



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HER2 POZİTİF MEME KANSERİ HASTALARINDA TDM-1
ADJUVAN KULLANIMININ DEMOGRAFİK VE
KLİNİKOPATOLOJİK RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZLEM AKTÜRK ZENGİN

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi EMRE ÇAKIR

2025-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HER2 POZİTİF MEME KANSERİ HASTALARINDA TDM-1
ADJUVAN KULLANIMININ DEMOGRAFİK VE
KLİNİKOPATOLOJİK RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZLEM AKTÜRK ZENGİN

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi EMRE ÇAKIR

2025-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları

Tez Sahibi : Özlem AKTÜRK ZENGİN

Sınav Tarihi : **Saat** :

Tez Başlığı : HER2 pozitif meme kanseri hastalarında TDM-1 adjuvan kullanımının demografik ve klinikopatolojik retrospektif olarak değerlendirilmesi

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

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

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

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

../../2025

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

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

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan E-43012747-050.04-428166-161 sayılı ve 11/12/2024 tarihli etik kurul onayı alınarak hazırlanmıştır.

Tarih:/..../2025

Özlem AKTÜRK ZENGİN

İmza

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bilgi, tecrübe ve destekleriyle yanımda olan tüm değerli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım. Özellikle tez danışmanım Sayın Dr. Emre Çakır’a, akademik birikimini benimle cömertçe paylaşması, sabrı ve yol göstericiliği için minnettarım.

Bu süreçte manevi desteğini her daim hissettiren sevgili eşim Dr. Tunahan Zengin’e teşekkürü bir borç bilirim. Varlığıyla güç bulduğum aileme ise sabırları, anlayışları ve koşulsuz destekleri için sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr ÖZLEM AKTÜRK ZENGİN

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Meme Kanseri İnsidansı ve Epidemiyolojisi	2
2.2. Meme Kanserinde Risk Faktörleri	2
2.3. Meme Kanserinde Tarama	2
2.4. Meme Kanseri Klinik Özellikleri.....	3
2.4.1. Belirti ve bulgular	3
2.4.2. Tanı	3
2.5. Sınıflandırma.....	5
2.5.1. Moleküler sınıflandırılması.....	5
2.5.2. Histopatolojik sınıflandırma	5
2.6. Meme Kanserinde Evreleme	5
2.7. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	6
2.8. Meme Kanserinde Tedavi	7
2.8.1. Lokal tedavi.....	7
2.8.2. Neoadjuvan kemoterapi	7
2.8.2.1. HER2-pozitif tümörler	8
2.8.2.2. Üçlü negatif meme kanseri (TNBC)	9
2.8.2.3. Hormon reseptör-pozitif / HER2-negatif tümörler	9
2.8.3. Adjuvan kemoterapi	9
2.8.3.1. Taksan eklenmesinin aksilla pozitif hastalardaki etkinliği	10
2.8.3.2. Hormon reseptör- pozitif/ HER2- negatif	10

2.8.3.3. HER2-pozitif.....	11
2.8.3.4. Üçlü negatif (TNBC)	11
2.8.3.5. Klinik uygulama ilkeleri	11
2.8.3.6. Transtuzumab emtansin	12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	14
3.1. Olguların Seçimi	14
3.1.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri	14
3.1.2. Çalışmaya dahil olmama kriterleri	14
3.2. İstatistiksel Analiz.....	15
4. BULGULAR.....	16
4.1. Cerrahi işlem dağılımı (N = 30).....	17
4.1.1. Tedaviye bağlı hematolojik ve hepatik toksisite profili	19
4.1.2. Tedavi sonrası nüks ve yaşam durumu	19
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	20
6. KAYNAKLAR	25
7. EKLER.....	36
7.1. EK- 1: Etik kurul kararı	36
ÖZGEÇMİŞ	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC	: Doksorubisin, siklofosfamid
ACOSOG	: Amerikan cerrahlar koleji onkoloji grubu
AJCC	: Amerikan kanser ortak komitesi
ALND	: Aksiller lenf nodu diseksiyonu
BCIRG	: Uluslararası meme kanseri araştırma grubu
BİRADs	: Meme görüntüleme raporlama ve veri sistemleri
CALGB	: Amerika Birleşik resimlerde çok merkezli bir klinik araştırma grubu; kanser ve lösemi grup B
CDK4/6	: Sikline bağımlı kinaz 4 ve 6
CMF	: Siklofosfamid- metotreksat- 5-florourasil
CTNeoBC	: Neoadjuvan meme kanserinde işbirlikçi denemeler
DES	: Dietilstilbestrol
DFS	: Hastalıksız sağkalım
EBCTCG	: Erken meme kanseri araştırmacıları işbirliği grubu
ECOG	: ECOG performans skoru
ER	: Östrojen reseptörü
HER2 IHC	: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 – İmmünohistokimyasal skor
HER2	: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2
Ki-67	: Proliferasyon indeksi
MRM	: Modifiye radikal mastektomi
N	: Lenf nodu tutulumu
OS	: Genel sağkalım süresi
PARP	: Poli ADP-riboz polimeraz
PR	: Progesteron reseptörü
SLNB	: Sentinel lenf nodu biyopsisi
SM	: Basit mastektomi
SS	: Standart sapma
T	: Tümör boyutu
TC	: Dosetaksel, karboplatin

TCH : Dosetaksel, karboplatin, herceptin
T-DM1 : Trastuzumab Emtansine
TNBC : Üçlü negatif meme kanseri



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Miller-Payne patolojik yanıt dağılımı.....	18
---	----



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Meme kanseri risk faktörleri.....	2
Tablo 2.2: Meme görüntüleme yöntemlerinin doğruluğu	4
Tablo 2.3: BİRADS sınıflandırma sistemi	4
Tablo 2.4: Histopatolojik sınıflandırma	5
Tablo 4.1. Tanı anında sosyodemografik ve klinik özellikler (n = 30)	16
Tablo 4.2. Neoadjuvan tedavi modelleri (n = 30)	17
Tablo 4.3. Operasyon tipi dağılım tablosu	18



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Meme kanseri, dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türü ve kansere bağlı ölümlerin birincil nedenidir. Yaklaşık %20-25’inde HER2 pozitif saptanmaktadır ve agresif hastalıkla ilişkilidir. Bu reseptör pozitif olan hastalarda kullanılan trastuzumab emtansin için erken evre meme kanserinde yeterli veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışma ile transtuzumab emtansin kullanan hastaların demografik ve klinikopatolojik özelliklerini ele alacağız.

YÖNTEM: Retrospektif olarak 2019-2024 yılları arasında Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji’ye başvuran evre 1 ve 2 HER2 pozitif hastalar dahil edildi. Hastalar yaş, menopoz durumu, neoadjuvan tedavi, operasyon tipi, rezidü tümör veya lenf nodu varlığı, postoperatif radyoterapi alması, takibinde nüks ve progresyon varlığı, transtuzumab emtansin (TDM-1) kullanırken yan etki gelişmesi, histolojik grade, ki-67, Miller Payne patolojik yanıtı hasta izlem dosyalarından elde edilmiş olup, gerçek dünya verilerine kıyaslanarak incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya 30 hasta dahil edilmiştir. Ortalama yaşı 50, üçte biri pre-peri menopozal, yarısından fazlası postmenopozal dönemdeydi. Histolojik olarak en fazla invaziv duktal karsinom saptandı. Hastalar neoadjuvan kemoterapi olarak trastuzumab, pertuzumab, antrasiklin taksan bazlı kemoterapi aldı. Neoadjuvan kemoterapiyi takiben meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu diseksiyonu en fazla oranda uygulandığı görüldü. Miller-Payne patolojik yanıt değerlendirmede en sık grade 3 yanıt görüldü. Yan etkiler sıklık sırasıyla trombositopeni, nötropeni ve transaminazlarda yükseklik olarak saptandı.

SONUÇ: Trastuzumab ± pertuzumab içeren kemoterapi protokollerinin etkin ve güvenilir olduğunu destekleyen bulgularımız, adjuvan T-DM1 gibi hedefe yönelik tedavilerin klinik kullanımlarını desteklemektedir. Gelecekteki çalışmaların özellikle farklı moleküler alt gruplar ve platin bazlı tedavilerin uzun vadeli sonuçlarını daha geniş hasta gruplarıyla incelemesi faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Kemoterapi, meme kanseri, transtuzumab emtansine

ABSTRACT

Retrospective evaluation of demographic and clinicopathological characteristics of adjuvant T-DM1 use in patients with HER2-positive breast cancer

AIM: Breast cancer is the most common cancer among women worldwide and remains the leading cause of cancer-related deaths. Approximately 20-25% of cases are HER2 positive, often indicating aggressive disease. There is little data regarding the use of trastuzumab emtansine in early-stage HER2 positive breast cancer patients. This study aims to evaluate the demographic and clinicopathological characteristics of patients receiving trastuzumab emtansine.

MATERIALS AND METHODS: Patients with stage I-II HER2-positive breast cancer who presented to the Medical Oncology Department of Sakarya Training and Research Hospital between 2019 and 2024 were included. Data regarding age, menopausal status, receipt of neoadjuvant chemotherapy, surgery type, residual tumor or lymph node involvement, radiotherapy, recurrence or progression during follow-up, adverse events during trastuzumab emtansine treatment, histological grade, Ki-67 and Miller-Payne response were collected and analyzed in comparison with real-world data.

RESULTS: 30 patients were included in the study. The mean age was 50; one-third were pre- or perimenopausal, and more than half, postmenopausal. Invasive ductal carcinoma was the most common histology. Neoadjuvant chemotherapy regimens including trastuzumab, pertuzumab, and anthracycline/taxane combinations. Breast-conserving surgery and sentinel lymph node dissection were most common. Miller-Payne grade 3 was the most frequent response. Most frequent adverse events were thrombocytopenia, neutropenia, and elevated transaminases

CONCLUSION: Our findings support the efficacy and safety of chemotherapy protocols containing trastuzumab $\pm$ pertuzumab, as well as the clinical use of targeted therapies such as adjuvant T-DM1. Future studies should investigate the long-term outcomes of different molecular subgroups and platinum-based treatments in larger patient cohorts.

Keywords: Breast cancer, chemotherapy, trastuzumab emtansine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türü ve aynı zamanda kansere bağlı ölümlerin birincil nedenidir. Tüm meme kanseri hastalarının neredeyse %50'si ve ölümlerin de yaklaşık %60'ı gelişmekte olan ülkelerde görülmüştür. Dünyada meme kanseri hastalarının sağ kalım oranlarında farklılıklar vardır; gelişmekte olan ülkelerde tahmini %40'ın altında olan oran gelişmiş ülkelerde %80'dir (Coleman ve ark., 2008).

Meme kanseri hastalarının yaklaşık %20-25'inde İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör pozitif saptanmaktadır ve genellikle agresif hastalık seyrine işaret eder. Bu durum, kötü prognoz ile ilişkilidir. Ancak, İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör hedefli tedavi seçenekleri, özellikle erken evre hastalarda sağkalım oranlarını artırmada önemli ilerlemeler sağlamıştır.

