



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERLİ
HASTALARDA ANDROJEN RESEPTÖR
EKSPRESYONUNUN TEDAVİ YANITLA İLİŞKİSİ VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah ÜMİT

ANTALYA, 2023



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERLİ
HASTALARDA ANDROJEN RESEPTÖR
EKSPRESYONUNUN TEDAVİ YANITLA İLİŞKİSİ VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah ÜMİT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Murat TATLI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2023

TEŞEKKÜRLER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda; tıp fakültesi öğrenciliğim ve tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, tez çalışmamın her aşamasında birikimlerini benimle paylaşan ve yoluma ışık tutan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ali Murat TATLI'ya,

Tez sürecinde ve uzmanlık eğitimimde tüm bilgi ve birikimi ile destek olan başta Prof. Dr. Sema Sezgin GÖKSU ve Doc. Dr. Mustafa KARACA olmak üzere Uzm. Dr. Yusuf İLHAN ve tüm onkoloji bilim dalı ailesine, Tez çalışmamda bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hadice Elif PEŞTERELİ'ye, Tez çalışmamın her aşamasında tüm bilgi, birikimi ve değerli kişiliği ile her daim yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli arkadaşım Arş. Gör. Dr. Mennan Yiğitcan ÇELİK'e ve tez sürecindeki desteklerinden dolayı Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı çalışma ekibine,

Uzmanlık eğitim sürecinde her daim yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim sevgili eşkıdem arkadaşlarıma, Uzmanlık eğitim sürecinde keyifle çalışma fırsatı bulduğum tüm çalışma arkadaşlarıma,

Sevgilerini ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, daima bana inanmış ve bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahipleri olan değerli annem, babam, ikiz kardeşim ve ablama,

Tıp fakültesi öğrenciliğimin boyunca ve hekimliğe adım attığım ilk günden bugüne hayatımın her anında bana varlığıyla güç veren, her daim desteğini hissettiğim, sevgisiyle hayatıma mutluluk, umut ve huzur katan biricik sevgili eşim Nur ÜMİT'e

Sonsuz Teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Meme Embriyolojisi	4
2.2. Meme Anatomisi	5
2.3. Meme Histolojisi	7
2.4. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	9
2.5. MEME KANSERİ ETİYOLOJİSİ ve RİSK FAKTÖRLERİ	12
2.6. Meme Kanserinde Risk Sınıflandırması ve Tarama	15
2.7. Meme Kanserinde Klinik Bulgular ve Görüntüleme	17
2.7.1. Mamografi	18
2.7.2. Meme Ultrasonografisi (USG)	18
2.7.3. Meme Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG)	19
2.7.4. BI-RADS Değerlendirme Sistemi	19
2.8. Meme Kanserinin Histopatolojik Değerlendirilmesi ve Sınıflandırılması	20
2.8.1. Non-İnvaziv Meme Tümörleri (İn Situ Karsinomlar)	25
2.8.2. İnvaziv Meme Karsinomları	27
2.9. Meme Kanserinde Moleküler Alt Tipler Ve Sınıflama	30
2.9.1. ER (Östrojen Reseptörü) ve PR (Progesteron Reseptörü)	30
2.9.2. HER2 Onkogeni ve HER2 Ekspresyon Durumu	31

2.10.	Meme Kanserinde Evreleme.....	36
2.10.1.	Primer Tümör Boyutu Evrelemesi (T)	38
2.10.2.	Rejyonel (Bölgesel) Lenf Nodlarının Evrelemesi (N).....	40
2.10.3.	Uzak Organ Metastazı Evrelemesi (M).....	42
2.11.	Meme Kanserinde Tedavi.....	45
2.11.1.	Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Yönetimi ve Genel İlkeleri 46	
2.12.	Meme Kanserinde Prognostik Ve Prediktif Faktörler	50
2.12.1.	Hastaya Ait Prognostik Faktörler	51
2.12.2.	Tümör Evresinin Prognostik Önemi.....	52
2.12.3.	Tümör Morfolojisi / Histopatolojik Alt Tipin Prognostik Önemi	54
2.12.4.	Tümörün Histolojik Derecesi (Grade) ve Prognostik Önemi	54
2.12.5.	Peritümöral Lenfovasküler İnvazyon (LVI).....	56
2.12.6.	Proliferasyon Belirteçleri / Ki-67 ve Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Sistemi (uPA).....	56
2.12.7.	Hormon Reseptörleri ve HER2 Durumunun Prognostik Önemi .	57
2.12.8.	Moleküler İntrinsik Alt Tiplerin Prognostik Önemi.....	59
2.12.9.	TIL (Tümör İnfiltrate Edici Lenfosit) Prognostik Önemi	60
2.12.10.	AR Prognostik Önemi	61
2.12.11.	Neoadjuvan Tedaviye Histopatolojik Yanıtın Değerlendirilmesi ve Prognostik Önemi	61
2.13.	Androjen Reseptörü (AR).....	66
2.13.1.	Kadınlarda Androjenler ve AR'nin Meme Kanseri ile İlişkisi....	68
2.13.2.	Meme Kanserinde Biyobelirteç Olarak AR Önemi.....	69
2.13.3.	Neoadjuvan Kemoterapi Alan Meme Kanseri Hastalarda AR Önemi	73
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	75

3.1.	Etik Kurul	75
3.2.	Olgu seçimi.....	75
3.3.	İncelenen parametreler	75
3.4.	İmmünohistokimyasal inceleme.....	78
3.5.	Tümör infiltrate lenfositler (TIL) değerlendirmesi	80
3.6.	İstatistiksel Analiz	82
4.	BULGULAR.....	83
4.1.	Tanımlayıcı Bulgular.....	83
4.2.	Neoadjuvan Kemoterapi Öncesi ve Sonrası Histopatolojik Özelliklerdeki Değişimler.....	100
4.3.	Androjen Reseptör Gruplarında Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	105
4.4.	Moleküler Alt Gruplarda Androjen Reseptör Ekspresyon Durumuna Göre Prognostik Özelliklerin Değerlendirilmesi	114
4.5.	Patolojik Tam Yanıt ve Sağkalım Sonuçları	122
4.5.1.	Patolojik Tam Yanıt Sonuçları.....	122
4.5.2.	Sağkalım Sonuçları	127
5.	TARTIŞMA	134
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	184
7.	ÖZET	192
8.	ABSTRACT.....	196
9.	KAYNAKLAR	202

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Türkiye’de kadınlarda en sık görülen ilk 10 kanserin yaşa göre standartize edilmiş hızları (Dünya Standart Nüfusu 100.000 Kişide) (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (27).....	11
Şekil 2. Türkiye’de tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (27).....	11
Şekil 3. Lehmann ve Ark. TNMK Sınıflaması (sırasıyla 2011 ve 2016) gösterilmiştir (142, 143). (145)	35
Şekil 4. AR’nin yapısı ve etki mekanizması gösterilmiştir (242, 243)..	67
Şekil 5. Tümör hücrelerinde IHK olarak AR boyanma durumu ve AR boyanma şiddeti örnekleri.....	79
Şekil 6. Tümör seçimi	80
Şekil 7. Stromal alan belirlenmesi	80
Şekil 8. Düşük büyütmede preparat görünümü.....	80
Şekil 9. İnflamatuvar infiltratın tipinin belirlenmesi	81
Şekil 10. Stromal TIL yüzdesi belirlenmesi.....	81
Şekil 11. Moleküler Subtip Dağılımı (TNMK: Triple Negatif Meme Kanseri). 89	
Şekil 12. NAKT Sonrası Tümörlerin Lenf Nodu Tutulumundaki Değişim (LN: Lenf Nodu).....	97
Şekil 13. Genel Sağkalım Hızlarına Ait Kaplan Meire Grafikleri	127
Şekil 14. Hastalıksız Sağkalım Hızlarına Ait Kaplan Meire Grafikleri	127
Şekil 15. Pre NAKT TIL Yüzdesi Gruplarının Hastalıksız Sağkalım Hızlarına Ait Kaplan Meire Grafikleri	133

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. American College of Radiology (ACR) BI-RADS Sistemi (98).....	20
Tablo 2. DSÖ 2019, Memenin Mezenkimal Tümörleri (104).....	22
Tablo 3. DSÖ 2019, Memenin Epitelyal Tümörleri (104)	23
Tablo 4. DSÖ 2019, Memenin Fibroepitelyal Tümörleri ve Hamartomları (104)	24
Tablo 5. DSÖ 2019, Meme Başı Areola Kompleksinin Epitelyal Tümörleri (104)	24
Tablo 6. DSÖ 2019, Memenin Hematolenfoid Tümörleri (104)	24
Tablo 7. DSÖ 2019, Erkek Memesi Epitelyal Tümörleri (104).....	25
Tablo 8. İnvaziv Meme Karsinomu Spesifiye Edilemeyen Tip (IDK, NST) (104)	28
Tablo 9. Meme Kanserinde Moleküler Subtipler (139, 142).....	36
Tablo 10. AJCC TNM 8. Baskı Primer Tümör (cT ve pT) Evreleme Sistemi (81)	39
Tablo 11. AJCC 8.Baskı TNM Bölgesel Lenf Nodları Klinik (cN) Evrelemesi (81)	40
Tablo 12. AJCC 8. TNM Bölgesel Lenf Nodları Patolojik (pN) Evrelemesi (81)	41
Tablo 13. AJCC 8. Baskı TNM Uzak Organ Metastaz Evrelemesi (M) (81) ...	43
Tablo 14. AJCC-TNM 8. Baskı Meme Kanseri Anatomik Evrelemesi (81)	44
Tablo 15. Modifiye Scarff-Bloom-Richardson Değerlendirme Sistemi (170) ..	55
Tablo 16. MILLER PAYNE Histolojik Yanıt Derecelendirme Sistemi (223) ...	64
Tablo 17. RESIDUAL CANCER BURDEN Yanıt Değerlendirme Sistemi (231)	65
Tablo 18. Hastaların Demografik Özellikleri ve NAKT Öncesi Tümör Özellikleri -1	84
Tablo 19. Hastaların Demografik Özellikleri ve NAKT Öncesi Tümör Özellikleri -2	85
Tablo 20. Hastaların Tümör Histopatolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı	86

Tablo 21. Tümörlerin NAKT Öncesi Moleküler Subtip Sınıflaması ile Reseptör Ekspresyon Durumları ve Histopatolojik Özellikleri-1.....	87
Tablo 22. Tümörlerin NAKT Öncesi Moleküler Subtip Sınıflaması ile Reseptör Ekspresyon Durumları ve Histopatolojik Özellikleri-2.....	88
Tablo 23. Tümörlerin NAKT Öncesi Androjen Reseptör Ekspresyon Durumu	90
Tablo 24. Tümör Moleküler Subtiplerinde NAKT Öncesi Reseptör Ekspresyon Durumları ve Histopatolojik Özellikler-1.....	92
Tablo 25. Tümör Moleküler Subtiplerinde NAKT Öncesi Reseptör Ekspresyon Durumları ve Histopatolojik Özellikler-2.....	93
Tablo 26. Hastaların NAKT Rejimleri ve Cerrahi Tedavi Özellikleri	94
Tablo 27. NAKT Sonrası Patolojik Yanıt Durumu ve Tümör Özellikleri-1..	96
Tablo 28. NAKT Sonrası Patolojik Yanıt Durumu ve Tümör Özellikleri-2..	97
Tablo 29. NAKT Sonrası Rezidü İnvaziv Tümörlerde AR Ekspresyon Özellikleri.....	98
Tablo 30. Hastaların Adjuvan Tedavi Rejimleri ve Prognostik Özellikleri...	99
Tablo 31. NAKT Öncesi ve Sonrası ER, PR ve Ki-67 Değişimleri-I-1.....	101
Tablo 32. NAKT Öncesi ve Sonrası ER, PR ve Ki-67 Değişimleri-I-2.....	102
Tablo 33. NAKT Öncesi ve Sonrası AR Ekspresyon Değişimleri-II.....	103
Tablo 34. NAKT Sonrası T evresi Değişimi	104
Tablo 35. NAKT Sonrası N evresi Değişimi	104
Tablo 36. Androjen Reseptör Gruplarında Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması- I-1.....	106
Tablo 37. Androjen Reseptör Gruplarında Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması- I-2.....	107
Tablo 38. Androjen Reseptör Gruplarında Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması- II-1	108
Tablo 39. Androjen Reseptör Gruplarında Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması- II-2	109
Tablo 40. Tümörün Histolojik Derecesine göre AR Ekspresyon Durumlarının Karşılaştırılması	110

Tablo 41. NAKT öncesi AR Boyanma Yüzdesi ile Korelasyon Gösteren Değişkenler	111
Tablo 42. NAKT öncesi AR boyanma Yüzdesi ile Korelasyon Gösteren Değişkenler	112
Tablo 43. NAKT öncesi AR boyanma Yüzdesi ile Korelasyon Gösteren Değişkenler	113
Tablo 44. Moleküler Subtip: Luminal A ve Luminal B HER2 Negatif Hastalarda Prognostik Özellikler	114
Tablo 45. Moleküler Subtip: Luminal B HER2 Pozitif Prognostik Özellikler	115
Tablo 46. Moleküler Subtip: HER2 Pozitif (Non-Luminal) Prognostik Özellikler	116
Tablo 47. Moleküler Subtip: TNMK Prognostik Özellikler	117
Tablo 48. Ki-67: $\geq$%20 Gruplarında Prognostik Özellikler	118
Tablo 49. Ki-67: $<$%50 Gruplarında Prognostik Özellikler	119
Tablo 50. Ki-67$\geq$%50 Gruplarında Prognostik Özellikler	120
Tablo 51. Tanıda Lenf Nodu Tutulumu Olanlarda Prognostik Özellikler ..	121
Tablo 52. Patolojik Yanıt Gruplarında NAKT Öncesi Klinik ve Patolojik Özellikler-I-1.....	123
Tablo 53. Patolojik Yanıt Gruplarında NAKT Öncesi Klinik ve Patolojik Özellikler-I-2.....	124
Tablo 54. Patolojik Yanıt Gruplarında NAKT Öncesi Klinik ve Patolojik Özellikler -II-1	125
Tablo 55. Patolojik Yanıt Gruplarında NAKT Öncesi Klinik ve Patolojik Özellikler -II-2	126
Tablo 56. Genel Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log Rank Test Sonuçları-1	129
Tablo 57. Genel Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log Rank Test Sonuçları-2	130
Tablo 58. Genel Sağkalım Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Multivariate COX Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	131

Tablo 59. Hastaliksız Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log Rank Test Sonuçları -1	132
Tablo 60. Hastaliksız Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log Rank Test Sonuçları -2.....	133



KISALTMALAR

ACR	American College of Radiology / Amerikan Radyoloji Cemiyeti
ACS	American Cancer Society / Amerikan Kanser Derneği
AC-T	Adriamisin/Siklofosfamid - Taksan
AJCC	American Joint Committee on Cancer / Amerikan Ortak Kanser Komitesi
AR	Androjen Reseptörü
ASCO	American Society of Clinical Oncology / Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA 15-3	Karbonhidrat Antijen 15-3
CAF	Siklofosfamid-Adriamisin-Fluorourasil
CEA	Serum Karsinoembriyonik Antijen
DHT	Dihidrotestosteron
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ER	Östrojen Reseptörü
ESM	Ekstraselüler Matriks
ESMO	European Society for Medical Oncology/Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
HR	Hormon Reseptörü
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HSK	Hastalıksız Sağkalım
GSK	Genel Sağkalım

IDK, NST	İnvaziv Duktal Karsinom, spesifiye edilemeyen tip
IHK	İmmünohistokimya
ILK	İnvaziv Lobüler Karsinom
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KT	Kemoterapi
LAR	Luminal Androjen Reseptörü
LVİ	Lenfovasküler İnvazyon
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MMG	Mamografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
NAKT	Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network / Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PNİ	Perinöral İnvazyon
PR	Progesteron Reseptörü
PTY	Patolojik Tam Yanıt
RT	Radyoterapi
TDLU	Terminal Duktal Lobüler Ünite
TİL	Tümör İnfiltrat Lenfosit
TMHDF	Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
TNMK	Triple Negatif Meme Kanseri

USG Ultrasonografi

WHO World Health Organization / Dünya Sağlık Örgütü



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri; klinik, patolojik ve moleküler açıdan çeşitli spektrumları içeren, farklı biyolojik alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Küresel olarak düşük ve orta gelirli ülkeler de dahil olmak üzere kadın meme kanseri, her yıl iki milyondan fazla yeni vakaya neden olarak akciğer kanserini geride bırakıp ve en sık teşhis edilen malignite konumunu almıştır. Meme kanseri; akciğer, mide, karaciğer ve kolon kanseri ile birlikte kansere bağlı ölümlerde ilk beş sırada yer alarak kansere bağlı mortalitede önemli rol oynamaktadır (1). İnsidansı ve mortalitesi bu derece yüksek olan bir hastalığın hastalara ve ülkelerin sağlık sistemlerine yükü de oldukça fazladır. Meme kanseri tedavi yönetiminde, medikal onkoloji, cerrahi onkoloji ve radyasyon onkolojisini içeren multidisipliner yaklaşım ön plana çıkmaktadır.

Meme kanseri tedavisinde önemli bir modalite olan **‘neoadjuvan tedavi’** terimi genel olarak cerrahi operasyon öncesi planlanan tüm sistemik tedavi rejimleri için kullanılmaktadır. Opere olamayacak, inflamatuvar ve/veya lokal ileri evre meme kanserleri için preoperatif kemoterapi modaliteleri güncel tedavi yaklaşımının önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Neoadjuvan tedavi; uygulanacak cerrahinin genişliğini azaltarak, aksiller lenf nodlarının korunmasını sağlayarak daha düşük komplikasyon ve daha iyi kozmetik sonuçlar elde edilmesini sağlar. Aynı zamanda NAKT, hastanın cerrahi sonrası takiplerinde kanserinin nüksetmesi durumunda hastanın mevcut tedavi modaliteleri içinden daha iyi yanıt vermesi beklenen tedavi rejimi hakkında da birçok bilginin önceden tahmin edilmesini, tedaviye yanıtın erken bir değerlendirmesinin yapılmasını mümkün kılarak prediktif özellikler taşımaktadır.

Genel olarak meme kanserlerinde tedavi planlamada ve prognoz belirlemede en önemli parametre kanserin tanı anındaki evresidir. Aksiller lenf nodu metastazı, tümör tipi, tümör çapı, histolojik ve nükleer derece, lenfatik invazyon durumu, hormonal durum da prognozu belirlemede bilinen diğer önemli faktörlerdir. Meme kanseri gen ekspresyon veri analizleri ve moleküler çalışmalar ile prognoz, tedavi

yönetimi ve klinik gidişat açısından farklı moleküler alt tiplere ayrılmıştır. Klinik gidişatı öngörme ve hastalığın yönetimi için ER, PR ve HER2 gibi moleküler belirteçlerin terapötik, prediktif ve prognostik önemleri kanıtlanmıştır. Ancak tüm bu parametreler göz önüne alındığında ve aynı tedavi yöntemleri uygulandığında bile hastalar arasında tedaviye cevap, rekürrensler, tümör davranışı ve genel prognoz açısından önemli farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Meme kanseri alt tiplerinin bu çeşitliliği, bireylerin kemoterapiye farklı duyarlılıkları ile sonuçlanmaktadır. Bu durumlar prognozu etkileyen başka faktörlerin de bulunduğu düşüncesini ortaya çıkarmaktadır. Meme tümörlerindeki bu heterojenitenin yol açmış olduğu hedefe yönelik tedavilerdeki zorluklar aşılmaya çalışılmaktadır.

Androjen reseptörü, tüm meme kanseri tiplerinde en sık eksprese edilen (%47-%90) seks steroid reseptörü olmasına rağmen androjenlerin ve meme dokusundaki AR ekspresyonunun; meme kanserinde hastalığın tanımlanmasındaki prognostik ve prediktif değerleri ile klinik olarak hastalık seyri ve tedavi yanıtındaki önemi hakkında yeterli klinik çalışma mevcut değildir. Literatürde, özellikle NAKT alan hastalarda AR durumunun önemini açığa çıkarmak için yapılan çalışma sayısı azdır. Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde / polikliniğinde meme kanseri tanısıyla takip edilip NAKT almış ve sonrasında cerrahi olmuş; çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve dışlama kriterlerine sahip olmayan toplam 176 hasta gönüllülük esasına göre çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma retrospektif olarak NAKT alan meme kanserli hastalarda tüm moleküler alt tipleri kapsayacak şekilde planlanmış olup; AR ekspresyonu durumunun, meme kanserindeki diğer biyolojik belirteçler ile olan ilişkisini, klinik sonuçlar üzerine etkili prediktif ve prognostik önemini, NAKT sonrası patolojik yanıtı tahmin etme üzerine etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Ek olarak AR ekspresyon durumunu, NAKT alan meme kanserli hastalarda farklı moleküler alt tiplerde inceleyerek; AR'nin tüm moleküler alt tiplerde mi yoksa belirli bir moleküler alt tipe spesifik olarak mı daha önemli bir prognostik/prediktif belirteç olduğunun analiz edilmesi hedeflenmiştir. Çalışmamızda, ülkemizdeki meme kanserli hasta popülasyonunda AR ekspresyonu görülme insidansını ortaya koymak; özellikle tedavi seçeneği sınırlı ve mevcut tedavilere karşı dirençli olan meme tümörlerinde geliştirilebilecek olan hedefe yönelik yeni tedavi yöntemleri

için androjen reseptörünün de seçenekler arasında bulunabileceğini, AR ekspresyon durumunun meme kanserli olgularda HSK ve GSK üzerine prognostik önemini analiz ederek; elde edilen verilerle ulusal ve uluslararası literatüre, ulusal/uluslararası ekonomiye ve toplumsal sağlığa katkı sağlanması amaçlanmıştır. Günümüzde meme kanserli hastalarda tedavi kararı ve hasta seçimi için ön planda yüksek maliyetli genetik moleküler testler kullanılmaktadır. Bu çalışmamızda meme karsinomlarında AR ekspresyonu durumunun öneminin aydınlatılması ile androjen reseptörünün, düşük maliyetle ve çoğu hastanede bulunan olanaklar ile neoadjuvan tedavilere daha iyi yanıt verecek hastaların belirlenmesini sağlayacak ek bir prognostik belirteç olarak rutin kullanıma geçebilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Meme Embriyolojisi

Memenin embriyolojik gelişimi; gestasyonel dönemde 1. trimestrin 5. ve 6. haftalarında, fetüsün ön cephesinde bilateral ektodermal katlantıların oluşumu ve takiben bu ektodermal katlantıların her iki kasık ve aksilla arasında kalınlaşarak ‘**ilkel süt çizgisi**’ adı verilen ektodermal band yapısını oluşturmasıyla başlar. Fetüs gelişimi devam ettikçe ektodermal band yapısının, torakal bölgede pektoral alan dışında kalan alanları gerileyerek kaybolur. Embriyolojik süreçte bu gerileme ve kaybolma gerçekleşmezse, ilkel süt çizgisi boyunca herhangi bir lokalizasyonda ektopik meme dokusu oluşabilir (2, 3).

Meme gelişimi, erken evrelerde seks steroid hormonlarının etkilerinden bağımsız olarak ilerler. Gelişmekte olan meme dokusunda 15. haftadan sonra geçici olarak testosterona duyarlılık gelişir. Testosteron gelişimsel etkilerini öncelikle olarak mezenkimal yapılarda gösterir. Testosteron etkisi ile göğüs duvarında mezenkimal yapılardan meme tomurcuğu gelişir. Solid epitelyal kordon yapıları mezenkimal yapı içinde gelişimini sürdürerek, meme bezlerinin loblarını ve segmentlerini oluşturur. Fetal papiller dermis ise epitelyal kordonları sararak meme bezlerinin duktus ve lobüllerinin çevresinde vasküler ve fibröz yapıda bağ dokuyu meydana getirir. Retiküler dermis kollajenler bakımından zengin olup Cooper ligamentini oluşturmak üzere meme dokusunun içine uzanır. Gelişmekte olan meme dokusunda 20. ve 32. haftalar arasında mezenkimal yapının bir kısmı yağ dokusuna diferansiye olur. Meme gelişiminde son 8 haftalık süreç boyunca da epitelyal kordon yapıları dallanıp kanalize olarak meme bezinin lobülo-alveoler yapısını oluşturur. Bu duktal yapıların ve süt kanallarının birleşim noktasında epidermiste oluşturduğu çöküntü meme çukurunu oluşturur. Meme çukurunun doğumdaki evajinasyonu ile de meme başı oluşur (4).

Gestasyonun son haftalarında plasental ve maternal steroid hormonlar, fetal meme glanduler yapıları üzerinde etkili olmaya başlar. Meme dokusunun asiner birimlerindeki epitelyal hücreler sekretuar aktivite sergileyebilirler (4).

Hem kız hem de erkek yenidoğanlarda ilk aylarda meme dokusu palpe edilebilir. Serumdaki maternal ve plasental seks steroid hormonların seviyesi

zamanla düşer ve memenin salgı aktivitesi kaybolarak meme bezi inaktif hale gelir. Bu aşamadan puberteye kadar meme dokusu belirgin alveolar diferansiasyon olmaksızın, dallanma sergileyen laktiferöz duktuslar içerir (4).

Kadınlarda meme gelişiminde puberte başlarında östrojen ve progesteronun siklik olarak salgılanması önemli fizyolojik bir süreçtir. Ön planda östrojen etkisi ile duktuslarda dallanma, kıvrımlanma ve epitelyal kalınlaşma olur. Östrojen seviyelerinin artması ile periduktal bağ doku yoğunluğunda ve stromal adipoz dokuda artış olur. Böylelikle meme dokusunda büyüme gerçekleşir. Meme dokusunun gelişmesi çoğunlukla pubertal dönemde olsa da gelişim süresi üçüncü dekada kadar devam eder. Meme diferansiasyonu son aşamasına gebelik döneminde ulaşır (4).

2.2.Meme Anatomisi

Meme anatomik olarak vertikal aksta 2. ve 6. kostalar arasında, horizontal aksta sternum kenarı ile mid-aksiller çizgi arasında pektoralis major kasının üzerinde yer alır. Meme, pektoral fasyanın önde yüzeyel komponenti ile arkada derin fasyası arasındadır. Yüzeyel pektoral fasya ve derin pektoral fasya memenin üst yarısında ‘‘ **Cooper Ligamenti** ‘‘ ile birbirine bağlanmıştır. Bu asıcı ligament memenin doğal anatomik pozisyonu için destek görevi görür. Yüzeyel pektoral fasya abdomende yüzeyel abdominal fasya (Camper Fasyası) olarak devam eder. Derin pektoral fasya pektoralis majör ve serratus anterior kaslarını örter (5).

Erişkinlerde meme 3 ana yapıdan oluşmaktadır. Bu yapılar deri, deri altı dokusu ve hem epitelyal hem de stromal elemanları içeren meme dokusudur. Epitelyal yapı elemanları meme dokusunun yapısal ve fonksiyonel birimleri olan lobülleri meme ucuna ağızlaştıran duktal kanalları oluşturur. Stromal yapı elemanları ise emzirme dönemi dışında meme hacminin çoğunluğunu oluşturan yağ ve fibröz bağ doku komponentini oluşturur. Meme derisi yapı olarak ince olmakla birlikte kıl foliküllerini, yağ bezlerini ve ekzokrin ter bezlerini içermektedir.

Meme başı ve areola meme anatomisinde ve cerrahisinde önemli yeri olup, yapısal olarak birbirinden farklılıklar içermektedir. Meme başında bol miktarda duyuşal sinir uçları, apokrin ter bezleri, yağ bezleri bulunur ancak kıl folikülleri bulunmamaktadır (2).

Memenin arteriyel kanlanması aksiller arterin dalları, internal torasik arterin anterior interkostal dalları ve bazı posterior interkostal arterler aracılığıyla sağlanır.

Anterior interkostal arterlerin içinde en büyüğü genellikle ikincisidir. Üçüncü, dördüncü, beşinci olanlar üst meme, meme başı ve areolayı besler. Memeyi besleyen aksiller arter dalları ise üst torasik arter, lateral torasik arter, subkaspuler arter ve torakoakromial trunkusun pektoral dallarıdır (6).

Memenin venöz drenajı, areola etrafındaki venöz pleksustan başlar. Parankimal dokudan devam ederek yukarıda bahsi geçen arterlere eşlik ederek venöz dolaşım sağlanır. Bu dolaşıma ek olarak memede yüzeysel venöz pleksus da vardır. Yüzeysel venleri V. Thoracica interna dallarına dökülür. Derin venleri V. Axillaris, V. Thoracica interna ve Vv. Intercostales e drene olur (7).

Memenin lenfatik drenajı hem yüzeysel (subepitelyal ve subdermal) hem de derin lenfatik damarlar yoluyla olur ve lenf akımı yüzeysel alandan derin pleksuslara tek yönlüdür. Lenf drenajı başlıca aksiller lenf nodlarına olur. Ancak bunun yanı sıra non-aksiller lenf nodları olan internal mammarian lenf nodlarına da akım mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda sadece aksiller lenf nodlarına drenaj %80-97, sadece internal mammarian lenf nodlarına drenaj %3-6 ve hem aksillaya hem de internal mammarian lenf nodlarına olan drenajın %20-25 oranında olduğunu göstermiştir (8). İnternal Mammarian lenf nodları interkostal aralıklarda ve parietal plevra önünde lokalizedir. Lenfatik kanallar arasındaki bağlantılar aracılığıyla kontralateral memeye de lenfatik akımı geçişi olabilmektedir (9).

Aksiller bölgede 20-40 adet lenf nodu grubu vardır ve bu lenf nodları pektoralis minör kası komşuluğuna göre **Level 1**, **Level 2** ve **Level 3** olmak üzere 3 ana gruba ayrılmaktadır.

- **Level 1 lenf nodları** pektoralis minör kasının lateralinde ve aşağısındaki lenf nodu gruplarını içerir. Bu alt grup lenf nodları “aksiller ven grubu”, “eksternal mammarian (pektoral-anterior) lenf grubu” ve “subskapular (posterior) lenf grubu” olarak ayrılır ve isimlendirilir.
- **Level 2 lenf nodları** pektoralis minör kası arkasında yer alan lenf nodu gruplarıdır. Santral Lenf nodları ve İnterpektoral (Rotter Düğümleri) lenf nodları olarak iki alt gruba ayrılır.

- **Level 3 lenf nodları** pektoralis minör kasının medial ve üst komşuğundaki lenf nodu gruplarını kapsar. Subklavikular lenf nodları bu grupta yer alır (6, 10).

2.3.Meme Histolojisi

Meme dokusunun hastalıklarını daha iyi anlamak için histolojik yapısının ve hücresel yapı ile işlevsel elemanlarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Meme dokusu morfolojisinin en önemli özelliklerinden birisi de hem her memenin kendi içinde hem de aynı kişide iki meme arasında heterojenite gösterebilen yapısıdır (11).

Erişkin kadınlarda her meme dokusu “**lob**” adı verilen 15-20 adet geniş sekretuar bez yapılarından oluşur. Bu bez yapıları yoğun yağ doku içerisinde yer almakta olup birbirlerinden dens bağ dokusundan oluşan Cooper Ligamentleri ile loblara ayrılmaktadır. Memenin her lobu 20-40 adet “**lobül**” yapısı içermekte olup bu lobül yapısına “**Terminal Duktal Lobüler Üniteler**” (TDLU) adı verilmektedir. Terminal Duktal Lobüler Üniteler meme bezlerinin esas fonksiyonel üniteleridir. Bu lobül yapıları gevşek bağ doku yapısında hücresellikten zengin stroma içinde yer almaktadır. Bir TDLU yapısal olarak terminal ductus adı verilen asinustan ve intralobüler duktuslardan oluşmaktadır. Her TDLU sayı olarak 10-100 adet **asinus** içermektedir. Terminal Duktal Lobüler Üniteler ve özellikle içerisindeki asinus yapıları hormonal etki altındadır. Her lobun içindeki TDLU’ler ayrı ayrı kendisine ait “**segmental laktiferöz duktus**”lara dökülmektedir. Bu segmental laktiferöz duktuslar da birleşip “**ana laktiferöz duktus**” aracılığıyla meme başı orifisine açılan tek bir “**collecting ductus**”a açılmaktadır. Her laktifer duktus derin areolar bölgede genişleyerek küçük bir rezervuar görevi gören “**laktiferöz sinüs**” yapısını oluşturmaktadır (2, 12).

Meme dokusu yapısal olarak 2 tip epitelyal hücreden (**luminal** ve **miyoepitelyal**) ve 2 tip stromadan (intralobüler ve interlobüler) meydana gelmektedir. Meme dokusunda tüm tubuloalveolar sistem “**bazal membran**” ile çevrelenmektedir (13).

Epitelyal hücreler; çeşitli sitokeratinler (CK-8,18,19), EMA (epitelyal membran antijeni), mammaglobin, GCDFP-15 (Gros kistik hastalık sıvı proteini) ve GATA-3 ekspres eder. (14). Luminal epitelyal hücrelerin esas fonksiyonu süt sekrete

etmektedir. Bu hücrelerin sekretuar kapasiteleri çok gelişmiştir. Her hücre E-Kadherin denen bir transmembran proteini ile bağlantılı haldedir (15).

Miyoeptelyal hücreler için; SMA (düz kas aktin), kalponin, HMWCK (yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler), p63 ve p75 nörotropin reseptörler güvenilir immün belirteçlerdir. Sitokeratin 14 ise miyoeptelyal hücreler için spesifiktir (14). Miyoeptelyal hücreler, luminal hücre tabakası etrafındadır. Luminal hücreler ile bazal membran arasındaki katmanı oluşturur ve etraftaki bağ dokusundan bazal membran ile ayrılır. Büyüme faktörü reseptörlerini eksprese etmekte, MMP (matriks metalloproteinaz) inhibitörlerini salgılamaktadır. Miyoeptelyal hücrelerin birbirleriyle ve komşu luminal hücrelerle olan iletişimi bazı sinyal mekanizmalarını direkt aktive etmekte ve luminal hücrelerle ekstraselüler matriks (ESM) in birbiri ile etkileşimini regüle etmektedir. Kontraksiyon özellikleri ile sütün kanallar içinde ilerlemesini de sağlar (16, 17).

Bazal membran yapısı meme dokusunda tubuloduktal yapıları ve asinusları sarar. Tip IV kollajen, laminin, nidojen, perlekan ve fibronektinden oluşmaktadır. Pek çok epitelyal hücre fonksiyonu bazal membran varlığını gerektirir. Epitelyal hücreler ve altlarındaki bazal membran arasındaki etkileşim doku bütünlüğünün sağlanması ve fonksiyonlarının korunması için gereklidir (18). Doku kültürü deneylerinde, bazal membran bütünlüğü olmayan ve laminin defekti olan epitelyal hücrelerin en yoğun süt proteini olan B-kazeini sekrete edemedikleri gösterilmiştir (19, 20).

Meme stromasını; **hücreler**, **ESM** (ekstraselüler matriks) ve **bağ dokusu** oluşturur. Üç tip bağ dokusu vardır. Biri lobüllerin içinde kalan “**intralobuler**” gevşek bağ dokusu, diğerleri lobüllerin arasında kalan “**interlobuler**” olarak adlandırılan yoğun bağ dokusu ve yağ dokusudur. Meme stromasının yapısal destek sağlama görevinin yanısıra epitelyal hücre etkileşimi ve hücrel diferansiasyon sağlama görevleri de vardır. İnterlobüler bağ dokusu temel olarak adiposit ve fibroblastlardan oluşur. İnterlobüler bağ dokusu ise makrofaj, lenfosit, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil, fibroblast gibi hücrelerden zengindir. İnterlobüler bağ dokusu duktus ve asinuslarla yakın iletişim içindedir ve hormonlara duyarlıdır. Özelleşmiş intralobüler stromal bağ dokusu, hücreliliğinin belirgin şekilde fazla olması ile hücreliliği daha az olan interlobüler stromal bağ dokudan ve yağ dokudan net şekilde ayrılır (4).

Makrofaj ve lenfositlerin epitel hücreleri arasından duktus lümenine doğru göç ettikleri bulunmuştur. Salgılanan kolostrum ve anne sütünün immün sistem hücreleri ve Ig A açısından zengin olması ile meme başı akıntı örneklerinin sitolojik incelemesinde makrofajların, polimorfonüveli lökositlerin ve lenfositlerin görülmesi bu durumu destekler niteliktedir (21).

Meme dokusunun sitolojik ve immünohistokimyasal (IHK) incelenmesinde HE (Hematoksilen-Eozin), Masson Trikrom ve immün boyalardan faydalanılır. Masson Trikrom boyası kollajen liflerin boyanmasını sağlar ve bu sayede tümör dokusundaki fibrozis değerlendirilebilir. Meme dokusundaki bazı önemli belirteçlerin tespitinde bu belirteçlere spesifik **IHK boyama** yöntemleri kullanılır. Bu önemli belirteçlerden bazıları **ER, PR, HER2 ve AR**'dir. Bu belirteçlerin meme dokusunda IHK boyama yöntemleri ile belirlenmesi, meme kanserlerinin moleküler alt sınıflara ayrılmasına ve hastalığın daha iyi tanınmasına yardımcı olur. (22-24). Meme karsinomlarının histolojik sınıflandırılmasında da bazı biyobelirteçler kullanılmaktadır. E-Kadherin antijeni esasen duktal karsinomlarda tespit edilirken lobüler karsinomlarda eksprese edilmemektedir. Sitokeratin-8 ise hem duktal hem lobuler karsinomlarda görülmekle birlikte; duktal karsinomlarda periferik sitoplazmik, lobüler karsinomlarda ise perinükleer boyanma izlenmektedir (22-24). Meme dokusunda hormonal etkiler nedeniyle yaşamın farklı dönemlerinde farklı histolojik ve fizyolojik süreçler izlenebilir. Prepubertal dönemde hücresel proliferasyon epitelyal hücrelerle sınırlı iken gebelik ve emzirme döneminde tüm hücrelerde yüksek proliferatif aktivasyon izlenir. İnsanda meme gelişimi gebelik ve emzirme döneminde tamamlanır. Postmenapozal dönemde östrojen ve progesteron serum seviyelerinin düşmesi ile birlikte hem epitelyal hem de stromal doku komponentlerinde involusyon meydana gelir (4, 14).

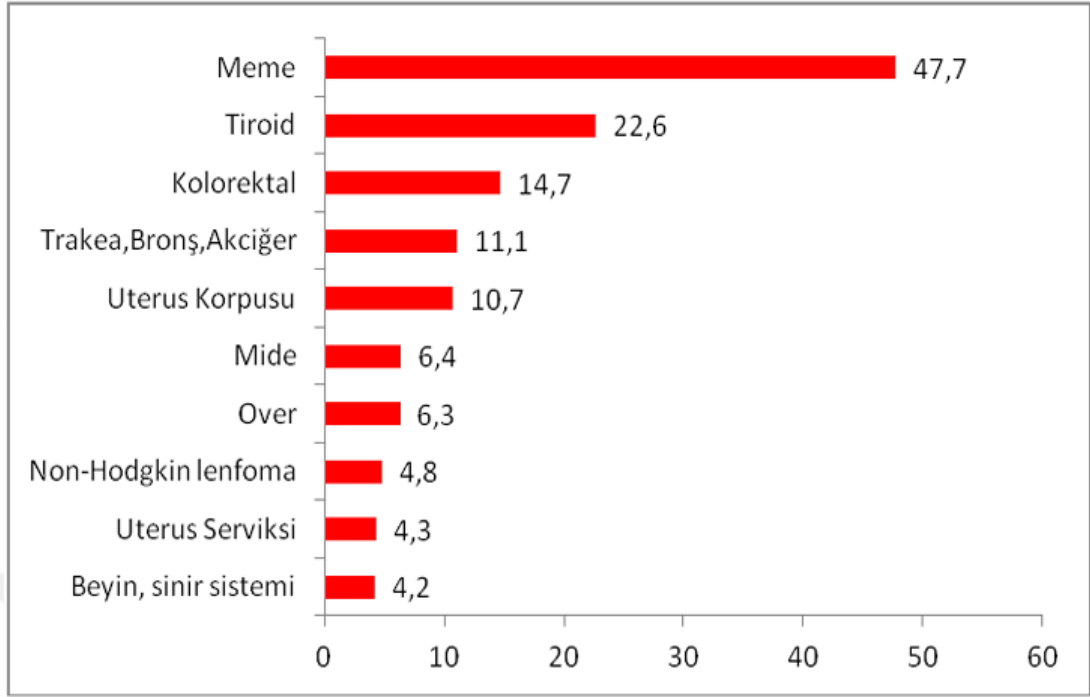
2.4.Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri; klinik, patolojik ve moleküler açıdan çeşitli spektrumları içeren, farklı biyolojik alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Küresel olarak düşük ve orta gelirli ülkeler de dahil olmak üzere kadın meme kanseri, her yıl iki milyondan fazla yeni vakaya neden olarak akciğer kanserini geride bırakıp ve en sık teşhis edilen malignite konumunu almıştır. Meme kanseri; akciğer, mide,

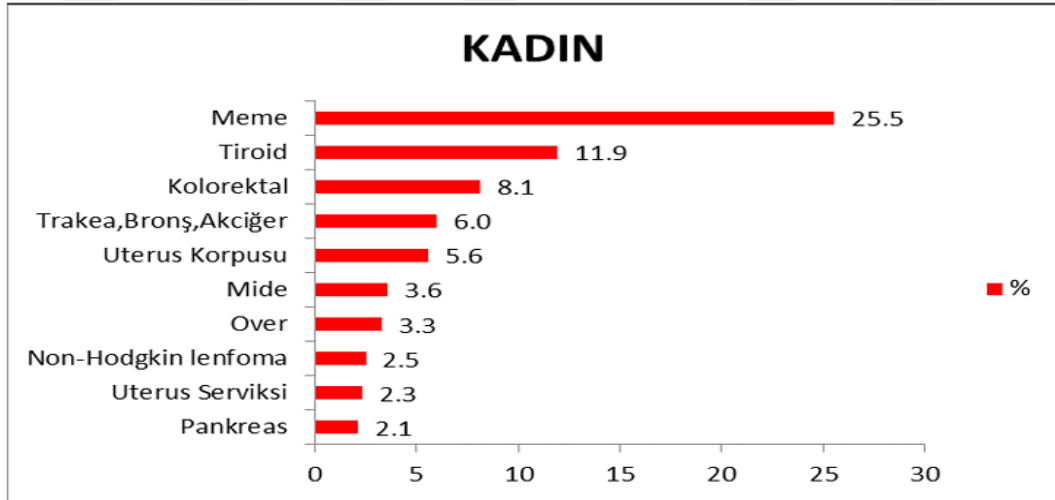
karaciğer ve kolon kanseri ile birlikte kansere bağlı ölümlerde ilk beş sırada yer alarak kansere bağlı mortalitede önemli rol oynamaktadır (1).

Görülme oranları en yüksek Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda, Batı Avrupa ve Kuzey Avrupa'da; en düşük ise Asya ve Sahra altı Afrika'dadır (25). Bu uluslararası farklılıklar muhtemelen sanayileşmenin bir sonucu olarak toplumsal yaşam standartları ve ırksal farklılıklar ile ilgilidir (örneğin, yağ alımındaki değişiklikler, vücut ağırlığı, menarş yaşı, ilk emzirme yaşı ve yaşam boyu gebelik sayıları ve üreme paternleri gibi). Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri, yılda 260.000'den fazla yeni vakayla en sık görülen kadın kanseri olup; yılda 40.000'den fazla ölüme neden olarak kadınlarda kansere bağlı ölümlerin akciğer kanserinden sonra ikinci en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (26).

Ülkemizde T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2017 yılında oluşturulan ve 2021 yılında yayımlanan ulusal kanser istatistikleri verilerine göre; ülkemizdeki kadınlarda tüm yaş grupları dikkate alındığında en sık görülen kanser meme kanseridir. Görülme sıklığı en yüksek olan ilk 10 kanser içindeki görülme oranı %25,5; görülme insidansı 47.7/100.000'dir. Türkiye 2017 kanser verileri; Dünya, Batı Asya, Orta Avrupa, Doğu Avrupa ve ABD'de ki en son kanser verileri olan 2020 GLOBOCAN verileri ile karşılaştırıldığında; Türkiye kanser insidansı, dünya kanser insidansının bir miktar üzerinde seyretmektedir. Türkiye'de tanı konulan her 4 kadın kanserinde 1'i meme kanseri olup, ortalama tanı alma yaşı 53'tür. Meme kanserinde tanı anındaki evreler değerlendirildiğinde %11'i ileri evre olarak karşımıza çıkmaktadır (27).



Şekil 1. Türkiye’de kadınlarda en sık görülen ilk 10 kanserin yaşa göre standartize edilmiş hızları (Dünya Standart Nüfusu 100.000 Kişide) (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (27)



Şekil 2. Türkiye’de tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (27)

Tüm dünyada meme kanseri nedeni ölüm oranları 1970’li yıllardan itibaren azalmaktadır. Mortalitedeki bu azalmanın başlıca sebepleri gelişen meme kanseri taramaları ve tedavilerdeki gelişmelerden kaynaklanmaktadır (28). Meme kanseri

taramasının önemini vurgulayan 40 ile 69 yaş arasındaki kadınları içeren bir çalışmada; mamografi ile taranan kadınların taranmayan kadınlara göre kanserden ölüm riski ilk tanıdan sonraki 10 yıllık süreçte %60, 20 yıllık süreçte ise %47 oranında azalma göstermiştir (29).

2.5.MEME KANSERİ ETİYOLOJİSİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Yeni teşhis edilen meme kanseri vakalarının yaklaşık yarısı bilinen bir risk faktörüyle açıklanabilmektedir. Bu faktörler menarş yaşı, ilk canlı doğum yaşı, menopoz yaşı ve proliferatif meme hastalığının varlığı şeklinde sıralanabilir. Ayrıca bunlara ek olarak vakaların %10'luk kısmı pozitif aile öyküsü ve genetik özellikler ile ilişkilendirilebilmektedir. Demografik özellikler, yaşam tarzı ve çevresel faktörler, henüz meme kanseri ile ilişkileri tam olarak açıklanamamış olsa da ek risk faktörleri olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

İleri yaş ve kadın cinsiyet meme kanseri için en önemli risk faktörlerindendir. ABD'de yapılan bir çalışmada 49 yaşına kadar meme kanseri görülme oranı %2,1 iken 70 yaş ve sonrası kadınlarda bu oran %7 olarak bulunmuştur. Kadın cinsiyet meme kanseri için erkek hastalara göre yaklaşık 100 kat artmış risk içerir (26).

Obezite ve artmış vücut kitle indeksi ile meme kanseri riski arasındaki ilişki menopozal duruma göre farklılık göstermektedir. Postmenopozal kadınlarda obezite ve artmış vücut kitle indeksi (BMI >30 kg/m²) morbidite ve mortalitede artış ile ilişkilidir (30). 1000'den fazla epidemiyolojik çalışmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, BMI'yi yüksek olan kadınlarda meme kanserinde (özellikle HR pozitif alt tipte) anlamlı risk artışı saptanmıştır (31). Çok merkezli yapılan ve toplam 760.000 premenopozal kadını içeren prospektif kohort çalışmalarının analizinde ise; premenopozal kadınlarda artan BMI'nin düşük meme kanseri riski ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır (32).

Uzun boy, hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (33).

Benign meme hastalıklarından **proliferatif meme lezyonlarının özellikle atipi eşlik eden** alt tiplerinde meme kanseri riski artmıştır. Atipili proliferatif lezyonlar grubunda atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi ve lobüler karsinoma insitu bulunur. Bu lezyonlarda gelecekte meme kanseri gelişme riskinde anlamlı artış olduğu için yüksek riskli benign lezyonlar olarak kabul edilirler (34).

Dens meme, memedeki glandüler ve parankim dokusunun yoğunluğunun yağ dokusuna göre oranı ile ilişkili bir tanımdır. Memede glandüler ve parankim doku yoğunluğu arttıkça meme dokusu dens özellik kazanır. Benzer yaş grubundaki kadın hastalarda mamografik olarak memede dens doku oranı arttıkça meme kanseri görülme riski artmıştır (35, 36). Ancak dens meme dokusu ile yüksek mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (37).

Yüksek kemik mineral yoğunluğu meme kanserinde artmış risk ile ilişkili saptanmıştır. Bu durum, kemiklerin ER içermeleri ve artmış kemik mineral yoğunluğunun vücuttaki artmış endojen/eksojen östrojen maruziyetinin göstergesi olabileceği teorisi ile açıklanmaktadır (38, 39).

Erken menarş yaşı meme kanseri gelişme riskini artırır. Bir çalışmada menarş yaşındaki her 1 yıllık gecikme için yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %5 daha düşük saptanmıştır (40, 41). Ek olarak **geç menopoz yaşı** da meme kanseri riskinde artış ile ilişkilidir.

Nulliparite meme kanseri gelişme riskini artırır (42, 43). Hamilelik sırasında ve sonrasında meme dokusunda ve bezlerinde meydana gelen fizyolojik değişikliklerin meme gelişiminin tamamlanmasını sağladığı görüşü ile bu durumun meme kanserinden koruyucu bir etki yarattığı düşünülmektedir. Yeni doğum yapmış kadınlarda doğumu takiben ilk birkaç yılda meme kanseri gelişme riski nullipar kadınlara göre daha yüksek olsa da yaşam boyu toplam parite sayısının artması, yaşam boyu izlemde meme kanseri gelişme riskini anlamlı şekilde azaltmıştır (41, 43, 44). Kümülatif meme kanseri insidansı; ilk çocuğunu 20 yaşına kadar doğuranlarda %20 oranında daha düşük, ilk çocuğunu 25 yaşına kadar doğuran kadınlarda %10 daha düşük, 35 yaş ve sonrasında doğuranlarda ise %5 oranında daha yüksek saptanmıştır (42).

Hormonal faktörler memenin fizyolojik ve fonksiyonel gelişimi üzerinde belirgin rol oynamaktadır. Bu nedenle meme kanseri gelişme patogenezi ve riski üzerinde önemli role sahiptir. Endojen östrojen seviyelerinin yüksekliği hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Özellikle postmenopozal kadınlarda bu ilişki daha anlamlıdır. Postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörlerinin kullanımı ile endojen östrojen seviyelerinin düşürülmesi sonucunda meme kanseri gelişme riskinin azaldığını gösteren çalışmalar da bu görüşü destekler niteliktedir (45-47).

Kombine oral kontraseptiflerin (KOK) kullanımı ve meme kanseri gelişme riski arasındaki ilişkiyi açığa çıkarmak için yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Pek çok çalışmada KOK kullanımının meme kanseri riskini artırmadığı gösterilse de bazı çalışmalarda KOK kullanımı ile meme kanseri gelişmesi arasında anlamlı risk artışı bulunmuştur. Risk artışı saptanan çalışmalarda kanser gelişme riskinin KOK kullanım süresi ile ilişkili olduğu ve bu riskin zamanla azaldığı gösterilmiştir (48-54).

Androjenlerin (özellikle testosteron) meme dokusu üzerinde ER aracılı proliferatif; AR üzerinden anti-proliferatif etkisinin olduğu ve tümör gelişimi üzerine dual etki gösterdiği prelinik çalışmalarda gösterilmiştir (55). Yüksek androjen seviyelerinin premenopozal ve postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (47, 56, 57).

Hastaların özgeçmişinde **primer invaziv meme kanseri** veya **in situ meme karsinomu öyküsü**, karşı memede invaziv kanser gelişme riskini artırır (58, 59).

Ailede meme kanseri öyküsü olması artmış meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu risk ailede meme kanseri öyküsü olan kişilerin sayısı ve bu kişilerin tanı anındaki yaşından güçlü şekilde etkilenmektedir. Meme kanserli 50.000 kadın hasta ve 100.000 kişilik kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada meme kanserli akraba sayısı 1 iken risk yaklaşık 2 kat; meme kanserli akraba sayısı 2 iken risk yaklaşık olarak 3 kat artmış bulunmuştur. Kanser öyküsü olan akrabanın tanı yaşı düştükçe, hastanın meme kanseri riski artmış olarak bulunmuştur (60).

Kalıtsal genetik mutasyonlardan bazıları meme kanserine yatkınlığı artırır. Bunlar içinde en çok bilinen genetik mutasyonlar **BRCA1** ve **BRCA2** genetik mutasyonlarıdır. BRCA1 ve BRCA2 dışında bazı genetik mutasyonlar ve bu mutasyonların öncülüğünde ortaya çıkan genetik sendromlarda meme kanseri riski artmıştır. **TP53** mutasyonu ve gözlenen Li-Fraumeni sendromlu hastalarda, **STK11** mutasyonu ve gözlenen Peutz-Jegher sendromlu hastalarda, **PTEN** mutasyonu ve gözlenen PTEN hamartom tümör sendromlu hastalarda, BRCA2 ile etkileşime giren bir proteini kodlayan **PALB2** (partner and localizer of BRCA2) mutasyonlu hastalarda, **CHEK2** (Check point kinase 2) mutasyonlu hastalarda, BRCA1 ile ilişkili proteini kodlayan **BARD1** (BRCA1 associated ring domain 1) mutasyonlu hastalarda, **NF1 patolojik varyantlı** nörofibromatozis tip 1 tanılı hastalarda meme kanseri riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (61-68).

Alkol kullanımı ve **aktif sigara** içiminin meme kanseri riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (69).

Radyasyon ve toraksa terapötik radyoterapi öyküsü ile meme kanseri riski artar. Bu risk özellikle 45 yaşın altındaki maruziyetlerde daha belirgin artış gösterir (70, 71). En riskli yaş grubu ise 10-14 yaş aralığı olarak tespit edilmiştir (72).

Emzirme, postmenopozal kadınlarda kilo kaybı, düzenli ve orta seviye fiziksel aktivitenin devamlılığı gibi durumlarda ise meme kanseri riskinde anlamlı azalma tespit edilmiştir. (73, 74).

2.6.Meme Kanserinde Risk Sınıflandırması ve Tarama

Meme kanseri dünya çapında kadınlardaki cilt dışı en sık görülen malignitedir ve kanserden dolayı ölümlerin en sık sebebidir. Günümüzde hastalığın daha iyi tanınması ve gelişen tedavi seçenekleri ile birlikte erken tanı kavramı önem kazanmıştır. Erken evrede tanı konan meme kanseri hastalarında genel sağkalımın iyileşmesi, hastalığa bağlı mortalitenin ve morbiditenin azalması meme kanseri taramasının önemini ön plana çıkarmıştır. Bu sebeplerden dolayı meme kanserinde rutin tarama programlarının uygulanması önerilmektedir (75). Güncel olarak meme kanseri taramasında risk temelli yaklaşım ön plana çıkmaya başlamıştır. Kişinin yaşam boyu meme kanseri riskini belirlemek hem tarama yöntemlerinin doğru

seçimini hem de tarama sıklığına doğru karar vermeyi sağlamaktadır. Yaşam boyu meme kanseri riski, hastanın meme kanseri nedeni ölme riskini değil; meme kanseri tanısı alma riskini ifade etmektedir. Risk sınıflandırılmasında; **Gail Model**(76), **BRCAPro**(77), **Tyrer-Cuzick(İBIS)**(78) gibi farklı klinik tahmin modelleri kullanılmaktadır. Kadınların çoğu meme kanseri riski hesaplandığında ortalama risk grubunda yer almaktadır. Ortalama risk, yaşam boyu meme kanserine yakalanma riskinin %15 ten daha az olmasını ifade etmektedir. Kadınlarda meme kanseri insidansının yaşla birlikte artmasından dolayı tarama için en önemli kriter ‘yaş’ olmaktadır. Ancak hiçbir kılavuz ortalama risk sınıfında bulunan 40 yaş altı kadınlara rutin tarama uygulanmasını önermemektedir (79). Farklı ülkelerdeki kılavuzlarda orta risk sınıfındaki kadınlarda rutin taramaya ne zaman başlanacağı ve ne sıklıkla tarama yapılacağı konusunda farklı görüşler bulunmaktadır.

Amerika Kanser Derneği’nin (ACS) 2015 kılavuzu (80):

- Rutin mamografi tarama programına 45 yaşında başlanılmasını,
- 45 ile 54 yaşları arasında yıllık mamografi ile tarama yapılmasını,
- 55 yaş ve sonrası 2 yılda 1 mamografi ile tarama yapılmasını önermektedir.
- 50 ile 74 yaş arası kadınlarda rutin mamografi taramasının yapılmasının ileri evre hastalığı ve meme kanserine bağlı mortaliteyi azalttığını belirtmektedir.
- 75 yaş ve üzeri kadınlarda yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde ise mamografi ile tarama önermektedir.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzu orta risk grubundaki kadınların rutin tarama programlarına 40 yaşında başlanılmasını önermektedir (81).

Kanada Kanser Derneği (CCS) ise kılavuzlarında, 49 yaş ve öncesinde rutin tarama önermemektedir. 50 ile 69 yaşları arasında 2-3 yılda 1 rutin mamografi taramasını önermektedir (82).

Ülkemizde **Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF)**, 36 merkezde 20.000 hasta içeren çalışmanın analizi doğrultusunda; meme kanseri için rutin taramanın 40 yaşında başlamasını ve 2 yılda 1 yapılmasını önermektedir (83).

Risk grubu hesaplamasında yaşam boyu meme kanserine yakalanma ihtimali %20-25 üstünde olan kişiler yüksek risk sınıfındadır. Meme kanserinde risk artışına neden olan durumlara sahip olan yüksek risk grubundaki kadınlara mamografiye ek olarak yıllık manyetik rezonans görüntülemesinin rutin tarama programına dahil edilmesi önerilmektedir (84).

2.7.Meme Kanserinde Klinik Bulgular ve Görüntüleme

Meme kanseri için rutin tarama programlarının uygulandığı ülkelerde hastaların ilk başvurusu, genellikle rutin mamografik taramalardaki patolojik bulgular neticesinde olur. Bununla birlikte hastaların %15'i mamografik olarak tespit edilemeyen (okkült) kitlelerden, %30'u da interval kanserler olarak isimlendirilen mamografik taramaların arasındaki zaman diliminde ortaya çıkan kitlelerden tanı alır. Çoğu ülkede rutin tarama programında olmayan genç kadınlar ile tarama programına erişemeyen kadınlar memede ele gelen kitle, meme cildindeki değişiklikler ve koltuk altında ele gelen şişlik ile başvurabilir (85).

Memedeki invaziv kanserin en sık klinik bulgusu ele gelen kitledir. Ek olarak meme derisindeki değişiklikler, meme başı çekintisi, meme başı akıntısı, memede asimetrik büyüme, ağrı ve aksiller kitle de klinik bulgu olarak saptanabilir. Memede saptanan kitlenin düzensiz sınırlı, sert, hareketsiz, tek dominant lezyon özelliklerinde olması malignite lehine olarak düşünülebilir. Ancak bu özellikler memedeki kitlenin benign ya da malign ayrımı için tek başına yeterli ve güvenilir değildir. Lokal ileri hastalık durumlarında aksiller lenfadenopatiler ve inflamatuvar meme kanseri bulgularını barındıran cilt değişiklikleri olabilir. Ek olarak diğer organlar patolojilerin klinik olarak gözlenmesi ve organlar disfonksiyonları gösteren laboratuvar tetkikleri metastatik hastalık bulgusu olarak karşımıza çıkabilir (86). Metastatik hastalık durumunda klinik bulgular organ tutulumlarına bağlı olarak değişmektedir. Karşılaşılan en sık klinik bulgular; kemik tutulumlarına bağlı kemik ağrıları, karaciğer tutulumuna bağlı karın ağrısı bulantı ve sarılık, akciğer tutulumuna bağlı nefes darlığı ve öksürük, santral sinir sistemi tutulumuna bağlı baş ağrısı ve nörolojik defisitlerdir (87). Laboratuvar bulgusu olarak; serum alkalen fosfataz seviyelerindeki artış, karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmalar, kalsiyum seviyelerindeki değişiklikler, sitopeniler sistemik metastazları düşündürebilir. Serum CA 15-3 ve CEA değerlerindeki yükselmeler erken evrede

tanısal amaçlı kullanılsa da tedavi sonrası takip ve nüksleri değerlendirmede kullanılmaktadır (88).

Meme karsinomlarının yaklaşık olarak üçte biri üst dış kadranda, % 9'u üst iç kadranda, %7'si santral bölgede, %6'sı alt dış kadranda, %5'i alt iç kadranda meydana gelir (14).

Meme kanserinden şüphelenilen hastalarda tanı amaçlı önerilen görüntüleme yöntemi hastanın yaşı, risk faktörleri, risk grubu, klinik özellikleri gibi birçok faktör birlikte değerlendirilerek seçilir. Öncelikli olarak tanısal mamografi ve ultrasonografi (USG) kullanmakla birlikte manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET), bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PEM) gibi ileri görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır (89).

2.7.1. Mamografi

Tarama yöntemi olarak mamografi, meme kanserine bağlı mortaliteyi azalttığı ispatlanan tek meme görüntüleme yöntemidir. Bu yüzden erken teşhiste özel durumlar dışında ilk kullanılan ve tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

Meme kanserinin en spesifik mamografik görüntüsü yumuşak dokuda sivri uçlu kitle imajı görüntüsüdür. Bunun dışında klasik mamografi bulguları dansite artışı izlenen kalsifiye olmayan kitle imajı görüntüleri, kümeleşmiş mikrokalsifikasyon alanları bulunmasıdır (90). Spesifik olarak artmış dansiteli spiküle konturlu düzensiz sınırlı kitle imajı görüntüsü %90 sıklıkla invaziv karsinom bulgusudur (91).

Meme yoğunluğunun artması mamografinin tanısal etkinliğini düşürür. Vücut kitle indeksinin 25 in altında olması mamografi duyarlılığını azaltır (92).

2.7.2. Meme Ultrasonografisi (USG)

Meme USG'sinin meme kanseri taramasında mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir. Bu nedenle USG meme kanseri rutin taramasında genellikle kullanılmaz. Meme USG'si, özellikle dens meme dokusuna sahip olan kadınlarda mamografide tespit edilemeyen erken evre lezyonları göstermede başarılıdır. Gebe ve genç hastalarda memede ele gelen kitle natürünü aydınlatmada USG kullanılabilir (93).

Meme USG'si genellikle mamografide saptanan lezyonun benign/malign ayrımını sağlamak amaçlı kullanılmaktadır. Malign karakterli lezyonların ultrasonografik

bulguları arasında hipoekojen görüntü, akustik gölgelenme, internal kalsifikasyon bulunması, lezyon boyunun eninden büyük olması, spiküle konturlu olması, düzensiz sınırlı olması yer alır (94).

2.7.3. Meme Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG)

Meme MRG, meme kanserinin saptanmasında mamografiye göre daha duyarlıdır ve radyolojik olarak meme dokusu yoğunluğundan etkilenmemektedir. Bu nedenle meme dokusuna sahip ve genç kadınlarda meme kitlesi saptamada etkin bir radyolojik yöntemdir. MRG ek olarak neoadjuvan kemoterapiye yanıt değerlendirmede diğer yöntemlerden daha iyidir. Ayrıca aksiller lenfadenopati ile başvuran hastalarda primer tümörün belirlenmesinde de etkili bir radyolojik yöntemdir (95). Meme MRG'si genel olarak meme kanseri gelişme riski yüksek olan kadınların taranmasında kullanılır. Düzensiz sınırlı spiküle konturlu lezyonlar, iç heterojen kontrastlanma ve internal septasyon malignite lehine MRG bulgularıdır. Kitlesel olmayan kontrastlanma artış alanları ve fokal lezyonla ilişkili segmental dağılım gösteren kontrastlanma artış alanları bulunması invaziv kanser şüphesini artırır (96).

2.7.4. BI-RADS Değerlendirme Sistemi

Memede radyolojik yöntemlerle elde edilen bulgular **ACR (American College of Radiology)** tarafından hazırlanan “**BI-RADS Sistemi**” (meme görüntüleme-raporlama ve veri sistemi) ile değerlendirilerek raporlanır. Bu sayede görüntülemelerle elde edilen bulgularda dünya çapında bir standardizasyon sağlanmıştır. BI-RADS ilk başta mamografik bulguları değerlendirilmek için oluşturulmuş bir sistem olsa da zaman içinde USG ve MRG görüntüleme bulgularını da kapsayacak şekilde genişletilmiştir (97).

Tablo 1. American College of Radiology (ACR) BI-RADS Sistemi (98)

BI-RADS Kategorisi	DEĞERLENDİRME	YÖNETİM	MALİGNİTE OLASILIĞI
Kategori 0	TAM OLmayan DEĞERLENDİRME, EK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNE İHTİYAC VAR	GÖRÜNTÜLEME TEKRARI / EK GÖRÜNTÜLEME / KLİNİK KARŞILAŞTIRMA İÇİN YENİDEN DEĞERLENDİRME	N/A (BİLİNMIYOR)
Kategori 1	NEGATİF	RUTİN MAMOGRAFİ TARAMASI	%0
Kategori 2	BENİGN BULGULAR	RUTİN MAMOGRAFİ TARAMASI	%0
Kategori 3	OLASI BENİGN BULGULAR	KISA SÜRELİ (6 Aylık) TAKİP DEVAMI	>0%, ≤ 2%
Kategori 4	MALİGNİTE ŞÜPHELI BULGULAR	TANI NETLEŞTİRİLMESİ İÇİN DOKU BİYOPSİSİ ÖNERİLİR	%2-95
4A	Düşük malignite şüphesi		%2-10
4B	Orta malignite şüphesi		%11-50
4C	Yüksek malignite şüphesi		%51-90
Kategori 5	YÜKSEK DERECEDENİTİT DÜŞÜNDÜREN BULGULAR	TANI NETLEŞTİRİLMESİ İÇİN DOKU BİYOPSİSİ ÖNERİLİR	≥%95
Kategori 6	BİYOPSİ İLE KANITLANMIŞ MALİGNİTE	KLİNİK UYGUNLUK DURUMUNDA CERRAHİ EKZİSYON ve UYGUN MEDİKAL TEDAVİ ÖNERİLİR	KESİN MALİGN ANCAK TEDAVİSİZ

2.8.Meme Kanserinin Histopatolojik Değerlendirilmesi ve Sınıflandırılması

Memede klinik olarak şüphelenilen ve görüntüleme yöntemleri ile saptanan malignite yönünden şüpheli ve yüksek malignite potansiyeli taşıyan lezyonların tanı amaçlı histopatolojik olarak değerlendirilmesi gereklidir. Histopatolojik tanı amacıyla **İİAB** (ince iğne aspirasyon biyopsisi), **tru-cut biyopsi** (kor biyopsi, kalın iğne biyopsisi), **vakum destekli biyopsi**, **açık cerrahi biyopsi** gibi farklı teknikler kullanılmaktadır. Günümüzde minimal invaziv olması, kolay ulaşılabilir ve ucuz olması, komplikasyonların az olması gibi sebeplerle perkutan olarak yapılan girişimsel biyopsi teknikleri ön plana çıkmıştır. Mamografi, USG, MRG

görüntüleri ile desteklenerek yapılan biyopsilerde başarı oranı gün geçtikçe artmaktadır (99, 100). Tercih edilmesi gereken biyopsi yöntemine hasta özelinde klinik durumu ve saptanan lezyonun özellikleri değerlendirilerek karar verilir.

