

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN GERİATRİK MEME
KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ YANITININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Murat KÜÇÜKBİRİNCİ

Trabzon-2024

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN GERİATRİK MEME
KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ YANITININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Murat KÜÇÜKBİRİNCİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Evren FİDAN

Trabzon-2024

ÖNSÖZ

Tez yazım sürecinde yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Evren FİDAN'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca yaşadığım birçok zorlukta bana destek olan, güzel anılar biriktirdiğim asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca aldığım her kararda arkamda duran, ellerini bir an olsun üzerimden ayırmayan sevgili aileme;

Saygılarımı, sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat KÜÇÜKBİRİNCİ

Trabzon, 2024

ÖZET

Amaç: Neoadjuvan Kemoterapi (NAK) daha konservatif cerrahi isteyen hastalar için tümör boyutunu küçültmek, ayrıca tümör biyolojisini erken değerlendirmek ve tedaviye verilen cevaba göre sonraki modaliteleri planlamak için kullanılan yerleşik bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, geriatrik hastalarda kullanımı yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmamızda NAK alan geriatrik meme kanserli hastalarda tedavi yanıtının (pCR) ve yan etkilerin NAK alan geriatrik olmayan hastalarla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: KTÜ Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na bağlı Medikal Onkoloji Polikliniği'ne 01.01.2018 – 01.01.2023 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzeri, neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrasında operasyon geçirmiş, patoloji kayıtları hastanemizde olan veya e-nabızdan ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. 2018-2023 yılları arasında hastaların meme kanseri tanı tarihleri, nüks-metastaz durumları ve ölüm tarihlerine hastane kayıtları ve ölüm bildirim sistemi (ÖBS) veri tabanından ulaşıldı. Bu verilere göre genel sağkalım durumları incelendi. Ayrıca incelenen verilerden; hastaların aldıkları neoadjuvan kemoterapi rejimi türleri, kemoterapiye başlarken bakılan ECOG skorları, pre ve post-operatif hormon reseptör durumları, TNM ve klinik evreleri, patoloji materyalinin histolojisi kaydedildi. Çalışmamızın ana konusu olan; Patolojik tam yanıt verileri: Tam yanıt/Parsiyel yanıt/Yanıt yok; Neoadjuvan kemoterapi erteleme durumu verileri: Erteleme yok/Var/Kemoterapi dozu azaltıldı/Kemoterapi rejimi değiştirildi olarak gruplandırıldı ve bu veriler 65 yaş ve üzeri ile 65 yaş altı hasta grupları arasında karşılaştırıldı. Memede ve aksillada hiç rezidü olmaması patolojik tam yanıt olarak değerlendirildi.

Bulgular: Vakaların 197'si (%72,7) 65 yaşından küçük, 74'ü (%27,3) ise 65 ve üzeri yaşta idi. Yaş ortalamalarının $52,66 \pm 12,89$ yıl (Minimum=27,00-Maksimum=92,00) olduğu görüldü. İlk tanı tarihinden itibaren takip süresi ortalaması ise $31,51 \pm 17,07$ ay (Med.=29,82: 1,68-71,70) olarak saptandı. Ki-Kare Testinde geriatrik hastaların 65 yaş altı vakalara göre nefrotoksisite yan etki oranlarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p < 0,001$) bulundu. Geriatrik hastalarda, 65 yaş ve altı vakalar ile karşılaştırıldığında, kemoterapi erteleme ve doz azaltımı oranlarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdiği ($p < 0,001$) bulundu. Çalışmamızın ana konusu olan patolojik tam yanıt (pCR)

durumunda ise Ki-Kare testine göre 65 yaş altı hasta grubunun pCR oranının geriatric hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yükseklik gösterdiği ($p=0,006$) saptandı. Yaş grupları arasında; aksiller lenf nodu pozitifliği, lenf nodu diseksiyonu, lenfovasküler ve perinöral invazyon, cerrahi sınır pozitifliği ve cilt invazyonu açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ki-Kare Testinde 65 yaş altı vakaların 65 yaş ve üzeri vakalara göre radyoterapi alma oranlarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p=0,013$) bulundu. Yaş grupları arasında sonradan metastaz oranlarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık göstermediği ($p=0,841$) bulundu ve metastaz bölgeleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Geriatric hastalar ile 65 yaş altı hastalar genel sağkalım süreleri (Overall Survival) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,287$) bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda NAK sonrası pCR oranı 65 yaş altı grupta geriatric hastalarla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca geriatric hasta grubunda nefrotoksisite yan etki oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Geriatric hasta grubunda kemoterapi erteleme ve doz azaltımı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Neoadjuvan tedavi alan hastaları patolojik yanıt açısından yaş ilişkili olarak karşılaştıran az sayıda çalışma olduğundan, çalışmamızın literatüre ışık tuttuğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, Geriatric hasta, Neoadjuvan Kemoterapi, Patolojik Komplet Yanıt

SUMMARY

Aim: Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is an established treatment option used to reduce tumour size for patients who want more conservative surgery, as well as to evaluate tumour biology and plan subsequent modalities according to the response to treatment. However, its use in geriatric patients has not been adequately investigated. In this study, we aimed to evaluate the treatment response (pCR) and side effects in geriatric breast cancer patients receiving NAC in comparison with non-geriatric patients receiving NAC.

Materials and Methods: Patients who applied to the KTU Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology between 01.01.2018 and 01.01.2023, who were 18 years of age or older, who received neoadjuvant chemotherapy and then underwent surgery, whose pathology records were available in our hospital or could be accessed from database were included in the study. The dates of breast cancer diagnosis, recurrence-metastasis status and death dates of the patients between 2018-2023 were accessed from hospital records and DNS (death notification system) database. In addition, the types of neoadjuvant chemotherapy regimens, ECOG scores at the start of chemotherapy, pre- and post-operative hormone receptor status, TNM and clinical stages, histology of pathology material were recorded. The main subject of our study; Pathological complete response data was grouped as the following: Complete response/Partial response/No response. Absence of any residue in the breast and axilla was considered as pathological complete response.

Results: 197 (72.7%) of cases were younger than 65 years and 74 (27.3%) of cases were 65 years and older. The mean age was 52.66 ± 12.89 years (Minimum=27.00-Maximum=92.00) and the mean follow-up period from the date of initial diagnosis was 31.51 ± 17.07 months (Med.=29.82: 1.68-71.70). Chi-Square test showed that the rate of nephrotoxicity side effects in geriatric patients was statistically significantly higher ($p < 0.001$) compared to patients younger than 65 years. The rates of chemotherapy postponement and dose reduction were found to be statistically significantly different ($p < 0.001$) in geriatric patients compared to patients aged 65 years and younger. In the case of pathological complete response (pCR), which is the main subject of our study, according to the Chi-Square test, it was found that the pCR rate of the patient group under 65 years of age was statistically significantly higher than the geriatric patient group ($p = 0.006$). There was no significant difference between the age groups in terms of axillary lymph node

positivity, lymph node dissection, lymphovascular and perineural invasion, surgical margin positivity and skin invasion. Chi-Square Test showed that the rate of radiotherapy was statistically significantly higher ($p=0.013$) in patients under 65 years of age compared to patients 65 years of age and older. According to the Chi-Square test, it was found that there was no statistically significant difference in the rates of subsequent metastasis between age groups ($p=0.841$). No significant difference was found between age groups in terms of metastasis. No significant difference was found between age groups in terms of metastasis sites. There was no statistically significant difference ($p=0.287$) between geriatric patients and patients under 65 years of age in terms of overall survival.

Conclusion: In our study, pCR rate after NAC was found to be significantly higher in the group under 65 years of age compared to geriatric patients. In addition, nephrotoxicity side effect rates were found to be significantly higher in the geriatric patient group, and chemotherapy postponement and dose reduction were found to be significantly higher in the geriatric patient group. Since there are few studies comparing patients receiving neoadjuvant treatment in terms of pathological response in relation to age, we think that our study sheds light on the literature.

Key Words: Breast cancer, Geriatric patients, Neoadjuvant chemotherapy, Pathological complete response

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1.Memenin Anatomisi	5
2.2.Meme Kanserinde Epidemiyoloji	6
2.3.Meme Kanserinde Risk Faktörleri	7
2.3.1.Demografik Özellikler	7
2.3.2.Reprodüktif Faktörler	8
2.3.3.Menarş ve Menopoz	8
2.3.4.Herediter Faktörler	8
2.3.5.Endojen Östrojen ve Hormonal Tedavi	9
2.3.6.Meme Dansitesi	9
2.3.7.Alkol ve Sigara	9
2.3.8.Fiziksel Aktivite,Beslenme ve Obezite	9
2.3.9.Boy	10
2.3.10.Radyasyon	10
2.4.Meme Kanserinde Tanı Yöntemleri	10
2.4.1.Meme Kanseri Taraması	10
2.4.2.Kendi Kendine Meme Muayenesi	11
2.4.3.Memenin Palpasyonla Değerlendirilmesi	11
2.4.4.Memenin Görsel Değerlendirilmesi	11

2.4.5.Klinik Meme Muayenesi	12
2.4.6.Mamografi	12
2.5.Meme Kanserlerinin Sınıflandırılması	14
2.5.1.Histopatolojik Sınıflandırma	14
2.5.2.Moleküler Sınıflandırma	15
2.6.Evreleme	17
2.7.Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler	21
2.7.1.Aksiller Lenf Nodu Tutulumu	22
2.7.2.Tümör Boyutu	22
2.7.3.Histolojik Tip	22
2.7.4.Histolojik Derece	22
2.7.5.Proliferasyon Hızı(ki67)	23
2.7.6.Lenfovasküler İnvazyon	23
2.7.7.Hormon Reseptör Durumu(ER ve PR) ve HER-2 Ekspresyonu	23
2.8.Meme Kanserinde Tedavi	23
2.8.1.Cerrahi Tedavi	23
2.8.1.1.Meme Koruyucu Cerrahi	24
2.8.1.2.Basit Mastektomi	24
2.8.1.3.Modifiye Radikal Mastektomi	24
2.8.1.4.Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	24
2.8.1.5.Aksiller Lenf Nodu Biyopsisi	24
2.8.2.Radyoterapi	24
2.8.3.Sistemik Tedavi	25
2.8.3.1.Adjuvan Kemoterapi	25
2.8.3.2.Neoadjuvan Kemoterapi	26
2.8.3.3.Hormonoterapi(Endokrin Tedavi)	27
2.8.3.4.Hedefe Yönelik Tedavi	28
2.8.3.5.Geriatrik Hastalarda Neoadjuvan Kemoterapi	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1.Etik Kurul Onayı	32
3.2.Olgu Seçimi	32
3.3.Çalışma Protokolü	32

3.4.İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7.KAYNAKÇA	52



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AC:	Dokсорubisin/Siklofosfamid
ACR:	Amerikan Radyoloji Koleji
Aİ:	Aromataz İnhibitörleri
AJCC:	Amerikan Kanser Komitesi
ALND:	Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
BI-RADS:	Meme Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemi
BRCA 1/2:	Breast Cancer 1/2, Early Onset Geni
CK:	Sitokeratin
CMF:	Siklofosfamid/Metotreksat/5-Florourasil
DCIS:	Duktal Karsinoma in Situ
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
ER:	Östrojen Reseptörü
ESMO:	Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
FAC:	Florourasil, Adriamisin, Siklofosfamid
FEC-T:	5-Florourasil/Epirubisin/Siklofosfamid sonrası Taksan
FISH:	Floresan in-situ Hibridizasyon
GCSF:	Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
HER-2:	İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptör 2
IARC:	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
KT:	Kemoterapi
LCIS:	Lobüler Karsinoma in Situ
LHRH:	Lüteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon
MKC:	Meme Koruyucu Cerrahi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM:	Modifiye Radikal Mastektomi
NAK:	Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN:	Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

ÖBS:	Ölüm Bildirim Sistemi
PARP:	Poli ADP-riboz Polimeraz
pCR:	Patolojik Tam Yanıt
PD-L1:	Programlanmış Hücre Ölüm Ligand-1
PIK3CA:	Fosfotidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz
PR:	Progesteron Reseptörü
RT:	Radyoterapi
SEER:	Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar
SERD:	Östrojen Reseptör Down Regülatörleri
SERM:	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SLNB:	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
TAC:	Dosetaksel/Doksorubisin/Siklofosfamid
TC:	Dosetaksel/Siklofosfamid
TCHP:	Dosetaksel,Karboplatin,Trastuzumab,Pertuzumab
T-DM1:	Trastuzumab Emtansine
TNBC:	Triple Negatif Meme Kanseri
USG:	Ultrasonografi
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. ACR(Amerikan Radyoloji Koleji) BI-RADS Sınıflandırması	13
Tablo 2. DSÖ 2019 Meme Kanseri Sınıflandırması	15
Tablo 3. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği(ESMO) Kılavuzu Moleküler Subtipler	17
Tablo 4. AJCC Meme Kanseri TNM Tümör Evrelemesi(8. Baskı)	18
Tablo 5. Meme Kanseri Klinik ve Anatomik Evreleme	
Tablo 6. Meme Kanseri Sık Kullanılan Kemoterapi Protokolleri	25
Tablo 7. ECOG Performans Skalası	30
Tablo 8. Araştırmada Değerlendirilen Vakaların Yaş Dağılımı	34
Tablo 9. Yaş Grupları Arasında Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	34
Tablo 10. Yan Etki Özelliklerinin Yaş Grupları Arasında Karşılaştırılması	35
Tablo 11. Kemoterapi Erteleme Oranlarının Karşılaştırılması	36
Tablo 12. Patolojik Yanıt Oranlarının Karşılaştırılması	36
Tablo 13. Yaş Grupları Arasında ECOG Skorlarının Karşılaştırılması	36
Tablo 14. Pre-op ve Post-op Hormon Reseptör Oranlarının Karşılaştırılması	37
Tablo 15. Pre-op ve Post-op Moleküler Tiplerin Karşılaştırılması	37
Tablo 16. Histolojilerin Yaş Grupları Arasında Karşılaştırılması	38
Tablo 17. Operasyona Ait Verilerin Analizi	38
Tablo 18. Yaş Grupları Arasında Pre-op ve Post-op TNM ile Klinik Evrelerin Analizi	39
Tablo 19. Yaş Grupları Arasında Tedavi Sonuçları İle İlişkili Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	41
Tablo 20. Yaş Grupları Arasında Sonradan Metastaz Durumunun Karşılaştırılması	42

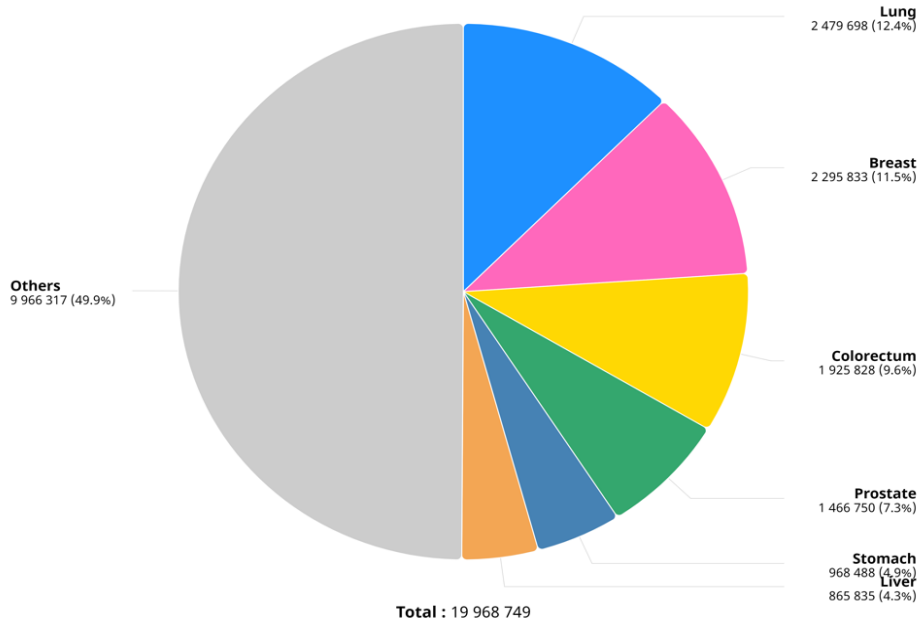
ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Globocan 2022 İnsidans Veriler	1
Şekil 2. Globocan 2022 Mortalite Verileri	2
Şekil 3. Globocan 2022 Türkiye Meme Kanseri İnsidansı	2
Şekil 4. Globocan 2022 Türkiye Meme Kanseri Mortalitesi	3
Şekil 5. Laktasyon Döneminde Meme Bezi Anatomisinin Değişimi	6
Şekil 6. Geriatrik Hastalarda Tümör Lokalizasyonu	40
Şekil 7. 65 Yaş Altı Hastalarda Tümör Lokalizasyonu	41
Şekil 8. Yaş Grupları Arasında Metastaz Bölgelerinin Karşılaştırılması	42
Şekil 9. Yaş Gruplarına Göre Sağkalım Analizi	43

1. GİRİŞ

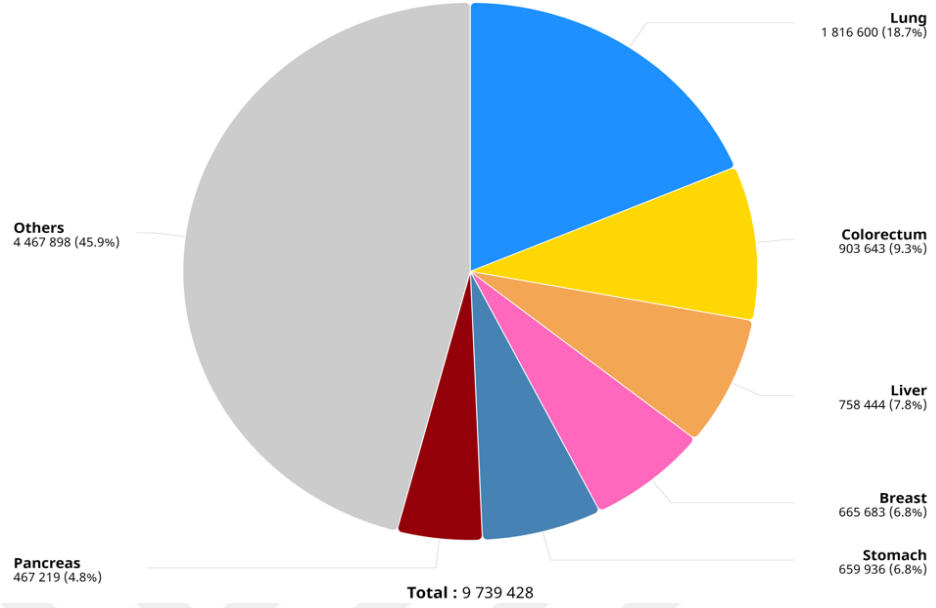
Meme kanseri dünyada en sık teşhis edilen kanserlerden biridir (1). Kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin önde gelen ikinci nedenidir (2). IARC (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı) tarafından 185 ülkeden üretilen GLOBOCAN 2022 verileri; dünyada 2,29 milyon meme kanseri vakası bildirmektedir. Bu durum yeni tanı kanser vakalarının %11.5 ‘inin meme kanseri olduğunu, mortalite oranının ise % 6.8 olduğunu göstermektedir.

Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022
Countries



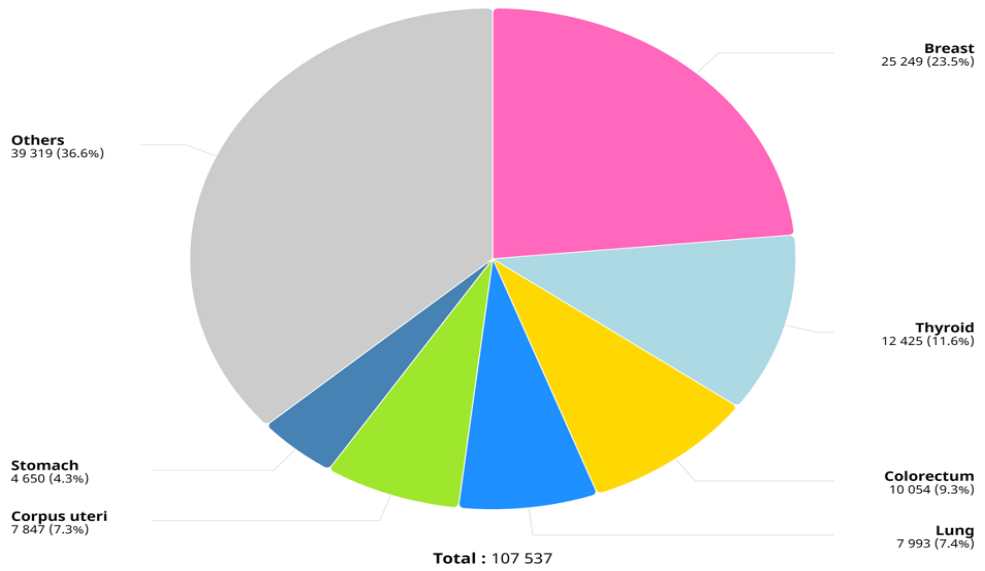
Şekil 1. Globocan 2022 İnsidans Veriler

Absolute numbers, Mortality, Both sexes, in 2022
Countries

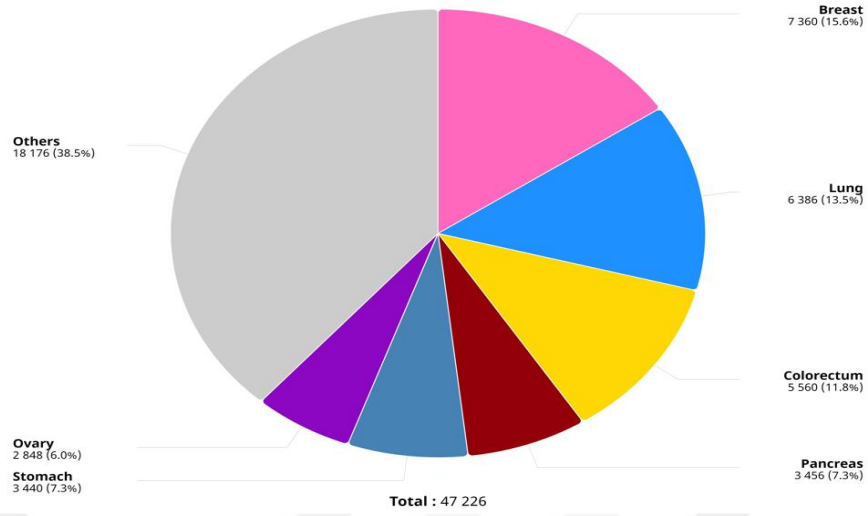


Şekil 2. Globocan 2022 Mortalite Verileri

Absolute numbers, Incidence, Females, in 2022
Türkiye



Şekil 3. Globocan 2022 Türkiye Meme Kanseri İnsidansı



Şekil 4. Globocan 2022 Türkiye Meme Kanseri Mortalitesi

Aynı yıl içindeki GLOBOCAN Türkiye verilerini incelediğimizde kadınlarda 25.249 vaka sayısı (tüm kanserlerin %23.5'i) ve 7360 mortalite (tüm ölümlerin %15.6'sı) olduğu görülmektedir (3).

Meme kanseri farklı alt tipleri olan oldukça heterojen bir neoplazm olup bu alt tipler genellikle hormon reseptörlerinin immünohistokimyasal ifadesine dayalı olarak dört kategoride gruplandırılır:

- 1) Östrojen reseptörü pozitif (ER+)
- 2) Progesteron reseptörü pozitif (PR+)
- 3) İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü pozitif (HER2+)
- 4) Triple negatif (TNBC). (Yukarıdaki reseptörlerden hiçbirinin ekspresyonunun olmaması ile ifade edilir) (4).

Son yıllardaki cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi, moleküler bazlı tedaviler ve immünoterapi gibi daha yeni modalitelerdeki gelişmeler meme kanserinde morbiditeyi önemli ölçüde azaltmış ve sağkalımı iyileştirmiştir (5).

Neoadjuvan kemoterapi (NAK) cerrahi tedaviden önce yapılan sistemik kemoterapiyi ifade etmekte olup, lokal ileri ve inoperabl meme kanserinde büyük klinik değeri olduğu gösterilmiştir (6). NAK, önceden lokal ileri ve inoperabl bir meme tümörünü operabl bir tümöre dönüştürebilir (7).

Önceki araştırmalar, NAK'a patolojik tam yanıt (pCR) elde eden hastalardan, özellikle Triple Negatif ve HER- 2 pozitif meme kanseri olanların önemli ölçüde daha uzun genel sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir (8,9). Fakat, geriatric hastalarda NAK'ın riskleri ve faydalarına ilişkin yeterli veri olmayıp, bu hastalarda NAK'a pCR oranlarının genç hastalarinkine benzer olduğunu destekleyen veriler vardır ve birçok hastanın pCR olmadan bile iyi bir prognoza sahip olduğu görülmüştür (10). Başka bir çalışma; cerrahi rezeksiyonla kombine edildiğinde geriatric meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapinin sağkalım yararını gösterirken, tedavi alacak hastaların dikkatli seçilmesi gerekliliğini de vurgulamıştır (11).

NAK daha konservatif cerrahi isteyen hastalar için tümör boyutunu küçültmek, ayrıca tümör biyolojisini erken değerlendirmek ve tedaviye verilen cevaba göre sonraki modaliteleri planlamak için kullanılan yerleşik bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, geriatric hastalarda kullanımı yeterince araştırılmamıştır.

Bu çalışmamızda NAK alan geriatric meme kanserli hastalarda tedavi yanıtının ve yan etkilerin NAK alan geriatric olmayan hastalarla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Memenin Anatomisi

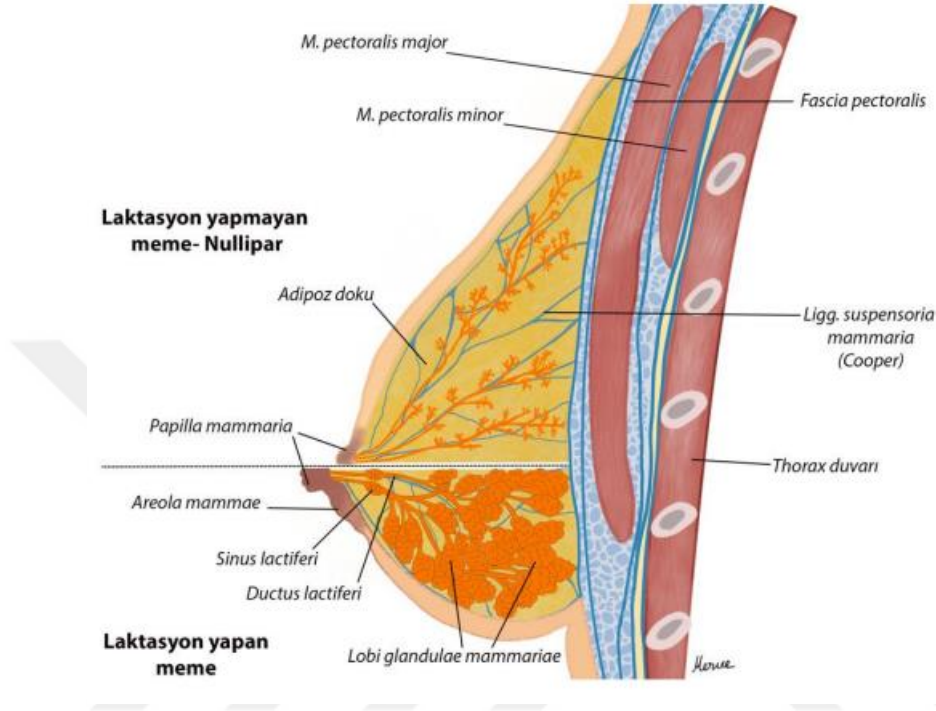
Meme lateral ve anterior göğüs duvarının yüzeyel fasyasının arasında bulunmakta olup her bir meme yaklaşık olarak 150-225 gr'dır. Memenin mimari yapısı meme başı-areola yapısı (nipple-areola kompleksi) etrafında radyal şekilde bulunan laktiferöz kanallar ve loblardan oluşur. Embriyolojik gelişime bağlı olarak memenin üst dış kadranı diğer kısımlarına göre diğer kadranslardan daha fazla glandüler yapı içerir.

Meme dokusu; meme bezleri, yağ dokusu ve bağ dokusundan oluşur. Bağ dokusundaki fibröz kalınlaşmalar memenin parankimal dokusuna uzanır, bu fibröz yapılara Cooper bağları (Astley Cooper Bağları) denir. Cooper bağları pektoralis majör kasının üzerini kaplayan yüzeyel fasyanın derin fasyası ile deri altındaki yüzeyel tabakasına kadar meme bezi içerisinde uzanarak memeye destek sağlar. Meme kanserli hastalarda bu bağların etkilenmesi deri üzerindeki portakal kabuğu görünümüne neden olur. Erişkin bir kadında meme; pektoralis majör kasının yüzeyinde yatay düzlemde sternum lateral kenarı ile orta aksiller hat ve vertikal düzlemde superiorda ikinci kaburga ile inferiorda altıncı kaburga arasında bulunur. Memeler pektoralis majör, serratus anterior ve inferiorda da eksternal oblik kaslarının üzerindeki derin fasyanın üzerindedirler.

Meme başı (papilla) genellikle dördüncü interkostal aralıkta, orta klaviküler hatta bulunur. Meme başını çevreleyen pigmentli alana areola denir. Areolada ter bezleri, yağ bezleri (glandulae areolaris) bulunur. Areola etrafında aksesuar meme bezleri (Montgomery) bulunur.

Fonksiyonel olarak süt üretimi loblarda meydana gelirken duktuslar ile üretilen laktasyon ürünleri taşınır. Gelişmiş meme alveoller, duktuslar ve stromal elemanlardan oluşur. Alveoller (asinüs) lobülleri, lobüller de lobları oluşturur. Epitel parankim her biri ayrı bir salgı kanalı (laktiferöz kanal) ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur. Anatomik olarak her lob 20-40 lobülde oluşur, her lobül 10-100 alveol içerir. Laktasyon döneminde süt laktiferöz sinüs adı verilen her laktiferöz kanalın sekretuar kanalında birikir. Lobüller meme bezinin esas yapısal birimini oluştururlar. Menopozdan sonra ise lobüllerin sayısı azalır ve her biri yalnızca birkaç alveol içeren küçük üniteler şekline dönüşürler. Memenin sekretuar yapısı yaşa bağlı olarak ve gebelik ile laktasyon durumuna bağlı olarak

morfolojik değişiklik gösterir. Her ovülasyon döneminde östrojen uyarısı ile sekretuvar hücrelerin yapısı değişir, luminada sekresyon birikim görünür, bağ dokuda sıvı ve lipid toplanır. Menstrüel döngünün tamamlanması ile meme küçülür ve eski haline döner.



Şekil 5 . Laktasyon döneminde meme bezi anatomisinin değişimi, sagittal kesit (12).

Memenin arteryel kanlanmasını internal mammarian ve lateral torasik arter ile beraber interkostal arterlerin lateral ve anterior yüzeyel dalları ile subdermal damarlar sağlar.

Meme bezinin ve üzerini örten derinin inervasyonu başlıca 2, 3, 4, 5 ve 6. lateral interkostal sinir tarafından sağlanır.

Memenin lenfatikleri öncelikle aksiller lenf nodlarına, bunun yanı sıra internal mammarian arter ve ven boyunca bulunan internal mammarian lenf nodlarına dökülür (13–15).

2.2.Meme Kanserinde Epidemiyoloji

Meme kanseri dünyada en sık teşhis edilen kanser türüdür (1). Kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin önde gelen ikinci nedenidir (2). IARC (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı) tarafından 185 ülkeden üretilen GLOBOCAN 2022 verileri; dünyada

2,29 milyon meme kanseri vakası bildirmektedir. Bu durum yeni tanı kanser vakalarının %11.5 'inin meme kanseri olduğunu, mortalite oranının ise % 6.8 olduğunu göstermektedir. Aynı yıl içindeki GLOBOCAN Türkiye verilerini incelediğimizde kadınlarda 25.249 vaka sayısı (tüm kanserlerin %23.5'i) ve 7360 mortalite (tüm ölümlerin %15.6'sı) olduğu görülmektedir (3).

2.3. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Risk faktörleri arasında önceden meme kanseri öyküsü, pozitif aile öyküsü, obezite, uzun boy, sigara, alkol tüketimi, erken menarş, geç menopoz, hareketsiz yaşam tarzı, doğum yapmama ve hormon replasman tedavisi sayılabilir. Meme kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili faktörler arasında multiparite, emzirme öyküsü, fiziksel aktivite, kilo kaybı ve profilaktik cerrahi ve tıbbi müdahaleler yer alır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, yaklaşık sekiz kadından birine yaşamı boyunca meme kanseri teşhisi konulacaktır. Bu hastalık beyaz, menopoz sonrası kadınlarda daha yaygındır. Meme kanseri hastalarının yaklaşık %80'i 50 yaşından büyük olduğu için yaş ilerledikçe risk artar. Meme kanseri etiolojisinin analiz edilmesi, gelişmiş tarama ve tedavi müdahalelerinin geliştirilmesine olanak tanır.

2.3.1. Demografik Özellikler

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 280.000 kadın ve 3.000 erkeğe meme kanseri teşhisi konmaktadır. Bu nedenle kadınların meme kanserine yakalanma olasılığı erkeklere göre yaklaşık 100 kat daha fazladır (16). Kadınlarda meme kanserinin daha belirgin prevalansı, esas olarak daha yüksek östrojen ve progesteron stimülasyonundan kaynaklanmaktadır. Menopoz sonrası kadınlarda, dolaşımdaki östrojen ve androjen miktarının meme kanseri riski ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür (17).

Meme kanseri vakalarının çoğu 50 yaşından büyük kadınlarda teşhis edilir ve risk ilerleyen yaşla birlikte artmaya devam eder (18).

Meme kanseri insidansı dünya çapında farklılık göstermekte olup Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'da daha yüksektir. Bununla birlikte, ölüm oranı tüm dünyada benzerdir (19). Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri riski, ırklar arasında farklılık gösterir; en yüksek genel meme kanseri insidansı beyaz kadınlarda (100.000'de 131,8) ve ardından siyah kadınlarda (100.000'de 124,7) bulunmuştur (20). Bununla birlikte, beyaz kadınlar genel olarak en yüksek riske sahip olmasına rağmen, siyah kadınlar 45 yaşın altında erken başlangıçlı meme kanseri açısından en yüksek riskli grubu

oluşturur (21). Siyah kadınların ayrıca meme kanseri ölüm oranı daha yüksektir ve vakaların ilerlemiş hastalıkla ortaya çıkma olasılıkları daha yüksektir (22).

2.3.2. Reprodüktif Faktörler

Birden fazla çalışma, hem çoklu doğumun hem de emzirmenin meme kanserine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. En az altı ay emzirmenin meme kanseri riskini azaltmada en fazla etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. 30 ülkede 47 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen veriler, meme kanserli kadınların ortalama olarak daha az doğum yaptığını ve daha kısa emzirme öyküsü olduğunu ortaya koymuştur. Başka bir çalışmada meme kanseri riskinin, emzirmenin her bir yılında %4,3 ve her doğumda %7,0 azaldığı gösterilmiştir (23).

2.3.3. Menarş ve Menopoz

Erken yaşta menarş olmak ve geç menopoz yaşı meme kanseri riskini artırır (24). Erken menarş ve geç menopozun meme kanseri üzerindeki etkileri, yaşam boyu endojen östrojene daha fazla maruz kalmaya bağlanmıştır. Bununla birlikte; birçok çalışma, erken menarş olan kadınlarda, ileri menopoz yaşına kıyasla meme kanseri riskinde daha çok artış olduğunu göstermiştir (25).

2.3.4. Herediter Faktörler

Geçirilmiş meme kanseri , kontralateral memede artmış, ancak yine de düşük meme kanseri gelişme riski ile ilişkilidir. Meme kanserinin kür ile sonuçlandığı hastalarda, karşı memede kanser gelişme riskinin, ilk kanser teşhisini takiben her yıl %0,5 arttığı tahmin edilmektedir (26). Birinci derece ailede meme kanseri öyküsü riski önemli ölçüde artırır.

Araştırmalar birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü olan kadınlarda meme kanseri riskinin iki kat arttığını göstermektedir. Birinci derece akrabalarından ikisinde meme kanseri olan bir kadının, ailesinde meme kanseri olmayan bir kadına göre meme kanseri riski 3 kat fazladır (27). Kalıtsal meme kanseri ile ilişkili bir gen için test yapan kadınların çoğu, BRCA1 veya BRCA2’de patojenik bir varyanta sahiptir. Büyük bir prospektif çalışmaya göre, kümülatif kanser riski BRCA1 mutasyonu taşıyıcılarında %72 ve BRCA2 mutasyonu taşıyıcılarında %69’dur (28). Meme kanseri insidansının erken yetişkinlikte BRCA1 taşıyıcıları için ortalama 35 yaşına kadar ve BRCA2 taşıyıcıları için ortalama 45 yaşına kadar arttığı gösterilmiştir (29).

2.3.5. Endojen Östrojen ve Hormonal Tedavi

Kadınlarda menopoz öncesi ve sonrasındaki yüksek östrojen seviyeleri, artan meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. 6 prospektif çalışmada, hayatlarının ilerleyen dönemlerinde meme kanseri gelişen 329 kadının serum estradiol konsantrasyonunun, meme kanseri gelişmeyen kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (30). Total histerektomi öyküsü olmayan, kombine östrojen ve progesteron replasman tedavisi uygulanan postmenopozal kadınların meme kanseri riskinde artış olduğu gösterilmiştir (31).

2.3.6. Meme Dansitesi

Meme dokusunun yoğunluğu, glandüler ve bağ dokusunun yağ dokusuna göre oransal miktarını yansıtır. Genel olarak memenin yüzde 75'inden fazlasını oluşturan “dens doku” olarak tanımlanan mamografik olarak yoğun meme dokusuna sahip kadınlar, daha az yoğun dokusu olan veya hiç yoğun dokusu olmayan benzer yaştaki kadınlara kıyasla daha yüksek meme kanseri riskine sahiptir (32).