Hormon reseptörü pozitif olan hastalarda tümör çapı 2 cm'nin üzerinde, hormon reseptör negatif olanlarda ise 1 cm'nin üzerinde olduğunda, adjuvan kemoterapiye trastuzumab eklenmesi hem hastalıksız sağkalım (DFS) hem de genel sağkalımda (OS) önemli avantajlar sunmaktadır. T1abN0 evresindeki hastalar için, erken nüks riskini azaltmak amacıyla 1 yıl boyunca trastuzumab kullanılması önerilmektedir. Ayrıca, erken evre hastalarda pertuzumab gibi dual hedefli tedavi yöntemleri de kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, TDM-1 için erken evre meme kanserinde yeterli veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışma ile TDM-1 kullanan hastaların demografik ve klinikopatolojik özelliklerini retrospektif olarak ele alacağız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye’de kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türüdür. Amerika Birleşik Devletleri’nde kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır. Özellikle 20-59 yaş aralığındaki kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında en yaygın nedeni olarak öne çıkmaktadır (Siegel ve ark., 2021).

2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanserinde risk faktörleri; değiştirilebilir nedenler ve değiştirilemeyen nedenler olarak sınıflandırılabilir. Tablo 2.1.’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Meme kanseri risk faktörleri (Łukasiewicz ve ark., 2021’den değiştirilerek kullanılmıştır).

DEĞİŞTİRİLEBİLİR NEDENLER	DEĞİŞTİRİLEMEYEN NEDENLER
Hormon replasman tedavisi	Kadın cinsiyet
Dietilstilbestrol (DES)	Yaşlılık
Fiziksel aktivite	Aile öyküsü
Obezite	Genetik mutasyonlar
Alkol alımı	Etnik köken
Sigara kullanımı	Hamilelik ve emzirme
Yetersiz vitamin alımı	Adet dönemi ve menopoz
Yapay ışığa maruziyet	Meme dokusunun yoğunluğu
İşlenmiş gıda alımı	Daha önce meme kanseri öyküsü
Kimyasal maruziyeti	Diğer meme hastalıkları
Diğer ilaçlar	Önceki radyasyon tedavisi

2.3. Meme Kanseri Tarama

Kadınlarda meme kanseri tarama programı kapsamında, ayda bir kendi kendine meme muayenesi yapılması için danışmanlık verilmesi, yılda bir klinik meme

muayenesi yapılması ve 40-69 yaş arasındaki kadınlara 2 yılda bir mamografi çekimi önerilmektedir.

Mamografi, taramada altın standart olup, tanısal mamografi herhangi bir yaş sınırı veya aralığı olmaksızın endikasyon dahilinde yapılabilmektedir (Nyström ve ark., 2002).

2.4. Meme Kanseri Klinik Özellikleri

2.4.1. Belirti ve bulgular

Erken evre meme kanserleri genellikle belirti vermez ve ağrı ile rahatsızlık genellikle yoktur. Ancak, bir kitle keşfedildiğinde, meme boyutunda veya şeklinde değişiklikler, ciltte çukurlaşma veya diğer alışılmadık değişiklikler meydana gelebilir. Ayrıca, son dönemde meme ucunun içe dönmesi veya ciltteki değişiklikler, meme ucundan gelen tek bir kanaldan akıntı (özellikle kanlı ise) ve koltuk altında kitle gibi belirtiler, meme kanserinin olası varlığını gösterebilir (Berry ve ark., 2005).

2.4.2. Tanı

Meme kanseri genellikle hastalar veya sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından hissedilmeden önce mamografi ile tespit edilir. Meme kanseri klinik muayene, görüntüleme ve iğne biyopsisi adımları ile değerlendirilir. Bu süreçler, meme kanserinin doğru bir şekilde teşhis edilmesine yardımcı olur ve uygun tedavi planlarının belirlenmesini sağlar (Saslow ve ark., 2007). Bunun için Tablo 2.2.'de belirtildiği gibi mamografi, meme ultrasonografisi, manyetik rezonans görüntüleme kullanılır.

Tablo 2.2: Meme görüntüleme yöntemlerinin doğruluğu (C. I. Li ve Daling, 2007'den değiştirilerek kullanılmıştır).

Modalite	Sensitivite	Spesifite	Pozitif öngörü	Endikasyonları
Mamografi	%63-95 (%95'ten fazla palpable, %50'si impalpable, 50 yaş üstü kadınlarda %83-92; yoğun memelerde %35'e düşer).	%14-90 (%90'ı palpable).	%10-50 (%94 palpable)	35 yaş üstü kadınlarda semptomatik meme için ilk araştırma ve tarama için tercih edilen yöntem; mikrokalsifikasyonların araştırılması için tercih edilen yöntem.
Ultrasonografi	%67-98 palpabl	%74-94 palpabl	%92 palpabl	35 yaş altı kadınlarda palpe edilebilir lezyonlar için ilk araştırma yöntemi.
Manyetik rezonans	%86-100	%21-97 (<%40 primer kanser)	%52	Yara izi bulunan memelerde, implantlı olgularda, multifokal lezyonlarda ve meme koruyucu cerrahi sonrası sınırdaki kalan lezyonların değerlendirilmesinde, ayrıca yüksek riskli kadınların taramasında faydalı olabilir.
Sintigrafi	%76-95 oranında palpabl, %52-91 oranında non-palpabl olarak tespit edilebilir.	%62-94 (%94 non-palpabl)	%70-83 (%83 palpabl, %79 non-palpabl)	1 cm' den büyük lezyonların ve aksilla bölgesinin değerlendirilmesi; ayrıca ilaç direncinin tahmin edilmesine katkı sağlayabilir.
Pozitron emisyon tomografisi	%96 (%90 aksiller met)	%100		Aksilla değerlendirmesi, yara izli meme dokusu ve multifokal lezyonlar

Meme görüntüleme raporlama ve veri sistemleri atlası (BİRADS) Tablo 2.3.'te gösterildiği gibi meme görüntüleme için standart terminolojiyi, rapor organizasyonunu, değerlendirme yapısını ve mamografi, ultrason ile manyetik rezonans görüntüleme için bir sınıflandırma sistemini sunar.

Tablo 2.3: BİRADS sınıflandırma sistemi (Stout ve ark. 2024'ten değiştirilerek kullanılmıştır).

BİRADS 0	Tamamlanmamış	Ek görüntüleme değerlendirmesi gereklidir
BI-RADS 1	Negatif	Simetrik ve kitle, yapısal bozulma veya şüpheli kalsifikasyonlar yoktur.
BI-RADS 2	Benign (iyi huylu)	Malignite olasılığı %0.
BI-RADS 3	Muhtemelen benign	Malignite olasılığı <%2. Kısa süreli takip önerilir.
BI-RADS 4	Malignite şüphesi	Malignite olasılığı %2-95 arasında. Biyopsi düşünülmelidir.
BI-RADS 5	Yüksek olasılıkla malignite	Malignite olasılığı >%95 Uygun işlem yapılmalıdır.
BI-RADS 6	Bilinen biyopsi ile kanıtlanmış malignite.	

2.5. Sınıflandırma

2.5.1. Moleküler sınıflandırılması

Meme kanserinin en yaygın olarak kabul gören sınıflandırması, hormon reseptör ekspresyonuna dayanan immünohistokimyasal perspektifte yapılmaktadır: östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2). Buna göre, meme kanserinin dört alt tipi tanınmaktadır: lüminal A, lüminal B, HER2 pozitif ve üçlü negatif (Orrantia-Borunda ve ark., 2022).

2.5.2. Histopatolojik sınıflandırma

Histopatolojik sınıflandırma Tablo 2.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4: Histopatolojik sınıflandırma (Tanrıverdi, 2020'den kullanılmıştır).

Non-invaziv karsinomlar(karsinoma in situ)	
Duktal karsinoma in situ (DCIS)	
Lobüler karsinoma in situ (LCIS)	
İnvaziv neoplazmlar	
Duktal karsinom	Duktal epitelden köken alır ve diğer alt tipler arasında %70 oranda en sık görülendir.
Lobüler karsinom	Kökeni lobüler epiteldir., %5-10 oranında görülür. Duktal karsinoma göre prognozu daha iyidir. Multiple ve bilateral olarak görülme olasılığı diğerlerine göre daha yüksektir.
Modüller karsinom	Seyrek ve duktal kanserlere göre daha iyi prognozludur.
Müsinöz karsinom	Seyrek ve iyi prognozludur.
Tübüler karsinom	Çok seyrek. Müsinöz karsinoma göre orta prognozludur.
Papiller karsinom	Çok seyrek ve iyi prognozludur.
Diğer histolojik tipler	Tipi belirlenememiş, mikst tip, metaplastik, skuamöz hücreli, küçük hücreli.

2.6. Meme Kanserinde Evreleme

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) meme kanseri için üç ana evreleme grubu sunmaktadır: anatomik, klinik prognostik ve patolojik prognostik evreleme. Bu gruplar, kanserin yayılımını ve prognozunu belirlemek için farklı yöntemler kullanır.

Anatomik Evreleme: Tümör boyutu (T), lenf nodu durumu (N) ve uzak metastaz (M) gibi temel faktörlere dayanır. Bu evreleme, kanserin vücudun hangi bölgelerine yayıldığını anlamak için kullanılır ve biyobelirteç analizlerinin mevcut olmadığı ortamlarda tercih edilir. Genellikle cerrahi işlem ve görüntüleme yöntemleri ile elde edilen verilerle yapılır.

Klinik Prognostik Evreleme: Anatomik evrelemenin yanı sıra tümör derecesi ve biyobelirteç durumu (örneğin, ER, PR, HER2 gibi) gibi faktörleri de içeren bir

değerlendirme sürecidir. Bu evreleme, kanserin biyolojik özelliklerini ve hastanın prognozunu daha ayrıntılı bir şekilde belirler. Biyobelirteç analizleri bu evrelemenin bir parçasıdır.

Patolojik Prognostik Evreleme: Hastalığın cerrahi müdahale sonrası incelenen patolojik örneklerine dayanır. Tümör boyutunu ve lenf nodu durumunu daha doğru bir şekilde belirleyerek tedaviye yönelik daha kesin bir prognoz sağlar.

Evre IA: Kanser, memede 2 cm' den küçük ve lenf düğümlerine veya vücuda yayılmamış.

Evre IB: Kanser, 2 cm' den küçük değil ama 1 cm' ye kadar olan lenf düğümlerinde mikrometastaz (çok küçük hücre kümeleri) olabilir.

Evre IIA: Kanser 2 cm'den küçük veya 2 cm' den büyük ama 5 cm' den küçük, lenf düğümlerine yayılmamış veya küçük bir lenf düğümüne yayılmış.

Evre IIB: Kanser 2 cm'den büyük ve 5 cm' den küçük veya 5 cm' den büyük, ancak lenf düğümlerine yayılmış.

Evre IIIA: Kanser, memede büyüklüğü farklı olabilir, ancak bir veya birden fazla lenf düğümüne yayılmış.

Evre IIIB: Kanser, memede büyük ve çevre dokulara (örneğin göğüs duvarı veya deri) invazyon yapmış, ancak lenf düğümlerine veya vücuda yayılmamış.

Evre IIIC: Kanser, lenf düğümlerine yayılmış, ancak vücutta başka bir yere yayılmamış.

