan hastaların operasyon sonrası östrojen ve progesteron pozitiflik oranları benzerdi. HER2 değişimi olan ve olmayan hastalarda nüks görülme oranı benzerdi. Hastaların HER2 değişimi sonucu ile genel ve progresyonsuz sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Senar Elbiç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 133 hastaya neoadjuvan tedavi uygulanmıştır. Kontrol grubunda biyopsi ile rezeksiyon örnekleri arasındaki HER2 uyumsuzluk oranı %1,7, neoadjuvan tedavi grubunda ise %5.3 olarak tespit edilmiştir. Neoadjuvan tedavi

grubunda, HER2 uyumsuzluk oranı daha genç hastalarda ve T1 tümörleri olan hastalarda daha yüksektir⁶⁸.

Çalışmamızda patolojik tam yanıt elde edilemeyen rezidüel hastalığı olan hastaların HER-2 cevabı olmayan %22,6' sının, cevabı olanların %40' nın tümör gradesi kötüydü. HER-2 cevabı olmayanların %66,7' si T1, cevabı olanların %59,3' ü T1 evrelemesine sahipti. HER2 değişimi olan ve olmayan hastaların patolojik evreleri benzerdi (p=0,859). HER2 değişimi olan ve olmayan hastaların operasyon sonrası östrojen ve progesteron pozitiflik oranları benzerdi.

Çalışmamızdaki HER2 uyumsuzluk oranı, daha önce bahsedilen çalışmalardan farklı neoadjuvan rejimlerin kullanılması ve HER2-pozitiflik tanımlarının çeşitliliği nedeniyle farklılık gösterebilir. Özellikle, her bir çalışma, çift HER2 hedefli tedavi alan hastaların farklı yüzdelerini ve neoadjuvan rejimde kemoterapi alan hastaların farklı yüzdelerini içermektedir. Ayrıca, farklı kemoterapi rejimleri de kullanılmıştır. Dahası, HER2-pozitifliğin çeşitli tanımları kullanılmıştır; bu da HER2 uyumsuzluğunun fazla veya az tahmin edilmesine yol açabilir.

HER2-pozitif erken evre meme kanseri olan hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası HER2 kaybı olması ve adjuvan tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından adjuvan tedavi olarak trastuzumab deruxtecan ile T-DM1' i karşılaştıran faz 3, çok merkezli, randomize DESTINY-Breast05 çalışmasının sonuçlarının bu konuda biraz ışık tutması umulmakta.

6. SONUÇ

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji poliklinik ve kliniğine başvuran 105 hasta dahil edilmişti. Çalışmamıza HER2+ olan hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası HER2' deki diskordans oranı ve bu diskordansın prognoz üzerine etkisi araştırılmış ve diskordans olan ve olmayanlar arasında hastaliksız ve genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların tüm verilerini değerlendirerek literatürde bakılan tarama çalışmalarında da çalışmamıza benzer sonuçlar elde edildiğini gördük. Fakat çalışmamızda hastalarımızda patolojik tam yanıtta bakılan birtakım parametrelerinde anlamlı sonuçlar tespit ettik. Patolojik tam yanıt görülenlerin kiloları, vücut yüzey alanı ve VKİ' i tam yanıt görülmeyenlerden daha düşük saptandı ($p<0,05$). Patolojik tam yanıt görülmeyenlerin VKİ gruplamasında obez olma oranı anlamlı daha yüksekti ($p=0,007$). Patolojik tam yanıt olmayan hastaların biyopside progesteron pozitifliği görülme oranı patolojik tam yanıt olan hastalardan anlamlı yüksekti ($p=0,010$). Patolojik tam yanıt görülmeyenlerde patolojik tümör çapı, pozitif lenf nodu sayısı daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Patolojik tam yanıt olan hastalarda radyolojik yanıt varlığı anlamlı ve daha yüksekti. Fakat hastaların patolojik tam yanıt varlığı ile genel ve progresyonsuz sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. LEE GOLDMAN md ANDREW I. SCHAFER M. *GOLDMAN-CECIL MEDICINE.*; 2020. Accessed September 19, 2024. 978-0-323-53266-2
2. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):66. doi:10.1038/s41572-019-0111-2
3. Rodenhiser DI, Andrews JD, Vandenberg TA, Chambers AF. Gene signatures of breast cancer progression and metastasis. *Breast Cancer Research.* 2011;13(1):201. doi:10.1186/bcr2791
4. Montemurro F, Nuzzolese I, Ponzone R. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in early breast cancer? *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(9):1071-1082. doi:10.1080/14656566.2020.1746273
5. Haddad TC, Goetz MP. Landscape of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1408-1415. doi:10.1245/s10434-015-4405-7
6. Del Prete S, Caraglia M, Luce A, et al. Clinical and pathological factors predictive of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A single center experience. *Oncol Lett.* Published online August 7, 2019. doi:10.3892/ol.2019.10729
7. Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020;9(3). doi:10.21037/cco-20-123
8. Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020;9(3):32-32. doi:10.21037/cco-20-123
9. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
10. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
11. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer.* 2018;124(13):2785-2800. doi:10.1002/cncr.31551
12. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1141-1151. doi:10.1016/S1470-2045(12)70425-4
13. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. In: ; 2017:1-32. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.07.002
14. Brown KA. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(6):350-363. doi:10.1038/s41574-021-00487-0
15. Mustafa IA, Bland KI. Physiologic Effects of Steroid Hormones and Postmenopausal Hormone Replacement on the Female Breast and Breast Cancer Risk. *Ann Surg.* 1998;228(5):638-651. doi:10.1097/00000658-199811000-00003
16. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(6):524-541. doi:10.3322/caac.21754