2.3.7. Alkol ve Sigara

100'den fazla çalışmanın meta-analizi, meme kanseri ile düşük alkol tüketimi (haftada < 3-4 içecek) ve yüksek tüketim (> 20 içecek/hafta) arasında hiç alkol tüketmemeye kıyasla pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Alkol tüketimi ile meme kanseri riski arasındaki bağlantı, alkolün kan östrojen düzeylerinde artışa neden olmasıyla ilişkili olabilir (33).

Sigara içmenin artmış meme kanseri riski ile ilişkili olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. 100.000'den fazla kadının katıldığı prospektif bir çalışmada, özellikle ergenlik çağında sigaraya başlayan kadınlarda meme kanseri riskinde %5'lik bir artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (34).

2.3.8. Fiziksel Aktivite, Beslenme ve Obezite

Fiziksel aktivite, meme kanseri aile öyküsü olanlar da dahil olmak üzere tüm kadınlarda meme kanseri gelişimine karşı koruyucudur (35). Hem fiziksel aktivite hem de diyet paterni, daha önce tartışıldığı gibi, vücut kitle indeksi (VKİ) obezite düzeyine yükseldiğinde menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri gelişme riski ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Egzersiz, meme kanseri riskini azaltmada da önemli bir faktör olabilen azalmış östrojen ve insülin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (36). Menopoz sonrası kadınlar üzerinde 20 yıllık bir prospektif çalışma, düşük yağlı bir diyetin daha yüksek meme kanseri sağkalım

oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (37). Kırmızı et, işlenmiş gıdalar, soya ürünleri ve yağlı gıdaların tüketimi meme kanseri riskinin artmasıyla bağlantılıyken; meyve, sebze ve lif tüketiminin artması azalmış risk ile ilişkilidir (38).

2.3.9. Boy

Uzun boy meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (39). 337.000'den fazla kadını içeren 7 kohort çalışmasının verilerine göre, boy uzunluğu meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. 1,75 metre veya daha uzun kadınlar için göreceli meme kanseri riski, 1,60 metreden daha kısa olan kadınlara risk menopoz öncesi kadınlar için 1,42 ve menopoz sonrası kadınlar için 1,28 kat daha fazladır (40). Boy ve meme kanseri arasındaki ilişkinin nedeni hakkında kesin bir sonuç yoktur. Bununla birlikte, gelecekteki meme kanseri gelişimi üzerinde doğrudan etkisi olan büyüme hormonu salınımını etkileyen, erken çocukluk döneminde beslenme, genetik ve çevresel faktörlerin katkısı vardır (40).

2.3.10. Radyasyon

İyonize radyasyona maruz kalmak, meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser için iyi bilinen bir risk faktörüdür (41). 2017 yılında Mark P. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; Japonya'da atom bombasına maruz kalanlarda (maruziyet çoğunlukla gama iyonize radyasyon ile alfa ve beta parçacıklarının solunması şeklindedir) meme kanserinde önemli bir artış görülmüştür (42).

2.4. Meme Kanseri Tanı Yöntemleri

2.4.1. Meme Kanseri Taraması

Meme kanserinin taranmasındaki temel amaç; kanser gelişim sürecini, henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan erken evrede iken tespit etmek ve kadınlarda meme kanserine bağlı mortalite hızını düşürmektir. Ülkemizde meme kanseri tarama programı ulusal standartlarına göre üç uygulama vardır.

Kendi Kendine Meme Muayenesi

Klinik Meme Muayenesi

Mamografi (43).

2.4.2. Kendi Kendine Meme Muayenesi

20 yaşından sonra tüm kadınların, ayda bir olmak üzere hayat boyu meme muayenesi yapmaları gerekmektedir. Muayene için en uygun zamanlar;

- Reprodüktif çağıdaki kadınlar için adet 7 ila 10. günü arası,
- Emziren kadınlarda, emzirme sonrası, göğüslerdeki süt boşaldıktan sonra,
- Gebe veya postmenopozal kadınlar için, her ay belirli bir günde düzenli kontrol yapılması,
- Oral kontraseptif kullananlarda, ilacı kullanmadan önceki gün (44).

2.4.3. Memenin Palpasyonla Değerlendirilmesi

Kendi kendine meme muayenesi, palpasyon yoluyla değerlendirme ile başlar. Tutarlı ve tekrarlanabilir bir değerlendirme sağlamak için sistematik bir yaklaşım gereklidir. Hasta, sağ memesini muayene etmek için, sol tarafına doğru dönerek ve sağ elini avuç içi yukarı bakacak şekilde alnına yerleştirerek pozisyon almalıdır. Bu manevra, memenin göğüs duvarına karşı düz bir şekilde uzanmasına izin vererek en uygun duruşu sağlar. Orta parmak ucu, meme dokusunun değişen derinliklerini araştıran hafif, orta ve derin basınçla küçük daireler oluşturmak için kullanılmalıdır. Memenin dış yarısının muayenesini tamamlamak için, koltuk altından meme ucuna kadar medial olarak ve klavikuladan sütyen çizgisinin hemen altına kadar dikey olarak yukarı ve aşağı palpasyon hareketleri gerçekleştirilir. Muayene sırasında herhangi bir doku düzensizliğini kaçırmamak için ciltle sürekli temas halinde kalınmalıdır. Memenin iç yarısının değerlendirilmesi için sırtüstü pozisyona geçilmeli, elin alından kaldırılıp, hareketsiz kol muayene yüzeyine dik açıyla yerleştirilmelidir. Aynı palpasyon tekniği meme başı ve sternumu da içerecek şekilde memenin iç yarısı için de kullanılır. Sol meme için de aynı prosedür uygulanır (45).

2.4.4. Memenin Görsel Değerlendirilmesi

Meme dokusunun görsel olarak incelenmesi üç açıdan incelemeyi gerektirir: Kollar yanda, öne doğru eğilirken kollar başın üzerine kaldırılmış ve eller kalçaların üzerine yerleştirilmiş pozisyonlardır. Bunların her biri bir aynada doğrudan, sağ profilden ve sol profilden gözlemlenmelidir. Tipik olarak bir meme diğerinden daha büyük olsa da, boyuttaki yeni eşitsizliklere dikkat edilmelidir. Cilt herhangi bir döküntü, eritem, büzüşme, çukurlaşma veya kabuklanma, eritem, kaşıntı, ödem, akıntı açısından izlenmelidir. Asimetrik venöz dağılım veya genişleme de daha fazla değerlendirmeyi gerektirmelidir (45).

2.4.5. Klinik Meme Muayenesi

Mamografi gibi bir ekipmana ihtiyaç duyulmayan ve bir sağlık personeli tarafından ilk basamakta yapılması gereken muayenedir. Tüm görüntüleme tekniklerinin mevcut olduğu birinci dünya ülkelerinde bile, klinik meme muayenesi, meme kanserinin tespiti için önemini korumaya devam etmektedir. Buna ek olarak sağlık profesyonelleri arasında meme muayene becerilerinin kaybedilmesi, hekim tarafından geciken teşhislerin %50'sinden sorumludur (46,47).

2.4.6. Mamografi

Meme kanseri tanısında en sık kullanılan yöntem mamografidir. Asemptomatik vakaların çoğu tarama mamografisi sırasında teşhis edilir (48).

Amerikan Kanser Cemiyeti;

- Ortalama risk taşıyan kadınların 45 yaşından itibaren düzenli olarak
- 45-54 yaş arası kadınların yılda bir kez, 55 yaş ve üzeri kadınların ise iki yılda bir veya yılda bir kez mamografi yaptırmalarını önermektedir (49).
- Ayrıca, 40 ila 44 yaşları arasındaki kadınlara yıllık mamografiye başlama seçeneği verilmesini önermektedir.
- Mamografi ile birlikte meme MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme), yüksek riskli kadınlar ve dens memesi olanlar için önemli bir tarama yöntemi olarak belirtmiştir.
- Yaşam beklentisi 10 yıl ve üzeri ve genel sağlık durumu iyi olan kadınların mamografi taramasına devam etmelerini önermektedir (50).

Meme kanseri taramasında altın standart olan mamografi, meme yapısını X ışını kullanılarak iki boyutlu görüntüleme imkanı sunar. 1993 yılında Amerikan Radyoloji Koleji tarafından (ACR) ortak bir hasta takip sistemi oluşturmak amacıyla Meme Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemi (BI-RADS) geliştirilmiştir (51) (Tablo 1).

Tablo 1:ACR (Amerikan Radyoloji Koleji) BI-RADS Sınıflandırması

BI-RADS	Yönetim	Malignite İhtimali
BI-RADS 0 Yetersiz değerlendirme	Eski görüntülemelerle kıyaslama ya da ek yeni görüntüleme	Bilinmiyor
BI-RADS 1 : Negatif	Rutin Mamografi Takibi	Malignite ihtimali yok
BI-RADS 2 : Benign	Rutin Mamografi Takibi	Malignite ihtimali yok
BI-RADS 3 : Muhtemel Benign	6 ayda bir mamografi	≤ % 2 Malignite İhtimali
BI-RADS 4 : Şüpheli Bulgu BI-RADS 4A : Düşük risk BI-RADS 4B : Orta risk BI-RADS 4C : Yüksek risk	Biyopsi	%2-95 malignite ihtimali %2-10 malignite ihtimali %10-50 malignite ihtimali %50-95 malignite ihtimali
BI-RADS 5 : Yüksek olasılıkla malign	Biyopsi	≥ %95 malignite ihtimali
BI-RADS 6 : Biyopsiyle kanıtlanmış malignite	Uygun Tedavi	% 100 malign

Ultrasonografi (USG) genellikle pozitif klinik muayene varlığında tarama mamografisi hakkında daha fazla bilgi edinmek için kullanılır. Özellikle genç yaş kadınlarda (<30 yaş) ve yoğun dansiteli memelere sahip olan vakalarda ön planda tercih edilmektedir. Mikrokalsifikasyonu gösterememesi ve düşük spesifitesi sebebiyle tarama yöntemi olarak kullanımı sınırlıdır (52).

Meme MRG, mamografiye göre çok daha duyarlı olup dansitesi yüksek meme varlığından da etkilenmemektedir. Dolayısıyla dansitesi yüksek memesi olan hastalarda etkili olan tarama yöntemi MRG'dir. BRCA mutasyonuna sahip kadınlar ve/veya birinci derece yakınlarında BRCA mutasyonu olan kadınların yılda bir kez MRG ile ömür boyu taranması önerilmektedir (53).

2.5. MEME KANSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

2.5.1. Histopatolojik Sınıflandırma

Meme kanseri in situ karsinom ve invaziv karsinom olarak sınıflandırılır. İn situ karsinomlar da DCIS (duktal karsinoma in situ) ve LCIS (lobuler karsinoma in situ) olarak iki alt gruba ayrılır. Mamografi taramalarında saptanmış olan DCIS sıklığı tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 25'ini oluşturur. DCIS kabaca dört gruba ayrılır: kribriform, papiller, solid ve komedo. Kribriform ve papiller tip olanlar solid ve komedo tiplere göre daha düşük dereceli lezyonlardır. DCIS , LCIS ile karşılaştırıldığında morfolojik olarak daha heterojen yapıda olduğu görülür.

En yaygın olarak görülen histolojik meme kanseri tipi ise invaziv duktal karsinomdur (%50- % 75). Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 10'unu ise invaziv lobuler kanserler oluşturur.

2019 yılında DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından 5. Baskısı yayınlanan meme kanseri sınıflandırması Tablo 2'de gösterilmiştir (54).

Tablo 2 : DSÖ 2019 Meme Kanseri Sınıflandırması

Non İnvaziv Lobuler Neoplazm
Atipik lobuler hiperplazi Lobuler karsinoma in situ Florid lobuler karsinoma in situ Klasik lobuler karsinoma in situ Pleomorfik lobuler karsinoma in situ
Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS)
İnfiltratif olmayan intraduktal karsinom DCIS , düşük nükleer grade DCIS , orta nükleer grade DCIS , yüksek nükleer grade
İnvaziv Meme Karsinomu
İnfiltratif duktal karsinom Lobuler karsinom Tubuler karsinom Onkositik karsinom Lipidden zengin karsinom Glikojenden zengin karsinom Sebase karsinom Kribriform karsinom Müsinöz adenokarsinom Müsinöz kistadenokarsinom İnvaziv mikropapiller karsinom Apokrin adenokarsinom Metaplastik karsinom

2.5.2. Moleküler Sınıflandırma

İlk olarak 2000 yılında Perou ve Sorlie tarafından yürütülen bir çalışmada ortaya koyulan moleküler sınıflama, gen ekspresyon özelliklerine ve östrojen reseptör (ER)

varlığına göre 4 alt grupta yapılır: Luminal A ve B, HER-2'den zengin ve bazal benzeri (triple negatif).

Bu sınıflandırmaya göre; ER pozitif tümörler, meme bezlerinin lümene bakan (luminal) hücrelerine benzer bir gen ekspresyonu, sitokeratin profili (sitokeratin 8 ve 18) ve diğer luminal hücrelerle ilişkili belirteçleri bulundurlar. Luminal hücrelerin farklılaşmasıyla ortaya çıkan kanserler iyi diferansiye olup daha iyi prognoz gösterirler. Bu sebeple, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %40'ını oluşturan Luminal A tümörleri, moleküler alt tipler arasında en iyi prognoza sahiptir (55). Luminal B tümörler ise (tüm meme kanserlerinin yaklaşık %20'si), ER ile ilgili genlerin daha düşük ekspresyonuna, HER-2 reseptörünün değişken ekspresyonuna ve proliferasyon indeksinin daha yüksek oranına sahiptir. Luminal B tümörler Luminal A'ya göre daha kötü prognozla seyreder.

Luminal A alt tipinde FOXA1, GATA3, PIK3CA, MAP3KI mutant genlerinin olduğu, Luminal B'de ise TP53, PIK3CA mutant genlerinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Luminal B tipinde; MDM2'nin ekspresyonu ve Siklin D1 amplifikasyonu keşfedilmiştir (56).

İnvaziv meme kanserlerinin %12-20'sini oluşturan HER-2'den zengin tip ise ER ve progesteron reseptörü(PR) negatif veya pozitif olabilen fenotiplere sahiptir. HER-2 aşırı ekspresyonu; kötü diferansiyasyon, yüksek dereceli tümör ve lenf nodu tutulumu gibi kötü karakteristik özelliklerle sıkı ilişkili olduğundan, HER-2 pozitif meme kanserleri, HER-2 negatif meme kanserlerine göre daha kötü prognoza sahiptir (57).

Triple negatif alt tip (bazal benzeri) tüm invaziv meme karsinomlarının %15-20'sini oluşturmaktadır. Bu tümörlerde östrojen, progesteron reseptörlerinin yanında HER-2 gen ekspresyonu da negatif bulunmuştur. Sitokeratin (CK) 5/6, CK14, CK17, düz kas aktini, S-100 pozitif olup, bu yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler bazal tabaka hücrelerinde bulunduğu için triple negatif meme kanserleri ‘‘bazal benzeri ‘‘ olarak da adlandırılmaktadır. Bu gruptaki hastalarda tümör boyutları teşhis anında genellikle daha büyük olduğundan ve daha yüksek grade gösterdiğinden prognoz diğer gruplara göre daha kötüdür ve daha fazla nüks görülür. Olası nüksler genellikle ilk 3 yılda görülmektedir (58).

2019 yılında yayınlanan Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) Kılavuzuna göre meme kanseri moleküler alt grupları Tablo 3'te gösterilmiştir (59).

Tablo 3 : Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) Kılavuzu Moleküler Subtipler

MOLEKÜLER SUBTİP	EKSPRESYON DURUMU
LUMİNAL A	• ER pozitif • HER-2 negatif • Ki-67 ≤ %20 • Yüksek PR değeri
LUMİNAL B (HER-2 NEGATİF)	• ER pozitif • HER-2 negatif • Ki-67 > %20 • Düşük PR değeri
LUMİNAL B (HER-2 POZİTİF)	• ER pozitif • HER-2 pozitif • Herhangi Ki-67 • Herhangi PR değeri
HER-2'den ZENGİN	• Her -2 pozitif (non-luminal) • ER negatif • PR negatif
Bazal Benzeri /Triple Negatif	• HER2 negatif • ER negatif • PR negatif

2.6. Evreleme

Meme kanseri tanısı almış hastalarda tedavi öncesi klinik olarak evrelemek gereklidir. Bu amaçla 1959 yılında TNM evreleme sistemi, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından tanımlanmıştır. T invaziv tümör boyutunu, N bölgesel lenf nodu tutulumunu, M uzak metastaz varlığını gösterir. Tablo 4'te 2018 yılında AJCC tarafından güncellenen TNM tümör evrelemesi gösterilmektedir (60).