Evre IV: Kanser, herhangi bir büyüklükte olabilir ve lenf düğümlerine veya vücuda yayılmıştır (Amin ve ark., 2017).

2.7. Meme Kanseri Prognostik Faktörler

Yaş, sigara, menapoz durumu, obezite, ırk, histolojik grade, HER2 ekspresyonu, ER ve PR ekspresyonu, proliferasyon indeksi (Kİ-67), moleküler subtip, tümör boyutu,

lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon, evre ve histolojik tip olarak değerlendirilir (Ayoub ve ark., 2019; Nishit ve ark., 2021; Sharma ve ark., 2022).

2.8. Meme Kanserinde Tedavi

Erken evre ve ileri evre meme kanserinde, cerrahi müdahale ve radyoterapi lokal tedavi seçenekleri olarak kullanılmaktadır (Roskoski, 2024).

Son yıllarda, meme kanseri tedavisinde moleküler alt tiplerin daha hassas tanılanması, özellikle endokrin tedavi ve anti-HER2 hedefli ajanlar alanında sistemik tedavi stratejilerinin hızlı bir şekilde gelişmesini sağlamıştır. Bu ilerlemeler doğrultusunda yeni ilaçların klinik kullanıma girmesi ve çok merkezli klinik çalışmaların yaygınlaşması, hasta sağkalım sonuçlarını anlamlı düzeyde iyileştirmiştir (Xiong ve ark., 2025).

2.8.1. Lokal tedavi

Meme kanserinin lokal tedavisinde önemli dönüşümler yaşanmakta olup, ana hedef tümörün minimal cerrahi sınırlarla hassas şekilde çıkarılması ve doku hasarının azaltılmasıdır. Ablasyon ve cerrahi eksizyon arasındaki doğrudan karşılaştırmalar sınırlı olmakla birlikte, çeşitli gözlemsel çalışmalar ablasyonun lokal kontrol oranları ve uzun dönem sağkalım açısından kabul edilebilir sonuçlar sunduğunu, aynı zamanda kozmetik sonuçlar açısından üstün olduğunu ortaya koymaktadır (Toi ve ark., 2024). Meme kanseri tedavisinde kullanılan termal ablasyon yöntemleri arasında radyo frekans ablasyonu, mikrodalga ablasyonu, lazer ablasyonu ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason bulunmaktadır (Carrafiello ve ark., 2008; N. Li ve Huber, 2023; Zhang ve ark., 2023). Mastektomi yerine meme koruyucu cerrahiye ve aksiller diseksiyon (ALND) yerine sentinel lenf nodu biyopsisine (SLNB) geçiş yapan hasta sayısı giderek artmaktadır (Curigliano ve ark., 2023; Xiong ve ark., 2025).

2.8.2. Neoadjuvan kemoterapi

Neoadjuvan (ameliyat öncesi) sistemik tedavi, tümörü küçültmek, cerrahi morbiditeyi azaltmak ve tedavi yanıtına göre adjuvan (ameliyat sonrası) yaklaşımı kişiselleştirmek amacıyla kemoterapi, hedefe yönelik ilaçlar ve/veya immünoterapi

kombinasyonları halinde uygulanır. NSABP-B18 çalışması ve 2018 Erken Meme Kanseri Araştırmacıları İşbirliği Grubu (EBCTCG) bireysel-hasta meta-analizi, neoadjuvan sistemik tedavinin adjuvan kemoterapi ile hastalıksız ve OS bakımından eşdeğer olduğunu; ayrıca meme koruyucu cerrahi ve patolojik negatif aksilla oranını yükselttiğini göstermiştir (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2018a; Fisher ve ark., 1997). Pozitif aksilla ile başlayan hastalarda SENTINA ve Amerikan cerrahlar koleji onkoloji grubu (ACOSOG) Z1071 denemeleri, neoadjuvan sistimeik tedaviye yanıtla yalnızca SLNB yapıldığında yanlış-negatif oranın %10'un altına indiğini, klipsli nod çıkarımının bu oranı daha da düşürdüğünü kanıtlamıştır (Boughey ve ark., 2013a, Boughey ve ark., 2016b; Kuehn ve ark., 2013).

Neoadjuvan sistemik tedavi, cerrahi faydasının ötesinde güçlü prognostik bilgi sağlar. Neoadjuvan meme kanserinde işbirlikçi denemeler (CTNeoBC) havuz analizi patolojik tam yanıt özellikle HER2-pozitif ve üçlü negatif alt tiplerde uzun dönem olaysız ve toplam sağkalımla yakından ilişkili olduğunu; rezidüel kanser yükü skorunun da 10 yıllık nüks riskini kademeli biçimde yansıttığını ortaya koymuştur (Cortazar ve ark., 2014; Symmans ve ark., 2007a, 2017b).

2.8.2.1. HER2-pozitif tümörler

Evre II-III hastalarda standart neoadjuvan sistemik tedavi, taksan/antrasiklin omurgasına çiftli HER2 blokajı (trastuzumab + pertuzumab) eklenmesidir; patolojik tam yanıt oranı %50-80'e çıkar (Gianni ve ark., 2012b; Schneeweiss ve ark., 2013; van der Voort ve ark., 2021; von Minckwitz ve ark., 2017b). Patolojik tam yanıt elde edilemeyenlerde KATHERINE denemesi, adjuvan T-DM1'in üç yıllık invaziv DFS anlamlı biçimde uzattığını göstermiştir (von Minckwitz ve ark., 2019c). Hormon reseptör pozitif alt tipte neratinib ile adjuvan uzatma yaklaşımını destekleyen ExteNET verileri mevcuttur (Chan ve ark., 2021). Güncel de-eskalasyon protokolleri (CompassHER2-pCR, De-crescendo) yalnızca kısa taksan + dual HER2 baskısı sonrası patolojik tam yanıt alan hastalarda kemoterapiyi azaltmayı araştırmaktadır (Felipe, 2025).

2.8.2.2. Üçlü negatif meme kanseri (TNBC)

TNBC’de klasik neoadjuvan sistemik tedavi, antrasiklin + taksan omurgasına karboplatin eklenmesidir; platin patolojik tam yanıtı %37’den %52’ye çıkarır fakat hematolojik toksisiteyi artırır (Loibl ve ark., 2018a; Poggio ve ark., 2018; von Minckwitz ve ark., 2014a). KEYNOTE-522 faz III çalışması, bu rejime pembrolizumab eklenmesinin patolojik tam yanıtı %64,8’e ve üç yıllık olaysız sağkalımı %84,5’e yükselttiğini göstererek immünoterapinin neoadjuvan sistemik tedaviye entegrasyonunu standartlaştırmıştır (Schmid ve ark., 2020a, 2022b). Rezidüel hastalıkta kapesitabin veya germline BRCA1/2 mutasyonu varsa olaparib adjuvan seçenekleridir (Geyer ve ark., 2022; Rugo ve ark., 2016; Tutt ve ark., 2021). Atezolizumab (IMpassion031) ve durvalumab (GeparNuevo) eklemeleri patolojik tam yanıtı artıran, uzun dönem sonuçları henüz olgunlaşmamış diğer stratejilerdir (Gianni ve ark., 2022c; Loibl ve ark., 2019b, 2021c; Mittendorf ve ark., 2020).

2.8.2.3. Hormon reseptör-pozitif / HER2-negatif tümörler

Bu alt tipte kemoterapi sonrası patolojik tam yanıt oranı düşüktür (< %10) (Cortazar ve ark., 2014). Postmenopozal, düşük proliferatif (ER+, düşük Ki-67) vakalarda 4-6 ay aromataz inhibitörü ± Sikline bağımlı kinaz 4 ve 6 (CDK4/6) inhibitörü kullanılması meme koruyucu cerrahiye kolaylaştırır; gen ekspresyon testleri yüksek risk gösteriyorsa klasik AC-T kemoterapisi tercih edilir (Korde ve ark., 2021).

Sonuc olarak neoadjuvan sistemik tedavi, tümör biyolojisini “canlı” olarak test eden, cerrahi sonuçları iyileştiren ve rezidüel hastalık durumuna göre adjuvan tedaviyi yükseltme veya azaltma olanağı sunan çok işlevli bir araçtır. Patolojik tam yanıt/ rezidüel hastalık yükü ölçümleri sayesinde HER2-pozitif hastalarda T-DM1, TNBC’de kapesitabin / olaparib veya immünoterapi devamı gibi kişiselleştirilmiş kararlar mümkün olur. Çok merkezli yeni çalışmalar kemoterapi yoğunluğunu azaltmaya veya biyobelirteç-temelli tamamen yeni şemalar tasarlamaya odaklanmaktadır.

2.8.3. Adjuvan kemoterapi

Adjuvan kemoterapi ilk kez 1970’lerde kısa siklus siklofosfamid- metotreksat- 5-florourasil (CMF) ile rutin pratiğe girmiş, 1990’larda antrasiklin eklenmesi uzak

nüksü %38'e kadar azaltmıştır. (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)., 2023b). Daha sonra taksanlar, HER2 hedefli ilaçlar, aromataz inhibitörleri, CDK4/6 ve Poli ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibitörleri ile portföy genişlemiştir. Tedavi kararı; nodal tutulum, tümör boyutu, hormon reseptör/ HER2 durumları, proliferasyon hızı ve genomik risk skorlarına dayalı olarak bireyselleştirilmektedir.

2.8.3.1. Taksan eklenmesinin aksilla pozitif hastalardaki etkinliği

Erken faz rastgellenmiş çalışmalar, doksorubisin- siklofosfamid (AC) sekansına paklitaksel veya dosetaksel eklenmesinin DFS ve OS'de mutlak %3-8 kazanç sağladığını gösterdi. Amerika Birleşik Resimlerde çok merkezli bir klinik araştırma grubu; kanser ve lösemi grup B (CALGB) 9344 denemesinde AC→paklitaksel kolu, 4+ nodlu alt grupta ölüm riskini %20 düşürdü (Henderson ve ark., 2003). NSABP B-28 benzer biçimde DFS hormonal reseptör 0.83; OS hormon reseptör 0.80 raporladı (Mamounas ve ark., 2005). Antrasiklin ile taksanı aynı sıklusa sığdıran uluslararası meme kanseri araştırma grubu (BCIRG) 001 (TAC vs FAC) çalışması 10 yıllık OS'de +7 puan avantaj sundu (Mackey ve ark., 2013). 2023 tarihli EBCTCG meta-analizi (~100 000 hasta) taksan eklemenin görece ölüm riskini %18 azaltarak nod-pozitiflerde mutlak ~%5 ek OS kazancı yarattığını doğruladı (Nielsen ve ark., 2025). Bu veri seti taksan-yoğun AC-T, dose-dense AC-T ve TAC rejimlerini aksilla pozitif hastalarda “yüksek öncelikli” standart konumuna getirmiştir.

2.8.3.2. Hormon reseptör- pozitif/ HER2- negatif

Endokrin tedavi: Premenopozal hastada 5 yıllık tamoksifen ± overyal baskılama; yüksek riskli olgularda AI + OFS. Postmenopozal hastada 5-10 yıl aromataz inhibitörü sekansı önerilir.