Özellikle neoadjuvan tedavi önerilen hastalarda, sonraki cerrahi yaklaşım tanı anındaki lenf nodu durumundan etkileneceği için lenf nodlarının patolojik değerlendirilmesinde iğne biyopsi yöntemleri sıkça kullanılmaktadır.

Tru-cut biyopsilerde elde edilen materyal İİAB'e göre daha fazla olup bu sayede tümör dokusunda histolojik alt tipin belirlenmesi, moleküler olarak reseptör durumlarının saptanması daha net yapılabilir. Açık cerrahi biyopsi işlemine göre daha az invaziv olması, daha kolay ve ucuz olması nedenleri ile standart biyopsi tekniği haline gelmiştir (101, 102).

Meme kanseri için yapılan çalışmalar ve araştırmalar ışığında farklı sınıflamalar ve prognostik özellikler tanımlanarak hastalığın daha iyi anlaşılması, sınıflandırılması, yönetilmesi ve tedavi edilmesi hedeflenmiştir.

Meme malignitelerinin büyük çoğunluğu epitel dokudan köken alır ve 'karsinom' olarak adlandırılırlar. Bununla birlikte sık olmasa da memedeki bağ dokularından köken alan maligniteler de gözlenmektedir. Meme kanserinin patolojik tipleri biyolojik davranış ve mikroskopik görünüm açısından birbirinden farklılık gösterir.

Meme kanseri tanısı malign epitel hücrelerinin varlığı ile tanımlanır ve histopatolojik değerlendirme gerektirir. Meme kanserinin histolojik sınıflaması ise patolojik büyüme paternlerini temel almaktadır. Meme kanserleri histopatolojik olarak tümör hücrelerinin bazal membranın infiltre edip etmemesine göre **non-invaziv meme tümörleri** ve **invaziv meme kanserleri** olarak iki grupta adlandırılır. Non-invaziv meme tümörleri bazal membranı aşmamaktadır ve **DKIS** (duktal karsinoma in situ) ile **LKIS** (lobuler karsinoma in situ) olarak ikiye ayrılmaktadır. İnvaziv meme kanserleri ise bazal membranı aşarak infiltre etmektedir. İnvaziv meme kanserlerinin farklı histolojik alt tipleri mevcuttur. Bu tipler arasında sıklık açısından infiltratif duktal karsinomlar tüm invaziv lezyonların %70-80'ini oluşturarak ilk sırada yer alır. Tüm invaziv kanserlerin yaklaşık %8-10'unu oluşturan infiltratif lobüler karsinomlar da ikinci sırada görülmektedir. Hem duktal hem de lobuler özellikleri taşıyan miks karsinomlar ise tüm invaziv karsinomların %7'sini oluşturur. Bu yaygın tiplerin haricinde görülen bazı

histolojik tipler ise müsinöz (kolloid), tübüler, papiller, kribriform, metaplastik ve apokrin karsinomlar şeklindedir. Hepsi birlikte tüm invaziv karsinomların %5'inden daha azını oluşturur (103, 104).

Meme tümörlerinin sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) tarafından 2012 yılında yapılmış ve son olarak 2019 yılında güncellenerek 5. Baskı kılavuzu olarak yayımlanmıştır. Bu sınıflandırmaya ait bilgiler Tablo-2, Tablo-3, Tablo-4, Tablo-5, Tablo-6, Tablo-7' de gösterilmiştir (104).

Tablo 2. DSÖ 2019, **Memenin Mezenkimal Tümörleri** (104)

Mememin Mezenkimal Tümörleri	
Vasküler Tümörler	Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri
Hemanjiom, Nos	Schwannom
Anjiomatozis	Nörofibrom
Atipik Vasküler Lezyonlar	Granüler Hücreli Tümör
Post-Radyasyon Anjiosarkomu	Adiposit Tümörleri
Memenin Primer Anjiosarkomu	Lipom
Fibroblastik Ve Miyofibroblastik Tümörler	Anjiyolipom
Nodüler Fasiitis	Liposarkom
Miyofibroblastom	Düz Kas Tümörleri
Desmoid Tip Fibromatozis	Leiomyom, Nos
İnflamatuar Miyofibroblastik Tümör	Leiomyosarkom
Diğer Mezenkimal Tümörler Ve Tümör Benzeri Durumlar	
Psödoanjioyomatoz Stromal Hiperplazi	

Tablo 3. DSÖ 2019, **Memenin Epitelyal Tümörleri** (104)

Memenin Epitelyal Tümörleri	
Benign Epitelyal Proliferasyonlar ve Prekürsör Lezyonlar	Non-İnvaziv Lobüler Neoplaziler
Olağan Duktal Hiperplazi	Atipik Lobüler Neoplazi
Kolumnar Hücreli Lezyon (Düz Epitelyal Atipi Dahil)	Lobüler Karsinoma İn Situ, NOS
Atipik Duktal Hiperplazi	Duktal Karsinoma İn Situ
Adenozis ve Benign Sklerozan Lezyonlar	Non İnfiltrat İntraduktal Karsinom, NOS
Sklerozan Adenozis	İnvaziv Meme Karsinomları
Apokrin Adenozis ve Adenom	İnfiltratif Duktal Karsinom, NOS
Mikroglandüler Adenozis	Mikroinvaziv Karsinom
Radial Skar / Kompleks Sklerozan Lezyon	İnvaziv Lobüler Karsinom, NOS
Adenomlar	Tubuler Karsinom
Tubuler Adenom, Nos	Kribriform Karsinom, NOS
Laktasyon Adenomu	Müsinöz Adenokarsinom
Duktus Adenomu	Müsinöz Kistadenokarsinom, NOS
Epitelyal-Miyoepitelyal Tümörler	Memenin İnvaziv Mikropapiller Karsinomu
Pleomorfik Adenom	Apokrin Diferansiasyonlu Karsinom
Adenomyoepitelyoma, NOS	Metaplastik Karsinom, NOS
Malign Adenomyoepitelyoma	Nadir Tükrük Bezi Tipinde Tümörler
Papiller Neoplazmlar	Asiner Hücreli Karsinom
İntraduktal Papillom	Adenoid Kistik Karsinom
Papiller DKIS	Sekretuar Karsinom
Enkapsüle Papiller Karsinom	Mukoepidermoid Karsinom
İnvazyon Gösteren Enkapsüle Papiller Karsinom	Nöroendokrin Neoplaziler
Solid Papiller Karsinom (İn Situ ve İnvaziv)	Nöroendokrin Tümör, NOS
İnvaziv Papiller Karsinom	Nöroendokrin Karsinom, NOS

Tablo 4. DSÖ 2019, **Memenin Fibroepitelyal Tümörleri ve Hamartomları** (104)

MEMENİN FİBROEPİTELYAL TÜMÖRLERİ ve HAMARTOMLARI	
Hamartom	
Fibroadenom, NOS	
Filloides Tümör	Filloides Tümör, NOS
	Filloides Tümör. Benign
	Filloides Tümör, Borderline
	Filloides Tümör, Malign

Tablo 5. DSÖ 2019, **Meme Başı Areola Kompleksinin Epitelyal Tümörleri** (104)

MEME BAŞI - AREOLA KOMPLEKSİNİN EPİTELYAL TÜMÖRLERİ
Siringomatöz Tümör (Siringoma, NOS)
Meme Başı Adenomu
Memenin PAGET Hastalığı

Tablo 6. DSÖ 2019, **Memenin Hematolenfoid Tümörleri** (104)

MEMENİN HEMATOLENFOİD TÜMÖRLERİ	
LENFOMA	MALT Lenfoma
	Foliküler Lenfoma
	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
	Burkitt Lenfoma
	İmplant ilişkili Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Tablo 7. DSÖ 2019, Erkek Memesi Epitelyal Tümörleri (104)

ERKEK MEMESİ EPİTELYAL TÜMÖRLERİ
Jinekomasti (Fokal proliferasyon)
Non İnfiltrat Karsinom (DKIS, LKIS)
İnvaziv Karsinom, NOS

2.8.1. Non-İnvaziv Meme Tümörleri (İn Situ Karsinomlar)

Meme kanserlerinin %95'ten fazlası TDLU sisteminde karsinoma in situ olarak başlamaktadır ve bazal membranı aşmamaktadır. Bu lezyonlar non-invaziv meme tümörleri olarak adlandırılmaktadır. DKIS (duktal karsinoma in situ) ve LKIS (lobuler karsinoma in situ) olarak ikiye ayrılmaktadır.

Duktal Karsinoma İn Situ (DKIS)

Duktal Karsinoma İn Situ; klinik, radyolojik ve histolojik olarak heterojenite gösteren invaziv meme karsinomunun zorunlu olmayan öncü lezyonudur. Neoplastik epitelyal hücrelerin, TDLU'lerden kaynak olarak proliferasyon göstermesidir. Bu proliferasyon tipik olarak bazal membranı aşmamaktadır ve segmental dağılım göstermektedir. Terminolojik olarak '**Duktal Karsinoma İn Situ**' (DKIS) veya '**İntraduktal Karsinom**' olarak adlandırılabilir. DKIS, kendi içinde solid, papiller, kribriform ve mikropapiller olarak yapısal varyantlara ayrılır (104).

Duktal Karsinoma İn Situ vakalarının %85'i palpabl olmayan ancak mamografilerde tipik kalsifikasyonlar içeren lezyonlar olarak saptanmaktadır. Genellikle radyolojik olarak saptanması nedeniyle rutin mamografi taramalarının yapıldığı ülkelerde daha yaygın olarak tanı konmaktadır. Çoğunlukla tek taraflıdır. Ancak bir memesinde DKIS olan kadınların %22'sinin uzun dönem takiplerinde karşı memesinde in situ veya invaziv karsinom geliştiği de görülmüştür. DKIS alanlarında IHC olarak ER, PR, Her 2 ekspresyonu gibi çeşitli biyobelirteçler de incelenmelidir (104, 105).

Duktal Karsinoma İn Situ, terminolojik olarak; UICC (Union for International Cancer Control) 'nin hazırlamış olduğu TNM Evreleme Sisteminin 8. Baskısında 'Tis' olarak tanımlanmaktadır (106).

İzole DKIS gözlenen kadınların meme kanserine özgü sağkalımı son derece iyidir. Son çalışmalar DKIS sahip olan 50 yaş üstü kadınların genel kadın popülasyonu ile tüm ölüm nedenleri göz önüne alındığında benzer ölüm riskine sahip olduğunu vurgulamaktadır (104).

Duktal Karsinoma İn Situ'lu hastalar için standart tedavi meme korucu cerrahi, mastektomi ya da radyoterapidir. DKIS'lu hastalar da tedavi yönetiminde '**Van Nuys Prognostik İndeks**' (VPNI) kriterleri kullanılmaktadır. İnvaziv kanser ile prezente olarak nüks gelişen hastalarda sağkalım kötüdür. Meme koruyucu cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi kullanımının nüksü yarı yarıya azalttığını gösteren çalışma sonuçları vardır (104).

Lobuler Karsinoma İn Situ (LKIS)

Lobuler Karsinoma İn Situ, terminal kanalın lobüler ünitelerindeki tip A ve B hücrelerinin invaziv olmayan neoplastik proliferasyonudur ve hastaların %80'inde ipsilateral, multisentrik olarak görülmektedir. Hastaların %30-67'sinde ise bilateral olarak saptanmaktadır. Lobuler Karsinoma İn Situ patogenezinde, **E-kadherin kaybı** veya işlevinin bozulmasına rol açan '**CDH1 genetik inaktivasyonu**' rol oynamaktadır ve vakalarının %81'inde saptanmaktadır. E-Kadherin ekspresyonunun kaybı tüm lobüler lezyonlar için ayırt edici özelliktir (104, 107).

Lobuler Karsinoma İn Situ, terminolojik olarak UICC'nin hazırlamış olduğu TNM Evreleme Sisteminin 8. Baskısında '**pTis**' olarak tanımlanmaktadır (106). Bununla birlikte AJCC meme kanseri evreleme kılavuzunun 8. Baskısında LCIS iyi huylu bir hastalık olarak kabul edilerek evrelemeye dahil edilmemektedir. (108).

Lobuler Karsinoma İn Situ, invaziv meme karsinomunun hem risk faktörü hem de zorunlu olmayan prekürsörüdür. Lobuler Karsinoma İn Situ'nun invaziv kansere ilerleme riski düşük olsa da ipsilateral invaziv lobüler karsinomlarda LKIS baskın olduğu için zorunlu olmayan prekürsör lezyon olarak kabul edilir (109, 110).

Klasik LKIS yönetiminde her iki meme için yakın takip ve risk azaltıcı yaklaşımlar uygulanmaktadır. ASCO (American Society of Clinical Oncology) kılavuzları

LKIS olan kadınlarda meme kanseri gelişme riskini azaltmak için kemoprevensiyon olarak anti-östrojen hedefli tedavileri önermektedir (111).

2.8.2. İnvaziv Meme Karsinomları

İnvaziv meme kanserleri TDLÜ'den gelişerek bazal membranı infiltre eden memenin malign epitelyal tümörleridir. İnvaziv meme kanserlerinin farklı histolojik alt tipleri mevcuttur. Bu tipler arasında sıklık açısından **infiltratif duktal karsinomlar** tüm invaziv lezyonların %70-80'ini oluşturarak ilk sırada yer alır. Tüm invaziv kanserlerin yaklaşık %8-10'unu oluşturan **infiltratif lobüler karsinomlar** da ikinci sırada görülmektedir. Hem duktal hem de lobüler özellikleri taşıyan miks karsinomlar ise tüm invaziv karsinomların %7'sini oluşturur. Bu yaygın tiplerin haricinde görülen bazı histolojik tipler ise müsinöz (kolloid), tübüler, medüller, papiller, kribriform, metaplastik ve apokrin karsinomlar şeklindedir. Hepsi birlikte tüm invaziv karsinomların %5'inden daha azını oluşturur. İnvaziv meme kanserlerinin lenfatik ve hematojen yollarla bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapma potansiyelleri vardır (103, 104).

Tümör dokusunun %90 ve üstünde özel bir histolojik patern gösteren meme karsinomları; lobüler karsinomlar, tübüler karsinomlar, müsinöz karsinomlar gibi özel alt tip isimleri ile tanımlanırlar. Bu tür spesifik özellikleri olmayan tümörler ise karışık paternli olanları da dahil olmak üzere '**İnvaziv Duktal Karsinom, NST (spesifiye edilemeyen tip, no special type)**' olarak tanımlanmaktadır (104).

İnvaziv Meme Karsinomu, Spesifiye Edilemeyen Tip (NST), IDK

İnvaziv meme karsinomu, spesifiye edilemeyen tip (IDK, NST) terimi morfolojik olarak özel histolojik tiplerden herhangi biri olarak sınıflandırılmayan büyük ve heterojen bir invaziv meme karsinomu grubunu ifade eder. Terminolojik olarak; **invaziv meme karsinomu, invaziv duktal karsinom (IDK), infiltre meme karsinomu** terimleri de bu grubu ifade etmek için kullanılmaktadır (104).

Malign hücrelerin meme parenkimini infiltre etmesiyle birlikte fibrotik bir inflamasyon yanıtı indüklenir. Bu yanıt sonucunda invaziv karsinomların tipik bulguları olan klinik palpabl kitle ile mamografik ve sonografik özellikleri oluşur. İnvaziv meme karsinomunun histopatolojik özellikleri kişiden kişiye göre farklılıklar gösterir. Tümör hücreleri tipik olarak löbüler karsinomdaki hücrelerden daha pleomorfiktir ve E-kadherin ekspresyonu göstermektedirler (104).

Morfolojik olarak farklı alt tipleri içeren geniş bir histolojik patern yelpazesi olsa da klinik olarak farklılıkları yoktur ve tek çatı altında sınıflandırılırlar. DSÖ 2019 kılavuzunda yer alan morfolojik paternler Tablo 8’de gösterilmiştir (104).

Tablo 8. **İnvaziv Meme Karsinomu Spesifiye Edilemeyen Tip (IDK, NST)** (104)

İNVAZİV MEME KARSİNOMU, (IDK, NST)	
MORFOLOJİK PATERNLERİ	
Medüller Patern	Onkositik Patern
Nöroendokrin Diferansiasyon Gösteren İnvaziv Karsinom Patern	Osteoklast Benzeri Stromal Dev Hücreler İçeren Karsinom Patern
Pleomorfik Patern	Lipid Zengin Patern
Koryokarsinamatöz Patern	Glikojen Zengin Patern
Melanositik Patern	Sebaseöz Patern

Medüller paternli invaziv meme kanserleri genel olarak yüksek histolojik gradeli, belirgin TIL infiltrasyonları olan ve genellikle molekül olarak triple negatif olarak adlandırılan özelliğindedir. Yüksek histolojik gradeli olmasından dolayı genomik tutarsızlık yüksektir ve proliferasyonu fazladır. Agresif histolojik görünümüne rağmen saf medüller paternli karsinomların prognozu IDK’lara göre daha iyidir. Yüksek histolojik gradeli tümörlerde TIL düzeyinin prognostik öneminin keşfi bu tip kanserlerin IDK’lara göre daha iyi olan prognozunu açıklamaya yardımcı olabilmektedir (112, 113).

İnvaziv meme kanseri, tüm meme kanseri vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. 10 yıllık sağ kalım oranları meme kanserleri genelinde %80 iken, IDK’lerde %65-78 oranında gözlenmektedir (114, 115).

İnvaziv Lobüler Karsinom (ILK)

İnvaziv Lobüler Kanserler tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık olarak %5-15’ini oluşturmaktadır. Çoğu hastanın başvuru şikayeti ele gelen kitledir. Mamografi ILK saptanmasında IDK’lere göre daha düşük duyarlılığa, daha yüksek

yanlış negatifliğe sahiptir (116). Multifokal lezyonların saptanmasında MRG daha faydalıdır ancak bu durum yanlış pozitifliğe ve tümör boyutunun fazla tahmin edilmesine yol açmaktadır (117).

İnvaziv lobüler kanserlerin büyük çoğunluğu ER/PR eksprese etmekle birlikte HER2 ekspresyonundan yoksundur. Bu sebeple ILK'lerin %81'i moleküler genotipleme olarak Luminal A özellikleri sergilemektedir. Gen ekspresyon profili çalışmaları ve IHK çalışmalar doğrultusunda nadiren Luminal B, HER 2 zengin ve bazal benzeri özelliklerinde olabileceği de gösterilmiştir (118-121).

İnvaziv lobüler kanserler ile IDK'lar arasında farklı histolojik görünüm ve mamografi özelliklerine ek olarak belirgin prognostik ve biyolojik farklılıklar da vardır. İnvaziv lobüler kanserler de bilateral ve multisentrik olma oranları daha yüksektir. İnvaziv lobüler kanserler genellikle daha yaşlı kadınlarda ortaya çıkar ve daha iyi diferansiye tümörlerdir (122-124). İnvaziv lobüler kanserler, IDK'lara göre daha geç metastaz yapma eğilimindedir ve metastaz yerleri periton, meninksler, gastrointestinal sistem gibi daha olağan dışı yerlerdir (125).

İnvaziv lobüler kanserli hastalarda NAKT'den sonra patolojik tam yanıt oranları IDK'lı hastalara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (126, 127).

Mikroinvaziv Karsinom

Memenin **mikroinvaziv karsinomu**, invaze tümörün ≤ 1 mm olduğu invaziv kanserleri ifade eder. Çoğu zaman IDK, NST tip olarak görülse de çok nadiren diğer histolojik tipler de mikroinvaziv karsinom olarak görülebilir. Moleküler alt tip olarak heterojendirler. Tümör dokusu incelenmesinde herhangi bir odakta tümör invazyonu >1 mm saptanırsa bu tümör artık **invaziv meme karsinomu** olarak adlandırılır (104).

Mikroinvaziv karsinom, mikroinvazyon gösteren odak sayısından bağımsız olarak AJCC 8. baskı TNM evrelemesine göre '**pTmi**' olarak tanımlanmaktadır. Eğer invaze tümörün boyutu 1.1 mm ve üzeri olarak saptanırsa tümör evresi '**pT1a**' olarak tanımlanmalıdır (108).

Mikroinvaziv karsinomun genel prognozunda farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda DKIS'lu hastalara benzer prognoz (128, 129), bazı çalışmalarda ise küçük boyutlu IDK'lı hastalarla benzer prognoz tespit edilmiştir (130, 131).

İnflamatuvar Karsinom

İnflamatuvar karsinom, kendine has histopatolojik ve klinik özellikleri olan invaziv kanserdir. İnflamatuvar bir süreç olmadan inflamasyona benzer tablo ile klinik bulgu verir. Meme dokusunda tümör hücrelerinin dermal lenfatikleri invaze etmesi ile lenfatik drenaj sağlanamaz. Meme derisinde klinik olarak inflamasyon süreçlerine benzer şekilde ısı artışı, kızarıklık, hassasiyet, şişlik ve ödem meydana gelir. Meme derisinde **portakal kabuğu** görünümü olur. Vakaların çoğunluğunda altta yatan neden IDK, NST'nin yüksek gradeli alt tipleridir.

2.9.Meme Kanseri Moleküler Alt Tipler Ve Sınıflama

Meme kanseri tanısı konan hastalarda tümör dokusunda yapılan gen ekspresyon analizleri ve moleküler çalışmalar; hastalığın prognozu, tedavisinin yönetimi ve klinik gidişatı açısından farklı immün ve moleküler alt tiplere ayrılabilirliğini göstermiştir. İlk olarak 2000 yılında genetik profillemeye temelli yapılan bir çalışma ile moleküler sınıflama kavramı ön plana çıkmıştır. Devam eden çalışmalar ışığında yeni tanı konan meme kanserinin **ER**, **PR** ve **HER 2** ekspresyonları için test edilmesi ve bu moleküler belirteçlere göre sınıflandırılması günümüz klinik yönetiminde rutin bir yaklaşım haline gelmiştir. Bu faktörlerin her biri invaziv meme kanseri olan hastalar için prognozu etkilemekte, prediktif önem taşımakta ve tedavi seçeneklerini hormonal tedavi, HER2 hedefli tedaviler gibi bireyselleştirmek için kullanılmaktadır (132).

2.9.1. ER (Östrojen Reseptörü) ve PR (Progesteron Reseptörü)

ER/PR pozitiflik durumu, tümör hücrelerinin IHC ile **%1'inden fazlasında** ER ve PR için pozitif boyanması olarak tanımlanmaktadır. ER/PR pozitif kabul edilen tümörler boyanma gücüne göre zayıf (+1), orta (+2) ve güçlü (+3) olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Bununla birlikte güncel kılavuzlar ve çalışmalar doğrultusunda ER için **%1-10** arasındaki pozitiflik olan hastalar '**ER düşük pozitif**' olarak kabul edilir. ER düşük pozitif hastalar için endokrin terapinin yararına ilişkin kısıtlı veriler olmasına rağmen bu gruba da hedefe yönelik endokrin tedaviler önerilmektedir. ER düşük pozitif hastaların heterojen bir hastalık grubunu temsil ettiği ER negatif hastalara benzer biyolojik özellikler taşıyabileceği de dikkate alınmalıdır (133).

2.9.2. HER2 Onkogeni ve HER2 Ekspresyon Durumu

İnsan epidermal büyüme faktör reseptör 2 olarak bilinen ve HER2 onkogeni, hücre içi tirozin kinaz aktivitesi olan transmembran glikoprotein reseptörünü kodlar (134). HER2 reseptörü, epitelyal hücre büyümesi ve farklılaşması ile anjiyogenezi kontrol eden sinyal iletim yollarında kritik olan EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) ailesinin bir üyesidir. EGFR-2 olan HER2 daha önce HER2/neu veya ERBB-2 olarak da adlandırılmaktaydı (135).

HER2 normal meme epitelinde hücre yüzeyinde düşük seviyelerde bulunmaktadır. Meme kanserli hastaların %10-20'sinde ERBB2 geni amplifiye olur ve bu durum hücre yüzeyinde HER2 proteininin aşırı ekspresyonu ile sonuçlanır. Bu proteinin hücre yüzeyinde aşırı ekspresyonu sonucunda artan dimerizasyon ile HER2 tirozin kinaz aktive olur. Bu aktivasyon sinyali hücre çekirdeğine iletilerek onkojenik transformasyona yol açan reaksiyonları başlatır (136). HER2 proteininin aşırı ekspresyonu ile hücre proliferasyonunda, motilitesinde ve anjiyogenezdaki artışlar nedeniyle daha agresif tümör biyolojisi oluşmaktadır. HER2 aşırı ekspresyonunun bulunması hedefe yönelik tedavilerden fayda görecektir hastaları belirlemede faydalıdır. HER2 ekspresyon durumu meme kanserinde prognostik ve prediktif değer taşıdığı için yeni teşhis edilmiş invaziv meme kanserlerinde rutin olarak test edilmesi önerilmektedir (104, 137).

HER2 ekspresyon durumu değerlendirilirken ilk başvuru olan yöntem IHC değerlendirmedir. IHC olarak tümör hücrelerinin > %10'unda tam ve yoğun çevresel membran boyanması varsa IHC olarak +3'tür ve bu tümörler **HER2 +** kabul edilir. Tümör hücrelerinin > %10'unda zayıf/orta çevresel membran boyanması varsa IHC olarak +2'dir ve bu tümörler **HER2 şüpheli** kabul edilerek ek değerlendirme gerektirmektedir. Hücrelerin > %10'unda soluk ve zor ayırtedilen çevresel membran boyanması varsa IHC olarak +1'dir ve **HER2 negatif** kabul edilir. Tümör hücrelerinde hiç boyanma gözlenmez ise IHC olarak 0'dır ve **HER2 negatif** kabul edilir. Şüpheli HER2 (+2) durumunda ek tetkik olarak **FISH** yöntemi ile HER2 gen amplifikasyonu çalışılır. FISH ile HER2/CEP17 (sentromerik prob kromozom 17) oranının ≥ 2.0 olması durumunda tümör HER2 + kabul edilir (137). Meme kanserleri tümör dokusunda ER, PR, HER2'yi eksprese edip etmemelerine göre farklı moleküler alt tiplere ayrılır. Moleküler alt tipler arasında hastalık

insidansı, prognoz, genel sağkalım, tedavi yanıtı gibi klinik farklılıklar da bulunmaktadır. Bu moleküler alt tipler **Luminal alt tip**, **HER2 zengin alt tip** ve **TNMK (triple negatif meme kanseri)** olarak ayrılmaktadırlar (132).

Luminal Tip Meme Kanseri

Tümör hücrelerinin normal meme dokusunun luminal epitelinden köken alması ve tümör hücreleri ile memenin lümen epiteli arasında gen ekspresyonundaki benzerlik içermesi nedeniyle bu ismi almaktadır. Meme kanserinin en yaygın görülen moleküler alt tipleridir. ER, PR ve aktivasyonlarını sağlayan genleri eksprese ederler. ER pozitif olan meme kanserlerinin çoğunluğunu oluştururlar. Genellikle diğer moleküler tiplere göre daha iyi prognozludurlar. Tipik olarak sitokeratin 8 ve sitokeratin 18 eksprese ederler (132, 138).

Luminal alt tip kanserler kendi içerisinde '**Luminal A**' ve '**Luminal B**' olarak 2 alt tipe ayrılır. Luminal A ve Luminal B meme tümörleri, kendi içlerinde moleküler ve prognostik açıdan farklı özellikler barındırmaktadır (132, 138).

- **Luminal A tümörler**; ER pozitif, HER2 negatif, yüksek PR (>%20) ekspresyonu ve düşük Ki-67 (<%20) proliferasyon indeksi gösterirler. En sık görülen (%40) ve en iyi prognoza sahip gruptur. Genetik profil incelendiğinde PIK3CA, MAP3K1, GATA3, FOXA1 mutasyonları göstermektedir (132, 138-140)
- **Luminal B tümörler** %20 sıklıkta görülür ve kendi içinde HER2 ekspresyon durumuna göre '**HER2 Pozitif Luminal B**' ve '**HER2 Negatif Luminal B**' olarak ikiye ayrılmaktadır. HER2 negatif Luminal B tümörler; ER pozitif, HER2 negatif iken düşük PR (<%20) ekspresyonu ya da yüksek Ki-67 (>%20) proliferasyonu gösterirler. HER2 pozitif Luminal B tümörlerde ise PR ekspresyon durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksinden bağımsız olarak ER pozitifliği ve HER2 pozitifliği birlikte gözlenir. Luminal B tümörlerde Luminal A tümörlere göre PR pozitifliği daha az, Ki-67 indeksi daha yüksek tespit edilmektedir (132, 138, 139).

Luminal B tümörler, Luminal A tümörlere göre kötü prognozludur ve daha yüksek relaps riskine sahiptir. Ek olarak Luminal B tümörler artmış proliferasyon oranı sebebi ile sistemik kemoterapiye daha duyarlıdır (132, 138).

HER 2 Pozitif / Zengin Alt Tip

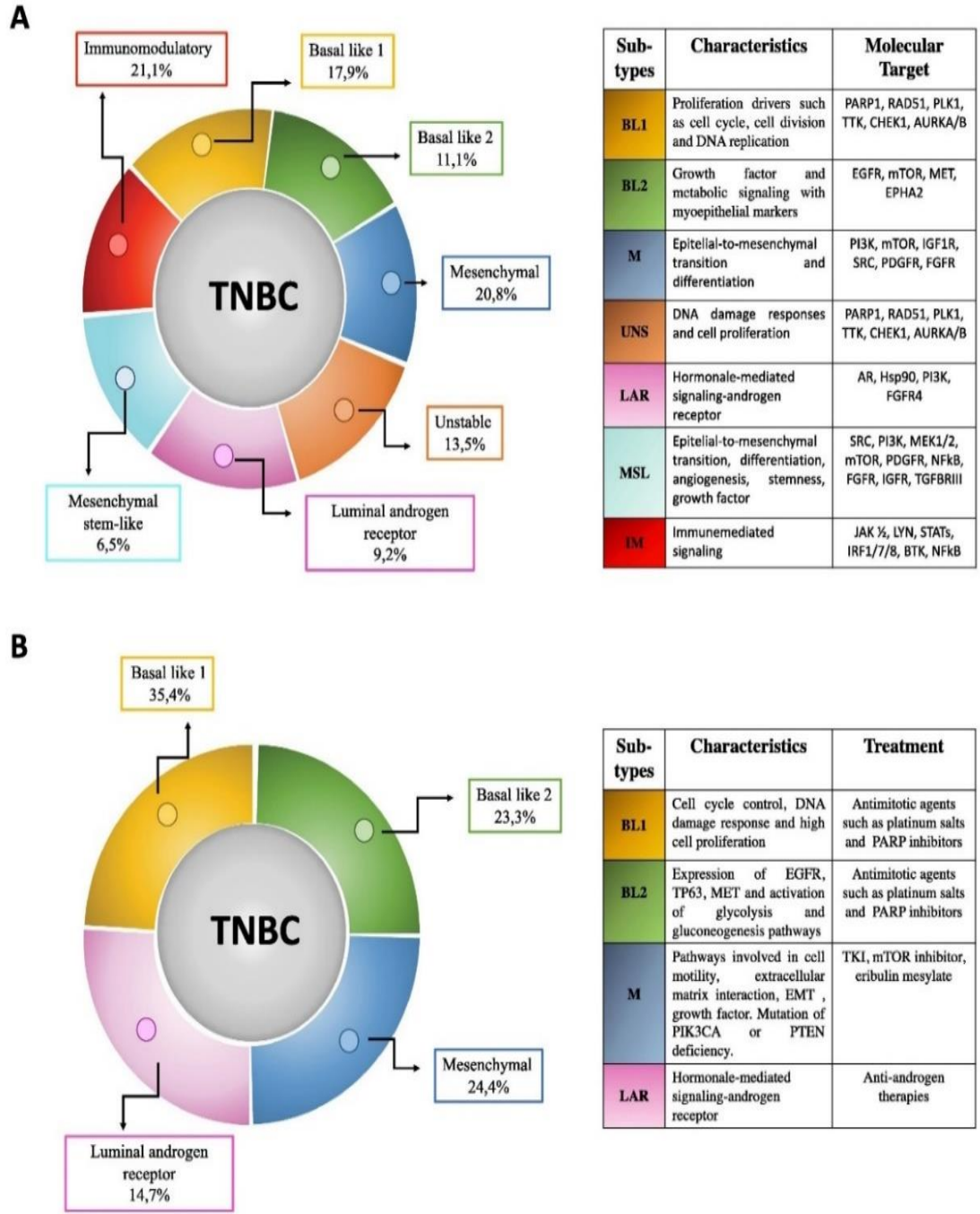
ER negatif tümörlerin bir kısmı IHK olarak insan büyüme faktörü 2 reseptörü (CerbB2) pozitifler ve insan epidermal büyüme faktörü (HER2-neu) ekspresyonu gösterirler. HER2 ekspresyonu içeren meme kanserleri, tüm meme kanserlerinin moleküler genotip olarak %10-15'ini oluşturmaktadır. Bu alt tip yüksek miktarda HER2 ve ilişkili proliferatif genlerin ekspresyonlarını içermekteyken düşük miktarda luminal ve bazal hücre kümelerinin ifadesi ile karakterizedir. Bu nedenle bu alt tip tümörler genellikle HER2 pozitif, ER/PR negatiftir. Önemli bir nokta ise HER2 pozitif meme kanseri ile HER2 zengin alt tip meme kanseri kavramı aynı durumları ifade etmemektedir. Klinik olarak HER2 pozitif meme kanserlerinin sadece yarısı moleküler profillemeye olarak HER2 zengin alt tipi oluşturur. Diğer yarısı herhangi bir moleküler alt tipi içerebilme özelliği olmasına rağmen genellikle HER2 pozitif Luminal alt tiplerden (HER2 pozitif luminal B) oluşur. HER2 pozitif non-luminal subtip IHK olarak HER2 pozitif iken ER/PR negatiftir (132, 138, 139). HER2 amplifiye tümörler genel olarak daha yüksek histolojik dereceye sahip olma, daha yüksek oranda lenf nodu metastaz yapma eğiliminde olma gibi özellikler ile luminal tümörlere göre daha kötü prognozludur. Prognozu genel olarak kötü olmakla birlikte sistemik kemoterapi yanıtı luminal tümörlerden daha iyidir. Günümüzde HER2 hedefli tedavilerin gelişmesi ile tedavisinde ve prognozunda belirgin bir iyileşme mevcuttur (141).

Triple Negatif Meme Kanseri (TNMK) / Bazal Benzeri (Bazal-like) Alt Tip

Gen ekspresyon profili ve IHK çalışmalar sonucunda ER negatif tümörler incelendiğinde bir grup luminal dışı tümörün HER2 ekspresyonu açısından da negatif olduğu, tümör hücrelerinin morfolojik gelişim ve immünreaktivite olarak normal meme dokusunun bazal hücrelerine benzediği gözlenmiştir. Meme kanserlerinin %15'i bu moleküler sınıftadır. Prognozun en kötü olduğu gruptur.

ER/PR ve HER2 ekspresyonu açısından negatif olan tümörler **TNMK (triple negatif meme kanseri)** olarak adlandırılırlar. Triple negatif meme kanseri kavramı heterojen bir meme kanseri grubunu ifade eder ve bazal benzeri (bazal-like) meme kanseri ile aynı değildir. DNA ve RNA profillemeye yöntemi kullanılarak yapılan bazı farklı çalışmalarda TNMK'ler kendi içinde farklı subtiplere ayrılmıştır.

- Lehmann ve Ark. 2011 yılında yayınlanan bir çalışmasında TNMK'leri kendi içinde '**Bazal benzeri-1 alt tip**', '**Bazal benzeri-2 alt tip**', '**İmmünmodulator alt tip**', '**Mezenkimal alt tip**', '**Mezenkimal kök hücre benzeri alt tip**', '**Luminal androjen reseptör (LAR) alt tip**' olarak 6 sınıfa ayırmıştır (142). 2016 yılında TNMK'lerinde neoadjuvan kemoterapi seçimi ile ilgili yaptığı çalışmasında bu 6 alt tipi '**Bazal benzeri-1 alt tip**', '**Bazal benzeri-2 alt tip**', '**Mezenkimal alt tip**', '**Luminal androjen reseptör (LAR) alt tip**' olarak 4 sınıfa indirgemıştır (143). (*Şekil 3'te gösterilmiştir*)
- Burstein ve Ark. 2015 yılında yayınlanan çalışmalarında ise TNMK'lerini '**Luminal AR alt tip**', '**Mezenkimal benzeri alt tip**', '**Bazal benzeri immünsüprese alt tip**' ve '**Bazal benzeri immünaktif alt tip**' olarak 4 stabil alt tip olarak tanımlanmıştır (142, 144).



Şekil 3. **Lehmann ve Ark. TNMK Sınıflaması** (sırasıyla 2011 ve 2016) gösterilmiştir (142, 143). (145)

Luminal AR tümörler IHC olarak AR eksprese etmektedirler. Mezenkimal benzeri tip tümörler claudin ve e-kadherin eksprese etmektedir. Bazal-like tümörler ise CK 5/6, CK 14, CK 17 gibi bazal sitokeratinler ile EGFR-1 (HER1) pozitifdir ve kötü prognozla ilişkilidir. BRCA-1 genetik mutasyonu izlenen meme kanserlerinin yaklaşık %80'i bazal-like özellik göstermektedir (146). Ayrıca gen ekspresyon

analizleri doğrultusunda yapılan çalışmalarda p53 ve bazı DNA onarım genlerine ait mutasyonların da TNMK grubunda arttığı gözlenmiştir (147)

Tablo 9. **Meme Kanseri Moleküler Subtipler** (139, 142)

MOLEKÜLER SUBTİPLER			GEN EKSPRESYON PATERNLERİ
LUMİNAL	LUMİNAL A		ER + / HER 2 - / PR + (> %20) / Ki 67 (< %20)
	LUMİNAL B	HER 2 (-) LUMİNAL B	ER + / HER 2 - / PR + (< %20) / Ki 67 (> %20)
		HER 2 (+) LUMİNAL B	ER + / HER 2 + / PR (bağımsız) / Ki 67 (bağımsız)
HER 2 +	LUMİNAL B HER 2 (+)		HER 2 + / ER + / PR (bağımsız) / Ki 67 (bağımsız)
	NON LUMİNAL HER 2 (+) (ZENGİN)		HER 2 + / ER - / PR -
TNMK	LUMİNAL AR		AR + / PI3K / HSP 90
	MEZENKİMAL		PI3K / mTOR / PDGFR / FGFR
	MEZENKİMAL STEM-CELL LIKE		PI3K / mTOR / PDGFR / FGFR / MEK1-2
	IMMUNMODULATOR		JAK-STATs
	BAZAL LIKE 1		ER - / PR - / HER 2 - / Ki 67 Yüksek /
	BAZAL LIKE 2		CK 5 ve 6 + / EGFR + (HER 1) / m TOR

2.10. Meme Kanseri Evreleme

Tümör evresi meme kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Meme kanserinin evrelemesi hastalığın prognozunu öngörmede, tedavinin bireyselleştirilmesinde ve hastalığın doğru yönetiminde ciddi önem taşımaktadır. Evrelemede Tümör boyutu (**T**), bölgesel lenf nodu durumu (**N**) ve uzak metastaz (**M**) parametrelerinin klinik ve patolojik bilgisini içeren ve **TNM** olarak kısaltılan Amerikan Ortak Kanser

Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC) tarafından yayınlanmış evreleme kılavuzları esas alınmaktadır. TNM evrelemesinde tümörler 0 ila 4 arasında toplam 5 evrede değerlendirilmektedir. AJCC tarafından yayınlanan ve günümüz klinik yaklaşımında güncel olarak kullanılan **AJCC-TNM 8** şeklindeki son kılavuzda ER, PR ve HER2 ekspresyon durumları, Ki-67 proliferasyon indeksi, tümörün histolojik derecesi prognostik evrelemeye entegre edilerek kullanıma sunulmuştur. Bu son evreleme sistemi ile sadece anatomik hastalık yayılımı ile değerlendirme yapmaya çalışan evreleme sistemden uzaklaşılarak biyolojik parametrelerin de prediktif ve prognostik değerlendirmelerde önem kazandığı yeni jenerasyon ‘**patolojik prognostik**’ ve ‘**klinik prognostik**’ sınıflamalarına geçilmiştir. Bu sayede eski evreleme sistemlerine göre daha iyi değerlendirme imkanlarına kavuşulmuştur. (81).

Patolojik prognostik evrelemenin genellikle klinik prognostik evrelemeden daha doğru olduğu kabul edilir. Ancak klinik prognostik evrelemenin özellikle neoadjuvan tedavi planlanan hastalarda tedavi ve klinik uygunluk için daha yararlı olduğunu belirten çalışmalar vardır. Bununla birlikte neoadjuvan tedavide cerrahi sonrası yeni bir TNM evresi belirlenir ve bu durum ‘**yTNM**’ olarak belirtilir. Cerrahi sonrası yeniden klinik evreleme yapılırken ‘**ycTNM**’ sistemi, patolojik evreleme yapılırken ‘**ypTNM**’ sistemi kullanılır (81).

Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıtın (**pTY**) tanımı; meme dokusunda ve diseksiyon yapılan lenf nodlarının hiçbirinde herhangi bir rezidü invaziv tümör odağı olmaması olarak yapılmıştır. Meme dokusunda rezidü invaziv tümör olmaması ‘**ypT0**’ olarak, lenf nodlarının hiçbirinde rezidü invaziv tümör olmaması ‘**ypN0**’ olarak kabul edilmiştir. Retrospektif olarak yapılan meta-analiz çalışmalarında invaziv tümör olmaksızın sadece in situ karsinom varlığının sağkalımı ve uzak nüksü etkilemediği gösterilmiştir. Rezidü invaziv tümör yokken izole olarak in situ karsinom odaklarının olması patolojik tam yanıt ile uyumlu olarak kabul edilmiştir (81).

2.10.1. Primer Tümör Boyutu Evrelemesi (T)

Primer tümör boyutuna göre T evresi atanırken mevcut tümörün en büyük boyutu esas alınır. Klinik ve patolojik evrelemede aynı temel esaslar kullanılır. T evresi klinik kriterlere göre belirtilirse '**cT**' ibaresi, patolojik kriterlere göre belirtilirse '**pT**' ibaresi kullanılır. Neoadjuvan tedavide cerrahi sonrası T evresi belirtilirken tümör yatağındaki fibrozis alanlarını içermeyen, rezidüel invaziv tümör alanının en büyük odağı esas alınır ve '**ypT**' evresi olarak belirtilir (81).

AJCC' nin TNM evreleme sisteminin 8. baskısında 7. Baskısına göre bazı değişiklikler ve güncellemeler yapılmıştır. Bu güncellemelere göre LCIS benign bir tümör kabul edilmekte ve artık 'Tis' olarak sınıflandırılmamaktadır. Ek olarak primer tümörün etrafındaki satellit küçük tümör odaklarının maksimum tümör boyutuna eklenmemesi gerektiği belirtilmektedir. Çoklu senkron tümörlerde T boyutu belirtilirken boyutu en büyük olan tümörün esas alınması gerektiği vurgulanmıştır. Tedavi sonrası primer tümör bölgesinde birden fazla rezidü odak varsa T evresine '**m**' eki eklenmesi de önerilmektedir. Primer tümörün T boyutundan ayrı olarak deride makroskopik satellit nodüller bulunduğunda '**T4b**' evresi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (81). Tablo 10'da AJCC 8. Baskı TNM Evreleme sisteminde primer tümörün klinik (**cT**) ve patolojik (**pT**) evrelemesi gösterilmiştir (81).

Tablo 10. AJCC TNM 8. Baskı **Primer Tümör (cT ve pT)** Evreleme Sistemi (81)

Primer Tümör Evrelemesi (T)		
Tx	Primer tümör değerlendirilememektedir	
T0	Primer tümör bulgusu/kanıtı yok	
Tis	Karsinoma İn Situ	
	Tis (DCIS)	Duktal Karsinoma İn Situ
	Tis (Paget)	İnvaziv karsinom ve/veya DCIS ile ilişkili olmayan meme başı Paget hastalığı
T1	Primer tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm	
	T1mi	Primer tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm
	T1a	Primer tümörün en büyük çapı > 1 mm ve ≤ 5 mm
	T1b	Primer tümörün en büyük çapı > 5 mm ve ≤ 10 mm
	T1c	Primer tümörün en büyük çapı > 10 mm ve ≤ 20 mm
T2	Primer tümörün en büyük çapı > 20 mm ve ≤ 50 mm	
T3	Primer tümörün en büyük çapı > 50 mm	
T4	Tümörün boyuttan bağımsız direkt göğüs duvarı ve/veya cilt invazyonu yapması (ülserasyon veya makroskopik cilt nodülleri) / (tek başına dermis tutulumu T4 olmaz)	
	T4a	Toraks Duvarı invazyonu (sadece pektoral kasın tutulumu yeterli değil)
	T4b	Meme cildinde ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodülleri ve/veya meme cildi ödemi (peau d'orange dahil) (İnflamatuar karsinom kriterleri olmadan)
	T4c	T4a + T4b olması
	T4d	İnflamatuar Meme Karsinomu

2.10.2. Rejyonel (Bölgesel) Lenf Nodlarının Evrelemesi (N)

Rejyonel (bölgesel) lenf nodlarının TNM evreleme sisteminde değerlendirilmesi lenf nodlarının klinik ve patolojik değerlendirilmelerine bağlı olarak değişmektedir. Klinik olarak yapılan lenf nodu evrelemesinde ‘cN’ ifadesi kullanılırken, neoadjuvan tedavi alanlarda cerrahi sonrası yapılan lenf nodu tutulumunun patolojik evrelemesinde ‘ypN’ ifadesi kullanılmaktadır (81).

Aksiller, ipsilateral intramammarian, internal mammarian, interpektoral, skapular, supraklavikular ve infraklavikular lenf nodları rejyonel lenf nodları olarak sınıflandırılmaktadır. Bu lenf nodları dışındaki lenf nodu metastazları, servikal ve kontralateral aksiller lenf nodu metastazları ise bölgesel lenf nodu metastazı olarak değerlendirilmez, uzak organ metastazı olarak kabul edilir ve ‘M1’ evresi olarak tanımlanır (81). Tablo 11’de AJCC 8. Baskı TNM bölgesel lenf nodu tutulumunun klinik (cN) evrelemesi gösterilmiştir (81).

Tablo 11. AJCC 8.Baskı TNM Bölgesel Lenf Nodları Klinik (cN) Evrelemesi (81)

Rejyonel (Bölgesel) Lenf Nodu Tutulumu Evrelemesi (KLİNİK EVRELEME = c N)		
cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte (önceden çıkarılmış ya da görüntüleme / fizik muayene bilgisi yok)	
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (klinik ve görüntüleme ile)	
cN1	İpsilateral ve Hareketli Level I-II Aksiller Lenf Nodu metastazı	
	cN1mi	Mikrometastaz olması (> 0.2 mm ve < 2 mm)
cN2	Fikse ya da Konglomere İpsilateral Level I-II Aksiller Lenf Nodu metastazları veya Aksiller lenf nodu metastazı olmadan Sadece İpsilateral İnternal Mammarian Lenf Nodu metastazı	
	cN2a	Fikse ya da Konglomere İpsilateral Level I-II Aksiller Lenf Nodu metastazları
	cN2b	Sadece İpsilateral İnternal Mammarian Lenf Nodu metastazı (aksiller lenf nodu metastazı olmadan)
cN3	İpsilateral İnfraklavikular (Level 3) Lenf Nodu metastazı veya İpsilateral İnternal Mammarian Lenf Nodu metastazı + Aksiller Lenf Nodu metastazı birlikte olması veya İpsilateral Supraklavikular Lenf Nodu metastazı	
	cN3a	İpsilateral İnfraklavikular (Level 3) Lenf Nodu metastazı (aksiller lenf nodu tutulum durumundan bağımsız)
	cN3b	İpsilateral İnternal Mammarian Lenf Nodu metastazı + Aksiller Lenf Nodu metastazı birlikte olması
	cN3c	İpsilateral Supraklavikular Lenf Nodu Metastazı

Tablo 12. AJCC 8. TNM Bölgesel Lenf Nodları Patolojik (pN) Evrelemesi (81)

Rejyonel (Bölgesel) Lenf Nodu Tutulumu Evrelemesi (PATOLOJİK EVRELEME = p N)		
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir	
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok ***İzole tümör hücreleri (ITC) içeren lenf nodları metastatik lenf nodu olarak değerlendirilmemeli. İzole tümör hücreleri içeren lenf nodları metastatik tümör çapı 0,2 mm'den küçük olan ya da bir kesitte 200'den az sayıda tümör hücresi içeren lenf nodlarıdır***	
	pN0 (i+)	ITC (izole tümör hücreler) bulunması ve pozitif IHK olması
pN1	Mikrometastaz ya da 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ya da klinik olarak benign görünümlü ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz (p N1 için = metastaz boyu 2 mm den büyük olmalı)	
	pN1mi	Mikrometastaz olması (Metastaz çapı 0,2 mm'den büyük ve 2 mm den küçük olmalı)
	pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz saptanması (en az 1 lenf nodunda > 2 mm metastaz)
	pN1b	İpsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz (klinik olarak benign görünümlü)
	pN1c	p N1a + p N1b
pN2	İpsilateral aksiller 4-9 adet metastatik lenf nodu ya da aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak farkedilen ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz saptanması	
	pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz saptanması (en az 1 lenf nodunda > 2 mm metastaz)
	pN2b	Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak farkedilen ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz saptanması
pN3	İpsilateral İnfraklavikular (Level 3) Lenf Nodu metastazı veya ipsilateral internal Mammarian Lenf Nodu metastazı + Aksiller Lenf Nodu metastazı birlikte olması veya ipsilateral Supraklavikular Lenf Nodu metastazı	
	pN3a	> 10 adet aksiller lenf nodunda metastaz saptanması veya İnfraklavikular (Level3) lenf nodunda metastaz
	pN3b	c N2b varlığında p N1a veya p N2a olması ya da p N1b varlığında p N2a olması
	pN3c	İpsilateral Supraklavikular Lenf Nodunda metastaz

AJCC TNM Evreleme sisteminin son baskısında bazı noktalar vurgulanmıştır. Buna göre N evresi atanırken sentinel lenf nodu biyopsisi ile doğrulanan metastazlar için '(sn)' ibaresinin, İİAB/Tru-cut biyopsi ile doğrulanan metastazlar için '(f)' ibaresinin N evresine eklenmesi önerilmiştir. Bölgesel lenf nodlarının daha önce cerrahi olarak çıkarıldığı ve öncesinde fizik muayenede aksiller lenf nodu tutulumuna ilişkin bilgi olmayan hastalar için 'cNX' kullanılması önerilmiştir (81).

2.10.3. Uzak Organ Metastazı Evrelemesi (M)

Uzak metastaz evrelemesi, hastaların klinik ya da radyolojik olarak değerlendirilmesi ile yapılır. ‘**M0**’ klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz saptanmaması durumunda atanan evredir. Klinik ve/veya radyolojik olarak uzak metastaz saptanması ya da patolojik olarak doğrulanan **>0.2 mm** üzerindeki metastatik tümörlerde ‘**M1**’ evresi kullanılmaktadır. Klinik ve/veya radyolojik yöntemlerle saptanan metastazlarda ‘**cM**’ ibaresi, patolojik olarak ispatlanan metastazlarda ise ‘**pM**’ ibaresi kullanılmaktadır. Uzak metastazların klinik ve/veya radyolojik olarak gösterilemediği ancak moleküler ve histolojik olarak tespit edilmiş **<0.2 mm** olan metastatik tümörlerde ise ‘**cM0(i+)**’ ibaresi kullanılmaktadır. Ek olarak AJCC TNM Evreleme sistemi 8. Kılavuzundaki güncellemeye göre klinik, radyolojik ve patolojik olarak uzak metastaz saptanmaması durumunda ‘**pM0**’ (patolojik) ibaresinin kullanılmamasını, olguların ilk olarak **cM0** veya **cM1** olarak değerlendirilmesini, **cM1** olan hastaların metastazlarının biyopsi ile doğrulanması halinde **pM1** olarak evrenmesini önermektedir (81). Tablo 13’de AJCC 8. Baskı TNM Evreleme sisteminde uzak organ metastaz evrelemesi (**M**) gösterilmiştir (81).

Tablo 13. AJCC 8. Baskı TNM Uzak Organ Metastaz Evrelemesi (M) (81)

Uzak Organ Metastaz Evrelemesi (M)		
Mx	Uzak organ metastazı araştırılmamış	
M0	Uzak organ metastazı bulgusu yok (klinik ve görüntüleme ile)	
	cM0 (i+)	Klinik ve Görüntüleme ile Uzak organ metastazı bulgusu olmadan mikroskopik ya da moleküler yöntemlerle < 0.2 mm metastaz saptanması
cM1	Klinik ve/veya görüntüleme ile uzak organ metastazı saptanması	
pM1	Uzak organlarda ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında histolojik olarak kanıtlanmış	
	> 0.2 mm üstünde metastaz	

Neoadjuvan tedavi alan hastalarda tedaviden önce **M1** hastalığa sahip olanların, neoadjuvan tedaviye alınan yanıtta bağımsız olarak tedaviden sonra da **M1** olarak kabul edilmesini önermektedir (81).

AJCC TNM evreleme sistemi 8. Baskısındaki bilgiler doğrultusunda hastaların T, N ve M evresi belirlendikten sonra klinik anatomik evrelemesi yapılmaktadır. Tablo 14’te anatomik evreleme grupları gösterilmiştir (81).

Tablo 14. AJCC-TNM 8. Baskı **Meme Kanseri Anatomik Evrelemesi** (81)

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

AJCC-TNM 8. kılavuzunda anatomik evreleme ile ilgili bazı temel hususlar belirtilmiştir. T0 ve T1 tümörlerde nodal mikrometastaz varlığında (**N1mi**) hastalık evresi '**EVRE 1B**' olarak atanır. Ancak T2, T3 ve T4 tümörlerde eğer nodal mikrometastazlar (**N1mi**) varsa bu hastaların N evresi '**N1**' olarak kabul edilir ve buna göre anatomik evre grubu belirlenir. Ek olarak, bir hasta neoadjuvan tedavi öncesi **M1** hastalık ile başvurursa tedavi öncesi **EVRE 4** hastalık olarak kabul edilir ve neoadjuvan tedaviden sonra da tedavi yanıtından bağımsız olarak EVRE 4 olarak kalır. Anatomik evrelemeye ait belirtilen önemli noktalardan biri de neoadjuvan tedaviyi takiben oluşan yeniden evrelemedir. Neoadjuvan tedavi ile elde edilen patolojik tam yanıt durumunda yeniden evreleme '**ypT0ypN0cM0**' olarak belirtilir ve anatomik evrelemede herhangi bir grup karşılığı yoktur (81).

2.11. Meme Kanserinde Tedavi

Meme kanseri tüm dünyada en sık teşhis edilen cilt dışı kanserdir. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. İnsidansı ve mortalitesi bu derece yüksek olan bir hastalığın hastalara ve ülkelerin sağlık sistemlerine yükü de oldukça fazladır. Meme kanserinin tanısında, klinik seyrinde ve tedavisinde olumlu gelişmeler sağlanması son derece önem arz etmektedir. Meme kanseri tedavi yönetiminde, medikal onkoloji, cerrahi onkoloji ve radyasyon onkolojisini içeren multidisipliner yaklaşım ön plana çıkmaktadır.

ABD ve gelişmiş ülkelerde yeni tanı konuş meme kanserli hastaların birçoğunda metastatik hastalık bulgusu yoktur. Bu hastaların tedavi yönetimi başlangıç olarak hastanın tanı anındaki klinik evresine göre şekillenmektedir. Hastalığın tedavi ve takibinde tanı anındaki evresi büyük önem taşımaktadır. Meme kanserinin evrelemesi hastalığın prognozunu öngörmede, tedavinin bireyselleştirilmesinde ve hastalığın doğru yönetiminde ciddi önem taşımaktadır. AJCC 8. Baskı son kılavuzunda TNM evreleme sisteminde anatomik evrelemeye ek olarak klinik prognostik ve patolojik prognostik evrelemeye de yer verilmiştir. Hastada meme kanserindeki prognostik ve prediktif biyobelirteçler ile ilgili yeterli bilgiler mevcutsa tedavi yönetiminde klinik prognostik ve patolojik prognostik evrelemenin kullanılması da önerilmektedir. Klinik anatomik olarak evrelemede hastalığın yönetimi ve tedavi takibinde hastalar '**Erken Evre Meme Kanseri**', '**Lokal İleri Evre Meme Kanseri**' ve '**Metastatik Hastalık**' olarak ayrılır. Evre 1A, Evre 1B, Evre 2A ve bazı Evre 2B (T2N1) tümörler erken evre meme kanseri olarak kabul edilir. Evre 3A, Evre 3B, Evre 3C ve bazı Evre 2B (T3N0) hastalar lokal ileri meme kanseri olarak gruplandırılır (81, 108).

Metastatik olmayan meme kanserleri için tedavinin ana hedefleri meme ve bölgesel lenf nodlarındaki tümör yapılarının tamamen eradike edilmesi ve tedavi sonrası takiplerde metastatik rekürrensini önlenmesidir. Metastatik olmayan meme kanserinin lokal tedavisi, cerrahi rezeksiyon ve duruma göre aksiller lenf nodlarının çıkarılması ile postoperatif RT tedavilerini içermektedir. Sistemik tedaviler preoperatif (neoadjuvan) ya da postoperatif (adjuvan) veya ikisi beraber olacak şekilde düzenlenmektedir. Sistemik tedaviler, sistemik kemoterapiler ile birlikte

hedefe yönelik hormonoterapileri, HER2 hedefli tedavileri ve bazı biyolojik immün tedavileri içermektedir. Sistemik tedavi planlanmasında hastanın yaşı, komorbid durumları, menopoz durumu gibi özellikleri ile hastalığın moleküler ve patolojik özellikleri de önemli yer tutmaktadır. Meme kanseri subtiplerine göre rehberlerce uygulanan tedavilerin özetinde ER ve/veya PR pozitif olan hastalara hormon reseptör pozitif (HR +) tümörler denilerek standart sistemik tedavi olarak hedefe yönelik hormonoterapiler verilmektedir. Hormon reseptör pozitif hastaların bazı özel durumlarda sistemik kemoterapiyi de ek olarak alması söz konusu olabilmektedir. Tüm HER2+ hastalar için ERBB2 antikoru temelli **trastuzumab**, **pertuzumab** ve buna ek olarak sistemik kemoterapi tedavisi kullanılmaktadır. HER2 + olan bu hastalarda ek olarak eşlik eden HR pozitifliği de varsa tedaviye hormonoterapi de eklenmektedir. Triple negatif meme kanserinde genel tedavi sadece sistemik kemoterapi şeklindedir. Metastatik meme kanserleri için ise temel tedavi hedefleri semptom palyasyonu ve sağkalımın artırılması şeklindedir. Güncel yaklaşımda metastatik meme kanseri etkilediği hastaların neredeyse tamamında halen tedavi edilemez konumdadır. Non-metastatik kanserler için önerilen temel sistemik tedavi kategorizasyonları burada da geçerlidir ve neoadjuvan/adjuvan yaklaşımlar bulunmaktadır. Metastatik hastalarda cerrahi veya radyoterapi gibi lokal tedaviler ise tipik olarak sadece palyasyon amaçlı kullanılmaktadır (148).

2.11.1. Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Yönetimi ve Genel İlkeleri

Meme kanseri tedavisinde önemli bir modalite olan '**neoadjuvan tedavi**' terimi genel olarak cerrahi operasyon öncesi planlanan tüm sistemik tedavi rejimleri için kullanılmaktadır. Opere olamayacak, inflamatuvar ve/veya lokal ileri evre meme kanserleri için preoperatif kemoterapi modaliteleri güncel tedavi yaklaşımının önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Bazı hastalar tanı anında primer cerrahiye aday olsalar da lokal olarak ilerlemiş hastalığı olması nedeniyle lokal nüks ve uzak metastaz riski son derece yüksektir. Sonuç olarak lokal ileri evre hastalığı olan çoğu hasta ve bazı erken evre (özellikle TNMK ve HER2 + özellikler taşıyan) hastalarda öncelikle neoadjuvan sistemik tedavi tercih edilmektedir.

Tanı anında operabl olup, meme koruyucu cerrahi isteyen ancak meme koruyucu cerrahi için uygun olmayan (multisentrik hastalık olması, tümör / meme oranının yüksek olması, gebelik, göğüse RT öyküsü olması, re-ekzisyonlara rağmen persiste eden cerrahi sınır pozitifliği olması, görüntülemelerde diffüz malign kalsifikasyonların olması gibi) hastalara da alternatif tedavi yöntemi olarak, onkolojik tedavi yanıtından ödün vermeden planlanan neoadjuvan tedavi rejimleri ile meme koruyucu cerrahi olanağı sağlanabilmektedir.

Neoadjuvan tedavi; uygulanacak cerrahinin genişliğini azaltarak, aksiller lenf nodlarının korunmasını sağlayarak daha düşük komplikasyon ve daha iyi kozmetik sonuçlar elde edilmesini sağlar. Aynı zamanda NAKT, hastanın cerrahi sonrası takiplerinde kanserinin nüksetmesi durumunda hastanın mevcut tedavi modaliteleri içinden daha iyi yanıt vermesi beklenen tedavi rejimi hakkında da birçok bilginin önceden tahmin edilmesini, tedaviye yanıtın erken bir değerlendirmesinin yapılmasını mümkün kılarak prediktif özellikler taşımaktadır.

Neoadjuvan Kemoterapiler ile konservatif tedavi seçeneklerinin oluşması ve azalan morbidite dolayısıyla bu tedavinin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Önceleri sadece sistemik kemoterapiler bu tedavi başlığında değerlendirilirken günümüzde cerrahi öncesinde ER ve/veya PR pozitifliği durumlarında gündeme gelen endokrinolojik tedaviler, HER2 eksprese eden tümör olması durumunda gündeme gelen HER2 hedefli pertuzumab/trastuzumab ile radyoterapi gibi tedavi modaliteleri de bu sınıflamaya dahil edilmektedir.

Günümüz klinik yaklaşımında neoadjuvan tedavinin meme kanseri için uygulanmakta olduğu temel başlıklar şu şekildedir:

- Erken Evre olup tümör/meme oranı yüksek olan hastalar veya subtip olarak TNMK ya da HER2 + hastalar veya klinik olarak nod pozitif (cN1) olan hastalarda
- Lokal ileri evre meme kanserli hastalar
- İnflamatuvar meme kanserli hastalar
- Büyük tümörlerde meme koruyucu cerrahi yapmaya olanak sağlayabilecek evre düşürme adayı olan hastalar ve gebelik gibi tanı anında ameliyat olmak

için tıbbi kontrendikasyon durumları olan hastalarda günümüzde öncelikli olarak neoadjuvan tedavi rejimleri tercih edilmektedir.

Neoadjuvan olarak verilen sistemik kemoterapilerde kullanılan ajanlar ve tedavi rejimleri ile adjuvan olarak uygulanan sistemik kemoterapi rejimleri benzerdir. Antrasiklin ve taksan içeren rejimler (AC-T), antrasiklin içermeyen rejimlere kıyasla daha çok kullanılmaktadır (149). Doksorubisin ve siklofosfamid 2-3 haftada 1 olmak üzere toplam 4 siklus olarak verilmektedir. Paklitaksel ise bu tedaviyi takiben haftalık olmak üzere 12 siklus ya da 2-3 haftada 1 toplam 4 siklus olarak verilmektedir. Paklitaksel kullanılmayan durumlarda ise Dosetaksel 3 haftada 1 toplam 4 siklus olarak tercih edilmektedir (150). AC-T rejiminin çeşitli nedenlerle kullanılmadığı ya da tercih edilmediği klinik durumlarda (hasta tercihi, kardiyak komorbid durumlar v.b) ise taksan (dosetaksel) ve siklofosfamid (TC) rejimi kullanılabilir. Triple negatif meme kanserli hastalarda ise neoadjuvan tedavide haftalık paklitaksel rejimine karboplatin eklenmesinin tedavi yanıtını artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle primer tümör boyutu 3 cm üzerinde ve lenf nodu pozitif hastalık durumunda veya evre 3 hastalıkta karboplatin tedavisi 3 haftada 1 verilebilir (151).

Neoadjuvan tedavi planlanan HR + hastalığı olan çoğu hasta için neoadjuvan endokrin tedavi yerine neoadjuvan sistemik kemoterapi önerilmektedir. Neoadjuvan Kemoterapi daha kısa sürede daha yüksek yanıt oranları ile ilişkilidir.

Neoadjuvan tedavi planlanan HER2 + hastalığı olan hastalar için kemoterapi rejimine HER2 hedefli trastuzumab (pertuzumablı veya pertuzumabsız) tedavisi eklenmelidir.

Neoadjuvan tedavi planlanan TNMK'li hastalar için kemoterapi rejimine yüksek riskli bazı özel hasta gruplarında immünoterapi seçenekleri de eklenebilmektedir.

Neoadjuvan Kemoterapi'den sonra tam bir klinik ve/veya radyolojik yanıt alınsa dahi tüm hastalar neoadjuvan tedaviyi takiben en kısa sürede opere edilmelidir. Ek olarak neoadjuvan sistemik tedavi alan hastalar tedavi devam ederken uzak yayılma olmaksızın lokorejyonel progresyon gösterirse kemoterapi rejimi değiştirmek

yerine operasyona alınmalıdır. NAKT'den sonra uygulanacak olan cerrahi yöntem olarak **meme koruyucu cerrahi** ya da **mastektomi** arasındaki seçim tedaviye verilen yanıt ve hasta özelliklerine bağlı olarak bireyselleştirilmelidir.

Neoadjuvan Kemoterapi'ye yanıt; cerrahi sonrası rezidü tümör dokusunun durumuna, rezidü invaziv tümör dokusu varlığı durumunda bu dokunun patolojik özellikleri ve lenf nodu durumları ile incelenir. Neoadjuvan Kemoterapi'ye cevap memedeki tümör için olduğu gibi diseke edilen aksiller lenf nodları için de geçerlidir. Neoadjuvan Kemoterapi uygulaması sonrasında rezidüel invaziv kanser mevcut olması prognozun daha kötü olacağının bir göstergesidir. Neoadjuvan Kemoterapi'ye tam yanıt alan hastaların, yanıtsız hastalara kıyasla uzun dönemde daha iyi sonuçlar elde ettiği, daha uzun HSK ve GSK'nın daha yüksek olduğu saptanmıştır (152). Operasyon sonrasında meme ve aksillada **patolojik tam yanıt (pTY)** olması uzun yaşam süresi ile korele olarak görülmüştür. Bu korelasyon özellikle TNMK ve HER2 pozitif meme kanserinde çok yüksektir (126).

Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda postoperatif adjuvan sistemik tedavileri, hastanın klinik durumu, NAKT'ye yanıtı ve tümörünün biyolojik özelliklerine göre şekillendirilir. Neoadjuvan kemoterapi alan HR + olan hastalar, meme kanseri nüksü ve meme kanserine bağlı ölüm riskini azaltmak için adjuvan endokrin tedavi almalıdır. Adjuvan endokrin tedavi rejimi seçimi ise hastanın **menopozal durumuna** ve hastalığının **nüks riskine** göre yapılmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası tedaviye pTY veren TNMK'li hastalarda adjuvan kemoterapi eklenmesinin GSK iyileştirdiğine dair kanıt olmadığı için bu hastalara adjuvan olarak daha fazla kemoterapi önerilmemektedir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası pTY elde edilemeyen TNMK'li hastalara ise **adjuvan kapesitabin** tedavisi önerilmektedir.