Tablo 4 : AJCC Meme Kanseri TNM tümör evrelemesi (8.Baskı)

T Kategorisi	T Kriteri
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümörle ilgili kanıt yok
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ (DCIS)
Tis (Paget)	İnvaziv duktal karsinom ve/veya invaziv lobüler karsinom ile ilgili olmayan meme başı Paget Hastalığı
T1	Tümör en büyük çapı < 20 mm
T1mi	Tümör en büyük çapı < 1 mm
T1a	Tümör en büyük çapı > 1 mm < 5 mm
T1b	Tümör en büyük çapı > 5 mm < 10 mm
T1c	Tümör en büyük çapı > 10 mm < 20 mm
T2	Tümör en büyük çapı > 20 mm < 50 mm
T3	Tümör en büyük çapı > 50 mm
T4	Göğüs duvarına ve/veya cilde doğrudan yayılımı olan herhangi bir boyuttaki tümör (ülserasyon veya makroskopik nodüller); sadece dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilmez
T4a	Göğüs duvarına invazyon; Göğüs duvarı yapılarının invazyonu yokluğunda pektoralis kasına invazyon veya yapışma T4 olarak nitelendirilmez
T4b	İnflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan deride ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik uydu nodülleri ve/veya ödem (peau d'orange dahil)
T4c	T4a ve T4b birlikteliği
T4d	İnflamatuvar karsinom

Tablo 4.(Devamı)

Klinik Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu - Cn	
cNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazının yokluğu (görüntüleme ve klinik muayene ile)
cN1	İpsilateral seviye I ve II de metastatik mobil lenf nod(ları)
cN1mi	Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, ancak hiçbirisi 2,0 mm'den büyük değil)
cN2	Klinik olarak sabit veya fikse ipsilateral seviye I ve II aksiller lenf nodlarına metastazlar; aksiller lenf nodu metastazlarının yokluğunda ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarında metastaz varlığı
cN2a	Birbirine veya diğer yapılara sabitlenmiş ipsilateral seviye I ve II aksiller lenf nodlarında metastazlar
cN2b	Aksiller lenf nodu metastazlarının yokluğunda sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastazlar
cN3	Seviye I ve II aksiller lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nod(lar)ında metastazlar; seviye I ve II aksiller lenf nodu metastazları olan ipsilateral meme lenf nod(lar)ında; aksiller veya iç meme lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastazlar
cN3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nod(lar)ındaki metastazlar
cN3b	Aynı taraf internal mamaryan lenf nod(lar)ında ve aksiller lenf nod(lar)ında metastazlar
cN3c	Aynı taraf supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastazlar

Tablo4.(Devamı)

Patolojik Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu - pN	
pNX	Bölgesel lenf nodu saptanamıyor
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya sadece izole kanser hücreleri
pN0(i+)	Bölgesel lenf nodlarında 0.2 mm'i geçmeyen izole kanser hücre kümesi
pN0(mol+)	Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular fakat izole kanser hücresi yok
pN1	Mikrometastaz; veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisinde internal mammarian lenf nodlarında mikro veya makrometastaz olması
pN1mi	Mikrometastaz (0.2 mm'den büyük ve/veya 200 hücreden çok fakat hiçbirini en büyük boyutunda 2 mm'den büyük değil)
pN1a	En azından bir tanesinin en geniş boyutu 2 mm'den büyük, 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz
pN1b	İpsilateral internal mammarian sentinel lenf nodunda metastaz, izole kanser hücreleri hariç
pN1c	pN1a ve pN1b'nin kombinasyonu
pN2	4-9 aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak tespit edilebilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı
pN2a	4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir tanesinde çap 2 mm'den büyük
pN2b	Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilebilen internal mammarian lenf nodlarında metastaz
pN3	10 veya daha fazla sayıda aksiller lenf nodu metastazı; veya infraklavikular (level 3 aksiller) lenf nodu metastazı; veya level 1,2 aksiller lenf nodlarında 1 veya daha fazla metastaz varlığında klinik olarak tespit edilebilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı olması; veya 3 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak negatif internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisinde mikro veya makrometastaz olması; veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az bir tanesi 2 mm'den büyük) veya infraklavikular (level 3 aksiller) lenf nodu metastazı
pN3b	cN2b varlığında (görüntüleme ile pozitif internal mamarian lenf nodu) pN1a veya pN2a; veya pN1b varlığında pN2a
pN3c	Aynı tarafta supraklavikular lenf nodu (nodları) metastazı

Uzak Metastaz - M	
M0	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok
cM0 (i+)	Mikroskopik olarak saptanan tümör hücrelerinin veya 0,2 mm'den büyük olmayan depozitlerin varlığında klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok
cM1	Klinik ve radyolojik olarak saptanan uzak metastaz varlığı
pM1	Histolojik olarak kanıtlanmış herhangi bir uzak organ metastazı; veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük metastaz

Hastaların TNM evreleme skorlarına göre hangi evrede bulunduğu Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo 5 : Meme Kanseriinde Klinik ve Anatomik 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

2.7. Meme Kanseriinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme kanseriinde prognostik ve prediktif faktörleri belirlemek; en uygun ve bireyselleştirilmiş tedaviye karar vermek açısından önemlidir.

2.7.1 Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

Uzak metastaz olmaması halinde meme karsinomunda prognozunu belirlemede en önemli faktör aksiller lenf nodlarının tutulumudur. Lenf nodu tutulumu arttıkça progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım azalır. 10 yıllık sağkalım, aksiller lenf nodu tutumu olmayan hastalarda yaklaşık % 80 iken, 1-3 lenf nodu varlığında %35-40, 10'dan fazla lenf nodu varlığında ise %10-15 olarak bulunmuştur (61).

2.7.2. Tümör Boyutu

Tümör boyutu aynı zamanda lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak çok önemli prognostik bilgiler sağlar. 13.000'den fazla hastanın yer aldığı SEER veri tabanında, 1 cm'den küçük tümörleri olan hastaların 5 yıllık göreceli sağkalımı %99 iken; bu oran 1-3 cm tümörleri olanlarda %89 ve 3-5 cm tümörleri olanlarda %86 olarak sonuçlanmıştır. 20 yıllık takiplerde dahi, tümör boyutunun en önemli prognostik göstergelerden olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (62).

2.7.3. Histolojik Tip

Yapılan çalışmalarda tubuler, kribriform ve müsinöz kanser tiplerinde 10 yıllık sağkalım > % 80 iken, atipik medüller karsinom ve mikst karsinomlarda (NST + lobüler dışı spesifik tip karsinom) % 60-80, medüller, invaziv papiller ve klasik lobüler karsinomlarda % 50-60 olarak bulunmuştur. Metaplastik karsinom ve solid/pleomorfik lobüler karsinom diğer gruplara göre daha kötü prognozla ilişkilidir (63).

2.7.4. Histolojik Derece

Histolojik tipe göre daha önemli bir prognostik faktör olduğu görüşü hakimdir. Günümüzde en çok kullanılan derecelendirme sistemi tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivitenin değerlendirildiği ‘‘Modifiye Bloom Richardson’’ sistemidir. Bu üç parametre değerlendirilip her biri 1-3 arasında puanlanır. Toplam puana göre derece (grade) belirlenir.

Grade 1: Toplam skor 3-5, Grade 2: Toplam skor 6-7, Grade 3: Toplam skor 8-9 arasında olacak şekilde puanlanır. Yüksek dereceli tümörler agresif ilerlemekte olup yüksek mortaliteye sahiptir (63).

2.7.5. Proliferasyon Hızı(ki67)

Yüksek Ki-67 ekspresyonu kötü prognozla ilişkili olup bu tümörler agresif seyirlidir ve nüks olasılığı yüksektir. Ki67, tedaviye yanıt ve nüks süresi ile birlikte kanserin agresif gidişi hakkında tahminde bulunmamıza yardımcı olur (64).

2.7.6. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfatik damar invazyonu rekürrens ve aksiller lenf nodu metastaz riskini artırmaktadır. Vasküler invazyon; tümör çapı, histolojik grade, histolojik tip, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz gibi faktörlerle birlikte kötü prognoz göstergesidir (65).

2.7.7. Hormon Reseptör Durumu(ER ve PR) ve HER-2 Ekspresyonu

Hormon reseptörleri tedavi seçiminde önemli bir yere sahiptir. Meme kanserinde ER/PR pozitif tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Tek hormon reseptörü pozitif tümörlerin (ER veya PR pozitif) ER ve PR pozitif tümörlere göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Hormon pozitif tümörler kemik metastazı yapmaya eğilimli iken, hormon negatiflerde beyin ve visseral metastaz daha sık görülmektedir.

HER-2 pozitif tümörlerin özellikle uygun kemoterapi ve HER-2 hedefli ajanlarla tedavi edilmediği takdirde daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmekte olup daha agresif seyir gösterirler (66).

2.8. MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Meme kanseri tedavisi; medikal onkoloji, genel cerrahi, radyoloji, radyasyon onkolojisi, nükleer tıp, patoloji ve tıbbi genetik alanlarının multidisipliner yaklaşımını gerektirir (67).

2.8.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanseri tedavisinde ilk yaklaşım, hastalığın bölgesel olarak metastaz yaptığı varsayımına dayanarak agresif cerrahi tedavi ile kür elde etme düşüncesi idi. Bu sebeple 20. yüzyılın başlarında radikal mastektomi, meme için standart cerrahi prosedürdü. Fakat sonrasında yapılan randomize çalışmalar daha az agresif cerrahi prosedürlerle karşılaştırıldığında radikal mastektominin ek hiçbir faydası olmadığını gösterdi ve uzak rekürrensin primer cerrahiden bağımsız olarak majör klinik problem olarak devam ettiği görüldü (68).

2.8.1.1. Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)

Tümöral bölgenin çevresindeki normal meme dokusu ile birlikte eksize edilmesidir. Aksiller veya sentinel lenf nodu örneklemesi de cerrahiye eşlik eder. Evre 1 ve 2 meme kanserinde standart bir tedavi olup, takiplerde aynı sağkalım oranlarını sağladığından günümüzde mastektomiye tercih edilmektedir.

2.8.1.2. Basit Mastektomi (Simple Mastektomi)

Meme başı, areola ve derinin, pektoral fasyayı içine alacak şekilde tamamen çıkarılmasıdır (69).

2.8.1.3. Modifiye Radikal Mastektomi

Aksiller metastaz saptanmış olgularda ve sentinel lenf nodu biyopsisi metastaz olarak sonuçlanmış hastalarda basit mastektomiye ek olarak aksiller lenf nodlarının da çıkarılmasıdır (70).

2.8.1.4. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

Metilen veya izosülfan mavi boyaları kullanılarak yapılır. Lenfatik yollar boyayı tümörün ilk yayılma ihtimali olan lenf nodlarına ulaştırır. Mavi boyanmış nodlar bulunur ve gama prob ile radyoaktivitesi en yüksek olanlar çıkarılır (71).

2.8.1.5. Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND)

SLNB pozitif gelenlerde veya görüntülemelerde aksilla pozitif olanlarda seviye 1 ve 2 aksiller lenf nodu eksizyonu yapılır (72).

2.8.2. Radyoterapi (RT)

Radyoterapi, adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi, hormonoterapi ve immünoterapi ile aynı anda verilebilmektedir. Amaç bölgesel nüksü önlemek ve sağkalımı arttırmaktır.

Cerrahi Sonrası Radyoterapi Verilenler;

- Lenf nodu pozitif olanlar
- Meme koruyucu cerrahi yapılanlar
- Cerrahi sınır pozitif olan hastalar
- Cilt veya pektoral kas invazyonu olanlar
- T3-T4 tümörler

Meme koruyucu cerrahi sonrası geride kalan rezidü memeye 40-42,5 Gy doz ve 15-16 fraksiyonda RT verilmektedir. Boost radyoterapi, yüksek riskli hastalarda 10-16 Gy doz ve 4-8 fraksiyonda tümör yatağına verilmesi önerilmiştir. Bölgesel lenf nodlarına ise 45-50 Gy dozda ve 25-28 fraksiyonda radyoterapi uygulanmaktadır. Göğüs duvarına RT ise skar, göğüs duvarı ve dren bölgelerini kapsamakta olup NCNN(Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) tarafından 45-50 Gy dozda ve 25-26 fraksiyonda verilmesi önerilmektedir (73).

2.8.3. Sistemik Tedavi

Meme kanserinde; kemoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik ajanlar sistemik tedavi protokolleri arasındadır. KT preoperatif (neoadjuvan) ve postoperatif (adjuvan) olarak uygulanabilir (74).

2.8.3.1. Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan sistemik tedavinin amacı, gizli mikro-metastazları tedavi ederek sağkalımı uzatmaktır. Sistemik tedaviye; tümörün çapı, histolojik özellikleri, lenf nodu tutulumu, Ki-67 indeksi, lenfovasküler invazyon, moleküler özellikler ve hastanın yaşı, menopoz durumu ve komorbid hastalıklar gibi faktörlere bakılarak karar verilir (75). Meme kanserinde sık kullanılan KT protokolleri Tablo 6’da gösterilmiştir (74).

Tablo 6: Meme Kanserinde Sık Kullanılan Kemoterapi Protokolleri

AC: Doksorubisin/Siklofosfamid
TC: Dosetaksel/Siklofosfamid
AC→T: Doksorubisin/Siklofosfamid sonrası Dosetaksel veya Paklitaksel
CMF: Siklofosfamid/Metotreksat/5-Florourasil
FEC-T: 5-Fluorourasil/Epirubisin/Siklofosfamid sonrası Dosetaksel veya Paklitaksel
TAC: Dosetaksel/Doksorubisin/Siklofosfamid
AT: Doksorubisin/Taksan
FAC: Florourasil, Adriamisin ve Siklofosfamid

Düşük riskli meme kanserlerinde TC ve AC protokolleri tercih edilirken, yüksek riskli olanlarda antrasiklin ve taksan içeren rejimler daha çok kullanılmaktadır (76).

2.8.3.2. Neoadjuvan Kemoterapi (NAK)

Tümör evresini düşürmek ve boyutunu küçültüp MKC'ye imkan vermek, ALND'ye bağlı morbiditeyi azaltmak için operabl hastalarda uygulanmaktadır. Tümör boyutunu küçültüp cerrahiye imkan sağlamak veya tedaviye yanıtın iyi olduğu durumlarda post-op sistemik tedavi seçimine katkı sağlama amacıyla inoperabl hastalarda da kullanılmaktadır (77).

Lokal ileri evre meme kanseri olan hastalarda (Evre IIB'nin alt grubu (T3N0), evre IIIA, evre IIIB ve evre IIIC), özellikle triple negatif veya HER-2 pozitif erken evre olan bazı hastalarda (Evre I, IIA veya evre IIB'nin alt grubu (T2N1)) ve inflamatuvar meme kanserinde NAK tercih edilmektedir (78).

Erken evre hormon pozitif (luminal A-B), HER-2 negatif hastalarda NAK'ın rolü tam olarak belli değildir. Birçok vakada neoadjuvan kemoterapinin patolojik tam yanıt (pCR) üzerine yetersiz etkiye sahip olduğu bilinse de mastektomi gerektiren tümör boyutu büyük hastalarda MKC'ye imkan sağladığı için neoadjuvan tedavi uygulanabilir (79).

Antrasiklin ve taksan içeren rejimler HER-2 negatif, lokal ileri veya hormon pozitif yüksek riskli hasta grubunda (hormon pozitif veya 1 cm'den büyük tümör, lenf nodu pozitif, lenf nodu negatif, hormon negatif) non-antrasiklin rejimlerine kıyasla daha çok kullanılmaktadır. Doz dens doksorubisin ve siklofosfamid 14 günde bir olacak şekilde 4 kür uygulanır, sonrasında paklitaksel haftada bir toplam 12 hafta ya da 14 günde bir olacak şekilde 4 kür verilir. Paklitaksel çeşitli sebeplerle verilemediği durumlarda dosetaksel üç haftada bir toplam 4 kür (AC+T) verilir. Kardiyak morbidite, ileri yaş, hipertansiyon ve diyabet gibi risk faktörleri ya da hastanın tedaviyi istememesi gibi sebeplerle AC+T tedavisi uygulanmadığında dosetaksel, siklofosfamid rejimi (T+C) tercih edilir.

Taksan içerikli tedavinin uygulandığı hastaların çoğunda hafif derecede alerjik reaksiyon meydana gelebilir. Bu etkiler antihistaminik ve deksametazon ile tedavi edilir. Ancak ciddi advers reaksiyon veya yüksek doz premedikasyona rağmen hipersensivite oluşması durumunda nab-paklitaksel tercih edilebilir (80).

pCR, NAK sonrası meme ve aksiller lenf düğümlerinde invaziv kanserin yokluğu anlamına gelmekte olup özellikle agresif meme kanseri alt tipine sahip hastalarda daha iyi ve uzun vadeli sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. pCR, özellikle TNBC veya HER-2 pozitif alt tipler için güçlü bir prognostik gösterge olup genel sağkalım sonuçlarıyla

ilişkilidir. En iyi yanıt, daha riskli tümör biyolojisinde gerçekleşmektedir. Hormon reseptörü pozitif /HER-2 negatiflerde %7–%15; hormon reseptörü pozitif/HER-2 pozitiflerde %30–%40; hormon reseptörü negatif /HER-2 pozitiflerde %50–70; TNBC’de ise yaklaşık %25–%30 oranında patolojik tam yanıt görülmektedir (81).

Yüksek riskli TNBC’de haftalık paklitaksel rejimine karboplatin ilave edilmesi pCR gelişme ihtimalini artırır. Bu grupta 3 cm’den büyük tümör boyutu, klinik lenf nodu pozitifliği veya evre 3 hastalık durumunda karboplatin haftada bir 2 AUC veya 3 haftada bir 5-6 AUC dozda uygulanabilir (82).

HER-2 pozitif meme kanserinde tedavi; klasik NAK yanında anti-HER-2 (trastuzumab veya trastuzumab+pertuzumab) ajanlardır. AC tedavisi toplam 4 kür verildikten sonra kardiyotoksisite yakından takip edilerek paklitaksel, trastuzumab, pertuzumab haftada bir olmak üzere toplam 12 hafta verilir (AC+THP). Dosetaksel, karboplatin, trastuzumab ve pertuzumab (TCHP), kardiyak risk faktörleri olan hastalarda antrasiklinlere bağlı yan etkilerden korunmak için genellikle sıklıkla kullanılan rejimdir. Antrasiklin içeren rejimlerden 5-Florourasil, epirubisin, siklofosfamid (FEC) veya epirubisin, siklofosfamid (EC) rejimleri de trastuzumab ve/veya pertuzumab eklenerek alternatif tedavi olarak tercih edilebilmektedir.

Standart protokoller (TCHP gibi) ile lokal ilerleyici hastalık ortaya çıkması durumunda NAK rejimi olarak trastuzumab emtansine (T-DM1) tek başına veya pertuzumab ile kombine olarak kullanılabilir (83–85).

2.8.3.3. Hormonoterapi (Endokrin Tedavi)

Meme kanseri tiplerinin % 80’ e yakını, hormon reseptör pozitifliği ve HER-2 negatifliği ile tanımlanan endokrin tedaviye duyarlı tümörlerdir. Hormon reseptörü pozitif olan meme karsinomlarında endokrinolojik tedavi; tümör boyutu, lenf tutulumu, yaş, menopoz durumu ve HER-2 ekspresyonundan bağımsız olarak hem sistemik hem bölgesel nüks oranını düşürmektedir. Uygulanan endokrin tedaviler: LHRH (Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon) agonistleri, Aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan), Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM; tamoksifen,raloksifen,toremifen), SERD (Östrojen Reseptör Down Regülatörleri) (Fulvestrant)’ dır (86).

Premenapozal ve postmenapozal hastalarda tamoksifen (5-10 yıl boyunca 20 mg/gün) kullanılabilmekte iken, aromataz inhibitörleri(Aİ) postmenapozal/bilateral

ooforektomi yapılmış hastalarda tercih edilmektedir. Aİ; periferik dokularda androjenin östrojene dönüşümünü inhibe ederek etki gösterdiğinden premenopozal, fonksiyonel overleri olan hastalarda etkili değildir. Tamoksifenin; sıcak basması, endometrial hiperplazi, menstrüel düzensizlik ve vajinal kanama gibi yan etkileri bulunmaktadır. Tamoksifen kullanımıyla ayrıca, derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi tromboembolik olaylarda ve endometrial malignite gelişiminde artış saptanmıştır (87).

2.8.3.4. Hedefe Yönelik Tedavi

HER-2 pozitif ve 1 cm'den büyük tümörü olan hastalarda adjuvan kemoterapiyle birlikte trastuzumab kullanılması önerilmektedir (88). Fakat kalp yetmezliği yan etkisi sebebiyle antrasiklin-siklofosfamid rejimi ile eş zamanlı kullanılmamalıdır. KT olmadan trastuzumab monoterapisi ilacın tek başına etkinliğini destekleyen kanıtlar olmadığından önerilmemektedir. 0.5 – 1 cm arası tümörü olan hastalar için trastuzumab tedavisine zarar oranı gözetilerek karar verilir (74). Düşük riskli HER-2 pozitif hastalarda trastuzumab ile birlikte haftalık adjuvan paklitaksel tedavisinin etkinliğini gösteren prospektif çalışmalar mevcuttur (89). Lenf nodu pozitif yüksek riskli hastalarda ise diğer anti HER-2 ajan olan pertuzumab tedaviye eklenir. Pertuzumab tedavisinin hastalıksız sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Pertuzumab'ın en sık karşılaşılan yan etkisi diyaredir (90). Anti HER -2 ajanlarla optimal tedavi süresi 1 yıldır.