Kemoterapi: Düşük genomik risk puanlarında (Oncotype DX < 16) atlanabilir; yüksek riskte dose-dense AC-T veya 4× Dosetaksel, karboplatin (TC) tercih edilir.

CDK4/6 inhibisyonu: monarchE denemesi, abemasiklib + endokrin tedavinin ≥ 4 nodlu veya Ki-67 ≥ 20 % hastada 4-y IDFS'de %6.9 mutlak kazanç sağladığını gösterdi (Johnston ve ark., 2020).

DNA onarım hedefi: OlympiA denemesi, germline BRCA mutasyonu olan ve yüksek klinik riskli hastalarda 1 yıllık olaparibin OS ve DFS faydası sağladığını kanıtladı (Tutt ve ark., 2021).

2.8.3.3. HER2-pozitif

Bir yıl trastuzumab; antrasiklin/taksan (AC-T) veya antrasiklinsiz dosetaksel, karboplatin, herceptin (TCH) omurgasına eklenir. HERA denemesinde DFS hormon reseptör 0.60, OS hormon reseptör 0.66 bulundu (Cameron ve ark., 2017). Nodal pozitif grupta pertuzumab eklenmesi 8 yıllık IDFS’de +4.9 puan ek yarar sağladı (von Minckwitz ve ark., 2017b). Rezidüel hastalıkta T-DM1 ile yineleme riski yarıya indi (KATHERINE) (von Minckwitz ve ark., 2019c). Hormon reseptör pozitif alt tipte uzatılmış neratinib tedavisi ExteNET’te 5 yıllık IDFS’de ek %2-3 kazanç verdi (Chan ve ark., 2021). De-eskalasyon çalışmaları (CompassHER2-pCR, De-crescendo) kemoterapi yoğunluğunu azaltmayı test etmektedir.

2.8.3.4. Üçlü negatif (TNBC)

Standart omurga dose-dense AC-paklitaksel ± karboplatindir; platin patolojik tam yanıtı ve uzun dönem DFS’yi iyileştirir. KEYNOTE-522 faz III çalışması platinli kemoterapiye pembrolizumab ekleyerek 3 yıllık olaydan bağımsız sağkalımı %85’e yükseltti (Schmid ve ark., 2020a). IMpassion031 atezolizumab + kemoterapi patolojik tam yanıt oranını %58’e çıkardı (Mittendorf ve ark., 2020). Neoadjuvan sonrası rezidüel hastalıkta kapesitabin (CREATE-X) 5 yıllık DFS’i %30 düşürdü; germline BRCA mutant hastalarda adjuvan olaparib ek DFS-OS avantajı sağladı (Masuda ve ark., 2017; Mittendorf ve ark., 2020; Schmid ve ark., 2020a; Tutt ve ark., 2021).

2.8.3.5. Klinik uygulama ilkeleri

1. Nod-pozitif hastalarda taksan-içeren antrasiklin kemoterapisi (AC-T, TAC, dose-dense AC-T) altın standarttır.
2. Hormon reseptör (+) / HER2(–) : Yüksek genomik veya klinik risk → kemoterapi + abemasiklib; düşük risk → sadece endokrin.

3. HER2(+) : 1 yıl trastuzumab (+pertuzumab nod-pozitifte); rezidüel hastalıkta T-DM1; Hormon reseptör (+) olgularda neratinib uzatması düşünülür.
4. TNBC : Platin-bazlı kemoterapi + pembrolizumab; patolojik tam yanıt yoksa kapesitabin veya BRCA(+) ise olaparib.
5. Yaş ≥ 70 veya ciddi komorbiditede antrasiklinsiz TC veya TCH protokolleri tercih edilebilir.

2.8.3.6. Transtuzumab emtansin

HER2 reseptörüne yönelik geliştirilen ilk antikor-ilaç konjugatı, trastuzumab ile maytansinin türevi olan sitotoksik DM1 molekülünün birleşiminden oluşan T-DM1’ dır (Barok ve ark., 2014; Lewis Phillips ve ark., 2008).

T-DM1 uygulanan hastalarda en yaygın görülen advers olaylar; halsizlik, mide bulantısı, kas ve iskelet sistemiyle ilişkili ağrılar, kalp fonksiyon bozukluğu, kanama eğilimi, trombosit sayısında azalma, baş ağrısı, karaciğer enzimlerinde yükselme, kabızlık, ishal, mukozit ve burun kanaması şeklinde sıralanmaktadır (Diéras ve ark., 2014).

T-DM1’in önerilen standart dozu, hastalığın ilerlemesi veya tolere edilemeyen toksisite gelişene dek her 21 günde bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 3.6 mg/kg’dır. Tedaviye bağlı advers etkiler ortaya çıktığında, yönetim stratejisi hastanın klinik semptomlarına göre bireyselleştirilmelidir. Özellikle yorgunluk, bulantı, kas-iskelet sistemi ağrısı, baş ağrısı ve kabızlık gibi sık gözlenen semptomların destekleyici tedavisi, hastaların yaşam kalitesini sürdürmeleri açısından kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, kanama, trombositopeni, hepatotoksisite ve kardiyak disfonksiyon gibi daha ciddi yan etkiler doz modifikasyonunu gerektirebilir. Bu durumlarda doz azaltımı, 0.6 mg/kg’lık kademelerle yapılmalı ve en fazla iki kez doz azaltımı uygulanmalıdır. İki doz azaltımından sonra advers etkiler devam ediyorsa tedavi sonlandırılmalıdır. Doz azaltımı sonrası, ilaç dozu tekrar artırılmamalıdır.

Genellikle, planlanan tedavi aralığı korunarak uygulama programına mümkün olan en kısa sürede geri dönülmelidir. Her uygulama arasında 3 haftalık sürenin korunması önerilir (Kowalczyk ve ark., 2017).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Olguların Seçimi

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde tedavi görmüş HER2 pozitif metastatik olmayan meme kanseri hastalarının dosyaları ve hastane veri tabanını tarayarak retrospektif bir inceleme yapılmıştır. Çalışmaya 2019-2024 yılları arası Transtuzumab-Emtansine kullanılan 152 hastadan, 130 hasta tanı anında metastatik olması nedeni, 2 hasta izlem dosyalarında eksik bilgi olması nedeni çalışmaya dahil edilmemiştir, metastatik olmayan ve kriterlere uygun 30 hasta dahil edilmiştir. Olguların yaş, cinsiyet, menopoz durumu, sigara kullanımı, neoadjuvan kemoterapi alması, operasyon tarihi ve tipi, rezidü tümör veya lenf nodu varlığı, rezidü boyutu, postoperatif radyoterapi alması, kemoterapi ile eş zamanlı radyoterapi alması, tedavi takibinde nüks varlığı, progresyon varlığı, TDM-1 kullanırken yan etki gelişmesinin varlığı, yan etki geliştirse ilaç dozunun kontrolü hasta izlem dosyalarından elde edilmiş olup, histolojik grade, ki-67, Miiler Payne patolojik yanıt değerlendirmesi, laboratuvar tetkikleri hastane otomasyon sisteminden ulaşılmıştır. Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan 11.12.2024 tarihinde E-43012747-050.04-428166-161 numarası ile onay alınmıştır.

3.1.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri

- 18 yaş üstü ve 80 yaş altı,
- Erken evre veya lokal ileri meme kanseri tanısı almak,
- Neoadjuvan kemoterapi almak,
- Neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidü doku varlığı,
- TDM-1e kullanımı

3.1.2. Çalışmaya dahil olmama kriterleri

- Tanı anında metastaz varlığı
- Hasta izlem dosyasında eksik bilgi olması nedeni,
- Neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidü doku bulunmaması,

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerin de ortalama, standart sapma(SS), medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Analizlerde IBM SPSS Statistics (Versiyon 27.0) programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Tanı anındaki sosyodemografik ve klinik özellikler (N = 30) Tablo 4.1.'de gösterildiği gibidir. Katılımcıların ortalama yaşı $50,97 \pm 13,6$ yıldır. Olguların üçte birinden azı peri/premenopozal (%26,7; n = 8), yarısından fazlası postmenopozal dönemdeydi (%46,7; n = 14). Performans durumu iyi olan grup baskındı; %96,4'ü (n = 27) ECOG Performans Skoru (ECOG) 0, yalnızca bir hasta ECOG 3 olarak değerlendirildi.

Tümör lateralliği sol (%53,3) ve sağ (%46,7) meme arasında dengeliydi. Histolojik olarak en sık invaziv duktal karsinom saptandı (%76,7; n = 23), bunu invaziv lobüler karsinom (%6,7) izledi; mikst tip (%3,3) ve diğer alt tipler (%13,3) daha nadirdi.

Tümörlerin çoğu G2 (%57,6), geri kalanı G1 (%38,4) veya G3 (%4,0) dereceliydi. Hastaların %83,3'ü (n = 26) hormon reseptör pozitif. HER2 IHC 3+ olgular baskın olup %83,3'ü (n = 25) bu kategorideydi; HER2 IHC 2+ olanlar %16,7'yi (n = 5) oluşturdu. Proliferatif aktivite açısından Ki-67 $\geq$ %15 değerine sahip olgular %63,3 iken, %36,7'sinde Ki-67 < %15 idi.

Tablo 4.1. Tanı anında sosyodemografik ve klinik özellikler (n = 30)

Karakteristik	Değer
Yaş (yıl), Medyan $\pm$ SS	50.97 $\pm$ 13.6
Menopoz durumu	
Peri-Premenopozal, n (%)	8(28.6)
Postmenopozal, n (%)	14 (50)
Performans skoru	
ECOG 0, n (%)	27(96.4)
ECOG 3, n (%)	1(3.6)
Tümör yerleşimi	
Sol, n (%)	16(53.3)
Sağ, n (%)	14(46.7)
Histoloji	
İnvaziv duktal karsinom, n (%)	23(76.7)
İnvaziv lobüler karsinom, n (%)	2 (6.7)
İnvaziv duktal karsinom +İnvaziv Lobüler karsinom, n(%)	1(3.3)
Diğer, n (%)	4 (13.3)
Tümör grade	
G1, n (%)	10(38,4)
G2, n (%)	15(57,6)
G3, n (%)	1(4)
Hormon reseptör durumu	

Tablo 4.1. (Devamı) Tanı anında sosyodemografik ve klinik özellikler (n = 30)

Pozitif (ER+ ve/veya PR+), n (%)	26(83.3)
Negatif (ER- ve PR-), n (%)	5(16.7)
HER2 IHC	
HER2 IHC 2+, n (%)	5(16.7)
HER2 IHC 3+, n (%)	25(83.3)
Ki-67	
Ki-67 <%15, n (%)	11(36.7)
Ki-67 ≥%15, n (%)	19(63.3)

Hastaların büyük çoğunluğu Tablo 4.2. de gösterildiği gibi (%90,0; n = 27) trastuzumab ± pertuzumab + antrasiklin + taksan bazlı kemoterapi (platin içermeyen rejim) aldı. Platin içeren HER2-hedefli rejim uygulanmadı. Yalnızca iki hasta (%7,0) trastuzumab ± pertuzumab + taksan kombinasyonu ile tedavi edildi.

