



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ MEME KANSERLİ
OLGULARIN TEDAVİYE YANITININ RADYOLOJİK
VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmet Yusuf SERDAROĞLU
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Temmuz, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ MEME KANSERLİ
OLGULARIN TEDAVİYE YANITININ RADYOLOJİK
VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmet Yusuf SERDAROĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Orhan ALİMOĞLU

İSTANBUL
Temmuz, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ahmet Yusuf SERDAROĞLU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ MEME KANSERLİ OLGULARIN TEDAVİYE YANITININ RADYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Orhan ALİMOĞLU

.....

Üyeler:

Prof Dr. Gürhan BAŞ

.....

Prof.Dr. Fikret EZBERCİ

.....

Tez Savunma Tarihi: 20/08/2020

Yazar Bildirimi

“NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ MEME KANSERLİ OLGULARIN TEDAVİYE YANITININ RADYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ahmet Yusuf SERDAROĞLU

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Temmuz, 2020

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin yazılmasında yazarlar, özel ve tüzel kişiler veya kurumlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Dr. Ahmet Yusuf SERDAROĞLU



Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimleriyle her zaman bizlere destek olan tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Orhan Alimoğlu başta olmak üzere tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tezimle ilgili fikirsel ve eylemsel katkılarını ve desteğini esirgemeyen Op. Dr. Hakan Baysal'a, Doç. Dr. İbrahim Ali Özemir'e, Uz. Dr. Begümhan Baysal'a, Dr. Öğr. Üyesi Serkan Güngör'e ve Prof. Dr. Gözde Kır'a,

Bir doktor ve cerrah olana kadar geçen süreçte, insan olmanın gereği ve özünü aldığım anneme, ablama, ağabeyime ve rahmetli babama,

Zorlu eğitim sürecim boyunca özveriyle bana destek olan sevgili eşim Dr. Sinem Serdaroğlu'na, ve hak ettiği zamanı ona ayıramadığım sevgili oğlum Batu'ya her zaman borçlu ve müteşekkirim.

Dr. Ahmet Yusuf SERDAROĞLU

Özet

NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ MEME KANSERLİ OLGULARIN TEDAVİYE YANITININ RADYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri meme kanserlerinde meme koruyucu cerrahi şansını arttırmaktadır. İnoperabl kabul edilen hastalarda cerrahi şansını arttırdığı gibi, aynı zamanda onkolojik tedavi protokolüne yanıt varlığının öngörülmesinde de faydalıdır. Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-CT) görüntülemelerinin neoadjuvan kemoterapi yanıtındaki öngörücülüğünü değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2018-Mayıs 2020 arasında meme kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi sonrası opere edilmiş 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları ve görüntülemeleri İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra retrospektif olarak incelendi. Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası uygulanan görüntüleme yöntemleri ile tedaviye yanıt değerlendirildi. Operasyon sonrası patoloji raporları analiz edildi. MRI'de yanıt değerlendirilmesi Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ve kontrastlanma paterni değişikliklerine göre sınıflandırılarak değerlendirildi. PET-CT'deki yanıt memedeki primer tümör ve aksilla için ayrı ayrı olmak üzere PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) sınıflamasına göre değerlendirildi. Aynı şekilde patolojik yanıt varlığı da, Sataloff sınıflamasına göre primer tümör ve aksilla için değerlendirildi. MRI'deki yanıt skorları ve PET-CT yanıt skorları patolojik yanıt skorlarıyla istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistik veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 20 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Ortalama yaşı 53.1 (± 15.6) olan 88 kadın hasta değerlendirildi. Yapılan analizlerde neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası tümör

çaplarının (MRI, Ultrasonografi, PET-CT) ve PET-CT'de Standart Uptake Değeri (SUDmax) değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde azaldığı saptandı ($p<0.001$). ER