Neoadjuvan tedavi sırasında **pembrolizumab** başlanan hastalarda adjuvan olarak pembrolizumab tedavisinin devam ettirilmesi önerilmektedir.

NAKT sonrası tedaviye pTY veren HER2 + hastalara adjuvan KT rejimi eklemeyen; adjuvan olarak **pertuzumabla birlikte trastuzumab** ya da

pertuzumab olmaksızın **trastuzumab** tedavisi 1 yıllık süreyi tamamlamak üzere verilir. Bu öneri HER2 + hastalarda, HER2 hedefli tedavilerin 1 yıl süreyle tamamlanmasının HSK ve GSK iyileştirdiğinin gösterilmesine dayanmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası tedaviye pTY vermeyen HER2 + hastalarda trastuzumab yerine 14 kür adjuvan **ado-trastuzumab emtansin** tedavisi önerilmektedir.

2.12. Meme Kanserinde Prognostik Ve Prediktif Faktörler

Prognostik faktörler, tanı anında hastalığın klinik süreci hakkında bilgi sağlama özelliği olan belirteçleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu tür belirteçler kanserli hastalarda genel olarak hastalığın ilerlemesini, metastaz ve nüks potansiyellerini öngörmeye kullanılan göstergelerdir. Prediktif faktörler ise belirli bir tedavi modalitesine yanıt verme olasılığı hakkında bilgi veren belirteçlerdir. Bu tür belirteçler ya bir tedavinin hedefidir ya da bu tedavi hedefinin işlevi ve/veya ekspresyonu ile ilgili modulator görevi görmektedir. Prognostik ve prediktif faktörler ayrı ayrı sınıflandırılabilmesine rağmen, meme kanserinde HER2 ekspresyonu durumu gibi hem prognostik hem de prediktif önemi olan belirteçler de bulunmaktadır.

Prognostik ve prediktif faktörlerin klinik kullanımı için 3 özelliğe sahip olması gerekmektedir. Bunlar; analitik geçerlilik, klinik geçerlilik ve klinik faydadır. Analitik geçerlilik; bir belirtecin doğruluk, tekrarlanabilirlik, güvenilirlik gibi özellikleri taşımasıdır. Klinik geçerlilik; bir belirtecin ilgili popülasyonu klinik ve biyolojik sonuçlarda farklılık gösteren 2 veya daha fazla gruba ayırma yeteneğidir. Klinik fayda; bir belirteç ile ilgili bilgilerin hasta bakımı için faydalı olduğunu kanıtlara dayalı olarak göstermesidir (153, 154).

Ek olarak meme kanserinde prognostik faktörlerin; klinik testlerle doğrulanmış olmak, bağımsız bir prognostik değer taşımak, tekrarlanabilirlik, yaygın kullanıma uygun olmak, kolay yorumlanabilmek ve rutin histopatolojik değerlendirilmelerde dokuyu gereğinden fazla tüketmemek gibi özelliklere sahip olması beklenmektedir (155).

Meme karsinomlu hastanın yönetimi hem prognostik hem de prediktif faktörlerden etkilenmektedir. Prognostik faktörlerin belirlenmesi klinik olarak benzer prognoza

sahip olan hastaların gruplandırılmasında, sistemik tedavi ya da neoadjuvan tedavi alacak hastaların belirlenmesinde yararlıdır. Prognostik faktörlerin tedaviden önce olduğu gibi NAKT'den sonra da değerlendirilmesi önemlidir. Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda, tedaviye verilen yanıt önemli bir ek prognostik faktördür ve bu yanıtın lokal ve/veya uzak hastalık nüksü olasılığını belirlemede yararlı olduğu klinik çalışmalarla doğrulanmıştır (156).

DSÖ 2019 yılı meme tümörleri kitabında prognostik ve prediktif faktörler; standart klinopatolojik prognostik faktörler, standart gerekli prognostik/prediktif belirteçler ve ek prognostik/prediktif belirteçler olarak ayrılmıştır (104).

- **Standart klinopatolojik prognostik faktörler:** Yaş, ırk ve menopozal durumlar gibi hastaya ait faktörler ile Tümör evresi, Histopatolojik tip, Histolojik derece, Lenfovasküler invazyon gibi patolojik faktörler ve cerrahi sınır pozitifliği durumlarını içermektedir.
- **Standart gerekli prognostik/prediktif belirteçler:** Hormon reseptör ekspresyon (ER/PR) ve HER2 ekspresyon durumu
- **Ek prognostik/prediktif belirteçler:** Ki-67 proliferasyon indeksi, **AR durumu**, neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, gen ekspresyon analiz profilleri,
- Prognostik skorlama sistemi (NPI = Nottingham Prognostic Index),
- TIL (tümör infiltre edici lenfositler),
- İmmün check-point tedavisi ile ilgili belirteçler (PDL1) olarak belirlenmiştir(104).

2.12.1. Hastaya Ait Prognostik Faktörler

Yaş, etnik köken, menopoz durumu, gibi faktörler prognostik özellik taşımaktadırlar. 10 yıllık gözlem ile yapılan güncel bir çalışmada 35 yaş altındaki hastalarda daha düşük oranlarda GSK ve HSK saptanmıştır (157). Başka çalışmada ise 35 yaş altı kadınlarda 5 yıllık sağkalım oranları %75 iken 35 ile 69 yaş aralığında bu oran %84-88 oranında saptanmıştır. Bu hastaların genel olarak daha geç evrede başvurduğu, daha yüksek oranda ER negatif hastalığa sahip olduğu gösterilmiştir. Daha agresif tedavi rejimleri almalarına rağmen meme kanseri mortalitelerinde artış görülmüştür (158). Bu durumun genç hastalarda daha agresif tümör biyolojisine işaret ettiği düşünülmektedir (159). Yapılan bazı çalışmalarda ise 65 yaş üstü

hastalarda meme kanseri mortalitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu durumun nedeni olarak ileri yaşla birlikte artan komorbid durumların varlığı ve tedavi farklılıklarına bağlı olduğu düşünülmektedir (160, 161).

Tanı anındaki yaşın prognostik önemi, moleküler alt tiplerde farklılıklar göstermektedir. Erken evre ve lokal ileri evre hastalığı olan 17.500 hasta yapılan bir çalışmada, tanı anında 40 yaş ve altında olan kadınlarda meme kanseri mortalitesi moleküler olarak luminal kanserli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artışla ilişkilendirilmiştir. HER2 pozitifliği taşıyan meme kanserli hastalarda ise yaşa bağlı mortalite farkı saptanmamıştır. Bu çalışma ışığında meme kanserli hastalarda yaş faktörünün sağ kalım üzerine olan etkisinin meme kanserinde moleküler alt tiplere göre farklılık gösterdiği, özellikle luminal tipteki meme kanserlerinde yaşın önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (162).

Meme kanseri prognozunda ve sağkalımında **ırksal** farklılıklar bulunmaktadır. Bu durum kısmen sosyoekonomik nedenlere bağlı olduğu gibi farklı ırklar arasında tümör biyolojisindeki farklılıklara da bağlı olabileceği düşünülmektedir. Metastatik olmayan 280.000 hasta içeren retrospektif bir çalışmada Afro-Amerikan kadınlardaki meme tümörleri beyaz kadınlara göre daha agresif tümör biyolojisine sahip özellikler göstermektedir. Afro-Amerikan hastaların neoadjuvan tedavi alma oranı daha yüksek olmasına rağmen özellikle TNMK ve HER2 pozitif olan grupta pTY oranları beyaz kadınlara göre anlamlı oranda daha az saptanmıştır. ER pozitif grupta ise pTY oranlarında Afro-Amerikalı ve beyaz kadınlar arasında fark saptanmamıştır (163).

2.12.2. Tümör Evresinin Prognostik Önemi

Tümör evresi meme kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Meme kanserinin evrelemesi hastalığın prognozunu öngörmede, tedavinin bireyselleştirilmesinde ve hastalığın doğru yönetiminde ciddi önem taşımaktadır. Evrelemede Tümör boyutu (**T**), bölgesel lenf nodu durumu (**N**) ve uzak metastaz (**M**) parametrelerinin klinik ve patolojik bilgisini içeren ve TNM olarak kısaltılan Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından yayınlanmış evreleme kılavuzları esas alınmaktadır. AJCC 8. Baskı son kılavuzunda TNM evreleme sisteminde anatomik evrelemeye ek olarak klinik prognostik ve patolojik prognostik evrelemeye de yer verilmiştir (81, 104, 108).

AJCC 8.baskı TNM evrelemesi ile ilgili yapılan kohort çalışmalarında 5 yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) oranları; evre 1 hastalık için %98-100, evre 2 hastalık için %85-98 ve evre 3 hastalık için %70-95 oranında tespit edilmiştir (164).

Primer meme tümörlerinde tümörün en büyük boyutu olarak atanan T evresi özellikle erken dönemde önemli bir prognostik göstergedir (165). SEER analiz çalışmasında 24.740 hastanın verileri incelenmiş olup 5 yıllık sağkalım oranları; tümör boyutu 2 cm altındaki tümörlerde %91, 2-5 cm arasındaki tümörlerde %80 ve 5 cm üzerindeki tümörlerde %65 bulunmuştur. SEER analiz çalışmasından elde edilen bir diğer önemli nokta ise tümör boyutu ve lenf nodu tutulumunun birbirleri ile korelasyon gösteren prognostik faktörler olmasına rağmen; her iki faktörün birbirinden bağımsız olarak da prognostik olduğunun gösterilmesidir (165).

Tümör boyutu nodal tutulum ile ilişkili olmasına rağmen iki faktörün prognostik değerleri birbirinden bağımsızdır (165). Meme kanserlerinin farklı moleküler alt tiplerinde tümör boyutunun nodal tutulum ve prognoz ile ilişkisi farklılıklar içermektedir. TNMK'lerinde tümör boyutunun nodal tutulum ve prognoz ile korelasyonu çok daha zayıf tespit edilmiştir (166).

Nodal tutulum meme kanseri için güçlü ve bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Metastatik olmayan M0 evresindeki hastaların 5 yıllık sağkalımlarının incelendiği bir çalışmada sadece memede hastalığı olup nodal tutulumu olmayan hastaların sağkalım oranı %99 iken, nodal tutulumu olan hastaların sağkalımı %85 saptanmıştır. Küçük tümörlerde (<2 cm) bile patolojik lenf nodu tutulumu varlığında prognoz daha kötü saptanmıştır (167).

Meme kanserli hastalardaki prognostik faktörlerin 10 yıllık izlem sonucunda değerlendirildiği bir çalışmada bölgesel lenf nodu tutulumunun uzun süreli sağkalımı değerlendirmede önemli bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Lenf nodu tutulumu olan hastalar, olmayan hastalara göre yaklaşık olarak 4-8 kat oranında daha yüksek mortaliteye sahip bulunmuştur. 10 ve daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu olan hastalardaki 10 yıllık mortalite, 1-3 arasında lenf nodu tutulumu olan hastalara göre %70 oranında daha fazla saptanmıştır. Bu durum, tutulum olan lenf nodu sayısının artmasıyla prognozun daha da kötüleştiğini göstermektedir (168).

Metastatik hastalık varlığı önemli bir kötü bir prognostik faktördür. Ortalama genel sağkalım 2 yıla yakın olsa da bu durum moleküler alt tip ve alınan tedavilere göre birkaç aydan birkaç yıla kadar değişkenlik gösterebilmektedir (169).

2.12.3. Tümör Morfolojisi / Histopatolojik Alt Tipin Prognostik Önemi

İnvaziv karsinomların en yaygın tipi vakaların yaklaşık olarak %70'ini oluşturan IDK'lardır. Bunu vakaların %10'unu oluşturan ILK'lar takip etmektedir (103). ILK alt tipinin prognostik etkisi zamanla değişmektedir ve bu durum ILK'ların kendine özgü biyolojik ve klinik davranışı ile açıklanmaktadır. 1978 ve 2002 yılları arasında uluslararası 15 meme kanseri çalışma grubunun katıldığı ve 12.206 meme kanserli hastanın incelendiği bir çalışmada takip süresinin ilk 6 yılında ILK'lu hastaların nüks riski IDK'lu hastalara göre %16 oranında daha düşük iken aynı hasta grubunun 6 yıl ve üzerindeki takiplerinde ise nüks riski ILK'lu hastalarda IDK'lu hastalara göre %54 oranında daha yüksek saptanmıştır (122).

Tübüler, papiller, müsinöz, medüller, adenoid kistik karsinom iyi prognozla; mikropapiller ve metaplastik karsinomlar genellikle daha kötü prognozla ilişkilidir.

2.12.4. Tümörün Histolojik Derecesi (Grade) ve Prognostik Önemi

Meme kanserinin histolojik derecesi **Nottingham Derecelendirme Sistemi** olarak da bilinen **Scarff-Bloom-Richardson** derecelendirme sisteminin **Elston-Ellis Modifikasyon** sistemi kullanılarak belirlenir. Bu sınıflandırma; tümörün **tübül oluşumu ile glandüler diferansiasyon durumu, nükleer pleomorfizmi** ve tümörün **mitotik aktivitesine** göre tümör diferansiyasyonunun mikroskopik olarak değerlendirilmesi ile yapılır. Her parametre için 1'den 3'e kadar sayısal bir puanlama yapılır. Toplam 3 ile 9 arasındaki puanlamasına göre tümörün histolojik derecesi belirtilir. Toplam skoru 3-5 arasındaki tümörler histolojik olarak **Grade 1** (iyi diferansiye tümör), **6 veya 7** olan tümörler **Grade 2** (orta diferansiye tümör), **8 veya 9** olan tümörler ise **Grade 3** (kötü diferansiye) olarak derecelendirilir (170).

Tablo 15. **Modifiye Scarff-Bloom-Richardson** Değerlendirme Sistemi (170)

HİSTOLOJİK ÖZELLİK		SKOR
TÜBÜL ve GLAND FORMASYONU	Tümörün %75'inden fazla	1
	Tümörün %10-75' i	2
	Tümörün %10'undan az	3
NÜKLEER PLEOMORFİZM	Düzensiz sınırlı, küçük, uniform kromatinli nükleus	1
	Orta derecede boyut artışı ve şekil farklılığı olan, nükleolü seçilebilen veziküler nükleus	2
	Belirgin derecede boyut artışı ve şekil farklılığı olan, belirgin ve sıklıkla birden fazla nükleolü içeren nükleus	3
MİTOZ SAYISI (0.50 mm için eşik değerler)	≤7	1
	8-14	2
	≥15	3
<i>FİNAL DERECELENDİRME SKORU = Tüm skorlar toplanarak hesaplanır</i>		
Histolojik Grade 1 : skor : 3-4-5		
Histolojik Grade 2 : skor : 6-7		
Histolojik Grade 3 : skor : 8-9		

- **Grade 1** tümörler iyi farklılaşmış tümörlerdir. Glandüler yapılar arasında sızan neoplastik hücreler içermektedir. Çekirdekleri tekdüzedir, mitotik aktivite çok az veya hiç yoktur (171).
- **Grade 2** tümörler orta derece diferansiasyon gösterir. Bir miktar glandüler farklılaşma, nükleer polimorfizm ve orta derecede mitotik aktivasyon vardır (171).
- **Grade 3** tümörler kötü diferansiasyon gösterir. Glandüler farklılaşma göstermeyen katı neoplastik hücrelerden oluşur. Nükleer atipi belirgindir ve mitotik aktivite ciddi oranda artmıştır (171).

Histolojik derecelendirme, klinik karar verme süreçlerinde kullanılmakta olan araçlara kombine bir yaklaşımla güçlü bir prognostik değer katmaktadır (171, 172). **Nottingham histolojik dereceleme sisteminin** prognostik önemi araştıran bir çalışmada; tümörün histolojik derecesinin tüm alt gruplarda GSK ve HSK için güçlü ve bağımsız bir prognostik/prediktif gösterge olduğu tespit edilmiştir. Histolojik olarak derece 1 tümöre sahip olan hastaların, derece 2 ve derece 3 hastalara göre daha iyi prognoz ve daha iyi sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada yapılan çok değişkenli analizlerde, tümörün histolojik derecesi ile

diğer prognostik faktörler olan lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve vasküler invazyon arasındada güçlü bir korelasyon gösterilmiştir (172).

2.12.5. Peritümöral Lenfovasküler İnvazyon (LVİ)

Peritümöral lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı, özellikle yüksek histolojik grade'li tümörlerde kötü bir prognostik gösterge olma özelliği taşımaktadır. Herhangi bir adjuvan tedavi almayan 1704 hastayı içeren bir kohort çalışmasında peritümöral lenfovasküler invazyonun lokal nüks ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Tümörde patolojik olarak vasküler invazyonu olmayan hastalarda önemli bir sağkalım avantajı ve lokal nüks riskinde azalma saptanmıştır (173).

2.12.6. Proliferasyon Belirteçleri / Ki-67 ve Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Sistemi (uPA)

Kanserli hücrelerin ortak özelliği kontrolsüz çoğalmasındır. Meme kanserinde **nükleer antijen Ki-67** için boyanan hücrelerin oranının IHK olarak değerlendirilmesi proliferasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Tümör proliferasyonu hastalığın agresifliğinin değerlendirilmesinde ve özellikle de tedavi ile ilişkili karar vermede önemli bir parametredir (104). Ancak Ki-67 proliferasyon indeksinin değerlendirilmesinde ve cut-off değerlerinin belirlenmesinde uluslararası fikir birliği olmaması ve tekrarlanabilirlik eksikliği nedeniyle rutin olarak kullanılmaması gerektiğini belirten çalışmalar mevcuttur (174).

Ki-67 değerlendirme yöntemlerindeki heterojenliğe rağmen iki büyük meta-analiz çalışması Ki-67'nin bağımsız bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini, yüksek Ki-67'nin kötü prognoz ve düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (175, 176).

Ki-67 indeksinin farklı moleküler alt tiplerde prognostik ve rekürrens öngörmede klinik önemini vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır. ER+ hastaların Luminal A ve Luminal B olarak sınıflandırılmasında değerli bir belirteçtir (177).

Ki-67 değerini; tümörün histolojik derecesi, ER ve HER2 ekspresyon durumları ile birlikte değerlendirmek meme kanserinde tümör biyolojisini belirlemede ve prognozu daha doğru öngörmede faydalıdır (104).

Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA), tümör invazyonu ve metastazlarında önemli rolü olan bir serin proteazdır. uPA, reseptörüne bağlandığında plazminojeni,

plazmine dönüştürmekte ve hücre dışı matriksin bozulması ile tümör invazyonu gerçekleşmektedir (178). Meme kanserli kadınlarda yüksek uPA ve PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü-1) seviyeleri daha kısa genel sağ kalımla ilişkilendirilmiştir (179).

2.12.7. Hormon Reseptörleri ve HER2 Durumunun Prognostik Önemi

İnvaziv meme kanserlerinde hormon reseptör ve HER2 ekspresyon durumları NCCN, ESMO, ASCO gibi kuruluş ve dernekler tarafından oluşturulan uluslararası kılavuzlarda ve uzlaşi raporlarında mutlak değerlendirilmesi gereken prognostik ve prediktif belirteçler olarak kabul edilmiştir (81, 104, 133, 137, 139, 180).

- ER ve PR nükleer seks steroid hormon reseptörleridir. Normal veya neoplastik meme epitelinin büyüme uyarısını oluştururlar. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %75’inde eksprese edildikleri düşünülmektedir (181).

ER ve PR, invaziv meme kanseri için prognostik faktörlerdir. ER (+) ‘liği özellikle tanıdan sonraki ilk 5 yılda ER (-)’liğine göre daha iyi prognozla ilişkilidir. Uluslararası meme kanseri çalışma grubunun 4000’den fazla hasta üzerinde yaptığı çalışmalarda ER (+) hastaların ER (-) hastalara göre ilk tedaviden sonraki 5 yıllık süreçte nüks oranlarında belirgin düşüklük göstermesi bu durumu desteklemektedir (182, 183). ER (+)’liği **%1-10** arasında olan **düşük ER (+)** olarak tanımlanan hastalar ise ER (+) hastalara göre daha kötü prognoza sahiptir (104, 184, 185).

ER’nin en önemli özelliklerinden biri de endokrin tedaviye yanıt açısından prediktif bir faktör olmasıdır. ER ve/veya PR pozitif olan hastalar neoadjuvan veya adjuvan olarak endokrin tedavi almaya adaydırlar. ER (+) hastaların, ER (-) hastalara oranla endokrin tedavilerden faydalanma olasılığı belirgin derecede yüksektir. Erken evre ER (+) meme kanserli hastalarda en az 5 yıllık endokrin tedavilerin tamamlanmasının 20 yıla kadar uzak nüks riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (59).

ER ekspresyon durumunun meme kanserinde metastaz bölgeleriyle de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. ER (+) olan tümörlerin kemik, yumuşak doku ve üreme organlarına metastaz yapma yatkınlığı daha fazla iken; ER (-) tümörlerin daha kısa sağkalım ile ilişkili olan beyin ve karaciğer metastazlarına daha yatkın olduğu bulunmuştur (186).

ER/PR (+) kanserler; düşük dereceli iyi diferansiye olan, düşük mitotik aktivite ve daha az agresiflik gösteren tümörlerdir (187, 188). ER (+) kanserlerin büyük çoğunluğu PR (+)' lik de göstermekle birlikte, tek bir hormon reseptör pozitifliği gösteren ve PR (-) olan meme tümörleri de bulunmaktadır. Bu gibi tümörlerin sıklıkla Luminal B alt tipi temsil ettiği; iki hormon reseptörü de pozitif olan tümörlere göre hormonal terapiye daha az yanıt verme durumu olduğu ve daha agresif özellikler taşıdığı da bilinmektedir (189). PR ekspresyonu düşük/negatif olan hastaların; ER pozitif olup lenf nodu tutulumu negatif olsa bile GSK, meme kanserine özgü sağkalım ve HSK'da belirgin düşüklük saptanmıştır. Bu durum PR durumunun invaziv meme kanserli hastalarda bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir (190, 191). Genel olarak tek başına HR pozitif olan hastaların (ER+/PR- veya ER-/PR+), her iki hormon reseptörü de pozitif olan (ER+/PR+) tümörlere göre daha kötü prognoza sahip olmaktadır (192).

Sonuç olarak tüm bu veriler ER ve PR seviyelerinin GSK, HSK ve tedavi başarısı üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (193, 194).

- HER2 ekspresyon durumu, invaziv meme kanserli hastalarda prognostik ve prediktif bir belirteçtir. HER2 aşırı ekspresyonu/amplifikasyonu olan hastalar için kemoterapi rejimlerine HER2 hedefli tedavi eklendiğinde sağkalımı öngörme ve HER2'ye yönelik tedavi ajanlarını alması gereken uygun adayları belirlemek için prediktif özellik taşımaktadır. HER2 hedefe yönelik tedavilerin olmadığı TNMK gibi hasta gruplarında agresif biyoloji ve kötü prognoz da göstergesidir (104). Sistemik tedavi almayan nod negatif ve nod pozitif hastalarda HER2 aşırı ekspresyonu lenf nodu durumundan bağımsız olarak kötü prognostik özellik taşımaktadır. Çalışmalardan elde edilen verilerde 1 cm altı tümörlerde bile HER2 durumunun prognostik değerini koruduğu gösterilmiştir (195, 196).

Bahsedilen bu 3 belirtinin de negatif olduğu yaklaşık %10 ila %15’lik meme kanseri hastası üçlü negatif meme kanseri (TNMK) olarak isimlendirilir ve genellikle yüksek dereceli ve kötü prognozlu bir seyir gösterirler. Bu tanıyı alan hastaların güncel tedavide kullanılan hedeflenmiş tedavi ajanlarına yanıtının oldukça düşük olduğu bilinmektedir.

2.12.8. Moleküler İntersik Alt Tiplerin Prognostik Önemi

Meme kanserinin hücrel ve tümör hücrelerinin büyümesini, ölümünü ve farklılaşmasını kontrol eden moleküler heterojenliği gen ekspresyon profillemesi çalışmalarının önemini artırmıştır. Gen ekspresyon çalışmaları ile meme kanserinde, prognoz ve ekspresyon ettikleri terapötik hedefler açısından birbirinden belirgin farklılıklar gösteren alt tipler tanımlanmıştır. Moleküler İntersik alt tipler olarak da isimlendirilen bu moleküler gruplar ER ekspresyonu, HER2 ekspresyonu ve bazal benzeri kümeleri içeren alt tiplerdir. İntersik alt tipler hormon reseptörü ile ilgili genlerin ekspresyon durumuna göre ER pozitif ve ER negatif olarak 2 gruba ayrılmaktadır. ER pozitif ve ER negatif kanserlerin farklı progenitör hücrelerden türeyen farklı biyolojik fenotipleri tanımladığını gösteren literatür ve klinik bilgiler mevcuttur (147).

Luminal Alt Tipler ve Prognostik Önemi

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %40’ını oluşturan Luminal A tümörler, en sık görülen ve tüm meme kanserlerinde moleküler alt tipler içinde en iyi prognoza sahip olanlardır (197-200).

Luminal B tümörler yaklaşık olarak %20 oranında tespit edilmektedir. ER ile ilişkili genlerin ekspresyonu olsa da Luminal A tümörlere göre daha düşüktür. Ek olarak HER2 ile ilişkili genlerin değişen oranlarda ekspresyonuna ve proliferasyon ile ilgili genlerin daha yüksek ekspresyonlarına sahiptir. Luminal B tümörler luminal A tümörlere göre daha kötü prognoza sahiptir (197).

HER2 Zengin Alt Tip ve Prognostik Önemi

HER2 Zengin Alt Tip (önceden HER2+ / ER-), meme kanserlerinin %10-15’ini oluşturur ve HER2 ile hücrel proliferasyon ilişkili genlerin yüksek proliferasyonunu içerir. Luminal ve bazal hücre kümeleri ile ilişkili genlerin düşük ekspresyonu ile karakterizedir. HER2 amplifiye tümörler genel olarak daha yüksek histolojik dereceye sahip olma, daha yüksek oranda lenf nodu metastaz yapma

eğiliminde olma gibi özellikler ile luminal tümörlere göre daha kötü prognozludur. Prognozu genel olarak kötü olmakla birlikte sistemik kemoterapi yanıtı luminal tümörlerden daha iyidir. Günümüzde HER2 hedefli tedavilerin gelişmesi ile tedavisinde ve prognozunda belirgin bir iyileşme mevcuttur (141).

ER Negatif Alt Tipler ve Prognostik Önemi

ER negatif genomik profili; bazal benzeri alt tip, claudin düşük alt tip, IFN zengin alt tip, mezenkimal ve luminal AR gibi heterojen ve çoklu bir grubu temsil eder. Bu tümörlerin çoğu genellikle PR ve HER2 açısından da negatif oldukları için TNMK grubuna girmektedirler. Gen ekspresyon profili olarak normal meme dokusunun bazal epitelyal hücrelerinininkine benzerliği nedeniyle '**bazal benzeri**' olarak isimlendirilen alt tip, tüm meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturmaktadır. Ve genel olarak ER / PR / HER2 açısından negatif ekspresyon göstermektedirler. Bu yüzden klinik olarak TNMK grubunda değerlendirilirler (143, 201, 202).

Triple negatif meme kanserleri genellikle agresif seyirli tümörlerdir. Tümör hücrelerinin mitotik indeksi yüksek, tübül diferansiasyonu düşük, nükleer pleomorfizmi belirgin olduğu için histolojik derecesi yüksektir. Agresif fenotipi ve sistemik kemoterapiye parsiyel yanıt vermesi ile prognozu kötüdür (172). Ayrıca visseral metastaz eğilimi ve rekürrens riski daha fazladır. Hematojen yolla yayılma eğilimindedirler. HR + ve HER2 + tümörlerde olduğu gibi hedefe yönelik spesifik tedavisi bulunmamaktadır. Günümüzde kemoterapi bu hastalarda tek sistemik tedavi seçeneği olup, bazı hasta gruplarında küratif olabilmektedir (203).

2.12.9. TIL (Tümör İnfiltrate Edici Lenfosit) Prognostik Önemi

Meme dokusundaki stromal bileşenler son derece değişken ve heterojen yapıdadır. Tümör dokusundaki immün mikroçevrenin kanser tedavisinde çok önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (204). Tümörlerdeki immün infiltrasyon **TIL (Tümör İnfiltrate Edici Lenfosit)** olarak adlandırılmaktadır. TIL'ler tümör hücrelerini ve stromasını infiltrate eden tek çekirdekli lenfoid hücrelerdir. Tümör antijenini tanıyan tümör mikroçevresine bağlı immün hücre popülasyonunu temsil eder. Konakçının tümör hücrelerine karşı oluşturduğu konakçı immün yanıtının göstergesi olarak kabul edilirler. Tümör dokusundaki TIL'lerin histopatolojik olarak değerlendirilmesi için uluslararası TIL çalışma grubu tarafından standart metodolojiler belirtilmektedir (205).

TIL'lerin değerlendirilmesi, yapılan çalışmalar doğrultusunda prognostik önem kazanmaktadır. Yüksek TIL konsantrasyonları meme kanserindeki tüm moleküler alt tipler içinde NAKT'ye yanıtı tahmin etmede prediktif bir faktör olarak ön plana çıkmaktadır. Yüksek TIL düzeyleri özellikle TNMK ve HER2 pozitif meme karsinomlu hastalarda NAKT'ye daha iyi yanıt ile ilişkili bulunmuştur (206, 207). Bununla birlikte luminal HER2 negatif meme kanserli hastalarda sağkalım için olumsuz prognostik özellik gösteren çalışmalar da mevcuttur (207). TIL'ler standart adjuvan/neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen erken evre TNMK'li hastalarda uzak nkssz sağkalımı, HSK ve GSK iyileştirmede güçlü bir prognostik faktördür. Birçok prospektif klinik çalışmada NAKT'ye pTY göstergesi olarak ve adjuvan tedavilerden sonra iyi prognostik gösterge olarak tanımlanmıştır (208-210)

2.12.10. AR Prognostik nemi

Son yıllarda yapılan sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmalarında, IHK olarak AR ekspresyonunun değerlendirilmesinin ve gen analiz yöntemleri ile AR için mRNA seviyelerinin tespit edilmesinin prognostik önemi araştırılmaktadır. Erken evre meme kanseri olan hastalarda artmış AR ekspresyonu ve yüksek AR mRNA seviyelerinin daha iyi HSK ve GSK ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte AR'nin ER + ve ER – meme kanserlerindeki rolü karmaşıklığını korumaktadır ve AR için hormon hedefli tedavilerle ilgili bilgiler de kısıtlıdır. AR ekspresyon durumunun prognostik ve prediktif önemini açığa çıkarmak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle günümüzde meme kanserli hastaların tümör dokusunda AR ekspresyon analizi standart uygulama olarak yapılmamaktadır (211-214).

2.12.11. Neoadjuvan Tedaviye Histopatolojik Yanıtın Değerlendirilmesi ve Prognostik nemi

İnvaziv meme karsinomlu hastalarda neoadjuvan tedaviye verilen patolojik yanıt, HSK ve GSK için güçlü bir prognostik faktördür (215). Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda pTY olan hastaların olmayan hastalara göre daha iyi sağkalım sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir (216). Bu nedenle NAKT sonrası patolojik yanıtın değerlendirilmesinde standardizasyon sağlanması amacıyla çalışmalar yapılmaktadır (217-221).

Neoadjuvan kemoterapi sonrası evreleme ile ilgili AJCC TNM evreleme kılavuzunun 8. Baskısında güncel önerilere yer verilmiştir. Neoadjuvan tedavide cerrahi sonrası yeni bir TNM evresi belirlenir ve bu durum '**yTNM**' olarak belirtilir. Cerrahi sonrası yeniden klinik evreleme yapılırken '**ycTNM**' sistemi, patolojik evreleme yapılırken '**ypTNM**' sistemi kullanılır (81, 108).

Meme karsinomlarında neoadjuvan tedavi sonrası kemoterapiye maruz kalan tümör dokusunda bazı patolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Çoğu hastada tümör stromasında yumuşama, desmoplastik yanıtta artma ve hücresellikteki değişikliklere sekonder primer tümörün boyutunda azalma görülür. Bazı karsinomlarda tümör boyutunda belirgin bir küçülme olmasa bile tümör selülaritesinde belirgin azalma meydana gelir. Belirgin patolojik yanıt durumlarında hücresellüğün ayırt edilmesi zor olabilmektedir (220). Tümör dokusunda hücresellüğün azalması klinik yanıt ve prognoz ile ilişkilidir (222, 223). Rezidüel invaziv karsinomun boyutu, lenf nodu tutulumu ile birlikte uzun vadeli sağ kalımın güçlü bir negatif prognostik göstergedir (224). Karsinomların birçoğu neoadjuvan tedavi sonrası, neoadjuvan tedavi öncesine göre histopatolojik özelliklerinde hücresellik dışında değişim göstermeyebilir. Bazı tümörler tedavi öncesine göre daha yüksek histolojik dereceye sahip olabileceği gibi daha düşük histolojik dereceye de sahip olabilir (225). Histolojik derecedeki bu değişimlerin prognostik olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Bazı tümörlerde tümör embolileri ve LVİ bulunması tedaviye direnç durumları yaratmaktadır (220, 226). Neoadjuvan kemoterapi sonrası ameliyat rezeksiyon materyallerinde rezidüel invaziv karsinom alanları bulunan hastalar için ER, PR, HER2 ekspresyon durumlarının rutin olarak tekrar değerlendirilmesi önerilmemektedir. Tanı anındaki tümör dokusu ile NAKT sonrası operasyon materyalindeki tümör dokusu arasında reseptör ekspresyon durumlarında farklılıklar saptanabilmektedir. Bu durumun örneklem etkisi mi yoksa kemoterapi etkisi mi olduğu bilinmemektedir. Adjuvan tedavi yönetimi ile ilgili veriler netleşene kadar ameliyat sonrası tedavi kararlarının neoadjuvan tedaviyi takiben oluşan reseptör durumlarından etkilenmemesi, adjuvan tedavi kararlarının ameliyat öncesi tümör dokusundaki reseptör durumları gözetilerek verilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte bazı merkezler tanı anında HR ve/veya HER2 negatif olan hastalar için olası hedefe yönelik adjuvan

terapilerden faydalanma ihtimalini değerlendirebilmek için NAKT sonrası tümör dokusunda reseptör ekspresyonlarının tekrar çalışılmasını önermektedir (227).

Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıtın (**pTY-pCR**) tanımı, ameliyat ile çıkarılan meme dokusunda ve diseksiyon yapılan lenf nodlarının hiçbirinde herhangi bir rezidü invaziv tümör odağı olmaması olarak yapılmıştır. Meme dokusunda rezidü invaziv tümör olmaması '**ypT0**' olarak, lenf nodlarının hiçbirinde rezidü invaziv tümör olmaması '**ypN0**' olarak kabul edilmiştir. Retrospektif olarak yapılan meta-analiz çalışmalarında invaziv tümör olmaksızın sadece in situ karsinom varlığının sağkalımı ve uzak nüksü etkilemediği gösterilmiştir. Rezidü invaziv tümör yokken izole olarak in situ karsinom odaklarının olması da patolojik tam yanıt ile uyumlu olarak kabul edilmiştir (81).

Neoadjuvan tedavi verilen hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıtın elde edilmesi özellikle HER2+ ve TNMK'li hastalarda oldukça prognostiktir (228).

Neoadjuvan tedaviyle elde edilen patolojik yanıtın değerlendirilmesi için çok sayıda sınıflandırma ve değerlendirme sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerden bazıları '**NSABP** (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) Sistemi'(229), '**Miller Payne Derecelendirme Sistemi (MPG)**'(223), '**Sataloff Yöntemi**'(230), '**Rezidüel Kanser Yüğü (RCB)**'(231), '**Chevallier Sistemi**'(232) gibi yöntemlerdir (220).

- **Miller-Payne Derecelendirme Sistemi (MPG):** NAKT sonrası patolojik yanıt değerlendirilmesinde tercih edilen sistemlerden birisidir. Temel olarak neoadjuvan tedavi öncesinde ve NAKT sonrasında tümör dokusundaki tümör hücreliliğinin karşılaştırılması esasına dayanır. Bu sistemde patolojik yanıt oranları grade 1 ile grade 5 arasında toplam 5 sınıfta değerlendirilir. Miller Payne sistemi kullanılarak yapılan yanıt değerlendirilmesinde elde edilen patolojik yanıt oranları ile HSK ve GSK arasında korele sonuçlar elde edilmiştir. Bu sistemde grade 4 olarak kabul edilen patolojik yanıtı sahip olan hastaların grade 5 olarak (tam pTY) tanımlanan hastalara göre daha kötü prognoza sahip olduğu da gösterilmiştir (223). Bu değerlendirme sisteminde lenf nodlarındaki yanıtın ve lenfovasküler invazyonun değerlendirilmeye alınmaması nedeniyle grade 4

ve grade 5 arasındaki prognostik farkı yaratabileceği; grade 4 olan hastalarda lenf nodu metastazlarının ve/veya LVI bulunması ihtimalini düşündürmektedir (220).

Tablo 16. **MILLER PAYNE** Histolojik Yanıt Derecelendirme Sistemi (223)

MILLER PAYNE Yanıt Değerlendirme Sistemi		
Grade 1	<i>p NR</i>	Tümör hücrelerinde değişiklik yok veya tek tek çok az var. Ancak genel hücresellikte azalma yok
Grade 2	<i>p PR</i>	Tümör hücrelerinde küçük bir kayıp var. Ancak genel hücresellik hala yüksek (%30 a kadar kayıp mevcut)
Grade 3	<i>p PR</i>	Tümör hücrelerinde ve hücreliliğinde tahmini %30 ile %90 arasında kayıp mevcut
Grade 4	<i>(ALMOST) p CR</i>	Sadece küçük kümeler veya geniş alana dağılmış bireysel hücreler kalacak şekilde tümör hücrelerinin belirgin bir şekilde kaybolması. Tümör hücrelerinde > %90 kayıp vardır. Hemen hemen PATOLOJİK TAM YANIT ile uyumludur.
Grade 5	<i>p CR</i>	Tümör alanında malign hücre yok. Sadece vasküler fibroelastik stroma ve makrofajlar gibi bağ dokusu elemanları içerir. İn situ duktal karsinom alanları mevcut olabilir*

- **Rezidüel Kanser Yüğü (RCB) Değerlendirme Sistemi:** NAKT sonrası patolojik yanıt değerlendirilmesinde günümüzde en sık tercih edilen sistemlerden birisidir. Temel olarak NAKT sonrasında memedeki tümör dokusunun ve lenf nodlarının histopatolojik özelliklerinin mikroskopik değerlendirilmesi esasına dayanır. RCB indeksi meme tümör dokusundaki ve lenf nodlarındaki NAKT'ye verilen pTY ve varsa rezidüel hastalığı doğru tahmin edebilen, klinik olarak birçok çalışmada etkinliği doğrulanmış standartize bir raporlama sistemidir (233, 234).

RCB indeksi hesaplanırken; cerrahi sonrası çıkarılan meme dokusunun tümör yatağının iki eksenindeki boyutları, invaziv tümörün tümör dokusundaki hücreliliği, in situ karsinom alanının yüzdesi, metastaz izlenen lenf nodu sayısı ve metastaz izlenen nodal lenf nodunun en büyük çapı esas alınır (231). RCB indeksi hesaplaması ile neoadjuvan sonrası patolojik yanıt 4 kategoriye ayrılır. '**RCB-0**' patolojik tam yanıtı ifade eder. '**RCB-I**' minimal rezidüel hastalığı, '**RCB-II**' orta rezidüel hastalığı, '**RCB-III**' ise yaygın rezidüel hastalığı ifade eder (231).

Tablo 17. **RESIDUAL CANCER BURDEN** Yanıt Değerlendirme Sistemi (231)

RESIDUAL CANCER BURDEN Yanıt Değerlendirme Sistemi		
PARAMETRELER	PRİMER TÜMÖR	Tümör Yatak Alanı (mm x mm)
		Tümör Selülaritesi (%)
		In-Situ Karsinom (%)
	LENF NODU	Metastatik Lenf Nodu Sayısı
		En büyük metastaz çapı (mm)
RCB-0	p TY = Patolojik Tam Yanıt	Primer Tümör yatağında ve lenf nodlarında rezidü malign hücre yok. İn situ duktal karsinom alanları mevcut olabilir*
RCB-I	Minimal Rezidüel Hastalık	
RCB-II	Orta Rezidüel Hastalık	
RCB-III	Yaygın Rezidüel Hastalık	

Çok merkezli ve 5161 hasta ile yapılan bir çalışmada RCB indeksinin NAKT'ye verilen patolojik yanıt değerlendirmesindeki prognostik önemi kanıtlanmıştır. RCB indeksi ile pTY olarak değerlendirilen hastalarda HSK ve GSK sürelerinde istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. RCB skorunun artması ise kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. RCB skorundaki artma sonucunda tüm meme kanser alt tiplerinde daha kötü HSK ve GSK ile daha yüksek nüks riski olduğu tespit edilmiştir (235). RCB-0 ve RCB-I olarak gruplandırılan hastalarda uzun süreli takiplerde nüks ihtimali ve genel sağkalım arasında fark bulunsa da istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. RCB-III olan hastalarda ise nüks riskindeki artış ve genel sağkalımdaki azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (235, 236).

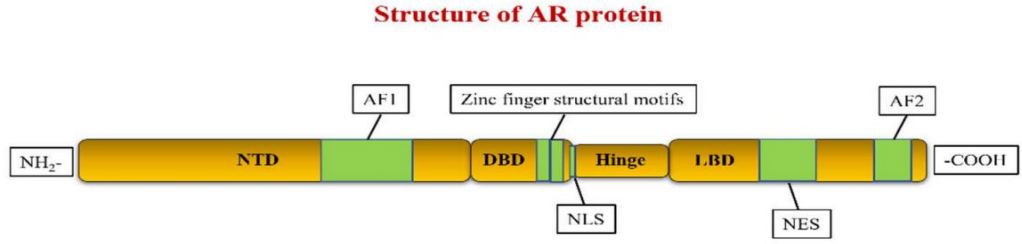
RCB ve MPG sistemlerinin, NAKT verilen meme kanserli hastalarda tedaviye verilen patolojik tam yanıt değerlendirmesindeki etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda RCB indeksinin tüm kohortlarda ve tüm meme kanseri alt tiplerinde MPG sistemine göre üstünlük sağladığı gösterilmiştir. Bunun önemli nedeni olarak MPG sisteminin yalnızca primer tümör dokusundaki selülariteyi değerlendirmesi, lenf nodlarının histopatolojik değerlendirmesini gözardı etmesi olarak gösterilmektedir (234, 236, 237).

2.13. Androjen Reseptörü (AR)

AR, **NR3C4** olarak da bilinen moleküler ağırlığı 110 kDA olan bir steroid hormon reseptörüdür. AR, steroid hormon nükleer reseptörleri ailesinin bir üyesidir. AR'yi kodlayan gen X kromozomu (**Xq11-Xq12**) üzerinde bulunmaktadır (238). Diğer tipik nükleer reseptörler gibi AR proteini de oluşumunda 3 temel bölge ve 1 esnek bölge içermektedir. AR proteini N-Terminal ucundan başlayarak C-Terminal ucuna kadar sırasıyla **NTD** (N Terminal Domain), **DBD** (DNA Binding Domain), **esnek menteşe bölgesi** ve **LBD** (Ligand Binding Domain) içermektedir. NTD alanı AR'nin aktivasyonundan sorumlu **AF1** (aktivasyon fonksiyon) bölgesini içermektedir. DBD alanı, steroid hormon nükleer reseptör ailesinin farklı üyeleri arasında oldukça korunmuş bir bölgedir. Bu alan hedef DNA dizisini ve **ARE** (androgen receptör response element) adı verilen yanıt elemanlarını tanıyan 2 adet parmaklı yapıda çinko alanını barındırmaktadır. DBD ile esnek menteşe bölgesi arasında ise **NLS** (nükleer lokalizasyon sinyali) alanı bulunmaktadır. Proteinin C-Terminal kısmında ise **LBD** alanı bulunmaktadır. LBD alanı nükleer aktivasyon sinyali olan **AF2** bölgesini ve **NES** adı verilen nükleer çıkış sinyal alanını içermektedir. AF2'nin aktivasyonu AF1'in aksine ligand bağımlıdır. NES alanı ligand bağımlı olarak AR'nin nükleer ihracından sorumlu iken; NLS aktive olan AR'nin nükleer ithalatından sorumludur (239). Ligand bağlanması olmayan AR yapısal stabilitesini ve inaktivasyon durumunu korumak için sitoplazmada **HSP** (ısı şok proteinleri)'lere bağlı olarak bulunur. Bu moleküler şaperonlar HSP90, HSP70, HSP90, HIP, HOP proteinleridir (240). AR, ligandına bağlandığında konformasyonel değişikliğe uğrar ve HSP'lerden ayrılır. Ardından AR homodimer yapıları oluşur ve böylece AR aktif hale gelir. Aktive olmuş AR homodimer yapısı hücre nükleusuna girerek AR hedefli genler olan ARE'lerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyonel faktör olarak işlev görür. AR, bu ligand bağımlı mekanizmalar dışında; **MAPK** (mitojenle aktive protein kinaz), **JAK-STAT**, **cAMP-PKA**, **PI3K/AKT/mTOR**, **RAS/RAF/MEK/ERK1/2**, **WNT/β-katenin** gibi hücre içi sinyal iletim yolları aracılığıyla da ligand bağımsız olarak nükleer reseptör görevi görerek transkripsiyonda ve hücrel farklılaşmada rol oynar (241).

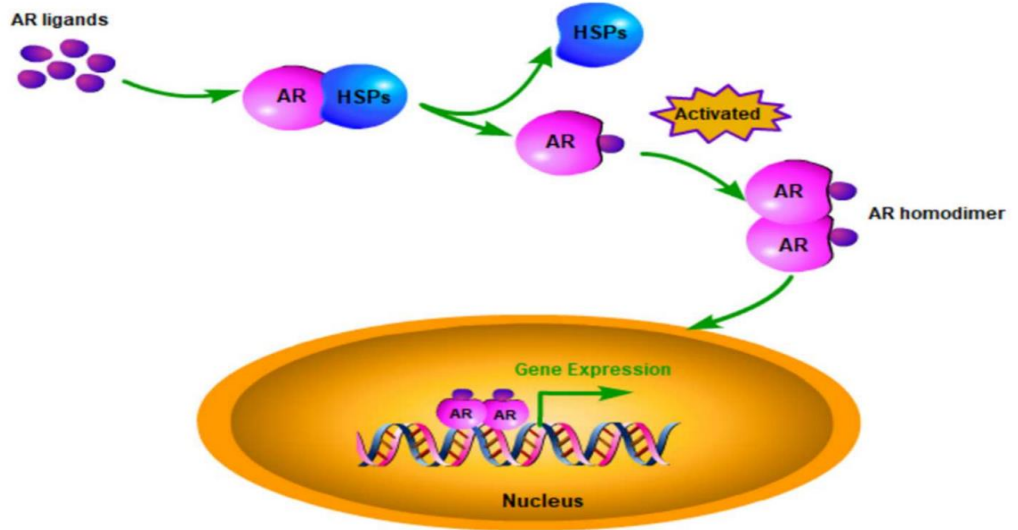
Şekil 4:

a).



b).

Action of AR



Şekil 4. **AR'nin yapısı ve etki mekanizması** gösterilmiştir (242, 243). **(a)** AR geni, X kromozomunda bulunur ve 4 temel bileşeni olan bir protein yapıyı kodlar: NTD (N-Terminal alanı), DBD (DNA bağlama alanı), Menteşe bağlantı alanı, LBD (Ligand bağlama alanı). **(b)** İnaktive AR sitoplazmada bulunur ve HSP'lere (ısı şok proteinleri) bağlı haldedir. AR, androjenler tarafından uyarıldığında HSP'lerden ayrılır ve homodimerler oluştururarak hedef genlerin ekspresyonlarını düzenlemek için nükleusa geçer.

2.13.1. Kadınlarda Androjenler ve AR'nin Meme Kanseri ile İlişkisi

Kadınlarda androjen biyosentezi hem adrenal bezlerde hem de overlerde meydana gelmektedir. Androjen reseptörü kadınlarda ve erkeklerde meme, kemik, beyin ve benzeri tüm dokularda bulunurlar. Bu durum androjenlerin ve metabolitlerinin normal dokuların homeostazında etkili olduğunu gösterdiği gibi meme kanseri gelişmesi, osteoporoz, libido ve bilişsel fonksiyonların azalması gibi patolojik durumlarla da ilişkisini düşündürmektedir. Kadınlardaki majör androjenler serumdaki konsantrasyonuna göre sırayla; **Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEA-S), Dehidroepiandrosteron (DHEA), Androstenedion, Testosteron ve Dihidrotestosteron (DHT)**'dir. Androjen hormonlar (Testosteron, DHT gibi) intraselüler yerleşimli olan androjen reseptörüne (AR) bağlanarak çalışırlar. AR dimer yapıları, gen transkripsiyonunu pozitif veya negatif olarak düzenleyerek farklılaşmaya, proliferasyona, apoptoza veya anjiyogeneze yol açabilir. Androjen Reseptörü; epitelyal hücrelerde ER ve PR ile birlikte yerleşmektedir ancak meme stromasında ya da myoepitelde bulunmamaktadır. ER ve AR'nin meme epitelinde birlikte yerleşimi nedeniyle meme epitel hücrelerinin proliferasyonunda östrojen ve androjenin etkilerinin entegre olduğu düşünülmektedir.

Androjenler meme kanseri proliferasyonunu belirgin şekilde etkileyebilmektedirler. Androjenler meme kanseri riskini; hücre gelişimi ve proliferasyonunu direkt olarak AR yoluyla androjenik etkiler ile ya da indirekt olarak östrojenlere aromatisasyonları yoluyla artırabilirler. Aromataz enzimi, androjenlerin (androstenedion ya da testesteron) östrojenlere (östron ya da östradiol) aromatisasyonunu sağlamaktadır. **Aromataz mRNA** düzeyleri, meme karsinomlarında malign olmayan dokulara göre anlamlı olarak artmıştır. **5 α -Redüktaz enzimi** ise testosteronun potent bir androjen olan DHT'ye dönüşümünü katalizler. 5 α -Redüktaz aktivitesi meme karsinom dokularında, tümör dışı meme dokularına kıyasla 4-8 kat artmıştır. DHT, AR'ye en yüksek afinite ile bağlanan ve testosteron ile birlikte AR'nin transkripsiyonel aktivitesini yükselten androjendir. DHT'nin plazma konsantrasyonları normal kadında ve meme kanseri hastalarında oldukça düşüktür. Ancak DHT konsantrasyonları meme karsinom dokularında ve

DKIS alanlarında, plazmaya ve non-neoplastik meme dokusuna kıyasla anlamlı oranda (3 kat) yüksek tespit edilmiştir. Bu durum meme karsinomlarında DHT'nin olası lokal üretimini düşündürmektedir (244). Bununla birlikte androjenlerin ER'ye ve PR'ye direkt olarak bağlanarak östrojenik ve progesteron benzeri etkiler gösterebilmesi, prolaktin reseptörü ekspresyonunu stimüle ederek prolaktin benzeri fonksiyonlar gösterebilmesi de düşünülen diğer mekanizmalardır (245).

Secreto ve ark. sağlıklı kadınlarda yüksek androjen dolaşım düzeylerinin, özellikle ER pozitif meme kanseri riskini artırdığını gösteren “**androjen fazlalığı**” teorisini ileri sürmüştür (246). Birçok epidemiyolojik çalışma serumdaki yüksek androjen hormon seviyelerinin meme kanserindeki artmış risk ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Androjen hormonların ve AR'nin memenin fizyolojik gelişiminde gerekli olduğu bilinmektedir. Yapılan fare deneylerinde azalmış androjen uyarımı ve AR sinyali; memenin sağlıklı fizyolojik gelişiminde azalma ve meme dokusunun artmış anormal farklılaşması ile ilişkilendirilmiştir (247).

2.13.2. Meme Kanserinde Biyobelirteç Olarak AR Önemi

Biyobelirteçler hastalıkların tanısında, prognozlarının belirlenmesinde ve tedavilerinde prediktif değer olarak kullanılmaktadırlar. Meme kanserinde ER, PR, HER2 gibi reseptörler hastalığın tanısı, prognozu ve tedavisinde kanıtlanmış biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır. AR, bir nükleer hormon reseptörü olup prostat kanseri gibi hastalıklarda hastalığın gelişmesinde ve tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır (242).

AR malign meme tümörlerinde en sık saptanan seks steroid reseptörü olmakla beraber primer meme tümörlerinde %90'a kadar, metastazlarda %75'e kadar eksprese olur (248). AR ekspresyon durumu, IHK olarak saptanmasında kullanılan antikörlerin yapısı ve kabul edilen eşik değerlere göre değişiklik gösterebilmektedir. Bununla birlikte meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda AR'nin önemini belirten kanıtların artması ile birlikte AR'nin meme kanserinin tanısında, prognozunda ve tedavisinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği fikri

yaygınlaşmaktadır. AR'nin meme kanserindeki önemi gözönüne alındığında; meme kanseri tanısında ER, PR ve HER2 ile birlikte dörtlü panel olarak rutin değerlendirilmeye alınmasını öneren çalışmalar mevcuttur (212, 249-251).

Androjen hormonların ve AR' nin farklı meme kanseri subtiplerindeki etkileri hala belirsizdir. Meme kanserinde AR pozitiflik durumunun; ER durumu, tümör boyutu, tümör derecesi, lenf nodu durumu ve Ki-67 seviyesi gibi histolojik ve biyolojik parametrelerde de iyi prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (252). Yüksek AR ekspresyonunun; daha geç yaşta tanı alma, yüksek ER ve PR düzeyleri, düşük nükleer derece ve küçük tümör boyutları ile ilişkili olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (253). He ve ark. yaptıkları çalışmada; AR ile yaş, tümör boyutu, tümör evresi, tümörün histolojik derecesi, lenf nodu tutulumu ve tedavi şekilleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Özellikle AR negatif tümörlerde daha fazla lenf nodu tutulumu görülmüştür (254).

Meme kanserinin farklı alt tiplerinde AR aracılı gen transkripsiyonunun mekanizmaları da farklıdır. ER- / HER2+ meme kanserinde **Wnt/ β -catenin yolu** rol oynar ve bu yolak tümör büyümesini destekleyen AR'nin transkripsiyonel aktivitesini kolaylaştırır. Androjenler, TNMK'de ise genellikle tümörün bir **feed-back döngüsüne** yol açan **ikincil haberci sinyalleşme basamaklarını** başlatarak tümörün ilerlemesine neden olur. ER pozitif meme kanserinde ise ER ve AR arasında dinamik bir ilişki ile iki reseptörün **heterodimerizasyon** ve **aynı DNA dizisine bağlanma** yoluyla birbirini transkripsiyonel olarak etkilediği gösterilmiştir (255). Preklinik olarak yapılan ksenograft fare modelleme ve hücresel dizileme çalışmalarında TNMK alt tipinde tümöral hücre proliferasyonu ile AR sinyali varlığı arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmalarda enzalutamid ve bikalutamid gibi AR inhibitörleri kullanılması ile tümöral hücre apoptozunun arttığı ile ilgili bilgiler de mevcuttur. Bu araştırmalar androjen sinyalinin ve AR uyarılmasının hücrelerin hayatta kalma ve çoğalması için gerekli olduğunu düşündürmektedir (251).

AR ifadesi genellikle, ER ve PR ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada AR prevalansı ER pozitif meme tümörlerinde ER negatif olanlardan daha yüksek saptanmıştır (vakaların sırasıyla %74,8'i ve %31,8'i) (211).

ER +/ AR + tümörleri olan hastalar, ER negatif/AR pozitif durumu olanlardan daha iyi sonuçlara sahiptir. Bu bulgu, ER (+) meme kanserinde AR'nin östrojenle ilgili elementlere bağlanma için ER ile rekabet etmesi ve ER transkripsiyonunun ve apoptotik yolların etkilenmesine bağlanmıştır (251). Buna karşılık ER (-) tümörlerde AR, androjene duyarlı elementlere bağlanarak hücre proliferasyonu ve tümör büyümesine yol açar. Bazı klinik çalışmalarla, AR (+) hastalarda ER (+)'liğin daha iyi sağkalım ve daha olumlu klinikopatolojik özellikler (düşük tümör derecesi, negatif lenf nodu metastazı) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (256). AR ve ER ekspresyonu olan tümörlerin, AR ve ER'si negatif olan tümörlerden daha iyi prognoza sahip olduğu 913 hastayı kapsayan prospektif bir kohort çalışması ile de desteklenmiştir (257).

AR'nin luminal meme kanserleri üzerindeki önemi hakkında tartışmalı iddialar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda; AR, hormon reseptörleri eksprese eden kanserlerde bağımsız bir prognostik biyobelirteç olarak tanımlanırken, diğer çalışmalarda AR'nin, diğer hormon reseptörlerinin ekspresyon durumundan bağımsız olarak prognostik önemi olduğunu göstermiştir (211, 258).

Yapılan sağkalım analiz çalışmalarında AR'nin ER (+) kanserlerde tümör baskılayıcı özellik göstererek olumlu bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte HER2 (+) ve TNMK gibi ER (-) tümörlerde ise promotör olarak işlev görerek kötü prognostik özellikler taşıdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca AR'nin, ER (+) tümörlerde adjuvan hormonal terapiye ve TNMK'lerinde NAKT'ye tedavi yanıtının potansiyelini gösteren prediktif özellikler taşıdığı da gösterilmiştir (242).

Triple negatif meme kanserinde yapılan bazı çalışmalarda (253, 259) AR ekspresyonunun TNMK'lerde faydalı bir prognostik belirteç olabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber literatür bu konuda hemfikir olmayan çalışmalar da içermektedir. Bazı çalışmalarda TNMK'de AR ekspresyonu artmış mortalite, kötü prognostik gidiş (256) ve artmış lenf nodu metastazı gibi parametrelerle ilişkili bulunmuştur (260).

Luo ve ark. 137 TNMK ve 132 TNMK olmayan meme kanseri vakasıyla yaptıkları çalışmada IHK AR ekspresyonunu TNMK olanlarda %27,7; TNMK olmayan

vakalarda %83,3 bulmuşlardır. Bu çalışmada TNMK'lerde AR ekspresyonunun; tümör boyutu ve derecesi, lenf nodu metastazının varlığı, vasküler invazyon varlığı, 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile korele olduğu bulunmuştur. TNMK grubunda olmayan tümörlerin AR ekspresyonu durumunun klinik parametrelerle ve sağkalımla ilişkisiz olduğu bulunmuştur (261).

HR negatif moleküler apokrin meme kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada AR pozitifliği olan hastaların, AR negatif hastalardan daha yüksek HER2 amplifikasyon oranına sahip bulunmuştur (262).

HER2 + meme tümörlerinin yaklaşık yarısı AR eksprese etmekte olup hem AR hem de HER2 açısından pozitif olan tümörlerin; yüksek ER, PR ekspresyon oranları göstermesi, daha küçük tümör boyutuna sahip olmaları, daha düşük klinik evre, daha düşük Ki-67 seviyeleri gösterme gibi daha az agresif tümör biyolojisi ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (118, 263). Mehta ve ark.'nın yaptığı çalışmada HER2 + / HR – hastalarda AR + pozitif grupta; tümör hücrelerindeki metabolik döngüleri, apoptotik süreci ve hücre döngüsünü etkileyen 75 adet AR ilişkili gen tanımlanmıştır (264).

Çalışmalar değerlendirildiğinde HER2 + meme kanserlerinde, AR ve AR ilişkili moleküler hedeflerin faydalı bir biyobelirteç ve bu olgularda hem AR hedefli monoterapiler olarak hem de HER2 hedefli tedavilere ek AR hedefli kombinasyon tedavilerinin yeni ve etkili bir yöntem olabileceği düşünülmektedir (249).

Park ve ark.'nın çalışmasında 931 meme kanseri vakasının toplamda %58,1'i ve TNMK olan vakaların ise %13,5'i AR pozitifdir. Bu çalışmada ER+ hastalarda AR ekspresyonu iyi prognostik özellikler göstermektedir. ER+ olan hastalarda AR ekspresyonunun, HSK ve GSK ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir. IDK tipinde AR pozitifliği %73,7 oranındadır. Bu çalışmada küçük tümör boyutu olan ve düşük histolojik dereceli invaziv karsinom olgularında AR ekspresyonunun anlamlı oranda eksprese edildiği bulunmuştur (256).

Genomik profillemeye tekniklerinin kullanılması ile TNMK'deki heterojenlik aydınlatılmaya çalışılmaktadır. TNMK'nin '**LAR**' (Luminal Androjen Reseptör) alt tipi genomik profillemeye çalışmaları ile tanımlanmış olup TNMK'nin yaklaşık

%10-15'lik grubunu oluşturmaktadır. LAR alt tipi ile yapılan bazı çalışmalarda, bu alt tipin hücre dizileri AR antagonistlerine duyarlılık göstermiştir (143, 265).

Metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %20'si androjenlerle tedavi ile tümörde gerileme göstermektedirler. Ek bir görüş ise androjenlerin memeyi östrojen ile indüklenen stimülasyondan, artmış proliferasyondan ve kanser gelişiminden koruduğudur. Androjenlerin meme epitelindeki inhibitör etkisini gösteren in vivo, in vitro ve klinik kanıtlar vardır (266). Buna karşın meme kanserinde androjen ve antiandrojenlerin etkisini araştıran in vitro hücre kültür çalışmalarının sonunda meme karsinomlarının androjenler tarafından stimüle edilebildiği görülmüştür. Böylece memede tümör gelişimi üzerinde androjenlerin hem stimülatör hem de inhibitör etkilerinin olabileceği anlaşılmıştır (267). Yine aynı şekilde Gonzalez LO ve ark. AR ekspresyonunun, meme kanserindeki rolünün net olmadığını ifade etmekle birlikte en azından AR ekspresyonunun erken dönemde tümör invazivliği ile korele olabileceğini iddia etmektedirler (268).

2.13.3. Neoadjuvan Kemoterapi Alan Meme Kanserli Hastalarda AR Önemi

Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada vakaların %56'sında AR ekspresyonu pozitif saptanmıştır. Bu çalışmada AR ekspresyonunun; erken evre, düşük aksiller yük, ER ekspresyonu durumu, PR ekspresyonu durumu ve luminal A alt tipi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaş, tümör boyutu ve HER2 ekspresyon durumları ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Daha yüksek AR ekspresyonu, NAKT'ye daha iyi klinik yanıtla ilişkili bulunmuştur. Bu durum NAKT alan hastalarda AR ekspresyonunun özellikle ileri hastalık yükünün yüksek olduğu Hindistan gibi ülkelerde NAKT'ye yanıtın bir göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermiştir (269).

Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda AR durumunun incelendiği bir başka retrospektif kohort çalışmasında ise AR pozitifliğinin NAKT'ye daha düşük pTY oranları ile ilişkili olmasına rağmen tedavi sonrası patolojik tam yanıt olmayan hasta grubunda AR pozitif olan hastaların AR negatif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0.04$) daha iyi GSK ve HSK oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir (270). NAKT ile tedavi edilen TNMK hastalar ile

yapılan başka çalışmalarda da AR pozitifliğinin, NAKT sonrası düşük patolojik yanıtla ilişkili bulunmasına rağmen, metastatik olmayan hastalarda daha uzun GSK ve HSK ile korele olduğu gösterilmiştir (271, 272).

Genomik profillemeye tekniklerinin kullanılması ile TNMK'deki heterojenlik aydınlatılmaya çalışılmaktadır. TNMK grubunun LAR subtipinde AR ekspresyon seviyesi, TNMK'nin diğer subtiplerine oranla ortalama 9 kat daha yüksektir (142). Yine NAKT alan TNMK'li hastaların incelendiği bir çalışmada Luminal AR alt tipli hastalarda patolojik tam yanıt oranı düşük (%10) olmasına rağmen klinik takiplerde olumlu prognoz ve yüksek genel sağkalım oranları saptanmıştır (273).

Araştırmalar günümüzde artmış olsa da AR'nin meme kanseri patogenezinde tümör supresör mü yoksa onkojenik özellik mi gösterdiği hala netleştirilememiştir (252). Meme kanseri tanısında, yönetiminde ve tedavisinde AR'nin prognostik ve prediktif özelliklerini aydınlatmak için klinik ve preklinik yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Etik Kurul

Bu çalışma Akdeniz Üniversite Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.12.2021 tarih ve KAEK-913 sayılı kararı ile etik onayı alınarak ve TTU-2022-6091 numaralı proje koduyla Akdeniz Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 03.06.2022 tarihli 2022/14 numaralı toplantısında alınan komisyon kararıyla desteklenerek yapılmıştır.

3.2.Olgu seçimi

01 Ocak 2012 – 01 Aralık 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde / polikliniğinde meme kanseri tanısıyla takip edilip Neoadjuvan Kemoterapi almış ve sonrasında cerrahi olmuş; çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve dışlama kriterlerine sahip olmayan toplam 176 hasta gönüllülük esasına göre çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların takipleri standart poliklinik uygulaması dahilinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya dahil edilen meme kanserli hastaların, analiz edilecek demografik, klinik ve patolojik özelliklere ait verileri; geriye dönük olarak dosya tarama yöntemi ile önceden oluşturulmuş formlar kullanılarak hastane tıbbi kayıt sistemleri (MIA-MED, MEDI-HASTA, MEDI-PIS) ve hastane arşivlerinden taranmıştır. Hastalara ait parafin bloklar ve hazır boyalı haldeki preparatlar Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivlerinden çıkarılmıştır. Her olgu için yeterli derecede hücresellik gösteren ve hastanın ileride muhtemel tanı ve tedavi değişiklikleri açısından bunların kullanılmasını engellemeyecek şekilde (parafin blok içerisinde dokunun tükenmesi gibi) tedavi öncesine ve sonrasına ait birer adet parafin blok seçilmiştir. Parafin bloğuna ulaşamayan ve tümör dokusu immünohistokimyasal çalışma açısından yetersiz olan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu süreçte hasta ismi veya hastayı tanımlayan herhangi bir bilgi hasta mahremiyetini korumak amacı ile kullanılmamıştır.