Tablo 4.2. Neoadjuvan tedavi modelleri (n = 30)

Tedavi Şekli,	Değer ;n (%)
Trastuzumab +/- pertuzumab + antrasiklin + taksan bazlı kemoterapi (platin yok)	27(93)
Trastuzumab +/- pertuzumab + platin + taksan bazlı kemoterapi	0(0)
Sadece trastuzumab +/- pertuzumab + taksan	2(7)

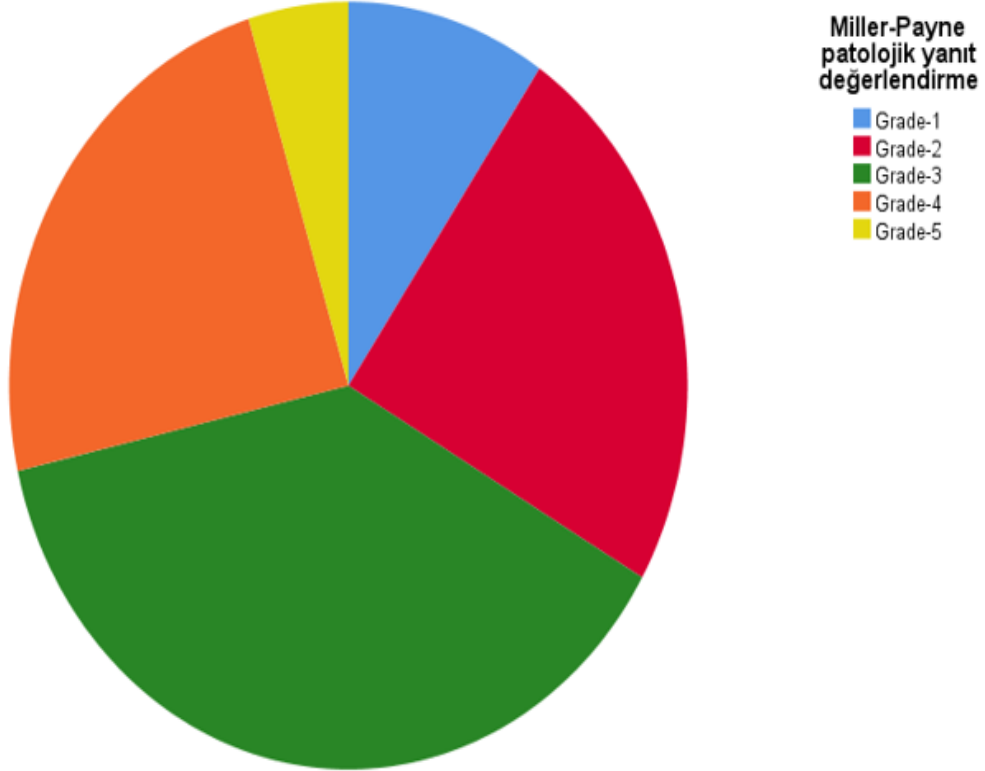
4.1. Cerrahi işlem dağılımı (N = 30)

Neoadjuvan tedaviyi takiben hastaların %30,0'ı (n = 9) Meme koruyucu cerrahi + SLNB ile cerrahiye uygun bulundu. Tablo 4.3.' de gösterilmiştir. Basit mastektomi (SM) + SLNB ve modifiye radikal mastektomi (MRM) + aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) işlemleri eşit oranda gerçekleştirildi (her ikisi de %16,7; n = 5). SM + ALND ve MRM + SLNB olguları ayrı ayrı %6,7'lik paya sahipti. Daha az sıklıkta lumpektomi + SLNB (%6,7; n = 2), perkütan ablasyon (%3,3; n = 1) ve bilateral mastektomi + SLNB (%10,0; n = 3) gerçekleştirildi. Meme koruyucu cerrahi + ALND ise yalnızca bir hastada uygulandı (%3,3).

Tablo 4.3. Operasyon tipi dağılım tablosu

Operasyon Tipi	n	%
SM + ALND	2	6.7%
Meme koruyucu cerrahi + ALND	1	3.3%
Meme koruyucu cerrahi + SLNB	9	30.0%
SM + SLNB	5	16.7%
MRM + ALND	5	16.7%
MRM + SLNB	2	6.7%
Perkütan ablasyon	1	3.3%
Lumpektomi + SLNB	2	6.7%
Bilateral Mastektomi + SLNB	3	10.0%

Miller–Payne patolojik yanıt dağılımı değerlendirilebilen 21 hastada (toplam kohortun %70,0’ı) Şekil 4.1.’de gösterilmiştir. Grade 1 yanıt yalnızca 2 hastada (%9,5), Grade 2 yanıt 5 hastada (%23,8), Grade 3 yanıt 8 hastada (%38,1), Grade 4 yanıt 5 hastada (%23,8) ve tam patolojik yanıtı gösteren Grade 5 yanıt tek bir hastada (%4,8) saptandı. Böylece değerlendirilebilir olguların %71,4’ü (15/21) orta-iyi yanıt kabul edilen $\geq$ Grade 3 düzeyine ulaştı. Dokuz hastada (%30,0) rezeksiyon materyali uygun olmadığından Miller–Payne skoru belirlenemedi.



Şekil 4.1. Miller-Payne patolojik yanıt dağılımı

Bu bulgular, kohortumuzda HER2-pozitif ve hormon reseptör pozitif hastaların baskın olduğunu, neoadjuvan dönemde platin içermeyen HER2 çift blokajlı antrasiklin-taksan rejiminin standart yaklaşım olduğunu ve cerrahi olarak meme koruyucu prosedürlerin (%53,4) mastektomi temelli girişimlere (%46,6) kıyasla hafifçe daha fazla tercih edildiğini göstermektedir.

4.1.1. Tedaviye bağlı hematolojik ve hepatik toksisite profili

Çalışmamızda değerlendirilen 30 hastanın toksisite profiline bakıldığında, tedaviye bağlı hematolojik ve biyokimyasal advers etkilerin genel olarak düşük dereceli (Grade 1–2) ve yönetilebilir olduğu gözlenmiştir.

Trombositopeni, hastaların %10’unda (n=3) ortaya çıkmış olup, bunlardan 2’si Grade 2, 1’i Grade 1 düzeyindeydi. Tüm olgular asemptomatik seyretmiş, herhangi bir tedavi ertelemesine veya doz modifikasyonuna ihtiyaç duyulmamıştır.

Nötropeni, 3 hastada (%10) yalnızca Grade 1 düzeyinde gözlenmiş ve bu durum klinik müdahale gerektirmemiştir. Benzer şekilde, Grade 1 düzeyinde transaminaz yüksekliği 4 hastada (%13.3) saptanmış, hiçbir olguda karaciğer fonksiyon bozukluğu açısından klinik olarak anlamlı bir toksisite veya tedavi kesintisi olmamıştır.

Anemi, 2 hastada (%6.7) Grade 1 düzeyinde saptanmış olup, destek tedavisi gerektirmemiş ve semptomatik tabloya yol açmamıştır.

4.1.2. Tedavi sonrası nüks ve yaşam durumu

Takip sürecinde değerlendirilen 20 hastanın 2’sinde (%10) hastalık nüksü saptanmıştır. Bu hastalardan biri hem lokal alanda hem de uzak lenf nodlarında nüks göstermiştir. Diğer hastada ise yalnızca lokal nüks mevcuttur. Her iki hasta halen aktif sistemik tedavi almakta olup, yaşamını sürdürmektedir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız, neoadjuvan tedavi sonrasında patolojik tam yanıt elde edemeyen ve adjuvan dönemde T-DM1 ile tedavi edilen erken evre HER2 pozitif meme kanseri hastalarının klinik ve patolojik özelliklerine odaklanmaktadır. Türkiye’deki klinik uygulama koşullarını da yansıtabilecek nitelikte olan bu çalışma, neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel hastalığı bulunan HER2 pozitif erken evre meme kanseri hastalarının, adjuvan dönemde T-DM1 ile tedavi edildiği bir hasta kohortunu karakterize etmiştir. Bu çalışma, özellikle kaynakların sınırlı olduğu ve neoadjuvan dönemde kemoterapi ile birlikte ikili HER2 blokajının uygulanmadığı üçüncü basamak sevk hastanelerinde, adjuvan T-DM1 tedavisine ilişkin önemli ve gerçek yaşam verilerine dayanan bir perspektif sunmaktadır.

Çalışmamızdaki hasta grubunun ortalama yaşının yaklaşık 51 yıl olması, literatürde benzer çalışmaların verileriyle paralellik göstermektedir. Örneğin, KARMA çalışmasında bildirilen medyan yaşın 50 olması bizim verilerimizi destekleyen önemli bir bulgudur (Antolín Novoa ve ark., 2023). Menopoz durumuna bakıldığında hastaların çoğunun postmenopozal dönemde olduğu görülmüş (%50), bu durum literatürde bildirilen diğer çalışmalarda postmenopozal hasta ağırlığını desteklemektedir (Antolín Novoa ve ark., 2023; Baselga ve ark., 2012). Ayrıca hastaların genel performans durumu (ECOG 0 oranı %96,4) oldukça iyi olup, bu durum hastaların tedaviye uyum ve tolere edebilme potansiyellerinin yüksek olduğuna işaret etmektedir (Antolín Novoa ve ark., 2023).

Histolojik değerlendirmelerde hastalarımızın büyük çoğunluğunun invaziv duktal karsinom olduğu (%76,7) ve bunu takiben invaziv lobüler karsinomun (%6,7) daha az sıklıkta görüldüğü belirlenmiştir. Bu bulgu, literatürdeki benzer çalışmalarda elde edilen invaziv duktal karsinom oranları ile tutarlıdır, ancak KARMA çalışmasındaki %93,9’luk daha yüksek oran, olası popülasyon farklılıkları ya da örneklem büyüklüğüne bağlı varyasyonları düşündürmektedir (Antolín Novoa ve ark., 2023; Untch ve ark., 2010a). Tümörlerin çoğunluğunun hormon reseptörü pozitif (%83,3) olması, mevcut literatür verileriyle oldukça uyumludur (Antolín Novoa ve ark., 2023;

Gianni ve ark., 2010a). Literatürdeki veriler, HER2 pozitif/ hormon reseptör pozitif meme kanseri alt tipinin, HER2 pozitif/ hormon reseptör negatif hastalara kıyasla daha düşük patolojik tam yanıt oranlarına sahip olduğunu göstermektedir (Schneeweiss ve ark., 2013). Birçok çalışmada hormon reseptör pozitif oranı yaklaşık %70,4 olarak bildirilmiştir. KATHERINE çalışmasında, neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt elde edemeyen HER2 pozitif hastalara adjuvan T-DM1 tedavisi verilmiş ve bu yaklaşımın özellikle patolojik tam yanıt elde edemeyen HER2 pozitif meme kanseri hastaları için faydalı olabileceği gösterilmiştir (von Minckwitz ve ark., 2014a). Bu nedenle hormon reseptör pozitif/ HER2 pozitif grup, anti-HER2 tedavilere dirençli bir hasta alt grubunu temsil etme potansiyeli taşımaktadır. Çalışmamızda, hormon reseptör pozitif/HER2 pozitif hastaların oranının literatürdeki raporlara kıyasla daha yüksek bulunması, muhtemelen bu alt grubun patolojik tam yanıt oranlarının daha düşük olması nedeniyle patolojik yanıt elde edemeyen popülasyon içinde daha fazla temsil edilmesine bağlıdır.