pozitifliği ve PR pozitifliği ile kemoterapiye patolojik tam yanıt varlığı arasında negatif korelasyon görülürken (sırasıyla $p:0.047$ ve $p:0.02$), HER-2 pozitifliği ile kemoterapiye tam yanıt arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p:0.01$). Moleküler alt gruplar arasında primer tümörün patolojik tam yanıtının en sık HER-2 overeksprese alt grubunda olduğu saptandı ($p:0.02$). MRI RECIST'e göre değerlendirildiğinde tam yanıt öngörüsü açısından patolojik tam yanıt varlığı ile orta düzeyde uyum gösterirken ($\kappa:0.46$), kontrast tutulumundaki regresyon skoruna göre değerlendirildiğinde patolojik tam yanıtla önemsiz derecede uyum gösterdiği saptandı ($\kappa:0.17$). PET-CT ile yanıt değerlendirildiğinde ise neoadjuvan tedaviye tam yanıt açısından patolojik tam yanıt varlığı ile iyi düzeyde uyumlu olduğu saptandı ($\kappa:0.61$). Neoadjuvan tedaviye tam yanıtın tespitinde, MRI seçiciliği %80.7, duyarlılığı %65.2, pozitif prediktif değeri %75 ve negatif prediktif değeri %72.4 bulundu. Neoadjuvan tedaviye tam yanıtın tespitinde PET-CT seçiciliği %75.7, duyarlılığı %100, pozitif prediktif değeri %57.8, negatif prediktif değeri ise %100 bulundu. MRI ve patolojik tam yanıt uyumluluğu, ER boyanma yoğunluğu zayıf ve orta olan hastalarda ve e-cadherin ekspresyon kaybı olan hastalarda istatistiki olarak daha fazla görüldü ($p:0.03$). PET-CT ve patolojik tam yanıt uyumluluğu ise, HER-2 overeksprese ve Lüminal B alt grupları ve Ki-67 pozitif olan hastalarda daha fazla tespit edildi (sırasıyla; $p:0.01$ ve $p:0.01$).

Sonuç: MRI ve PET-CT meme kanserinde neoadjuvan kemoterapiye tam yanıtın değerlendirilmesinde belli oranlarda duyarlı yöntemlerdir. Neoadjuvan tedavi sonrası, ER boyanma yoğunluğu zayıf ve orta olan ve e-cadherin ile ekspresyon kaybı izlenen hastalarda MRI'nin, HER-2 overeksprese, Lüminal B ve Ki-67 pozitif olgularda ise PET-CT'nin tam yanıt varlığının değerlendirilmesinde daha duyarlı olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, RECIST, PERCIST, patolojik tam yanıt

Abstract

EVALUATION OF RADIOLOGICAL AND HISTOPATHOLOGICAL RESPONSE AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY ON BREAST CANCER PATIENTS

Objective: Neoadjuvant chemotherapy increases feasibility of breast-conserving surgery in locally advanced breast cancers. As it increases possibility of surgery in patients considered inoperable, it is also useful in predicting the presence of response to the oncological treatment protocol. Various imaging methods are used to evaluate response to neoadjuvant therapy. The aim of this study is to evaluate the predictability of Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Positron Emission Tomography (PET-CT) imaging in neoadjuvant chemotherapy response.

Methods: Eighty-eight patients who were operated after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer between January 2018 and May 2020 were included in the study. The files and imaging of the patients were analyzed retrospectively after approval from the Ethics Committee of Istanbul Medeniyet University Faculty of Medicine. Response to treatment was evaluated with imaging methods applied before and after neoadjuvant therapy. Post-operative pathology reports were analyzed. Response evaluation in MRI was evaluated by classification according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and another classification according to contrast pattern changes. The response in PET-CT was evaluated separately for the primary tumor in the breast and axilla according to the PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) classification. Likewise, presence of pathological response was evaluated for primary tumor and axilla according to Sataloff classification. MRI response scores and PET-CT response scores were compared statistically with pathological response scores. Statistical data were analyzed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20 (SPSS Inc .; Chicago, IL, USA).

Results: Eighty-eight female patients with a mean age of 53.1 (± 15.6) were evaluated. In the analyzes, it was found that tumor diameters (ultrasonography, MRI and PET-CT) and PET-CT Standard Uptake Values (SUVmax) decreased statistically after neoadjuvant chemotherapy compared

to same values before neoadjuvant chemotherapy ($p < 0.001$). While there was a negative correlation between ER positivity and

PR positivity and the presence of complete pathological response to chemotherapy ($p: 0.047$ and $p: 0.02$, respectively), a statistically significant positive correlation was found between HER-2 positivity and pathological complete response to chemotherapy ($p: 0.01$). Among the molecular subgroups, the pathological complete response of the primary tumor was most frequently found in the HER-2 overexpressed subgroup ($p: 0.02$). When MRI was evaluated according to RECIST, it was found to be moderately compatible with the presence of a complete response ($\kappa: 0.46$), when it was evaluated according to the regression score in contrast enhancement, it was found to be slightly compatible with the pathological complete response ($\kappa: 0.17$) in terms of complete response prediction.