3.3.İncelenen parametreler

Androjen reseptör antikörleri ile immünohistokimyasal olarak üreticinin önerdiği talimatlara uyularak doku parafin bloklarının boyanması ve meme tümör dokularında AR ekspresyonu durumunun incelenmesi ile beraber hastaların yaş,

cinsiyet, menopoz durumu, hastalık evresi, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz durumu, tümörün histolojik derecesi, moleküler olarak ER (östrojen reseptör) durumu, PR (progesteron reseptör) durumu, HER2 ekspresyon durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi durumu, PNI ve LVI durumları, TIL (tümör infiltrate lenfosit) durumu, aldığı tedavi rejimleri ile neoadjuvan kemoterapi tarihi, kemoterapi sonrası uygulanan cerrahi operasyon şekli, cerrahi sonrası hastanın klinik-patolojik tümör evrelemesi, ameliyat sonrası cerrahi doku materyallerindeki rezidü tümör durumu ile patolojik yanıt durumu, adjuvan olarak aldığı tedavi rejimleri, sağkalım durumları, remisyon, nüks, metastaz ve gerçekleşiyse ölüm durumları ile bu durumların tarihlerinin bilgisini içeren verileri incelenmiş ve kayıt altına alınmıştır. Hastaların klinik takiplerindeki son durumları remisyon, nüks, sağ ve ölüm olarak kaydedilmiştir. Hastaların takip süreleri tanı tarihinden ölüm tarihine kadar ya da yaşayan hastalar için tanı tarihi ile çalışma bitiş tarihi/son vizit tarihi arası olarak belirlenmiştir. Genel sağkalım (GSK) süresi, tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre ya da hasta yaşıyorsa tanı tarihinden çalışma bitiş/son vizit tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Hastalıksız sağkalım (HSK) süresi; NAKT sonrası operasyon tarihinden ilk nüks tarihine kadar geçen süre, eğer nüks yoksa operasyon tarihinden ölüm tarihine geçen süre ya da hasta nüksüz remisyonunda izleniyorsa cerrahi tarihinden çalışma bitiş/son vizit tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

Çalışmaya NAKT alan Evre 2 ve Evre 3 hastalar dahil edilmiş olup evrelemede Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC) 8. Baskı evreleme kılavuzunda TNM evreleme sistemi esas alınmıştır (81).

Meme kanserinin histolojik derecesi Nottingham Derecelendirme Sistemi olarak da bilinen Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sisteminin Elston-Ellis Modifikasyon sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir (170).

Bu çalışma retrospektif olarak planlanmış olup; NAKT alan meme kanserli hastalarda tüm moleküler ve histolojik alt tipleri kapsayacak şekilde dizayn edilmiştir. Meme tümörlerinin sınıflandırılmasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) tarafından 2012 yılında yapılmış ve son olarak 2019 yılında güncellenen 5. Baskı kılavuzu esas alınmıştır (104). Histolojik alt tipler IDC, NST; ILC ve

diğerleri olarak 3 sınıfta analiz edilmiştir. Moleküler alt tipler ise NCCN (81), ESMO (139), ASCO (133) gibi kuruluş ve dernekler tarafından oluşturulan uluslararası kılavuzlar ve uzlaşi raporları esaslarına göre ER, PR, HER2 ve Ki-67 (cut-off değeri olarak %20 değeri esas alınmıştır) durumlarına göre; ‘Luminal A’, ‘Luminal B HER2 Negatif’, ‘Luminal B HER2 Pozitif’, ‘HER2 Pozitif (non-luminal) ve ‘TNMK’ olarak 5 sınıfa ayrılarak incelenmiştir.

Çalışmamızda NAKT sonrası cerrahi uygulanan hastaların operasyon sonrası patolojik yanıt durumlarının RCB (Residual Cancer Burden) skortlama sistemi kullanarak değerlendirilmesini tercih edilmiştir. Çalışmamıza katılan hastalar RCB skortlama sistemine göre RCB-0, RCB-1, RCB-2, RCB-3 olarak 4 kategoriye ayrılmıştır. RCB-0 grubundaki hastalar patolojik tam yanıt (pTY) kabul edilmiştir (233). Bu sistem doğrultusunda neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt (pTY) tanımı; meme dokusunda ve diseksiyon yapılan lenf nodlarının hiçbirinde herhangi bir rezidü invaziv tümör odağı olmaması olarak yapılmıştır. Meme dokusunda rezidü invaziv tümör olmaması ‘ypT0’ olarak, lenf nodlarının hiçbirinde rezidü invaziv tümör olmaması ‘ypN0’ olarak kabul edilmiştir. Rezidü invaziv tümör yokken izole olarak in situ karsinom odaklarının olması patolojik tam yanıt ile uyumlu olarak kabul edilmiştir (81).

Çalışmaya katılan hastaların neoadjuvan tedavisinde farklı kemoterapi rejimleri kullanılmıştır. Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların %97,2’sinde kombinasyon kemoterapilerinde antrasiklin içeren rejimlerin tercih edildiği gözlenmiştir. Hastaların %85,5’i NAKT rejimi olarak AC/T (Adriamisin-Siklofosfamid / Taksan) almış iken, 2. en sık (%10,8) uygulanan tedavinin AC/T + Karboplatin (Adriamisin-Siklofosfamid / Taksan + Karboplatin) kombinasyonu olduğu gözlenmiştir. Üçüncü sıklıkta hastaların %2,3’ünde Taksan + Karboplatin rejimi kullanıldığı gözlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların HER2 durumu gözetilerek %42,6’sında HER2 hedefli tedavi ajanlarının NAKT rejimlerine kombine edildiği izlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan meme cerrahisi operasyonlarda hastaların %68,2’sinde MRM/Mastektomi yöntemi tercih edilirken; %31,8’inde MKC yöntemi tercih edildiği gözlenmiştir.

3.4.İmmünohistokimyasal inceleme

ER/PR pozitiflik durumu, ASCO-/CAP 2018 kılavuzlarına göre tümör hücrelerinin immünohistokimya (IHC) ile %1'inden fazlasında ER ve PR için pozitif boyanması olarak kabul edildi (133).

HER2 ekspresyon durumu ASCO/CAP 2018 kılavuzlarına göre ilk olarak IHC yöntem ile değerlendirildi. IHC olarak tümör hücrelerinin > %10'unda tam ve yoğun çevresel membran boyanması IHC olarak +3 ve HER2 + olarak kabul edilmiştir. Hücrelerin > %10'unda soluk ve zor ayırtedilen çevresel membran boyanması varsa IHC olarak +1 ve HER2 negatif kabul edilmiştir. Tümör hücrelerinde hiç boyanma gözlenmez ise IHC olarak 0 ve HER2 negatif kabul edilmiştir. Tümör hücrelerinin > %10'unda zayıf/orta çevresel membran boyanması varsa IHC olarak +2 ve HER2 şüpheli kabul edilerek ek tetkik olarak FISH yöntemi ile HER2 gen amplifikasyonu çalışılmıştır. FISH ile HER2/CEP17 (sentromerik prob kromozom 17) oranının ≥ 2.0 olan tümörler HER2 + kabul edilmiştir (137).

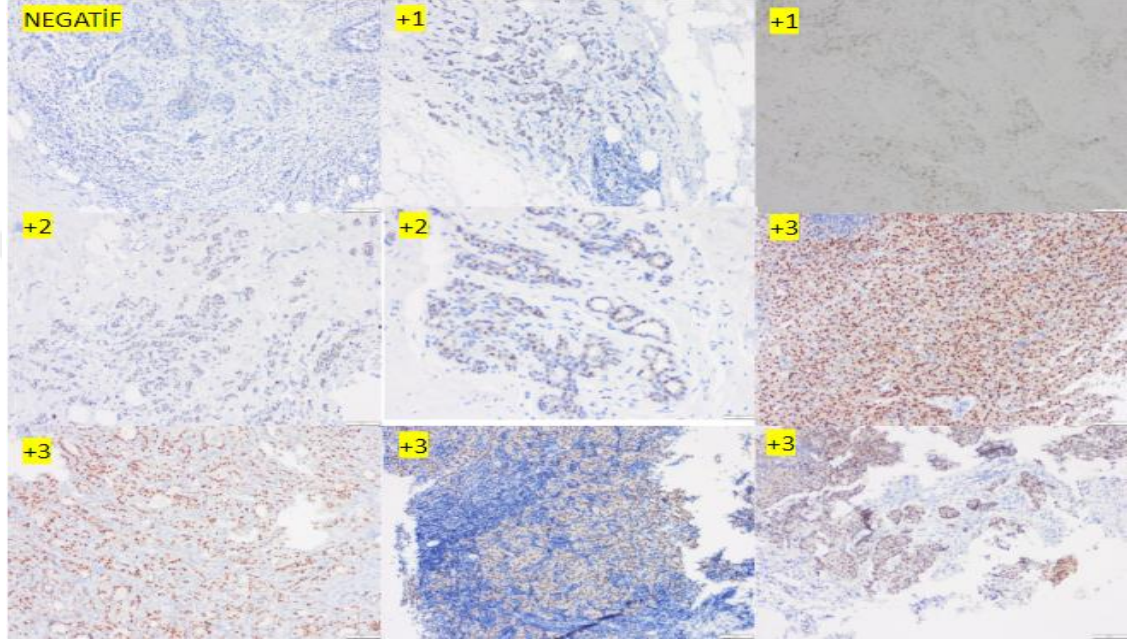
Çalışmaya alınan hastaların hazır boyalı preparatları Patoloji Anabilim Dalı mikroskopları (Olimpus) ile deneyimli iki patoloji hekimi tarafından incelenmiştir. En uygun tümör alanları cama yazar suya dayanıklı kalem ile işaretlenmiş ve işaretlenen preparatların ait oldukları bloklardan immünohistokimyasal değerlendirme için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na ait mikrotom cihazları kullanılarak her hastanın 4 mikron boyutundaki kesitleri bir pozitif şarjlı lama alınmıştır. Alınan kesitler 50 °C'de bir gece boyunca bekletmenin ardından alınan kesitlerde immünohistokimyasal 'Androjen reseptörü' antikorları tam otomatik Dako immünohistokimyasal boyama makinesinde standart prosedür kullanılarak yapılmıştır.

AR antikoruna ile immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerindeki **%1 ve üzeri** nükleer boyanmayı AR ekspresyonu pozitif durum olarak kabul edilmiştir.

- Androjen Reseptör Ekspresyonu değerlendirilmesinde boyanma gücü '0', '+1', '+2', '+3' ve boyanma yüzdesi '%0-100' arası değer olacak şekilde değerlendirilmiştir.

- Boyanma gücünün '0' olması 'boyanma yok'; '+1', '+2', '+3' olması 'boyanma var' olarak belirlenmiştir.

- Boyanma yüzdesinin %0 olması Androjen Reseptör Antikoru ile boyanan tümör hücresi izlenmemesi durumunu; boyanma yüzdesinin %100 olması androjen reseptör antikoru ile tüm hücrelerin boyanması durumunu ifade etmektedir.



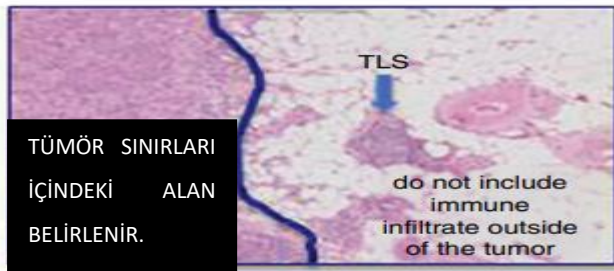
Şekil 5. Tümör hücrelerinde IHC olarak AR boyanma durumu ve AR boyanma şiddeti örnekleri

3.5. Tümör infiltrate lenfositler (TIL) değerlendirmesi

İnvaziv meme karsinomlarında TIL değerlendirmesi için Uluslararası TIL çalışma grubunun önerileri dikkate alınmıştır (205).

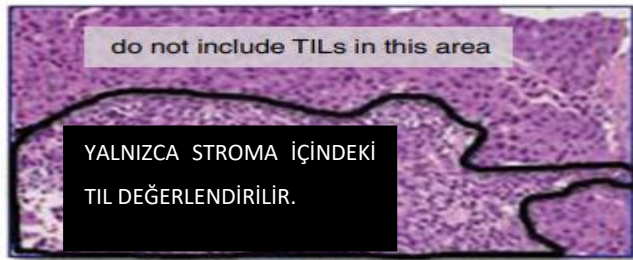
Bu öneriler kapsamında TIL değerlendirmesi için uygulanan standardize yaklaşım şu şekildedir:

1. Tumor alanı seçilir.



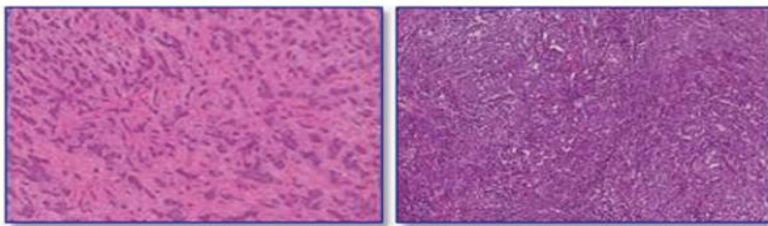
Şekil 6. Tümör seçimi

2. Stromal alan belirlenir.



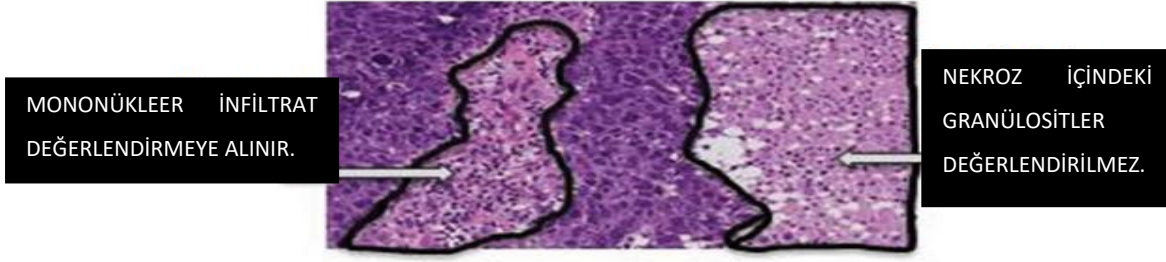
Şekil 7. Stromal alan belirlenmesi

3. Düşük büyütmede preparat taranır.



Şekil 8. Düşük büyütmede preparat görünümü

4.İnflamatuvar infiltratın tipi belirlenir.



Şekil 9. İnflamatuvar infiltratın tipinin belirlenmesi

5.Stromal TIL yüzdesi belirlenir.



Şekil 10.Stromal TIL yüzdesi belirlenmesi

Çalışma kapsamında literatürde önerilen şekilde TIL değerleri neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası biyopsiler için % olarak olgulara ait hazır boyalı preparatların incelenmesi ile belirlenmiştir. Çalışmamızda tümör dokularındaki TIL skorları %0, %1-%10, %10-50 ve >%50 olarak gruplandırılmıştır.

3.6.İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 25.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerin normal dağılmadığı saptanmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır ve bulgular ortanca (min-maks) ile sunulmuştur. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde ki-kare testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasında ilişki spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

Sağkalım Analizi ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirmesi:

Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. Bazı prediktörlerin sağ kalım hızları log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Log rank testler sonucu $p < 0,1$ olan değişkenler Multivariate Cox regresyon analizi modeline dahil edilerek mortalite riski açısından incelenmiştir.

Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya meme kanseri tanısı ile neoadjuvan kemoterapi almış ve neoadjuvan kemoterapi tedavisi sonrasında cerrahi uygulanmış olan 176 kadın hasta dâhil edilmiştir. Bulgular bölümü (1) Tanımlayıcı bulgular, (2) NAKT öncesi ve sonrası histopatolojik özelliklerdeki değişimler, (3) Androjen reseptör gruplarında klinik ve histopatolojik özellikler (4) Subgrup analizleri ve (5) Patolojik tam yanıt ve sağkalım sonuçları olmak üzere 5 başlıkta sunulmuştur.

4.1.Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $49,8 \pm 10,5$ yıldır. Hastaların %50,6'sı postmenopozol dönemde tanı almıştır. Neoadjuvan kemoterapi öncesi ortalama tümör boyutu $39,1 \pm 19,3$ mm'dir. Tanı anı klinik ve patolojik lenf nodu tutulumu açısından değerlendirildiğinde hastaların %89,2'si lenf nodu pozitif, %10,8'i lenf nodu negatif saptandı. Hastaların AJCC 8. Baskı TNM anatomik evreleme sistemine göre dağılım yapıldığında; 22 hasta Evre 2A (%12,5), 72 hasta Evre 2B (%40,9), 40 hasta Evre 3A (%22,7), 27 hasta Evre 3B (%15,3), 15 hasta Evre 3C (%8,5) olarak saptandı. Tanı anı meme biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde hastaların %3,4'ü histolojik grade 1, %50'si histolojik grade 2, %46,6'sı histolojik grade 3 olarak saptandı. LVİ ve PNI değerlendirmesinde hastaların %25'inde LVİ varlığı; %4'ünde ise PNI varlığı saptandı (Tablo 18 ve 19).

Tablo 18. Hastaların Demografik Özellikleri ve NAKT Öncesi Tümör Özellikleri -1

Parametreler (N=176)	
Yaş, yıl	
Ortalama±ss	49,8±10,5
Ortanca (min-maks)	
Tamda Menopoz Durumu, n (%)	
Premenopoz	87 (49,4)
Postmenopoz	89 (50,6)
Taraf, n (%)	
Sağ	83 (47,2)
Sol	93 (52,8)
Tümör Boyutu, mm	
Ortalama±ss	39,1±19,3
Ortanca (min-maks)	35 (6-132)
cT Evresi, n (%)	
T1	13 (7,4)
T2	96 (54,5)
T3	35 (19,9)
T4	32 (18,2)
Tamda Lenf Nodu Tutulumu, n (%)	
Negatif	19 (10,8)
Pozitif	157 (89,2)
cN Evresi, n (%)	
N0	19 (10,8)
N1	115 (65,3)
N2	27 (15,3)
N3	15 (8,5)
cTNM Evreleme, n (%)	
Evre 2A	22 (12,5)
Evre 2B	72 (40,9)
Evre 3A	40 (22,7)
Evre 3B	27 (15,3)
Evre 3C	15 (8,5)

Tablo 19. Hastaların Demografik Özellikleri ve NAKT Öncesi Tümör Özellikleri -2

Histopatolojik Alt Tip, n (%)	
IDC (NST)	154 (87,5)
ILC	8 (4,5)
Diğer	14 (8)
Histolojik Grade, n (%)	
Grade 1	6 (3,4)
Grade 2	88 (50,0)
Grade 3	82 (46,6)
LVİ, n (%)	
Yok	132 (75)
Var	44 (25)
PNİ, n (%)	
Yok	169 (96)
Var	7 (4)
<i>ss: standart sapma * Sütun yüzdesi kullanılmıştır</i> <i>IDC, NST: İnvaziv Duktal Karsinom, Non Spesifiye Tip</i> <i>LVİ: Lenfovasküler İnvazyon</i>	
<i>NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi</i> <i>ILC: İnvaziv Lobüler Karsinom</i> <i>PNİ: Perinöral İnvazyon</i>	

Çalışmaya katılan invaziv meme kanserli hastalar histopatolojik alt tipe göre; invaziv duktal karsinom, NST (non spesifik tip), invaziv lobüler karsinom (ILC) ve diğer grup olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların %87,5'i IDC, NST; %4,5'i ILC tipinde gözlendi. Diğer grubunda yer alan 6 hasta (%3,4) apokrin differansiasyonlu karsinom, 6 hasta (%3,4) miks karsinom (IDC+ILC), 1 hasta (%0,6) miks karsinom (IDC+ILC) ve 1 hasta (%0,6) metaplastik karsinom tiplerinde saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların Tümör Histopatolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı

Parametreler (N=176)		
Histopatolojik Alt Tip	n	%
IDC (NST)	154	87,5
ILC	8	4,5
Diğer	14	8
Apokrin Differansiasyonlu Karsinom	6	3,4
Mix Karsinom (IDC + ILC)	6	3,4
Metaplastik Karsinom	1	0,6
Mix Karsinom (IDC + Müsinöz)	1	0,6
<i>IDC, NST: İnvaziv Duktal Karsinom, Non Spesifiye Tip ILC: İnvaziv Lobüler Karsinom</i>		

Hastalar ER ekspresyon durumu açısından incelendiğinde %33,5'i ER negatif; büyük çoğunluğu (%64,8) +3 şiddetinde olmak üzere hastaların %66,5'i ER pozitif olarak izlendi. İmmünohistokimyasal olarak 67 hasta (%38,1'i) HER2 pozitif saptandı. İmmünohistokimyasal olarak +2 şiddetinde HER2 pozitifliği saptanan 47 olgunun FISH analizi ile değerlendirilmesi sonucunda 7 olgu daha (%14,9) HER2 açısından pozitif kabul edildi. Sonuç olarak çalışmaya katılan 117 hasta (%66,5) HR pozitif; 74 hasta (%42) HER2 pozitif saptandı. Hastalar Ki-67 proliferasyon indeksi cut-off değeri %20'ye göre ayrıldığında %85,2'sinde %20 ve üzeri Ki-67 skoru izlenirken; cut-off değeri %50'ye göre ayrıldığında %48,9'unda %50 ve üzeri Ki-67 skoru saptandı. Tanı anı invaziv meme kanseri preparatları TIL skoru açısından değerlendirildiğinde ortalama TİL yüzdesi $27 \pm 28,7$ saptandı. Hastaların %13,1'inde TİL boyanması izlenmedi. TİL saptanan hastalar boyanma yüzdelerine göre gruplandırıldığında; hastaların %37,5'inde %1-10 aralığında, %27,8'inde %10-50 aralığında ve %21,6'sında %50 ve üzeri TİL boyanma yüzdesi saptanmıştır (Tablo 21 ve 22).

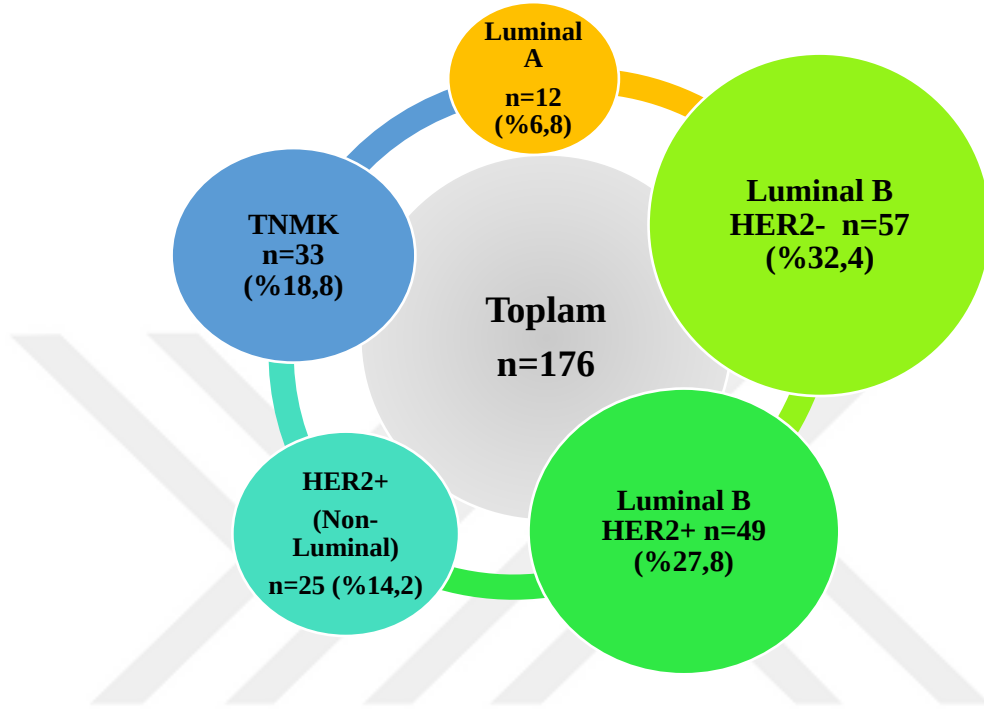
Tablo 21. Tümörlerin NAKT Öncesi Moleküler Subtip Sınıflaması ile Reseptör Ekspresyon Durumları ve Histopatolojik Özellikleri-1

Parametreler (N=176)	Pre-NAKT
Moleküler Subtip, n (%)	
Luminal A	12 (6,8)
Luminal B HER2-	57 (32,4)
Luminal B HER2+	49 (27,8)
HER2+ (Non-Luminal)	25 (14,2)
TNMK	33 (18,8)
ER, n (%)	
Negatif	59 (33,5)
1+	3 (1,7)
2+	0
3+	114 (64,8)
ER, %	
Ortalama±ss	52,3±42,5
Ortanca (min-maks)	80 (0-100)
PR, n (%)	
Negatif	78 (44,3)
1+	5 (2,8)
2+	4 (2,3)
3+	89 (50,6)
PR, %	
Ortalama±ss	28,3±35,2
Ortanca (min-maks)	5 (0-100)
Hormon Reseptör Durumu, n (%)	
Negatif	59 (33,5)
Pozitif	117 (66,5)
IHK HER2, n (%)	
Negatif	51 (29)
1+	11 (6,3)
2+	47 (26,7)
3+	67 (38,1)
IHK HER2 2+ → FISH Doğrulama (n=47), n (%)	
Negatif	40 (85,1)
Pozitif	7 (14,9)
HER2, n (%)	
Negatif	102 (58)
Pozitif	74 (42)
Ki-67 skoru, %	
Ortalama±ss	42,9±21,9
Ortanca (min-maks)	45 (5-90)

Tablo 22. Tümörlerin NAKT Öncesi Moleküler Subtip Sınıflaması ile Reseptör Ekspresyon Durumları ve Histopatolojik Özellikleri-2

Parametreler (N=176)	Pre-NAKT
Ki-67 skoru, n (%)	
<%20	26 (14,8)
≥%20	150 (85,2)
Ki-67 skoru, n (%)	
<%50	90 (51,1)
≥%50	86 (48,9)
TİL, %	
Ortalama±ss	27±28,7
Ortanca (min-maks)	10 (0-90)
TİL, n (%)	
0	23 (13,1)
%1-10	66 (37,5)
>%10-50	49 (27,8)
>%50	38 (21,6)
<i>ss: standart sapma * Sütun yüzdesi kullanılmıştır</i>	
<i>ER: Östrojen Reseptörü</i>	
<i>PR: Progesteron Reseptörü</i>	
<i>IHK: İmmünohistokimya</i>	
<i>TNMK: Triple Negatif Meme Kanseri</i>	
<i>TIL: Tümör İnfiltrat Lenfosit</i>	

Hastaların moleküler subtiplerine göre dağılımı incelendiğinde sırasıyla %32,4'ü Luminal B HER2 negatif, %27,8'i Luminal B HER2 pozitif, %18,8'i TNMK, %14,2'si HER2 pozitif (non-luminal) ve %6,8'i ise Luminal A subtipinde saptandı (Şekil 11).



Şekil 11. Moleküler Subtip Dağılımı (TNMK: Triple Negatif Meme Kanseri)

Çalışmaya katılan hastaların NAKT öncesi doku biyopsi örnekleri IHK analiz yöntemleri ile incelendiğinde hastaların %59,1’inde AR ekspresyonu pozitif, %40,9’u AR ekspresyonu negatif saptanmıştır. AR boyanma şiddetine göre hastaların %57,4’ünde +3 şiddetinde AR boyanması gözlenirken; AR boyanma yüzdesi ortalama $30,3 \pm 34,4$ saptandı. AR ekspresyonu boyanma yüzdesine göre %10 ve %50 cut-off değerleri kabul edilerek sınıflandırıldığında, boyanma yüzdesi %10 üzeri olan 85 hasta (%48,3); boyanma yüzdesi %50 üzeri olan 46 hasta (%26,1) saptandı (Tablo 23).

Tablo 23. Tümörlerin NAKT Öncesi Androjen Reseptör Ekspresyon Durumu

Parametreler (N=176)	Pre-NAKT
AR Ekspresyon Durumu, n (%)	
Negatif	72 (40,9)
Pozitif	104 (59,1)
AR Boyanma Şiddeti, n (%)	
Negatif	72 (40,9)
1+	2 (1,1)
2+	1 (0,6)
3+	101 (57,4)
AR, Boyanma Yüzdesi (%)	
Ortalama $\pm$ ss	$30,3 \pm 34,4$
Ortanca (min-maks)	10 (0-100)
AR %, n (%)	
0	72 (40,9)
$\leq$ %10	19 (10,8)
$>$ %10	85 (48,3)
AR %, n (%)	
0	72 (40,9)
$\leq$ %50	58 (33)
$>$ %50	46 (26,1)
ss: standart sapma * Sütun yüzdesi kullanılmıştır AR: Androjen Reseptörü	

Androjen reseptörü ekspresyon durumu moleküler subtiplerde ayrı ayrı incelendiğinde; Luminal A alt tipindeki hastaların %75'inde, Luminal B HER2- alt tipindeki hastaların %56,1'inde, Luminal B HER2+ alt tipindeki hastaların %79,6'sında, HER2+ (non-luminal) alt tipindeki hastaların %52'sinde ve TNMK alt tipindeki hastaların %33,3'ünde IHK olarak AR ekspresyonu pozitif saptandı. Triple negatif meme kanseri subtipindeki hastaların %66,7'sinde IHK AR ekspresyonu da negatif saptandı. Moleküler subtip olarak HER2 + olan toplam 74 hastanın %70,2'si (52 hasta) IHK olarak AR ekspresyonu pozitif saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi cut-off değeri %20 olarak belirlendiğinde; Luminal B HER2 – subtipindeki hastaların %93'ü, Luminal B HER2 + (non-luminal) subtipindeki hastaların %87,8'i, HER2 + (non-luminal) subtipindeki hastaların %84'ü ve TNMK subtipindeki hastaların tamamında Ki-67 skoru %20 ve üzerinde saptandı (Tablo 24 ve 25).

Tablo 24. Tümör Moleküler Subtiplerinde NAKT Öncesi Reseptör Ekspresyon Durumları ve Histopatolojik Özellikler-1

Parametreler (N=176)	Moleküler Subtipler				
	Luminal A (n=12)	Luminal B HER2 (-) (n=57)	Luminal B HER2 (+) (n=49)	HER2+ (nonluminal) (n=25)	TNMG (n= 33)
HR Durumu, n (%)					
Negatif	0	0	0	25 (100)	33 (100)
Pozitif	12 (100)	57 (100)	49 (100)	0	0
HER2, n (%)					
Negatif	12 (100)	57 (100)	0	0	0
Pozitif	0	0	49 (100)	25 (100)	33 (100)
AR Ekspresyon Durumu, n (%)					
Negatif	3 (25)	25 (43,9)	10 (20,4)	12 (48)	22 (66,7)
Pozitif	9 (75)	32 (56,1)	39 (79,6)	13 (52)	11 (33,3)
AR %, n (%)					
0	3 (25)	25 (43,9)	10 (20,4)	12 (48)	22 (66,7)
≤%10	1 (8,3)	7 (12,3)	4 (8,2)	4 (16)	3 (9,1)
>%10	8 (66,7)	25 (43,9)	35 (71,4)	9 (36)	8 (24,2)
AR %, n (%)					
0	3 (25)	25 (43,9)	10 (20,4)	12 (48)	22 (66,7)
≤%50	6 (50)	23 (40,4)	16 (32,7)	7 (28)	6 (18,2)
>%50	3 (25)	9 (15,8)	23 (46,9)	6 (24)	5 (15,2)
Ki-67 skoru, n (%)					
<%20	12 (100)	4 (7)	6 (12,2)	4 (16)	0
≥%20	0	53 (93)	43 (87,8)	21 (84)	33 (100)
Ki-67 skoru, n (%)					
<%50	12 (100)	34 (59,6)	28 (57,1)	11 (44)	5 (15,2)
≥%50	0	23 (40,4)	21 (42,9)	14 (56)	28 (84,8)

Tablo 25. Tümör Moleküler Subtiplerinde NAKT Öncesi Reseptör Ekspresyon Durumları ve Histopatolojik Özellikler-2

Parametreler (N=176)	Moleküler Subtipler				
	Luminal A (n=12)	Luminal B HER2 (-) (n=57)	Luminal B HER2 (+) (n=49)	HER2+ (nonluminal) (n=25)	TNMK (n= 33)
LVİ, n (%)					
Yok	9 (75)	45 (78,9)	37 (75,5)	13 (52)	28 (84,8)
Var	3 (25)	12 (21,1)	12 (24,5)	12 (48)	5 (15,2)
PNİ, n (%)					
Yok	12 (100)	55 (96,5)	46 (93,9)	23 (92)	33 (100)
Var	0	2 (3,5)	3 (6,1)	2 (8)	0
<i>ss: standart sapma * Sütun yüzdesi kullanılmıştır AR: Androjen Reseptörü</i> <i>HR: Hormon Reseptörü</i>					
<i>LVİ: Lenfovasküler İnvazyon PNİ: Perinöral İnvazyon</i>					

Çalışmaya katılan hastaların neoadjuvan tedavisinde farklı kemoterapi rejimleri kullanılmıştır. Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların %97,2'sinde kombinasyon kemoterapilerinde antrasiklin içeren rejimlerin tercih edildiği gözlenmiştir. Hastaların %85,5'i NAKT rejimi olarak AC/T (Adriamisin-Siklofosfamid / Taksan) almış iken, 2. en sık (%10,8) uygulanan tedavinin AC/T + Karboplatin (Adriamisin-Siklofosfamid / Taksan + Karboplatin) kombinasyonu olduğu gözlenmiştir. Üçüncü sıklıkta hastaların %2,3'ünde Taksan + Karboplatin rejimi kullanıldığı gözlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların HER2 durumu gözetilerek %42,6'sında HER2 hedefli tedavi ajanlarının NAKT rejimlerine kombine edildiği izlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan meme cerrahisi operasyonlarda hastaların %68,2'sinde MRM/Mastektomi yöntemi tercih edilirken; %31,8'inde MKC yöntemi tercih edildiği saptanmıştır (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların NAKT Rejimleri ve Cerrahi Tedavi Özellikleri

Parametreler (N=176)	
Neoadjuvan KT Rejimi, n (%)	
AC/T	151 (85,8)
AC/T + Karboplatin	19 (10,8)
T + Karboplatin	4 (2,3)
TC	1 (0,6)
CAF/T	1 (0,6)
Neoadjuvan KT Rejimi Antrasiklin Durumu, n (%)	
Antrasiklinli Rejim	171 (97,2)
Antrasiklinsiz Rejim	5 (2,8)
Neoadjuvan HER2 Hedefli Tedavi Alma Durumu, %	
Alan	75 (42,6)
Almayan	101 (57,4)
Neoadjuvan HER2 Hedefli Tedavi Rejimi, n (%)	
Trastuzumab	14 (18,7)
Trastuzumab+Pertuzumab	61 (81,3)
Operasyon Türü, n (%)	
MRM / Mastektomi	120 (68,2)
MKC	56 (31,8)
<i>* Sütun yüzdesi kullanılmıştır</i>	
<i>AC: Adriamisin – Siklofosfamid</i>	<i>AC/T: Adriamisin – Siklofosfamid / Taksan</i>
<i>TC: Taksan – Siklofosfamid</i>	<i>CAF / T: Siklofosfamid-Adriamisin-Fluorourasil / Taksan</i>
<i>MRM: Modifiye Radikal Mastektomi</i>	<i>MKC: Meme Koruyucu Cerrahi</i>

Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan hastaların operasyon sonrası patolojik yanıt durumları RCB (Residual Cancer Burden) skorumlama sistemi kullanılarak değerlendirildi. Hastalar RCB skorumlama sistemine göre RCB-0, RCB-1, RCB-2, RCB-3 olarak 4 kategoriye ayrıldı. RCB-0 grubundaki hastalar patolojik tam yanıtlı (pTY) kabul edildi. Çalışmaya katılan 176 hastanın 74’ünde (%42) NAKT’ye patolojik tam yanıt saptandı. Yüz iki hastada (%58) ise rezidü invaziv tümör saptandı. Rezidü invaziv tümör saptanan ve dolayısıyla patolojik tam yanıtlılık dışında değerlendirilen hastaların %9,7’sinde minimal rezidüel kanser (RCB-1), %32,4’nde orta rezidüel kanser (RCB-2), %15,9’unda ise yoğun rezidüel kanser (RCB-3) saptandı. Patolojik tam yanıtlı olmayanlarda post-NAKT ortanca RCB İndeksi 2,3 (0,5-5,1) olarak saptandı. Patolojik tam yanıtlı hastaların %16,2’sinde rezidü intraduktal karsinom gözlendi. Neoadjuvan kemoterapi sonrası ortalama rezidü invaziv tümör boyutu $12\pm18,8$ mm’dir. Patolojik tam yanıt olmayanlarda ise ortalama rezidü invaziv tümör boyutu $20,7\pm19,1$ mm’dir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidü invaziv tümör boyutunun patolojik evrelemesi yapıldığında hastaların %34,1’i pT1, %17’si pT2, %4’ pT3, %1,1’i pT4 evresinde saptandı. Hastaların %43,8’inde cerrahi olarak çıkarılan meme dokusunda rezidü invaziv tümör izlenmemiş olup pT0 evresinde kabul edildi. Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi olarak çıkarılan lenf nodlarının patolojik değerlendirilmesinde hastaların %35,8’inde metastatik lenf nodu tespit edildi. Neoadjuvan kemoterapi sonrası operasyon materyalinde metastaz saptanan lenf nodu sayısı ortancası 3 (1-27) olarak saptandı. Neoadjuvan kemoterapi sonrası lenf nodunda rezidü invaziv tümör metastazı izlenmeyen pN0 evresinde 113 hasta (%64,2) gözlendi. Neoadjuvan kemoterapi sonrası pTY gözlenmeyen hastaların rezidü invaziv tümör dokularında TİL skorları değerlendirildiğinde TİL skoru ortalaması $12,9\pm19,6$ olarak saptandı. Ayrıca TIL skorları %0, %1-%10, %10-50 ve >%50 olarak gruplandırıldı. Bu hastaların %21,6’sında TIL skoru %0, %52’sinde TIL skoru %1-10 aralığında, %20,6’sında TIL skoru %10-50 aralığında ve %5,9’unda TIL skoru >%50 olarak gözlendi (Tablo 27 ve 28).

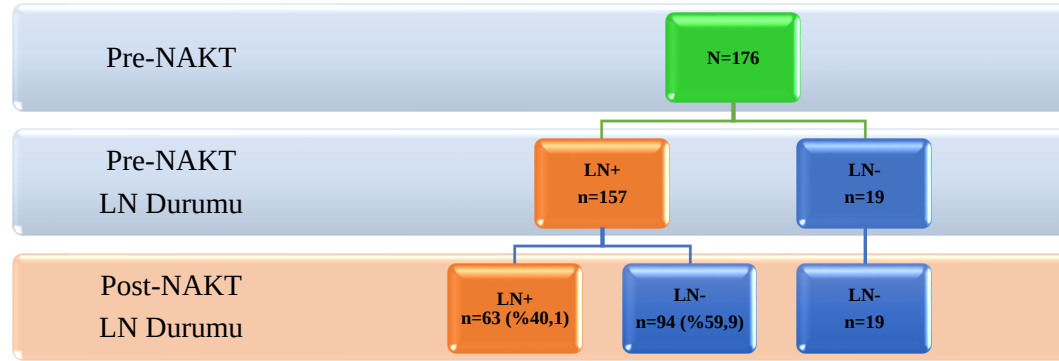
Tablo 27. NAKT Sonrası Patolojik Yanıt Durumu ve Tümör Özellikleri-1

Parametreler (N=176)	
Post-NAKT Patolojik Tam Yanıt, n (%)	
Yok	102 (58)
Var	74 (42)
Post-NAKT RCB İndeksi	
Ortalama±ss	1,4±1,4
Ortanca (min-maks)	1,3 (0-5,1)
pTY Olmayanlarda Post-NAKT RCB İndeksi (n=102)	
Ortalama±ss	2,4±1
Ortanca (min-maks)	2,3 (0,5-5,1)
RCB sınıflaması, n (%)	
RCB-0: Patolojik Tam Yanıt	74 (42)
RCB-1: Minimal Rezidüel Kanser	17 (9,7)
RCB-2: Orta Rezidüel Kanser	57 (32,4)
RCB-3: Yoğun Rezidüel Kanser	28 (15,9)
pTY Olanlarda Rezidü İntraduktal Karsinom Varlığı (n=74), n (%)	
Yok	62 (83,8)
Var	12 (16,2)
Post-NAKT Rezidü İnvaziv Tümör Boyutu, mm	
Ortalama±ss	12±18,8
Ortanca (min-maks)	4 (0-95)
pTY Olmayanlarda Post-NAKT Rezidü İnvaziv Tümör Boyutu (n=102), mm	
Ortalama±ss	20,7±19,1
Ortanca (min-maks)	15 (0-95)
Post-NAKT pT Evre, n (%)	
pT0	77 (43,8)
pT1	60 (34,1)
pT2	30 (17)
pT3	7 (4)
pT4	2 (1,1)
Post-NAKT Operasyon Materyalinde Metastatik Lenf Nodu Varlığı, n (%)	
Yok	113 (64,2)
Var	63 (35,8)
Post-NAKT Operasyon Materyalinde Metastatik Lenf Nodu Sayısı, adet	
Ortalama±ss	5,2±5
Ortanca (min-maks)	3 (1-27)
Post-NAKT pN Evre, n (%)	
pN0	113 (64,2)
pN1	32 (18,2)
pN2	22 (12,5)
pN3	9 (5,1)

Tablo 28. NAKT Sonrası Patolojik Yanıt Durumu ve Tümör Özellikleri-2

Tanıda Lenf Nodu + Olanlarda Post-NAKT Lenf Nodu Negatifleşme (n=157), n (%)	
Yok	63 (40,1)
Var	94 (59,9)
pTY Olmayanlarda Post-NAKT TIL (n=102), %	
Ortalama±ss	12,9±19,6
Ortanca (min-maks)	5 (0-90)
pTY Olmayanlarda Post-NAKT TIL (n=102), n (%)	
0	22 (21,6)
%1-10	53 (52)
>%10-50	21 (20,6)
>%50	6 (5,9)
<i>ss: standart sapma * Sütun yüzdesi kullanılmıştır,</i>	
<i>NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi</i>	<i>RCB: Residual Cancer Burden İndeksi</i>
<i>pTY: Patolojik Tam Yanıt</i>	<i>TIL: Tümör İnfiltrat Lenfosit</i>

Çalışmaya katılan 176 hastanın %89,2'sinin (157 hasta) tanı anında lenf nodu tutulumu pozitifdir. Neoadjuvan kemoterapi öncesi lenf nodu tutulumu pozitif olan 157 hastanın NAKT sonrası %59,9'unda lenf nodu tutulumunda negatifleşme; %40,1'inde ise lenf nodu pozitiflik durumunun devam ettiği saptandı (Şekil 12).



Şekil 12. NAKT Sonrası Tümörlerin Lenf Nodu Tutulumundaki Değişim (LN: Lenf Nodu)

Neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidü invaziv tümörü olan 102 hastanın patoloji preparatları IHC olarak incelendiğinde 37 hastanın (%36,3) AR ekspresyonu pozitif, 65 hastanın (%63,7) AR ekspresyonu negatif saptandı. AR boyanma şiddetine göre hastaların %29,4'ünde +3 şiddetinde boyanma gözlenirken; AR

boyanma yüzdesi ortalaması $13,6 \pm 25,2$ saptandı. AR ekspresyonu boyanma yüzdesine göre %10 ve %50 cut-off değerleri kabul edilerek sınıflandırıldığında, boyanma yüzdesi %10 üzeri olan 23 hasta (%22,5); boyanma yüzdesi %50 üzeri olan 13 hasta (%12,7) saptandı (Tablo 29).

Tablo 29. NAKT Sonrası Rezidü İnvaziv Tümörlerde AR Ekspresyon Özellikleri

Parametreler (N=102)	
AR Ekspresyon Durumu, n (%)	
Negatif	65 (63,7)
Pozitif	37 (36,3)
AR Boyanma Şiddeti, n (%)	
Negatif	65 (63,7)
1+	3 (2,9)
2+	4 (3,9)
3+	30 (29,4)
AR Boyanma Yüzdesi, %	
Ortalama $\pm$ ss	13,6 $\pm$ 25,2
Ortanca (min-maks)	0 (0-90)
AR %, n (%)	
0	65 (63,7)
$\leq$ %10	14 (13,7)
$>$ %10	23 (22,5)
AR %, n (%)	
0	65 (63,7)
$\leq$ %50	24 (23,5)
$>$ %50	13 (12,7)
<i>ss: standart sapma * Sütun yüzdesi kullanılmıştır AR: Androjen Reseptörü</i>	

Çalışmaya katılan hastaların %69,9'u tanı anı ve/veya cerrahi sonrası HR + olması nedeniyle adjuvan hormonoterapi almıştır. Adjuvan hormonoterapi alan 123 hastanın %54,5'inin tedavisinde tamoksifen; %45,5'inin tedavisinde aromataz inhibitörleri kullanılmıştır. Hastaların %47,2'si tanı anı ve/veya cerrahi sonrası HER2 + olması nedeniyle adjuvan HER2 hedefli tedavisi almıştır. Hastaların %11,9'u adjuvan kemoterapi (kapesitabin) tedavisi almıştır. Ek olarak 161 hasta (%91,5) adjuvan RT tedavisi almıştır. Çalışmaya katılan 176 hastanın NAKT ve cerrahi sonrası takiplerinde 18 hastada (%10,2) nüks saptandı. Mevcut nükslerin tamamı uzak organ metastazı olarak izlendi. Neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi sonrası takiplerde sağkalım durumları incelendiğinde 10 hastada (%5,7) ölüm gözlemlendi (Tablo 30).

Tablo 30. Hastaların Adjuvan Tedavi Rejimleri ve Prognostik Özellikleri

Parametreler (N=176)	
Adjuvan Hormonal Tedavi, n (%)	
Alan	123 (69,9)
Almayan	53 (30,1)
Adjuvan Hormonal Tedavi Rejimi (n=123), n (%)	
Tamoksifen	67 (54,5)
Aromataz İnhibitörü (Letrozol / Anastrozol)	56 (45,5)
Adjuvan HER2 Hedefli Tedavi, n (%)	
Alan	83 (47,2)
Almayan	93 (52,8)
Adjuvan HER2 Hedefli Tedavi Rejimi (n=83), n (%)	
Trastuzumab	81 (97,6)
Trastuzumab + Pertuzumab	1 (1,2)
Trastuzumab + Emtansin	1 (1,2)
Adjuvan Kemoterapi Tedavisi, n (%)	
Alan (Kapesitabin)	21 (11,9)
Almayan	155 (88,1)
Adjuvan RT, n (%)	
Alan	161 (91,5)
Almayan	15 (8,5)
Nüks, n (%)	
Yok	158 (89,8)
Var	18 (10,2)
Sağkalım Durumu, n (%)	
Sağ	166 (94,3)
Exitus	10 (5,7)
<i>* Sütun yüzdesi kullanılmıştır RT: Radyoterapi</i>	

4.2.Neoadjuvan Kemoterapi Öncesi ve Sonrası Histopatolojik Özelliklerdeki Değişimler

Rezidü invaziv tümör izlenen 102 hastanın NAKT öncesi ve sonrası ER, PR, HR durumu, HER2 ekspresyon durumu, Ki-67 durumu ve LVI ile PNI açısından değişimleri analiz edilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi öncesi hastaların %73,5'inde ER + 'liği mevcutken NAKT sonrası %76,5'inde ER + 'liği saptandı. Neoadjuvan kemoterapi öncesi ve NAKT sonrası ER + 'liğinde anlamlı istatistiksel değişim izlenmedi ($p=0,375$). Neoadjuvan kemoterapi öncesi ER boyanma yüzdesi ortancası %90 (0-100) iken NAKT sonrası ER boyanma yüzdesi ortancası %80 (0-100) saptandı. Bu sonuçla NAKT sonrasında ER boyanma yüzdesinde NAKT öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş saptandı ($p = 0,001$). Neoadjuvan kemoterapi öncesi hastaların %62,7'inde PR + 'liği mevcutken NAKT sonrası %52,9'inde PR + 'liği saptandı. Neoadjuvan kemoterapi sonrasında NAKT öncesine göre PR + hasta sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p = 0,031$). Neoadjuvan kemoterapi öncesi PR ortanca boyanma yüzdesi %10 (0-100) iken NAKT sonrası PR ortanca boyanma yüzdesi %2 (0-90) olup NAKT sonrasında PR ortanca boyanma yüzdesinde NAKT öncesine göre istatistiksel anlamlı gerileme izlendi ($p<0,001$). Neoadjuvan kemoterapi öncesi Ki-67 skoru ortancası %40 (5-90) iken NAKT sonrası %5 (1-80) olarak saptandı. Neoadjuvan kemoterapi sonrasında Ki-67 skorundaki azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p <0,001$). Hastalar Ki-67 skoru %20 ve %50 cut-off değerleri kabul edilerek gruplandırıldığında; NAKT öncesi %80,4'ünde, NAKT sonrası %32,4'ünde Ki-67 skoru $\geq$ %20 izlenmiştir. Aynı şekilde NAKT öncesi %45,1'inde, NAKT sonrası %10,8'inde Ki-67 skoru $\geq$ %50 olarak izlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası Ki-67 skoru $\geq$ %20 ve $\geq$ %50 üzeri gruplarda daha az hasta gözlenmesi istatistiksel anlamlı tespit edilmiştir (sırasıyla %20 cut-off için $p<0,001$; %50 cut-off için $p<0,001$). Neoadjuvan kemoterapi sonrası HR durumu ve HER2 durumu NAKT öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı değişim saptanmadı (sırasıyla $p=0,375$ ve $p=0,664$). PNI varlığının değerlendirilmesi sonucunda hastaların NAKT öncesi %2,9'sunda; NAKT sonrası %12,7'sinde PNI varlığı tespit edilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası PNI varlığı olan hasta sayısındaki artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,021$) (Tablo 31 ve 32).

Tablo 31. NAKT Öncesi ve Sonrası ER, PR ve Ki-67 Değişimleri-I-1

Parametreler (N=102)	Pre - NAKT	Post - NAKT	p
ER, n (%)			NA
Negatif	27 (26,5)	24 (23,5)	
1+	2 (2)	1 (1)	
2+	0	1 (1)	
3+	73 (71,6)	76 (74,5)	
ER, n (%)			0,375 [#]
Negatif	27 (26,5)	24 (23,5)	
Pozitif	75 (73,5)	78 (76,5)	
ER Boyanma Yüzdesi, %			0,001**
Ortanca (min-maks)	90 (0-100)	80 (0-100)	
PR, n (%)			0,204*
Negatif	38 (37,3)	48 (47,1)	
1+	4 (3,9)	3 (2,9)	
2+	2 (2)	3 (2,9)	
3+	58 (56,9)	48 (47,1)	
PR, n (%)			0,031[#]
Negatif	38 (37,3)	48 (47,1)	
Pozitif	64 (62,7)	54 (52,9)	
PR Boyanma Yüzdesi, %			<0,001**
Ortanca (min-maks)	10 (0-100)	2 (0-90)	
Hormon Reseptör Durumu, n (%)			0,375 [#]
Negatif	27 (26,5)	24 (23,5)	
Pozitif	75 (73,5)	78 (76,5)	
HER2, n (%)			0,664 [#]
Negatif	76 (74,5)	79 (77,5)	
Pozitif	26 (25,5)	23 (22,5)	
Ki-67 skoru, %			<0,001**
Ortanca (min-maks)	40 (5-90)	5 (1-80)	
Ki-67 skoru, n (%)			<0,001[#]
<%20	20 (19,6)	69 (67,6)	
≥%20	82 (80,4)	33 (32,4)	
Ki-67 skoru, n (%)			<0,001[#]
<%50	56 (54,9)	91 (89,2)	
≥%50	46 (45,1)	11 (10,8)	

Tablo 32. NAKT Öncesi ve Sonrası ER, PR ve Ki-67 Değişimleri-I-2

Parametreler (N=102)	Pre - NAKT	Post - NAKT	p
LVİ, n (%)			0,053 [#]
Yok	80 (78,4)	67 (65,7)	
Var	22 (21,6)	35 (34,3)	
PNİ, n (%)			0,021[#]
Yok	99 (97,1)	89 (87,3)	
Var	3 (2,9)	13 (12,7)	
[#] : McNemar Test *: McNemar-Browner Test **: Wilcoxon Testi NA: Ulaşılamadı (Not available)			
ER: Östrojen Reseptörü PR: Progesteron Reseptörü LVİ: Lenfovasküler İnvazyon PNİ: Perinöral İnvazyon			

Rezidü invaziv tümör izlenen 102 hastanın NAKT öncesi ve sonrası IHC olarak AR ekspresyon durumu açısından değişimleri tablo 33’de sunulmuştur. Neoadjuvan kemoterapi öncesi hastaların %56,9’unda AR ekspresyon pozitifliği mevcutken NAKT sonrası %36,3’ünde AR ekspresyonu gözlemlendi. Neoadjuvan kemoterapi sonrası AR pozitifliği gözlenen hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$). Ek olarak NAKT sonrası hastaların AR ekspresyon pozitiflik boyanma yüzdesi ortanca değerinde, NAKT öncesi göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0,001$). Hastalar AR ekspresyon boyanma yüzdesine göre %0, %1-10 ve >%10 olarak sınıflandırıldığında; NAKT sonrası NAKT öncesine göre >%10 boyanma yüzdesi gösteren hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$). Ayrıca AR ekspresyon boyanma yüzdesine göre %0, %1-50, >%50 olarak sınıflandırılıp NAKT öncesi ve sonrasındaki dağılım oranları incelendiğinde; NAKT sonrası AR boyanma yüzdesi $\geq$ %50 olan hasta sayısında da istatistiksel anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0,001$). Hastalar TİL skorları %0, %1-10, >%10-50 ve >%50 olarak gruplandırılıp NAKT öncesi ve sonrası TİL skoru açısından değişimleri analiz edildiğinde; NAKT sonrası NAKT öncesine göre TİL yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0,001$). Ayrıca ortanca TİL yüzdesi NAKT öncesi %10 (0-90) iken NAKT sonrası %5 (0-90) olarak saptanmış olup NAKT sonrası ortanca TİL yüzdesinde istatistiksel anlamlı düşüş izlenmiştir ($p=0,001$), (Tablo 33).

Tablo 33. NAKT Öncesi ve Sonrası AR Ekspresyon Değişimleri-II

Parametreler (N=102)	Pre - NAKT	Post - NAKT	p
AR Ekspresyon Durumu, n (%)			<0,001 [#]
Negatif	44 (43,1)	65 (63,7)	
Pozitif	58 (56,9)	37 (36,3)	
AR Boyanma Şiddeti, n (%)			NA
Negatif	44 (43,1)	65 (63,7)	
1+	1 (1)	3 (2,9)	
2+	0	4 (3,9)	
3+	57 (55,9)	30 (29,4)	
AR Boyanma Yüzdesi, %			<0,001**
Ortanca (min-maks)	10 (0-100)	0 (0-90)	
AR %, n (%)			<0,001*
0	44 (43,1)	65 (63,7)	
%1-10	12 (11,8)	14 (13,7)	
>%10	46 (45,1)	23 (22,5)	
AR %, n (%)			<0,001*
0	44 (43,1)	65 (63,7)	
%1-50	35 (34,3)	24 (23,5)	
>%50	23 (22,5)	13 (12,7)	
TIL, %			0,001**
Ortanca (min-maks)	10 (0-90)	5 (0-90)	
TIL %, n (%)			<0,001*
0	13 (12,7)	22 (21,6)	
%1-10	47 (46,1)	53 (52)	
>%10-50	27 (26,5)	21 (20,6)	
>%50	15 (14,7)	6 (5,9)	
TIL, (%)			0,017 [#]
%0-10	60 (58,8)	75 (73,5)	
>%10	42 (41,2)	27 (26,5)	
#: McNemar Test *: McNemar-Browker Test **: Wilcoxon Testi NA: Ulaşılamadı (Not available)			
AR: Androjen Reseptörü TIL: Tümör İnfiltrate Lenfosit			

Çalışmaya katılan hastaların NAKT öncesi cT evre dağılımları ve NAKT sonrası pT evre dağılımlarının değişimleri Tablo 34'te gösterilmiştir.

Tablo 34. NAKT Sonrası T evresi Değişimi

Parametreler (N=176)	Post - NAKT				
Pre - NAKT	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4
cT1, n (%) n=13	9 (69,2)	3 (23,1)	1 (7,7)	0	0
cT2, n (%) n=96	41 (42,7)	37 (38,5)	18 (18,8)	0	0
cT3, n (%) n=35	18 (51,4)	11 (31,4)	4 (11,4)	2 (5,7)	0
cT4, n (%) n=32	9 (28,1)	9 (28,1)	7 (21,9)	5 (15,6)	2 (6,3)
<i>* Satır yüzdesi kullanılmıştır</i>					

Çalışmaya katılan hastaların NAKT öncesi cN evre dağılımları ve NAKT sonrası pN evre dağılımlarının değişimleri Tablo 35'te gösterilmiştir.

Tablo 35. NAKT Sonrası N evresi Değişimi

Parametreler (n=176)	Post-NAKT			
Pre-NAKT	pN0	pN1	pN2	pN3
cN0, n(%) n=19	19 (100)	0	0	0
cN1, n(%) n=115	66 (57,4)	26 (22,6)	16 (13,9)	7 (6,1)
cN2, n(%) n=27	20 (74,1)	2 (7,4)	5 (18,5)	0
cN3, n(%) n=15	8 (53,3)	4 (26,7)	1 (6,7)	2 (13,3)
<i>* Satır yüzdesi kullanılmıştır</i>				

4.3.Androjen Reseptör Gruplarında Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan 176 hastanın klinik ve histopatolojik özellikleri tanı anı AR ekspresyon durumuna göre analiz edilmiştir. Tümör boyutu AR ekspresyonu negatif ve pozitif gruplar arasında karşılaştırıldığında; AR ekspresyonu negatif grupta ortalama tümör boyutu 38,5 (6-100) mm iken, AR ekspresyonu pozitif grupta ortalama tümör boyutu 32 (8-132) mm olarak saptandı. Tümör boyutu, AR + olan hastalarda AR – olan hastalara göre istatistiksel anlamlı derecede daha küçük izlendi ($p=0,024$). Histolojik dereceye göre hastalar grade 1/2 ve grade 3 olarak 2 sınıfa ayrıldı. AR negatif olan hastaların %56,9'unun histolojik derecesi 3 olarak gözlenirken AR pozitiflerin %39,4'ünün tümörün histolojik derece 3 olarak gözlemlendi. AR pozitif hastalarda AR negatiflere göre histolojik derece 3 tümör gözlenme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,022$). Tümör moleküler subtiplerinde; Luminal B HER2 + alt tipi, AR pozitif grupta AR negatif hasta grubuna göre daha sık (%37,5'e karşın %13,9) izlenirken ve TNMK alt tipi ise AR negatif hastalarda AR pozitif hastalara göre daha sık gözlenmiştir (%30,6'ya karşın %10,6) ve bu dağılım farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). AR ekspresyonu pozitif hastalarda ER ve PR pozitifliği, AR negatif hastalarda ER ve PR pozitifliğine göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,029$). Ek olarak AR pozitif hastalarda, AR negatif hastalara kıyasla ER ortalama boyanma yüzdesinde (%85'e karşı %20) de istatistiksel anlamlı artış saptandı ($p=0,020$). Bununla birlikte AR ekspresyon pozitif hastalarda HR pozitifliği istatistiksel anlamlı olarak daha fazla gözlemlendi ($p=0,001$). AR negatif ve AR pozitif hastalar HER2 durumu açısından karşılaştırıldığında AR pozitif hastalarda AR negatiflere göre HER2 pozitiflik görülme sıklığı istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ($p=0,016$). AR pozitif ve AR negatif grupların karşılaştırmalı analizlerinde; yaş, tanıda menopoz durumu, tanı anındaki lenf nodu durumu ile anatomik klinik evresi ve tümörün histopatolojik alt tipi açısından istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,509$; $p=0,900$; $p=0,893$; $p=0,889$; $p=0,060$), (Tablo 36 ve 37).

Tablo 36. Androjen Reseptör Gruplarında Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması- I-1

Parametreler (N=176)	AR Negatif n=72	AR Pozitif n=104	p
Yaş, yıl			0,509 [#]
Ortanca (min-maks)	48 (30-74)	49,5 (24-75)	
Tanıda Menopoz Durumu, n (%)			0,900*
Premenopoz	36 (50)	51 (49)	
Postmenopoz	36 (50)	53 (51)	
Tümör Boyutu, mm			0,024 [#]
Ortanca (min-maks)	38,5 (6-100)	32 (8-132)	
Tanıda Lenf Nodu Tutulumu, n (%)			0,893*
Negatif	7 (9,7)	12 (11,5)	
Pozitif	65 (90,3)	92 (88,5)	
Klinik Evreleme, n (%)			0,889*
Evre 2	38 (52,8)	56 (53,8)	
Evre 3	34 (47,2)	48 (46,2)	
Histolojik Grade, n (%)			0,022*
Grade 1/2	31 (43,1)	63 (60,6)	
Grade 3	41 (56,9)	41 (39,4)	
Histopatolojik Alt Tip, n (%)			0,060*
IDC (NST)	68 (94,4)	86 (82,7)	
ILC	2 (2,8)	6 (5,8)	
Diğer	2 (2,8)	12 (11,5)	
Moleküler Subtip, n (%)			0,001*
Luminal A	3 (4,2)	9 (8,7)	
Luminal B HER2 (-)	25 (34,7)	32 (30,8)	
Luminal B HER2 (+)	10 (13,9)*	39 (37,5)*	
HER2+ (Non-Luminal)	12 (16,7)	13 (12,5)	
TNMK	22 (30,6)*	11 (10,6)*	

Tablo 37. Androjen Reseptör Gruplarında Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması- I-2

Parametreler (N=176)	AR Negatif n=72	AR Pozitif n=104	p
ER, n (%)			0,001*
Negatif	34 (47,2)	25 (24)	
Pozitif	38 (52,8)	79 (76)	
ER, %			0,020[#]
Ortanca (min-maks)	20 (0-100)	85 (0-100)	
PR, n (%)			0,029*
Negatif	39 (54,2)	39 (37,5)	
Pozitif	33 (45,8)	65 (62,5)	
PR, %			0,006[#]
Ortanca (min-maks)	0 (0-95)	12,5 (0-100)	
Hormon Reseptör Durumu, n (%)			0,001*
Negatif	34 (47,2)	25 (24)	
Pozitif	38 (52,8)	79 (76)	
HER2, n (%)			0,016*
Negatif	50 (69,4)	52 (50)	
Pozitif	22 (30,6)	52 (50)	
[#] : Mann Whitney U test *: Ki-kare Test			
<i>ER: Östrojen Reseptörü</i>	<i>PR: Progesteron Reseptörü</i>	<i>TNMK: Triple Negatif Meme Kanseri</i>	
<i>IDC, NST: İnvaziv Duktal Karsinom, Non Spesifiye Tip</i>		<i>ILC: İnvaziv Lobüler Karsinom</i>	

AR pozitif ve AR negatif hastaların Ki-67 skoru açısından karşılaştırmalı analizinde AR pozitif hastaların ortalanca Ki-67 skoru %40 (5-90), AR negatif hastaların ortalanca Ki-67 skoru %50 (5-90)'dir. AR pozitif hastalarda Ki-67 skorunun, AR negatif hastalara göre daha düşük gözlenmesi istatistiksel anlamlı saptanmıştır (p=0,004). Ek olarak hastalar Ki-67 skoru için %20 ve %50 cut-off değerlerine göre gruplandırılarak analiz edilmiştir. AR pozitif hasta grubunda Ki-67 skoru $\geq$ %50 olan 42 hasta (%40,4); Ki-67 skoru <%50 olan 62 hasta (%59,6) saptanmış olup AR pozitif hastalarda Ki-67 skorunun %50'nin altında görülme sıklığı AR negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,007). Ki-67 skoru cut-off değeri

%20 olarak gruplandırıldığında ise AR pozitif ve AR negatif grupta istatistiksel anlamlı dağılım farklılığı saptanmamıştır (p=0,356). AR pozitif ve AR negatif grupların karşılaştırmalı analizlerinde; tümörlerin TİL yüzdesi, LVİ ve PNI varlığı, NAKT sonrası pTY durumları, NAKT sonrası RCB indeksleri ve RCB sınıflaması, NAKT sonrası rezidü invaziv tümör boyutları gibi histopatolojik veriler ile nüks ve sağkalım durumları gibi prognostik veriler açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,342; p=0,376; p=1,000; p=0,480; p=0,801; p=0,663; p=0,826; p=0,662; p=0,530), (Tablo 38 ve 39).

Tablo 38. Androjen Reseptör Gruplarında Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması- II-1

Parametreler (N=176)	AR Negatif (n=72)	AR Pozitif (n=104)	p
Ki-67 skoru, %			0,004[#]
Ortanca (min-maks)	50 (5-90)	40 (5-90)	
Ki-67 skoru, n (%)			0,356*
<%20	8 (11,1)	18 (17,3)	
≥%20	64 (88,9)	86 (82,7)	
Ki-67 skoru, n (%)			0,007*
<%50	28 (38,9)	62 (59,6)	
≥%50	44 (61,1)	42 (40,4)	
TİL, %			0,342 [#]
Ortanca (min-maks)	20 (0-90)	10 (0-90)	
TİL %, n (%)			0,840*
0	9 (12,5)	14 (13,5)	
%1-10	26 (36,1)	40 (38,5)	
>%10-50	19 (26,4)	30 (28,8)	
>%50	18 (25)	20 (19,2)	
TİL, (%)			0,666*
%0-10	35 (48,6)	54 (51,9)	
>%10	37 (40,9)	50 (48,1)	
LVİ, n (%)			0,376*
Yok	57 (79,2)	75 (72,1)	
Var	15 (20,8)	29 (27,9)	

Tablo 39. Androjen Reseptör Gruplarında Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması- II-2

Parametreler (N=176)	AR Negatif (n=72)	AR Pozitif (n=104)	p
PNİ, n (%)			1,000*
Yok	69 (95,8)	100 (96,2)	
Var	3 (4,2)	4 (3,8)	
Post-NAKT Patolojik Tam Yanıt, n (%)			0,480*
Yok	44 (61,1)	58 (55,8)	
Var	28 (38,9)	46 (44,2)	
Post-NAKT RCB İndeksi			0,801 [#]
Ortanca (min-maks)	1,42 (0-4)	1,19 (0-5,1)	
RCB sınıflaması, n (%)			0,663*
RCB-0: Patolojik Tam Yanıt	28 (38,9)	46 (44,2)	
RCB-1: Minimal Rezidüel Kanser	7 (9,7)	10 (9,6)	
RCB-2: Orta Rezidüel Kanser	27 (37,5)	30 (28,8)	
RCB-3: Yoğun Rezidüel Kanser	10 (13,9)	18 (17,3)	
Post-NAKT Rezidü İnvaziv Tümör Boyutu, mm			0,826 [#]
Ortanca (min-maks)	4 (0-95)	3,5 (0-85)	
Nüks, n (%)			0,662*
Yok (Remisyon)	66 (91,7)	92 (88,5)	
Var (Uzak Metastaz/Memede Nüks)	6 (8,3)	12 (11,5)	
Sağkalım Durumu, n (%)			0,530*
Sağ	69 (95,8)	97 (93,3)	
Exitus	3 (4,2)	7 (6,7)	
#: Mann Whitney U test *: Ki-kare Test			
TIL: Tümör İnfiltrat Lenfosit		LVİ: Lenfovasküler İnvazyon	PNİ: Perinöral İnvazyon
NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi		RCB: Residual Cancer Burden İndeksi	

Çalışmaya katılan 176 hasta histolojik derecesine göre derece 1/2 ve derece 3 olmak üzere 2 gruba ayrılarak; AR durumları, TİL yüzdeleri, lenf nodu pozitifliği ve LVİ ile PNI varlığı karşılaştırılmıştır. AR pozitifliği, histolojik derecesi 1/2 olan grupta %67 iken; derecesi 3 olan grupta %50 olarak izlendi. Histolojik derecesi 1/2 olan hastalarda AR pozitiflik sıklığı; derecesi 3 olan hastalarda AR pozitiflik görülme sıklığına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,022), (Tablo 40).