Neoadjuvan tedavi rejimleri açısından, trastuzumab ± pertuzumab ile birlikte antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi protokolünün yaygın olarak kullanıldığı (%90) görülmüştür. Bu tedavi yaklaşımı, güncel klinik kılavuzlarda ve literatürde HER2 pozitif EBC hastaları için önerilen standart protokollere uygunluk göstermektedir (Gianni ve ark., 2010a; Schneeweiss ve ark., 2013). Literatürdeki KARMA çalışmasıyla karşılaştırıldığında, trastuzumab artı pertuzumab kullanımı açısından yüksek benzerlik (%86,8) gösterilmiştir. Ancak platin ajanlarının KARMA çalışmasında %19,3 gibi belirgin bir oranda kullanılmış olması, çalışmamızda bu ajanın hiç kullanılmaması dikkate değer bir farktır (Antolín Novoa ve ark., 2023). Platin içeren rejimlerin etkinliği ve toksisite profili klinikler arasında tartışmalı olmakla birlikte, bazı merkezlerde kardiyotoksisite ve sekonder malignite risklerini azaltmak amacıyla antrasiklinlerin terk edilerek karboplatin içeren protokollere yönelindiği bildirilmektedir ; HER2 ve topoizomeras-II alfa (T2A) gen amplifikasyonları birbirinden bağımsız biyolojik olaylar olmakla birlikte, T2A amplifikasyonu HER2 amplifiye tümörlerde (%34–90) HER2 negatif tümörlere (%5–10) göre anlamlı derecede daha sık gözlenmektedir (Mano ve ark., 2007). Bu durum, HER2 pozitif meme kanseri hastalarında antrasiklinlerin terapötik etkinliğini artıran önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, HER2 gen

amplifikasyonu ile protein ekspresyonu arasında özellikle meme kanserinde diğer tümör türlerine kıyasla daha güçlü bir korelasyon bulunması, bu alt grupta hedefe yönelik tedavilerin rasyonel kullanımını desteklemektedir (Yan ve ark., 2015). Bu biyolojik temele dayalı olarak, merkezimizde HER2 pozitif hastalarda antrasiklin temelli tedavi yaklaşımlarından vazgeçilmemekte ve bu ajanların klinik etkinliğine olan inancımız korunmaktadır. Antrasiklinlerin uzun dönem kullanımına bağlı sekonder malignite riski yaklaşık %1–2 civarında olup, bu oran klinik karar verme süreçlerinde göz ardı edilebilir düzeyde değerlendirilmektedir (Untch ve ark., 2016a).

Cerrahi yaklaşımlar açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda hastaların %53,4'ünün neoadjuvan tedavi sonrasında meme koruyucu cerrahi geçirdiği saptanmıştır. Bu oran, İspanya'da yürütülen KARMA çalışmasında bildirilen %55,8'lik oranla oldukça uyumludur ve gerçek yaşam verilerinin benzerliğini ortaya koymaktadır (Antolín Novoa ve ark., 2023). Ayrıca TRAIN-2 çalışmasında, hastalara neoadjuvan dönemde ikili HER2 blokajı ile birlikte antrasiklinli veya antrasiklinsiz kemoterapi uygulanmış olup, meme koruyucu cerrahi oranları sırasıyla %56 ve %43 olarak raporlanmıştır (van Ramshorst ve ark., 2018). Bu veriler, neoadjuvan sistemik tedavilerle tümör boyutunun küçültülmesi sayesinde cerrahi yaklaşımın daha az invazif hale geldiğini ve meme koruyucu cerrahinin hem uluslararası hem de ulusal klinik uygulamalarda giderek daha fazla benimsendiğini göstermektedir.

Neoadjuvan tedaviye patolojik yanıt değerlendirmesinde Miller-Payne sistemine göre hastalarımızın %71,4'ünün Grade 3 ve üstü yanıt elde ettiği belirlenmiştir. Bu yüksek patolojik yanıt oranı, literatürde HER2 pozitif tümörlerin yüksek patolojik yanıt oranlarıyla ilgili yapılan çalışmalardaki verileri desteklemektedir (Symmans ve ark., 2007a; Untch ve ark., 2010a). KARMA çalışmasında ise benzer şekilde hastaların çoğunluğunun (%65,5) Grade 3-4 yanıt seviyesinde olduğu bildirilmiştir (Antolín Novoa ve ark., 2023). Bu bulgular, HER2 hedefli özellikle trastuzmaba pertuzumab eklenen tedavilerin patolojik yanıt üzerindeki etkinliğini göstermesi açısından önem taşımaktadır.

Erkeklerde erken evre HER2-pozitif meme kanseri sıklığının oldukça düşük olması, klinik araştırmalarda bu hasta grubunun yeterli sayıda temsil edilmesini

güçleştirmektedir (Fox ve ark., 2022). Bu nadirliğe paralel olarak, erkek hastalarda görülen HER2-pozitif meme kanseri oranı da düşüktür ve literatürde bu oranın yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir (Lyu ve ark., 2025). Bu nedenle, örneklem büyüklüğü göz önünde bulundurulduğunda, bu hasta grubuna ait alt analizlerin yapılması çoğunlukla sınırlı kalmakta ve elde edilen sonuçların genellenebilirliği düşük olmaktadır. Dolayısıyla erkek hastaların dahil edildiği çalışmalardan elde edilen veriler, mevcut literatürde bu alt grup için sağlam bilimsel kanıtlar sunmak açısından yetersiz kalabilmektedir.

En sık gözlenen hematolojik toksisite trombositopeni olup, olguların %10'unda saptanmış ve yalnızca 2 hastada Grade 2 düzeyinde seyretmiştir. Grade 1 düzeyinde nötropeni de %10 oranında gözlenmiş, ancak bu hastalarda febril nötropeni, enfeksiyon ya da destek tedavisi ihtiyacı gelişmemiştir. Hafif transaminaz yüksekliği (Grade 1), %13.3 oranında raporlanmış olup, karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı bir bozulma saptanmamıştır. Bu durum, T-DM1'in karaciğer üzerinde ciddi hepatotoksisite riski taşımadığını ve karaciğer fonksiyonları yakından izlendiği sürece güvenle uygulanabileceğini göstermektedir. Ayrıca, yalnızca iki hastada (%6.7) saptanan Grade 1 anemi de herhangi bir destek tedavisi gerektirmemiş ve klinik olarak önem arz eden bir tabloya yol açmamıştır.

Bu bulgular, T-DM1'in özellikle düşük dereceli toksisiteler ile seyreden, iyi yönetilebilir ve tolere edilebilir bir profil sunduğunu göstermektedir. Bulgularımız, KATHERINE çalışması gibi büyük randomize faz III çalışmalarda bildirilen güvenlik verileriyle uyumlu olup, gerçek yaşam koşulları altında da T-DM1'in güvenle uygulanabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, çalışma retrospektif nitelikte olup, hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle nadir görülen yüksek dereceli toksisitelerin gözden kaçmış olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle ileriye dönük prospektif ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak bu çalışma, HER2 pozitif erken evre meme kanseri olan hastaların klinikopatolojik özelliklerini ve neoadjuvan tedavi yaklaşımlarının etkinliğini ayrıntılı bir şekilde ortaya koymaktadır. Trastuzumab ± pertuzumab içeren kemoterapi protokollerinin etkin ve güvenilir olduğunu destekleyen bulgularımız, adjuvan T-DM1 gibi hedefe yönelik tedavilerin klinik kullanımlarını

desteklemektedir. Gelecekteki çalışmaların özellikle farklı moleküler alt gruplar ve platin bazlı tedavilerin uzun vadeli sonuçlarını daha geniş hasta gruplarıyla incelemesi faydalı olacaktır.



6. KAYNAKLAR

Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R., & Winchester, D. P. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 93–99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>

Antolín Novoa, S., Escrivá-de-Romaní, S., Tolosa Ortega, P., Oliva Fernández, L., López López, R., López González, A., de la Morena Barrio, P., Echavarria Díaz-Guardamino, I., Alés Martínez, J. E., Garate, Z., & González-Cortijo, L. (2023). Real world data on the demographic and clinicopathological profile and management of patients with early-stage HER2-positive breast cancer and residual disease treated with adjuvant trastuzumab emtansine (KARMA study). *Cancer Treatment and Research Communications*, 37(100772), 100772. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100772>

Ayoub, N. M., Yaghan, R. J., Abdo, N. M., Matalaka, I. I., Akhu-Zaheya, L. M., & Al-Mohtaseb, A. H. (2019). Impact of obesity on clinicopathologic characteristics and disease prognosis in pre- and postmenopausal breast cancer patients: A retrospective institutional study. *Journal of Obesity*, 2019, 3820759. <https://doi.org/10.1155/2019/3820759>

Barok, M., Joensuu, H., & Isola, J. (2014). Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Research: BCR*, 16(2), 209. <https://doi.org/10.1186/bcr3621>

Baselga, J., Cortés, J., Kim, S.-B., Im, S.-A., Hegg, R., Im, Y.-H., Roman, L., Pedrini, J. L., Pienkowski, T., Knott, A., Clark, E., Benyunes, M. C., Ross, G., Swain, S. M., & CLEOPATRA Study Group. (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 366(2), 109-119. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216>

Berry, D. A., Cronin, K. A., Plevritis, S. K., Fryback, D. G., Clarke, L., Zelen, M., Mandelblatt, J. S., Yakovlev, A. Y., Habbema, J. D. F., Feuer, E. J., & Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. (2005). Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 353(17), 1784-1792. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050518>

Boughey, J. C., Ballman, K. V., Le-Petross, H. T., McCall, L. M., Mittendorf, E. A., Ahrendt, G. M., Wilke, L. G., Taback, B., Feliberti, E. C., & Hunt, K. K. (2016). Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: Results from ACOSOG Z1071 (alliance): Results from ACOSOG Z1071 (alliance). *Annals of Surgery*,

263(4), 802-807. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001375>

Boughey, J. C., Suman, V. J., Mittendorf, E. A., Ahrendt, G. M., Wilke, L. G., Taback, B., Leitch, A. M., Kuerer, H. M., Bowling, M., Flippo-Morton, T. S., Byrd, D. R., Ollila, D. W., Julian, T. B., McLaughlin, S. A., McCall, L., Symmans, W. F., Le-Petross, H. T., Haffty, B. G., Buchholz, T. A., ... Alliance for Clinical Trials in Oncology. (2013). Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 310(14), 1455-1461. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932>

Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A., de Azambuja, E., Castro, G., Jr, Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Al-Sakaff, N., Lauer, S., McFadden, E., Leyland-Jones, B., Bell, R., Dowsett, M., Jackisch, C., & Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*, 389(10075), 1195-1205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)

Carrafiello, G., Laganà, D., Mangini, M., Fontana, F., Dionigi, G., Boni, L., Rovera, F., Cuffari, S., & Fugazzola, C. (2008). Microwave tumors ablation: principles, clinical applications and review of preliminary experiences. *International Journal of Surgery (London, England)*, 6 Suppl 1, S65-S69. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2008.12.028>