NAK sonrası rezidüel hastalığı olan HER-2 pozitif vakalarda T-DM1 (trastuzumab emtansin) kullanılması önerilmektedir. T-DM1'in kullanımında görülen en sık yan etkiler trombositopeni ve transaminaz yüksekliğidir (91). Bu ilaçlar dışında lapatinib ve oral alınabilen irreversibl Pan-HER-2 tirozin kinaz inhibitörü olan neratinib de HER-2 pozitif meme kanseri için onay almıştır (74).

TNBC'de, HER-2 hedefli ajanlar ve hormonoterapi etkisiz olup tedavinin temelini sistemik kemoterapi oluşturur. Yapılan çalışmalarda PARP (poli (ADP-riboz) polimeraz) inhibitörlerinin TNBC'de hedefe yönelik tedavide rol oynadığı gösterilmiştir. (olaparib, talazoparib)

Yaygın hastalık veya progresif visseral hastalık halinde metastatik triple negatif meme kanserli olgularda kombine kemoterapiler önerilmektedir. Progresif visseral hastalık olmaması halinde metastatik TNBC'li hastalarda PD-L1 (programlanmış hücre ölüm ligand-1) ve germline BRCA 1-2 mutasyonları rutin olarak değerlendirilmelidir. Germline BRCA

1-2 mutasyonu negatif ve PD-L1 pozitif skoru ≥ 10 olan hastalarda pembrolizumab ve kemoterapi (pembrolizumab ile paklitaksel, nab-paklitaksel veya karboplatin-gemcitabin) kombinasyonu tedavide kullanılmaktadır.

PD-L1 ve germline BRCA mutasyonu olup olası organ yetmezliği durumunda antrasiklin-taxan kombinasyonuna alternatif olarak taxan- bevacizumab ya da kapesitabine-bevacizumab tercih edilmektedir. Organ yetmezliği olmayanlarda ise taxan ya da antrasiklinli monoterapi uygulanmaktadır. Sacituzumab govitekan ya da KT 2. basamakta kullanılmakta olup 3. basamak tedavi şekli olarak da eribulin, kapesitabine ya da vinorelbin içeren KT rejimleri tercih edilmektedir (92).

2.8.3.5. Geriatrik Hastalarda Neoadjuvan Kemoterapi

Dünya sağlık örgütü tarafından (DSÖ) 65 yaş ve üzeri hastalar geriatrik hasta olarak tanımlanmaktadır (93). Yaşlanma sürecinde heterojenlik olması sebebi ile meme kanserinde tedavi daha karmaşık hale gelmekte, tedavi süresi yetersiz olabilmektedir. Ayrıca toksisite veya mortalite durumunu etkilemektedir. Kronolojik yaş, yaşlanma sürecinde heterojenliğin tek başına zayıf bir tanımlayıcısı olduğundan onkoloji tedavi kararına rehberlik etme konusunda yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden kapsamlı bir geriatrik değerlendirme ile bu eksiklik giderilebilir (94,95). Çalışmalar; yaşlı bireyin fonksiyonel, bilişsel, psikolojik durumu, beslenme özellikleri ve komorbiditelerine multidisipliner olarak yaklaşan kapsamlı geriatrik değerlendirmenin kanserli yaşlı hastalarda faydasını göstermiştir. Bu değerlendirme bize; kemoterapiden kaynaklanacak komplikasyonları ve yan etkileri öngörme, ciddi yan etkileri önleme, tedavi sırasındaki fonksiyonel düşüşü öngörme, mortalite tahmini, tedavi kararlarında yardımcı olma, ilk değerlendirmede tespit edilemeyen problemlerin saptanması, takip sırasında yeni ortaya çıkan problemlerin tanımlanması ve tedavisi, daha iyi ağrı kontrolü avantajı sağlar(96–98).

Genel olarak onkolojik pratikte kanser hastalarının performans durumu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ölçeği kullanılarak değerlendirilir (Tablo 7) (98).

Tablo 7: ECOG Performans Skorlaması

SKOR	KRİTER
0	Aseptomatik ve tamamen aktif hasta
1	Semptomatik ama tamamen aktif(zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlanma var,basit işlerde çalışabilir)
2	Semptomatik,gündüz saatlerinin % 50'sinden az yatakta, kendi bakımını yapabilir fakar bir işte çalışamaz
3	Semptomatik,gündüz saatlerinin % 50'sinden fazlasında yatağa bağımlı,kendi bakımını yapmakta zorlanan hasta
4	Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak yatağa veya sandalyeye bağımlı
5	Ölüm

Geriatrik hastalar kemoterapiden sağkalım avantajı elde edebilirler fakat akut böbrek hasarı, elektrolit anomalileri, kardiyak ve hematolojik toksisiteler gibi yan etkilerin gelişme riski daha yüksektir (99). Randomize kontrollü çalışmaların çoğu geriatrik hastaları içermediğinden bu hasta grubundaki tedavi yönetiminde bazı değişiklikler olsa da genç hastalar temel alınır (100). Audisio ve arkadaşları yaptığı çalışmada; yaşlı hastalarda meme kanseri tedavisinin bir standardı olmadığını belirtmekte olup, hormon reseptörü pozitif olanlarda cerrahi ve endokrin tedavinin düşünülmesi gerektiğini vurgulamışlardır (101).

Neoadjuvan endokrin tedavi, inoperabl ve hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan geriatrik hastalar için uygun bir seçenektir. Çok merkezli bir çalışmada, hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan 337 postmenopozal kadın 4 ay boyunca letrozol veya tamoksifen ile tedavi edilmiş, genel yanıt oranı letrozol grubunda önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (102). Letrozol veya anastrozolün tamoksifen ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, iki tedavinin de benzer etkinlik gösterdiği ve her ikisinin de tamoksifene kıyasla daha iyi klinik yanıt verdiği sonucuna varılmıştır (103). Araştırmacılar, tamoksifen ile karşılaştırıldığında, aromataz inhibitörlerinin (AI) neoadjuvan olarak ilk basamak tedavide

kullanıldığında, daha yüksek yanıt oranları ile ilişkili olduğunu ve mevcut üç Aİ'nin de eşdeğer fayda gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca neoadjuvan tedavi süresinin 3 veya 4 ayın ötesine, en az 6 aya, hatta maksimal klinik yanıt kadar uzatılması tavsiye edilmektedir (104). CDK 4/6 inhibitörleri ve everolimus gibi diğer endokrin ajanların neoadjuvan tedavide kullanımına ilişkin kanıtlar henüz yetersizdir (105).

HER2-negatif meme kanseri olan geriatric hastalar için önerilebilecek standart kemoterapötik rejimler dosetaksel ve siklofosfamid (TC), doksorubisin ve siklofosfamid ve ardından paklitaksel (AC-T) gibi antrasiklin bazlı rejimler veya daha eski bir rejim olan siklofosfamid, metotreksat ve fluorourasildir (CMF). Rejim seçimi klinik hastalık riskine, kardiyak fonksiyona ve diğer komorbiditelere bağlıdır (106). ELDA randomize çalışmasında 601 yaşlı hastadan oluşan bir kohortta tek ajan dosetaksel CMF ile karşılaştırılmış ve daha kötü yaşam kalitesine ve saç dökülmesi, yorgunluk, diyare, döküntü ve nöropati gibi çok sayıda yan etkiye neden olurken tedavi yanıtı açısından daha efektif olmadığı bulunmuştur (107).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Tek merkezli yürütülen retrospektif çalışmamızın öncesinde, KTÜ Rektörlüğü Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.02.2023 tarihinde 24237859-137 sayısı ile tıbbi etik açıdan uygun olduğuna dair onay alındı.

3.2. Olgu Seçimi

KTÜ Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na bağlı Medikal Onkoloji Polikliniği'ne 01.01.2018 – 01.01.2023 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzeri, neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrasında operasyon geçirmiş, patoloji kayıtları hastanemizde olan veya e-nabızdan ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Kayıtların eksik olması ve bazı hastaların verilerine ulaşılamaması nedeniyle çalışmaya 322 vakanın 271'i seçilmiştir. Hastaların poliklinik ve patoloji kayıtları retrospektif olarak incelendi.

3.3. Çalışma Protokolü

2018-2023 yılları arasında hastaların meme kanseri tanı tarihleri, nüks-metastaz durumları ve ölüm tarihlerine hastane kayıtları ve ÖBS (ölüm bildirim sistemi) veri tabanından ulaşıldı. Bu verilere göre genel sağkalım durumları incelendi.

Ayrıca incelenen verilerden; hastaların aldıkları neoadjuvan kemoterapi rejimi türleri, kemoterapiye başlarken bakılan ECOG skorları, pre ve post-operatif hormon reseptör durumları, TNM ve klinik evreleri, patoloji materyalinin histolojisi kaydedildi.

Hastaların HER-2 durumu ise; immünohistokimyasal yöntem (IHC) ve floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemleri kullanılarak değerlendirildi. HER-2 (3+) saptanan hastalar pozitif; (0) ve (1+) saptanan hastalar negatif kabul edildi. HER-2 (2+) saptanan hastalar ise FISH yöntemiyle yapılan ek değerlendirme ile pozitif ve negatif olarak gruplara ayrıldı.

Çalışmamızın ana konusu olan;

Patolojik tam yanıt verileri: Tam yanıt/Parsiyel yanıt/Yanıt yok

Neoadjuvan kemoterapi erteleme durumu verileri: Erteleme yok/Var/Kemoterapi dozu azaltıldı/Kemoterapi rejimi değiştirildi olarak gruplandırıldı ve bu veriler 65 yaş ve üzeri ile 65 yaş altı hasta grupları arasında karşılaştırıldı.

Memede ve aksillada hiç rezidü olmaması patolojik tam yanıt olarak değerlendirildi.

Operasyona ait veriler ise;

Operasyon tipi(MRM/Simple mastektomi/MKC)

Lenf nodu diseksiyonu çeşidi (ALND/SLND)

Tümör lokalizasyonu(Üst dış/Üst iç/Alt dış/Alt iç)

Lenfovasküler,cilt ve perinöral invazyon durumu (Pozitif/Negatif)

Cerrahi sınır (pozitif/negatif)

Rezidü tümör varlığı (pozitif/negatif)

Radyoterapi durumu (Aldı/Almadı) olarak gruplandırılıp tüm hastalar için incelendi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. Yaş grupları arasında klinik özelliklerin, opere olmama nedenlerinin, kemoterapi erteleme durumu, patolojik yanıt, ECOG, pre-op ve post-op evre, alınan kemoterapi rejimi ve sonradan metastaz ile ilişkili klinik özellik oranları Ki-Kare Testi ile karşılaştırıldı. Yaş grupları arasında pre ve post-op Kİ-67 % medyan değerlerinin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapıldı. Yaş grupları arasında sağ kalım olasılığı Cox Regresyon Analizi ile değerlendirildi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle ($\pm 1,5$) kontrol edildi. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 26.0 programı kullanıldı.

4.BULGULAR

KTÜ Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na bağlı Medikal Onkoloji Polikliniği'ne 01.01.2018 – 01.01.2023 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzeri, neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrasında operasyon geçirmiş ,patoloji kayıtları hastanemizde olan veya e-nabızdan ulaşılabilen 271 hasta retrospektif olarak incelendi.

Vakaların 197'si (%72,7) 65 yaşından küçük, 74'ü (%27,3) ise 65 ve üzeri yaşta idi. Yaş ortalamalarının $52,66 \pm 12,89$ (Minimum=27,00-Maksimum=92,00) olduğu görüldü. İlk tanı tarihinden itibaren takip süresi ortalaması ise $31,51 \pm 17,07$ ay (Med.=29,82: 1,68-71,70) olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Araştırmada değerlendirilen vakaların yaş özellikleri

	Ort.±SS./n	Min.-Maks./%
Yaş yıl	52,66±12,89	27,00-92,00
Takip süresi (Ay)	31,51±17,07	1,68-71,70
Yaş	<65	197
	65 ve üzeri	74
		72,7 %
		27,3 %

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Tablo 9. Yaş grupları arasında klinik özelliklerin karşılaştırılması

		65 yaş altı		65 ve üzeri		p
		n	%	n	%	
AC	Almadı	165	83,8	67	90,5	0,156
	Aldı	32	16,2	7	9,5	
AC + T	Almadı	146	74,1	62	83,8	0,093
	Aldı	51	25,9	12	16,2	
TC	Almadı	193	98,0	67	90,5	0,006
	Aldı	4	2,0	7	9,5	
ET	Almadı	180	91,4	67	90,5	0,830
	Aldı	17	8,6	7	9,5	
AC + T + H	Almadı	163	82,7	64	86,5	0,456
	Aldı	34	17,3	10	13,5	
TEK AJAN HAFTALIK DOSETAKSEL/PAKLİTAKSEL)	Almadı	189	95,9	69	93,2	0,355
	Aldı	8	4,1	5	6,8	
EC	Almadı	189	95,9	71	95,9	0,998
	Aldı	8	4,1	3	4,1	
EC+T	Almadı	188	95,4	69	93,2	0,468
	Aldı	9	4,6	5	6,8	
TCH(P)	Almadı	183	92,9	68	91,9	0,779
	Aldı	14	7,1	6	8,1	

Ki-Kare Testi Sonucu

Ki-Kare Testinde geriatrik hastaların, 65 yaş altı vakalara göre TC kemoterapisi alma oranlarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p=0,006$) bulundu. 65 yaş ve üzeri hastaların çoğunun (29 hasta, % 39) AC rejiminin dahil olduğu kemoterapi protokollerinden birini almış olduğu saptandı (Tablo 9).

Ki-Kare Testinde geriatrik hastaların 65 yaş altı vakalara göre nefrotoksisite yan etki oranlarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p<0,001$) bulundu. Geriatrik hasta grubunun % 24.3'ünde ($n=18$) nötropeni geliştiği görüldü. 65 yaş altı hasta grubunda ise 1 hastada anafilaktik şok geliştiği saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Yaş grupları arasında yan etki özelliklerin karşılaştırılması

		65 yaş altı		65 ve üzeri		p
		n	%	n	%	
BULANTI - KUSMA	Yok	184	93,4	68	91,9	0,665
	Var	13	6,6	6	8,1	
KARDİYOTOKSİSİTE	Yok	193	98,0	69	93,2	0,053
	Var	4	2,0	5	6,8	
NÖTROPENİ	Yok	167	84,8	56	75,7	0,081
	Var	30	15,2	18	24,3	
NEFROTOKSİSİTE	Yok	195	99,0	64	86,5	<0,001
	Var	2	1,0	10	13,5	
HEPATOTOKSİSİTE	Yok	184	93,4	70	94,6	0,718
	Var	13	6,6	4	5,4	
NÖROPATİ	Yok	191	97,0	71	95,9	0,680
	Var	6	3,0	3	4,1	
ALLERJİK REAKSİYON	Yok	182	92,4	69	93,2	0,810
	Var	15	7,6	5	6,8	
ANEMİ	Yok	193	98,0	72	97,3	0,738
	Var	4	2,0	2	2,7	
DİYARE	Yok	193	98,0	69	93,2	0,053
	Var	4	2,0	5	6,8	
TROMBOSİTOPENİ	Yok	193	98,0	74	100,0	0,217
	Var	4	2,0	0	0,0	
PANSİTOPENİ	Yok	197	100,0	73	98,6	0,102
	Var	0	0,0	1	1,4	

Ki-Kare Testi Sonucu

Geriatrik hastalarda, 65 yaş ve altı vakalar ile karşılaştırıldığında, Ki-Kare Testine göre kemoterapi erteleme ve doz azaltımı oranlarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık gösterdiği ($p<0,001$) bulundu. Hastaların % 23'ünde ($n=17$) herhangi bir yan etkiye bağlı olarak kemoterapinin ertelendiği, %24.3'ünde ise ($n=18$) kemoterapi dozunun

azaltıldığı saptandı (Tablo 11). 65 yaş ve üzeri grupta diyare yan etkisi gelişen 5 hastanın hepsinde kemoterapinin ertelendiği görüldü.

Tablo 11. Yaş grupları arasında kemoterapi erteleme oranlarının karşılaştırılması

		65 yaş altı		65 ve üzeri		
		n	%	n	%	p
KEMOTERAPİ ERTELEME	Hayır	149	75,6	37	50,0	<0,001
	Evet	31	15,7	17	23,0	
	Doz azaltıldı	16	8,1	18	24,3	
	Doz değişti	1	0,5	2	2,7	

Ki-Kare Testi Sonucu

Çalışmamızın ana konusu olan patolojik tam yanıt (pCR) durumunda ise Ki-Kare Testine göre 65 yaş altı hasta grubunun pCR oranının geriatrik hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yükseklik gösterdiği ($p=0,006$) saptandı. 65 yaş ve üzeri hastaların % 51,4'ü ($n=38$) ise parsiyel yanıtla sahipti (Tablo 12).

Tablo 12. Yaş grupları arasında patolojik yanıt oranlarının karşılaştırılması

		65 yaş altı		65 ve üzeri		
		n	%	n	%	p
PATOLOJİK YANIT	Yanıt yok	25	12,7	19	25,7	0,006
	Parsiyel yanıt	93	47,2	38	51,4	
	Tam yanıt	79	40,1	17	23,0	

Ki-Kare Testi Sonucu

ECOG skorları incelendiğinde; Ki-Kare Testine göre yaş grupları arasında 65 yaş altı hastalar istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek performans skoruna sahipti ($p<0,001$) (Tablo 13).

Tablo 13. Yaş grupları arasında ECOG skorlarının karşılaştırılması

		65 yaş altı		65 ve üzeri		
		n	%	n	%	p
ECOG SKORU	0	122	61,9	2	2,7	<0,001
	1	73	37,1	57	77,0	
	2	2	1,0	15	20,3	

Ki-Kare Testi Sonucu

Ki-Kare Testinde hormon reseptör durumunun, yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık göstermediği saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Yaş grupları arasında pre-op ve post-op hormon reseptör oranlarının karşılaştırılması

		65 yaş altı		65 ve üzeri		p
		n	%	n	%	
PRE OP ÖSTROJEN	Negatif	61	31,0	19	25,7	0,395
	Pozitif	136	69,0	55	74,3	
PRE OP PROGESTERON	Negatif	55	27,9	21	28,4	0,940
	Pozitif	142	72,1	53	71,6	
PRE OP HER-2	Negatif	133	67,5	50	67,6	0,993
	Pozitif	64	32,5	24	32,4	
POST OP ÖSTROJEN	Yok	78	39,6	21	28,2	0,661
	Var	119	60,4	53	71,8	
POST OP PROGESTERON	Pozitif	87	44,2	31	41,9	0,787
	Negatif	110	55,8	43	58,1	
POST OP HER-2	Pozitif	145	73,6	57	77,0	0,564
	Negatif	52	26,4	17	23,0	

Ki-Kare Testi Sonucu

Her iki grupta da Luminal-A tipinin ağırlıklı olduğu çalışmamızda hem preoperatif hem de postoperatif moleküler tiplerde yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. 65 yaş altı hastaların %13.7'si(n=27), geriatric hastaların ise %17'si (n=33) triple negatif idi (p=0,668, p=0.113-Tablo 15).