Tablo 40. Tümörün Histolojik Derecesine göre AR Ekspresyon Durumlarının Karşılaştırılması

Parametreler (N=176)	Grade 1-2 n=94	Grade 3 n=82	p
AR Ekspresyon Durumu, n (%)			0,022*
Negatif	31 (33)	41 (50)	
Pozitif	63 (67)	41 (50)	
AR, %			0,071**
Ortanca (min-maks)	20 (0-100)	1 (0-100)	
AR %, n (%)			0,046*
0-10	42 (44,7)	49 (59,8)	
>%10	52 (55,3)	33 (40,2)	
AR %, n (%)			0,882*
0-50	69 (73,4)	61 (74,4)	
>%50	25 (26,6)	21 (25,6)	
TIL, %			0,166**
Ortanca (min-maks)	10 (0-90)	20 (0-90)	
TIL %, n (%)			0,658*
0-10	49 (52,1)	40 (48,8)	
>%10	45 (47,9)	42 (51,2)	
Tanıda Lenf Nodu Pozitifliği, n (%)			0,510*
Yok	12 (12,8)	7 (8,5)	
Var	82 (87,2)	75 (91,5)	
LVİ, n (%)			0,295*
Yok	74 (78,7)	58 (70,7)	
Var	20 (21,3)	24 (29,3)	
PNI, n (%)			0,706*
Yok	91 (96,8)	78 (95,1)	
Var	3 (3,2)	4 (4,9)	
Sütun Yüzdesi sunulmuştur, *: Ki-kare testi **: Mann-Whitney U testi			

Çalışmaya katılan 176 hastanın NAKT öncesi AR boyanma yüzdesi ile tümörün klinopatolojik özellikleri arasındaki ilişkiler Tablo 41, 42 ve 43’de sunulmuştur. Tüm hasta grubunda, NAKT öncesi tümörün AR pozitifliği arttıkça, tümörlerin ER ve PR açısından boyanma yüzdesinde istatistiksel anlamlı artış saptansa da bu ilişkilerin istatistiksel olarak zayıf olduğu gözlenmiştir (sırasıyla ER için $p=0,013$ $r=0,18$; PR için $p=0,001$ $r=0,25$). Hastalarda AR boyanma yüzdesi arttıkça Ki-67 skorunda zayıf ilişkili olarak istatistiksel anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p=0,002$ $r=-0,23$). Luminal B HER2 + hastalarda, AR pozitif boyanma yüzdesi arttıkça tümör boyutunda küçülme izlendi ve istatistiksel anlamlı orta düzey ilişki saptandı ($p=0,031$ $r=-0,31$). Triple negatif meme kanserli hastalarda ise AR pozitiflik yüzdesinin artması; tanı anı yaştan ileri olması, NAKT sonrası daha büyük rezidü invaziv tümör boyutu olması ve NAKT sonrası daha yüksek RCB skoru ile orta düzeyde ilişki gösterdi (sırasıyla $p=0,020$ $r=0,40$; $p=0,007$ $r=0,46$; $p=0,017$ $r=0,41$), (Tablo 41).

Tablo 41. NAKT öncesi AR Boyanma Yüzdesi ile Korelasyon Gösteren Değişkenler

Değişkenler	Toplam N=176	Luminal A n=12	Lum A ve Luminal B HER2(-) n=69	Luminal B HER2 (-) n=57	Luminal B HER2 (+) n=49	HER2+ (Non- Luminal) n=25	TNMK n=33
Yaş, r* (p)	0,09 (0,241)	-0,14 (0,672)	0,04 (0,762)	-0,09 (0,515)	0,03 (0,838)	0,13 (0,529)	0,40 (0,020)
NAKT öncesi Tümör Boyutu, r* (p)	-0,14 (0,075)	-0,35 (0,266)	-0,06 (0,605)	-0,08 (0,554)	-0,31 0,031	-0,09 (0,673)	-0,05 (0,793)
NAKT öncesi ER, r* (p)	0,18 (0,013)	0,22 (0,495)	0,2 (0,101)	0,17 (0,20)	-0,09 (0,560)	-	-
NAKT öncesi PR, r* (p)	0,25 (0,001)	-0,22 (0,498)	0,16 (0,188)	0,16 (0,244)	0,19 (0,189)	-	-
NAKT öncesi Ki-67 skoru, r* (p)	-0,23 (0,002)	-0,12 (0,720)	-0,18 (0,135)	-0,13 (0,322)	-0,08 (0,603)	-0,12 (0,581)	-0,31 (0,076)
NAKT öncesi TIL, r* (p)	-0,22 (0,769)	0,13 (0,682)	0,08 (0,492)	0,13 (0,330)	0,15 (0,316)	0,11 (0,598)	-0,13 (0,486)
Post-NAKT Rezidü Tümör Boyutu, r* (p)	-0,03 (0,685)	0,13 (0,693)	0,09 (0,445)	0,04 (0,759)	-0,2 (0,169)	-0,22 (0,302)	0,46 (0,007)
RCB-Skoru, r* (p)	-0,03 (0,735)	-0,20 (0,530)	0,05 (0,664)	0,08 (0,547)	-0,19 (0,197)	-0,04 (0,846)	0,41 (0,017)
#: Spearman Korelasyon Testi NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi RCB: Residual Cancer Burden İndeksi							

Hormon reseptör negatif hastalarda tanı yaşı arttıkça AR boyanma yüzdesinin arttığı gözlemlendi ve bu durum zayıf düzeyde anlamlı ilişki gösterdi ($p=0,031$ $r=0,28$). Ek olarak bu hasta grubunda AR pozitifliği daha yüksek olan hastaların Ki-67 skorunun daha düşük olduğu gözlemlendi ve bu durum da istatistiksel anlamlı zayıf düzeyli bir ilişki gösterdi ($p=0,029$ $r= -0,28$). HER2 negatifliği gösteren 102 hastada AR pozitifliği arttıkça; ER ve PR pozitifliğinde artış olması istatistiksel anlamlı zayıf düzeyli korelasyon gösterdi (sırasıyla ER için $p=0,005$ $r=0,27$; PR için $p=0,010$ $r=0,25$). Ayrıca HER2 negatif hastalarda AR pozitif boyanma yüzdesi arttıkça NAKT sonrası rezidü tümör boyutunda artış olması ve daha yüksek RCB skoru gözlenmesi istatistiksel anlamlı bulundu ve bu ilişki zayıf korelasyon gösterdi (sırasıyla NAKT sonrası rezidü tümör boyutu için $p=0,024$ $r=0,22$; NAKT sonrası RCB skoru için $p=0,031$ $r=0,21$). Ek olarak HER2 negatif hastalarda AR pozitifliği ile Ki-67 skoru arasında orta düzeyde anlamlı negatif yönlü ilişkili saptandı ($p=0,001$ $r= -0,33$). HER2 pozitif hastalarda AR + boyanma yüzdesi arttıkça tümör boyutunda küçülme saptandı ve bu sonuçla NAKT öncesi AR boyanma yüzdesi ile tümör boyutu arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon olduğu bulundu ($p=0,014$ $r= -0,29$), (Tablo 42).

Tablo 42. NAKT öncesi AR boyanma Yüzdesi ile Korelasyon Gösteren Değişkenler

Değişkenler	Hormon Reseptör (-) n=59	Hormon Reseptör (+) n=117	HER2 (-) n=102	HER2 (+) n=74
Yaş, r* (p)	0,28 (0,031)	0,03 (0,731)	0,16 (0,101)	-0,02 (0,884)
NAKT öncesi Tümör Boyutu, r* (p)	-0,02 (0,905)	-0,18 (0,057)	-0,06 (0,531)	-0,29 (0,014)
NAKT öncesi ER, r* (p)	-	-0,01 (0,892)	0,27 (0,005)	0,19 (0,106)
NAKT öncesi PR, r* (p)	-	0,17 (0,076)	0,25 (0,010)	0,29 (0,013)
NAKT öncesi Ki-67 skoru, r* (p)	-0,28 (0,029)	-0,08 (0,385)	-0,33 (0,001)	-0,11 (0,334)
NAKT öncesi TIL, r* (p)	-0,11 (0,412)	0,11 (0,250)	-0,06 (0,525)	0,06 (0,641)
Post-NAKT Rezidü Tümör Boyutu, r* (p)	0,06 (0,634)	-0,13 (0,168)	0,22 (0,024)	-0,15 (0,195)
RCB-Skoru, r* (p)	0,06 (0,631)	-0,14 (0,138)	0,21 (0,031)	-0,11 (0,357)
# : Spearman Korelasyon Testi NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi TIL: Tümör İnfiltrat Lenfosit RCB: Residual Cancer Burden İndeksi				

Çalışmaya katılan hastalar Ki-67 skoru için farklı cut-off değerleri kabul edilerek oluşturulan subgruplarda AR boyanma yüzdelerinin; yaş, NAKT öncesi tümör boyutu, NAKT öncesi ER ve PR ekspresyon durumu, NAKT öncesi Ki-67 skoru, NAKT öncesi TİL yüzdesi, NAKT sonrası rezidü tümör boyutu ve NAKT sonrası patolojik yanıt durumu (RCB skoru) gibi parametreler ile korelasyonları test edildi. Ki-67 skoru ≥ 50 olan hastalarda AR boyanma yüzdesi arttıkça zayıf ilişkili olarak; NAKT sonrası RCB skorunda azalma, NAKT sonrası rezidü tümör boyutunda azalma ve NAKT öncesi Ki-67 skorunda düşüklük saptandı (sırasıyla; $p=0,017$ $r= -0,26$, $p=0,040$ $r= -0,22$ ve $p=0,028$ $r= -0,24$). Ek olarak bu grup hastalarda AR pozitif boyanma yüzdesi ile NAKT öncesi ER boyanma yüzdesindeki artışın zayıf düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ($p=0,040$ $r=0,22$). Ki-67 skoru ≥ 20 olan hastalarda ise AR pozitif boyanma yüzdesi ile NAKT öncesi ER ve PR pozitif boyanma yüzdelerindeki artış zayıf düzeyde pozitif korelasyon gösterdi (sırasıyla ER için $p=0,022$ $r=0,19$; PR için $p=0,002$ $r=0,25$), (Tablo 43).

Tablo 43. NAKT öncesi AR boyanma Yüzdesi ile Korelasyon Gösteren Değişkenler

Değişkenler	Ki67 <%20 n=26	Ki-67 ≥ 20 n=150	Ki-67 <%50 n=90	Ki-67 ≥ 50 n=86	Tanımlanmış Lenf Nodu (-) n=19	Tanımlanmış lenf nodu (+) n=157
Yaş, r* (p)	0,14 (0,509)	0,09 (0,258)	0,14 (0,193)	0,06 (0,562)	0,12 (0,616)	0,09 (0,261)
NAKT öncesi Tümör Boyutu, r* (p)	-0,24 (0,244)	-0,12 (0,137)	-0,10 (0,348)	-0,14 (0,198)	-0,31 (0,192)	-0,12 (0,132)
NAKT öncesi ER, r* (p)	0,15 (0,453)	0,19 (0,022)	0,06 (0,582)	0,22 (0,040)	0,38 (0,105)	0,16 (0,051)
NAKT öncesi PR, r* (p)	0,12 (0,547)	0,25 (0,002)	0,23 (0,029)	0,18 (0,101)	0,18 (0,462)	0,24 (0,002)
NAKT öncesi Ki67 skoru, r* (p)	0,02 (0,917)	-0,23 (0,004)	-0,05 (0,649)	-0,24 (0,028)	-0,06 (0,799)	-0,25 (0,002)
NAKT öncesi TİL, r* (p)	-0,12 (0,552)	0,01 (0,937)	-0,09 (0,419)	0,09 (0,403)	-0,24 (0,323)	0,004 (0,956)
Post-NAKT Rezidü Tm Boyutu, r*(p)	0,21 (0,295)	-0,10 (0,218)	0,08 (0,433)	-0,22 (0,04)	-0,20 (0,407)	-0,02 (0,855)
RCB-Skoru, r* (p)	0,24 (0,236)	-0,09 (0,243)	0,10 (0,345)	-0,26 (0,017)	-0,16 (0,511)	-0,01 (0,889)
#: Spearman Korelasyon Testi TİL: Tümör İnfiltrat Lenfosit NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi RCB: Residual Cancer Burden İndeksi						

4.4.Moleküler Alt Gruplarda Androjen Reseptör Ekspresyon Durumuna Göre Prognostik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastaların AR pozitiflik ve AR negatiflik durumlarının; farklı moleküler subtipler içindeki prognostik özellikleri analiz edildi. Hastalar AR ekspresyon durumuna göre; AR pozitif / AR negatif olacak şekilde gruplara ayrılarak karşılaştırıldı. Luminal A ve Luminal B HER2 negatif hastalar ortak bir grup olarak değerlendirildiğinde AR ekspresyon grupları arasında; NAKT'ye verilen pTY, NAKT sonrası RCB indeksi, NAKT sonrası rezidü invaziv tümör boyutu, nüks ve sağkalım durumu ile ilgili istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=1,000; p=0,883; p=0,956; p=0,130 ve p=0,681), (Tablo 44).

Tablo 44. Moleküler Subtip: Luminal A ve Luminal B HER2 Negatif Hastalarda Prognostik Özellikler

Parametreler (N=69)	AR Negatif n=28	AR Pozitif n=41	p
Post-NAKT Patolojik Tam Yanıt, n (%)			1,000*
Yok	22 (78,6)	33 (80,5)	
Var	6 (21,4)	8 (19,5)	
Post-NAKT RCB İndeksi			0,883**
Ortanca (min-maks)	2,1 (0-4)	2,3 (0-5,1)	
RCB sınıflaması, n (%)			0,993**
RCB-0: Patolojik Tam Yanıt	6 (21,4)	8 (19,5)	
RCB-1: Minimal Rezidüel Kanser	3 (10,7)	5 (12,2)	
RCB-2: Orta Rezidüel Kanser	12 (42,9)	17 (41,5)	
RCB-3: Yoğun Rezidüel Kanser	7 (25)	11 (26,8)	
Post-NAKT Rezidü İnvaziv Tümör Boyutu, mm			0,956*
Ortanca (min-maks)	15,5 (0-95)	10 (0-83)	
Nüks, n (%)			0,130**
Yok (Remisyon)	27 (96,4)	34 (82,9)	
Var (Uzak Metastaz/Memede Nüks)	1 (3,6)	7 (17,1)	
Sağkalım Durumu, n (%)			0,681**
Sağ	25 (89,3)	38 (92,7)	
Exitus	3 (10,7)	3 (7,3)	
*: Ki-kare testi **: Mann-Whitney U testi pTY: Patolojik Tam Yanıt NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi RCB: Residual Cancer Burden İndeksi			

Luminal B HER2 + hastalarda AR ekspresyon grupları; NAKT'ye verilen patolojik tam yanıt, NAKT sonrası RCB indeksi, NAKT sonrası rezidü invaziv tümör boyutu, nüks ve sağkalım durumu açısından karşılaştırıldı. AR ekspresyonu pozitif olan hastalarda NAKT sonrası rezidü invaziv tümör boyutu ve RCB skoru AR ekspresyonu negatif olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla; $p=0,037$ ve $p=0,037$), (Tablo 45).

Tablo 45. Moleküler Subtip: Luminal B HER2 Pozitif Prognostik Özellikler

Parametreler (N=49)	AR Negatif n=10	AR Pozitif n=39	p
Post-NAKT Patolojik Tam Yanıt, n (%)			0,068*
Yok	7 (70)	13 (33,3)	
Var	3 (30)	26 (66,7)	
Post-NAKT RCB İndeksi			0,037**
Ortanca (min-maks)	1,7 (0-3,6)	0 (0-4,6)	
RCB sınıflaması, n (%)			0,190**
RCB-0: Patolojik Tam Yanıt	3 (30)	26 (66,7)	
RCB-1: Minimal Rezidüel Kanser	1 (10)	3 (7,7)	
RCB-2: Orta Rezidüel Kanser	4 (40)	7 (17,9)	
RCB-3: Yoğun Rezidüel Kanser	2 (20)	3 (7,7)	
Post-NAKT Rezidü İnvaziv Tümör Boyutu, mm			0,037**
Ortanca (min-maks)	7 (0-28)	0 (0-60)	
Nüks, n (%)			1,000**
Yok (Remisyon)	10 (100)	36 (92,3)	
Var (Uzak Metastaz/Memede Nüks)	0	3 (7,7)	
Sağkalım Durumu, n (%)			1,000**
Sağ	10 (100)	37 (94,9)	
Exitus	0	2 (5,1)	
*•: Ki-kare testi NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi			
**•: Mann-Whitney U testi RCB: Residual Cancer Burden İndeksi			

HER2 pozitif (Non Luminal) grupta AR ekspresyonu negatif ve pozitif hastalarda; NAKT'ye verilen patolojik tam yanıt, NAKT sonrası RCB indeksi, NAKT sonrası rezidü invaziv tümör boyutu, nüks ve sağkalım durumu gibi prognostik belirteçlerle olan ilişkisi istatistiksel olarak benzer saptandı (sırasıyla $p=1,000$; $p=0,885$; $p=0,553$; $p=0,480$; $p=1,000$), (Tablo 46).

Tablo 46. Moleküler Subtip: HER2 Pozitif (Non-Luminal) Prognostik Özellikler

Parametreler (N=25)	AR Negatif n=12	AR Pozitif n=13	p
Post-NAKT Patolojik Tam Yanıt, n (%)			1,000*
Yok	3 (25)	3 (23,1)	
Var	9 (75)	10 (76,9)	
Post-NAKT RCB İndeksi			0,885**
Ortanca (min-maks)	0 (0-3,5)	0 (0-1,8)	
RCB sınıflaması, n (%)			0,569**
RCB-0: Patolojik Tam Yanıt	9 (75)	10 (76,9)	
RCB-1: Minimal Rezidüel Kanser	2 (16,7)	2 (15,4)	
RCB-2: Orta Rezidüel Kanser	0	1 (7,7)	
RCB-3: Yoğun Rezidüel Kanser	1 (8,3)	0	
Post-NAKT Rezidü İnvaziv Tümör Boyutu, mm			0,553**
Ortanca (min-maks)	0 (0-4,4)	0 (0-15)	
Nüks, n (%)			0,480**
Yok (Remisyon)	11 (91,7)	13 (100)	
Var (Uzak Metastaz/Memede Nüks)	1 (8,3)	0	
Sağkalım Durumu, n (%)			1,000**
Sağ	12 (100)	12 (92,3)	
Exitus	0	1 (7,7)	
*: Ki-kare testi NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi			** : Mann-Whitney U testi RCB: Residual Cancer Burden İndeksi

Triple negatif meme kanserli hastalar AR ekspresyonu negatif ve pozitif olma durumuna göre; NAKT'ye verilen patolojik tam yanıt, NAKT sonrası RCB indeksi, NAKT sonrası rezidü invaziv tümör boyutu, nüks ve sağkalım durumları açısından karşılaştırıldı. AR pozitif grupta NAKT sonrası ortalama RCB indeksi 2,1 (0-4,9) iken AR negatif grupta NAKT sonrası ortalama RCB indeksi 1 (0-2,6) olarak hesaplandı. Aynı zamanda AR pozitif hastalarda NAKT sonrası ortalama rezidü tümör boyutu 25 (0-85) mm iken; AR negatif hastalarda 1 (0-45) mm olarak gözlemlendi. Bu sonuçlar ile AR ekspresyonu pozitif olan hastalarda NAKT sonrası RCB skorunda ve tümör boyutunda, AR ekspresyonu negatif olan hastalara göre istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı (sırasıyla; $p=0,019$ ve $p=0,005$), (Tablo 47).

Tablo 47. Moleküler Subtip: TNMK Prognostik Özellikler

Parametreler (N=33)	AR Negatif n=22	AR Pozitif n=11	p
Post-NAKT Patolojik Tam Yanıt, n (%)			0,249*
Yok	12 (54,5)	9 (81,8)	
Var	10 (45,5)	2 (18,2)	
Post-NAKT RCB İndeksi			0,019**
Ortanca (min-maks)	1 (0-2,6)	2,1 (0-4,9)	
RCB sınıflaması, n (%)			0,018**
RCB-0: Patolojik Tam Yanıt	10 (45,5)	2 (18,2)	
RCB-1: Minimal Rezidüel Kanser	1 (4,5)	0	
RCB-2: Orta Rezidüel Kanser	11 (50)	5 (45,5)	
RCB-3: Yoğun Rezidüel Kanser	0	4 (36,4)	
Post-NAKT Rezidü İnvaziv Tümör Boyutu, mm			0,005**
Ortanca (min-maks)	1 (0-45)	25 (0-85)	
Nüks, n (%)			1,000**
Yok (Remisyon)	18 (81,8)	9 (81,8)	
Var (Uzak Metastaz/Memede Nüks)	4 (18,2)	2 (18,2)	
Sağkalım Durumu, n (%)			0,333**
Sağ	22 (100)	10 (90,9)	
Exitus	0	1 (9,1)	
*: Ki-kare testi NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi			**: Mann-Whitney U testi RCB: Residual Cancer Burden İndeksi

Neoadjuvan kemoterapi öncesi Ki-67 skoru ≥ 20 olan grupta AR ekspresyonu negatif ve pozitif olan hastalar arasında; NAKT'ye verilen patolojik tam yanıt, NAKT sonrası RCB indeksi, NAKT sonrası rezidü invaziv tümör boyutu, nüks ve sağkalım durumu gibi prognostik özellikleri istatistiksel olarak benzer saptandı (sırasıyla $p=0,244$; $p=0,360$; $p=0,384$; $p=1,000$; $p=1,000$), (Tablo 48).

Tablo 48. Ki-67: ≥ 20 Gruplarında Prognostik Özellikler

Parametreler (N=150)	AR Negatif n=64	AR Pozitif n=86	p
Post-NAKT Patolojik Tam Yanıt, n (%)			0,244*
Yok	39 (60,9)	43 (50)	
Var	25 (39,1)	43 (50)	
Post-NAKT RCB İndeksi			0,360**
Ortanca (min-maks)	1,4 (0-4)	0,4 (0-5,1)	
RCB sınıflaması, n (%)			0,318**
RCB-0: Patolojik Tam Yanıt	25 (39,1)	43 (50)	
RCB-1: Minimal Rezidüel Kanser	6 (9,4)	7 (8,1)	
RCB-2: Orta Rezidüel Kanser	25 (39,1)	22 (25,6)	
RCB-3: Yoğun Rezidüel Kanser	8 (12,5)	14 (16,3)	
Post-NAKT Rezidü İnvaziv Tm Boyutu, mm			0,384**
Ortanca (min-maks)	3,5 (0-95)	0 (0-85)	
Nüks, n (%)			1,000**
Yok (Remisyon)	58 (90,6)	77 (89,5)	
Var (Uzak Metastaz/Memede Nüks)	6 (9,4)	9 (10,5)	
Sağkalım Durumu, n (%)			1,000**
Sağ	61 (95,3)	81 (94,2)	
Exitus	3 (4,7)	5 (5,8)	
*: Ki-kare testi NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi			** Mann-Whitney U testi RCB: Residual Cancer Burden İndeksi

Neoadjuvan kemoterapi öncesi Ki-67 skoru <%50 olan grupta; AR ekspresyonu pozitif olan hastalarda nüks görülme sıklığı AR negatif olan hastalara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,028), (Tablo 49).

Tablo 49. Ki-67: <%50 Gruplarında Prognostik Özellikler

Parametreler (N=90)	AR Negatif n=28	AR Pozitif n=62	p
Post-NAKT Patolojik Tam Yanıt, n (%)			0,665*
Yok	16 (57,1)	40 (64,5)	
Var	12 (42,9)	22 (35,5)	
Post-NAKT RCB İndeksi			0,335**
Ortanca (min-maks)	1,2 (0-4)	1,4 (0-5,1)	
RCB sınıflaması, n (%)			0,846*
RCB-0: Patolojik Tam Yanıt	12 (42,9)	22 (35,5)	
RCB-1: Minimal Rezidüel Kanser	3 (10,7)	7 (11,3)	
RCB-2: Orta Rezidüel Kanser	8 (28,6)	17 (27,4)	
RCB-3: Yoğun Rezidüel Kanser	5 (17,9)	16 (25,8)	
Post-NAKT Rezidü İnvaziv Tümör Boyutu, mm			0,557**
Ortanca (min-maks)	4,5 (0-95)	7 (0-83)	
Nüks, n (%)			0,028*
Yok (Remisyon)	28 (100)	52 (83,9)	
Var (Uzak Metastaz/Memede Nüks)	0	10 (16,1)	
Sağkalım Durumu, n (%)			0,319*
Sağ	28 (100)	57 (91,9)	
Exitus	0	5 (8,1)	
*: Ki-kare testi NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi			***: Mann-Whitney U testi RCB: Residual Cancer Burden İndeksi

Neoadjuvan kemoterapi öncesi Ki-67 skoru ≥ 50 olan grupta AR ekspresyonu pozitif olan hastalarda; NAKT sonrası RCB indeksi AR negatif hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,029$), (Tablo 50).

Tablo 50. Ki-67 ≥ 50 Gruplarında Prognostik Özellikler

Parametreler (N=86)	AR Negatif n=44	AR Pozitif n=42	p
Post-NAKT Patolojik Tam Yanıt, n (%)			0,086*
Yok	28 (63,6)	18 (42,9)	
Var	16 (36,4)	24 (57,1)	
Post-NAKT RCB İndeksi			0,029**
Ortanca (min-maks)	1,6 (0-3,6)	0 (0-4,8)	
RCB sınıflaması, n (%)			0,250*
RCB-0: Patolojik Tam Yanıt	16 (36,4)	24 (57,1)	
RCB-1: Minimal Rezidüel Kanser	4 (9,1)	3 (7,1)	
RCB-2: Orta Rezidüel Kanser	19 (43,2)	13 (31)	
RCB-3: Yoğun Rezidüel Kanser	5 (11,4)	2 (4,8)	
Post-NAKT Rezidü İnvaziv Tümör Boyutu, mm			0,103**
Ortanca (min-maks)	3,5 (0-45)	17,3 (17,3)	
Nüks, n (%)			0,266*
Yok (Remisyon)	38 (86,4)	40 (95,2)	
Var (Uzak Metastaz/Memede Nüks)	6 (13,6)	2 (4,8)	
Sağkalım Durumu, n (%)			1,000*
Sağ	41 (93,2)	40 (95,2)	
Exitus	3 (6,8)	2 (4,8)	
*: Ki-kare testi NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi			**: Mann-Whitney U testi RCB: Residual Cancer Burden İndeksi

Tanıda lenf nodu tutulumu pozitif olan grupta AR ekspresyonu negatif ve pozitif olan hastalar arasında; NAKT'ye verilen patolojik tam yanıt, NAKT sonrası RCB indeksi, NAKT sonrası rezidü invaziv tümör boyutu, nüks ve sağkalım durumu gibi prognostik özellikler istatistiksel olarak benzer saptandı (sırasıyla $p=0,491$; $p=0,897$; $p=0,920$; $p=0,779$; $p=0,737$), (Tablo 51).

Tablo 51. Tanıda Lenf Nodu Tutulumu Olanlarda Prognostik Özellikler

Parametreler (N=157)	AR Negatif n=65	AR Pozitif n=92	p
Post-NAKT Patolojik Tam Yanıt, n (%)			0,491*
Yok	41 (63,1)	53 (57,6)	
Var	24 (36,9)	39 (42,4)	
Post-NAKT RCB İndeksi			0,897**
Ortanca (min-maks)	1,6 (0-4)	1,3 (0-5,1)	
RCB sınıflaması, n (%)			0,654*
RCB-0: Patolojik Tam Yanıt	24 (36,9)	39 (42,4)	
RCB-1: Minimal Rezidüel Kanser	6 (9,2)	8 (8,7)	
RCB-2: Orta Rezidüel Kanser	25 (38,5)	27 (29,3)	
RCB-3: Yoğun Rezidüel Kanser	10 (15,4)	18 (19,6)	
Post-NAKT Rezidü İnvaziv Tm Boyutu, mm			0,920**
Ortanca (min-maks)	4 (0-95)	4 (0-85)	
Nüks, n (%)			0,779*
Yok (Remisyon)	59 (90,8)	81 (88)	
Var (Uzak Metastaz/Memede Nüks)	6 (9,2)	11 (12)	
Sağkalım Durumu, n (%)			0,737*
Sağ	62 (95,4)	86 (93,5)	
Exitus	3 (4,6)	6 (6,5)	
*: Ki-kare testi NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi			**: Mann-Whitney U testi RCB: Residual Cancer Burden İndeksi

4.5. Patolojik Tam Yanıt ve Sağkalım Sonuçları

4.5.1. Patolojik Tam Yanıt Sonuçları

Çalışmaya katılan 176 hasta NAKT'ye verdikleri patolojik yanıt durumlarına göre pTY olan ve olmayan şeklinde 2 gruba ayrılarak; klinik ve histopatolojik parametrelerin bu gruplardaki karşılaştırma sonuçları tablo 52, 53, 54 ve tablo 55'te sunulmuştur. Histopatolojik alt tip dağılımları pTY olan ve olmayan gruplar arasında farklılık göstermiştir. Buna göre IDC, NST alt tipi pTY olan hastalarda pTY olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir (sırasıyla %95,9'a karşın %81,4). Bununla birlikte pTY olmayan hastalarda ILC ve diğer grubundaki histopatolojik alt tipler ise pTY olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir ($p=0,015$). Moleküler subtip dağılımları pTY olan ve olmayan gruplar arasında incelendiğinde pTY olan hastalarda pTY olmayan hastalara göre Luminal B HER2 + ve HER2 + (Non Luminal) subtipler daha sık gözlenirken; pTY olmayan hasta grubunda ise Luminal A ve Luminal B HER2 negatif hasta sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir ($p<0,001$). Patolojik tam yanıt olmayan grupta; ER + ve PR + hasta sıklığı ile ER ve PR pozitif boyanma yüzdeleri ortanca değerlerinin pTY olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,020$; $p=0,027$; $p<0,001$; $p=0,042$). HER2 +'liği pTY olan hastalarda %64,9 oranında gözlenirken; pTY olmayan hastalarda %25,5 olarak saptanmıştır. Patolojik tam yanıt olan hastalarda HER2+'lık sıklığının daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Patolojik tam yanıt olan hastalarla pTY olmayan hastalar arasında; tanı yaşı, tanıda menopoiz durumu, primer tümör boyutu, tümörün histolojik derecesi, tanıda lenf nodu tutulum durumu ve hastalığın klinik evresinin dağılımları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,082$; $p=0,860$; $p=0,151$; $p=0,091$; $p=0,217$; $p=0,448$), (Tablo 53 ve 54).

Tablo 52. Patolojik Yanıt Gruplarında NAKT Öncesi Klinik ve Patolojik Özellikler-I-1

Parametreler (N=176)	Patolojik Tam Yanıt Yok (n=102)	Patolojik Tam Yanıt Var (n=74)	p
Yaş, yıl			0,882 [#]
Ortanca (min-maks)	48,5 (25-74)	49 (24-75)	
Tanıda Menopoz Durumu, n (%)			0,860*
Premenopoz	51 (50)	36 (48,6)	
Postmenopoz	51 (50)	38 (51,4)	
Tümör Boyutu, mm			0,151 [#]
Ortanca (min-maks)	35 (8-100)	33 (6-132)	
Tanıda Lenf Nodu Tutulumu, n (%)			0,217*
Negatif	8 (7,8)	11 (14,9)	
Pozitif	94 (92,2)	63 (85,1)	
Klinik Evreleme, n (%)			0,448*
Evre 2	52 (51)	42 (56,8)	
Evre 3	50 (49)	32 (43,2)	
Histolojik Grade, n (%)			0,091*
Grade 1/2	60 (58,8)	34 (45,9)	
Grade 3	42 (41,2)	40 (54,1)	
Histopatolojik Alt Tip, n (%)			0,015*
IDC (NST)	83 (81,4)	71 (95,9)	
ILC	7 (6,9)	1 (1,4)	
Diğer	12 (11,8)	2 (2,7)	
Moleküler Subtip, n (%)			<0,001*
Luminal A	12 (11,8)	0	
Luminal B HER2-	43 (42,2)	14 (18,9)	
Luminal B HER2+	20 (19,6)	29 (39,2)	
HER2+ (Non-Luminal)	6 (5,9)	19 (25,7)	
TNMK	21 (20,6)	12 (16,2)	
ER, n (%)			0,020*
Negatif	27 (26,5)	32 (43,2)	
Pozitif	75 (73,5)	42 (56,8)	
ER, %			<0,001 [#]
Ortanca (min-maks)	90 (0-100)	20 (0-100)	

Tablo 53. Patolojik Yanıt Gruplarında NAKT Öncesi Klinik ve Patolojik Özellikler-I-2

Parametreler (N=176)	Patolojik Tam Yanıt Yok (n=102)	Patolojik Tam Yanıt Var (n=74)	p
PR, n (%)			0,027*
Negatif	38 (37,3)	40 (54,1)	
Pozitif	64 (62,7)	34 (45,9)	
PR, %			0,042[#]
Ortanca (min-maks)	10 (0-100)	0 (0-100)	
Hormon Reseptör Durumu, n (%)			0,020*
Negatif	27 (26,5)	32 (43,2)	
Pozitif	75 (73,5)	42 (56,8)	
HER2, n (%)			<0,001*
Negatif	76 (74,5)	26 (35,1)	
Pozitif	26 (25,5)	48 (64,9)	
[#] : Mann Whitney U Test *; Ki-kare Test IDC, NST: İnvaziv Duktal Karsinom, Non Spesifiye Tip ILC: İnvaziv Lobüler Karsinom TNMK: Triple Negatif Meme Kanseri			

Neoadjuvan kemoterapi öncesi TİL skorları pTY olan ve olmayan gruplar arasında incelendiğinde; pTY olan hastalarda NAKT öncesi ortalama TİL yüzdesi pTY olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,006). TİL skorları %0, %1-10, >%10-50 ve >%50 olarak gruplandırıldığında pTY grubunda TIL skoru %50 ve üzeri olanların daha sık olduğu gözlenmiştir (p=0,016). Patolojik tam yanıt olanlarda TIL skoru %10 ve altında olarak görülme sıklığı ise istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır (p=0,010). Çalışmaya katılan hastalar AR ekspresyon durumları açısından değerlendirildiğinde ise; AR pozitiflik görülme sıklığı ve AR pozitif ortalama boyanma yüzdesi pTY olan ve olmayan gruplarda benzer saptanmıştır (sırasıyla p=0,480 ve p=0,327). Patolojik tam yanıt olanların %1,4'ünde exitus gözlenirken; pTY olmayan hastaların %8,8'inde exitus gözlenmiştir. Exitus görülme sıklığının pTY olan grupta pTY olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,046). Nüks durumları açısından ise pTY olan ve olmayan hastalarda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,122), (Tablo 54 ve 55).

Tablo 54. Patolojik Yanıt Gruplarında NAKT Öncesi Klinik ve Patolojik Özellikler -II-1

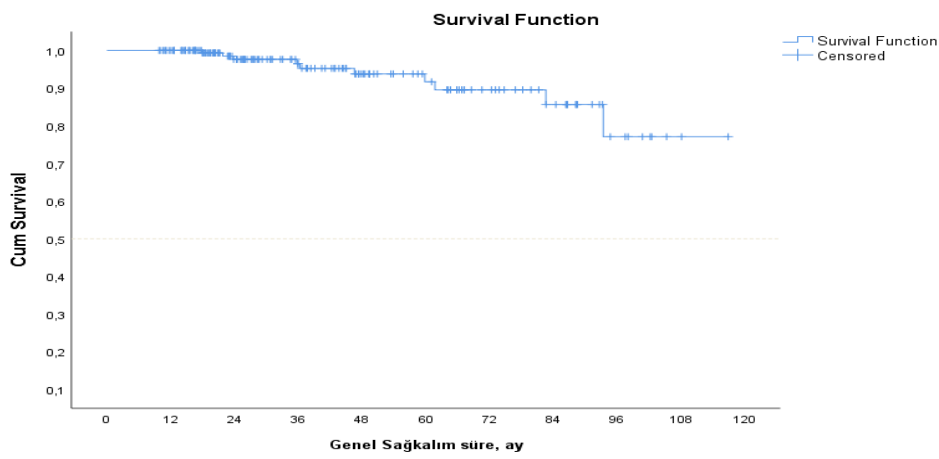
Parametreler (N=176)	Patolojik Tam Yanıt Yok (n=102)	Patolojik Tam Yanıt Var (n=74)	p
Ki-67 skoru, %			0,099 [#]
Ortanca (min-maks)	40 (5-90)	50 (5-90)	
Ki-67 skoru, n (%)			0,056*
<%20	20 (19,6)	6 (8,1)	
≥%20	82 (80,4)	68 (91,9)	
Ki-67 skoru, n (%)			0,241*
<%50	56 (54,9)	34 (45,9)	
≥%50	46 (45,1)	40 (54,1)	
AR Ekspresyonu, n (%)			0,480*
Negatif	44 (43,1)	28 (37,8)	
Pozitif	58 (56,9)	46 (62,2)	
AR, %			0,327 [#]
Ortanca (min-maks)	10 (0-100)	20 (0-100)	
AR %, n (%)			0,373*
0-10	56 (54,9)	35 (47,3)	
>%10	46 (45,1)	39 (52,7)	
AR %, n (%)			0,272*
0-50	79 (77,5)	51 (68,9)	
>%50	23 (22,5)	23 (31,1)	
Pre-NAKT TIL, %			0,006 [#]
Ortanca (min-maks)	10 (0-90)	30 (0-90)	
TIL %, n (%)			0,016*
0	13 (12,7)	10 (13,5)	
%1-10	47 (46,1)	19 (25,7)	
>%10-50	27 (26,5)	22 (29,7)	
>%50	15 (14,7)	23 (31,1)	
TIL, (%)			0,010*
%0-10	60 (58,8)	29 (39,2)	
>%10	42 (41,2)	45 (60,8)	
LVI, n (%)			0,290*
Yok	80 (78,4)	52 (70,3)	
Var	22 (21,6)	22 (29,7)	

Tablo 55. Patolojik Yanıt Gruplarında NAKT Öncesi Klinik ve Patolojik Özellikler -II-2

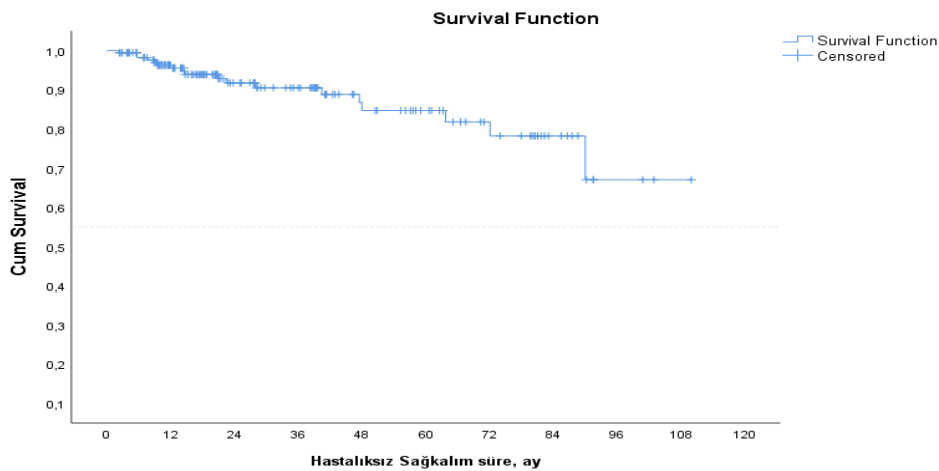
Parametreler (N=176)	Patolojik Tam Yanıt Yok (n=102)	Patolojik Tam Yanıt Var (n=74)	p
PNİ, n (%)			0,456*
Yok	99 (97,1)	70 (94,6)	
Var	3 (2,9)	4 (5,4)	
Nüks, n (%)			0,122*
Yok (Remisyon)	88 (86,3)	70 (94,6)	
Var (Uzak Metastaz/Memede Nüks)	14 (13,7)	4 (5,4)	
Sağkalım Durumu, n (%)			0,046*
Sağ	93 (91,2)	73 (98,6)	
Exitus	9 (8,8)	1 (1,4)	
*: Mann Whitney U Test *: Ki-kare Test AR: Androjen Reseptörü TIL: Tümör İnfiltrat Lenfosit LVİ: Lenfovasküler İnvazyon PNİ: Perinöral İnvazyon			

4.5.2. Sağkalım Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen 176 hastanın 18'inde (%10,2) nüks gözlenirken 10'unun exitus (%5,7) olduğu gözlenmiştir. Genel ve nüksüz sağkalım süreleri hesaplanarak genel ve hastalıksız sağkalım hızları hesaplanmıştır. Log rank testler sonucu $p < 0,1$ olan değişkenler gözlenen olay açısından dengeli dağılım gösterdi ise Multivariate Cox regresyon analizi modeline dahil edilerek mortalite riski açısından incelenmiştir. Genel ve hastalıksız sağkalım hızlarının incelendiği şekil 2 ve 3'de medyan sağkalım sürelerine ulaşılamadığı dikkat çekmiştir. Çalışmanın takip süresinin uzatılması ya da örneklem sayısının artırılması durumunda medyan sağkalım sürelerine ulaşılabilecektir (Şekil 13 ve Şekil 14).



Şekil 13. Genel Sağkalım Hızlarına Ait Kaplan Meire Grafikleri



Şekil 14. Hastalıksız Sağkalım Hızlarına Ait Kaplan Meire Grafikleri

Çalışmada tüm hastalarda 1 yıllık GSK hızı %100, 3 yıllık GSK hızı %95,2; 5 yıllık GSK hızı %91,7 olarak saptanmıştır. Log Rank analizi ile GSK hızları bazı gruplar arasında karşılaştırıldığında; AR boyanma yüzdesi >%50 olan hastalarda GSK hızının, AR boyanma yüzdesi %0-50 olan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,041). Buna göre AR boyanma yüzdesi >%50 olan hastalarda 5 yıllık GSK hızı %78,6 iken; AR boyanma yüzdesi %0-50 olan hastalarda %93,9 olarak saptanmıştır. Nüks görülen hastalarda 3 yıllık GSK hızı %84,4; 5 yıllık GSK hızı %53,6 olup nüks olmayan hastalara göre 3 yıllık ve 5 yıllık GSK hızlarında istatistiksel anlamlı düşüklük izlenmiştir (p<0,001). Çalışmaya katılan hastalarda; yaşın, tanıdaki menopoz durumunun, tanı anı lenf nodu durumunun, hastalığın tanı anı klinik evresinin, tümör moleküler subtipinin, NAKT'ye verdiği patolojik yanıt durumunun, AR ekspresyon durumunun, TİL yüzdesinin, LVİ ve PNİ varlığının GSK hızları gruplar arasında benzer olarak izlenmiştir (sırasıyla p=0,068; p=0,105; p=0,919; p=0,112; p=0,937; p=0,058; p=0,488; p=0,476; p=0,389; p=0,437), (Tablo 56 ve 57).

Tablo 56. Genel Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log Rank Test Sonuçları-1

Toplam n=176	Log Rank Test p	Genel sağkalım, ay medyan (%95 GA)	1 yıllık sağkalım hızı, %	3 yıllık sağkalım hızı, %	5 yıllık sağkalım hızı, %
Tüm hastalar		105,9±3,3*	100	95,2	91,7
Yaş	0,068				
<50 yaş		109,9±3,7*	100	100	97,1
≥50 yaş		93,4±4,1*	100	92,5	85,2
Tanıda Menopoz Durumu	0,105				
Premenopoz		109,6±3,8*	100	100	96,9
Postmenopoz		90,5±3,6*	100	90,5	86,2
Tanıda Lenf Nodu Metastazı	0,919				
Negatif		83,4±7,3*	100	85,7	85,7
Pozitif		111,4±3,1*	100	96,1	92,2
Klinik Evreleme	0,112				
Evre 2		91,9±4,3*	100	94,2	90,9
Evre 3		111,4±3,1	100	96,3	92,4
Histopatolojik Alt Tip, n (%)	<0,001				
IDC (NST)		NA	100	95,6	93,2
ILC		NA	100	100	100
Diğer		NA	100	87,5	65,6
Moleküler Subtip, n (%)	0,937				
Luminal A		NA	100	100	100
Luminal B HER2-		NA	100	93,9	90,3
Luminal B HER2+		NA	100	100	92,9
HER2+ (Non-Luminal)		NA	100	100	88,9
TNMK		NA	100	93,3	93,3

Tablo 57. Genel Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log Rank Test Sonuçları-2

Toplam n=176	Log Rank Test p	Genel sağkalım, ay medyan (%95 GA)	1 yıllık sağkalım hızı, %	3 yıllık sağkalım hızı, %	5 yıllık sağkalım hızı, %
Patolojik Tam Yanıt	0,058				
Yok		102,9±4,3*	100	92	86,5
Var		104,4±3,2*	100	100	100
AR Ekspresyon Durumu	0,488				
Negatif		109,2±4,3*	100	95,8	95,8
Pozitif		98,2±3,5*	100	95,1	89,5
AR Boyanma Yüzdesi	0,299				
0-10		109,2±3,7*	100	94,5	94,5
>%10		91,1±3,6*	100	96,2	88,8
AR Boyanma Yüzdesi	0,041				
0-50		109,3±3,1*	100	93,9	93,9
>%50		73,9±4,8*	100	100	78,6
TIL	0,476				
%0-10		95,5±3,7*	100	94,1	87,1
>%10		107,5±4,5*	100	96,2	96,2
LVİ, n (%)	0,389				
Yok		106,7±3,6*	100	97,3	92,9
Var		86,1±3,9*	100	89	89
PNİ, n (%)	0,437				
Yok		NA	100	94,9	91,1
Var		NA	100	100	100
Nüks, n (%)	<0,001				
Yok		111,2±3,1*	100	96,9	96,9
Var		82,6 (51,9-113,1)	100	84,4	53,6
NA: Not Available *Medyan sağkalım süresine ulaşamadığı için ortalama±standart hata sunulmuştur.					
AR: Androjen Reseptörü TIL: Tümör İnfiltrat Lenfosit					
LVİ: Lenfovasküler İnvazyon PNİ: Perinöral İnvazyon					

Log rank testler sonucu $p<0,1$ olan değişkenler Multivariate Cox regresyon analizi modeline dahil edilerek mortalite riski açısından incelenmiştir.

Yapılan Multivariate Cox Regresyon analizine göre nüks olan hastalar 8 kat, 50 yaş üzerindeki hastalar ise 5 kat fazla mortal seyretmektedir, (Tablo 38).

Tablo 58. Genel Sağkalım Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Multivariate COX Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Multivariate COX Regresyon Modeli		
Adjusted HR (%95 Güven Aralığı)		p
Yaş		0,043
<50 yaş (ref)		
≥50 yaş	4,9 (1,1-23,1)	
AR		0,540
%0-50 (ref)		
>%50	1,6 (0,4-6,6)	
Patolojik Tam Yanıt		0,397
Yok		
Var (ref)	2,6 (0,3-24,5)	
Nüks, n (%)		0,005
Yok (ref)		
Var	8,1 (1,8-35,3)	
<i>Log Rank testlerde $p<0,1$ olan değişkenler Multivariate analize dâhil edilmiştir.</i>		
<i>HR: Hazard Ratio</i>		

Hastalarda 1 yıllık HSK hızı %95,5; 3 yıllık HSK hızı %90,5; 5 yıllık HSK %84,7 olarak saptanmıştır. Log Rank analizi ile TIL boyanma yüzdesine göre HSK hızları karşılaştırıldığında; TIL skoru >%10 olan hastalarda 3 yıllık HSK hızı %93,6; 5 yıllık HSK hızı %93,6 tespit edilmiştir. TIL skoru >%10 olan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık HSK hızlarında TIL skoru <%10 olan hastalara göre istatistiksel anlamlı artış izlenmiştir ($p=0,042$), (Şekil 4), (Tablo 59 ve 60).

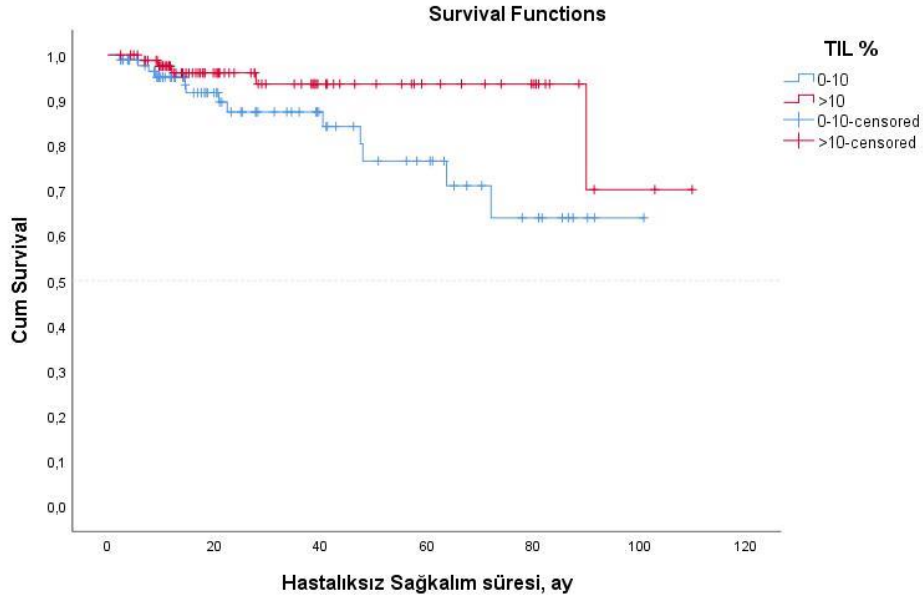
Tablo 59. Hastaliksız Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log Rank Test Sonuçları -1

Toplam n=176	Log Rank Test p	Hastaliksız sağkalım, ay medyan (%95 GA)	1 yıllık sağkalım hızı, %	3 yıllık sağkalım hızı, %	5 yıllık sağkalım hızı, %
Tüm hastalar		92,2±4*	95,5	90,5	84,7
Yaş					
<50 yaş	0,355	90,2±5,1*	92,8	89,3	86,1
≥50 yaş		89,1±4,6*	98,7	91,9	82,2
Tanıda Menopoz Durumu					
Premenopoz	0,231	89,6±5,4*	92,4	88,7	81,7
Postmenopoz		82,7±3,4*	98,8	92,5	87,8
Tanıda Lenf Nodu Metastazı					
Negatif	0,534	79,6±5,6*	100	100	91,7
Pozitif		91,3±4,2*	95	90,4	84,1
Klinik Evreleme					
Evre 2	0,234	88,9±4,6*	98,9	91,7	87,5
Evre 3		88,6±5,5*	91,8	88,3	81,2
Histopatolojik Alt Tip, n (%)					
IDC (NST)	0,048	NA	95,6	92,6	85,9
ILC		NA	100	100	100
Diğer		NA	92,9	46,4	-
Moleküler Subtip, n (%)					
Luminal A	0,311	71,9±5,7*	91,7	91,7	91,7
Luminal B HER2-		87,4±4,5*	98,2	93,3	85,5
Luminal B HER2+		97,2±7,1*	100	91,8	84,1
HER2+ (Non-Luminal)		85,1±3,4*	96	96	96
TNMK		64,7±5,4*	85,2	80,4	80,4
Patolojik Tam Yanıt					
Yok	0,109	86,4±5,4*	95,6	88,4	79,4
Var		96,9±2,9*	95,4	93,6	93,6
AR Ekspresyon Durumu					
Negatif	0,553	97,9±4,8*	93,5	91,5	91,5
Pozitif		84,1±4,8*	96,9	89,9	81,1
AR Boyanma Yüzdesi					
0-10	0,420	97,1±4,4*	93,8	92,3	92,3
>%10		77,1±4,2*	97,5	88,5	76,6

Tablo 60. Hastaliksız Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log Rank Test Sonuçları -2

Toplam n=176	Log Rank Test p	Hastaliksız sağkalım, ay medyan (%95 GA)	1 yıllık sağkalım hızı, %	3 yıllık sağkalım hızı, %	5 yıllık sağkalım hızı, %
AR Boyanma Yüzdesi	0,357				
0-50		94,6±4,1*	94,9	91,4	89
>50		58,4±4,8*	97,5	87,2	62,8
TIL	0,042				
%0-10		79,7±5,1*	95,1	87,4	76,5
>%10		99,2±4,9*	96	93,6	93,6
LVI, n (%)	0,489				
Yok		93,1±4,3*	96,6	91,1	83,9
Var		75,1±5,3*	92,5	89,5	89,5
PNI, n (%)	0,320				
Yok		NA	95,3	90	83,9
Var		NA	100	100	100

NA: Not Available *Medyan sağkalım süresine ulaşamadığı için ortalama±standart hata sunulmuştur.
AR: Androjen Reseptörü TIL: Tümör İnfiltrat Lenfosit
LVI: Lenfovasküler İnvazyon PNI: Perinöral İnvazyon



Şekil 15. Pre NAKT TIL Yüzdesi Gruplarının Hastaliksız Sağkalım Hızlarına Ait Kaplan Meire Grafikleri

5. TARTIŞMA

Meme kanseri; klinik, patolojik ve moleküler açıdan çeşitli spektrumları içeren, farklı biyolojik alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Kadın meme kanseri küresel olarak her yıl iki milyondan fazla yeni vakaya neden olarak akciğer kanserini geride bırakmış ve en sık teşhis edilen malignite konumunu almıştır. Meme kanseri; akciğer, mide, karaciğer ve kolon kanseri ile birlikte kansere bağlı ölümlerde ilk beş sırada yer alarak kansere bağlı mortalitede önemli rol oynamaktadır (1).

Meme kanseri için yapılan çalışmalar ve araştırmalar ışığında farklı sınıflamalar ve prognostik özellikler tanımlanarak hastalığın daha iyi anlaşılması, sınıflandırılması, yönetilmesi ve tedavi edilmesi hedeflenmiştir.

Meme kanseri tanısı konan hastalarda tümör dokusunda yapılan gen ekspresyon analizleri ve moleküler çalışmalar; hastalığın prognozu, tedavisinin yönetimi ve klinik gidişatı açısından farklı immün ve moleküler alt tiplere ayrılabilirliğini göstermiştir. Yeni tanı konan meme kanserinin **ER**, **PR** ve **HER 2** ekspresyonları için test edilmesi ve bu moleküler belirteçlere göre sınıflandırılması günümüz klinik yönetiminde rutin bir yaklaşım haline gelmiştir. Bu faktörlerin her biri invaziv meme kanseri olan hastalar için prognozu etkilemekte, prediktif önem taşımakta ve tedavi seçeneklerini hormonal tedavi, HER2 hedefli tedaviler gibi bireyselleştirmek için kullanılmaktadır (132). Metastatik olmayan meme kanserleri için tedavinin ana hedefleri meme ve bölgesel lenf nodlarındaki tümör yapılarının tamamen eradike edilmesi ve tedavi sonrası takiplerde metastatik rekürrensin önlenmesidir.

Meme kanseri tedavisinde önemli bir modalite olan '**neoadjuvan tedavi**' terimi genel olarak cerrahi operasyon öncesi planlanan tüm sistemik tedavi rejimleri için kullanılmaktadır. Opere olamayacak, inflamatuvar ve/veya lokal ileri evre meme kanserleri için preoperatif kemoterapi modaliteleri güncel tedavi yaklaşımının önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Neoadjuvan tedavi; uygulanacak cerrahinin genişliğini azaltarak, aksiller lenf nodlarının korunması ile daha düşük komplikasyon ve daha iyi kozmetik sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda NAKT, hastanın cerrahi sonrası takiplerinde nüks durumunda hastanın

mevcut tedavi modaliteleri içinden daha iyi yanıt vermesi beklenen tedavi rejimi hakkında da birçok bilginin önceden tahmin edilmesini, tedaviye yanıtın erken bir değerlendirmesinin yapılmasını mümkün kılarak prediktif özellikler taşımaktadır.

İnvaziv meme karsinomlu hastalarda NAKT'ye verilen patolojik yanıt, HSK ve GSK için güçlü bir prognostik faktördür (215). Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda pTY olan hastaların olmayan hastalara göre daha iyi sağkalım sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir (216). Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıtın elde edilmesi özellikle HER2+ ve TNMK'li hastalarda oldukça prognostiktir (228). Tüm bu nedenler göz önüne alındığında NAKT sonrası patolojik yanıtın değerlendirilmesinde standardizasyon sağlanması amacıyla yeni çalışmalar yapılmaktadır (217-221). Bu çalışmalar doğrultusunda neoadjuvan tedaviyle elde edilen patolojik yanıtın belirlenmesi için çok sayıda sınıflandırma ve değerlendirme sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerden bazıları '**NSABP** (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) Sistemi'(229), '**Miller Payne Derecelendirme Sistemi (MPG)**'(223), '**Sataloff Yöntemi**'(230), '**Rezidüel Kanseri Yüklü (RCB)**'(231), '**Chevallier Sistemi**'(232) gibi yöntemlerdir (220). RCB ve MPG sistemlerinin, NAKT verilen meme kanserli hastalarda tedaviye verilen pTY değerlendirmesindeki etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda RCB indeksinin tüm kohortlarda ve tüm meme kanseri alt tiplerinde MPG sistemine göre üstünlük sağladığı gösterilmiştir (234, 236, 237). Bunun önemli nedeni olarak MPG sisteminin yalnızca primer tümör dokusundaki selülariteyi değerlendirmesi, lenf nodlarının histopatolojik değerlendirmesini gözardı etmesi olduğunu düşündürmektir.

Çok merkezli ve 5161 hasta ile yapılan bir çalışmada RCB indeksinin NAKT'ye verilen patolojik yanıt değerlendirmesindeki prognostik önemi kanıtlanmıştır. RCB indeksi ile pTY olarak değerlendirilen hastalarda HSK ve GSK sürelerinde istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. RCB skorunun artması ise kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. RCB skorundaki artma sonucunda tüm meme kanseri alt tiplerinde daha kötü HSK ve GSK ile daha yüksek nüks riski olduğu tespit edilmiştir (235). RCB-0 ve RCB-I olarak gruplandırılan hastalarda uzun süreli takiplerde nüks ihtimali ve GSK arasında fark bulunsa da istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

RCB-III olan hastalarda ise nüks riskindeki artış ve GSK'daki azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (235, 236).

Tüm bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda NAKT sonrası cerrahi uygulanan hastaların operasyon sonrası patolojik yanıt durumlarının RCB (Residual Cancer Burden) skora sistemi kullanarak değerlendirilmesini tercih ettik. Çalışmamıza katılan hastalar RCB skora sistemine göre RCB-0, RCB-1, RCB-2, RCB-3 olarak 4 kategoriye ayrıldı. RCB-0 grubundaki hastalar patolojik tam yanıt (pTY) kabul edildi. Çalışmaya katılan 176 hastanın 74'ünde (%42'sinde) NAKT'ye pTY saptandı. Yüz iki hastada (hastaların %58'i) ise rezidü invaziv tümör saptandı. Rezidü invaziv tümör saptanan ve dolayısıyla patolojik tam yanıt dışında değerlendirilen hastaların %9,7'sinde minimal rezidüel kanser (RCB-1), %32,4'ünde orta rezidüel kanser (RCB-2), %15,9'unda ise yoğun rezidüel kanser (RCB-3) saptandı. Patolojik tam yanıt olmayanlarda post-NAKT ortanca RCB İndeksi 2,3 (0,5-5,1) olarak izlendi. Yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli sağkalım analizlerinde, pTY durumunun GSK ve HSK ile istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanmadı. Literatürde geniş katılımlı yapılan çalışmalarda pTY durumunun sağkalım üzerine olumlu prognostik faktör olarak saptandığı gözönüne alındığında; çalışmamızdaki bu sonucun hasta sayısının azlığı, takip süresinin kısalığı ve olay sayısının yetersizliği nedeniyle gözlemlendiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, histolojik alt tipler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) meme tümörleri kılavuzuna uyarak IDC, NST; ILC ve diğerleri olarak 3 sınıfta analiz edilmiştir (104). Meme kanseri histolojik alt tiplere göre sınıflandırıldığında, invaziv karsinomların en yaygın tipi vakaların yaklaşık olarak %70'ini oluşturan IDC, NST' lerdir. Bunu vakaların %10'unu oluşturan ILC'ler takip etmektedir (103). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda en sık gözlenen histolojik alt tip %87,5 ile IDC, NST; ikinci sıklıkta gözlenen ise %4,5 ile ILC alt tipidir.

Çalışmamızda moleküler alt tipler ise NCCN (81), ESMO (139), ASCO (133) gibi kuruluş ve dernekler tarafından oluşturulan uluslararası kılavuzlar ve uzlaşi raporları esaslarına göre ER, PR, HER2 ve Ki-67 durumlarına göre 5 sınıfa ayrılarak incelenmiştir. Bu alt gruplar 'Luminal A', 'Luminal B HER2 Negatif',

‘Luminal B HER2 Pozitif’, ‘HER2 Pozitif (non-luminal)’ ve ‘TNMK’ dir. Hastaların moleküler subtiplerine göre dağılımı incelendiğinde sıklık sırasıyla %32,4’ü Luminal B HER2 negatif, %27,8’i Luminal B HER2 pozitif, %18,8’i TNMK, %14,2’si HER2 pozitif (non-luminal) ve %6,8’i ise Luminal A subtipinde gözlenmiştir. Literatürdeki diğer birçok çalışmadan farklı olarak, tüm histolojik ve moleküler alt tipteki hastaların ayırım olmaksızın çalışmaya dahil edilmesi, çalışmamızın literatürdeki birçok çalışmaya göre güçlü yanlarından birisini oluşturmaktadır.

Yaş, etnik köken, menopoz durumu, gibi faktörler meme kanserinde prognostik özellik taşımaktadırlar. Kadınlarda meme kanserinin pik yaptığı yaşlar 50 yaş ve üzeridir (13). Anand ve ark. (269) Hindistan popülasyonunda NAKT alan hastalarda yaptıkları çalışmada ortalama yaşı ($\pm$ SD) $47,6 \pm 10,1$; Witzel ve ark. (274) NAKT alan hastalarda yaptıkları geniş katılımlı çalışmada ortalama yaşı 48 (25-67) olarak saptamıştır. Nisan 2023’te yapılan güncel bir çalışmada ise Lee EG ve ark.’nın çalışmasında toplam 624 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup tanı anındaki ortalama yaş ($\pm$ SD) $50,0 \pm 9,6$ ‘dir (275). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması ($\pm$ SD) $49,8 \pm 10,5$ yıl olup literatür verileri ile uyumludur.

Tanı anındaki yaşın prognostik önemi, moleküler alt tiplerde farklılıklar göstermektedir. Erken evre ve lokal ileri evre hastalığı olan 17.500 hasta yapılan bir çalışmada, tanı anında 40 yaş ve altında olan kadınlarda meme kanseri mortalitesi luminal kanserli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artışla ilişkilendirilmiştir. HER2 pozitifliği taşıyan meme kanserli hastalarda ise yaşa bağlı mortalite farkı saptanmamıştır. Bu çalışma ışığında meme kanserli hastalarda yaş faktörünün sağkalım üzerine olan etkisinin meme kanserinde moleküler alt tiplere göre farklılık gösterdiği, özellikle luminal tipteki meme kanserlerinde yaşın önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (162). Yapılan bazı çalışmalarda ise 65 yaş üstü hastalarda meme kanseri mortalitesinde artış olduğu gösterilmiştir (160, 161). Çalışmamızda GSK üzerine etkili risk faktörlerinin çok değişkenli COX regresyon analizi ile değerlendirilmesi sonucunda 50 yaş ve üzerindeki hastalar 5 kat daha fazla mortal seyretmektedir. Literatür ile uyumlu olarak ileri yaş ile birlikte mortalite artışı gözlenmiştir. Bu durumun önemli sebeplerinden biri olarak, ileri

yaşla birlikte artan komorbid durumların varlığı ve buna bağlı olarak uygulanabilen tedavilerdeki kısıtlılıklardan kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda, moleküler alt gruplarda sağkalım analizi değerlendirilmesi için yeterli hasta sayısı ve olay olmaması nedeniyle yaş faktörünün moleküler alt tiplerde sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilememiş olması literatürdeki bazı çalışmalara göre kısıtlılık yaratmaktadır.

Tümör evresi meme kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Meme kanserinin evrelemesi hastalığın prognozunu öngörmede, tedavinin bireyselleştirilmesinde ve hastalığın doğru yönetiminde ciddi önem taşımaktadır. AJCC 8.baskı TNM evrelemesi ile ilgili yapılan kohort çalışmalarında 5 yıllık HSK oranları; evre 1 hastalık için %98-100, evre 2 hastalık için %85-98 ve evre 3 hastalık için %70-95 oranında tespit edilmiştir (164). Çalışmamızda 22 hasta Evre 2A (%12,5), 72 hasta Evre 2B (%40,9), 40 hasta Evre 3A (%22,7), 27 hasta Evre 3B (%15,3), 15 hasta Evre 3C (%8,5) olarak saptanmış olup yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde hastalığın evresi ile HSK, GSK ve mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır. Ancak bu sonuçların yorumlanmasında; çalışmamızın sadece lokal ileri evre hastalığa sahip olan hastalar üzerinde yapıldığını dikkate almak önem arz etmektedir.

Primer meme tümörlerinde **tümörün en büyük boyutu** olarak atanan T evresi özellikle erken dönemde önemli bir prognostik göstergedir (165). SEER analiz çalışmasında 24.740 hastanın verileri incelenmiş olup 5 yıllık sağkalım oranları; tümör boyutu 2 cm altındaki tümörlerde %91, 2-5 cm arasındaki tümörlerde %80 ve 5 cm üzerindeki tümörlerde %65 bulunmuştur. SEER analiz çalışmasından elde edilen bir diğer önemli nokta ise tümör boyutu ve lenf nodu tutulumunun birbirleri ile korelasyon gösteren prognostik faktörler olmasına rağmen; her iki faktörün birbirinden bağımsız olarak da prognostik olduğunun gösterilmesidir (165). Meme kanserli hastalardaki prognostik faktörlerin 10 yıllık izlem sonucunda değerlendirildiği bir çalışmada bölgesel lenf nodu tutulumunun uzun süreli sağkalımı değerlendirmede önemli bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Lenf nodu tutulumu olan hastalar, lenf nodu tutulumu olmayan hastalara göre yaklaşık olarak 4-8 kat oranında daha yüksek mortaliteye sahip bulunmuştur. Ayrıca tutulum olan lenf nodu sayısının artmasıyla prognoz daha da kötüleştiğini göstermektedir

(168). Bizim çalışmamızda NAKT öncesi ortalama tümör boyutu ($\pm$ SD) $39,1 \pm 19,3$ mm'dir. Tanı anı klinik ve patolojik lenf nodu tutulumu açısından değerlendirildiğinde hastaların %89,2'si lenf nodu pozitif saptanmıştır. Lenf nodu durumu ve tümör boyutu ile pTY arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde NAKT öncesi tümör boyutu ve lenf nodu tutulumunun HSK, GSK ve mortalite ile ilişkisi saptanamamıştır. Çalışmamızın sadece lokal ileri evre meme kanserli hastaları kapsıyor olması nedeniyle tümör evresinin, tümör boyutunun ve lenf nodu tutulumunun HSK, GSK ve mortalite üzerine etkileri literatür verileri ile uyuşmamaktadır. Takiplerde hasta izlem sürelerinin uzaması ve olay sayısının artması ile hastalık evresi, tümör boyutu ve lenf nodu tutulumun prognostik öneminin yeniden analiz edilmesi düşünülmektedir.