Chan, A., Moy, B., Mansi, J., Ejlersen, B., Holmes, F. A., Chia, S., Iwata, H., Gnant, M., Loibl, S., Barrios, C. H., Somali, I., Smichkoska, S., Martinez, N., Alonso, M. G., Link, J. S., Mayer, I. A., Cold, S., Murillo, S. M., Senecal, F., ... ExteNET Study Group. (2021). Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial. *Clinical Breast Cancer*, 21(1), 80-91.e7. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.09.014>

Coleman, M. P., Quaresma, M., Berrino, F., Lutz, J.-M., De Angelis, R., Capocaccia, R., Baili, P., Rachet, B., Gatta, G., Hakulinen, T., Micheli, A., Sant, M., Weir, H. K., Elwood, J. M., Tsukuma, H., Koifman, S., E Silva, G. A., Francisci, S., Santaquilani, M., ... CONCORD Working Group. (2008). Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The Lancet Oncology*, 9(8), 730-756. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70179-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70179-7)

Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., Bonnefoi, H., Cameron, D., Gianni, L., Valagussa, P., Swain, S. M., Prowell, T., Loibl, S., Wickerham, D. L., Bogaerts, J., Baselga, J., Perou, C., Blumenthal, G., Blohmer, J., ... von Minckwitz, G. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 384(9938), 164-172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)

Curigliano, G., Burstein, H. J., Gnant, M., Loibl, S., Cameron, D., Regan, M. M., Denkert, C., Poortmans, P., Weber, W. P., Thürlimann, B., & St Gallen Consensus

Conference Panelists 2023. (2023). Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Annals of Oncology*, 34(11), 970-986. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.017>

Diéras, V., Harbeck, N., Budd, G. T., Greenson, J. K., Guardino, A. E., Samant, M., Chernyukhin, N., Smitt, M. C., & Krop, I. E. (2014). Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: an integrated safety analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(25), 2750-2757. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4999>

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2018). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet Oncology*, 19(1), 27-39. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5)

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Electronic address: bc.overview@ctsu.ox.ac.uk, & Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2023). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet*, 401(10384), 1277-1292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00285-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00285-4)

Felipe. (2025, Haziran 1). *Pre-operative THP leads to a pCR in two-thirds of early-stage HER2+ ER- breast cancer patients*. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. <https://ecog-acrin.org/press-release-pre-operative-thp-leads-to-a-pcr-in-two-thirds-of-early-stage-her2-er-breast-cancer-patients/>

Fisher, B., Brown, A., Mamounas, E., Wieand, S., Robidoux, A., Margolese, R. G., Cruz, A. B., Jr, Fisher, E. R., Wickerham, D. L., Wolmark, N., DeCillis, A., Hoehn, J. L., Lees, A. W., & Dimitrov, N. V. (1997). Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 15(7), 2483-2493. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.7.2483>

Fox, S., Speirs, V., & Shaaban, A. M. (2022). Male breast cancer: an update. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 480(1), 85-93. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03190-7>

Geyer, C. E., Sikov, W. M., Huober, J., Rugo, H. S., Wolmark, N., O'Shaughnessy, J., Maag, D., Untch, M., Golshan, M., Lorenzo, J. P., Metzger, O., Dunbar, M., Symmans, W. F., Rastogi, P., Sohn, J. H., Young, R., Wright, G. S., Harkness, C., McIntyre, K., ... Loibl, S. (2022). Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Annals of Oncology*, 33(4), 384-394. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.01.009>

Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Manikhas, A., Lluch, A., Tjulandin, S., Zambetti, M., Vazquez, F., Byakhov, M., Lichinitser, M., Climent, M. A., Ciruelos, E., Ojeda, B., Mansutti, M., Bozhok, A., Baronio, R., Feyereislova, A., Barton, C., Valagussa, P., & Baselga, J. (2010). Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*, 375(9712), 377-384. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4)

Gianni, L., Huang, C. S., Egle, D., Bermejo, B., Zamagni, C., Thill, M., Anton, A., Zambelli, S., Bianchini, G., Russo, S., Ciruelos, E. M., Greil, R., Semiglazov, V., Colleoni, M., Kelly, C., Mariani, G., Del Mastro, L., Maffei, I., Valagussa, P., & Viale, G. (2022). Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Annals of Oncology*, 33(5), 534-543. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.004>

Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y.-H., Roman, L., Tseng, L.-M., Liu, M.-C., Lluch, A., Staroslawska, E., de la Haba-Rodriguez, J., Im, S.-A., Pedrini, J. L., Poirier, B., Morandi, P., Semiglazov, V., Srimuninnimit, V., Bianchi, G., Szado, T., Ratnayake, J., Ross, G., & Valagussa, P. (2012). Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 13(1), 25-32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9)

Henderson, I. C., Berry, D. A., Demetri, G. D., Cirincione, C. T., Goldstein, L. J., Martino, S., Ingle, J. N., Cooper, M. R., Hayes, D. F., Tkaczuk, K. H., Fleming, G., Holland, J. F., Duggan, D. B., Carpenter, J. T., Frei, E., 3rd, Schilsky, R. L., Wood, W. C., Muss, H. B., & Norton, L. (2003). Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(6), 976-983. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.063>

Johnston, S. R. D., Harbeck, N., Hegg, R., Toi, M., Martin, M., Shao, Z. M., Zhang, Q. Y., Martinez Rodriguez, J. L., Campone, M., Hamilton, E., Sohn, J., Guarneri, V., Okada, M., Boyle, F., Neven, P., Cortés, J., Huober, J., Wardley, A., Tolaney, S. M., ... monarchE Committee Members and Investigators. (2020). Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(34), 3987-3998. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>

Korde, L. A., Somerfield, M. R., Carey, L. A., Crews, J. R., Denduluri, N., Hwang, E. S., Khan, S. A., Loibl, S., Morris, E. A., Perez, A., Regan, M. M., Spears, P. A., Sudheendra, P. K., Symmans, W. F., Yung, R. L., Harvey, B. E., & Hershman, D. L. (2021). Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the*

American Society of Clinical Oncology, 39(13), 1485-1505.
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>

Kowalczyk, L., Bartsch, R., Singer, C. F., & Farr, A. (2017). Adverse events of trastuzumab emtansine (T-DM1) in the treatment of HER2-positive breast cancer patients. *Breast Care (Basel, Switzerland)*, 12(6), 401-408.
<https://doi.org/10.1159/000480492>

Kuehn, T., Bauerfeind, I., Fehm, T., Fleige, B., Hausschild, M., Helms, G., Lebeau, A., Liedtke, C., von Minckwitz, G., Nekljudova, V., Schmatloch, S., Schrenk, P., Staebler, A., & Untch, M. (2013). Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *The Lancet Oncology*, 14(7), 609-618.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9)

Lewis Phillips, G. D., Li, G., Dugger, D. L., Crocker, L. M., Parsons, K. L., Mai, E., Blättler, W. A., Lambert, J. M., Chari, R. V. J., Lutz, R. J., Wong, W. L. T., Jacobson, F. S., Koeppen, H., Schwall, R. H., Kenkare-Mitra, S. R., Spencer, S. D., & Sliwkowski, M. X. (2008). Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Research*, 68(22), 9280-9290. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1776>

Li, C. I., & Daling, J. R. (2007). Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 16(12), 2773-2780. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0546>

Li, N., & Huber, T. C. (2023). Radiofrequency ablation for benign thyroid nodules: Radiology in training. *Radiology*, 306(1), 54-63.
<https://doi.org/10.1148/radiol.220116>

Loibl, S., Schneeweiss, A., Huober, J. B., Braun, M., Rey, J., Blohmer, J. U., Furlanetto, J., Zahm, D. M., Hanusch, C., Thomalla, J., Jackisch, C., Staib, P., Link, T., Rhiem, K., Solbach, C., Fasching, P. A., Burchardi, N., Denkert, C., & Untch, M. (2021). Durvalumab improves long-term outcome in TNBC: results from the phase II randomized GeparNUEVO study investigating neoadjuvant durvalumab in addition to an anthracycline/taxane based neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(15_suppl), 506-506.
https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.506

Loibl, S., Untch, M., Burchardi, N., Huober, J., Sinn, B. V., Blohmer, J.-U., Grischke, E.-M., Furlanetto, J., Tesch, H., Hanusch, C., Engels, K., Rezai, M., Jackisch, C., Schmitt, W. D., von Minckwitz, G., Thomalla, J., Kümmel, S., Rautenberg, B., Fasching, P. A., ... Schneeweiss, A. (2019). A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Annals of Oncology*, 30(8), 1279-1288.

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz158>

Loibl, S., Weber, K. E., Timms, K. M., Elkin, E. P., Hahnen, E., Fasching, P. A., Lederer, B., Denkert, C., Schneeweiss, A., Braun, S., Salat, C. T., Rezaei, M., Blohmer, J. U., Zahm, D. M., Jackisch, C., Gerber, B., Klare, P., Kümmel, S., Schem, C., ... Untch, M. (2018). 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*, 29(12), 2341-2347. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy460>

Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers*, 13(17), 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>

Lyu, B., Zhao, S., Wang, H., Gong, S., & Wang, B. (2025). HER2 expression and pathway status in male breast cancer patients: results of an integrated analysis among 6,150 patients. *Scientific Reports*, 15(1), 3354. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86556-0>

Mackey, J. R., Martin, M., Pienkowski, T., Rolski, J., Guastalla, J.-P., Sami, A., Glaspy, J., Juhos, E., Wardley, A., Fornander, T., Hainsworth, J., Coleman, R., Modiano, M. R., Vinholes, J., Pinter, T., Rodríguez-Lescure, A., Colwell, B., Whitlock, P., Provencher, L., ... TRIO/BCIRG 001 investigators. (2013). Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *The Lancet Oncology*, 14(1), 72-80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70525-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70525-9)

Mamounas, E. P., Bryant, J., Lembersky, B., Fehrenbacher, L., Sedlacek, S. M., Fisher, B., Wickerham, D. L., Yothers, G., Soran, A., & Wolmark, N. (2005). Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(16), 3686-3696. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.517>

Mano, M. S., Rosa, D. D., De Azambuja, E., Ismael, G. F. V., & Durbecq, V. (2007). The 17q12-q21 amplicon: Her2 and topoisomerase-IIalpha and their importance to the biology of solid tumours. *Cancer Treatment Reviews*, 33(1), 64-77. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.10.001>

Masuda, N., Lee, S.-J., Ohtani, S., Im, Y.-H., Lee, E.-S., Yokota, I., Kuroi, K., Im, S.-A., Park, B.-W., Kim, S.-B., Yanagita, Y., Ohno, S., Takao, S., Aogi, K., Iwata, H., Jeong, J., Kim, A., Park, K.-H., Sasano, H., ... Toi, M. (2017). Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 376(22), 2147-2159. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>

Mittendorf, E. A., Zhang, H., Barrios, C. H., Saji, S., Jung, K. H., Hegg, R., Koehler, A., Sohn, J., Iwata, H., Telli, M. L., Ferrario, C., Punie, K., Penault-Llorca, F., Patel, S., Duc, A. N., Liste-Hermoso, M., Maiya, V., Molinero, L., Chui, S. Y., & Harbeck,