When the response was evaluated with PET-CT, it was found that it was substantially compatible with the presence of a complete pathological response in terms of complete response to neoadjuvant therapy ($\kappa: 0.61$). In determining the complete response to neoadjuvant therapy, the selectivity of MRI was 80.7%, sensitivity was 65.2%, positive predictive value was 75%, and negative predictive value was 72.4%. In determining the complete response to neoadjuvant therapy, the selectivity of PET-CT was 75.7%, sensitivity was 100%, positive predictive value was 57.8%, and negative predictive value was 100%. MRI and pathological complete response compatibility were statistically more common in patients with weak and moderate ER staining intensity and in patients with loss of e-cadherin expression ($p: 0.03$). PET-CT and pathological complete response compatibility were common in patients with HER-2 overexpressed and Luminal B subgroups and in patients with Ki-67 positivity ($p: 0.01$ and $p: 0.01$, respectively).

Conclusion: MRI and PET-CT are sensitive methods at certain rates in evaluating the complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. After neoadjuvant therapy, it has been revealed that MRI was more sensitive in patients with weak and moderate ER staining intensity and with loss of expression with e-cadherin, and PET-CT was more sensitive in evaluating the presence of complete response in HER-2 overexpressed, Luminal B and Ki-67 positive cases.

Keywords: Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, RECIST, PERCIST, pathological complete response

İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 TARİHÇE	4
2.2 ANATOMİ	5
2.3 MEME KANSERİ	8
2.3.1 Meme Kanserinde Histopatolojik Sınıflama.....	8
2.3.2 Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama.....	11
2.3.3 Meme Kanserinde Evrelendirme	12
2.3.4 Meme Kanserinde Görüntüleme	16
2.3.5 Meme Kanserinde Tedavi.....	22
2.3.5.1 Evrelere Göre Tedavi Yöntemleri	22
2.3.5.2 Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	55
5.1 TARTIŞMA.....	55
5.2 SONUÇ	61
6. KAYNAKLAR	62
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	72

Şekil Listesi

2.1:	Memenin Anatomisi	5
2.2:	Memenin Lenfatik Drenajı	7
2.3:	MRI'de Neoadjuvan Tedaviye Kontrastlanma Yanıtı Sınıflaması	19
4.1:	Tümör Çapının NAK Öncesi ve Sonrası Değişim Grafiği	36
4.2:	Meme İçin NAK Öncesi ve Sonrası SUDmax Değişim Grafiği	36
4.3:	Aksilla İçin NAK Öncesi ve Sonrası SUDmax Değişim Grafiği	37
4.4:	NAK Öncesi ve Sonrası CEA Değişim Grafiği	37
4.5:	NAK Öncesi ve Sonrası Ca-15.3 Değişim Grafiği	38

Tablo Listesi

2.1:	Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri	12
2.2:	Meme Kanserinde Evreleme	16
2.3:	RECIST 1.1'e Göre Tümör Boyut Değişim Kriterleri.....	19
2.4:	MRI'de Neoadjuvan Tedaviye Kontrastlanma Yanıtı Sınıflamasının Açıklamaları	19
2.5:	EORTC'ye Göre Tümör SUD Ölçümüne Göre Tedavi Yanıt Sınıflaması (PERCIST).....	21
2.6:	Tümörün Tedaviye Yanıtı İçin Sataloff Sınıflaması	21
2.7:	Aksillanın Tedaviye Yanıtı İçin Sataloff Sınıflaması	21
4.1:	Hastaların Yaş, Tümör Lateralizasyonu, T Evresi ve Histopatolojik Tanıları	31
4.2:	Tanı Anı ve Neoadjuvan Tedavi Sonrası Değişkenler	33
4.3:	Lenf Nodları ile İlgili Patoloji Raporu Verileri	34
4.4:	Tümör ile İlgili Patoloji Raporu Verileri	35
4.5:	SLN'nin Frozen ve Parafin Sonuçları ve Testin Güvenilirlik Parametreleri	38
4.6:	Tümör Moleküler Yapısının Primer Tümörde Regresyon Varlığına Etkisi.....	40
4.7:	Tümör Moleküler Yapısının Aksillada Regresyon Varlığına Etkisi....	41
4.8:	Tümör Moleküler Yapısının Primer Tümör ve Aksillada Regresyon Varlığına Etkisi.....	43
4.9:	Tümör Moleküler Sınıflamasının Primer Tümörde, Aksillada, Primer Tümör ve Aksillada Patolojik Tam Yanıt Varlığına Etkisi.....	44
4.10:	MRI RECIST'e Göre Tam Yanıt Varlığının Patolojideki Primer Tümör Tam Yanıt Varlığı ile Uyum.....	45
4.11:	MRI Kontrastlanma Paternindeki Tam Yanıt Varlığının Memede Patolojik Tam Yanıt Varlığıyla Uyum.....	45
4.12:	PET-CT PERCIST'te Memede Tam Yanıt Varlığının Memede Patolojik Tam Yanıt Varlığıyla Uyum.....	46