Meme kanserli hücrelerde **histolojik derecelendirme**, klinik karar verme süreçlerinde kullanılmakta olan araçlara kombine bir yaklaşımla güçlü bir prognostik değer katmaktadır (171, 172). **Nottingham histolojik dereceleme sisteminin** prognostik önemi araştıran bir çalışmada; tümörün histolojik derecesinin tüm alt gruplarda GSK ve HSK için güçlü ve bağımsız bir prognostik/prediktif gösterge olduğu tespit edilmiştir. Histolojik olarak derece 1 tümöre sahip olan hastaların, derece 2 ve derece 3 hastalara göre daha iyi prognoz ve daha iyi sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir(172). Çalışmamızda tanı anı meme biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde hastaların %3,4'ü histolojik grade 1, %50'si histolojik grade 2, %46,6'sı histolojik grade 3 olarak saptandı. Çalışmamızda NAKT'ye verilen patolojik yanıt ile tümörün histolojik derecesi arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca yapılan sağkalım analizlerinde de tümörün histolojik derecesi ile HSK ve GSK arasında ilişki saptanmamıştır.

Kanserli hücrelerin ortak özelliği kontrolsüz çoğalmasıdır. Meme kanserinde nükleer antijen **Ki-67** için boyanan hücrelerin oranının IHK olarak değerlendirilmesi proliferasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Tümör proliferasyonu hastalığın agresifliğinin değerlendirilmesinde ve özellikle de tedavi ile ilişkili karar vermede önemli bir parametredir (104). Ki-67 değerlendirme yöntemlerindeki heterojenliğe rağmen iki büyük meta-analiz çalışması Ki-67'nin bağımsız bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini, yüksek Ki-67'nin kötü

prognoz ve düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (175, 176). Ki-67 indeksinin farklı moleküler alt tiplerde prognostik ve rekürrens öngörmede klinik önemini vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır (177). Ki-67 değerini; tümörün histolojik derecesi, ER ve HER2 ekspresyon durumları ile birlikte değerlendirmek meme kanserinde tümör biyolojisini belirlemede ve prognozu daha doğru öngörmede faydalıdır (104). Literatür verilerinin aksine çalışmamızda yapılan sağkalım analizlerinde Ki-67 skoru ile HSK ve GSK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmadaki hasta sayısının ve takiplerde gözlenen olay sayısındaki artmanın, Ki-67 ve sağkalım arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların Ki-67 skoru ortalaması $42,9 \pm 21,9$ olarak saptanmıştır. Çalışma dizaynımızda hastaları Ki-67 değerine göre %20 ve %50 cut-off değerlerine göre sınıflandırdık. Hastalar Ki-67 proliferasyon indeksi cut-off değeri %20'ye göre ayrıldığında hastaların %85,2'sinde ≥ 20 Ki-67 skoru izlenirken; cut-off değeri %50'ye göre ayrıldığında hastaları %48,9'unda ≥ 50 Ki-67 skoru saptandı. Literatür ile uyumlu olarak TNMK'li hastalarda Ki-67 skoru daha yüksek izlenmiştir. Rezidü tümör izlenen 102 hastanın NAKT öncesi ve sonrası Ki-67 durumu analiz edildiğinde; NAKT sonrasında Ki-67 skorunda istatistiksel anlamlı azalma tespit edilmiştir ki bu durum sistemik kemoterapinin tümör dokusundaki etkisi ile uyumludur. Çalışmamızdaki önemli sonuçlardan birisi de AR pozitif hastalarda Ki-67 skorunun, AR negatif hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmasıdır. Ayrıca AR pozitif hastalarda Ki-67 skorunun %50'nin altında görülme sıklığı AR negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$). Ki-67 skoru cut-off değeri %20 olarak gruplandırıldığında ise AR pozitif ve AR negatif grupta istatistiksel anlamlı dağılım farklılığı saptanmamıştır ($p=0,356$). Yapılan korelasyon analizlerinde HR – ve HER2 – olan hastalarda AR pozitifliği yüzdesi arttıkça Ki-67 skorunda azalma saptanmıştır. Ek olarak Ki-67 skoru ≥ 50 olan hastalarda AR boyanma yüzdesi arttıkça; NAKT sonrası RCB skorunda ve rezidü tümör boyutunda azalma saptanmıştır. AR ekspresyonu ve Ki-67 skoru arasındaki tüm bu ilişkiler değerlendirildiğinde AR ekspresyonunun; Ki-67 yüksekliği, HR negatifliği ve HER2 negatifliği gibi olumsuz prognostik özellikler

gösteren tümörlerde prognostik ve prediktif önemini ispatlamaktadır. AR ekspresyon durumunun yüksek Ki-67 skoru içeren agresif biyolojiye sahip tümörlerde NAKT sonrası patolojik yanıtta iyileşme ile ilişkili olması; AR'nin, agresif tümörlerde olası bir biyobelirteç ve tedavi hedefi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Neoadjuvan tedavi lokal ileri meme kanserleri için önemli bir tedavi modalitesidir. Neoadjuvan tedavi, tümör evresinde/boyutunda küçülme sağlamakta ve cerrahide meme korunma oranlarını artırılabilir. Ayrıca terapötik ilaç duyarlılığı hakkında öngörü sağlamaktadır. De Mattos-Arruda L. ve ark. çalışmalarında, NAKT sonrası elde edilen **pTY durumunun**, hastalardaki HSK ve GSK sürelerinde iyileşme ile ilişkili olan en önemli ve objektif parametre olduğunu belirtmişlerdir (276). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak; pTY durumunun, GSK ve HSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi gösterilememiştir. Bu durumun sebebini; çalışmamızdaki hasta sayısının az olması, takip sürelerinin yeteri kadar uzun olmaması ve karşılaşılan olay sayısının az olması olarak düşünmekteyiz.

Neoadjuvan kemoterapi ile pTY oranı; ER, PR ve HER2 durumuna göre sınıflandırılan meme kanseri alt tiplerine göre farklılık göstermektedir (126). Neoadjuvan kemoterapinin TNMK ve HER2 pozitif meme kanserinde, ER pozitif meme kanserine göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (81).

Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak pTY olan grupta HR negatifliğini ve HER2 pozitifliğini istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Moleküler subtip dağılımları pTY olan ve olmayan gruplar arasında incelendiğinde pTY olan hastalarda Luminal B HER2 + ve HER2 + (Non Luminal) subtipler daha sık gözlenirken; pTY olmayan hasta grubunda ise Luminal A ve Luminal B HER2 negatif hasta sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir ($p<0,001$). Literatürdeki bazı çalışmaların aksine pTY olan ve olmayan hastalar arasında; tanı yaşı, menopoz durumu, primer tümör boyutu, tümörün histolojik derecesi, lenf nodu tutulum durumu ve hastalığın klinik evresinin dağılımları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızın güçlü yanlarından birisi TİL durumunun pTY üzerine etkisini analiz etmiş olmamızdır. Neoadjuvan

kemoterapi öncesi TİL skorları pTY olan ve olmayan gruplar arasında incelendiğinde; pTY olan hastalarda NAKT öncesi ortanca TİL yüzdesi pTY olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,006$). Bu durum TİL varlığının meme kanserinde olumlu prognostik belirteç olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca literatür ile uyumlu olarak exitus görülme sıklığının pTY olmayan grupta pTY olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,046$).

Meme kanseri alt tiplerinde NAKT sonrası pTY belirleyicisi olarak **AR'nin rolünü** belirleyen çalışmalar yetersizdir ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın temel amaçlarından birisi olan AR ekspresyon durumunun pTY üzerine etkisini tüm hasta grubunda değerlendirdiğimizde; AR pozitiflik görülme sıklığı ve AR pozitif ortanca boyanma yüzdesi pTY olan ve olmayan gruplar arasında benzer saptanmıştır. Ancak hastaları moleküler alt tiplerde ayrı ayrı değerlendirdiğimizde; AR pozitifliği, Luminal B HER2 pozitif hastalarda NAKT'ye daha iyi patolojik yanıt, TNMK'li hastalarda ise NAKT'ye daha kötü patolojik yanıt ile ilişkili saptanmıştır. Bu sonuçlar AR'nin meme kanseri moleküler alt tiplerinde farklı biyolojik davranışlar sergilediğini ve AR ekspresyon durumunun NAKT'ye verilen patolojik yanıtı predikte etme ve prognostik öneminin moleküler alt tiplerde farklı olduğunu göstermektedir. Bulgularımız, klinik uygulamada AR ekspresyonunun değerlendirilmesinin, meme kanserinde HER2+ alt tiplerde tümörlerin farklı biyolojik davranışlarının belirlenmesinde kullanılabileceğini; AR ve AR ilişkili moleküler hedeflerin faydalı bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Ek olarak bu olgularda özellikle tedavi seçeneği kısıtlı olan TNMK'li hastalarda AR hedefli monoterapiler hem de HER2 + hastalarda HER2 hedefli tedavilere ek olarak AR hedefli kombinasyon tedavilerinin yeni ve etkili bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

Meme karsinomlu hastaların yönetimi hem prognostik hem de prediktif faktörlerden etkilenmektedir. Prognostik faktörlerin belirlenmesi klinik olarak benzer prognoza sahip olan hastaların gruplandırılmasında, sistemik tedavi ya da neoadjuvan tedavi alacak hastaların belirlenmesinde yararlıdır. Prognostik faktörlerin tedaviden önce olduğu gibi NAKT'den sonra da değerlendirilmesi

önemlidir. Ancak tüm bu durumlar göz önüne alındığında ve aynı tedavi yöntemleri uygulandığında bile hastalar arasında tedaviye cevap, rekürrensler, tümör davranışı ve genel prognoz açısından önemli farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Meme kanseri alt tiplerinin çeşitliliği, bireylerin kemoterapiye farklı duyarlılıkları ile sonuçlanmaktadır. Bu durum prognozu etkileyen başka faktörlerin bulunduğu düşüncesini ortaya çıkarmaktadır. Bu noktada AR'nin meme hücrelerinde en sık saptanan seks steroid reseptörü olması ve fizyolojik önemi düşünüldüğünde; AR ekspresyon durumunun meme kanserindeki rolü üzerine çalışmalar yapılması fikrini oluşturmaktadır.

Androjen reseptörü, malign meme tümörlerinde en sık saptanan seks steroid reseptörü olmakla beraber primer meme tümörlerinde %90'a kadar, metastazlarda %75'e kadar eksprese olmaktadır (248). AR ekspresyon durumu, IHK olarak saptanmasında kullanılan antikorların yapısı ve kabul edilen eşik değerlere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Son yıllarda yapılan sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmalarında, IHK olarak AR ekspresyonunun değerlendirilmesinin ve gen analiz yöntemleri ile AR için mRNA seviyelerinin tespit edilmesinin prognostik önemi araştırılmaktadır. Bu yapılan çalışmalarda AR'nin önemini belirten kanıtların artması ile birlikte AR'nin meme kanserinin tanısında, prognozunda ve tedavisinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği fikri yaygınlaşmaktadır. AR'nin meme kanserindeki önemi gözönüne alındığında; meme kanseri tanısında ER, PR ve HER2 ile birlikte dörtlü panel olarak rutin değerlendirilmeye alınmasını öneren çalışmalar mevcuttur (212, 249-251). Ancak AR ekspresyon durumunun prognostik ve prediktif önemini açığa çıkarmak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle günümüzde meme kanserli hastaların tümör dokusunda AR ekspresyon analizi standart uygulama olarak yapılmamaktadır (211-214).

Meme kanserinde AR varlığının öneminin araştırıldığı çalışmalarda AR varlığı bazı çalışmalarda IHK gibi patolojik temelli (269, 270, 277-279); bazı çalışmalarda ise AR mRNA tespiti gibi genetik yöntemlerle (212, 274, 280) analiz edilmiştir. Çalışmamızda tümör dokularında AR ifadesinin tespitinde IHK boyama yöntemleri ile patolojik temelli çalışılmış olması literatürdeki birçok çalışma dizaynı ile uyumludur.

Androjen hormonların ve AR' nin farklı meme kanseri subtiplerindeki etkileri hala belirsizdir. Meme kanserinde AR pozitiflik durumunun; ER durumu, tümör boyutu, tümör derecesi, lenf nodu durumu ve Ki-67 seviyesi gibi histolojik ve biyolojik parametrelerde de iyi prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (252). Yüksek AR ekspresyonunun; daha ileri yaş, yüksek ER ve PR, düşük nükleer derece ve küçük tümör boyutları ile ilişkili olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (253).

Meme kanseri prognozunda ve sağkalımında **ırksal farklılıklar** bulunmaktadır. Bu durum kısmen sosyoekonomik nedenlere bağlı olduğu gibi farklı ırklar arasında tümör biyolojisindeki farklılıklara da bağlı olabileceği düşünülmektedir. Meme hücreleri üzerine androjenlerin etkisi düşünüldüğünde; AR'nin tümör biyolojisine etkisinin farklı ırklardaki klinik yansıması da önemli araştırma konularından biri olmuştur. Androjen reseptör ekspresyon durumu; ABD ve Nijerya kohort çalışmalarında iyi prognozla ilişkili, Norveç ve İrlanda çalışmalarında kötü prognozla ilişki sonuçlanmıştır (281). Bu durum farklı popülasyonlar arasında ve Türkiye'de AR ekspresyon durumunun klinik ve prognostik öneminin yapılacak güncel çalışmalarla aydınlatılması gerektiği görüşünü uyandırmaktadır. Çalışmamızdaki hasta sayısının; ülkemizdeki kadın hastalarda AR ekspresyon durumunun NAKT'ye patolojik yanıt ve prognostik önemini inceleyen diğer çalışmalara (277, 282) göre daha fazla olması çalışmamızın önemli ve güçlü yanlarından birini oluşturmaktadır. Çalışmaya katılan hastaların sadece Türkiye'deki kadın hastaları içermesi, tek merkezli ve retrospektif olması ise ırksal farklılıkları değerlendirmedeki yetersizlik gözönüne alındığında çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Literatürde NAKT alan hastalarda AR ekspresyonu ve TIL durumunun NAKT'ye yanıtla ilişkisi ve prognostik önemleri ayrı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmamızda NAKT alan meme kanserli hastalarda AR ekspresyon durumuna ek olarak TIL varlığının da, meme kanserindeki tüm moleküler ve histolojik alt tipleri kapsayacak şekilde Türkiye popülasyonunda diğer moleküler ve biyolojik belirteçler ile olan ilişkisinin, klinik sonuçlar üzerine etkili prediktif ve prognostik öneminin, HSK ve GSK ile NAKT sonrası patolojik yanıt tahmin etme üzerine etkilerinin birlikte analiz edilmesi çalışmamızın bir diğer güçlü yanını

oluşturmaktadır. Ayrıca AR ekspresyon durumu ve TIL varlığının arasındaki ilişkiyi de analiz etmiş olmamız çalışmamızın literatüre önemli katkılarından birisidir.

Literatürdeki çeşitli yayınlar farklı kohortlarda **AR ekspresyonunun** %43 ile %75 arasında değiştiğini belirtmektedir (256, 259, 268, 283). Moinfar ve ark. (267) tüm invaziv karsinomların %60'ının; ER negatif karsinomların %46'sının AR pozitif olduğunu; Mishra ve ark. (284) ise AR ekspresyonu prevelansını %40 olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda, çalışmaya katılan hastaların NAKT öncesi doku biyopsi örnekleri IHK analiz yöntemleri ile incelendiğinde hastaların %59,1'inde AR ekspresyonu pozitif, %40,9'u AR ekspresyonu negatif saptanmıştır. AR boyanma şiddetine göre hastaların %57,4'ünde +3 şiddetinde AR boyanması gözlenirken; AR boyanma yüzdesi ortalama ($\pm$ SD) %30,3 $\pm$ 34,4 saptandı. Çalışmamızda AR pozitif ekspresyon gösteren hasta yüzdesinin (%59,1) literatür verileri ile uyumlu aralıklarda olduğu gözlenmiştir.

Meme kanserinde AR pozitifliğinin en yaygın olduğu alt tipin Luminal A (%87,6) olduğu ve sonra sırasıyla Luminal B (%76), HER2 pozitif (%56,2) ve en az TNMK'de (%20,6) görüldüğü gösterilmiştir (285). Çalışmamızdaki AR pozitifliğinin **moleküler alt tiplerdeki** görülme sıklığı literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. (Luminal A alt tipindeki hastaların %75'inde, Luminal B HER2- alt tipindeki hastaların %56,1'inde, Luminal B HER2+ alt tipindeki hastaların %79,6'sında, HER2+ (non-luminal) alt tipindeki hastaların %52'sinde, TNMK alt tipindeki hastaların %33,3'ünde ve tüm HER2 + hastaların %70,2'sinde IHK olarak AR ekspresyonu pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda HER2 + ekspresyon gösteren hastaların HR durumlarına göre sınıflandırılarak AR ekspresyonu açısından ayrı ayrı değerlendirilmiş olması; AR ekspresyonun moleküler alt tiplerdeki dağılımı açısından daha detaylı verilere ulaşılmasını sağlamaktadır.

Literatürdeki birçok çalışma AR ekspresyonunun meme kanserindeki **histolojik tipler** içinde en sık IDK, NST tipinde görüldüğünü göstermektedir (284, 286). Bizim çalışmamızda da AR pozitif olan hastaların %82,7'si IDC, NST olup literatür ile uyumlu olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda AR ekspresyonu ile **yaş** ve **menopozal durum** arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatüre baktığımızda ise Agoff ve ark. (287) çalışmamızla uyumlu olarak AR ile menopoz arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamamıştır. Bryan ve ark. (288) ise AR ekspresyonu hem artan yaş hem de menopozal durum ile ilişkili tespit etmiştir.

Literatürde yapılan bazı çalışmalarda AR pozitifliği, tümörlerin daha az diferansiye olması yani daha yüksek **histolojik dereceli** tümörler olması ile ilişkilendirilmiştir (267, 287, 289, 290). Aksine invaziv meme karsinomlarının histolojik derecesi daha düşük olan tiplerinin yüksek AR ekspresyonu içerdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (275, 291). Bizim çalışmamızda ise AR ekspresyonu pozitif olan hastalar daha düşük histolojik dereceye sahip tümörler ile ilişkili bulundu. Literatürdeki AR ekspresyonu araştıran birçok çalışma hasta grubunu ER negatif ve TNMK hasta grupları ile dizayn etmişken, bizim çalışma grubumuzun tüm moleküler alt tiplerdeki hastaları kapsayacak şekilde dizayn edilmiş olması bu farklılığın nedeni olarak yorumlanabilir. Çalışmamızda AR ekspresyonu pozitif olan hastaların düşük tümör boyutu, düşük histolojik derece, düşük ki-67 ve HR ekspresyon sıklığında artış ile anlamlı birliktelik göstermesi; AR ekspresyonu pozitifliğinin olumlu prognostik faktörler ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Meme kanserinin farklı alt tiplerinde AR aracılı gen transkripsiyonunun mekanizmaları da farklıdır. ER- / HER2+ meme kanserinde Wnt/ β -catenin yolu rol oynar ve bu yolak tümör büyümesini destekleyen AR'nin transkripsiyonel aktivitesini kolaylaştırır. Triple negatif meme kanserinde ise androjenler, genellikle tümörün ilerlemesine yol açan bir feed-back döngüsüne yol açan ikincil haberci sinyalleşme basamaklarını başlatmaktadır. ER pozitif meme kanseri alt tipinde ise, iki reseptörün heterodimerizasyon ve aynı DNA dizisine bağlanma yoluyla birbirini transkripsiyonel olarak düzenleyebildiği ER ve AR arasında dinamik bir ilişki olduğu gösterilmiştir (255). Preklinik olarak yapılan ksenograft fare modelleme ve hücresel dizileme çalışmalarında TNMK alt tipinde tümöral hücre proliferasyonu ile AR sinyali varlığı arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmalarda enzalutamid ve bikalutamid gibi AR inhibitörleri kullanılması ile tümöral hücre apoptozunun arttığı ile ilgili bilgiler de mevcuttur. Bu araştırmalar androjen

sinyalinin ve AR uyarılmasının hücrelerin hayatta kalma ve çoğalması için gerekli olduğunu düşündürmektedir (251).

AR ifadesi genellikle, ER ve PR ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada AR prevalansı ER pozitif meme tümörlerinde ER negatif olanlardan daha yüksek saptanmıştır (211). Bizim çalışmamızda da literatür verileri ile uyumlu olarak AR ekspresyonu pozitifliği görülme prevalansı HR pozitif hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ER pozitif / AR pozitif tümörleri olan hastalar, ER negatif / AR pozitif olanlardan daha iyi klinik sonuçlara sahiptir. Bu bulgu, ER pozitif meme kanserinde AR'nin östrojenle ilgili elementlere bağlanma için ER ile rekabet etmesi, ER transkripsiyonunun ve apoptotik yolların etkilenmesine bağlanmıştır (251). Buna karşılık ER negatif tümörlerde AR, androjene duyarlı elementlere bağlanarak hücre proliferasyonu ve tümör büyümesine yol açar. Bazı klinik çalışmalarla, AR pozitif hastalarda, ER pozitifliğinin daha iyi sağkalım ve daha olumlu klinikopatolojik özellikler (düşük tümör derecesi, negatif lenf nodu metastazı) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (256). AR ve ER ekspresyonu pozitif olan tümörlerin, AR ve ER'si negatif olan tümörlerden daha iyi prognoza sahip olduğu 913 hastayı kapsayan prospektif bir kohort çalışması ile de desteklenmiştir (257).

AR'nin luminal meme kanserleri üzerindeki önemi hakkında tartışmalı iddialar bildirilmiştir. Literatürdeki birçok çalışma luminal meme kanserlerinin AR ekspresyonu gösterdiğini ve bunun olumlu prognostik faktör olarak yorumlanacağını belirtmiştir. Castellano ve ark. (292) luminal meme kanserlerinde AR ekspresyonunun önemini belirlemeye yönelik yaptıkları çalışmada AR pozitif olan hastaların nüks süresi ve hastalığa özgü sağkalımda daha iyi sonuçlar olduğunu bulmuşlardır. Bozovic ve ark. 'nın (212) yaptığı meta-analiz çalışmasında da AR +'liğinin HR (+) hastalarda HSK ve GSK'ı iyileştirdiğini doğrulamıştır. Bazı çalışmalarda; AR, hormon reseptörleri eksprese eden kanserlerde bağımsız bir prognostik biyobelirteç olarak tanımlanırken, diğer çalışmalarda AR'nin, diğer hormon reseptörlerinin ekspresyon durumundan bağımsız olarak prognostik önemi olduğunu göstermiştir (211, 258).

Gonzalez-Angulo ve ark. 347 primer meme kanseri hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, ER ve/veya PR pozitif kanserlerin en yüksek AR ekspresyonuna sahip olduğunu, TNMK'lerin ise en düşük AR düzeyine sahip olduğunu belirtmişlerdir. 50 aylık ortalama takip süresinde, AR ekspresyonunun GSK ve HSK için anlamlı prognostik bir faktör olduğu görülmüştür. Yüksek AR ekspresyonu olan TNMK'lerin, düşük AR ekspresyonu olanlarla karşılaştırıldığında azalmış rekürrens riski ve azalmış ölümle korele olduğunu bulmuşlardır (259). Triple negatif meme kanserli hastaları içeren bir diğer çalışmada da AR negatif olanların, AR pozitif olan hastalara göre daha kısa HSK ve GSK sahip olduğu görülmüştür (253). Özellikle lenf nodu metastatik olan TNMK'lerde; yüksek nükleer derece, rekürrens ve uzak metastaz varlığı AR ekspresyon kaybı ile ilişkili saptanmıştır. Bu çalışmalara göre AR ekspresyonu TNMK'lerde faydalı bir prognostik belirteç olabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber literatür bu konuda hemfikir olmayan çalışmalar da içermektedir. Bazı çalışmalarda TNMK'de AR ekspresyonu artmış mortalite, kötü prognostik gidiş (256) ve artmış lenf nodu metastazı gibi parametrelerle ilişkili bulunmuştur (260).

Loibl ve ark.(270), neoadjuvan GEPARTRIO çalışmasında NAKT alan 673 hastanın core biyopsi örneklerinde AR ekspresyon durumlarını ve AR ekspresyon durumunun pTY üzerine etkileri ile prognostik rolünü incelemiştir. Hastalar Luminal A benzeri (HR+ / HER2-), Luminal B benzeri (ER+ / PR- / HER2- ; ER+ / PR- / HER2+; ER- / PR+ / HER2-; ER+ / PR+ / HER2+), HER2 benzeri (ER- / PR+ / HER2+; ER- / PR- / HER2+) ve TNMK olarak 4 moleküler alt tipte ve biyolojik olarak ER/PR/HER2 ekspresyon durumlarına göre incelenmiştir. Patolojik tam yanıt operasyon ile çıkarılan meme dokusu ve lenf nodlarında rezidü invaziv tümör olmaması olarak tanımlanmıştır. Hastaların %53,2'si AR ekspresyonu pozitif saptanmıştır. Moleküler alt tipler içinde AR pozitifliği en sık %67 ile Luminal A benzeri tipte gözlenirken; AR pozitiflik sıklığı en az olan olan tip %21,2 ile TNMK'dir. AR pozitif grupta pTY oranı %12,8 iken; AR negatif olan grupta %25,4 olarak saptanmıştır. Alt grup analizlerinde ise Luminal A benzeri ve Luminal B benzeri hasta gruplarında pTY görülme oranı AR negatif hastalarda daha yüksek saptanmıştır. AR pozitifliği daha ileri yaş, histolojik alt tip, daha yüksek

histolojik grade ve ER/PR pozitiflik durumu ile ilişkili saptanmıştır. Yapılan çok değişkenli analizlerde ise AR ekspresyonunun negatif olması pTY için bağımsız prediktif faktör olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizlerde ek olarak 50 yaşın altında olmak, HR- ve HER2 + olmak pTY için bağımsız faktörler olarak saptanmıştır. TNMK hastalarda ise pTY için sadece yaş bağımsız prediktif faktör olarak saptanmıştır. Sağkalım açısından değerlendirildiğinde ise tüm hasta grubunda AR pozitif hastalarda pTY daha az sıklıkta görülmesine rağmen HSK ve GSK önemli ölçüde daha iyi bulunmuştur. Ayrıca pTY olmayan hastalarda AR pozitiflik saptanması durumunda HSK ve GSK’da belirgin iyileşme gözlenmiştir. Moleküler alt tip analizlerinde ise TNMK hasta grubunda AR ekspresyonu pozitifliği ile HSK ve GSK sonuçlarında iyileşme gözlenmiştir. Luminal A benzeri, Luminal B benzeri ve HER2 benzeri hastalarda ise istatistiksel anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır. Sonuç olarak tüm grupta AR negatif olan hastalarda pTY görülme oranı daha fazla iken özellikle pTY olmayan hastalarda AR pozitifliği mevcut ise daha iyi HSK ve GSK saptanmıştır. Patolojik tam yanıt olan hastalarda ise AR ekspresyonu sağkalım açısından farklılık göstermemiştir. (270).

Collins ve ark. (293), 2171 meme kanseri hastası ile yaptığı çalışmada tüm moleküler alt gruplarda ve histolojik tiplerde AR ekspresyon durumunun klinopatolojik faktörlerle ilişkisini incelemiştir. Hastalar Luminal A (%64), Luminal B (%15), HER2 pozitif (%6) ve TNMK (%11) olarak moleküler subtiplere ayrılmıştır. Tüm hasta grubunda AR %77 oranında pozitif saptanmıştır. AR’nin moleküler subtiplerdeki dağılım farklılığı istatistiksel anlamlı izlenmiştir. AR ekspresyonu sırasıyla Luminal A hastalarda %91; Luminal B hastalarda %68; HER2 pozitif hastalarda %59 ve TNMK grubunda %32 sıklıkta izlenmiştir. ER pozitif hastaların %86,8’inde AR pozitif saptanmış olup bu birliktelik istatistiksel anlamlı tespit edilmiştir. Ayrıca IDC, NST tipinde olan hastaların %71’inde; ILK tipinde olan hastaların %96,3’ünde AR pozitif saptanmıştır. Çalışmada AR ekspresyonu pozitif olması; **daha küçük tümör boyutu**, lenf nodu metastazının olmaması, daha düşük evre, **düşük histolojik derece** ve **ER ekspresyonu** gibi pozitif prognostik faktörlerle ilişkili olduğu ve AR’nin meme kanserinde prognostik /prediktif bir faktör olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada Ki-67 verileri mevcut

olmaması nedeniyle Luminal tiplerin alt sınıflara ayıramamış olması bu çalışmanın sınırlayıcı özelliklerindendir.

Anand ve ark. Hint popülasyondaki NAKT alan meme kanserli hastalarda AR ekspresyon durumunun önemini açığa çıkarmak için 116 hastayı çalışmalarına dahil etmişlerdir. Çalışmada AR ekspresyonun tüm moleküler alt tipleri kapsayacak şekilde (Luminal A, Luminal B, HER2 zenginleştirilmiş ve TNMK olarak 4 grup) klinopatolojik faktörlerle ilişkisini, NAKT'ye verilen patolojik yanıtı öngörme gücünü ve sağkalımla ilişkisini incelemişlerdir. Hastaların ortalama yaşı $47,6 \pm 10,1$ olup tüm hastalar IDC, NST histolojik tipindedir. AR vakaların %56'sında eksprese edilmiş olup AR pozitifliği; erken evre hastalık, düşük aksiller yük, ER/PR pozitifliği ve Luminal A moleküler alt tipi ile anlamlı ilişkili saptanmıştır. Tanı yaşı, tümör boyutu ve HER2 ekspresyon durumu ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. AR'nin histolojik grade ve Ki-67 gibi prognostik faktörler ile ilişkisinin incelenmemiş olması çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. TNMK alt tipinde vakaların %30'unun AR eksprese ettiği gözlenmiştir. Ayrıca TNMK hasta grubunda NAKT'ye daha iyi yanıt veren hastalarda AR pozitifliği anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Anand ve ark. bu sonuçlarla, Hindistan gibi ileri hastalık yükünün fazla olduğu ülkelerde AR ekspresyonunun NAKT'ye verilen patolojik yanıtın göstergesi olarak kullanabileceğini öne sürmüştür (269).

Bizim çalışmamızda NAKT alan 176 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiş olup hastaların tanı anı biyopsi örnekleri incelendiğinde IHK olarak hastaların %59,1'inde AR ekspresyonu pozitif saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak AR pozitifliği %75'lik görülme yüzdesi ile en sık Luminal A tipinde gözlenirken; AR pozitiflik sıklığı en az olan tip %33,3 ile TNMK'dir. Çalışmamızda AR ekspresyonu pozitifliği; daha küçük tümör boyutu ($p=0,024$), daha düşük histolojik grade ($p=0,022$), daha düşük Ki-67 skoru ($p=0,004$), HR pozitifliğinde artış, TNMK özelliğinde azalma gibi olumlu prognostik faktörler ile istatistiksel anlamlı ilişkili tespit edilmiştir. Aynı zamanda AR ekspresyonu pozitif olan hastalarda HER2 pozitiflik ($p=0,016$) ve HR pozitiflik ($p=0,001$) görülme sıklığındaki artış ve AR pozitif hastalarda TNMK alt tipinin daha az, Luminal A ile

Luminal B HER2+ alt tiplerinin daha fazla ($p=0,001$) gözlenmiş olması; hedefe yönelik tedavi seçeneği olan hastalarda AR ekspresyonu pozitifliğinin prediktif önemini de göstermektedir. Bu sonuçlar, AR ekspresyonunun NAKT alan meme kanserli hastalarda olumlu bir prognostik ve prediktif belirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte çalışmamızda tüm hasta popülasyonu göz önüne alındığında AR pozitif ve AR negatif grupların karşılaştırmalı analizlerinde literatürdeki bazı çalışmaların aksine; yaş, menopoz durumu, hastalık evresi, lenf nodu durumu, tümörlerin TİL yüzdesi, LVİ ve PNI varlığı, NAKT sonrası pTY durumları, NAKT sonrası RCB indeksleri ve RCB sınıflaması, NAKT sonrası rezidü invaziv tümör boyutları gibi klinopatolojik veriler ile nüks ve sağkalım durumları gibi prognostik veriler açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. Çalışmamızda AR pozitif grupta pTY oranı %44,2 iken; AR negatif olan grupta %38,9 olarak gözlenmiş olup tüm hasta grubu göz önüne alındığında AR pozitifliği ile pTY arasında literatürdeki bazı çalışmaların aksine istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Witzel ve ark.(274), neoadjuvan TECHNO (HER2 pozitif hastalar) ve PREPARE (HER2 pozitif / negatif hastalar) çalışmaları ile tedavi edilen hastalarda AR ekspresyonu ve NAKT'ye verilen patolojik yanıtı araştırmışlardır. AR mRNA ekspresyonu bizim çalışmamızdan farklı olarak RT-qPCR teknikleri ile analiz edilmiştir. Hastaların ortanca yaşı 48 (25-67) olarak saptanmıştır. AR ile ER/PR ekspresyonları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Hastaların %42,2'si Luminal; %39,6'sı HER2 pozitif; %18,2'si ise TNMK alt tipinde izlenmiştir. Tüm grubun %47,7'si nod pozitifdir. Hastaların %55'i histolojik grade 1/2; %45'i ise histolojik grade 3 olarak izlenmiştir. Moleküler alt tip olarak AR ekspresyonu Luminal ve HER2 + alt tiplerde istatistiksel olarak daha sık gözlenmiştir. AR durumu ile lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve yaş ile ilişki saptanamamıştır. Neoadjuvan kemoterapi sonrası hastaların %15,7'sinde pTY izlenmiştir. Tüm hasta grubunda tek değişkenli analizlerde daha yüksek AR ekspresyonu ile pTY arasında ters bir ilişki saptanmıştır ancak bu durumun çok değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı bulunmadığı gösterilmiştir. Moleküler alt tiplerde pTY durumları incelendiğinde ise TNMK grubunda HER2 pozitif hastalara kıyasla, yüksek AR

ekspresyonu olan hastalarda pTY oranlarında düşme olması yönünde anlamlı olmayan bir ilişki saptanmıştır. ER ekspresyonu yüksek olan luminal alt tip hastalarda ise daha düşük pTY oranları gözlenmiştir. Genel olarak yüksek AR mRNA seviyelerinin; NAKT'ye daha düşük pTY, aynı zamanda daha uzun HSK ve GSK ile ilişkili saptanmışlardır. Farklı moleküler alt tiplerdeki sağkalım analizlerinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Witzel ve ark. bu çalışmada AR ekspresyonu durumunun sağkalıma olan etkisini, **standart tedavi rejimi alan** hastalar ile **doz-yoğun tedavi alan** hastalar arasında karşılaştırmıştır. Genel sağkalım, standart doz tedavi verildiğinde yüksek AR mRNA seviyelerine sahip olan hastalarda, düşük AR mRNA seviyelerine sahip olan hastalara göre daha uzun saptanmıştır. Doz-yoğun NAKT rejimlerinde ise AR mRNA ekspresyon seviyeleri GSK süresini etkilememiştir. Bu sonuçla düşük AR mRNA seviyeleri olan hastalardaki GSK süresinin, NAKT'de doz-yoğun tedavi rejimi tercih ederek iyileştirilebileceği yorumlanmıştır.

Bizim çalışma dizaynımızda AR ekspresyon durumunun NAKT'ye verilen patolojik yanıt için, standart kemoterapi alan ve doz-yoğun kemoterapi alan hastalarda karşılaştırmamış olmamız Witzel ve ark.'nın çalışmasına göre sınırlılık oluşturmaktadır. Günümüzde NAKT alan hastalarda doz-yoğun tedavi ile tedavi yanıtındaki iyileşmenin gösterildiği çalışmaların (294, 295) artması göz önüne alındığında; çalışma dizaynımızda 'standart doz tedavi' ve 'doz-yoğun tedavi' alan hasta gruplarında AR ekspresyon durumunun pTY ve sağkalım analizlerinin yapılması çalışmamızın sonuçlarını ve literatüre katkısını güçlendirecektir. Witzel ve ark.'nın bu çalışmasındaki NAKT'ye verilen patolojik tam yanıt oranı (%15,7) literatüre göre daha düşük saptanmıştır. Bununla birlikte Witzel ve ark. çalışmasında TNMK grubunda HER2 pozitif gruba kıyasla, yüksek AR ekspresyonu olan hastalarda pTY oranlarında düşme olması yönünde anlamlı olmayan ilişki; bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı saptanmıştır. Çalışmamızda TNMK hasta grubunda AR boyanma yüzdesi ile yapılan korelasyon analizlerinde; AR boyanma yüzdesi arttıkça NAKT sonrası tümör boyutunda büyüme, RCB skorunda artma ve patolojik yanıtta kötüleşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ek olarak TNMK'li hasta grubunda AR pozitif olan hastaların

AR negatif olan hastalara göre post-NAKT RCB skoru ve post NAKT rezidü tümör boyutu daha yüksek istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar TNMK'li hastalarda artan AR ekspresyonunun, NAKT'ye verilen patolojik yanıtta azalma ve kötü prognostik özelliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Shi Z ve ark. (291), Nisan 2023'te yayınlanan güncel çalışmalarında NAKT ile tedavi edilen meme kanseri alt tiplerinde AR ekspresyonunun prediktif ve prognostik önemini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 1231 hasta dahil etmişlerdir. Retrospektif olarak takip süresi 12 ile 60 ay arasında izlenmiştir. AR ekspresyonu, tüm hastalarda %74,5; HR+/HER2- hastalarda %82,5; HR+/HER2+ hastalarda %86,9 (en sık); HR-/HER2+ hastalarda %72,2 ve TNMK hastalarında %34,6 (en az sıklıkta) olarak izlenmiştir. Tek değişkenli analizlerde AR ekspresyonu ileri yaş, tümör boyutunda küçülme, düşük histolojik derece, ER/PR pozitiflik birlikteliği ve HER2 ekspresyonu ile ilişkili saptandı. Log regresyon analizlerinde ise AR ekspresyonu, ER ve HER2 ekspresyonu varlığı ile pozitif korele iken histolojik derece 3 olma ile negatif korelasyon saptanmıştır. Log regresyon analizleri sonucunda AR ekspresyonu ile ileri yaş ve tümör boyutunda küçülme anlamlılığını kaybetmiştir. Ki-67 skoru ile tek değişkenli analizlerde herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilememiştir. AR negatif hastalarda pTY oranı (%22,6) olup, AR pozitif hastalardaki pTY oranından (%18,4) daha yüksek saptanmıştır fakat bu durum istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. AR ekspresyon pozitifliği sadece TNMK alt tipinde pTY için bağımsız risk faktörü olarak ilişkilendirilmiştir. Diğer alt tiplerde ise AR ekspresyonu ile pTY arasında korelasyon saptanmamıştır. HR+/HER2- ve HR+/HER2+ gruplarında AR ekspresyonu pozitif olması, AR ekspresyonu negatif hastalara göre HSK için bağımsız bir koruyucu faktör olarak tespit edilmiştir. HR-/HER2+ grupta prediktif ilişki gösterilememiştir. TNMK grubunda ise AR pozitifliği sağkalımı olumsuz etkilemiştir. Sonuçta AR ekspresyonu pozitifliği, HR pozitif hastalarda HER2'den bağımsız olarak daha iyi prognozlu iken; TNMK'li hastalarda daha kötü prognozlu özellikler göstermiştir.

Bizim çalışmamızda da Shi Z ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak tek değişkenli analizlerde AR ekspresyonu; tümör boyutunda küçülme, düşük histolojik derece,

ER/PR pozitiflik birlikteliği ve HER2 ekspresyonu pozitifliği ile ilişkili saptandı. Ek olarak düşük Ki-67 skoru ile de anlamlı ilişki saptandı. Shi Z ve ark.'nın bu çalışmasında AR ekspresyonunun, pTY ile istatistiksel anlamlı ilişkili tespit edilememesi çalışmamızın sonucuyla uyumludur. Ek olarak TNMK'li hasta grubunda AR pozitif olan hastaların AR negatif olan hastalara göre post-NAKT RCB skoru ve post NAKT rezidü tümör boyutunu istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptamış olmamız; Shi Z. ve ark.'nın, TNMK alt tipinde AR pozitifliğinin pTY için bağımsız risk faktörü olarak göstermesi ile uyumludur. Bizim çalışmamızda Luminal B HER2 pozitif hastalarda AR ekspresyonu pozitifliğinin, NAKT'ye daha iyi patolojik yanıt ve post-NAKT daha küçük rezidü invaziv tümör boyutu gibi olumlu prognostik durumlar ile ilişkili saptanması çalışmamızın önemli sonuçlarından biridir. Çalışmamızda AR pozitifliğinin, HSK ve GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi gösterilememiştir. Moleküler alt tiplerde ise hasta sayısının ve karşılaşılan toplam olay sayısının az olması nedeni ile AR pozitif ve AR negatifliğini karşılaştıran sağkalım analizleri yapılamamıştır.

Lee EG ve ark. (275) Nisan 2023'te yayınlanan çalışmalarında NAKT alan evre 1-3 hastalarda AR'nin patolojik yanıtındaki prediktif ve prognostik önemini açığa çıkarmayı hedeflemişlerdir. Hastaları; HR pozitif ve HER2 negatif (HR+/HER2-), HR pozitif ve HER2 pozitif (HR+/HER2+), HR negatif ve HER2 pozitif (HR-/HER2+), HR negatif ve HER2 negatif (HR-/HER2-) olarak dört alt tipe ayırmışlardır. Toplam 624 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup tanı anındaki ortalama yaş ($\pm$ SD) 50.0 ± 9.6 'dır. Hastaların %84,8'i AR pozitif; %15,2'si AR negatif saptanmıştır. AR pozitif hastaların tümör boyutu AR negatif hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda AR pozitif hastaların histolojik derecesi ve Ki-67 seviyeleri daha düşük saptanmıştır. AR pozitif hastalarda ER/PR ve HER2 pozitif saptanma sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Yaş, evre, menopoz durumu, lenf nodu durumu ise AR pozitif ve AR negatif hastalarda benzer saptanmıştır. Alt tipler açısından AR pozitif ve AR negatif grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. AR pozitif grupta en sık (%46,9) HR+/HER2- gözlenirken; en az sıklıkta (%9,1) TNMK alt tipi gözlenmiştir. AR negatif grupta ise en sık TNMK alt tipi (%72,6) izlenmiştir. AR negatif grupta pTY sıklığı %43,2; AR pozitif grupta

pTY sıklığı %29,3 olup AR negatif hastalarda pTY görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Patolojik tam yanıt durumu ile; düşük evre, yüksek histolojik derece, ER ve PR negatifliği, HER2 pozitifliği istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Patolojik tam yanıt olan hastalarda en sık HR-/HER2+ alt tipi görülürken, pTY olmayan hastalarda ise en sık HR+/HER2- alt tipi görülmüştür. Patolojik tam yanıt veren hastaların Ki-67 skoru, pTY olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Tüm hasta grubunda tek değişkenli analizlerde AR pozitifliği pTY görülme oranını azaltmasına rağmen çok değişkenli analizlerde AR ve pTY arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca meme kanseri alt tiplerinde AR durumuna göre pTY sonuçları farklılık göstermiştir. HR+/HER2- alt tipinde AR negatifliği ile pTY görülme oranları istatistiksel anlamlı olarak yüksek korelasyon göstermiştir. Diğer alt tiplerde ise AR durumu ile pTY arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın ortalama yaşı $49,8 \pm 10,5$ yıl olup Lee EG ve ark.'nın çalışması ile uyumludur. Aynı şekilde AR pozitif hastaların ER/PR ve HER2 pozitif saptanma sıklığının daha yüksek olması, Ki-67 seviyeleri ile histolojik derecenin ise AR pozitif grupta AR negatif gruba göre daha düşük izlenmesi; yaş, evre, menopoz durumu, lenf nodu tutulumu gibi durumların ise AR pozitif ve AR negatif hastalarda benzer saptanmış olması Lee EG ve ark.'nın çalışmasının sonuçları ile benzerdir. Ek olarak çalışmamızda AR pozitif hastalarda NAKT öncesi tümör boyutunu daha düşük saptamış olmamız AR pozitifliğinin çalışmamızda saptanan olumlu prognostik özelliklerinden birisidir. Lee EG ve ark.'nın çalışmasında HR+/HER2- alt tipinde AR negatifliği ile pTY görülme oranları istatistiksel anlamlı olarak yüksek korelasyon göstermiş diğer alt tiplerde AR ekspresyonu ile pTY arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise HR+/HER2 – hastalarda AR pozitifliği ile pTY arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Ek olarak çalışmamızda AR pozitifliğinin, HR+/HER2+ hastalarda NAKT'ye daha iyi patolojik yanıt; TNMK'li hastalarda ise daha kötü patolojik yanıt ile anlamlı ilişkili saptamış olmamız; çalışmamızın moleküler alt tiplerde AR ekspresyonunun NAKT'ye verilen patolojik yanıt farklılığının önemini gösteren önemli sonuçlarından biridir.

Zhu JJ ve ark. (296) 2018'de yayınlanan çalışmasında, NAKT alan toplam 668 meme kanseri hastası, AR durumunun klinopatolojik faktörlerle ilişkisini ve pTY üzerindeki tahmin etkisini göstermek için değerlendirilmiştir. AR pozitifliği en sık HR pozitif grupta (%86,7) saptanmış olup en az sıklıkta görüldüğü grup ise %23,2'lik oranla TNMK alt tipidir. Bu çalışmada tüm hasta grubunda AR pozitifliği %74,6 oranında izlenmiştir ve AR ekspresyonu pTY'nin bağımsız bir öngörücüsü olarak tespit edilmiştir. AR ekspresyonu ile HR, HER2 ekspresyonu, Ki-67 skoru ve moleküler alt tipler arasında istatistiksel anlamlı ilişkili saptanmıştır. Yapılan çok değişkenli analizlerde AR ekspresyonuna ek olarak HR ve HER2 ekspresyonları da pTY'ı predikte eden bağımsız faktörler olarak saptanmıştır.

Arıcı ve ark. (277), Türk popülasyonunda yaptıkları çalışmada NAKT alan meme kanserli hastalarda patolojik yanıt ile AR ekspresyonunun ilişkisini retrospektif olarak incelemiştir. Çalışmaya evre 2 ve evre 3 olmak üzere toplam 71 hasta dahil etmişlerdir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıt değerlendirme sistemi olarak MILLER-PAYNE Derecelendirme sistemini kullanmışlardır. AR antikoru ile IHK olarak tümör hücrelerindeki %1 ve üzeri nükleer boyanmayı AR pozitif durum olarak kabul etmişlerdir. AR pozitif boyanma gösteren hastalar, AR pozitif boyanma yoğunluğuna göre 'düşük', 'orta', 'yüksek' olarak 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmada tüm hastalar IDK, NST alt tipindedir ve ortalama yaş 49,8 yıldır. Ortanca tümör çapı 22,0 mm (SD 15,8) ve ortalanca Ki-67 seviyesi %42,5 olarak hesaplanmıştır. Hastaların %50,7'si ER pozitif; %31'i PR pozitif; %21,1'i HER2 pozitif saptanmıştır. AR pozitif hastalarda ise HER2 pozitifliği istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Hastaların %73,2'sinde AR pozitif saptanmış olup; AR pozitif olanlarda düşük, orta ve yüksek boyanma gösteren hasta sayısı sırasıyla 18 (%34,6), 22 (%42,3) ve 12 (%23,1) idi. Hastaların %33,8'inde tam pTY gözlenmiştir. Yaş, menopoz durumu, tümör çapı, evre, histolojik grade, Ki-67, ER ve HER2 durumları; %90 ve üzeri patolojik yanıtla ilişkili olan faktörleri belirlemek için yapılan tek değişkenli analizde sadece AR negativitesi istatistiksel anlamlı faktör olarak bulunmuştur. Bu sonuçla AR negatif hastalarda pTY sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Çok değişkenli analizlerde ise AR pozitifliğinin artmasının NAKT'ye verilen patolojik yanıtı azaltan tek önemli

faktör olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışma sonuçlarını Türk meme kanseri hastalarında AR pozitifliğinin NAKT'ye daha kötü yanıtla ilişkili olduğunu göstermektedir şeklinde değerlendirmişlerdir.

Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalarda AR ekspresyonunun önemini inceleyen Arici ve ark.'nın çalışmasına 71 hasta dahil edilmiş olup, patolojik yanıt değerlendirme yöntemi olarak MILLER-PAYNE sistemi kullanılmıştır. Çalışmamız ise Türkiye popülasyonunda NAKT alan meme kanserli hastalarda AR ekspresyonunun klinopatolojik faktörlerle ilişkisi ve prognostik önemini araştıran çalışmalar içinde 176 hasta ile yüksek hasta sayısına sahip çalışma olması nedeniyle önemlidir. Ayrıca çalışma dizaynımızda patolojik yanıt değerlendirme sistemi olarak RCB sistemini kullanarak rezidü invaziv tümör durumunu hem meme dokusunda hem de diseke edilen lenf nodlarında değerlendirmiş olmamız çalışmamızın önemli farklılıklarından birisidir. Çalışmamızda da AR antikoru ile IHK olarak tümör hücrelerindeki %1 ve üzeri boyanma durumunu AR ekspresyonu pozitif olarak kabul ettik. Arici ve ark.'nın çalışmasında tüm hastalar IDK, NST alt tipindedir. Bizim çalışmamızda hastaların %87,5'i IDC, NST alt tipinde olup; ILK, miks karsinom, apokrin differansiasyonlu karsinom, metaplastik karsinom gibi diğer histolojik alt tiplerin de çalışmamıza dahil edilmiş olması önemli farklılıklardan ve çalışmanın güçlü yanlarından birisidir. Arici ve ark.'nın çalışması ile tamamen uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hastaların ortalama yaşı $49,8 \pm 10,5$ yıl ve ortalama Ki-67 seviyesi $42,9 \pm 21,9$ olarak gözlenmiştir. Çalışmamızdaki hastaların %42'si HER2 pozitif olup, Arici ve ark.'nın çalışmasındaki HER2 pozitif hasta sıklığına göre (%21,1) daha yüksektir. Çalışmamızda AR pozitif hastalarda HER2 pozitifliğinin istatistiksel anlamı olarak daha yüksek izlenmesi Arici ve ark.'nın çalışma sonuçları ile uyumludur. Arici ve ark.'nın çalışmasında Miller-Payne derecelendirme sistemine göre hastaların %33,8'inde tam pTY gözlenmiş olup çalışmamızda RCB değerlendirme sistemine göre hastaların %42'sinde pTY gözlenmiştir. Çalışmamızda pTY olan ve pTY olmayan hastalarda yaş, menopoz durumu, tümör boyutu, tümörün klinik evresi, tümörün histolojik derecesi, Ki-67 skoru, lenf nodu durumu arasında istatistiksel anlamı farklılık saptanmamış olması Arici ve ark.'nın çalışması ile uyumludur.

Çalışmamızda pTY ile ilişkili faktörlerin analizi yapıldığında Arici ve ark. çalışmasına göre bazı önemli farklılıklar saptanmıştır. Buna göre çalışmamız sonuçlarında histopatolojik alt tip dağılımları pTY olan ve olmayan gruplar arasında farklılık göstermiştir. IDC, NST alt tipi, pTY olan hastalarda pTY olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir (sırasıyla %95,9'a karşın %81,4). Bununla birlikte pTY olmayan hastalarda, ILC ve diğer grubundaki histopatolojik alt tipler pTY olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir ($p=0,015$). Moleküler subtip dağılımları pTY olan ve olmayan gruplar arasında incelendiğinde pTY olan hastalarda pTY olmayan hastalara göre; Luminal B HER2 + ve HER2 + (Non Luminal) subtipler daha sık gözlenirken; pTY olmayan hasta grubunda ise Luminal A ve Luminal B HER2 negatif hasta sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir ($p<0,001$). Patolojik tam yanıt olmayan grupta; ER + ve PR + hasta sıklığı ile ER ve PR pozitif boyanma yüzdeleri ortanca değerlerinin pTY olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. HER2 +'liği pTY olan hastalarda %64,9 oranında gözlenirken; pTY olmayan hastalarda %25,5 olarak saptanmıştır. Patolojik tam yanıt olan hastalarda HER2+'lık sıklığının daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) ve tüm bu sonuçlar literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir. Arici ve ark. yaptıkları çalışmada AR negatif hastalarda pTY sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptamıştır. Çok değişkenli analizlerde ise AR pozitifliğinin artmasının NAKT'ye verilen patolojik yanıtı azaltan tek önemli faktör olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise tüm hasta grubu incelendiğinde AR ekspresyonu durumu ile pTY arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak moleküler alt tiplerde AR ekspresyonunun önemini ayrı ayrı analiz ettiğimizde; AR pozitifliğinin, Luminal B HER2 pozitif (HR+/HER2+) hastalarda NAKT'ye daha iyi patolojik yanıt; TNMK'li hastalarda ise NAKT'ye daha kötü patolojik yanıt ile anlamlı ilişkili saptamış olmamız çalışmamızın moleküler alt tiplerde AR ekspresyonunun NAKT'ye verilen patolojik yanıt farklılığını gösteren en önemli sonuçlarından birisidir. Çalışmamızda yapılan sağkalım analizi çalışmalarında tüm hastalarda 1 yıllık GSK hızı %100, 3 yıllık GSK hızı %95,2; 5 yıllık GSK hızı %91,7 olarak izlenmiş olup; AR ekspresyonu pozitifliği ile GSK ve HSK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ek olarak hastaları AR boyanma yüzdesine göre

sınıflandırıp Log Rank analizi ile GSK hızları karşılaştırıldığında; AR boyanma yüzdesi >%50 olan hastalarda 5 yıllık GSK hızı %78,6 iken; AR boyanma yüzdesi %0-50 olan hastalarda %93,9 olarak izlenmiştir. Buna göre AR boyanma yüzdesi >%50 olan hastalarda GSK hızının, AR boyanma yüzdesi %0-50 olan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,041). Ancak GSK üzerine etkili risk faktörlerinin multivariate COX Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi sonuçlarında AR boyanma yüzdesinin sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Bunun yanısıra nüks görülen hastalarda 3 yıllık GSK hızı %84,4; 5 yıllık GSK hızı %53,6 olup nüks olmayan hastalara göre 3 yıllık ve 5 yıllık GSK hızlarında istatistiksel anlamlı düşüklük izlenmiştir ve bu durum literatür verileri ile uyumludur. Çalışmamızda Yapılan Multivariate Cox Regresyon analizi sonuçlarına göre nüks olan hastalar 8 kat, 50 yaş üzerindeki hastalar ise 5 kat fazla mortal seyrettiği gösterilmiştir. Sonuç olarak çalışmamıza katılan hasta sayısının artırılması, hastaların klinik takip sürelerinin uzaması ve karşılaşılan olay sayısının artması ile AR pozitiflik durumunun ve AR pozitif boyanma yüzdesinin hem tüm çalışma popülasyonu için hem de ayrı ayrı moleküler alt tiplerde NAKT'ye verilen patolojik yanıt etkisinin ve sağkalıma olan prognostik etkilerinin daha net ortaya çıkacağını düşünmekteyiz.

ER pozitif meme kanserlerinde adjuvan endokrin terapinin, nüksü geciktirmede ve yaşam süresini uzatmada etkili olduğu bilinmektedir. Ancak meme kanseri hastalarında ER'nin prognostik ve prediktif rolleri iyi bilinse de bu tümörlerin belirli bir kısmında endokrin tedavilere direnç bulunmaktadır. Ayrıca bazı neoadjuvan meme kanseri çalışmalarından da gösterildiği gibi bu grup hastalarda kemoterapinin daha az fayda sağladığı da bilinmektedir (297). Bu sonuçlarla bu grup hastalarda tümör davranışı ve tedavi yanıtlarında bilinen prognostik ve prediktif faktörlerin dışında ek biyolojik nedenler sorgulanmaktadır. AR'nin tüm meme kanseri alt tiplerinde olduğu gibi ER + alt tiplerde de biyolojik rolünün aydınlatılması temel araştırma hedefleri haline gelmektedir. Metastatik meme kanserli 65 yaş üstü kadınlarda, tamoksifen ile androjen olan fluoksimesteronun birlikte kullanılmasının sağkalımda iyileşme gösterdiği çalışmalar mevcuttur (298). Ayrıca AR yoluyla aromataz inhibitörlerinin antiproliferatif etkisinin

artırılabilirliğini gösteren çalışmalar da vardır (256). Bu veriler AR'nin, ER pozitif meme kanserlerinde sistemik ve endokrin tedavilere verilecek yanıtları predikte edebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte Amicis ve ark.(299) AR aşırı ekspresyonunun, ER sinyal yollarına etkisi ile tamoksifen direnci yaratabileceğini de göstermiştir. Sonuç olarak ER pozitif hastalarda adjuvan endokrin tedavi ve sistemik kemoterapi yanıtına AR ekspresyonunun etkilerinin ve tedavi yanıtını öngörmedeki gücünün aydınlatılması hedeflenmektedir.

Park ve ark. (300) AR ekspresyon seviyelerinin ER pozitif hastalardaki klinik sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Kemoterapi ile birlikte ya da kemoterapi olmaksızın sadece adjuvan endokrin tedavi alan 614 hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. Hastaları AR seviyelerine göre; AR negatif, düşük AR pozitif (<%10 boyanma), orta AR pozitif (%10-50) arası boyanma ve yüksek AR pozitif (>%50) olarak ayırmışlardır. Görülme sıklıkları sırasıyla düşük AR pozitiflerde %29; orta AR pozitiflerde %44 ve yüksek AR pozitiflerde %27 olarak saptanmıştır. Yüksek AR pozitifliği; daha küçük tümör boyutu, nodal tutulum olmaması, histolojik grade 1/2 tümör olması, yüksek PR ekspresyonu, düşük ki-67 seviyeleri ile istatistiksel anlamlı ilişkili bulunmuştur. Düşük, orta ve yüksek AR ekspresyonu olan hastaların 5 yıllık HSK sırasıyla %81,3, %87,3 ve %94,9 olarak bulunmuştur. AR boyanma seviyelerine göre 5 yıllık GSK ise sırasıyla %89,3, %95,2 ve %97,3 bulunmuştur. Sonuç olarak tek değişkenli analizlerde, HR+ hastalarda daha yüksek AR ekspresyonu; HSK ve GSK sürelerinde istatistiksel olarak daha iyi sonuçlar göstermiştir. Ancak çok değişkenli cox regresyon analizlerinde AR seviyeleri ile sağkalım arasındaki ilişki gösterilememiştir.

Bizim çalışmamızda büyük çoğunluğu +3 şiddetinde olmak üzere hastaların %66,5'i (117 hasta) ER pozitif olarak izlenmiş ve AR ekspresyonu pozitifliği %59,1 olarak görülmüştür. Literatürdeki çalışmalara baktığımızda AR seviyelerine göre belirgin cut-off değerleri olmayıp AR boyanma seviyelerine göre yapılmış sağkalım çalışma sayısı da azdır. Çalışmamızda AR pozitif olan hastaları boyanma yüzdesine göre %10 ve %50 cut-off değerleri kabul edilerek sınıflandırdığımızda, boyanma yüzdesi %10 üzeri olan 85 hasta (%48,3); boyanma yüzdesi %50 üzeri olan 46 hasta (%26,1) bulunmaktaydı. Literatür ile uyumlu

olarak AR ekspresyonu pozitif hastalarda ER ve PR pozitifliği, AR negatif hastalardaki ER ve PR pozitifliğine göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı. Ek olarak AR pozitif hastalarda, AR negatif hastalara kıyasla ER ortalama boyanma yüzdesinde (%85'e karşı %20) de istatistiksel anlamlı artış saptandı ($p=0,020$). Bununla birlikte AR ekspresyon pozitif hastalarda HR pozitifliği istatistiksel anlamlı olarak daha fazla gözlemlendi ($p=0,001$). Yine aynı şekilde literatür verileri ile uyumlu olarak patolojik tam yanıt olmayan grupta; ER + ve PR + hasta sıklığı ile ER ve PR pozitif boyanma yüzdeleri ortalama değerlerinin pTY olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,020$; $p=0,027$; $p<0,001$; $p=0,042$). Sonuç olarak bazı neoadjuvan meme kanseri çalışmalarından da (297) gösterildiği gibi literatür verileri ile uyumlu olarak HR pozitifliği olan hastalarda sistemik NAKT'nin daha az fayda sağladığını ve sistemik NAKT'ye verilen patolojik tam yanıt oranlarında azalma olduğunu gösterdik. Çalışmamızda ER pozitif hastalarda AR ekspresyonu pozitifliğinin sağkalıma etkisini incelemek için yeterli sayıda hasta ve olay olmaması Park ve ark.'nın çalışmasına göre bizim çalışmamızın kısıtlı yanlarından birisidir. Çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde ise AR ekspresyonu pozitifliği ile GSK ve HSK arasında ilişki saptanmamıştır. Ek olarak hastaları AR boyanma yüzdesine göre sınıflandırıp Log Rank analizi ile GSK hızları karşılaştırıldığında; AR boyanma yüzdesi >50 olan hastalarda 5 yıllık GSK hızı %78,6 iken; AR boyanma yüzdesi %0-50 olan hastalarda %93,9 olarak gözledik. Buna göre AR boyanma yüzdesi >50 olan hastalarda GSK hızının, AR boyanma yüzdesi %0-50 olan hastalara göre daha düşük olduğu sonucuna ulaştık ($p=0,041$). Park ve ark. ise ER pozitif grupta AR boyanma yüzdesi >50 olan hastalarda GSK sürelerinde daha olumlu sonuçlar gözlemiştir. Bu farklılığın nedeni olarak bizim sağkalım analiz sonuçlarımızın tüm moleküler alt tiplerde, Park ve ark.'nın ise sadece ER pozitif hastalar üzerinde çalışmış olması ve hasta-olay sayısındaki farklılık olması muhtemeldir. Ancak çalışmamızda GSK üzerine etkili risk faktörlerinin Multivariate COX Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi sonuçlarında AR boyanma yüzdesinin sağkalıma etkisi gösterilememiştir ki bu sonuç Park ve ark.'nın çok değişkenli cox regresyon analiz sonuçları ile uyumludur.

Okano ve ark. (301), AR durumunun ER pozitif meme kanserinde NAKT yanıtını nasıl etkilediğini değerlendirdi ve yüksek AR ekspresyonlu grupta daha düşük TIL seviyeleri (özellikle CD4 ve Gama-Delta T hücrelerinin daha az infiltrasyonu) ve daha düşük pTY oranı bulunurken, yüksek AR tümörlerinde daha iyi sağkalım saptandı. Bu sonuç ER pozitif tümörlerde yüksek AR ekspresyonunun mitotik bir fenotipe yol açtığı, daha düşük TIL ile NAKT'ye daha az sitolitik yanıtı neden olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada TIL kavramının detaylandırılarak kendi içinde T ve B lenfositler ve alt tiplerini de incelemiş olması çalışmanın önemli ve detaylı noktalarından birisidir. Bizim çalışmamızda ise Okano ve ark.'nın çalışmasının aksine, yapılan korelasyon analizlerinde HR pozitif hastalarda AR boyanma yüzdesi ile TIL skoru açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır.

HER2 pozitif invaziv meme karsinomlarında ER ve PR ifadesine göre farklı klinik davranış ve tedavi yaklaşımları olsa da steroid hormon ailesinden olan AR varlığının, HER2 pozitif meme kanserlerindeki davranış ve prognozu hakkında yeterli bilgiler mevcut değildir. ER negatif/HER2 pozitif meme kanserli hücrelerde AR reseptörünün WNT/ β -Catenin aktivasyonu ile HER3 gen transkripsiyonunu artırdığını ve HER2 uyarımı ile hücre çoğalmasını desteklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (212, 302, 303). HR negatif / HER2 pozitif hastalarda AR'nin etki mekanizmalarının keşfedilmesi için yapılan Mehta ve ark.'nın çalışmasında HR negatif/HER2 pozitif hastalarda AR + pozitif olanların tümör hücrelerindeki metabolik döngüleri, apoptotik süreci ve hücre döngüsünü etkileyen 75 adet AR ilişkili gen tanımlanmıştır (264). Bununla birlikte ER pozitif/HER2 pozitif tümörlerde AR pozitifliğinin biyolojik sinyal yolları ile ilgili bilgiler net değildir. HER2 + meme tümörlerinin yaklaşık yarısı AR eksprese etmekte olup; AR ekspresyonunun HER2 pozitif meme kanserlerinde yüksek ER, PR ekspresyon oranları, daha küçük tümör boyutu, daha düşük klinik evre, daha düşük Ki-67 skorları gibi daha az agresif tümör biyolojisi, daha olumlu klinopatolojik özellikler ve iyi prognoz ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (118, 263, 304). HER2+ meme kanserli hastalarda yüksek AR ekspresyonu olması durumunda trastuzumab tedavisine androjen reseptör blokajı eklemenin; GSK ve HSK sürelerini iyileştirdiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (305).

Son yıllarda HER2 hedefli terapötik ilaçların geliştirilmesiyle birlikte ‘‘HER2’nin düşük ekspresyonu’’ kavramının önemi giderek artmaktadır. Günümüzde HER2 düşük ekspresyonu olan hastalar HER2 negatif hastalık olarak kabul edilse de tümör hücrelerinin yüzeyinde farklı derecelerde de olsa HER2 proteinin eksprese edilmesi bu hastalardaki prognozu etkileyebilir ve bu duruma yönelik Trastuzumab-Deruxtecan gibi yeni tedavi hedeflerini gündeme getirebilir (306). Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda AR önemini araştıran bir çalışmada TNMK grubunda HER2 düşük ekspresyonu olan hastalardaki HSK ve pTY oranları, HER2 ekspresyonu IHK 0 olarak saptanan hastalara göre daha düşük saptanmıştır (291). Bizim çalışma dizaynımızda ise HER2 düşük ekspresyonlu olan hastalar HER2 negatif kabul edilmiş olup, takiplerde hasta sayısının artırılması sonucunda HER2 ekspresyonu düşük olan hastaların ayrı bir grup olarak analiz edilmesi ile HER2 ekspresyon durumunun, AR ile ilişkisinin daha net aydınlatılmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Akashi ve ark. (307) Japonya’da 2007-2017 yılları arasında NAKT alan HER2 pozitif 82 hastada AR ekspresyonunun pTY, HSK ve GSK ilişkisini incelemiştir. Çalışmada medyan hasta yaşı 57’dir. Hastaların %76,8’i postmenopozaldır. Hastaların %86,6’sı antarasiklin / taksan rejimi almıştır. Operasyon sonrası %69,5’i adjuvan RT almıştır. Bu çalışmada HER2 pozitif hastalar HR+/HER2+ (Luminal HER2 +) ve HR-/HER2+ (Non-Luminal HER2+) olarak 2 alt grupta incelemiştir. Hastaların %54,9’u Luminal HER2+ iken; %45,1’i Non-luminal HER2+ olarak görülmüştür. Patolojik tam yanıt tüm hastaların %48,8’inde izlenmiştir. Patolojik tam yanıt sıklığı, Non-Luminal HER2+’lerde %59,5; Luminal HER2+’lerde %40 olup istatistiksel olarak benzer saptanmıştır. Tüm hastaların %52,4’ü AR pozitifdir. Luminal HER2+ hastaların %51,1’i, Non-luminal HER2+ hastaların %54,1’inde AR pozitif olup; HER2 pozitif kanserlerde HR ifadesine göre AR sıklığı benzer saptanmıştır. AR ile pTY ilişkisi analiz edildiğinde, AR pozitif hastaların %72,1’inde pTY gözlenmiş olup AR negatiflere göre (%23,1) istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Takiplerde 7 hasta exitus gözlenirken 24 hastada nüks gözlenmiştir. Luminal ve Non-luminal gruplar arasında GSK ve HSK farkı gözlenmemiştir. Tüm HER2+ hastalarda AR pozitifliği

olması HSK için daha iyi sonuçlar göstermiştir. Ayrıca alt grup analizlerinde Non-Luminal HER2+ grubunda AR + olanlarda GSK ve HSK sonuçları AR negatif hastalara göre daha iyi gözlenmiştir. Patolojik tam yanıt olan hastalarda AR + ve AR – hastalar arasında HSK benzer izlenmiştir fakat pTY izlenmeyen hastalarda AR + olanların HSK sonuçları daha iyi saptanmıştır.