- N. (2020). Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 396(10257), 1090-1100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31953-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31953-X)
- Nielsen, A. W. M., Thorsen, L. B. J., Özcan, D., Matthiessen, L. W., Maae, E., Milo, M. L. H., Nielsen, M. H., Tramm, T., Overgaard, J., Offersen, B. V., & DBCG RT Committee. (2025). Internal mammary node irradiation in 4541 node-positive breast cancer patients treated with newer systemic therapies and 3D-based radiotherapy (DBCG IMN2): a prospective, nationwide, population-based cohort study. *The Lancet Regional Health. Europe*, 49, 101160. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101160>
- Nishit, Nigam, J. S., Kumar, T., Bharti, S., Surabhi, Sinha, R., & Bhadani, P. P. (2021). Association of Ki-67 with clinicopathological factors in breast cancer. *Cureus*, 13(6), e15621. <https://doi.org/10.7759/cureus.15621>
- Nyström, L., Andersson, I., Bjurstam, N., Frisell, J., Nordenskjöld, B., & Rutqvist, L. E. (2002). Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*, 359(9310), 909-919. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08020-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08020-0)
- Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Núñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., & Ramírez-Valdespino, C. A. (2022). Subtypes of Breast Cancer. İçinde *Breast Cancer* (ss. 31-42). Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes>
- Poggio, F., Bruzzzone, M., Ceppi, M., Pondé, N. F., La Valle, G., Del Mastro, L., de Azambuja, E., & Lambertini, M. (2018). Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 29(7), 1497-1508. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy127>
- Roskoski, R., Jr. (2024). Targeted and cytotoxic inhibitors used in the treatment of breast cancer. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, 210(107534), 107534. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107534>
- Rugo, H. S., Olopade, O. I., DeMichele, A., Yau, C., van 't Veer, L. J., Buxton, M. B., Hogarth, M., Hylton, N. M., Paoloni, M., Perlmutter, J., Symmans, W. F., Yee, D., Chien, A. J., Wallace, A. M., Kaplan, H. G., Boguey, J. C., Haddad, T. C., Albain, K. S., Liu, M. C., ... I-SPY 2 Investigators. (2016). Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 375(1), 23-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513749>
- Saslow, D., Boetes, C., Burke, W., Harms, S., Leach, M. O., Lehman, C. D., Morris, E., Pisano, E., Schnall, M., Sener, S., Smith, R. A., Warner, E., Yaffe, M., Andrews, K. S., Russell, C. A., & American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. (2007). American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an

adjunct to mammography. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 57(2), 75-89. <https://doi.org/10.3322/canjclin.57.2.75>

Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., Puztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Untch, M., Fasching, P. A., Cardoso, F., Andersen, J., Patt, D., Danso, M., Ferreira, M., ... KEYNOTE-522 Investigators. (2022). Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 386(6), 556-567. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651>

Schmid, P., Cortes, J., Puztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Foukakis, T., Fasching, P. A., Cardoso, F., Untch, M., Jia, L., Karantza, V., Zhao, J., Aktan, G., ... KEYNOTE-522 Investigators. (2020). Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 382(9), 810-821. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>

Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A., Hegg, R., Tausch, C., Seo, J. H., Tsai, Y.-F., Ratnayake, J., McNally, V., Ross, G., & Cortés, J. (2013). Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of Oncology*, 24(9), 2278-2284. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>

Sharma, A., Sharma, A., Patni, S., Bapna, A., Patni, N., Gupta, A., Sharma, L. M., Somani, N., Ledwani, N., Saini, S., Jakhota, N., Sharma, M., Verma, S., V, & Nunia, A. (2022). A single centre detailed clinicopathological, Immunohistochemical and follow up study of Male Breast Cancer patients from western India. *Journal of Clinical & Experimental Oncology*, 2022. https://www.scitechnol.com/peer-review/a-single-centre-detailed-clinicopathological-immunohistochemical-and-follow-up-study-of-male-breast-cancer-patients-from-western-i-rf4l.php?article_id=18156

Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2021). Cancer statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(1), 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>

Stout, N. K., Miglioretti, D. L., Su, Y.-R., Lee, C. I., Abraham, L., Alagoz, O., de Koning, H. J., Hampton, J. M., Henderson, L., Lowry, K. P., Mandelblatt, J. S., Onega, T., Schechter, C. B., Sprague, B. L., Stein, S., Trentham-Dietz, A., van Ravesteyn, N. T., Wernli, K. J., Kerlikowske, K., & Tosteson, A. N. A. (2024). Breast cancer screening using mammography, digital breast tomosynthesis, and magnetic resonance imaging by breast density. *JAMA Internal Medicine*, 184(10), 1222–1231. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.4224>

Symmans, W. F., Peintinger, F., Hatzis, C., Rajan, R., Kuerer, H., Valero, V., Assad, L., Poniacka, A., Hennessy, B., Green, M., Buzdar, A. U., Singletary, S. E., Hortobagyi, G. N., & Puztai, L. (2007). Measurement of residual breast cancer

burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(28), 4414-4422. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.10.6823>

Symmans, W. F., Wei, C., Gould, R., Yu, X., Zhang, Y., Liu, M., Walls, A., Bousamra, A., Ramineni, M., Sinn, B., Hunt, K., Buchholz, T. A., Valero, V., Buzdar, A. U., Yang, W., Brewster, A. M., Moulder, S., Pusztai, L., Hatzis, C., & Hortobagyi, G. N. (2017). Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(10), 1049-1060. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.1010>

Tanrıverdi, Ö. (2020). *Özet Temel ve Klinik Onkoloji* (Ö. Tanrıverdi (Ed.); s. 304). Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.

Toi, M., Kinoshita, T., Benson, J. R., Jatoi, I., Kataoka, M., Han, W., Yamauchi, C., Inamoto, T., & Takada, M. (2024). Non-surgical ablation for breast cancer: an emerging therapeutic option. *The Lancet Oncology*, 25(3), e114-e125. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00615-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00615-0)

Tutt, A. N. J., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., Gelber, R. D., de Azambuja, E., Fielding, A., Balmaña, J., Domchek, S. M., Gelmon, K. A., Hollingsworth, S. J., Korde, L. A., Linderholm, B., Bandos, H., Senkus, E., Suga, J. M., Shao, Z., ... OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. (2021). Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 384(25), 2394-2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>

Untch, M., Jackisch, C., Schneeweiss, A., Conrad, B., Aktas, B., Denkert, C., Eidtmann, H., Wiebringhaus, H., Kümmel, S., Hilfrich, J., Warm, M., Paepke, S., Just, M., Hanusch, C., Hackmann, J., Blohmer, J.-U., Clemens, M., Darb-Esfahani, S., Schmitt, W. D., ... Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie-Breast (AGO-B) Investigators. (2016). Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(3), 345-356. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00542-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00542-2)

Untch, M., Rezai, M., Loibl, S., Fasching, P. A., Huober, J., Tesch, H., Bauerfeind, I., Hilfrich, J., Eidtmann, H., Gerber, B., Hanusch, C., Kühn, T., du Bois, A., Blohmer, J.-U., Thomssen, C., Dan Costa, S., Jackisch, C., Kaufmann, M., Mehta, K., & von Minckwitz, G. (2010). Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(12), 2024-2031. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8451>

van der Voort, A., van Ramshorst, M. S., van Werkhoven, E. D., Mandjes, I. A., Kemper, I., Vulink, A. J., Oving, I. M., Honkoop, A. H., Tick, L. W., van de Wouw, A. J., Mandigers, C. M., van Warmerdam, L. J., Wesseling, J., Vrancken Peeters, M.-J. T., Linn, S. C., & Sonke, G. S. (2021). Three-year follow-up of neoadjuvant

chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual ERBB2 blockade in patients with ERBB2-positive breast cancer: A secondary analysis of the TRAIN-2 randomized, phase 3 trial: A secondary analysis of the TRAIN-2 randomized, phase 3 trial. *JAMA Oncology*, 7(7), 978-984. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1371>

van Ramshorst, M. S., van der Voort, A., van Werkhoven, E. D., Mandjes, I. A., Kemper, I., Dezentjé, V. O., Oving, I. M., Honkoop, A. H., Tick, L. W., van de Wouw, A. J., Mandigers, C. M., van Warmerdam, L. J., Wesseling, J., Vrancken Peeters, M.-J. T., Linn, S. C., Sonke, G. S., & Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). (2018). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 19(12), 1630-1640. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30570-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9)

von Minckwitz, G., Huang, C.-S., Mano, M. S., Loibl, S., Mamounas, E. P., Untch, M., Wolmark, N., Rastogi, P., Schneeweiss, A., Redondo, A., Fischer, H. H., Jacot, W., Conlin, A. K., Arce-Salinas, C., Wapnir, I. L., Jackisch, C., DiGiovanna, M. P., Fasching, P. A., Crown, J. P., ... KATHERINE Investigators. (2019). Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 380(7), 617-628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>

von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M., Viale, G., Suter, T., Arahmani, A., Rouchet, N., Clark, E., Knott, A., Lang, I., Levy, C., Yardley, D. A., Bines, J., Gelber, R. D., Piccart, M., Baselga, J., & APHINITY Steering Committee and Investigators. (2017). Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 377(2), 122-131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>

von Minckwitz, G., Schneeweiss, A., Loibl, S., Salat, C., Denkert, C., Rezai, M., Blohmer, J. U., Jackisch, C., Paepke, S., Gerber, B., Zahm, D. M., Kümmel, S., Eidtmann, H., Klare, P., Huober, J., Costa, S., Tesch, H., Hanusch, C., Hilfrich, J., ... Untch, M. (2014). Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 15(7), 747-756. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70160-3)

Xiong, X., Zheng, L.-W., Ding, Y., Chen, Y.-F., Cai, Y.-W., Wang, L.-P., Huang, L., Liu, C.-C., Shao, Z.-M., & Yu, K.-D. (2025). Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 49. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4>

Yan, M., Schwaederle, M., Arguello, D., Millis, S. Z., Gatalica, Z., & Kurzrock, R. (2015). HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Reviews*, 34(1), 157-164. <https://doi.org/10.1007/s10555-015-9552-6>

Zhang, Z., Lo, H., Zhao, X., Li, W., Wu, K., Zeng, F., Li, S., & Sun, H. (2023). Mild photothermal/radiation therapy potentiates ferroptosis effect for ablation of breast

cancer via MRI/PA imaging guided all-in-one strategy. *Journal of Nanobiotechnology*, 21(1), 150. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01910-6>



7. EKLER

7.1. EK- 1: Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 11.12.2024-E.428166



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu

Sayı : E-43012747-050.04-428166 -161
Konu : Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik
Kurul Başvuru Dosyası

11.12.2024

Sayın Uzm. Dr. Emre ÇAKIR

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 07.11.2024 tarih ve 161 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Her2 Pozitif Meme Kanseri Hastalarında T-DM1Adjuvan Kullanımının Demografik ve Klinikopatolojik Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Sağlık Bilimleri Etik Kurulu Başkanı

Hasan KONAK
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır
...11...12...12024...

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSLL9EBEMK Pin Kodu :83182

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5783&eD=BSLL9EBEMK&eS=428166>

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

Adapazarı/Sakarya

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

e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Hasan Konak

Unvanı: Sürekli İşçi



ÖZGEÇMİŞ

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