Tablo 15. Yaş grupları arasında Pre –op ve Post-op moleküler tiplerin karşılaştırılması

		65 yaş altı		65 ve üzeri		p
		n	%	n	%	
PRE OP MOLEKÜLER TİP	Luminal A	60	30,5	27	36,5	0,668 ^a
	Luminal B	59	29,9	18	24,3	
	Luminal A+ HER2 POZİTİF	32	16,2	13	17,6	
	HER 2POZİTİF	19	9,6	9	12,2	
	TRİPLE NEGATİF	27	13,7	7	9,5	
POST OP MOLEKÜLER TİP	Luminal A	86	43,6	34	45,9	0,113
	Luminal B	36	18,2	15	20,2	
	Luminal A+ HER2 POZİTİF	22	11,1	14	18,9	
	HER 2POZİTİF	20	10,1	7	9,4	
	TRİPLE NEGATİF	33	17,0	4	5,6	

Çalışmamızda 271 hastanın %71,2'si (n=93) duktal ca olarak saptanmış olup yaş grupları arasında histolojik tipler açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,238, Tablo 16).

Tablo 16. Histolojilerin yaş grupları arasında karşılaştırılması

		65 yaş altı		65 ve üzeri		p
		n	%	n	%	
HİSTOLOJİ	DUKTAL CA	135	68,5	58	78,4	0,238 ^a
	LOBÜLER CA	16	8,1	1	1,4	
	SOLİD PAPİLLER CA	12	6,1	4	5,4	
	METAPLASTİK CA	2	1,0	0	0,0	
	DİĞER	32	16,2	11	14,9	

a=Ki-Kare Testi Sonucu

Yaş grupları arasında; aksiller lenf nodu pozitifliği, lenf nodu diseksiyonu, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu ekstrakapsüler invazyonu, cerrahi sınır temizliği ve cilt invazyonu açısından yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki yaş grubunda da ağırlıklı olarak modifiye radikal mastektominin tercih edildiği saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Operasyona ait verilerin analizi

		65 yaş altı		65 ve üzeri		p
		n	%	n	%	
LN	Aksiller lenf nodu negatif	67	34,0	22	29,7	0,504
	Aksiller lenf nodu pozitif	130	66,0	52	70,3	
Operasyon tipi	Modifiye radikal mastektomi	104	52,8	39	52,7	0,759
	Simple mastektomi	41	20,8	18	24,3	
	Meme koruyucu cerrahi	52	26,4	17	23,0	
Lenf nodu diseksiyonu	ALND	105	53,3	33	44,6	0,202
	SLND	92	46,7	41	55,4	
Lenfovasküler invazyon	Var	58	29,4	28	37,8	0,186
	Yok	139	70,6	46	62,2	
Perinöral invazyon	Var	4	2,0	2	2,7	0,738
	Yok	193	98,0	72	97,3	
Lenf nodu ekstrakapsüler invazyon	Var	41	20,8	15	20,3	0,922
	Yok	156	79,2	59	79,7	
Cerrahi sınır	Negatif	194	98,5	73	98,6	0,917
	Pozitif	3	1,5	1	1,4	
Cilt invazyonu	Yok	183	92,9	69	93,2	0,920
	Var	14	7,1	5	6,8	
Tanı anında 2.primer kanser	Var	3	1,5	4	5,4	0,073
	Yok	194	98,5	70	94,6	

Ki-Kare Testi Sonucu

65 yaş altı hasta grubunda 3 hastanın tanı anında 2. primer kanseri olup bunlar; AML (Akut Myeloid Lösemi), Tiroid Papiller Kanseri ve Kolon Kanseri idi.

Geriatrik hasta grubunda ise 4 hastanın meme kanseri tanısına Akciğer Adeno kanseri, Multiple Myelom, Hepatosellüler kanser (HCC) ve Renal Hücreli Kanser (RCC) eşlik etmekteydi (Tablo 17).

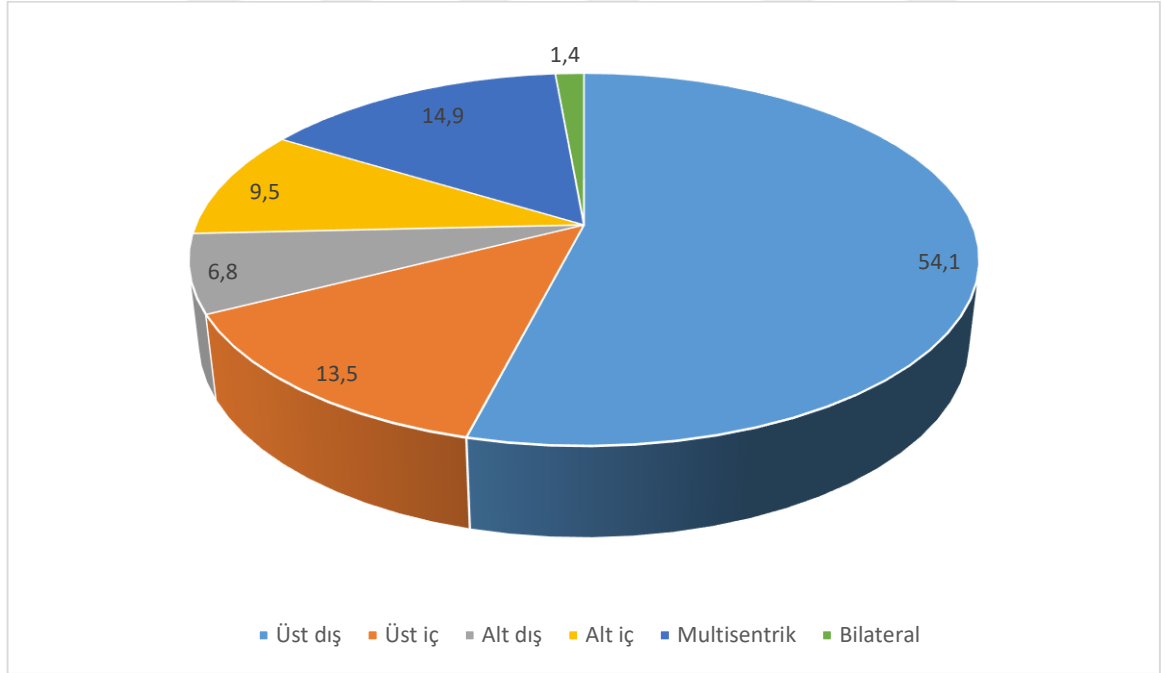
TNM evreleme analizinde preoperatif olarak her iki yaş grubunda da ağırlıklı olarak T2N1 evresi hakim olup (65 yaş altında %30.5, n=60, geriatrik hastalarda %25.7, n=19) pre-op ve post-op evrelerde yaş grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,889, Tablo 18).

Tablo 18. Yaş grupları arasında pre-op ve post-op TNM ile klinik evrelerin analizi

		65 yaş altı		65 ve üzeri		p
		n	%	n	%	
POST OP T EVRESİ	T0	20	10,2	7	9,5	0,313 ^a
	T1	98	49,7	40	54,1	
	T2	62	31,5	16	21,6	
	T3	7	3,6	6	8,1	
	T4	2	1,0	0	0,0	
	T5	8	4,1	5	6,8	
POST OP N EVRESİ	N0	83	42,1	28	37,8	0,223 ^a
	N1	78	39,6	33	44,6	
	N2	25	12,7	5	6,8	
	N3	11	5,6	8	10,8	
PRE OP TNM	T1N1	50	25,4	17	23,0	0,889 ^a
	T1N2	11	5,6	5	6,8	
	T2N0	36	18,3	13	17,6	
	T2N1	60	30,5	19	25,7	
	T2N2	21	10,7	14	18,9	
	T2N3	1	0,5	0	0,0	
	T3N0	1	0,5	0	0,0	
	T3N1	9	4,6	3	4,1	
	T3N2	5	2,5	2	2,7	
	T3N3	1	0,5	1	1,4	
	T4N1	1	0,5	0	0,0	
	T4N2	1	0,5	0	0,0	
PRE OP EVRE	IIA	87	44,2	31	41,9	0,461 ^a
	IIB	61	31,0	19	25,7	
	IIIA	44	22,3	23	31,1	
	IIIB	5	2,5	1	1,4	
POST OP KANSER EVRESİ	IA	77	39,1	21	28,4	0,196
	IB	54	27,4	17	23,0	
	IIA	13	6,6	7	9,5	
	IIB	22	11,2	16	21,6	
	IIIA	24	12,2	9	12,2	
	IIIB	7	3,6	4	5,4	

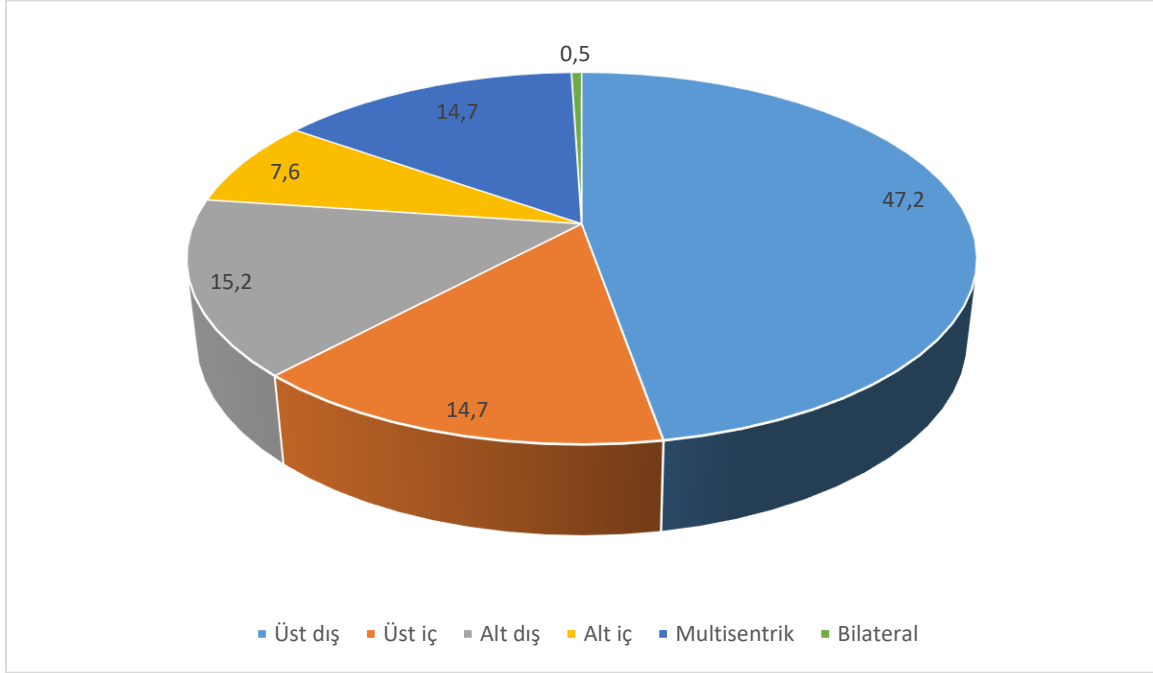
Tablo 18.(Devamı)						
POST OP TNM	T0N0	15	7,6	3	4,1	0,770 ^a
	T0N1	3	1,5	1	1,4	
	T0N2	1	0,5	0	0,0	
	T1N0	53	26,9	14	18,9	
	T1N1	52	26,4	17	23,0	
	T1N2	5	2,5	2	2,7	
	T1N3	1	0,5	1	1,4	
	T2N0	7	3,6	5	6,8	
	T2N1	21	10,7	14	18,9	
	T2N2	11	5,6	6	8,1	
	T2N3	6	3,0	5	6,8	
	T3N0	1	0,5	0	0,0	
	T3N1	3	1,5	0	0,0	
	T3N2	2	1,0	1	1,4	
	T3N3	4	2,0	1	1,4	
	T4N0	1	0,5	0	0,0	
	T4N2	1	0,5	0	0,0	
	TisN0	10	5,1	4	5,4	
		Med.	Q1-Q3	Med.	Q1-Q3	
PRE OP Kİ-67 %		20,00	10,00-40,00	20,00	10,00-30,00	0,261 ^b
POST OP Kİ-67 %		14,00	5,00-20,00	10,00	5,00-20,00	0,501 ^b

a=Ki-Kare Testi Sonucu, b=Mann Whitney U testi sonucu



Şekil 6. Geriatrik hastalarda tümör lokalizasyonu(%)

Her iki yaş grubunda da tümör lokalizasyonu ağırlıklı olarak üst dış kadran olup bu oran 65 yaş altı hastalarda %47.2 (n=93) , geriatric hastalarda ise % 54.1 (n=40) idi (Şekil 6-7).



Şekil 7. 65 yaş altı hastalarda tümör lokalizasyonu

Tablo 19. Yaş grupları arasında tedavi sonuçları ile ilişkili klinik özelliklerin karşılaştırılması

		65 yaş altı		65 ve üzeri		p
		n	%	n	%	
Malignite öyküsü	Var	9	4,6	6	8,1	0,256
	Yok	188	95,4	68	91,9	
Nüks	Yok	184	93,4	71	95,9	0,243
	Aynı meme	6	3,0	3	4,1	
	Karşı meme	7	3,6	0	0,0	
Post op rezidü tümör	Yok	179	90,9	65	87,8	0,459
	Var	18	9,1	9	12,2	
Radyoterapi	Aldı	177	89,8	58	78,4	0,013
	Almadı	20	10,2	16	21,6	
Mortalite	Yok	189	95,9	68	91,9	0,180
	Var	8	4,1	6	8,1	

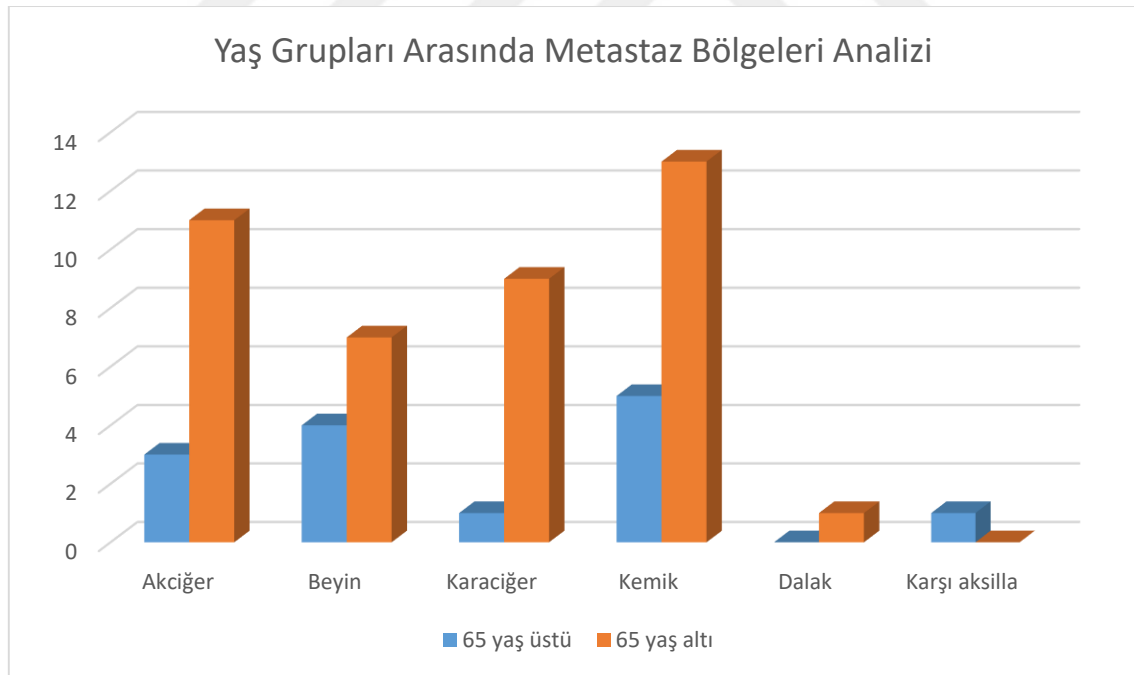
Ki-Kare Testi Sonucu

Ki-Kare Testinde 65 yaş altı vakaların 65 yaş ve üzeri vakalara göre radyoterapi alma oranlarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p=0,013$) bulundu. 3'ü geriatric hastalarda olmak üzere toplam 16 hastada memede nüks gelişti (Tablo 19).

Ki-Kare Testine göre yaş grupları arasında sonradan metastaz oranlarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık göstermediği ($p=0,841$) bulundu. 65 yaş altında hastaların % 15,2'sinde ($n=30$), geriatric hastaların ise % 16,2'sinde ($n=12$) takip süresi içerisinde metastaz geliştiği saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Yaş grupları arasında sonradan metastaz durumunun karşılaştırılması

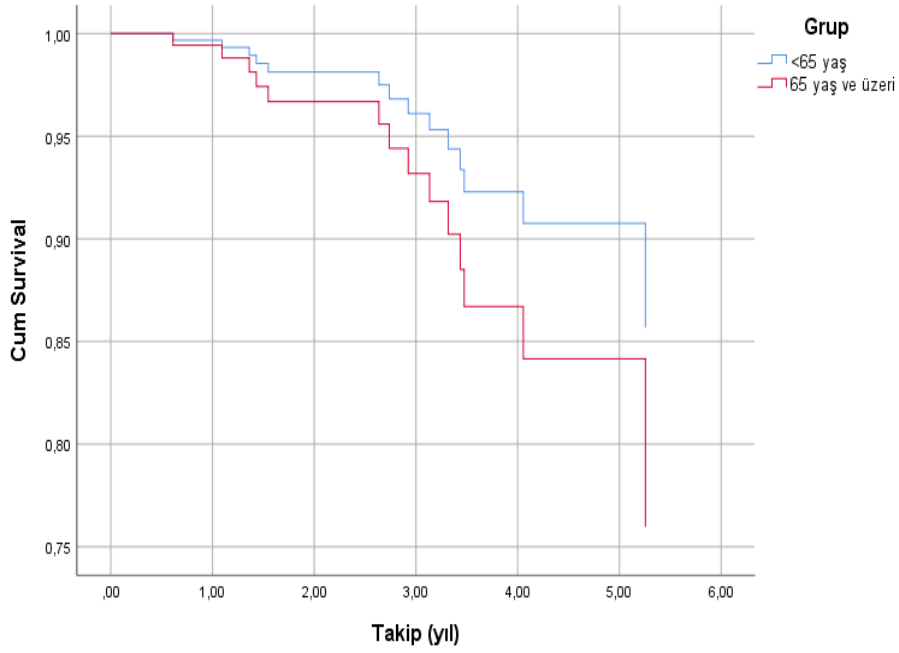
		65 yaş altı		65 ve üzeri		p
		n	%	n	%	
Sonradan metastaz	Yok	167	84,8	62	83,8	0,841
	Var	30	15,2	12	16,2	



Şekil 8. Yaş grupları arasında metastaz bölgelerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda; hastalarda en çok metastaz kemiğe gelişmiş olup (65 yaş altında %6.6, n=13; geriatric hastalarda ise %6.8 , n=5), 2. sırada ise toplam 14 metastaz ile (65 yaş altında 11 hasta, geriatric grubunda ise 3 hasta) akciğer yer almıştır. Yaş grupları arasında metastaz bölgeleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 8).