17. TURHAN N, YILMAZ D, YEŞİLYURT L. Meme kanseri olan Türk kadın hastalarda meme dansitesinin klinik ve patolojik bulgularla ilişkileri. *Pamukkale Medical Journal*. Published online October 12, 2021. doi:10.31362/patd.982998
18. Huang S, Houssami N, Brennan M, Nickel B. The impact of mandatory mammographic breast density notification on supplemental screening practice in the United States: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;187(1):11-30. doi:10.1007/s10549-021-06203-w
19. Takeuchi T, Kitamura Y, Sobue T, et al. Impact of reproductive factors on breast cancer incidence: Pooled analysis of nine cohort studies in Japan. *Cancer Med*. 2021;10(6):2153-2163. doi:10.1002/cam4.3752
20. Qiu R, Zhong Y, Hu M, Wu B. Breastfeeding and Reduced Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:1-9. doi:10.1155/2022/8500910
21. Brettes JP, Mathelin C. [Dual effects of androgens on mammary gland]. *Bull Cancer*. 2008;95(5):495-502. doi:10.1684/bdc.2008.0631
22. Bazyka D, Lytvynenko O, Litvinenko O. INFLUENCE OF IONIZING RADIATION ON THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології = Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*. 2023;28:22-48. doi:10.33145/2304-8336-2023-28-22-48
23. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med*. 2010;152(7):444-455; W144-54. doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00009
24. Visscher DW, Frank RD, Carter JM, et al. Breast Cancer Risk and Progressive Histology in Serial Benign Biopsies. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(10). doi:10.1093/jnci/djx035
25. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, et al. *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment 2022*.
26. Wekking D, Porcu M, De Silva P, Saba L, Scartozzi M, Solinas C. Breast MRI: Clinical Indications, Recommendations, and Future Applications in Breast Cancer Diagnosis. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(4):257-267. doi:10.1007/s11912-023-01372-x
27. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Lee CS, Destounis S V. Breast Cancer Screening for Women at Higher-Than-Average Risk: Updated Recommendations From the ACR. *Journal of the American College of Radiology*. 2023;20(9):902-914. doi:10.1016/j.jacr.2023.04.002
28. Wekking D, Porcu M, De Silva P, Saba L, Scartozzi M, Solinas C. Breast MRI: Clinical Indications, Recommendations, and Future Applications in Breast Cancer Diagnosis. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(4):257-267. doi:10.1007/s11912-023-01372-x
29. Ray KM, Joe BN, Freimanis RI, Sickles EA, Hendrick RE. Screening Mammography in Women 40–49 Years Old: Current Evidence. *American Journal of Roentgenology*. 2018;210(2):264-270. doi:10.2214/AJR.17.18707
30. Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT, et al. Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol*. 2022;32(6):4036-4045. doi:10.1007/s00330-022-08617-6
31. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89. doi:10.3322/canjclin.57.2.75

32. Joseph Loscalzo DLKLLSFLHLJ. Harrison 21. Published online 2022:611. Accessed September 19, 2024. 978-1-26-426851-1
33. Jagsi R, Mason G, Overmoyer BA, et al. Inflammatory breast cancer defined: proposed common diagnostic criteria to guide treatment and research. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;192(2):235-243. doi:10.1007/s10549-021-06434-x
34. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, et al. Luminal B Breast Cancer: Molecular Characterization, Clinical Management, and Future Perspectives. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(25):2794-2803. doi:10.1200/JCO.2013.54.1870
35. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(1):18-43. doi:10.5858/2007-131-18-ASOCCO
36. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *J Breast Imaging.* 2021;3(1):12-24. doi:10.1093/jbi/wbaa110
37. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2022;17(1):181-204. doi:10.1146/annurev-pathol-042420-093238
38. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290-303. doi:10.3322/caac.21393
39. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(19):1836-1846. doi:10.1056/NEJMoa1701830
40. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, et al. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(19):3153-3158. doi:10.1200/JCO.2007.15.5986
41. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(33):5287-5312. doi:10.1200/JCO.2007.14.2364
42. Giuliano AE, Ballman K V., McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA.* 2017;318(10):918. doi:10.1001/jama.2017.11470
43. FRANCESCHINI G. New trends in breast cancer surgery: a therapeutic approach increasingly efficacy and respectful of the patient. *Giornale di Chirurgia - Journal of Surgery.* Published online 2015. doi:10.11138/gchir/2015.36.4.145
44. DeVita VT. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Published online 2020.
45. Breast Cancer - Guidelines Detail. Accessed August 23, 2024. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
46. Haddad TC, Goetz MP. Landscape of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1408-1415. doi:10.1245/s10434-015-4405-7

47. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(10):1134-1150. doi:10.1200/JCO.2015.65.2289
48. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*. 2019;30(10):1541-1557. doi:10.1093/annonc/mdz235
49. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet*. 2010;375(9712):377-384. doi:10.1016/S0140-6736(09)61964-4
50. Provenzano E. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Moving Beyond Pathological Complete Response in the Molecular Age. *Acta Med Acad*. 2021;50(1):88. doi:10.5644/ama2006-124.328
51. Deciding when to use adjuvant chemotherapy for hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer - UpToDate. Accessed August 23, 2024. https://www.uptodate.com/contents/deciding-when-to-use-adjuvant-chemotherapy-for-hormone-receptor-positive-her2-negative-breast-cancer?search=hoice-of-%20neoadjuvant-chemotherapy-for-her2-negative-breast-cancer%20&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2
52. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(21):2353-2360. doi:10.1200/JCO.2015.60.9271
53. Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response—final results from GeparSixto. *Annals of Oncology*. 2018;29(12):2341-2347. doi:10.1093/annonc/mdy460
54. Loibl S, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. *Annals of Oncology*. 2017;28(3):497-504. doi:10.1093/annonc/mdw610
55. Başak Oyan ULUÇ EÖ. *KANSE R G Ü N D E M İ V o l u m E : 8 / 3 , E y l ü l 2 0 2 0 M E M E K A N S E R İ . ; 2020.*
56. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*. 2019;30(10):1541-1557. doi:10.1093/annonc/mdz235
57. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1659-1672. doi:10.1056/NEJMoa052306
58. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(14):1273-1283. doi:10.1056/NEJMoa0910383
59. TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI. *KANSER GÜNDEMİ*.; 2020. Accessed August 23, 2024. <https://www.kanservakfi.com/wp-content/uploads/2019/02/Meme-Kanseri-8-3.pdf>

60. Sang Y, Wu J, Yang B. Abstract P2-13-20: Loss of HER2 expression in HER2-positive breast cancer patients after neoadjuvant therapy. *Cancer Res.* 2022;82(4_Supplement):P2-13-20-P2-13-20. doi:10.1158/1538-7445.SABCS21-P2-13-20
61. van de Ven S, Smit VTHBM, Dekker TJA, Nortier JWR, Kroep JR. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* Published online December 21, 2010. doi:10.1016/j.ctrv.2010.11.006
62. Chong EG, Jeon WJ, Pham B, et al. Evolution of HER2 scores after neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(16_suppl):3139-3139. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3139
63. LeVee A, Spector K, Larkin B, et al. Incidence and prognostic impact of <sc>HER2</sc> -positivity loss after dual <sc>HER2</sc> -directed neoadjuvant therapy for <sc>HER2</sc> + breast cancer. *Cancer Med.* 2023;12(9):10647-10659. doi:10.1002/cam4.5817
64. Wetzel CL, Sutton TL, Gardiner S, Farinola M, Johnson N, Garreau JR. Loss of HER2-positivity following neoadjuvant targeted therapy for breast cancer is not associated with inferior oncologic outcomes. *J Surg Oncol.* 2021;124(8):1224-1234. doi:10.1002/jso.26646
65. Branco FP, Machado D, Silva FF, et al. Loss of HER2 and disease prognosis after neoadjuvant treatment of HER2+ breast cancer. *Am J Transl Res.* 2019;11(9):6110-6116.
66. Loibl S, Huang CS, Mano MS, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer patients with HER2-negative residual invasive disease in KATHERINE. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):106. doi:10.1038/s41523-022-00477-z
67. Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. HER2-low-positive breast cancer: evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):66. doi:10.1038/s41523-022-00434-w
68. Ebiñç S, Oruç Z, Sezgin Y, et al. Factors Influencing HER2 Discordance in Nonmetastatic Breast Cancer and The Role of Neoadjuvant Therapy. *Future Oncology.* 2022;18(30):3399-3408. doi:10.2217/fon-2022-0198