Literatür verilerinde HER2 pozitif hastalarda pTY oranları %60'a kadar çıksa da HER2+ meme kanserleri heterojen bir grup olup terapötik yanıtlarda farklılıklar göstermektedir. Günümüzde meme kanserinde bireyselleştirilmiş tedavi modalitelerinin ön plana çıktığı düşünüldüğünde HER2+ hastalarda tedavinin bireyselleştirilmesi için yeni tedavi hedefi arayışları önem kazanmaktadır. Bu amaçla HER2 pozitif hastalarda AR varlığının öneminin açığa çıkarılması için yeni araştırmalar yapılması önem arz etmektedir. Bu amaçla çalışmamızda AR'nin HER2 pozitif hastalardaki önemini; hormon reseptör durumlarına göre Luminal B HER2 pozitif (HR+/HER2+) ve Non-luminal HER2 pozitif (HR-/HER2+) olarak iki ayrı sınıfa ayırarak inceledik. Çalışmamızdaki hastaların %42'si (74 hasta) HER2 pozitifliği göstermekteydi. Luminal B HER2 pozitif grupta 49 hasta yer alıp tüm hastaların %27,8'ini oluşturmaktaydı. HER2 pozitif non-luminal grupta ise 25 hasta yer alıp hastaların %14,2'sini oluşturmaktaydı. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak AR pozitif olan hastaların %50'si HER2+ saptanmış olup; HER2 pozitif hastaların da %70,2'sinde AR ekspresyonu pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda AR negatif ve AR pozitif hastalar HER2 durumu açısından karşılaştırıldığında literatür ile uyumlu olarak AR pozitif hastalarda AR negatiflere göre HER2 pozitiflik görülme sıklığı istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,016$). Luminal B HER2+ alt tipindeki hastaların %79,6'sında; HER2+ (non-luminal) alt tipindeki hastaların %52'sinde IHK olarak AR ekspresyonu pozitif izlenmiştir. Tümör moleküler subtiplerinde; Luminal B HER2 + alt tipi, AR pozitif grupta AR negatif hasta grubuna göre daha sık (%37,5'e karşın %13,9) izlenmiş olup bu dağılım farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Yine literatür verilerinde HER2 pozitif hastalarda pTY oranlarının %60'a kadar çıktığı bilgisi ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da HER2 + hastalardaki pTY oranı %64,9 olarak saptanmıştır ve patolojik tam yanıt olan hastalarda HER2+'lık

sıklığının daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). HER2 pozitif hastalarda NAKT yanında HER2 hedefli terapötik ajanların neoadjuvan ve adjuvan olarak kullanılmasının patolojik yanıtı artırması görüşünü desteklemektedir.

Orru S ve ark. (308) HER2 pozitif 695 meme kanserli hastada AR ekspresyonunun prognostik ve klinopatolojik rolünü incelemişlerdir. Median yaş 58 (27-91)'dir. Tümörlerin %85'i IDK, NST; %4,3'ü ILK olarak görülmüştür. Tümörlerin %83,7'si histolojik derece 3'tür. HER2+ meme kanserli hastaların %91,5'inde AR pozitif saptanmıştır. Luminal HER2+ ve non-luminal HER2+ hastalarda AR pozitif hasta dağılımı istatistiksel benzer bulunmuştur (sırasıyla %95,2'ye karşın %84,2). Tüm grupta AR pozitif olanların AR negatif olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak; histolojik derecesi daha küçük, tümör boyutu daha küçük, tümör evresi daha küçük, ER ve PR pozitifliği daha yüksek ve ileri yaşta saptanmıştır. Histolojik tip, lenf nodu durumu, Ki-67 skoru ve nüks olaylarda ise AR pozitif ve AR negatif grupta istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Luminal HER2+ grupta AR+ hastalar daha düşük histolojik derece, daha küçük tümör boyutu, daha yüksek PR ekspresyonu ile ilişkili gözlenmiştir. Non-luminal HER2+ grupta da AR+ hastalar daha küçük tümör boyutu ve daha küçük evre göstermesine rağmen histolojik derecesi daha yüksek saptanmıştır. Tek değişkenli analizlerde GSK üzerinde etkili olan faktörler: Luminal B HER2+/AR+ tipte olmak, tanı yaşının küçük olması, histolojik tip, düşük histolojik grade, lenf nodu tutulumu olmaması, düşük hastalık evresi, düşük ki-67 skoru olarak tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizlerde ise HER2+ hastalarda sadece AR ekspresyon yüzdesi ve histolojik tip bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Bu çalışmada sonuç olarak HER2 pozitif hastalarda AR ekspresyonunun olumlu klinopatolojik özelliklerle ilişkili olduğu ve bu klinopatolojik verilere dayanarak Luminal HER2+/AR+ hastaların; Non-Luminal HER2+/AR+ hastalara göre daha iyi prognoza sahip olduğu vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda Orru S ve ark.'nın çalışmasına göre HER2 pozitif hastalardaki AR pozitiflik sıklığı nispeten daha düşük saptanmıştır (%91,5'e karşın bizim çalışmamızda %70,2). Orru S ve ark.'nın çalışmasındaki veriler ile uyumlu olarak

bizim çalışmamızda da Luminal B HER2 + hastalardaki AR ekspresyon görülme sıklığı HER2+ non luminal hastalardaki AR ekspresyon görülme sıklığına göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durumun nedeni olarak AR ekspresyonunun ER/PR pozitifliği ile birlikteliğinin sık görülmesi olarak düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda HER2 pozitif olan tüm hasta grubunda, AR + boyanma yüzdesi arttıkça tümör boyutunda küçülme ve PR pozitifliğinde artış gibi olumlu prognostik özelliklerin gözlenmesi Orru S ve ark.'nın çalışması ve literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızın önemli sonuçlarından birisi de Luminal B HER2 pozitif hastalarda AR boyanma yüzdesi arttıkça NAKT öncesi tümör boyutunun küçülme olması ile anlamlı korelasyon göstermesidir. Ek olarak Luminal B HER2 pozitif hasta grubunda AR pozitif olan hastaların NAKT sonrası RCB indeksinde küçülme ve rezidü invaziv tümör boyutunda azalma olması; bu grupta AR pozitifliğinin NAKT'ye daha iyi patolojik yanıt ve olumlu klinopatolojik özelliklerle ilişkili olduğu göstermektedir, bu sonuç Orru S ve ark.'nın verileri ile uyumludur. Çalışmamızda HER2 pozitif hastalarda AR ekspresyonunun olumlu klinopatolojik özelliklerle ilişkili olduğu ve bu klinopatolojik verilere dayanarak Luminal B HER2+/AR+ hastaların; Non-Luminal HER2+/AR+ hastalara göre daha iyi prognoza sahip olduğunu göstermiş olmamız çalışmamızın literatüre en önemli katkılarından birisini oluşturmaktadır.

HER2 pozitif meme kanserlerinde AR ekspresyonunun sağkalım etkisinin gösterilemediği çalışmalar olsa da 2017 yılında Bozovic ve ark.'nın yayınladığı güncel meta-analizde daha yüksek AR mRNA ekspresyon seviyelerinin daha iyi GSK ile ilişkili olduğu hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde gösterilmiştir (212, 308). Çalışmamızda HER2 pozitif hastalarda AR ekspresyonu pozitifliğinin sağkalıma etkisini incelemek için yeterli sayıda hasta ve olay olmaması literatürdeki HER2 pozitif hastalarla yapılan diğer çalışmalara (212, 307, 308) göre bizim çalışmamızın kısıtlılık yaratan durumlarından birisidir.

Çalışmamızda HER2 pozitif hastalarda saptamış olduğumuz tüm bu sonuçlar, AR ekspresyonu pozitif olan hem luminal HER2 + hem de non-luminal HER2 + tümörlerde AR ilişkili mekanizmalarla tümör biyolojisinde ve hastalık seyrinde farklılıklar olduğunu; ayrıca AR'nin HER2+ meme kanseri biyolojisinde ER ve PR

ekspresyonuna bağı olarak farklı moleküler mekanizmalara sahip olabileceğini düşündürmektedir. Dahası, AR ekspresyonu HER2+ meme kanseri alt tiplerinde GSK için yararlı bir prognostik gösterge olabilir. Ancak bu hususta daha geniş katılımlı ve daha uzun izlem süreli çalışmalar yapılması önem arz etmektedir. Bulgularımız, klinik uygulamada AR ekspresyonunun değerlendirilmesinin, meme kanserinde HER2+ alt tiplerinde tümörlerin farklı biyolojik davranışlarının belirlenmesinde kullanılabileceğini; AR ve AR ilişkili moleküler hedeflerin faydalı bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu olgularda hem AR hedefli monoterapiler hem de HER2 hedefli tedavilere ek olarak AR hedefli kombinasyon tedavilerinin yeni ve etkili bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

Hormon reseptör negatif / HER2 + meme kanseri, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır. Shi Z. ve ark.'nın (291) yaptığı çalışmada bu grup hastalarda AR +'liğini %72,2 olarak saptamıştır. Ayrıca Fu W.F ve ark. (309) ile Micello ve ark. (310) 'nın çalışması ile uyumlu olarak bu grup hastalarda AR + olanların daha düşük prognoza sahip olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların %14,2 HR-/HER2+ alt tipinde gözlemlendi. Bu grup hastalarda AR +'liğini %52 olarak saptadık. Literatürdeki Shi Z ve ark. (291), Fu W.F ve ark. (309) ve Micello ve ark.'nın (310)'nın çalışmalarının aksine bu grup hastalarda AR +'liği ile prognoz ve pTY arasında anlamlı ilişki gösteremedik. Bu sonucun, çalışmamızdaki HR-/HER2+ hasta sayısının az olması kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda AR ekspresyonu durumundan bağımsız olarak HR-/HER2+ hastalarda pTY görülme oranı %76 olup; moleküler subtipler içinde NAKT'ye verilen pTY bu grup hastalarda istatistiksel anlamlı yüksektir. Bu durumun sebebi olarak HR- hastaların NAKT'ye verdikleri kemosenitif yanıtın ve HER2+ hastalarda hedefe yönelik tedavi ajanlarının kullanımı olduğunu düşünmekteyiz.

Micello ve ark. (310) Hormon reseptör negatif hastalarda moleküler subtipler içinde AR ifadesinin önemini araştırdıkları çalışmasında 232 hastanın %40,7'si HER2 pozitif; %59,3'ü TNMK tipindedir. AR pozitifliği tüm hastaların %56,6'sında tespit etmiş olup; HER2 + hastalarda AR ekspresyon pozitiflik sıklığı TNMK'li hastalara

göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır (%76,7'ye karşın %30,4). AR pozitif hastaların %63,4'ünde, AR negatif hastaların %36,6'sında lenf nodu tutulumu gözlenmiş olup; AR pozitif hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek lenf nodu metastazı saptanmıştır. Prognostik açıdan yapılan analizlerde AR ile GSK ve HSK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tek değişkenli analizlerde; tanı anında genç yaşta olmak (<40 yaş), T1 tümöre sahip olmak ve lenf nodu tutulumu olmaması sağkalımı anlamlı şekilde olumlu etkilemiştir. Çok değişkenli analizlerde ise küçük tümör boyutu olması ve lenf nodu tutulumu olmaması sağkalımdaki pozitif prognostik etkilerini korumuştur.

Çalışmamızda 59 hasta HR (-) saptanmış olup tüm hastaların %33,5'ini oluşturmaktaydı. Hormon reseptör negatifliği gösteren hastaların %44'ü HER2+ iken; %56'sı TNMK alt tipindeydi ve bu dağılım Micello ve ark.'nın çalışması ile uyumluluk göstermekteydi. Yine Micello ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak HER2 + hastalarda AR ekspresyon pozitiflik sıklığının, TNMK'li hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterdik (%70,2'ye karşın %33,3). Ancak çalışmamızda HR (-) hasta sayısının ve olay sayısının az olması nedeniyle prognostik açıdan AR ile GSK ve HSK arasında analiz yapılamamıştır. Bu gözlemler ile AR ve HER2 birlikteliğinin önemine vurgu yapılarak, HR negatif hastalarda AR ekspresyonunun öneminin açığa çıkarılması ile HR negatif bu hasta grubunda AR'nin yeni hormonal terapötik stratejiler için iyi bir terapötik hedef ve belirteç olarak kullanılabileceğini savunmaktayız.

Niemeier ve ark. (283) çalışmalarında AR pozitif ve AR negatif tümörleri, ER pozitif ve ER negatif gruplar için ayrı olarak karşılaştırmışlardır. Hem ER pozitif hem ER negatif gruplarda, AR ekspresyonunu daha iyi klinik ve patolojik özelliklerle ilişkili bulmuşlardır. AR pozitif tümörleri, daha küçük boyutta ve düşük dereceli olmaya, daha az lenf nodu metastazı yapmaya eğilimli bulmuşlardır. AR ekspresyonunun daha agresif ve büyük tümörlerde kaybolduğu, AR ekspresyonunun hem ER pozitif hem de ER negatif tümörlerde artmış rekürrensiz sağkalımla ilişkili olduğunu, ER negatif tümörlerde AR ekspresyonunun varlığının önemli bir prognostik değeri olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca laboratuvar

çalışmalarında ER-/AR+ tümör hücrelerinde androjen analoglarının inhibe edici rolünü göstererek bu grup hastalarda androjen analoglarının yardımcı tedavi ajanı olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır.

Biz de çalışmamızda, Niemeier ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak AR pozitif tümörleri daha küçük tümör boyutu, daha düşük histolojik derece ve daha düşük Ki-67 skoruna sahip olma gibi olumlu prognostik özellikler ile ilişkili saptadık. Bununla birlikte çalışmamızda AR negatif hastalarda HR negatifliği istatistiksel anlamlı olarak daha fazla gözlendi ($p=0,001$). Hormon reseptör negatif hastalarda pTY oranı %54,2 olup bu sonucu istatistiksel anlamlı tespit ettik. Çalışmamızda ayrıca HR negatif hastalarda tanı yaşı arttıkça AR boyanma yüzdesinin arttığını ve ek olarak bu hasta grubunda AR pozitif boyanma yüzdesi daha yüksek olan hastaların Ki-67 skorunun daha düşük olduğu gözlendi. Bu sonuçlar HR negatif hastalarda AR'nin iyi bir terapötik hedef olarak kullanılabileceği durumuna ek olarak AR'nin Ki-67 skorundaki azalma gibi durumlarla ilişkisini göstererek; HR negatif hastalarda olumlu prognostik faktör olarak da yorumlanabileceğini düşündürmektedir.

Triple negatif meme kanserinde AR ekspresyonunun önemini açığa çıkarmak için yapılan çalışmalar hızla artmaktadır. AR, TNMK hastalarında potansiyel bir tedavi hedefi ve prognoz belirteci olarak düşünülmektedir. Triple negatif meme kanseri oldukça heterojen bir hastalık grubudur ve %10-50 arasında AR ifade ettiği çalışmalarla bildirilmiştir (254, 293, 311, 312). Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak TNMK'li hasta grubunda AR pozitifliğini %33,3 olarak saptadık. AR'nin meme karsinomlarında özellikle de TNMK alt tipinde karsinogenezdeki rolü değişkendir ve net olarak anlaşılamamıştır. Iacopetta D ve ark. çalışmalarında TNMK'li hastalarda AR ekspresyonunun, ER ve PR'den bağımsız çalışarak diğer sinyal transdüksiyon yolları ile birlikte hücre gelişimine ve agresif fenotipe sebep olabileceği düşünerek; AR'nin TNMK'lerinin bir kısmında eksprese edildiği ve bu grup tümörlerde bir prognostik belirteç ve tedavi açısından hedef olabileceği belirtmiştir (252). Ayrıca ER negatif tümörler grubunda AR pozitif olan hastalarda,

AR negatif olanlara göre daha iyi HSK ve metastatik hastalık durumunda daha iyi prognoz saptanan çalışmalar da mevcuttur (313).

Safarpour ve ark. (278) TNMK'de AR ekspresyonunu araştıran ve AR pozitifliğinin %7-60 aralığında saptayan 22 çalışmayı analiz ettiğinde dikkat çektiği nokta, AR pozitiflik boyanma yüzdesi cut-off'unun %1 alınması durumunda AR pozitif hastaların tespitinin artacağını ve hedefe yönelik tedavileri aydınlatmada önemli bir nokta olduğunu vurgulamasıydı. Ayrıca bu çalışmasında AR ekspresyonunun, ER/PR ekspresyonları ile güçlü pozitif korelasyon göstermesine rağmen HER2 ekspresyonu ile arasında anlamlı korelasyon olmadığını belirtmiştir. Biz de çalışmamızda Safarpour ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak AR ekspresyonunun ER/PR ekspresyonları ile pozitif korele saptamış olmamıza ek olarak Safarpour ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak AR ekspresyonu pozitifliğinin HER2 + tümör sıklığı ile pozitif ilişkili, TNMK sıklığı ile negatif korele olduğunu da gösterdik.

Gasparini ve ark. çalışmalarında 678 hastanın AR mRNA ekspresyonunu değerlendirmişlerdir ve TNMK'lerde AR pozitifliğini GSK ile korele, tümörün histolojik derecesi ile ters korele bulunmuştur (280).

Zakaria ve ark.'nın 77 TNMK vakasında yaptığı çalışmada toplam 21 hastada (%27,27 oranında) IHK AR ekspresyonu saptanmıştır. AR ekspresyonunun pozitifliği; tanı sırasında ileri yaş, daha küçük tümör boyutu, iyi diferansiye tümör olma, düşük proliferatif indeks, lenf nodu metastazı olmaması gibi özelliklerle anlamlı ilişkili saptanmıştır. Bu çalışmada izlemde AR pozitif olgularda ölüm olmamıştır. AR pozitif grupta 3 yıllık HSK %78-85 iken, GSK %100 olarak tespit edilmiştir (253). Biz de çalışmamızda Zakaria ve ark.'nın sonuçları ile uyumlu olarak TNMK'li hastalarda AR pozitifliğini ileri yaş ile korele tespit ettik.

Jongen ve ark.(279) NAKT alan 71 TNMK hastası ile yaptıkları çalışmada, tanı anı kor biyopsi ve cerrahi sonrası rezidü tümör dokularında; AR ekspresyon durumunun klinopatolojik faktörlerle ilişkisini ve pTY üzerindeki tahmin etkisini göstermeyi hedeflemişlerdir. Hastaların medyan yaşı 51 olup, %49 'u premenopozaldır. AR, kor biyopside %32 pozitif iken rezidü tümör dokusunda %14 pozitif saptanmıştır. AR ekspresyonunun pozitif ya da negatif olmasının, TIL ve

diğer klinopatolojik faktörlerle (yaş, menopoz durumu, histolojik derece, tümör boyutu, BMI, nodal tutulum gibi) ilişkisi gösterilememiştir. Ayrıca AR pozitif hastalar boyanma yüzdesine göre %1-34 arasında olanlar 'AR düşük pozitif' ve boyanma yüzdesi >%34 olanlar 'AR yüksek pozitif' olarak gruplandırılmıştır. AR düşük pozitif olan hastalar çoğunlukla genç yaş ve premenopozal iken AR yüksek pozitif olanlar çoğunlukla ileri yaş ve postmenopozal izlenmiştir. AR pozitif hastaların %39'unda, AR negatif hastaların %40'ında pTY izlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası tüm olguların %39'unda pTY izlenmiş olup pTY ile AR arasında ilişki saptanmamıştır. Ek olarak AR düşük pozitif ve yüksek pozitif gruplar arasında da pTY açısından farklılık saptanmamıştır. Medyan 6,7 yıllık takipten sonra %24 oranında nüks gelişmiş olup tanı anı AR pozitif ve AR negatif hastalar arasında anlamlı sağkalım farklılığı izlenmemiştir. Ancak NAKT sonrası pTY izlenmeyen hastalarda, rezidü tümöründe AR pozitiflik saptanan hastaların 5 yıllık HSK süresi AR negatiflik saptanan hastalara göre daha düşük saptanmıştır. GSK'da ise farklılık oluşmamıştır. Bu çalışma, NAKT alan TNMK'li hastalarda kor biyopsideki AR ekspresyonunun pTY ve sağkalım sonuçları için anlamlı bir gösterge olmadığını fakat rezidü tümördeki AR ekspresyon kaybının HSK için iyi prognostik faktör olarak görülebileceğini vurgulamaktadır. Bu çalışmada tek değişkenli analizlerde sadece TIL yüzdesi pTY ile ilişkili saptanmıştır ve bu ilişki TIL için %30 üzerinde olma durumunda gerçekleşmiştir. Patolojik yanıt durumu ve RCB skoru, HSK ve GSK ile ilişkili saptanmıştır.

Çalışmamızda BMI'nin değerlendirme parametrelerinden biri olarak dahil edilmemiş olması, literatürdeki Jongen ve ark. (279) ile Liu YX ve ark. (314) gibi diğer çalışmalara göre, bizim çalışmamızın kısıtlı yanlarından birisini oluşturmaktadır. Jongen ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak çalışmamızda premenopozal hasta oranı %49,4'tür. Yine Jongen ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak tanı anı AR ekspresyon oranı %59,1; rezidü tümör dokusunda AR ekspresyon oranı %36,3 olup NAKT sonrası AR ekspresyon sıklığında azalma saptanmıştır. Çalışmamızda TNMK'li hastalarda AR pozitifliği %33,3 olarak izlenmiştir. TNMK'li hastalarda pTY oranı ise %36,3 olarak saptanmıştır. Yine Jongen ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak AR pozitifliği ile yaş, menopoz

durumu, tümör evresi, lenf nodu durumu, TIL skoru ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda tüm hasta grubunda AR ekspresyonu pozitifliği; daha küçük tümör boyutu, düşük histolojik derece, Ki-67 skorunda azalma, HR pozitiflik sıklığında artış, TNMK alt tipi görülme sıklığında azalma, HER2 ekspresyonunda artma gibi olumlu prognostik faktörler ve hedefe yönelik tedaviler için olumlu prediktif faktörlerle ilişkili saptanmıştır. Jongen ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak AR pozitifliği ile pTY arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda özellikle TNMK alt tipindeki hastalarda AR pozitifliği ile patolojik yanıtta kötüleşme, RCB skorunda artma, rezidü tümör boyutunda artma ve ileri yaş ile korelasyon gözlenmiştir.

Liu YX ve ark. (314) TNMK'li hastalarda retrospektif olarak AR ekspresyonunun klinik önemini araştırmışlardır. Çalışmaya 188 hasta dahil etmişlerdir. Hastaların %21,8'inde IHK AR ekspresyonu pozitif saptanmıştır. AR pozitif olan tümörlerde tümör boyutu daha küçük ve lenf nodu tutulumu daha az saptanmıştır. Bu sonuçlarla AR'nin muhtemelen kanser ilerlemesinin erken aşamalarında eksprese edildiğini öne sürmüşlerdir. AR'nin; histolojik derece, klinik evre, menopoz durumu. Ki-67 skoru ile dağılımsal ilişkisi saptanmamıştır. Yüziki hasta NAKT alıp bu hastaların %17,7'sinde pTY izlenmiştir. Patolojik tam yanıtı predikte eden tek faktörün daha yüksek BMI olduğu tespit edilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi alan 102 hastanın %19,6'sı AR pozitif olup; kemoterapiden sonra AR pozitif hastaların %25'inde pTY izlenirken; AR negatif hastaların %14,6'sında pTY izlenmiştir. Bu sonuçla NAKT'ye verilen pTY, AR ifadesi ile ilişkisiz tespit edilmiştir. Yapılan ileri analiz çalışmalarında AR ekspresyonunun TNMK'li hastalarda HSK ve GSK etkilemediği gösterilmiştir. Yapılan çok değişkenli analizlerde ileri yaş (>50) ve evre 3 hastalık azalmış HSK ve GSK ile ilişkili gösterilmiştir. Liu YX ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da GSK üzerine yapılan çok değişkenli analizlerde ileri yaş (>50 yaş) durumu 5 kat fazla mortalite ile ilişkili tespit edilmiştir.

Bhattacharai ve ark.(281) TNMK'li hastalarda AR'nin prognostik önemini açığa çıkarmak için 1407 hastanın katıldığı ve 6 ülkenin yer aldığı (ABD, Norveç,

İrlanda, Nijerya, Birleşik Krallık ve Hindistan) çok merkezli bir çalışma analizi yapmışlardır. Sonuçlar AR durumunun GSK etkisinin ırksal ve ilgili popülasyona özel sonuçlar gösterdiğini saptamıştır. AR pozitifliği, ABD ve Nijerya kohortlarında daha iyi prognoz belirteci iken; Norveç, İrlanda, Hindistan gibi ülkelerde ise daha kötü prognoz belirteci olarak gösterilmiştir.

AR'nin biyolojik etkilerindeki popülasyona bağlı farklılığın ülkemizdeki yansımaları değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda TNMK'li hasta grubunda AR pozitif hastalarda AR negatif olan hastalara göre; NAKT sonrası RCB indeksinin daha yüksek olması, RCB sınıflamasında daha düşük patolojik yanıt sınıfında bulunması ve NAKT sonrası rezidü tümör boyutunun daha büyük olması ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptadık. Ayrıca AR boyanma yüzdesi ile yapılan korelasyon analizi çalışmalarında TNMK'li hastalarda AR boyanma yüzdesi arttıkça; hastalarda daha ileri yaş, NAKT sonrası RCB skorunda artma ve rezidü tümör boyutunda büyüme ile pozitif korelasyon saptadık. Tüm bu sonuçlar, AR pozitifliğinin moleküler subtiplerden TNMK subtipine sahip olan hastalarda AR pozitifliği durumunun; NAKT'ye verilen patolojik yanıtta azalma ile ilişkili olduğunu ve daha ileri yaş, daha büyük rezidü tümör boyutu gibi kötü prognostik faktörle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlarımız, AR pozitif saptanan TNMK'li hastalarda NAKT'ye verilen patolojik yanıt oranlarının düştüğü bildiren literatürdeki bazı diğer çalışmalar ile de uyumludur (142, 315).

Triple negatif meme kanserinde AR ifadesi olan hastaların, AR ifadesi olmayanlara göre daha iyi prognoza ve daha iyi sağkalıma (254, 287, 312, 316, 317) sahip olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi daha kötü sonuçlara (260, 291, 318) sahip olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bazı çalışmalarda ise (259, 319) AR'nin prognostik olarak olumlu ya da olumsuz bir önemi olmadığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda da literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumlu olarak tüm gruplarda AR pozitif ya da negatifliği HSK ve GSK'da anlamlı fark oluşturmamıştır. Ancak yeterli hasta sayısı, yeterli olay ve izlem süresi olmadığı için moleküler alt gruplarda AR pozitif ve negatiflik durumunun sağkalım analizleri değerlendirilememiştir. Bu durum TNMK'de ve diğer moleküler alt tiplerde

AR'nin sağkalıma etkisini yorumlamızda çalışmamızın kısıtlılıklarının en önemlisine neden olmaktadır.

AR ifadesinin tüm moleküler alt tiplerde ve özellikle TNMK alt tipinde sağkalım üzerine etkileri ile ilgili literatürdeki uyumsuz sonuçların nedeni olarak; TIL varlığı, BMI, yaş, menopoz durumu, tümör yükü, NAKT'ye verilen patolojik yanıt gibi diğer birçok faktörün de AR ilişkisi ile sağkalım ve prognoz üzerine etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürdeki diğer veriler ve çalışmamızın sonuçlarını tartıştığımızda, AR'nin biyolojik etkilerindeki popülasyona bağlı farklılıkların sebebi olarak; epigenetik faktörlerin, tümör mikro çevresindeki ek biyolojik faktörlerin, tedavi rejimleri ve sağlık imkanlarına ulaşımındaki farkların olabileceğini düşünmekteyiz. AR'nin TNMK'deki prognostik ve prediktif rolü tartışmalı olsa da bu konuda artan çalışmalar ve kanıtlar, TNMK'li hastalarda AR'yi hedefleyen terapötik ajanların kullanılmasının bu grup hastalarda sağkalıma olumlu etki göstereceğini düşündürmektedir. Gelecekteki çalışmalar ile AR ekspresyonunun TNMK alt tipi başta olmak üzere tüm moleküler alt tiplerde biyolojik etki mekanizmalarını daha net aydınlatıp; tedavi seçeneği sınırlı ve mevcut tedavilere karşı dirençli olan meme tümörlerinde geliştirilebilecek olan hedefe yönelik yeni tedavi yöntemleri için androjen reseptörünün de seçenekler arasında bulunabileceğini, mevcut diğer tedavilere yanıtındaki prediktif ilişkisinin önemini, androjen reseptörünün meme kanserli olgularda prognostik ve klinik önemini analiz ederek elde edilen verilerle literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda ekzisyon örneğindeki rezidü tümör dokusunda biyobelirteçlerin yeniden test edilmesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Literatürde **biyobelirteç durumlarında değişikliklerin** olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (320-323).

Xian Z ve ark. (324) yaptıkları çalışmada NAKT ile tedavi edilen hastalarda ekzisyon örneğindeki rezidü tümör dokusunda biyobelirteç değişikliklerinin klinik önemini araştırmışlardır. Biyobelirteç değişikliklerinde ER için %8; PR için %18 ve HER2 için %13'lük değişim saptanmıştır. ER, PR, HER2 için pozitiflikten

negatifliğe değişim oranları; negatiflikten pozitifliğe değişim oranlarından daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca NAKT sonrası biyobelirteç değişikliği olmayan tümörlerin büyük çoğunlukla TNMK tipinde olduğu da literatürle uyumlu olarak gösterilmiştir (325).

Van de Ven ve ark. (227) NAKT alan hastalardaki reseptör ve biyobelirteç değişimlerini incelediği review çalışmasında NAKT öncesi ve sonrası arasında ER ve PR değişimlerinin daha sık gözlemlendiğini buna karşın HER2 durumunun daha stabil seyrettiğini belirtmiştir (326-328).

Tan QX ve ark. (329) yaptıkları çalışmada 267 hasta NAKT öncesi ve sonrası biyobelirteç değişimi yönünden analiz edilmiştir. Hastaların NAKT sonrası HR pozitifliğinde azalma saptanmış olup bu değişim istatistiksel anlamlı bulunmuştur. HER2 ekspresyonu seviyelerinde ise istatistiksel değişim farklılığı gözlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda da rezidü invaziv tümör izlenen 102 hastanın NAKT öncesi ve sonrası ER, PR, HR durumu, HER2 ekspresyon durumu, Ki-67 durumu ve LVİ ile PNI açısından değişimleri analiz edilmiştir. NAKT sonrasında NAKT öncesine göre; ER pozitif boyanma yüzdesinde, PR + hasta sıklığında, PR pozitif boyanma yüzdesinde, Ki-67 skorunda, TIL yüzdelerinde istatistiksel anlamlı düşüş saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi sonrası HER2 durumu NAKT öncesi ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı değişim saptanmamıştır. NAKT ile tümör dokusundaki biyobelirteç değişimleri Xian Z ve ark., Van de Ven ve ark., Tan QX ve ark. 'nın çalışmaları ve literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. (227, 324, 326-329). Ayrıca çalışmamızda rezidü invaziv tümör izlenen 102 hasta analiz edildiğinde NAKT öncesi hastaların %56,9'unda AR ekspresyon pozitifliği mevcutken NAKT sonrası %36,3'ünde AR ekspresyonu mevcuttur. NAKT sonrası AR pozitifliği gözlenen hasta sayısında ve hastaların AR ekspresyon pozitiflik boyanma yüzdesi ortanca değerinde, NAKT öncesi göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,001$). Bu sonuçları değerlendirdiğimizde NAKT ile rezidü tümör hücrelerinde AR ekspresyon kaybı saptanması; AR + tümör hücrelerinin NAKT'ye duyarlılığının önemli bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçları, AR ekspresyon durumundaki ve diğer tüm biyobelirteçlerdeki değişikliklerin, adjuvan tedavi planı revizyonlarına ve yeni tedavi hedeflerine öncülük edebileceği düşündürmektedir. Fakat yeniden biyobelirteç tayin etmenin de ek maliyetleri beraberinde getirdiği gözardı edilmemelidir. Biyobelirteç durumundaki değişikliklerin başlıca sebebi sistemik kemoterapiye bağlı hücresel biyolojik değişiklikler gibi görünmektedir. Ancak biyobelirteç değişimlerinde; intratümöral heterojenite, soğuk iskemi süresindeki farklılıklar, tanı anındaki biyopsi ve cerrahi rezeksiyonla çıkarılan doku bütünlüğünün niteliksel farklar, IHK fiksasyon süresi ile antikör klonlarındaki farklılıklar ve patologların yorum farklılıkları gibi durumların da ek faktörler olduğunu düşünmekteyiz.

Kanser hücreleri, kendiğilinden çoğalmayı ve hayatta kalmalarını sağlayan çeşitli biyolojik yolları ve genetik anormallikleri barındırmaktadır. Bununla birlikte tümör hücrelerinin etrafındaki mikro ortamda kanser hücrelerini ve kanserin kendine özgü özelliklerini etkilemektedir. En önemli etkilerden biri de insanlardaki konakçı antitümöral immün mekanizmalardır. Konakçı immünitesi birçok kanser türünde tümör biyolojisi üzerine etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarla elde edilen veriler sayesinde bağışıklık sisteminin immünolojik mekanizmalar yoluyla kanser biyolojisinde ve kemoterapi etkinliklerinde önemli etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu yaklaşım, immün mekanizmaların ve immün yanıtların modülasyonları aracılığıyla yeni tedavi seçeneklerini olası hale getirmektedir. İmmün yanıtın modülasyonu yoluyla yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için tümör alt tiplerinin ve moleküler mekanizmalarının bilinmesi gerekmektedir. Ek olarak NAKT gibi tedavi modellerinin ve NAKT'ye verilen patolojik yanıtı predikte eden faktörlerin iyi yapılmış analizleri meme kanserinde HSK ve GSK sürelerini de olumlu yönde etkileyecektir. Günümüzde meme kanserinde NAKT'ye verilen yanıtın öngörücüleri olarak **TIL** gibi immünolojik faktörler de ön plana çıkmaktadır. Uluslararası TIL çalışma grubu 2014 yılında, TIL'lerin patolojik değerlendirilmesi ile ilgili önerilerini paylaşmıştır. Ancak lenfositik infiltrasyonun tipi ya da nicelik değerlendirmesi için net standartlar belirtilmemiştir (205).

Meme kanserinin farklı moleküler alt tiplerinde TIL varlığının NAKT'ye patolojik yanıt ve sağkalım üzerine etkilerinin değişkenlik göstermektedir. Bu durumun sebeplerinden biri de luminal ve TNMK alt tiplerindeki immün hücrelerin farklılığından kaynaklı olabilir. Metastatik olmayan TNMK'lerinde en yüksek patolojik yanıt oranlarının yüksek seviyede TIL içeren hastalarda olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (205, 330, 331). Triple negatif meme kanserlerinde B lenfositler, T lenfositler ve makrofajlar sağkalımda iyileşme ile ilişkili iken; Luminal HER2 negatif tümörlerde sadece B lenfositler ve miyeloid dendritik hücrelerin varlığı prognostik saptanmıştır. T lenfositlerin sağkalım üzerine belirgin prognostik etkisi gösterilememiştir. Makrofajlar ise sağkalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Son prelinik çalışmalar standart neoadjuvan tedavilerde kullanılan antrasiklinler ve taksanlar gibi sitotoksik ajanların, tümör spesifik sitotoksik T lenfositleri indükleyerek konakçı immün mekanizmaları tetikleyebileceğini göstermiştir. Ek olarak HER2 pozitif hastalarda kullanılan trastuzumab ve pertuzumab kombinasyonunun antikör bağımlı hücre aracılı sitotoksik immün yolları aktive etmesi; neoadjuvan ortamda kullanılan sitotoksik ajanların ve HER2 hedefli tedavilerin tümör mikroçevresine olan etkilerini araştırma yolunda merak uyandırmıştır. Tümör infiltrate lenfositlerin en sık TNMK alt tipinde görülmesi nedeniyle çalışmalar bu tipte yoğunlaşmış olsa da luminal tipler ve HER2 pozitif hastalardaki TIL'lerin tümör biyolojisine ve kanser prognozunda konakçı immünitesindeki rolü netleştirilmemiştir. HER2'nin aşırı ekspresyonunun kendisinin immünojeniteye neden olduğunu kabul edersek; luminal tipleri tek bir grup olarak değil, HER2 durumuna göre sınıflayarak incelemenin daha doğru bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz.

Yüksek TIL seviyeleri özellikle ER negatif tiplerde olmak üzere meme kanserlerinde iyi prognoz ve NAKT'ye daha iyi yanıt göstergesi olarak bilinmektedir (330, 332). Bu kısmen, lenfositlerin kemoterapinin kanser hücreleri üzerindeki etkisine immün destek sağlaması ve kemoterapi tedavisi tamamlandıktan sonra vücutta kanser karşıtı immünitenin artırılması ile olduğunu düşündürmektedir. ER pozitif meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %70'ini

oluşturan en yaygın alt tiptir. ER pozitif meme kanserlerinin göreceli olarak daha iyi prognozlu olduğu (333, 334) bilinmesine rağmen daha az TIL ve NAKT'ye daha az yanıt verdiği bilinmektedir (330, 335). Ancak ER negatif kanserlerde bilinenin aksine, ER pozitif meme kanserlerinde daha düşük TIL seviyelerine rağmen sağkalım sonuçlarının daha iyi bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (207, 336).

Jongen ve ark.(279) NAKT alan 71 TNMK hastası ile yaptıkları çalışmada, tek değişkenli analizlerde sadece TIL yüzdesi pTY ile ilişkili saptanmıştır ve bu ilişki TIL için %30 üzerinde olma durumunda gerçekleşmiştir.

Denkert ve ark.(207) NAKT ile tedavi edilen meme kanserlerinde TIL'lerin, farklı moleküler alt tiplerde patolojik yanıt ve sağkalım üzerine etkilerini incelemek üzere 3771 hasta içeren çok merkezli 6 randomize çalışmanın verileri ile çalışma yapmışlardır. Tümör hücrelerinde saptanan TIL yüzdeleri 'düşük' (%0-10), 'orta' (%11-59), 'yüksek' (>%60) olarak 3 grupta incelemiştir. Hastaların %44'ünde düşük TIL; %36'sında orta TIL ve %19'unda yüksek TIL konsantrasyonları izlenmiştir. Yüksek TIL konsantrasyonu içeren tümörler istatistiksel anlamlı olarak daha çok TNMK ve HER2+ alt tiplerinde saptanmıştır. Düşük TIL içeren hastaların %20'sinde; orta seviyede TIL içeren hastaların %27'sinde ve yüksek TIL yoğunluğu içeren hastaların %44'ünde pTY izlenmiş olup; tüm moleküler alt tiplerde yüksek TIL yüzdelerinin NAKT'ye verilen patolojik yanıtı artırdığını ve özellikle HER2 + ile TNMK 'lerinde HSK üzerine olumlu prognostik özellikler içerdiğini saptamıştır. Ek olarak TIL seviyeleri yüksekliği TNMK'de GSK üzerine de olumlu prognostiktir. Luminal HER2 negatif hastalarda ise yüksek TIL konsantrasyonları, HSK üzerine olumlu ya da olumsuz yönde etkili değilken; GSK'ı olumsuz etkilediğini saptanmıştır. Ayrıca bazı çalışmalar da yüksek TIL konsantrasyonlarının ve ilişkili immünolojik genlerin, Luminal meme kanserlerinde aromataz inhibitörü tedavisine dirençle ilişkili olabileceğini de belirtmektedir (337, 338). Bu sonuçlarla NAKT'ye yanıt ile TIL arasındaki ilişki meme kanseri alt tiplerinde benzer saptansa da sağkalım sonuçlarında farklılıkların olabileceği sonucuna varılmıştır.

Hwang HW ve ark. (339) yaptıkları çalışmada 248 hastanın NAKT öncesi ve sonrası TIL seviyelerinin pTY ve sağkalım üzerine etkilerini analiz etmişlerdir.

Hastaları IHC değerlendirme sonuçlarına göre luminal A, luminal B HER2 negatif, luminal B HER2 pozitif, HER2 + (non luminal) ve TNMK olarak 5 gruba ayırmışlardır. Patolojik yanıt analizinde RCB yanıt değerlendirme sistemini kullanmışlardır. Çalışmada stromal TIL değerlendirmişlerdir. TIL>%50 olan hastalar lenfosit baskın tümörler olarak tanımlanmıştır ve bu tümörler tüm hastaların %23'ünü oluşturmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi öncesi TIL medyan değeri %14,6 olup; NAKT sonrası medyan TIL %10,2'ye düşüş göstermiştir. Neoadjuvan kemoterapi öncesi lenfosit baskın tümörler en sık TNMK tipinde (%46); en az sıklıkta ise luminal A (%5) alt tipinde görülmüştür. Neoadjuvan kemoterapi öncesi yüksek TIL seviyeleri; tedavi öncesinde yüksek tümör boyutu, yüksek histolojik derece ve yüksek Ki-67 seviyeleri gibi kötü prognostik özellikler ile istatistiksel olarak ilişkili saptanmıştır. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak NAKT öncesi TIL seviyesi yüksekliği NAKT sonrası olumlu prognostik özellikler ile ilişkili saptanmıştır. Lenfosit baskın grupta, lenfosit baskın olmayan gruba göre istatistiksel olarak daha fazla pTY saptanmıştır (%44,9'a karşın %6,3). Ayrıca lenfosit baskın grupta NAKT sonrası daha küçük rezidü tümör boyutu, daha küçük RCB skoru ve daha az metastatik lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Patolojik tam yanıtı predikte eden faktörler için yapılan çok değişkenli analizlerde NAKT öncesi yüksek TIL seviyeleri (%10 luk artışlar) ve ER negatifliği ile HER2 pozitifliği anlamlı bulunmuştur. Moleküler alt tiplerde ise HER2 pozitif hastalarda NAKT öncesi yüksek TIL yüzdeleri artan patolojik yanıt ve azalan RCB skoru ile ilişkili bulunmuştur. Lenfosit baskın tümöre sahip olmak, pTY elde etmede HR negatif ve HR pozitif hastalarda istatistiksel olarak benzer saptandı. Ayrıca trastuzumaba ek olarak pertuzumab tedavisinin de verilmesi diğer çalışmalarda da olduğu gibi pTY oranlarını artırmıştır (340, 341). Ayrıca NAKT sonrası yüksek TIL seviyeleri HSK üzerine olumlu prognostik saptanmıştır.

Çalışmamızda NAKT öncesi yüksek TIL seviyeleri, HER2 ekspresyonu pozitifliği ve ER negatifliği; pTY'ı predikte eden faktörler olarak saptanmıştır. Bu durumun önemli nedenlerinden biri olarak HER2 pozitif hastaların tedavisinde çoğunlukla trastuzumab tedavisine ek olarak pertuzumab'ın da kullanılması kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. TIL'lerin kendi içinde immün hücresel dağılımlarının farklarını

gösterecek ek bir çalışmanın planlanması ile moleküler alt tiplerdeki TIL'in biyolojik ve prognostik etkilerini daha iyi aydınlatmayı hedeflemekteyiz.

Asano ve ark. (342) yaptıkları çalışmada NAKT almış 177 hastada TIL varlığının NAKT'ye verilen patolojik yanıtı predikte etme gücü ve sağkalıma etkisini araştırmışlardır. Tümör hücrelerindeki stromal TIL değerlendirilmiş olup; TIL seviyesi $\leq 10\%$, $10-50\%$ ve $>50\%$ olacak şekilde tanımlanmışlardır. Hastaların $37,9\%$ 'ünde pTY saptanmıştır. Ortalama TIL yüzdesi ($\pm$ SD) 14 ± 5 olarak saptanmıştır. Hastalar 10% cut-off değerine göre yüksek TIL grubu ve düşük TIL grubu olarak ayrılmıştır. Yüksek TIL grubunda düşük TIL grubuna göre TNMK ve HER2 + hastalık olması, daha yüksek Ki-67 skoru ve daha yüksek pTY saptanmıştır. Yüksek TIL grubunda HSK daha uzun, nüks sıklığı ise daha az saptanmıştır. Özellikle TNMK ve HER2 pozitif hastalarda yüksek TIL skorları daha yüksek pTY oranları ve daha uzun HSK ile ilişkili gözlemlendi. Çok değişkenli analizlerde yüksek TIL varlığı bağımsız olumlu prognostik faktör olarak saptanmıştır. Hormon reseptör pozitif hastalarda TIL seviyeleri ile herhangi bir klinopatolojik faktör arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamamıştır. Ayrıca lokal nüks sonrası biyopsi örneklerinde TIL skorlarında azalma saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda tanı anı invaziv meme kanseri preparatları TIL skoru açısından değerlendirildiğinde ortalama TIL yüzdesi ($\pm$ SD) $27 \pm 28,7$ saptandı. Hastaların $13,1\%$ 'inde TIL izlenmedi. TIL saptanan hastalar boyanma yüzdelerine göre gruplandırıldığında; hastaların $37,5\%$ 'inde $1-10\%$ aralığında, $27,8\%$ 'inde $10-50\%$ aralığında ve $21,6\%$ 'sında 50% ve üzeri TIL boyanma yüzdesi saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi sonrası pTY gözlenmeyen hastaların rezidü invaziv tümör dokularında TIL skorları değerlendirildiğinde TIL skoru ortalaması ($\pm$ SD) $12,9 \pm 19,6$ olarak saptandı. Ayrıca TIL skorları 0% , $1-10\%$, $10-50\%$ ve $>50\%$ olarak gruplandırıldığında; bu hastaların $21,6\%$ 'sında TIL skoru 0% , 52% 'sinde TIL skoru $1-10\%$ aralığında, $20,6\%$ 'sında TIL skoru $10-50\%$ aralığında ve $5,9\%$ 'unda TIL skoru $>50\%$ olarak gözlemlendi. Rezidü invaziv tümör izlenen 102 hastanın NAKT öncesi ve sonrası TIL skoru açısından değişimleri analiz edildiğinde; NAKT sonrası NAKT öncesine göre TIL yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p < 0,001$).

AR pozitif ve AR negatif grupların karşılaştırmalı analizlerinde; tümörlerin TİL yüzdesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

Neoadjuvan kemoterapi öncesi TİL skorları pTY olan ve olmayan gruplar arasında incelendiğinde; pTY olan hastalarda NAKT öncesi ortalama TİL yüzdesi pTY olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,006$). TİL skorları %0, %1-10, >%10-50 ve >%50 olarak gruplandırıldığında; TİL skoru %50 ve üzeri olan hastalarda literatür ile uyumlu olarak pTY'nin daha sık olduğu gözlenmiştir ($p=0,016$).

Çalışmaya katılan hastalarda yapılan sağkalım analizlerinde TİL boyanma yüzdesinin GSK üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Ancak TİL boyanma yüzdesine göre HSK hızları karşılaştırıldığında; TİL skoru >%10 olan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık HSK hızlarında TİL skoru <%10 olan hastalara göre istatistiksel anlamlı artış izlenmiştir ($p=0,042$).

Çalışmamızdaki TİL yüzdesi ile yapılan analizlerde; NAKT öncesi ortalama TİL yüzdesi değeri, TİL yüzdelerinin dağılım oranları, NAKT sonrası rezidü tümör dokusunda TİL azalması gözlenmesi, yüksek TİL yüzdelerinin artan pTY ile ilişkili olması ve yüksek TİL yüzdesinin sağkalıma olan olumlu prognostik etkisi Jongen ve ark. (279), Denkert ve ark. (207), Hwang HW ve ark. (339), Asano ve ark. (342)'nin çalışmaları ve literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda sonuç olarak yüksek TİL yüzdelerinin, tüm moleküler alt tiplerde AR'den bağımsız olarak NAKT'ye verilen patolojik yanıtı artırdığını ve özellikle %10 ve üzerindeki TİL yüzdelerinin HSK üzerine olumlu prognostik özellikler taşıdığını gösterdik. Ayrıca bu sonuçlar tümör mikroçevresindeki azalmış TİL varlığının, azalmış tümör bağımsızlığı ile ilişkili olduğunu da desteklemektedir.

Meme kanserinin farklı moleküler alt tiplerinde TİL varlığının NAKT'ye patolojik yanıt ve sağkalım üzerine etkilerinin değişkenlik gösterdiği düşünüldüğünde çalışmamızda moleküler alt tiplerdeki hasta sayısının artırılması ile TİL'lerin; HR pozitif hastalar, HER2 pozitif hastalar ve TNMK'li hastalarda tümör biyolojisi ve kanser prognozunda konakçı immünitesindeki rolü netleştirilecektir. Ek olarak

meme kanserinde tümör mikroçevresindeki T lenfositler, B lenfositler, makrofaj hücreleri, dendritik hücreler gibi farklı immün hücrelerin tespiti ve bu hücrelerin prognoz ve sağkalım üzerine etkilerini araştıran çalışmaların artması konakçı immünitesinin tümör biyolojisine etkileri ile ilgili bilgileri daha da aydınlatacaktır.

Araştırmalar günümüzde artmış olsa da **AR'nin** meme kanseri patogeneğinde tümör supresör mü yoksa onkojenik özellik mi gösterdiği hala netleştirilememiştir. Meme kanseri tanısında, yönetiminde ve tedavisinde AR'nin prognostik ve prediktif özelliklerini aydınlatmak için klinik ve preklinik yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikli olarak çalışmamızın retrospektif tasarlanmış olması, tek merkezli bir çalışma olması, moleküler alt tiplerdeki hasta sayılarının görece az oluşu, moleküler alt gruplarda ayrı ayrı sağkalım analizleri için yeterli takip süresinin olmaması ve bu takip sürelerinde sağkalım analizlerinin gücünü artıracak yeterli sayıda olay gözlenmemiş olması olarak sayılabilir.

Çalışmamızdaki hasta sayısının; ülkemizdeki kadın hastalarda AR ekspresyon durumunun NAKT'ye patolojik yanıt ve prognostik önemini inceleyen diğer çalışmalara göre daha fazla olması çalışmamızın önemli ve güçlü yanlarından birini oluşturmaktadır.

Literatürde NAKT alan meme kanserli hastalarda AR ekspresyon durumunun önemini araştıran diğer birçok çalışmadan farklı olarak meme kanserindeki tüm histolojik ve moleküler alt tipteki hastaların ayrım olmaksızın çalışmaya dahil edilmesi, çalışmamızın literatürdeki birçok çalışmaya göre güçlü yanlarından birisini oluşturmaktadır.

Çalışma dizaynımızda patolojik yanıt değerlendirme sistemi olarak RCB sistemini kullanarak rezidü invaziv tümör durumunu hem meme dokusunda hem de diseke edilen lenf nodlarında değerlendirmiş olmamız çalışmamızın literatürdeki bazı çalışmalara göre önemli farklılıklarından birisidir.

Literatürde NAKT alan hastalarda AR ekspresyonu ve TIL durumunun NAKT'ye yanıtla ilişkisi ve prognostik önemleri ayrı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmamızda NAKT alan meme kanserli hastalarda AR ekspresyon durumuna ek olarak TIL varlığının da meme kanserindeki tüm moleküler ve histolojik alt tipleri kapsayacak şekilde; Türkiye popülasyonunda diğer moleküler ve biyolojik belirteçler ile olan ilişkisinin, klinik sonuçlar üzerine etkili prediktif ve prognostik öneminin, hastalıksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) ile NAKT sonrası patolojik yanıt tahmin etme üzerine etkilerinin birlikte analiz edilmesi çalışmamızın bir diğer güçlü yanını oluşturmaktadır. Ayrıca AR ekspresyon durumu ve TIL varlığının arasındaki ilişkiyi de analiz etmiş olmamız çalışmamızın literatüre önemli katkılarından birisidir.

Çalışmamızdaki moleküler alt tiplerdeki hasta sayısının artırılması, hastaların prospektif olarak klinik takip sürelerinin uzaması, takip sürelerinde gerçekleşen olay sayısının artması ve çalışma dizaynında değerlendirmeye alınacak yeni parametrelerle yapılacak çalışmalar ile AR ekspresyonunun TNMK alt tipi başta olmak üzere tüm moleküler alt tiplerde biyolojik etki mekanizmalarını daha net aydınlatıp; tedavi seçeneği sınırlı ve mevcut tedavilere karşı dirençli olan meme tümörlerinde geliştirilebilecek olan hedefe yönelik yeni tedavi yöntemleri için androjen reseptörünün de seçenekler arasında bulunabileceğini, mevcut diğer tedavilere yanıtta prediktif ilişkisinin önemini, androjen reseptörünün meme kanserli olgularda prognostik ve klinik önemini analiz ederek elde edilen verilerle literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Meme kanseri; klinik, patolojik ve moleküler açıdan çeşitli spektrumları içeren, farklı biyolojik alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Küresel olarak kadın meme kanseri, en sık teşhis edilen malignite konumunu almıştır. Meme kanserinin tanısında, klinik seyrinde ve tedavisinde olumlu gelişmeler sağlanması son derece önem arz etmektedir.

Meme kanseri tedavisinde önemli bir modalite olan ‘**neoadjuvan tedavi**’ terimi genel olarak cerrahi operasyon öncesi planlanan tüm sistemik tedavi rejimleri için kullanılmaktadır. Neoadjuvan tedavi; uygulanacak cerrahinin genişliğini azaltarak, aksiller lenf nodlarının korunmasını sağlayarak daha düşük komplikasyon ve daha iyi kozmetik sonuçlar elde edilmesini sağlar. Aynı zamanda NAKT, hastanın cerrahi sonrası takiplerinde kanserinin nüksetmesi durumunda hastanın mevcut tedavi modaliteleri içinden daha iyi yanıt vermesi beklenen tedavi rejimi hakkında da birçok bilginin önceden tahmin edilmesini, tedaviye yanıtın erken bir değerlendirmesinin yapılmasını mümkün kılarak prediktif özellikler taşımaktadır.

Genel olarak meme kanserlerinde tedavi planlamada ve prognoz belirlemede kanserin tanı anındaki evresi, aksiller lenf nodu metastazı, tümör tipi, tümör çapı, histolojik ve nükleer derece, lenfatik invazyon durumu gibi parametreler prognozu belirlemede bilinen önemli faktörlerdir. Meme kanseri gen ekspresyon veri analizleri ve moleküler çalışmalar ile prognoz, tedavi yönetimi ve klinik gidişat açısından farklı moleküler alt tiplere ayrılmıştır. Klinik gidişatı öngörme ve hastalığın yönetimi için ER, PR ve HER2 gibi moleküler belirteçlerin terapötik, prediktif ve prognostik önemleri kanıtlanmıştır. Ancak tüm bu parametreler ve sınıflamalar göz önüne alındığında ve aynı tedavi yöntemleri uygulandığında bile hastalar arasında tedaviye cevap, rekürrensler, tümör davranışı ve genel prognoz açısından önemli farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Meme kanseri alt tiplerinin bu çeşitliliği, bireylerin kemoterapiye farklı duyarlılıkları ile sonuçlanmaktadır. Bu durumlar prognozu etkileyen başka faktörlerin de bulunduğu düşüncesini ortaya çıkarmaktadır. Meme tümörlerindeki bu heterojenitenin yol açmış olduğu hedefe yönelik tedavilerdeki zorluklar aşılmaya çalışılmaktadır.

Androjen reseptörü, tüm meme kanseri tiplerinde en sık eksprese edilen (%47-%90) seks steroid reseptörü olmasına rağmen androjenlerin ve meme dokusundaki androjen reseptörü (AR) ekspresyonunun; meme kanserinde hastalığın tanımlanmasındaki prognostik ve prediktif değerleri ile klinik olarak hastalık seyri ve tedavi yanıtındaki önemi hakkında yeterli klinik çalışma mevcut değildir. Literatürde, özellikle NAKT alan hastalarda AR durumunun önemini açığa çıkarmak için yapılan çalışma sayısı azdır.

Bu çalışma retrospektif olarak NAKT alan meme kanserli hastalarda tüm moleküler alt tipleri kapsayacak şekilde planlanmış olup; AR ekspresyonu durumunun, meme kanserindeki diğer biyolojik belirteçler ile olan ilişkisini, klinik sonuçlar üzerine etkili prediktif ve prognostik önemini, NAKT sonrası patolojik yanıtı tahmin etme üzerine etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Ek olarak AR ekspresyon durumunu, NAKT alan meme kanserli hastalarda farklı moleküler alt tiplerde inceleyerek; AR'nin tüm moleküler alt tiplerde mi yoksa belirli bir moleküler alt tipe spesifik olarak mı daha önemli bir prognostik/prediktif belirteç olduğunun analiz edilmesi hedeflenmiştir. Çalışmamızda, ülkemizdeki meme kanserli hasta popülasyonunda AR ekspresyonu görülme insidansını ortaya koymak; özellikle tedavi seçeneği sınırlı ve mevcut tedavilere karşı dirençli olan meme tümörlerinde geliştirilebilecek olan hedefe yönelik yeni tedavi yöntemleri için androjen reseptörünün de seçenekler arasında bulunabileceğini, AR ekspresyon durumunun meme kanserli olgularda hastalıksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) üzerine prognostik önemini analiz ederek; elde edilen verilerle ulusal ve uluslararası literatüre, ulusal/uluslararası ekonomiye ve toplumsal sağlığa katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda şu sonuçları elde ettik:

1. Çalışmaya katılan hastaların NAKT öncesi doku biyopsi örnekleri IHK analiz yöntemleri ile incelendiğinde hastaların %59,1'inde AR ekspresyonu pozitif, %40,9'u AR ekspresyonu negatif saptanmıştır. Çalışmamızda AR pozitif ekspresyon gösteren hasta yüzdesinin (%59,1) literatür verileri ile uyumlu aralıklarda olduğu gözlenmiştir.

2. Literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak AR pozitifliği %75'lik görülme yüzdesi ile en sık Luminal A tipinde gözlenirken; AR pozitiflik sıklığı en az olan tip %33,3 ile TNMK'dir. HER2 + hastaların %70,2'sinde AR ekspresyonu pozitif saptanmıştır.
3. AR ekspresyonu pozitif olan hastalarda HER2 pozitiflik ($p=0,016$) ve HR pozitiflik ($p=0,001$) görülme sıklığındaki artış ve AR pozitif hastalarda TNMK alt tipinin daha az, Luminal A ve Luminal B HER2+ alt tiplerinin daha fazla ($p=0,001$) gözlenmiş olması; AR ekspresyonunun NAKT alan meme kanserli hastalarda olumlu prognostik önemini ve hedefe yönelik tedavi seçeneği olan hastalarda AR ekspresyonu pozitifliğinin prediktif belirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.
4. Çalışmamızda AR ekspresyonu pozitifliği; daha küçük tümör boyutu ($p=0,024$), daha düşük histolojik grade ($p=0,022$), daha düşük Ki-67 skoru ($p=0,004$), HR pozitifliğinde artış, TNMK özelliğinde azalma gibi olumlu prognostik faktörler ile istatistiksel anlamlı ilişkili tespit edilmiştir.
5. Çalışmaya katılan 176 hastanın 74'ünde (%42'sinde) NAKT'ye patolojik tam yanıt saptandı. Literatür sonuçları ile uyumsuz olarak pTY durumunun, GSK ve HSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi gösterilememiştir.
6. Çalışmamızın temel amaçlarından birisi olan AR ekspresyon durumunun pTY üzerine etkisini tüm hasta grubunda değerlendirdiğimizde; AR pozitif grupta pTY oranı %44,2 iken; AR negatif olan grupta %38,9 olarak gözlenmiştir. Tüm hasta grubu göz önüne alındığında AR pozitifliği ile pTY arasında literatürdeki bazı çalışmaların aksine istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.
7. Hastaları moleküler alt tiplerde ayrı ayrı değerlendirdiğimizde; AR pozitifliği, Luminal B HER2 pozitif hastalarda NAKT'ye daha iyi patolojik yanıt, TNMK'li hastalarda ise NAKT'ye daha kötü patolojik yanıt ile ilişkili saptanmıştır. Bu sonuçlar AR'nin meme kanseri moleküler alt tiplerinde farklı biyolojik davranışlar sergilediğini ve AR ekspresyon durumunun NAKT'ye verilen patolojik yanıtı predikte etme ve prognostik öneminin moleküler alt tiplerde farklı olduğunu göstermektedir.

8. Çalışmamızda TNMK hasta grubunda AR boyanma yüzdesi ile yapılan korelasyon analizlerinde; AR boyanma yüzdesi arttıkça daha ileri yaş, NAKT sonrası rezidü tümör boyutunda büyüme, RCB skorunda artma ve patolojik yanıtta kötüleşme istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Ek olarak TNMK'li hasta grubunda AR pozitif olan hastaların AR negatif olan hastalara göre post-NAKT RCB skoru ve post NAKT rezidü tümör boyutu istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar TNMK'li hastalarda artan AR ekspresyonunun, NAKT'ye verilen patolojik yanıtta azalma ve kötü prognostik özelliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir.
9. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak AR pozitif olan hastaların %50'si HER2+ saptanmış olup; HER2 pozitif hastaların da %70,2'sinde AR ekspresyonu pozitif saptanmıştır. AR negatif ve AR pozitif hastalar HER2 durumu açısından karşılaştırıldığında literatür ile uyumlu olarak AR pozitif hastalarda HER2 pozitiflik görülme sıklığı istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,016$).
10. Tümör moleküler subtiplerinde; Luminal B HER2 + alt tipi, AR pozitif grupta AR negatif hasta grubuna göre daha sık (%37,5'e karşın %13,9) izlenmiş olup bu dağılım farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).
11. Çalışmamızın önemli sonuçlarından birisi de Luminal B HER2 pozitif hastalarda AR boyanma yüzdesi arttıkça NAKT öncesi tümör boyutunun küçülme olması ile anlamlı korelasyon göstermesidir. Ek olarak Luminal B HER2 pozitif hasta grubunda AR pozitif olan hastaların NAKT sonrası RCB indeksinde ve rezidü invaziv tümör boyutunda küçülme olması; bu grupta AR pozitifliğinin NAKT'ye daha iyi patolojik yanıt ve olumlu klinopatolojik özelliklerle ilişkili olduğu göstermektedir.
12. Çalışmamızda HER2 pozitif hastalarda, AR ekspresyonunun olumlu klinopatolojik özelliklerle ilişkili olduğu ve bu klinopatolojik verilere dayanarak Luminal B HER2+/AR+ hastaların; Non-Luminal HER2+/AR+ hastalara göre daha iyi prognoza sahip olduğunu göstermiş olmamız çalışmamızın literatüre katkı olarak en önemli sonuçlarından birisidir.

13. Çalışmamızda ayrıca HR negatif hastalarda tanı yaşı arttıkça AR boyanma yüzdesinin arttığını ve ek olarak bu hasta grubunda AR pozitif boyanma yüzdesi daha yüksek olan hastaların Ki-67 skorunun daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar HR negatif hastalarda AR'nin iyi bir terapötik hedef olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ek olarak AR'nin Ki-67 skorundaki azalma gibi durumlarla ilişkisini göstererek, AR'nin HR negatif hastalarda olumlu prognostik faktör olarak da yorumlanabileceğini düşündürmektedir.
14. Çalışmamızda tüm hasta popülasyonu göz önüne alındığında AR pozitif ve AR negatif grupların karşılaştırmalı analizlerinde literatürdeki bazı çalışmaların aksine; yaş, menopoz durumu, hastalık evresi, lenf nodu durumu, tümörlerin TİL yüzdesi, LVİ ve PNI varlığı, NAKT sonrası pTY durumları, NAKT sonrası RCB indeksleri ve RCB sınıflaması, NAKT sonrası rezidü invaziv tümör boyutları gibi klinopatolojik veriler ile nüks ve sağkalım durumları gibi prognostik veriler açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir.
15. AR pozitif hastalarda Ki-67 skorunun %50'nin altında görülme sıklığı AR negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$). Yapılan korelasyon analizlerinde HR – ve HER2 – olan hastalarda AR pozitifliği yüzdesi arttıkça Ki-67 skorunda azalma saptanmıştır. Ek olarak Ki-67 skoru $\geq$ %50 olan hastalarda AR boyanma yüzdesi arttıkça; NAKT sonrası RCB skorunda ve rezidü tümör boyutunda azalma saptanmıştır. AR ekspresyon durumunun, yüksek Ki-67 skoru içeren agresif biyolojiye sahip tümörlerde NAKT sonrası patolojik yanıtta iyileşme ile ilişkili olması; AR'nin, agresif tümörlerde biyobelirteç ve olası tedavi hedefi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.
16. Çalışmamızda yapılan sağkalım analizi çalışmalarında tüm hastalarda 1 yıllık GSK hızı %100, 3 yıllık GSK hızı %95,2; 5 yıllık GSK hızı %91,7 olarak izlenmiş olup; AR ekspresyonu pozitifliği ile GSK ve HSK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
17. Hastaları AR boyanma yüzdesine göre sınıflandırıp Log Rank analizi ile GSK hızları karşılaştırıldığında; AR boyanma yüzdesi $>$ %50 olan

hastalarda 5 yıllık GSK hızı %78,6 iken; AR boyanma yüzdesi %0-50 olan hastalarda %93,9 olarak izlenmiştir. Buna göre AR boyanma yüzdesi >%50 olan hastalarda GSK hızının, AR boyanma yüzdesi %0-50 olan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,041). Ancak GSK üzerine etkili risk faktörlerinin multivariate COX Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi sonuçlarında AR boyanma yüzdesinin sağkalıma etkisi gösterilememiştir.