Geriatric hastalar ile 65 yaş altı hastalar genel sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,287$) bulunmamıştır (Şekil 9).



Şekil 9 .Yaş gruplarına göre sağ kalım analizi

Referans=65 yaş altı, HR=0,56 (0,20-1,62), $p=0,287$.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri dünyada en sık teşhis edilen kanser olup kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin önde gelen ikinci nedenidir. IARC (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı) tarafından 185 ülkeden üretilen GLOBOCAN 2022 verileri; dünyada 2,29 milyon meme kanseri vakası bildirmektedir. Vakaların %11.5 ' ini meme kanseri oluşturmakta ve % 6.8'i mortalite ile sonuçlanmaktadır (3).

Yaş, meme kanseri gelişimi için birincil risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Önümüzdeki yıllarda vakaların yaklaşık %20'sinin 65 yaşın üzerinde olacağı öngörülmektedir.

Biganzoli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, meme kanseri teşhisi için ortalama yaşın yaklaşık 60 olduğunu ve teşhis edilen tüm meme kanserlerinin %40'ından fazlasının 65 yaş ve üzeri kadınlarda görüldüğünü göstermektedir (108).

Carol e. ve arkadaşları, yürüttüğü bir çalışmada, batı toplumlarında invazif meme kanseri tanısı alan hastaların üçte birinden fazlasının ve meme kanserine bağlı ölümlerin neredeyse yarısının 70 yaş üstü kişiler arasında olduğunu rapor etmişlerdir (109).

Almanya'da yapılan bir araştırma ise bizlere meme kanseri hastalarının yarısından fazlasının 65 yaşın üzerinde ve üçte birinden fazlasının 70 yaşın üzerinde olduğunu gösterdi (110). Bizim çalışmamızda ise ortalama tanı yaşı $52,66 \pm 12,89$ olup vakaların % 27.3' ü 65 yaşın üzerindeydi. Sadece NAK almış hastaların dahil edilmesi; çalışmamızın mevcut literatüre göre daha erken tanı yaşı ve daha az oranda geriatric popülasyona sahip olmasında etken olmuş olabilir. Çalışmamızda NAK almış 74 geriatric hasta mevcuttu.

1970'li yıllarda hayatımıza giren NAK, tümör evresini düşürmek ve boyutunu küçültüp cerrahiye imkan vermek amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca, NAK'ın mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırma olasılığı, adjuvan kemoterapiye göre daha yüksek olabilir (111).

Birçok klinik çalışma, meme kanserli hastaların %80'inin tümör boyutunda önemli bir küçülme elde ettiğini ve yaklaşık %10-20'sinin NAK ile patolojik tam yanıt elde ettiğini

göstermiştir (112). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları da NAK'ı evre II ve evre III meme kanserinin bir kısmı için rutin olarak önermektedir (113).

NAK, komorbiditelerin sıklıkla varlığı ve toksisite endişeleri sebebi ile geriatric hastalarda daha az tercih edildiği için, bu gruptaki yararlarının ve risklerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Waldenfels ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, NAK uygulanan hastalarda yaşı (<40 yaş) pCR ve prognoz üzerindeki pozitif etkisini göstermiştir (114). 2012 yılında Kaufmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da NAK ile pCR oranının 40 yaş altı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek (%22) olduğu görülmüştür (115).

Bununla birlikte, yaş ve pCR ilişkisini inceleyen çalışmalarda ortak bir sonuca ulaşılamamıştır. Gajdos ve arkadaşlarının yaptığı NAK almış 144 hastanın dahil edildiği bir çalışmada pCR ile yaş arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (116).

Bu çalışmalara ek olarak; 2015-2018 yılları arasında NAK almış hastaların dahil edildiği bir tek merkezli çalışmada yaş ile pCR'ın anlamlı bir ilişki göstermediği; ayrıca nüks gelişiminin de pCR oranını etkilemediği saptanmıştır (117). Hastaların % 5.9'unda nüks gelişen bizim çalışmamızda ise nüks ile pCR arasında karşılaştırma yapılmamıştır.

Samiei ve arkadaşlarının çalışmasında; NAK sonrası pCR yanıtı gelişenlerde aksiller lenf nodu metastaz yokluğunun anlamlı derece yüksek olduğu saptanmıştır (118). Bizim çalışmamızda aksiller lenf nodu pozitifliği açısından yaş grupları arasında istatistiksel bir anlam olmamakla birlikte bahsedilen çalışmayla uyumlu olarak aksiller lenf nodu negatif olanlarda pCR oranı anlamlı derecede yüksekti ($p<0.005$)

Yakın zamanda yayınlanan 8 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde ise; geriatric hasta grubunda daha çok hormon reseptör pozitifliği ve HER-2 negatifliği, daha fazla sayıda lobuler kanser, daha az kötü diferansiye tip olmasına rağmen, bu grupta pCR oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (119). Bizim çalışmamızda farklı olarak her iki hasta grubunda hormon reseptör pozitifliği benzer oranlarda olmakla birlikte (65 yaş altında % 76,6, geriatric grupta %78.4), 65 yaş altı grupta pCR oranı anlamlı seviyede yüksek bulunmuş olup yukarıda bahsedilen çalışma ile uyumlu idi.

Yapılan çalışmalar, ER(+) tümörlerle karşılaştırıldığında en yüksek pCR oranının triple negatif ve HER-2 pozitif meme kanseri alt tiplerinde meydana geldiğini göstermiştir (120,121).

Kolacinska ve arkadaşları; 2012 yılında yaptığı bir çalışmada pCR oranını HER-2 pozitif ve triple negatif grupta anlamlı olarak yüksek saptamış olup, yine aynı çalışmada yaş grupları arasında kıyaslandığında pCR oranı genç hastalarda daha yüksek bulundu (122). Bizim çalışmamız da pCR oranı bakımından benzer sonuçlanmış olmakla birlikte verilerin yetersizliği sebebi ile hormon reseptör durumu ile patolojik yanıt durumu karşılaştırılamamıştır.

Fasching ve arkadaşlarının 552 hasta ile yaptığı bir çalışmada genç yaşlarda yüksek Ki-67 indeksine sahip tümörlerin daha sık görüldüğü öne sürülerek neoadjuvan tedaviye yanıtın genç hastalarda daha iyi olduğu saptanmıştır (123). Çalışmamızda 65 yaş altı grupta pCR oranı anlamlı seviyede yüksek bulunmakla birlikte, hastaların Ki-67 verilerinin yetersizliği sebebi ile proliferatif indeks açısından yaş grupları arasında tedavi yanıtı ile ilgili bir karşılaştırma yapılamadı.

Meme kanserinin moleküler sınıflaması bize hastalığın prognozu ve tedavi seçenekleri hakkında yol gösterir. 2000 yılında Perou ve Sorlie tarafından yürütülen bir çalışmada ortaya koyulan moleküler sınıflama; gen ekspresyon özelliklerine ve östrojen reseptör (ER) varlığına göre 4 alt grupta incelenir: Luminal A ve B , HER-2'den zengin ve bazal benzeri (triple negatif).

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 40'ını Luminal-A tipler, % 20'sini Luminal-B ,%12-20'sini HER-2 pozitifler ve yaklaşık %15-20'sini Triple Negatif tip oluşturmaktadır (124).

Wang ve arkadaşlarının 2018 yılında meme kanserli hastalarla yaptığı yaş grupları ile klinik-patolojik özelliklerin karşılaştırıldığı 880 hastanın olduğu bir çalışmada;60 yaş üzeri hastaların % 23'ü HER-2 +, %13.4'ü triple negatif olarak saptanmış olup, bu gruptaki hastaların % 66.2'si invaziv duktal karsinom histolojisine sahipti (125). Çalışmamızın (65 yaş altında % 68.5, geriatric hastalarda % 78.4'ü duktal karsinom) bu bulgularla örtüşmemesinin sebebi örneklem grubumuzun farklılığı ve yeterli sayıda geriatric hastanın değerlendirilmemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Meme kanseri tedavisi erken evrelerde başarılı olsa da, bireylerin önemli bir kısmı sonunda hastalığın nüksünü tecrübe etmektedir. Meme tümörünün nüksetmesi önemli bir tıbbi sorun teşkil etmektedir (126).

Kostev ve arkadaşlarının yaptığı, 3128 hastayı kapsayan bir metaanalizde 5-20 yıl arası takip edilen meme kanserli hastalarda nüks oranı 5 yıl takip sonrası % 6.8, 10 yıllık takipte %12.3, 20 yıllık takip sonrası ise %21 olarak saptanmıştır (127). Yine başka bir çalışmada meme kanseri nüksü genç hastalarda 60 yaş üzeri hastalarla kıyaslandığında 2.4 kat yüksek bulunmuştur (125). Tümör karakteristiği ve tedavi seçeneklerinin incelendiği diğer bir çalışmada ise 80 yaş üzeri 5 hastada 4 yıllık izlemde nüks gelişmiş olup sadece geriatric hastalar değerlendirildiğinden yaş grupları arasında karşılaştırma yapılmamıştır (128). Bizim çalışmamızda yaş grupları arasında nüks bakımından anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte ($p=0,243$) genç hastalarda daha fazla saptanmış olup literatür ile uyumlu idi (Tablo 11).

Neoadjuvan kemoterapinin birçok yan etkisi mevcuttur. En çok görülen yan etkiler bulantı ve kusma olup antiemetiklerin kullanımı ile bu semptomlar azalmıştır. G-CSF sonrası ise nötropeni komplikasyonları önlenebilmiştir. Çalışmamızdaki hastalarda da sıklıkla kullanılmış olan pertuzumab'ın en sık yan etkisi diyaredir. Trastuzumab tedavisinin yan etkileri arasında ise başlıca kardiyomyopati gelmektedir. Nefrotoksisite ise tedavi etkinliğini kısıtlayan önemli bir komplikasyon olarak güncelliğini korumaktadır (113,129,130)

4 randomize kontrollü çalışmanın verileri değerlendirilerek yapılan 4775 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde NAK sonrası yan etkiler; stomatit, diyare, nötropeni, nöropati, nefrotoksisite, hepatotoksisite olarak gruplandırılmış olup hastalar <64, 60-64 yaş ve > 64 yaş olarak 3 gruba ayrıldı. 64 yaş üzeri hastaların % 16.5'inde nefrotoksisite gelişmiş olup yaş grupları arasında anlamlıydı ($p<0.001$). Ayrıca 64 yaş ve üzeri hastaların %19.1'inde stomatit gelişmiş olup yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı (131). Bizim çalışmamızda da geriatric hastaların %10'unda nefrotoksisite gelişmişti ve istatistiksel olarak anlamlı olup yukarıdaki çalışmayla uyumluydu.

Reinisch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kemoterapi sonrası hematolojik toksisitenin (nötropeni) yaşla birlikte anlamlı derecede arttığı saptanmıştır ($p< 0.001$). Ayrıca bu çalışmada TAC rejimi alanlarda nefrotoksisitenin, FEC rejimi alanlarda ise nötropeni gelişiminin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (131). Bizim çalışmamızda yaş grupları arasında nötropeni yan etkisi bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,081$). Bu durum çalışma grubumuzun heterojenitesinden ve GCSF

profilaksisinin hastalarca uygunsuz kullanımından kaynaklanıyor olabilir. Veri eksikliği sebebi ile çalışmamızda hastaların aldıkları kemoterapi rejimleri yan etki açısından kendi aralarında karşılaştırılmamıştır.

Yukarıdaki çalışmada; yan etki sebebi ile hastaların %10.2'sinde kemoterapi tedavisi ertelenmiş, %10,3'ünde ise kemoterapi sonlandırılmıştır. Ayrıca, dose dense rejimlerin daha çok yan etkiye sebep olduğu saptanmıştır fakat pCR açısından bir karşılaştırma yapılmamıştır (131). Müller ve arkadaşlarının 2021 yılında 183 hasta ile yaptığı bir çalışmada ise kemoterapi erteleme veya kesilmesinin patolojik tam yanıt üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Yine bu çalışmada tanı tarihinden NAK başlanmasına kadar geçen süre ve NAK bitiminden cerrahiye kadar geçen süre ile pCR karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır (117).

Bizim çalışmamızda ise hastaların %17.7'sinde yan etkiler sebebi ile kemoterapi ertelenmiş, %12.5'inde ise doz azaltımı yapılmıştır. Çalışmamıza kemoterapisi sonlandırılan hastalar dahil edilmemiştir. Fakat geriatrik hasta grubunda kemoterapi erteleme ve doz azaltımı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu hasta grubunda kardiyak-nörolojik komorbiditelerin fazlalığı ve azalmış renal rezervin tedavi ertelenmesi ve doz azaltımında etken olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda yan etki pCR ilişkisi kıyaslanmamıştır.

ECOG performans skoruyla tedavi cevabı ve sağkalımı inceleyen araştırmalar mevcuttur. 2021 yılında küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarla yapılan bir kohort çalışmasında 2 ve üzeri ECOG skoru olanlarda, genel sağkalımın anlamlı derece düşük olduğu saptanmıştır (132). 23760 meme kanserli hastanın dahil olduğu başka bir meta-analizde ise performans skoru ile genel sağkalım arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (133). Silva ve arkadaşlarının meme kanserli hastalarla yaptığı çalışmada ise performans skoru 3 ve üzeri olanlarda yaş ve klinik evreden bağımsız olarak mortalitenin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (134). Çalışmamızda 65 yaş altı hastaların daha iyi performans skoruna sahip olduğu ($p<0.001$) görülmekle birlikte yaş grupları arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamış olup performans skoru ile sağkalım arasında değerlendirme yapılmamıştır.

Uzak metastazlar meme kanseri prognozunda çok önemli bir yer tutmaktadır. Başlıca metastaz yerleri; kemik, akciğer, beyin ve karaciğer olup, kemikte en sık tuttuğu

bölgeler ise; omurga, kostalar, pelvis ve kol-bacağın uzun kemikleridir (135,136). Berman ve arkadaşlarının evre 1-2 toplam 1754 hasta ile yaptığı çalışmada, 15 yıllık takip süresinde metastaz gelişenlerde 1. Sırada kemik metastazı olup (%41.1), bunu akciğer (%22.4), beyin ve karaciğer takip etmiştir (137). Yine 558 hasta ile yapılan başka bir çalışmada en çok metastaz gelişen bölgeler; kemik (%51), akciğer (%17), beyin (%16) ve karaciğer (%6) olarak saptanmış olup; akciğer ve kemik metastazları sonrası ortalama genel sağkalım 12 ay, beyin metastazları sonrası 3 ay ve karaciğer metastazları sonrası 1 ay olarak saptanmıştır (136). Wang ve arkadaşlarının SEER (Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuç Verileri) tabanlı 7862 meme kanserli hastayı kapsayan çalışmasında; kemik en sık metastaz bölgesi olup, hormon pozitif /HER-2 negatif grup en sık metastaz gelişen moleküler tip saptanmış ve beyin metastazı vakaları en kötü genel sağkalıma sahip bulunmuştur (138). Diğer bir SEER tabanlı bir çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (139).

NAK sonrası patolojik tam yanıt alınan 226 meme kanserli hastada uzak metastazı öngören faktörleri irdeleyen bir çalışmada; evre 3B -3C hastaların, 10'dan az lenf nodu rezeke edilenlerin, pre-menopozal grubun ve lenfovasküler invazyonu olanların anlamlı derecede yüksek metastaz oranlarına sahip olduğu saptanmıştır (140).

Çalışmamızda NAK almış ve cerrahi yapılmış 271 hastada en çok kemik (n=18), akciğer (n=14), beyin (n=11) ve karaciğer (n=10) metastazı saptanmış olup literatür ile uyumlu idi. Çalışmamızda yaş grupları arasında metastaz gelişimi açısından (65 yaş altında %14.7, n=29; geriatric hastalarda %16 ,n=12) anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ortalama 31.5 aylık takip süremizde yaş grupları arasında mortalite-sağkalım açısından anlamlı bir ilişki olmayıp çoğunluğunu non-metastatik hastaların oluşturduğu verilerimizde metastaz–moleküler tip - sağkalım ilişkisi incelenmemiştir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda KTÜ Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na bağlı Medikal Onkoloji Polikliniği'ne 01.01.2018 – 01.01.2023 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzeri , neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrasında operasyon geçirmiş ,patoloji kayıtları hastanemizde olan veya e-nabızdan ulaşılabilen 271 hasta retrospektif olarak incelendi.

- Ortalama tanı yaşı $52,66 \pm 12,89$ olup vakaların % 27.3' ü 65 yaşın üzerindeydi.
- Aksiller lenf nodu pozitifliği açısından yaş grupları arasında istatistiksel bir anlam olmamakla, aksiller lenf nodu negatif olanlarda pCR oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.005$).
- 65 yaş altı grupta pCR oranı anlamlı seviyede yüksek bulundu.
- Çalışmamızda yaş grupları arasında nüks bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,243$).
- Geriatrik hastaların %10'unda nefrotoksisite gelişmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalarda da geriatrik grupta daha fazla sayıda nefrotoksisite görülmüştür. Bu hasta grubunun tedavi sürecinde kardiyak komorbiditeleri de dikkate alınarak etkin şekilde hidrate edilmeleri ve kemoterapi ajanlarının renal doz ayarında verilmesi ve gerektiğinde kemoterapiye ara verme, rejim değişimi seçeneklerinin düşünülmesi konusunda dikkat edilmesini önermekteyiz.
- Çalışmamızda hastaların %17.7'sinde yan etkiler sebebi ile kemoterapi ertelenmiş, %12.5'inde ise doz azaltımı yapılmıştır. Çalışmamıza kemoterapisi sonlandırılan hastalar dahil edilmemiştir. Fakat geriatrik hasta grubunda kemoterapi erteleme ve doz azaltımı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$) .
- 65 yaş altı hastaların daha iyi performans skoruna sahip olduğu ($p < 0.001$) görülmekle birlikte yaş grupları arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

- Çalışmamızda NAK almış ve cerrahi yapılmış 271 hastada en çok kemik (n=18), akciğer (n=14), beyin (n=11) ve karaciğer (n=10) metastazı saptanmış olup literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.
- Yaş grupları arasında metastaz gelişimi açısından (65 yaş altında %14.7, n=29; geriatric hastalarda %16, n=12) anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- Ortalama 31.5 aylık takip süremizde yaş grupları arasında mortalite-sağkalım açısından anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Çalışmamızın tek merkezli olması, retrospektif özelliği ve yeterli takip süresi olmaması kısıtlı yanları arasında gösterilebilir. Fakat neoadjuvan tedavi alan hastaları patolojik yanıt açısından yaş ve metastaz ilişkili olarak karşılaştıran az sayıda çalışma olduğundan literatüre ışık tuttuğunu düşünmekteyiz. Patolojik yanıt meme kanserinde çok fazla prognostik faktörden etkilendiği için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKÇA

1. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 22];95(1130).
2. Datta J, Willingham N, Manouchehri JM, Schnell P, Sheth M, David JJ, et al. Activity of Estrogen Receptor β Agonists in Therapy-Resistant Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Front Oncol*. 2022;12(April):1–16.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 Apr
4. Shaath H, Elango R, Alajez NM. Molecular classification of breast cancer utilizing long non-coding rna (Lncrna) transcriptomes identifies novel diagnostic lncrna panel for triple-negative breast cancer. 2021 Nov 1 [cited 2023 Jul 9];13(21).
5. Res M, Ruts C, Hospital CR, Sciences M, Committee IE, Crh-smims S. Prevalence Rtms. 2018;(May):517–20.
6. Schegerin M, Tosteson ANA, Kaufman PA, Paulsen KD, Pogue BW. Prognostic imaging in neoadjuvant chemotherapy of locally-advanced breast cancer should be cost-effective. 2009 Apr
7. Dan Costa S, Loibl S, Kaufmann M, Zahm DM, Hilfrich J, Huober J, et al. Neoadjuvant chemotherapy shows similar response in patients with inflammatory or locally advanced breast cancer when compared with operable breast cancer: A secondary analysis of the GeparTrio trial data. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):83–91.
8. Krishnan Y, Alawadhi SA, Sreedharan PS, Gopal M, Thuruthel S. Pathological responses and long-term outcome analysis after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients from Kuwait over a period of 15 years. *Ann Saudi Med*. 2013;33(5):443–50.
9. Von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3623–30.
10. von Waldenfels G, Loibl S, Furlanetto J, Machleidt A, Lederer B, Denkert C, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients – a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. 2018 Mar 3 9(20):15168.
11. Brown L, Naffouje SA, Sam C, Laronga C, Catherine Lee M. Neoadjuvant systemic therapy in geriatric breast cancer patients: a National Cancer Database (NCDB) analysis. 2022 Dec 1
12. DePhilip RM. Atlas of Human Anatomy, Fourth Edition, by Frank H. Netter and edited by Jennifer K. Brueckner, et al. 2010

13. Erel, S. AMK. Memenin Anatomisi, Fizyolojisi ve Değerlendirilmesi. 2021;(April):0–16.
14. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. Clin Obstet Gynecol. 2011;54(1):91–5.
15. Bistoni G, Farhadi J. Anatomy and Physiology of the Breast. Plast Reconstr Surg Approaches Tech. 2015;(March 2015):477–85.
16. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. 2017;44(4):267–72.
17. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies.
18. Benz CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2008 Apr;66(1):65.PMC2626623/
19. Baade P. Geographical Variation in Breast Cancer Outcomes. Int J Environ Res. 2017 May 12;14(5):523. PMC5451974
20. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022 Jan;72(1):7–33.
21. Yedjou CG, Sims JN, Miele L, Noubissi F, Lowe L, Fonseca DD, et al. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. Adv Exp Med Biol. 2019;1152:31. PMC6941147/
22. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. J Am Med Assoc. 2006;295(21):2492–502.
23. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and breastfeeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. Lancet 2002 Jul 20;360(9328):187–95.
24. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 2012
25. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: A cohort study. Int J Cancer. 2013;132(11):2619–29.
26. Davies KR, Cantor SB, Brewster AM. Better contralateral breast cancer risk estimation and alternative options to contralateral prophylactic mastectomy. Int J Womens Health. 2015;7:181–7.

27. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G, Skegg D, et al. Familial breast cancer: Collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. 2001 Oct;358(9291):1389–99.
28. KB K, JL H, DR B, KA P, TM M, MJ R-B, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA [Internet]. 2017 Jun 20;317(23):2402–16.
29. Van Der Kolk DM, De Bock GH, Leegte BK, Schaapveld M, Mourits MJE, De Vries J, et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2010 Dec;124(3):643–51.
30. Thomas H V., Reeves GK, Key TJA. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. Cancer Causes Control. 1997 [cited 2023 Jul 12];8(6):922–8.
31. Pompei LDM, Fernandes CE. Hormone Therapy, Breast Cancer Risk and the Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Article. Rev Bras Ginecol Obstet. 2020 May 1 [cited 2023 Jul 12];42(5):233–4.
32. McCormack VA, Dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Jun [cited 2023 Jul 13];15(6):1159–69.
33. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2013;24(2):301–8.
34. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. Breast Cancer Res. 2017 Nov 22 [cited 2023 Jul 12];19(1).
35. Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies— An Updated Review. 2021;1–30.
36. Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung GG, et al. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2009 Jan;18(1):306–13.
37. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-Fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: The women’s health initiative randomized controlled dietary modification trial. Obstet Gynecol Surv. 2006;61(7):454–6.
38. Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs DA, Van Den Brandt PA, et al. Fruit and Vegetable intake and risk of Breast cancer by Hormone receptor Status. 2013

39. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):785. PMC3148429
40. Van Den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies on Height, Weight, and Breast Cancer Risk. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2000 Sep 15;152(6):514–27.
41. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950-2003: An overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res*. 2012;177(3):229–43.
42. Little MP, McElvenny DM. Male breast cancer incidence and mortality risk in the Japanese atomic bomb survivors – Differences in excess relative and absolute risk from female breast cancer. *Environ Health Perspect*. 2017;125(2):223–9.
43. meme-kanseri-tarama-programı-ulusal-standartları@hsgmdestek.saglik.gov.tr
<https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-programı-ulusal-standartlari.html>
44. Pippin MM, Boyd R. Breast Self-Examination. In Treasure Island (FL); 2023.
45. 9ca5b15629ae083e1a11effe4e12476d79866c73 @ www.ncbi.nlm.nih.gov.
46. Goodson WH, Moore DH. Causes of physician delay in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med*. 2002;162(12):1343–8.
47. Haakinson DJ, Stucky CCH, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Apsey HA, et al. A significant number of women present with palpable breast cancer even with a normal mammogram within 1 year. *Am J Surg*. 2010;200(6):712–8.
48. Radovic N, Ivanac G, Divjak E, Biondic I, Bulum A, Brkljacic B. Evaluation of Breast Cancer Morphology Using Diffusion-Weighted and Dynamic Contrast-Enhanced MRI: Intermethod and Interobserver Agreement. *J Magn Reson Imaging*. 2019 May;49(5):1381–90.
49. Ma J, Jemal A, Fedewa SA, Islami F, Lichtenfeld JL, Wender RC, et al. The American Cancer Society 2035 challenge goal on cancer mortality reduction. *CA Cancer J Clin*. 2019 Sep;69(5):351–62.
50. Verburg E, van Gils CH, Bakker MF, Viergever MA, Pijnappel RM, Veldhuis WB, et al. Computer-Aided Diagnosis in Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Screening of Women With Extremely Dense Breasts to Reduce False-Positive Diagnoses. *Invest Radiol*. 2020 Jul;55(7):438–44.
51. Razimi UNA, Ahmed FY, Mustapa NR. ATM reporting system. 2019 IEEE 9th Int Conf Syst Eng Technol ICSET 2019 - Proceeding. 2019;166–71.
52. Budh DP, Sapra A. Breast Cancer Screening. In Treasure Island (FL); 2023.

53. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet* (London, England). 2011 Nov;378(9805):1804–11.
54. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica*. 2020;112(1):25–41.
55. Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist*. 2018;23(5):556–65.
56. Grunberg SM. The role of progesterone receptors in meningioma. *Cancer Treat Res*. 1991;58(January):127–37.
57. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int*. 2014;2014:1–9.
58. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *J Breast Imaging*. 2021;3(1):12–24.
59. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475–95.
60. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging . *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–9.
61. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond MEH, Amin MB, Cohen M, Crawford D, et al. Prognostic factors in prostate cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(7):995–1000.
62. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2090–100.
63. Ozga CW. Prognostic factors in breast cancer. *Aust J Med Sci*. 1997;18(2):43–9.
64. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(7):808–19.
65. Kuhn E, Gambini D, Despini L, Asnaghi D, Runza L, Ferrero S. Updates on Lymphovascular Invasion in Breast Cancer. *Biomedicines*. 2023;11(3):1–13.
66. Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang J, Wu Y, et al. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer-Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA Netw open*. 2020;3(1):e1918160.
67. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. *J Nucl Med*. 2016;57:9S-16S.

68. Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: An overview. *BMC Med.* 2015;13(1):1–13.
69. Freeman MD, Gopman JM, Salzberg CA. The evolution of mastectomy surgical technique: From mutilation to medicine. *Gland Surg.* 2018;7(3):308–15.
70. Rahman GA. Editorial: Breast conserving therapy: A surgical technique where little can mean more. *J Surg Tech Case Rep.* 2011;3(1):1–4.
71. Ferreira P, Baia R, Antonio A, Almeida J, Simies J, Amaro JC, et al. Sentinel lymph node biopsy: Technique validation at the Setúbal Medical Centre - Portugal. *Ecancermedicallscience.* 2009;3(1):1–10.
72. Ung O, Tan M, Chua B, Barraclough B. Complete axillary dissection: A technique that still has relevance in contemporary management of breast cancer. *ANZ J Surg.* 2006;76(6):518–21.
73. Polgár C, Kahán Z, Ivanov O, Chorváth M, Ligačová A, Csejtej A, et al. Radiotherapy of Breast Cancer—Professional Guideline 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2022;28(June):1–15.
74. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(3):225–9.
75. Traves KP, Cokenakes SE. Treatment Cancer Breast. *Am Fam Physician.* 2021;104(2):171–8.
76. Montemurro F, Nuzzolese I, Ponzzone R. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in early breast cancer? *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(9):1071–82.
77. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Jco-39-1485. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021;39(13):1485–505.
78. Chia S, Swain SM, Byrd DR, Mankoff DA. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):786–90.
79. De Wild SR, Koppert LB, Van Nijnatten TJA, Kooreman LFS, Vrancken Peeters MJTFD, Smidt ML, et al. Systematic review of targeted axillary dissection in node-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy: variation in type of marker and timing of placement. *Br J Surg.* 2024;111(3):1–10.
80. Jasra S, Anampa J. Anthracycline Use for Early Stage Breast Cancer in the Modern Era: a Review. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(6).
81. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1796–804.

82. Mason SRE, Willson ML, Egger SJ, Beith J, Dear RF, Goodwin A. Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2023(9).
83. Maximiano S, Magalhães P, Guerreiro MP, Morgado M. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. *BioDrugs*. 2016;30(2):75–86.
84. Kim JY, Nam SJ, Lee JE, Yu J, Chae BJ, Lee SK, et al. Real World Evidence of Neoadjuvant Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab/ Pertuzumab (TCHP) in Patients with HER2-Positive Early or Locally Advanced Breast Cancer: A Single-Institutional Clinical Experience. *Cancer Res Treat*. 2022;54(4):1091–8.
85. Jagosky M, Tan AR. Combination of pertuzumab and trastuzumab in the treatment of her2-positive early breast cancer: A review of the emerging clinical data. *Breast Cancer Targets Ther*. 2021;13:393–407.
86. Lumachi F. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *World J Biol Chem*. 2015;6(3):231.
87. Bradley R, Burrett J, Clarke M, Davies C, Duane F, Evans V, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet [Internet]*. 2015;386(10001):1341–52.
88. Tahover E, Sonnenblick A, Peretz T, Katz D. [Update: adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer]. *Harefuah*. 2012;151(1):1273–83.
89. Price SJ and T, Céline M. Dubéa, Amy L. Brewstera and TZB. NIH Public Access. *Bone*. 2008;23(1):1–7. PMC3624763
90. Sekeres MA. Neoadjuvant Pertuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(12):799–800.
91. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb;380(7):617–28.
92. Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol*. 2021;16(3):255–82.
93. Abualkhair WH, Zhou M, Ahnen D, Yu Q, Wu XC, Karlitz JJ. Trends in Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer in the United States among Those Approaching Screening Age. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):1–12.
94. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: A feasibility study. *Cancer*. 2005;104(9):1998–2005.
95. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SWC, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):783–91.

96. Extermann M, Meyer J, McGinnis M, Crocker TT, Corcoran MB, Yoder J, et al. A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;49(1):69–75.
97. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van puyvelde K, Scalliet P, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: Results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1306–12.
98. Repetto BL, Fratino L, Audisio R a, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, et al. in *Elderly Cancer Patients : An Italian Group for Geriatric Oncology Study*. Society. 2011;20(2):494–502.
99. Lichtman SM, Cirrincione CT, Hurria A, Jatoi A, Theodoulou M, Wolff AC, et al. Effect of Pretreatment Renal Function on Treatment and Clinical Outcomes in the Adjuvant Treatment of Older Women With Breast Cancer : Alliance A171201 , an Ancillary Study of CALGB / CTSU 49907. 2016;34(7):699–706.
100. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L, Lungo D, Serraino D, Zagonel V. Validation of a Multidimensional Evaluation Scale for Use in Elderly Cancer Patients. 1996;395–401.
101. Preece PE. No standard is set for older women with breast cancer. 2015;41:607–9.
102. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Eremin J, Vinholes J, Mauriac L, et al. Original article. 2001;1527–32.
103. Miller WR, Dixon JM, Cameron DA, Anderson TJ. Biological and clinical effects of aromatase inhibitors in neoadjuvant therapy. 2001;79:103–7.
104. Madigan LI, Dinh P, Graham JD. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer : determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women — a literature review and proposed guidelines. 2020;1–13.
105. Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, Pizzuti L, Marinelli D, Capomolla E, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer : Current Knowledge and Future Perspectives. 2020;1–23.
106. Abdel-razeq H. Breast Cancer in Geriatric Patients : Current Landscape and Future Prospects. 2022;(September):1445–60.
107. Perrone F, Nuzzo F, Rella F Di, Gravina A, Iodice G, Labonia V, et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer : fi nal results of the randomized phase III ELDA trial. 2015;(December 2014):675–82.
108. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol [Internet]*. 2012;13(4):e148–60.

109. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(6):438–51.
110. Barinoff J, Traut A, Bauerschlag D, Bischoff J, Herr D, Lübke K, et al. Chemotherapy for 70-Year-old women with breast cancer in Germany: A survey by the German breast group. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(5):433–9.
111. Vugts G, Maaskant-Braat AJG, Nieuwenhuijzen GAP, Roumen RMH, Luiten EJT, Voogd AC. Patterns of care in the administration of neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer. A population-based study. *Breast J.* 2016;22(3):316–21.
112. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2019–27.
113. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1940–9.
114. von Waldenfels G, Loibl S, Furlanetto J, Machleidt A, Lederer B, Denkert C, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients - A pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2018;9(20):15168–79.
115. Kaufmann M, Von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1508–16.
116. Gajdos C, Tartert PI, Estabrook A, Gistrak MA, Jaffer S, Bleiweiss JJ. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol.* 2002;80(1):4–11.
117. Müller C, Schmidt G, Juhasz-Böss I, Jung L, Huwer S, Solomayer EF, et al. Influences on pathologic complete response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(4):1065–71.
118. Samiei S, van Nijnatten TJA, de Munck L, Keymeulen KBMI, Simons JM, Kooreman LFS, et al. Correlation Between Pathologic Complete Response in the Breast and Absence of Axillary Lymph Node Metastases After Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg.* 2020 Mar;271(3):574–80.
119. Williams AD, Dang CT, Sevilimedu V, Morrow M, Barrio A V. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer In the Elderly: Are We Accomplishing Our Treatment Goals? *Ann Surg Oncol.* 2022;29(13):8002–11.
120. Colleoni M, Viale G, Goldhirsch A. Lessons on responsiveness to adjuvant systemic therapies learned from the neoadjuvant setting. *Breast.* 2009;18(SUPPL.3):S137–40.

121. Straver ME, Rutgers EJT, Rodenhuis S, Linn SC, Loo CE, Wesseling J, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2411–8.
122. Kołacińska A, Chałubińska J, Błasińska-morawiec M, Dowgier-witczak I. Pathological complete response in younger and older breast cancer patients. 2012;
123. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011;11(1):486.
124. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24:S26–35.
125. Wang MX, Ren JT, Tang LY, Ren ZF. Molecular features in young vs elderly breast cancer patients and the impacts on survival disparities by age at diagnosis. *Cancer Med*. 2018;7(7):3269–77.
126. Rajput S, Sharma PK, Malviya R. Biomarkers and Treatment Strategies for Breast Cancer Recurrence. *Curr Drug Targets*. 2023;24(15):1209–20.
127. Kostev K, Kalder M. 20-Year Risk of Breast Cancer Recurrence. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018;168(3):765–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4636-3>
128. Kędzierawski P, Mężyk R. Breast cancer in women aged 75 years and older – tumour characteristics and treatment options. *Prz Menopauzalny*. 2021;20(1):14–20.
129. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast can. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7811–9.
130. Małyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Małyszko J. Nephrotoxicity of anticancer treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(6):924–36.
131. Reinisch M, Von Minckwitz G, Harbeck N, Janni W, Kümmel S, Kaufmann M, et al. Side effects of standard adjuvant and neoadjuvant chemotherapy regimens according to age groups in primary breast cancer. *Breast Care*. 2013;8(1):60–6.
132. Sehgal K, Gill RR, Widick P, Bindal P, McDonald DC, Shea M, et al. Association of Performance Status With Survival in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab Monotherapy. *JAMA Netw open*. 2021 Feb;4(2):e2037120.
133. Yang F, Markovic SN, Molina JR, Halfdanarson TR, Pagliaro LC, Chintakuntlawar A V., et al. Association of Sex, Age, and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status with Survival Benefit of Cancer Immunotherapy in Randomized Clinical Trials:A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):1–11.

134. da Silva SHK, de Oliveira LC, E Silva Lopes MS da M, Wiegert EVM, Motta RST, Ferreira Peres WA. The patient generated-subjective global assessment (PG-SGA) and ECOG performance status are associated with mortality in patients hospitalized with breast cancer. *Clin Nutr ESPEN*. 2023 Feb;53:87–92.
135. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone metastases: An overview. *Oncol Rev*. 2017;11(1).
136. Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. *South Med J*. 1988 Sep;81(9):1109–12.
137. Berman AT, Thukral AD, Hwang WT, Solin LJ, Vapiwala N. Incidence and patterns of distant metastases for patients with early-stage breast cancer after breast conservation treatment. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(2):88–94.
138. Wang H, Zhang C, Zhang J, Kong L, Zhu H, Yu J. The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: A SEER based study. *Oncotarget*. 2017;8(16):26368–79.
139. Xiao W, Zheng S, Yang A, Zhang X, Zou Y, Tang H, et al. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: A population-based study. *Cancer Manag Res*. 2018;10:5329–38.
140. Gonzalez-Angulo AM, McGuire SE, Buchholz TA, Tucker SL, Kuerer HM, Rouzier R, et al. Factors predictive of distant metastases in patients with breast cancer who have a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7098–104.