18. Nüks görülen hastalarda 3 yıllık GSK hızı %84,4; 5 yıllık GSK hızı %53,6 olup nüks olmayan hastalara göre 3 yıllık ve 5 yıllık GSK hızlarında istatistiksel anlamlı düşüklük izlenmiştir.
19. Çalışmamızda Yapılan Multivariate Cox Regresyon analizi sonuçlarına göre nüks olan hastalar 8 kat, 50 yaş üzerindeki hastalar ise 5 kat fazla mortal seyrettiği gösterilmiştir. İleri yaş ile birlikte mortalite artışı gözlenmesi literatür ile uyumludur.
20. Çalışmamız sonuçlarında histopatolojik alt tip dağılımları pTY olan ve olmayan gruplar arasında farklılık göstermiştir. IDC, NST alt tipi, pTY olan hastalarda pTY olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir (sırasıyla %95,9'a karşın %81,4).
21. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak patolojik tam yanıt olan grupta HR negatifliğini ve HER2 pozitifliğini istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptadık.
22. Patolojik tam yanıt olmayan grupta; ER + ve PR + hasta sıklığı ile ER ve PR pozitif boyanma yüzdeleri ortanca değerlerinin pTY olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Literatür ile uyumludur.
23. Moleküler subtip dağılımları pTY olan ve olmayan gruplar arasında incelendiğinde pTY olan hastalarda pTY olmayan hastalara göre; Luminal B HER2 + ve HER2 + (Non Luminal) subtipler daha sık gözlenirken; pTY olmayan hasta grubunda ise Luminal A ve Luminal B HER2 negatif hasta sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir (p<0,001).
24. Literatürdeki bazı çalışmaların aksine pTY olan ve olmayan hastalar arasında; tanı yaşı, tanıda menopoiz durumu, primer tümör boyutu, tümörün

- histolojik derecesi, tanıda lenf nodu tutulum durumu ve hastalığın klinik evresinin dağılımları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.
25. Bizim çalışmamızda tanı anı invaziv meme kanseri preparatları TIL skoru açısından değerlendirildiğinde ortalama TİL yüzdesi ($\pm$ SD) $\%27\pm28,7$ saptandı.
26. TİL skorları $\%0$, $\%1-10$, $\%10-50$ ve $\%50$ olarak gruplandırıldığında; TIL skoru $\%50$ ve üzeri olan hastalarda literatür ile uyumlu olarak pTY'nin daha sık olduğu gözlenmiştir ($p=0,016$).
27. Neoadjuvan kemoterapi öncesi TİL skorları pTY olan ve olmayan gruplar arasında incelendiğinde; pTY olan hastalarda NAKT öncesi ortanca TİL yüzdesi pTY olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,006$). Bu durum TİL varlığının meme kanserinde olumlu prognostik belirteç olduğunu göstermektedir.
28. AR pozitif ve AR negatif grupların karşılaştırmalı analizlerinde; tümörlerin TİL yüzdesinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.
29. Çalışmaya katılan hastalarda yapılan sağkalım analizlerinde TİL boyanma yüzdesinin GSK üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Ancak TIL boyanma yüzdesine göre HSK hızları karşılaştırıldığında; TIL skoru $\%10$ olan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık HSK hızlarında TIL skoru $\%10$ olan hastalara göre istatistiksel anlamlı artış izlenmiştir ($p=0,042$).
30. Çalışmamızda sonuç olarak yüksek TIL yüzdelerinin, tüm moleküler alt tiplerde AR'den bağımsız olarak NAKT'ye verilen patolojik yanıtı artırdığını ve özellikle $\%10$ ve üzerindeki TIL skorunun HSK üzerine olumlu prognostik özellikler taşıdığını gösterdik. Ayrıca bu sonuçlar tümör mikroçevresindeki azalmış TIL varlığının, azalmış tümör bağışıklığı ile ilişkili olduğunu da desteklemektedir.
31. NAKT sonrası AR pozitifliği gözlenen hasta sayısında ve hastaların AR ekspresyon pozitiflik boyanma yüzdesi ortanca değerinde, NAKT öncesi göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,001$). Bu sonuçları değerlendirdiğimizde NAKT ile rezidü tümör hücrelerinde AR ekspresyon kaybı saptanması; AR + tümör hücrelerinin NAKT'ye duyarlılığının önemli bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

32. NAKT sonrasında NAKT öncesine göre; ER pozitif boyanma yüzdesinde, PR + hasta sıklığında, PR pozitif boyanma yüzdesinde, Ki-67 skorunda, TIL yüzdelerinde istatistiksel anlamlı düşüş saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi sonrası HER2 durumu NAKT öncesi ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı değişim saptanmamıştır.
33. Rezidü invaziv tümör izlenen 102 hastanın NAKT öncesi ve sonrası TIL skoru açısından değişimleri analiz edildiğinde; NAKT sonrası NAKT öncesine göre TIL yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0,001$).
34. Yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde NAKT öncesi tümör boyutunun, lenf nodu tutulumunun, klinik evrenin, Ki-67 skorunun, LVI ve PNI'nin, HSK, GSK ve mortalite ile ilişkisi saptanamamıştır.

Çalışmamızdaki moleküler alt tiplerdeki hasta sayısının artırılması, hastaların prospektif olarak klinik takip sürelerinin uzaması, takip sürelerinde gerçekleşen olay sayısının artması ve çalışma dizaynında değerlendirmeye alınacak yeni parametrelerle yapılacak çalışmalar ile AR ekspresyonunun TNMK alt tipi başta olmak üzere tüm moleküler alt tiplerde biyolojik etki mekanizmalarını daha net aydınlatıp; tedavi seçeneği sınırlı ve mevcut tedavilere karşı dirençli olan meme tümörlerinde geliştirilebilecek olan hedefe yönelik yeni tedavi yöntemleri için androjen reseptörünün de seçenekler arasında bulunabileceğini, mevcut diğer tedavilere yanıtındaki prediktif ilişkisinin önemini, androjen reseptörünün meme kanserli olgularda prognostik ve klinik önemini analiz ederek elde edilen verilerle literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Neoadjuvan Kemoterapi Alan Meme Kanserli Hastalarda Androjen Reseptör Ekspresyonunun Tedavi Yanıtla İlişkisi ve Prognostik Önemi

Giriş: Meme kanseri; klinik, patolojik ve moleküler açıdan çeşitli spektrumları içeren, farklı biyolojik alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Küresel olarak her yıl iki milyondan fazla vakaya neden olan ve kadınlarda en sık teşhis edilen malignitedir. Aynı zamanda kadınlarda kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden birisidir. Meme kanserinde bilinen tüm prognostik / prediktif belirteçler ve sınıflamalar göz önüne alındığında; aynı tedavi yöntemleri uygulandığında bile hastalar arasında tedaviye cevap, rekürrensler, tümör davranışı ve genel prognoz açısından önemli farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Bu durumlar prognozu etkileyen başka faktörlerin de bulunduğu düşüncesini ortaya çıkarmaktadır. Meme tümörlerindeki bu heterojenitenin yol açmış olduğu hedefe yönelik tedavilerdeki zorluklar aşılmaya çalışılmaktadır. Androjen reseptörü, tüm meme kanseri tiplerinde en sık eksprese edilen (%47-%90) seks steroid reseptörü olmasına rağmen androjenlerin ve androjen reseptörü ekspresyonunun; meme kanserindeki prognostik ve prediktif değerleri ile klinik olarak hastalık seyri ve tedavi yanıtındaki önemi hakkında yeterli klinik çalışma mevcut değildir. Literatürde, özellikle neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda AR durumunun önemini açığa çıkarmak için yapılan çalışma sayısı azdır.

Amaç: Bu çalışma androjen reseptör ekspresyonu durumunun, meme kanserindeki diğer biyolojik belirteçler ile olan ilişkisini, klinik sonuçlar üzerine etkili prediktif ve prognostik önemini, neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıt tahmin etme gücü ve sağkalım üzerine etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Özellikle tedavi seçeneği sınırlı ve mevcut tedavilere karşı dirençli olan meme tümörlerinde geliştirilebilecek olan hedefe yönelik yeni tedavi yöntemleri için androjen reseptörünün de seçenekler arasında bulunabileceğinin, mevcut diğer tedavilere verilen yanıtlarla prediktif ilişkisinin ve neoadjuvan tedavilere daha iyi yanıt verecek hastaların

belirlenmesinde rutin kullanılabilecek ek bir prognostik belirteç olarak öneminin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif olarak neoadjuvan kemoterapi alan evre 2 ve evre 3 meme kanserli hastalarda tüm moleküler alt tipleri kapsayacak şekilde planlanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde meme kanseri tanısıyla takip edilip Neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrasında cerrahi olmuş toplam 176 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Androjen reseptör antikoru ile IHK olarak meme tümör dokularında AR ekspresyonu durumu incelenerek; Androjen reseptörünün, çeşitli klinopatolojik parametreler, neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıt durumu ve sağkalım durumları ile ilişkisi analiz edilmiştir. Androjen reseptörü antikoru ile IHK olarak tümör hücrelerindeki %1 ve üzeri nükleer boyanmayı AR ekspresyonu pozitif durum olarak kabul edilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıt durumları RCB (Residual Cancer Burden) skora sistemi kullanarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların tamamı kadındır ve yaş ortalaması $49,8 \pm 10,5$ yıldır. Hastaların %87,5'i IDC, NST; %4,5'i ILC tipindeydi. Hastaların moleküler subtiplerine göre sırasıyla %32,4'ü Luminal B HER2 negatif, %27,8'i Luminal B HER2 pozitif, %18,8'i TNMK, %14,2'si HER2 pozitif (non-luminal) ve %6,8'i ise Luminal A subtipinde saptandı. Çalışmaya katılan hastaların %66,5'i HR pozitif iken %42'si HER2 pozitif izlendi. Hastaların tanı anı doku biyopsilerinde ortalama TİL yüzdesi $27 \pm 28,7$ saptandı. Hastaların neoadjuvan kemoterapi öncesi %59,1'inde AR ekspresyonu pozitif saptandı. Androjen reseptörü pozitifliği; daha küçük tümör boyutu ($p=0,024$), daha düşük histolojik grade ($p=0,022$), daha düşük Ki-67 skoru ($p=0,004$), hormon reseptör pozitifliğinde artış, triple negatif meme kanseri sıklığında azalma gibi olumlu prognostik faktörler ile istatistiksel anlamlı ilişkili gösterdi. Hastaların %42'sinde neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik tam yanıt saptandı. Androjen reseptörü pozitif grupta patolojik tam yanıt oranı %44,2 iken androjen reseptörü negatif olan grupta %38,9'du. Tüm hasta grubunda androjen reseptör pozitifliği ile patolojik tam yanıt arasında

istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Luminal B HER2 + hastalarda, androjen reseptör pozitif boyanma yüzdesi arttıkça tümör boyutunda küçülme izlendi ($p=0,031$). Triple negatif meme kanserli hastalarda ise androjen reseptör pozitiflik yüzdesinin artması; yaşı ileri olması, daha büyük rezidü invaziv tümör boyutu ve daha yüksek RCB skoru ile ilişki gözlemlendi (sırasıyla $p=0,020$; $p=0,007$; $p=0,017$). Luminal B HER2 + grupta androjen reseptör pozitif olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidü invaziv tümör boyutu ve RCB skoru androjen reseptör negatif olan hastalara göre daha düşük saptandı (sırasıyla; $p=0,037$ ve $p=0,037$). Triple negatif meme kanserli grupta androjen reseptör pozitif olan hastalarda, neoadjuvan kemoterapi sonrası RCB skorunda ve tümör boyutunda androjen reseptör negatif olan hastalara göre istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı (sırasıyla; $p=0,019$ ve $p=0,005$). Patolojik tam yanıt olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi öncesi ortanca TİL yüzdesi patolojik tam yanıt olmayan hastalara göre daha yüksek saptandı ($p=0,006$). Yapılan sağkalım analizi çalışmalarında tüm hastalarda androjen reseptörü ekspresyonu pozitifliği ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalar androjen reseptörü boyanma yüzdesine göre sınıflandırıp sağkalım açısından karşılaştırıldığında; androjen reseptörü boyanma yüzdesi $>50\%$ olan hastalarda genel sağkalım hızının, androjen reseptörü boyanma yüzdesi $0-50\%$ olan hastalara göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0,041$). Ancak genel sağkalım üzerine etkili risk faktörlerinin multivariate COX Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi sonuçlarında androjen reseptörü boyanma yüzdesinin sağkalıma etkisi gösterilemedi. Multivariate COX Regresyon analizi sonucuna göre nüks olan hastaların 8 kat, 50 yaş üzerindeki hastaların ise 5 kat fazla mortal seyrettiği gösterildi. Yapılan sağkalım analizlerinde TİL boyanma yüzdesinin genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı. Ancak TIL skoru >10 olan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım hızlarında TIL skoru <10 olan hastalara göre istatistiksel anlamlı artış izlendi ($p=0,042$).

Sonuç: Çalışmamızın temel amaçlarından birisi olan androjen reseptör ekspresyon durumunun patolojik tam yanıt üzerine etkisi tüm hasta grubunda değerlendirildiğinde; androjen reseptörü ekspresyon durumu ile patolojik tam

yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak androjen reseptörü durumuna göre neoadjuvan kemoterapiye verilen tedavi yanıtının moleküler alt tiplerde farklılık göstermesi; androjen reseptörünün, meme kanseri moleküler alt tiplerinde farklı biyolojik davranışlar sergilediğini ve neoadjuvan kemoterapiye verilen patolojik yanıtı predikte etme ile prognostik öneminin moleküler alt tiplerde farklı olduğunu göstermektedir. Androjen reseptör ekspresyonu pozitifliğinin bazı olumlu prognostik faktörler ile istatistiksel anlamlı ilişkili tespit edilmiş olması; androjen reseptörü ekspresyonunun neoadjuvan kemoterapi alan alan meme kanserli hastalarda olumlu bir prognostik ve prediktif belirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda yüksek TIL yüzdelerinin, tüm moleküler alt tiplerde androjen reseptöründen bağımsız olarak neoadjuvan kemoterapiye verilen patolojik yanıtı artırdığını ve özellikle %10 ve üzerindeki TIL yüzdelerinin hastalıksız sağkalım üzerine olumlu prognostik özellikler taşıdığını gösterdik. Ayrıca bu sonuçlar tümör mikro çevresindeki azalmış TIL varlığının, azalmış tümör bağışıklığı ve prognozda kötüleşme ile ilişkili olduğunu da desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Neoadjuvan Kemoterapi, Androjen Reseptörü, Patolojik Tam Yanıt, Prognoz, Sağkalım

8. ABSTRACT

The Relationship Between Androgen Receptor Expression and Treatment Response, as well as The Prognostic Significance, In Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy

Introduction: Breast cancer is a disease group that encompasses various spectra clinically, pathologically, and molecularly, consisting of different biological subtypes. Globally, it is the most commonly diagnosed malignancy, causing over two million new cases each year. Breast cancer, along with lung, stomach, liver, and colon cancer, plays a significant role in cancer-related mortality. Neoadjuvant therapy allows for reducing the extent of surgery, preserving axillary lymph nodes, and achieving lower complications and better cosmetic outcomes. Additionally, neoadjuvant therapy carries predictive characteristics, enabling the anticipation of various information about the treatment regimen that is expected to provide a better response than the available treatment modalities in case of recurrence during post-surgical follow-ups. It also allows for early assessment of treatment response, thus holding predictive value.

Breast cancer has been divided into different molecular subtypes based on gene expression analyses and molecular studies, which have implications for prognosis, treatment management, and clinical perspectives. The therapeutic, predictive, and prognostic importance of molecular markers such as ER, PR, and HER2 has been well-established for predicting clinical outcomes and managing the disease. However, despite considering all these parameters and classifications, and even with the application of the same treatment methods, significant differences in treatment response, recurrences, tumor behavior, and overall prognosis are observed among patients. This suggests the presence of other factors that influence prognosis. Efforts are being made to overcome the challenges in targeted therapies caused by the heterogeneity of breast tumors.

Objective: Despite androgen receptor (AR) being the most commonly expressed sex steroid receptor (47%-90%) in all types of breast cancer, there is a lack of sufficient clinical studies regarding the prognostic and predictive values of androgens and AR expression in the diagnosis of the disease, as well as their clinical significance in disease progression and treatment response in breast cancer. In the literature, there are few studies specifically focusing on the importance of AR status in patients receiving neoadjuvant chemotherapy (NACT). This study aims to demonstrate the relationship between AR expression and other biological markers in breast cancer, their predictive and prognostic significance on clinical outcomes, their ability to predict pathological response after NACT, and their impact on survival.

Materials and Methods: This study was planned retrospectively to include all molecular subtypes of stage 2 and stage 3 breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy (NAKT). A total of 176 patients who were diagnosed with breast cancer and followed up at the Medical Oncology Clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital, received neoadjuvant chemotherapy, and underwent subsequent surgery were included in the study. The data regarding the demographic, clinical, and pathological characteristics of the included patients were retrospectively collected through file scanning method from the hospital's medical record systems and archives.

The AR expression status in breast tumor tissues was examined using androgen receptor antibodies through immunohistochemical analysis. The relationship between androgen receptor and various clinical and pathological parameters, pathological response after NACT, and survival outcomes was analyzed. Nuclear staining of 1% or higher in tumor cells with AR antibody was considered as a positive AR expression status. The pathological response after neoadjuvant chemotherapy was evaluated using the Residual Cancer Burden (RCB) scoring system.

The overall survival duration is defined as the time between the diagnosis date and the date of death or the time until the end of the study/last visit if the patient is still alive. Disease-free survival duration is defined as the time between the date of surgery after NAKT and the date of the first recurrence, or if no recurrence occurs, the time between the date of surgery and the date of death, or if the patient is in remission, the time between the date of surgery and the end of the study/last visit.

Results: All patients included in the study were female, with a mean age of 49.8 ± 10.5 years. The average tumor size before neoadjuvant chemotherapy was 39.1 ± 19.3 mm. Among the patients, 87.5% had invasive ductal carcinoma (IDC), not otherwise specified (NST), and 4.5% had invasive lobular carcinoma (ILC). When analyzing the distribution of patients based on molecular subtypes, 32.4% were identified as Luminal B HER2-negative, 27.8% as Luminal B HER2-positive, 18.8% as triple-negative, 14.2% as HER2-positive (non-luminal), and 6.8% as Luminal A subtype. Among the participants, 66.5% were hormone receptor (HR) positive, while 42% were HER2 positive. The mean percentage of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) in the diagnostic tissue biopsies of the patients was found to be $27\% \pm 28.7$.

When the pre-NACT tissue biopsy samples of the patients were examined using immunohistochemical analysis methods, positive AR expression was detected in 59.1% of the patients. In our study, positive AR expression was found to be significantly associated with favorable prognostic factors such as smaller tumor size ($p=0.024$), lower histological grade ($p=0.022$), lower Ki-67 score ($p=0.004$), and an increase in hormone receptor positivity and a decrease in triple-negative phenotype. Among the 176 patients included in the study, pathological complete response (pCR) was observed in 74 (42%) patients. The statistical significance of pCR on disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) could not be demonstrated. The pCR rate was 44.2% in the AR-positive group and 38.9% in the AR-negative group. There was no statistically significant relationship between AR positivity and pCR in the entire patient group. In Luminal B HER2+ patients, as the percentage of AR-positive staining increased, tumor size reduction was observed ($p=0.031$). In

triple-negative breast cancer patients, an increase in AR positivity percentage was associated with older age at diagnosis, larger residual invasive tumor size after NACT, and higher RCB score after NACT ($p=0.020$, $p=0.007$, $p=0.017$, respectively). In the Luminal B HER2+ group, patients with positive AR expression had significantly smaller residual invasive tumor size and lower RCB score after NACT compared to patients with negative AR expression ($p=0.037$ and $p=0.037$, respectively). In the triple-negative breast cancer group, patients with positive AR expression had statistically higher RCB score and tumor size after NACT compared to patients with negative AR expression ($p=0.019$ and $p=0.005$, respectively).

When the TIL scores before NACT were compared between the groups with and without pCR, it was found that the median TIL percentage before NACT was significantly higher in patients with pCR compared to those without pCR ($p=0.006$).

In our study, the survival analysis showed a 1-year disease-free survival (DFS) rate of 100%, a 3-year DFS rate of 95.2%, and a 5-year DFS rate of 91.7% for all patients. However, no significant relationship was found between AR expression positivity and DFS or overall survival (OS). When patients were classified based on AR staining percentage and compared using the Log-Rank analysis, it was observed that patients with AR staining percentage $>50\%$ had a lower DFS rate compared to those with AR staining percentage of 0-50% ($p=0.041$). However, the impact of AR staining percentage on DFS could not be demonstrated as an influential risk factor. This indicates a significantly increased mortality risk in patients who experienced recurrence and in those who were above 50 years old.

In the survival analysis conducted on the patients included in the study, no significant effect of TIL (Tumor-Infiltrating Lymphocyte) staining percentage on overall survival (OS) was observed. However, when comparing the DFS (Disease-Free Survival) rates based on TIL staining percentage, a statistically significant increase in the 3-year and 5-year DFS rates was observed in patients with TIL score $>10\%$ compared to those with TIL score $<10\%$ ($p=0.042$). This suggests that a higher TIL score ($>10\%$) is associated with improved disease-free survival at the 3-year and 5-year follow-up periods.

Conclusion: When evaluating the impact of AR expression status on pCR in the entire patient group, no significant association was found between AR expression status and pCR. However, when evaluating treatment response in different molecular subtypes, AR positivity was found to be associated with a better pathological response to NACT in Luminal B HER2-positive patients and a worse pathological response to NACT in TNBC patients. These findings suggest that the role of AR expression in treatment response may vary depending on the molecular subtypes.

We have demonstrated that increasing positive staining percentage of AR is associated with better pathological response to NACT and smaller residual invasive tumor size in Luminal B HER2+ patients, indicating favorable prognostic outcomes. Our study has shown that AR expression in HER2-positive patients is associated with positive clinicopathological characteristics, and based on these clinicopathological data, we have shown that Luminal B HER2+/AR+ patients have a better prognosis compared to Non-Luminal HER2+/AR+ patients. This finding constitutes one of the most significant contributions of our study to the literature.

On the contrary, in TNBC, we found that increasing positive staining percentage of AR is associated with a decrease in pathological response to NACT and worse prognostic characteristics. These findings suggest that AR exhibits different biological behaviors in molecular subtypes of breast cancer and that the predictive and prognostic significance of AR expression in predicting pathological response to NACT varies among molecular subtypes.

In our study, positive AR expression was found to be significantly associated with favorable prognostic factors such as smaller tumor size ($p=0.024$), lower histological grade ($p=0.022$), lower Ki-67 score ($p=0.004$), increased HR positivity, and decreased TNBC subtype. Additionally, AR-positive patients showed an increased frequency of HER2 positivity ($p=0.016$) and HR positivity ($p=0.001$), as well as a lower frequency of TNBC subtype and a higher frequency of Luminal A and Luminal B HER2+ subtypes ($p=0.001$). These findings indicate the predictive significance of AR positivity in patients eligible for targeted therapies. These results

suggest that AR expression can be considered as a favorable prognostic and predictive marker in patients with breast cancer receiving NACT.

In our survival analysis studies, the 1-year DFS rate was 100%, the 3-year DFS rate was 95.2%, and the 5-year DFS rate was 91.7% for all patients. However, no significant association was found between AR expression positivity and DFS or overall survival (OS). Due to the limited number of patients and total events encountered in specific molecular subtypes, survival analyses comparing AR-positive and AR-negative groups could not be performed. Additionally, when patients were classified based on AR staining percentage and compared using the Log Rank test, it was found that patients with AR staining percentage >50% had lower DFS compared to those with AR staining percentage of 0-50% ($p=0.041$). However, when evaluating the impact of influential risk factors on DFS using multivariate Cox regression analysis, the effect of AR staining percentage on survival could not be demonstrated.

In our study, we demonstrated that high tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) percentages increased the pathological response to neoadjuvant chemotherapy (NACT) independently of AR expression in all molecular subtypes. Specifically, TIL percentages of 10% or higher were associated with positive prognostic features on disease-free survival (DFS). These findings suggest that increased TIL presence in the tumor microenvironment is associated with enhanced tumor immunity and improved treatment response.

In conclusion, we believe that increasing the number of patients in our study, extending the clinical follow-up period, and encountering more events would provide a clearer understanding of the impact of AR positivity and AR staining percentage on the pathological response to NAKT and their prognostic effects on survival, both for the entire study population and within specific molecular subtypes.

Key Words: Breast Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Androgen Receptor, Pathological Complete Response, Prognosis, Survival.

9. KAYNAKLAR

1. Cao W, Chen H-D, Yu Y-W, Li N, Chen W-Q. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chinese Medical Journal*. 2021;134(07):783-91.
2. Hoda SA, Rosen PP, Brogi E, Koerner FC. *Rosen's breast pathology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
3. Dabbs DJ. *Breast pathology*: Elsevier Health Sciences; 2016.
4. Mills S. *Histology for pathologists*: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
5. Jesinger RA. *Breast anatomy for the interventionalist. Techniques in vascular and interventional radiology*. 2014;17(1):3-9.
6. Standring S. *Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice*: Elsevier Health Sciences; 2021.
7. Ricbourg B, editor *Applied anatomy of the breast: blood supply and innervation. Annales de chirurgie plastique et esthetique*; 1992.
8. Cody HS. Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant? *Surgical Oncology Clinics*. 2010;19(3):507-17.
9. Nathanson SD, Wachna DL, Gilman D, Karvelis K, Havstad S, Ferrara J. Pathways of lymphatic drainage from the breast. *Annals of Surgical Oncology*. 2001;8(10):837-43.
10. Bland KI, Copeland III EM, Klimberg VS. *Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites. The breast*: Elsevier; 2018. p. 20-36. e2.
11. Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2000;5(2):119-37.
12. Johnson MC. *Anatomy and physiology of the breast. Management of breast diseases*: Springer; 2010. p. 1-36.
13. Kumar A, Abbas AK, Jon C. *Aster: Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Professional Edition*. 2015.
14. Goldblum J, Lamps L. *Soft tissues. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL Rosai and Ackerman's surgical pathology 11th ed Philadelphia*: Elsevier. 2018:1810-915.
15. Daniel CW, Strickland P, Friedmann Y. Expression and functional role of E- and P-cadherins in mouse mammary ductal morphogenesis and growth. *Developmental biology*. 1995;169(2):511-9.
16. Schmeichel KL, Weaver VM, Bissell MJ. Structural cues from the tissue microenvironment are essential determinants of the human mammary epithelial cell phenotype. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 1998;3(2):201-13.
17. Deugnier M-A, Teulière J, Faraldo MM, Thiery JP, Glukhova MA. The importance of being a myoepithelial cell. *Breast Cancer Research*. 2002;4(6):1-7.
18. Guelstein V, Tchypysheva T, Ermilova V, Ljubimov A. Myoepithelial and basement membrane antigens in benign and malignant human breast tumors. *International journal of cancer*. 1993;53(2):269-77.

19. Weir ML, Oppizzi ML, Henry MD, Onishi A, Campbell KP, Bissell MJ, et al. Dystroglycan loss disrupts polarity and β -casein induction in mammary epithelial cells by perturbing laminin anchoring. *Journal of cell science*. 2006;119(19):4047-58.
20. Prince JM, Klinowska TC, Marshman E, Lowe ET, Mayer U, Miner J, et al. Cell–matrix interactions during development and apoptosis of the mouse mammary gland in vivo. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2002;223(4):497-516.
21. Fruchart C, Denoux Y, Chasle J, Peny AM, Boute V, Ollivier JM, et al. High grade primary breast lymphoma: is it a different clinical entity? *Breast cancer research and treatment*. 2005;93(3):191-8.
22. Janowczyk A, Basavanahally A, Madabhushi A. Stain normalization using sparse autoencoders (StaNoSA): application to digital pathology. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2017;57:50-61.
23. Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):382-92.
24. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological research*. 2017;50(1):1-23.
25. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
26. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33.
27. Kara F. 2017 TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-statistikleri.html>].
28. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):djv048.
29. Tabar L, Dean PB, Chen TH, Yen AM, Chen SL, Fann JC, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*. 2019;125(4):515-23.
30. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016;22(7 Suppl):s176-85.
31. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-8.
32. Premenopausal Breast Cancer Collaborative G, Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):e181771.
33. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V, et al. 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;12(8):785-94.

34. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(4):227-38.

35. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(3):227-36.

36. Advani SM, Zhu W, Demb J, Sprague BL, Onega T, Henderson LM, et al. Association of Breast Density With Breast Cancer Risk Among Women Aged 65 Years or Older by Age Group and Body Mass Index. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2122810.

37. Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, Brinton LA, Farhat GN, Vacek PM, et al. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(16):1218-27.

38. Chen Z, Arendell L, Aickin M, Cauley J, Lewis CE, Chlebowski R, et al. Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score: results from the Women's Health Initiative. *Cancer.* 2008;113(5):907-15.

39. Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, Cupples LA, Ellison RC, Dorgan JF, et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1997;336(9):611-7.

40. Ritte R, Lukanova A, Tjonneland 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.

41. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1141-51.

42. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(10):950-64.

43. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994;139(8):819-35.

44. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):36-47.

45. Farhat GN, Cummings SR, Chlebowski RT, Parimi N, Cauley JA, Rohan TE, et al. Sex hormone levels and risks of estrogen receptor-negative and estrogen receptor-positive breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(7):562-70.

46. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(24):1856-65.

47. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Brinton LA, Helzlsouer KJ, et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids.* 2015;99(Pt A):49-55.

48. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):516-21.
49. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2025-32.
50. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ.* 2007;335(7621):651.
51. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control.* 1997;8(1):65-72.
52. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard O. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228-39.
53. Karlsson T, Johansson T, Hoglund J, Ek WE, Johansson A. Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers. *Cancer Res.* 2021;81(4):1153-62.
54. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347(9017):1713-27.
55. Brettes JP, Mathelin C. [Dual effects of androgens on mammary gland]. *Bull Cancer.* 2008;95(5):495-502.
56. Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):1009-19.
57. Dorgan JF, Stanczyk FZ, Kahle LL, Brinton LA. Prospective case-control study of premenopausal serum estradiol and testosterone levels and breast cancer risk. *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R98.
58. Nichols HB, Berrington de Gonzalez A, Lacey JV, Jr., Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1564-9.
59. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1836-46.
60. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. 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. *Lancet.* 2001;358(9291):1389-99.
61. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* 2010;59(7):975-86.

62. Breast Cancer Association C, Dorling L, Carvalho S, Allen J, Gonzalez-Neira A, Luccarini C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428-39.
63. Cho Y, Kim J, Kim Y, Jeong J, Lee KA. A case of late-onset Li-Fraumeni-like syndrome with unilateral breast cancer. *Ann Lab Med*. 2013;33(3):212-6.
64. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(5):440-51.
65. Masciari S, Dillon DA, Rath M, Robson M, Weitzel JN, Balmana J, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(3):1125-30.
66. Seminog OO, Goldacre MJ. Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1546-8.
67. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;18(2):400-7.
68. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):581-8.
69. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. *Am J Epidemiol*. 2015;182(11):917-25.
70. Ostroumova E, Preston DL, Ron E, Krestinina L, Davis FG, Kossenko M, et al. Breast cancer incidence following low-dose rate environmental exposure: Techa River Cohort, 1956-2004. *Br J Cancer*. 2008;99(11):1940-5.
71. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med*. 2010;152(7):444-55; W144-54.
72. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):157-62.
73. Islami F, Liu Y, Jemal A, Zhou J, Weiderpass E, Colditz G, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2398-407.
74. Hardefeldt PJ, Penninkilampi R, Edirimanne S, Eslick GD. Physical Activity and Weight Loss Reduce the Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of 139 Prospective and Retrospective Studies. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(4):e601-e12.
75. Barba D, León-Sosa A, Lugo P, Suquillo D, Torres F, Surre F, et al. Breast cancer, screening and diagnostic tools: All you need to know. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021;157:103174.
76. Forman A, Schwartz S, editors. Guidelines-based cancer risk assessment. *Seminars in Oncology Nursing*; 2019: Elsevier.
77. Berry DA, Iversen Jr ES, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and

prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(11):2701-12.

78. Brentnall AR, Cuzick J, Buist DS, Bowles EJA. Long-term accuracy of breast cancer risk assessment combining classic risk factors and breast density. *JAMA oncology*. 2018;4(9):e180174-e.

79. Yankaskas BC, Haneuse S, Kapp JM, Kerlikowske K, Geller B, Buist DS, et al. Performance of first mammography examination in women younger than 40 years. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(10):692-701.

80. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*. 2015;314(15):1599-614.

81. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(6):691-722.

82. Ivlev I, Hickman EN, McDonagh MS, Eden KB. Use of patient decision aids increased younger women's reluctance to begin screening mammography: a systematic review and meta-analysis. *Journal of general internal medicine*. 2017;32(7):803-12.

83. Ozmen V, Ozmen T, Dogru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. 2019;15(3):141-6.

84. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007;57(2):75-89.

85. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, Knauer M, Retel VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(3):725-34.

86. Linden HM, Peterson LM, Fowler AM. Clinical potential of estrogen and progesterone receptor imaging. *PET clinics*. 2018;13(3):415-22.

87. Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. *Southern medical journal*. 1988;81(9):1109-12.

88. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MC. *Medical Diagnosis & Treatment*: Mc Graw Hill: San Francisco, CA, USA; 2019.

89. Expert Panel on Breast I, Moy L, Heller SL, Bailey L, D'Orsi C, DiFlorio RM, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Palpable Breast Masses. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5S):S203-S24.

90. Woods RW, Sisney GS, Salkowski LR, Shinki K, Lin Y, Burnside ES. The mammographic density of a mass is a significant predictor of breast cancer. *Radiology*. 2011;258(2):417-25.

91. Bonilla JM, Tabanera MT, Mendoza LR. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiología (English Edition)*. 2017;59(5):368-79.

92. Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, et al. Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2004;329(7464):477.

93. Berg WA, Bandos AI, Mendelson EB, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED. Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer: Analysis From ACRIN 6666. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(4).
94. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology.* 1995;196(1):123-34.
95. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *The Lancet.* 2011;378(9805):1804-11.
96. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics.* 2006;26(6):1719-34; quiz
97. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.
98. ACR BI-RADS ATLAS-MAMMOGRAPHY 2013 [Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/Mammography-Reporting> 21.10.2022.
99. Lee AY, Nguyen VT, Arasu VA, Greenwood HI, Ray KM, Joe BN, et al. Sonographic-MRI Correlation After Percutaneous Sampling of Targeted Breast Ultrasound Lesions: Initial Experiences With Limited-Sequence Unenhanced MRI for Postprocedural Clip Localization. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210(4):927-34.
100. Holloway C, Gagliardi AR. Percutaneous needle biopsy for breast diagnosis: how do surgeons decide? *Annals of surgical oncology.* 2009;16(6):1629-36.
101. Verkooijen HM, Core Biopsy After Radiological Localisation Study G. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer.* 2002;99(6):853-9.
102. Gutwein LG, Ang DN, Liu H, Marshall JK, Hochwald SN, Copeland EM, et al. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. *Am J Surg.* 2011;202(2):127-32.
103. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(9):1046-52.
104. Lokuhetty D, White V, Watanabe R, Cree I. WHO classification of tumours editorial board. Breast tumours WHO classification of tumours of the breast, 5th ed Lyon: International Agency for Research on Cancer (WHO classification of tumours series, 5th ed). 2019;2.
105. Ward BA, McKhann CF, Ravikumar TS. Ten-year follow-up of breast carcinoma in situ in Connecticut. *Arch Surg.* 1992;127(12):1392-5.
106. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2017.
107. Moinfar F. Essentials of diagnostic breast pathology: a practical approach: Springer Science & Business Media; 2007.
108. Edition S, Edge S, Byrd D. AJCC cancer staging manual. AJCC cancer staging manual. 2017.

109. King TA, Pilewskie M, Muhsen S, Patil S, Mautner SK, Park A, et al. Lobular Carcinoma in Situ: A 29-Year Longitudinal Experience Evaluating Clinicopathologic Features and Breast Cancer Risk. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3945-52.
110. Ansquer Y, Delaney S, Santulli P, Salomon L, Carbonne B, Salmon R. Risk of invasive breast cancer after lobular intra-epithelial neoplasia: review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(7):604-9.
111. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2942-62.
112. Rakha EA, Aleskandarany M, El-Sayed ME, Blamey RW, Elston CW, Ellis IO, et al. The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast. *Eur J Cancer*. 2009;45(10):1780-7.
113. Huober J, Gelber S, Goldhirsch A, Coates AS, Viale G, Ohlschlegel C, et al. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials. *Ann Oncol*. 2012;23(11):2843-51.
114. Li CI. Risk of mortality by histologic type of breast cancer in the United States. *Horm Cancer*. 2010;1(3):156-65.
115. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1992;20(6):479-89.
116. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology*. 1991;178(1):149-54.
117. Dietzel M, Baltzer PA, Vag T, Groschel T, Gajda M, Camara O, et al. Magnetic resonance mammography of invasive lobular versus ductal carcinoma: systematic comparison of 811 patients reveals high diagnostic accuracy irrespective of typing. *J Comput Assist Tomogr*. 2010;34(4):587-95.
118. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast*. 2012;21(1):50-7.
119. Iorfida M, Maiorano E, Orvieto E, Maisonneuve P, Bottiglieri L, Rotmensz N, et al. Invasive lobular breast cancer: subtypes and outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(2):713-23.
120. Gruel N, Lucchesi C, Raynal V, Rodrigues MJ, Pierron G, Goudefroye R, et al. Lobular invasive carcinoma of the breast is a molecular entity distinct from luminal invasive ductal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2399-407.
121. Desmedt C, Zoppoli G, Gudem G, Pruneri G, Larsimont D, Fornili M, et al. Genomic Characterization of Primary Invasive Lobular Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(16):1872-81.
122. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3006-14.

123. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer*. 2008;113(7):1511-20.
124. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg*. 1998;186(4):416-22.
125. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Medioni J, Genin P, Rosty C, Sigal-Zafrani B, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer*. 2004;40(3):336-41.
126. 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.
127. Petrelli F, Barni S. Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: a meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(2):227-35.
128. Li Y, Zhang S, Wei X, Zhang J. The clinical features and management of women with ductal carcinoma in situ with microinvasion: A retrospective Cohort study. *Int J Surg*. 2015;19:91-4.
129. Kim M, Kim HJ, Chung YR, Kang E, Kim EK, Kim SH, et al. Microinvasive Carcinoma versus Ductal Carcinoma In Situ: A Comparison of Clinicopathological Features and Clinical Outcomes. *J Breast Cancer*. 2018;21(2):197-205.
130. Sopik V, Sun P, Narod SA. Impact of microinvasion on breast cancer mortality in women with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):787-95.
131. Fang Y, Wu J, Wang W, Fei X, Zong Y, Chen X, et al. Biologic behavior and long-term outcomes of breast ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Oncotarget*. 2016;7(39):64182-90.
132. Guido LP, Gomez-Fernandez C. Advances in the molecular taxonomy of breast cancer. *Archives of medical research*. 2020;51(8):777-83.
133. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346-66.
134. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science*. 1985;229(4717):974-6.
135. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, Hynes NE, Andrews GC, Sela M, et al. The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(9):4995-5000.
136. ÖZKAVERUK ELİYATKIN N, Zengel B, Aktaş S. Importance of HER2/NEU (C-ERB-B2) status in breast cancer: Which method is more effective to evaluate of HER-2 status? *Meme Sağlığı Dergisi*. 2013;9(4):175-81.

137. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, McShane LM, Dowsett M. HER2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. *J Oncol Pract*. 2018;14(7):437-41.
138. Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *ecancermedicalsecience*. 2015;9.
139. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2019;30(8):1194-220.
140. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. Molecular subtypes of breast cancer: a review for breast radiologists. *Journal of Breast Imaging*. 2021;3(1):12-24.
141. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw-Hill Education; 2015.
142. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-67.
143. Lehmann BD, Jovanovic B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157368.
144. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1688-98.
145. Gerratana L, Basile D, Buono G, De Placido S, Giuliano M, Minichillo S, et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype. *Cancer Treat Rev*. 2018;68:102-10.
146. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *The lancet oncology*. 2007;8(3):235-44.
147. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
148. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300.
149. Arima N, Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Nakano M, Fujisue M, et al. Ki-67 index value and progesterone receptor status can predict prognosis and suitable treatment in node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-positive and HER2-negative tumors. *Oncology Letters*. 2019;17(1):616-22.
150. Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Allison KH, et al. Breast cancer, version 3.2018 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(2):118-26.
151. Ayoub J, Friedlander M, Dieras V, Wildiers H, Arun B, Han H, et al. 1400 veliparib plus carboplatin-paclitaxel in patients with HER2-negative advanced/metastatic gBRCA-associated breast cancer: results in hormone

receptor-positive and triple-negative breast cancer subgroups from the phase III BROCADE3 trial. *Annals of Oncology*. 2020;31:S65.

152. 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.

153. Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE, Haddow JE, Piper M, Calonge N, et al. The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genet Med*. 2009;11(1):3-14.

154. Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, De Marzo AM, Hammond ME, Hayes DF, et al. NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9 Suppl 5:S1-32; quiz S3.

155. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA*. 1991;265(3):391-5.

156. Lester SC, Hicks DG. *Diagnostic Pathology: Breast*, E-Book: Elsevier Health Sciences; 2021.

157. Billena C, Wilgucki M, Flynn J, Modlin L, Tadros A, Razavi P, et al. 10-Year Breast Cancer Outcomes in Women ≤ 35 Years of Age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(4):1007-18.

158. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*. 2009;4(11):e7695.

159. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3324-30.

160. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L, Uppsala/Orebro Breast Cancer G. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med*. 2006;3(3):e25.

161. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(3):801-7.

162. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3308-14.

163. Killelea BK, Yang VQ, Wang SY, Hayse B, Mougalian S, Horowitz NR, et al. Racial Differences in the Use and Outcome of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Results From the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*. 2015;33(36):4267-76.

164. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald 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.

165. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7.
166. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(1):199-204.
167. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30.
168. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(3):309-30.
169. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(8):2197-205.
170. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207.
171. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 2002;41(3A):154-61.
172. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3153-8.
173. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994;24(1):41-7.
174. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(22):1656-64.
175. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008;17(4):323-34.
176. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr., Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007;96(10):1504-13.
177. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med*. 2016;13(4):496-504.
178. Stephens RW, Brunner N, Janicke F, Schmitt M. The urokinase plasminogen activator system as a target for prognostic studies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;52(1-3):99-111.
179. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M. Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. *J Clin Oncol*. 2002;20(4):1000-7.

180. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2153.
181. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(1):27-35.
182. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol*. 2011;29(30):4014-21.
183. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thurlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):927-35.
184. Knoop AS, Laenkholm AV, Jensen MB, Nielsen KV, Andersen J, Nielsen D, et al. Estrogen receptor, Progesterone receptor, HER2 status and Ki67 index and responsiveness to adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients enrolled in the DBCG 77C trial. *Eur J Cancer*. 2014;50(8):1412-21.
185. Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol*. 2016;34(19):2221-31.
186. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;56(1):67-78.
187. Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Vendely P, et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1993;28(1):9-20.
188. Ferrero-Pous M, Trassard M, Le Doussal V, Hacene K, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Comparison of enzyme immunoassay and immunohistochemical measurements of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2001;9(3):267-75.
189. Thakkar JP, Mehta DG. A review of an unfavorable subset of breast cancer: estrogen receptor positive progesterone receptor negative. *Oncologist*. 2011;16(3):276-85.
190. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*. 2014;110(3):565-72.
191. Ethier JL, Ocana A, Rodriguez Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, et al. Outcomes of single versus double hormone receptor-positive breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Eur J Cancer*. 2018;94:199-205.
192. 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.

193. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1474-81.

194. Bartlett JM, Brookes CL, Robson T, van de Velde CJ, Billingham LJ, Campbell FM, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1531-8.

195. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1049-56.

196. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5697-704.

197. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1684-91.

198. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(18):10393-8.

199. Prat A, Chaudhury A, Solovieff N, Pare L, Martinez D, Chic N, et al. Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1458-67.

200. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C, et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1239-46.

201. Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, Ellis IO, Caldas C. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol*. 2007;8(8):R157.

202. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68.

203. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical cancer research*. 2007;13(15):4429-34.

204. Salgado R, Loi S. Tumour infiltrating lymphocytes in breast cancer: increasing clinical relevance. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):3-5.

205. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer:

recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259-71.

206. Luen SJ, Salgado R, Fox S, Savas P, Eng-Wong J, Clark E, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):52-62.

207. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):40-50.

208. Dieci MV, Radošević-Robin N, Fineberg S, Van den Eynden G, Ternes N, Penault-Llorca F, et al., editors. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Seminars in cancer biology*; 2018: Elsevier.

209. Wein L, Savas P, Luen SJ, Virassamy B, Salgado R, Loi S. Clinical Validity and Utility of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Routine Clinical Practice for Breast Cancer Patients: Current and Future Directions. *Front Oncol*. 2017;7:156.

210. Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis PA, Lacroix-Triki M, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):559-69.

211. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, Diaz-Padilla I, Bedard PL, Al-Mubarak M, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt319.

212. Bozovic-Spasojevic I, Zardavas D, Brohee S, Ameye L, Fumagalli D, Ades F, et al. The Prognostic Role of Androgen Receptor in Patients with Early-Stage Breast Cancer: A Meta-analysis of Clinical and Gene Expression Data. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):2702-12.

213. Giovannelli P, Di Donato M, Galasso G, Di Zazzo E, Bilancio A, Migliaccio A. The Androgen Receptor in Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:492.

214. Kensler KH, Regan MM, Heng YJ, Baker GM, Pyle ME, Schnitt SJ, et al. Prognostic and predictive value of androgen receptor expression in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer: results from the Breast International Group Trial 1-98. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):30.

215. Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(10):1216-23.

216. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014;384(9938):164-72.

217. See SHC, Siziopikou KP. Pathologic evaluation of specimens after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Current recommendations and challenges. *Pathol Res Pract*. 2022;230:153753.
218. Lanjewar S, Patil P, Fineberg S. Pathologic reporting practices for breast cancer specimens after neoadjuvant chemotherapy-a survey of pathologists in academic institutions across the United States. *Mod Pathol*. 2020;33(1):91-8.
219. Bossuyt V, Symmans WF. Standardizing of Pathology in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(10):3153-61.
220. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(4):633-42.
221. Guerini-Rocco E, Botti G, Foschini MP, Marchio C, Mastropasqua MG, Perrone G, et al. Role and evaluation of pathologic response in early breast cancer specimens after neoadjuvant therapy: consensus statement. *Tumori*. 2022;108(3):196-203.
222. Rajan R, Poniecka A, Smith TL, Yang Y, Frye D, Pusztai L, et al. Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response. *Cancer*. 2004;100(7):1365-73.
223. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;12(5):320-7.
224. Carey LA, Metzger R, Dees EC, Collichio F, Sartor CI, Ollila DW, et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(15):1137-42.
225. Rosen P, Hoda S, Brogi E, Koerner F. *Rosen's Breast Pathology*. 4th. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
226. Sharkey FE, Addington SL, Fowler LJ, Page CP, Cruz AB. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma. *Mod Pathol*. 1996;9(9):893-900.
227. van de Ven S, Smit VT, Dekker TJ, Nortier JW, Kroep JR. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(6):422-30.
228. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(8):487-503.
229. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95(4):681-95.
230. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg*. 1995;180(3):297-306.
231. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414-22.

232. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol.* 1993;16(3):223-8.
233. Symmans WF, Yau C, Chen YY, Balassanian R, Klein ME, Pusztai L, et al. Assessment of Residual Cancer Burden and Event-Free Survival in Neoadjuvant Treatment for High-risk Breast Cancer: An Analysis of Data From the I-SPY2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1654-63.
234. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1280-91.
235. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):149-60.
236. Wang W, Liu Y, Zhang H, Zhang S, Duan X, Ye J, et al. Prognostic value of residual cancer burden and Miller-Payne system after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Gland Surg.* 2021;10(12):3211-21.
237. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol.* 2015;28(9):1185-201.
238. Tan MH, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong EL. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(1):3-23.
239. Davey RA, Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: from bench to bedside. *The clinical biochemist reviews.* 2016;37(1):3.
240. Cano LQ, Lavery DN, Bevan CL. Mini-review: Foldosome regulation of androgen receptor action in prostate cancer. *Molecular and cellular endocrinology.* 2013;369(1-2):52-62.
241. Shukla G, Plaga A, Shankar E, Gupta S. Androgen receptor-related diseases: what do we know? *Andrology.* 2016;4(3):366-81.
242. You CP, Leung MH, Tsang WC, Khoo US, Tsoi H. Androgen Receptor as an Emerging Feasible Biomarker for Breast Cancer. *Biomolecules.* 2022;12(1).
243. [Available from: https://www.mdpi.com/2218-273X/12/1/72#table_body_display_biomolecules-12-00072-t001.
244. Suzuki T, Miki Y, Takagi K, Hirakawa H, Moriya T, Ohuchi N, et al. Androgens in human breast carcinoma. *Medical molecular morphology.* 2010;43(2):75-81.
245. Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002;80(2):175-89.
246. Secreto G, Toniolo P, Pisani P, Recchione C, Cavalleri A, Fariselli G, et al. Androgens and breast cancer in premenopausal women. *Cancer Res.* 1989;49(2):471-6.
247. Gao YR, Walters KA, Desai R, Zhou H, Handelsman DJ, Simanainen U. Androgen receptor inactivation resulted in acceleration in pubertal mammary

gland growth, upregulation of ERalpha expression, and Wnt/beta-catenin signaling in female mice. *Endocrinology*. 2014;155(12):4951-63.

248. Hickey TE, Robinson JL, Carroll JS, Tilley WD. Minireview: The androgen receptor in breast tissues: growth inhibitor, tumor suppressor, oncogene? *Mol Endocrinol*. 2012;26(8):1252-67.

249. Vasiliou SK, Diamandis EP. Androgen receptor: A promising therapeutic target in breast cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(3):200-23.

250. Bhattarai S, Saini G, Gogineni K, Aneja R. Quadruple-negative breast cancer: novel implications for a new disease. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):127.

251. Nita I, Nitipir C, Toma SA, Limbau AM, Pirvu E, Badarau IA. The importance of androgen receptors in breast cancer. *Med Pharm Rep*. 2021;94(3):273-81.

252. Iacopetta D, Rechoum Y, Fuqua SA. The role of androgen receptor in breast cancer. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2012;9(1-2):e19-e27.

253. Zakaria F, El-Mashad N, Mohamed D. Androgen receptor expression as a prognostic and predictive marker in triple-negative breast cancer patients. *Alexandria journal of medicine*. 2016;52(2):131–40—40.

254. He J, Peng R, Yuan Z, Wang S, Peng J, Lin G, et al. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol*. 2012;29(2):406-10.

255. Anestis A, Zoi I, Papavassiliou AG, Karamouzis MV. Androgen Receptor in Breast Cancer-Clinical and Preclinical Research Insights. *Molecules*. 2020;25(2).

256. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1755-62.

257. Elebro K, Borgquist S, Simonsson M, Markkula A, Jirstrom K, Ingvar C, et al. Combined Androgen and Estrogen Receptor Status in Breast Cancer: Treatment Prediction and Prognosis in a Population-Based Prospective Cohort. *Clin Cancer Res*. 2015;21(16):3640-50.

258. Cochrane DR, Bernales S, Jacobsen BM, Cittelly DM, Howe EN, D'Amato NC, et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res*. 2014;16(1):R7.

259. Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Palla SL, Carey M, Agarwal R, Meric-Berstam F, et al. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(7):2472-8.

260. Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):82-9.

261. Luo X, Shi YX, Li ZM, Jiang WQ. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *Chin J Cancer*. 2010;29(6):585-90.

262. Guo W, Wang W, Zhu Y, Zhu X, Shi Z, Wang Y. HER2 status in molecular apocrine breast cancer: associations with clinical, pathological, and molecular features. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):8008-17.

263. Lin Fde M, Pincerato KM, Bacchi CE, Baracat EC, Carvalho FM. Coordinated expression of oestrogen and androgen receptors in HER2-positive breast carcinomas: impact on proliferative activity. *J Clin Pathol*. 2012;65(1):64-8.
264. Mehta J, Asthana S, Mandal CC, Saxena S. A molecular analysis provides novel insights into androgen receptor signalling in breast cancer. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120622.
265. Cuenca-López MD, Montero JC, Morales JC, Prat A, Pandiella A, Ocana A. Phospho-kinase profile of triple negative breast cancer and androgen receptor signaling. *Bmc Cancer*. 2014;14(1):1-10.
266. Dimitrakakis C, Bondy C. Androgens and the breast. *Breast cancer research*. 2009;11(5):1-9.
267. Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, Regitnig P, Lax SF, Weybora W, et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer*. 2003;98(4):703-11.
268. Gonzalez LO, Corte MD, Junquera S, Bongera M, Rodriguez JC, Vizoso FJ. Expression of androgen receptor and two androgen-induced proteins (apolipoprotein D and pepsinogen C) in ductal carcinoma in situ of the breast. *Histopathology*. 2007;50(7):866-74.
269. Anand A, Singh KR, Kumar S, Husain N, Kushwaha JK, Sonkar AA. Androgen Receptor Expression in an Indian Breast Cancer Cohort with Relation to Molecular Subtypes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy - a Prospective Clinical Study. *Breast Care (Basel)*. 2017;12(3):160-4.
270. Loibl S, Muller BM, von Minckwitz G, Schwabe M, Roller M, Darb-Esfahani S, et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(2):477-87.
271. Thike AA, Yong-Zheng Chong L, Cheok PY, Li HH, Wai-Cheong Yip G, Huat Bay B, et al. Loss of androgen receptor expression predicts early recurrence in triple-negative and basal-like breast cancer. *Mod Pathol*. 2014;27(3):352-60.
272. Zuo T, Wilson P, Cicek AF, Harigopal M. Androgen receptor expression is a favorable prognostic factor in triple-negative breast cancers. *Hum Pathol*. 2018;80:239-45.
273. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5533-40.
274. Witzel I, Loibl S, Wirtz R, Fasching PA, Denkert C, Weber K, et al. Androgen receptor expression and response to chemotherapy in breast cancer patients treated in the neoadjuvant TECHNO and PREPARE trial. *Br J Cancer*. 2019;121(12):1009-15.
275. Lee EG, Lee DE, Kim HH, Han JH, Lee S, Kang HS, et al. Androgen Receptor as a Predictive Marker for Pathologic Complete Response in Hormone Receptor–Positive and HER-2–Negative Breast Cancer with Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2022.

276. De Mattos-Arruda L, Shen R, Reis-Filho JS, Cortes J. Translating neoadjuvant therapy into survival benefits: one size does not fit all. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):566-79.
277. Arici S, Sengiz Erhan S, Geredeli C, Cekin R, Sakin A, Cihan S. The Clinical Importance of Androgen Receptor Status in Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Turkish Patients with Local and Locally Advanced Breast Cancer. *Oncol Res Treat*. 2020;43(9):435-40.
278. Safarpour D, Pakneshan S, Tavassoli FA. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified? *Am J Cancer Res*. 2014;4(4):353-68.
279. Jongen L, Floris G, Wildiers H, Claessens F, Richard F, Laenen A, et al. Tumor characteristics and outcome by androgen receptor expression in triple-negative breast cancer patients treated with neo-adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(3):699-708.
280. Gasparini P, Cascione L, Fassan M, Lovat F, Guler G, Balci S, et al. microRNA expression profiling identifies a four microRNA signature as a novel diagnostic and prognostic biomarker in triple negative breast cancers. *Oncotarget*. 2014;5(5):1174-84.
281. Bhattarai S, Klimov S, Mittal K, Krishnamurti U, Li XB, Oprea-Ilie G, et al. Prognostic Role of Androgen Receptor in Triple Negative Breast Cancer: A Multi-Institutional Study. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7).
282. Sunar V, H TD, Sarici F, Ates O, Akin S, Baspinar B, et al. Association between androgen receptor status and prognosis in triple negative breast cancer. *J BUON*. 2018;23(5):1325-30.
283. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol*. 2010;23(2):205-12.
284. Mishra AK, Agrawal U, Negi S, Bansal A, Mohil R, Chintamani C, et al. Expression of androgen receptor in breast cancer & its correlation with other steroid receptors & growth factors. *Indian J Med Res*. 2012;135(6):843-52.
285. Yang Y, Min A, Lee KH, Ryu HS, Kim TY, Woo GU, et al. Prognostic Role of Androgen Receptor Expression in Surgically Resected Early Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer*. 2020;23(2):182-93.
286. Alshenawy HA. Prevalence of androgen receptors in invasive breast carcinoma and its relation with estrogen receptor, progesterone receptor and Her2/neu expression. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2012;24(2):77-83.
287. Agoff SN, Swanson PE, Linden H, Hawes SE, Lawton TJ. Androgen Receptor Expression in Estrogen Receptor–Negative Breast Cancer: Immunohistochemical, Clinical, and Prognostic Associations. *American journal of clinical pathology*. 2003;120(5):725-31.
288. Bryan RM, Mercer RJ, Bennett RC, Rennie GC, Lie TH, Morgan FJ. Androgen receptors in breast cancer. *Cancer*. 1984;54(11):2436-40.
289. Kuenen-Boumeester V, Van der Kwast TH, Claassen C, Look M, Liem G, Klijn J, et al. The clinical significance of androgen receptors in breast cancer and their

- relation to histological and cell biological parameters. *European Journal of Cancer*. 1996;32(9):1560-5.
290. Isola JJ. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *The Journal of pathology*. 1993;170(1):31-5.
291. Shi Z, Liu Y, Zhang S, Cai S, Liu X, Meng J, et al. Evaluation of predictive and prognostic value of androgen receptor expression in breast cancer subtypes treated with neoadjuvant chemotherapy. *Discov Oncol*. 2023;14(1):49.
292. Castellano I, Allia E, Accortanzo V, Vandone AM, Chiusa L, Arisio R, et al. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(3):607-17.
293. Collins LC, Cole KS, Marotti JD, Hu R, Schnitt SJ, Tamimi RM. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. *Mod Pathol*. 2011;24(7):924-31.
294. Mobus V, von Minckwitz G, Jackisch C, Luck HJ, Schneeweiss A, Tesch H, et al. German Adjuvant Intergroup Node-positive Study (GAIN): a phase III trial comparing two dose-dense regimens (iddEPC versus ddEC-PwX) in high-risk early breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1803-10.
295. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *The lancet*. 2019;393(10179):1440-52.
296. Zhu JJ, Jiao DC, Qiao JH, Wang LN, Ma YZ, Lu ZD, et al. [Analysis of predictive effect of Androgen receptor on the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018;98(8):601-5.
297. Colleoni M, Bagnardi V, Rotmensz N, Gelber RD, Viale G, Pruneri G, et al. Increasing steroid hormone receptors expression defines breast cancer subtypes non responsive to preoperative chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2009;116:359-69.
298. Ingle JN, Long HJ, Twito DI, Schaid DJ, Cullinan SA, Gerstner JG, et al. Combination hormonal therapy with tamoxifen plus fluoxymesterone versus tamoxifen alone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. *Cancer*. 1991;67(4):886-91.
299. De Amicis F, Thirugnansampanthan J, Cui Y, Selever J, Beyer A, Parra I, et al. Androgen receptor overexpression induces tamoxifen resistance in human breast cancer cells. *Breast cancer research and treatment*. 2010;121:1-11.
300. Park S, Park HS, Koo JS, Yang WI, Kim SI, Park B-W. Higher expression of androgen receptor is a significant predictor for better endocrine-responsiveness in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;133(1):311-20.
301. Okano M, Oshi M, Butash AL, Asaoka M, Katsuta E, Peng X, et al. Estrogen Receptor Positive Breast Cancer with High Expression of Androgen Receptor has Less Cytolytic Activity and Worse Response to Neoadjuvant Chemotherapy but Better Survival. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11).

302. Pietri E, Conteduca V, Andreis D, Massa I, Melegari E, Sarti S, et al. Androgen receptor signaling pathways as a target for breast cancer treatment. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(10):R485-R98.
303. Ni M, Chen Y, Lim E, Wimberly H, Bailey ST, Imai Y, et al. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Cell*. 2011;20(1):119-31.
304. Tsang JY, Ni YB, Chan SK, Shao MM, Law BK, Tan PH, et al. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2218-28.
305. Wang X, Bi X, Huang Z, Huang J, Xia W, Shi W, et al. The prognostic value of androgen receptor (AR) in HER2-enriched metastatic breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2020;27(4):199-208.
306. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-21.
307. Akashi M, Yamaguchi R, Kusano H, Ogasawara S, Abe E, Obara H, et al. Androgen receptor expression is useful to predict the therapeutic effect in HER2-positive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;184(2):277-85.
308. Orru S, Pascariello E, Sotgiu G, Piras D, Saderi L, Muroli MR, et al. Prognostic Role of Androgen Receptor Expression in HER2+ Breast Carcinoma Subtypes. *Biomedicines*. 2022;10(1).
309. Fu WF, Li JJ, Kang SH, Song CG. The Expression, Clinicopathologic Characteristics, and Prognostic Value of Androgen Receptor in Breast Cancer: A Bioinformatics Analysis Using Public Databases. *DNA Cell Biol*. 2020;39(5):864-74.
310. Micello D, Marando A, Sahnane N, Riva C, Capella C, Sessa F. Androgen receptor is frequently expressed in HER2-positive, ER/PR-negative breast cancers. *Virchows Arch*. 2010;457(4):467-76.
311. Qi J-p, Yang Y-l, Zhu H, Wang J, Jia Y, Liu N, et al. Expression of the androgen receptor and its correlation with molecular subtypes in 980 Chinese breast cancer patients. *Breast cancer: basic and clinical research*. 2012;6:BCBCR. S8323.
312. Tang D, Xu S, Zhang Q, Zhao W. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Medical oncology*. 2012;29:526-33.
313. Schippinger W, Regitnig P, Dandachi N, Wernecke K-D, Bauernhofer T, Samonigg H, et al. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in metastatic breast cancer. *Virchows Archiv*. 2006;449:24-30.
314. Liu YX, Zhang KJ, Tang LL. Clinical significance of androgen receptor expression in triple negative breast cancer-an immunohistochemistry study. *Oncol Lett*. 2018;15(6):10008-16.
315. Santonja A, Sánchez-Muñoz A, Lluch A, Chica-Parrado MR, Albanell J, Chacón JI, et al. Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget*. 2018;9(41):26406.
316. Kim Y, Jae E, Yoon M. Influence of Androgen Receptor Expression on the Survival Outcomes in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *J Breast Cancer*. 2015;18(2):134-42.

317. Lyalkin SA, Verevkin NO, Alekseyenko OO, Syvak LA. Prognostic role of androgen receptor expression in patients with metastatic triple negative breast cancer. *Exp Oncol*. 2020;42(2):140-3.
318. Dieci MV, Tsvetkova V, Griguolo G, Miglietta F, Mantiero M, Tasca G, et al. Androgen Receptor Expression and Association With Distant Disease-Free Survival in Triple Negative Breast Cancer: Analysis of 263 Patients Treated With Standard Therapy for Stage I-III Disease. *Front Oncol*. 2019;9:452.
319. Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K, et al. Androgen Receptor Expression and Breast Cancer Survival in Postmenopausal Women. *Androgen Receptor Expression and Breast Cancer Survival*. *Clinical cancer research*. 2011;17(7):1867-74.
320. Piper G, Patel N, Patel J, Malay M, Julian T. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer results in alterations in preoperative tumor marker status. *The American surgeon*. 2004;70(12):1103-6.
321. Li P, Liu T, Wang Y, Shao S, Zhang W, Lv Y, et al. Influence of neoadjuvant chemotherapy on HER2/neu status in invasive breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2013;13(1):53-60.
322. Ge Wk, Yang B, Zuo Ws, Zheng G, Dai Yq, Han C, et al. Evaluation of hormone receptor, human epidermal growth factor receptor-2 and Ki-67 with core needle biopsy and neoadjuvant chemotherapy effects in breast cancer patients. *Thoracic Cancer*. 2015;6(1):64-9.
323. Cockburn A, Yan J, Rahardja D, Euhus D, Peng Y, Fang Y, et al. Modulatory effect of neoadjuvant chemotherapy on biomarkers expression; assessment by digital image analysis and relationship to residual cancer burden in patients with invasive breast cancer. *Human pathology*. 2014;45(2):249-58.
324. Xian Z, Quinones AK, Tozbikian G, Zynger DL. Breast cancer biomarkers before and after neoadjuvant chemotherapy: does repeat testing impact therapeutic management? *Hum Pathol*. 2017;62:215-21.
325. Parinyanitikul N, Lei X, Chavez-MacGregor M, Liu S, Mittendorf EA, Litton JK, et al. Receptor status change from primary to residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and analysis of survival outcomes. *Clinical breast cancer*. 2015;15(2):153-60.
326. Shet T, Agrawal A, Chinoy R, Havaladar R, Parmar V, Badwe R. Changes in the tumor grade and biological markers in locally advanced breast cancer after chemotherapy—implications for a pathologist. *The breast journal*. 2007;13(5):457-64.
327. Kasami M, Uematsu T, Honda M, Yabuzaki T, Sanuki J, Uchida Y, et al. Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre-and post-neoadjuvant chemotherapy. *The Breast*. 2008;17(5):523-7.
328. Arens N, Bleyl U, Hildenbrand R. HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Virchows Archiv*. 2005;446:489-96.

329. Tan QX, Qin QH, Yang WP, Lian B, Wei CY. Prognostic value of hormone receptor status conversion following neoadjuvant chemotherapy in a series of operable breast cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(7):4086-94.
330. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Muller B, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):105-13.
331. Masili-Oku SM, de Almeida BGL, Bacchi CE, Filassi JR, Baracat EC, Carvalho FM. Lymphocyte-predominant triple-negative breast carcinomas in premenopausal patients: Lower expression of basal immunohistochemical markers. *The Breast*. 2017;31:34-9.
332. Savas P, Salgado R, Denkert C, Sotiriou C, Darcy PK, Smyth MJ, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nature reviews Clinical oncology*. 2016;13(4):228-41.
333. Crowe Jr J, Gordon N, Hubay C, Shenk R, Zollinger R, Brumberg D, et al. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1991;173(4):273-8.
334. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *Journal of Clinical Oncology*. 1988;6(7):1076-87.
335. 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):1-13.
336. Miyoshi Y, Shien T, Ogiya A, Ishida N, Yamazaki K, Horii R, et al. Associations in tumor infiltrating lymphocytes between clinicopathological factors and clinical outcomes in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor type 2 negative breast cancer. *Oncol Lett*. 2019;17(2):2177-86.
337. Dunbier AK, Ghazoui Z, Anderson H, Salter J, Nerurkar A, Osin P, et al. Molecular Profiling of Aromatase Inhibitor–Treated Postmenopausal Breast Tumors Identifies Immune-Related Correlates of Resistance Genomic Profiling Predicts Response to Aromatase Inhibitor Treatment. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(10):2775-86.
338. Gao Q, Patani N, Dunbier AK, Ghazoui Z, Zvelebil M, Martin L-A, et al. Effect of aromatase inhibition on functional gene modules in estrogen receptor–positive breast cancer and their relationship with antiproliferative response. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(9):2485-94.
339. Hwang HW, Jung H, Hyeon J, Park YH, Ahn JS, Im YH, et al. A nomogram to predict pathologic complete response (pCR) and the value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(2):255-66.
340. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a

randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2012;13(1):25-32.

341. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of oncology*. 2013;24(9):2278-84.

342. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, et al. Prediction of Treatment Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer by Subtype Using Tumor-infiltrating Lymphocytes. *Anticancer Res*. 2018;38(4):2311-21.