4.13: PET-CT PERCIST'te Aksillada Tam Yanıt Varlığının Aksillada Patolojik Tam Yanıt Varlığıyla Uyumu.....	46
4.14: MRI RECIST ile Patolojik Tam Yanıtın Uyumlu ve Uyumsuz Olduğu Gruplarda Tümörün Moleküler Özelliklerinin İncelenmesi..	48
4.15: MRI Kontratlanma Paterni Değişiklikleri Skorlaması ile Patolojik Tam Yanıtın Uyumlu ve Uyumsuz Olduğu Gruplarda Tümörün Moleküler Özelliklerinin İncelenmesi	50
4.16: PET-CT PERCIST ile Memede Tam Yanıt Değerlendirmesinin, Memede Patolojik Tam Yanıt ile Uyumlu ve Uyumsuz Olduğu Gruplarda Tümörün Moleküler Özelliklerinin İncelenmesi.....	52
4.17: PET-CT PERCIST ile Aksillada Tam Yanıt Değerlendirmesinin, Aksilla İçin Patolojik Tam Yanıt ile Uyumlu ve Uyumsuz Olduğu Gruplarda Tümörün Moleküler Özelliklerinin İncelenmesi	54

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
DCIS.....	Duktal Carsinoma İn Situ
EORTC.....	The European Organization for Research and Treatment of Cancer
ER	Östrojen Reseptörü
FDG.....	Florodeoksiglukoz
HER-2.....	Human Epidermal Growth Factor-2
İHK	İmmün Histo Kimyasal
LCIS.....	Lobüler Carsinoma İn Situ
LİMK.....	Lokal İleri Meme Kanseri
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MMG.....	Mamografi
MRI.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAK	Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN.....	National Comprehensive Cancer Network
NPV	Negatif prediktif değer
OMKC.....	Onkoplastik Meme Koruyucu Cerrahi
PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors
PET-CT	Positron Emission Tomography-Computerized Tomography
PPV.....	Pozitif prediktif değer
PR.....	Progesteron Reseptörü
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SLN.....	Sentinel Lenf Nodu
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biopsisi
SUD	Standart Uptake Değeri
USG.....	Ultrasonografi

GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, tüm dünyada en sık görülen ikinci kanser türüdür. 2018 yılında 2.09 milyon meme kanseri olgusu tanımlanmıştır. Kanser nedeniyle ölümlerde 2018'de 627000 ölümle 5. Sıradadır (1). Kadınlarda ise tüm dünyada en sık görülen ve en fazla ölüme neden olan kanser türüdür. Meme kanseri, 2018 yılında 2.088.849 kadında tespit edilirken, kadınlarda görülen kanserlerin %24.2'sini oluşturmaktadır (2). Türkiye'de de meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve en fazla ölüme neden olan kanser türüdür ve kadınlarda görülen kanserlerin %24.8'ini oluşturur. Türkiye'de meme kanserinin kadınlarda insidansı yüz binde 45.6'dır (3). Dünyada olduğu gibi, ülkemizde de meme kanseri görülme sıklığı giderek artış göstermektedir (4). Üçüncü dekadadan önce nadir görülmekle birlikte, 30 yaşından sonra görülme sıklığı artar. Post menopozal dönemde ise insidansı azalarak görülmeye devam eder (5). Erkeklerde nadiren rastlanmaktadır. Öte yandan her 8 kadından biri, yaşamı boyunca meme kanserine yakalanma riski taşımaktadır (6). Bu nedenle, meme kanseri tanısı, tedavisi ve bunlar üzerinde etkili faktörlerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Bu kadar sık rastlanan bir hastalıkta erken evrede tanı konulması, uygulanacak tedavilerin başarı şansını ve beklenen yaşam süresini arttırmaktadır. Son yıllarda artan tarama programları, hastalığın erken evrede yakalanmasını kolaylaştırmıştır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), lezyonun morfolojisi ile birlikte fonksiyonel bilgilerini de ortaya koyan ve invaziv meme kanseri tanısında oldukça duyarlı bir yöntemdir. İnvaziv meme kanserinde duyarlılığı %100 iken, in situ karsinomlarda %60'a düşmektedir (7).

Meme kanserinin çeşitli histopatolojik tipleri vardır. Bunlardan en sık görüleni tüm meme kanserlerinin %76'sını oluşturan invaziv duktal karsinomdur. Bunun dışında, invaziv lobüler karsinom, müsinöz (kolloid) karsinom, tübüler karsinom, medüller karsinom, papiller karsinom, metaplastik karsinom, ve invaziv mikropapiller karsinom gibi histopatolojik tipleri de mevcuttur (8).

İnvaziv meme karsinomları temel olarak dört farklı moleküler alt gruba ayrılmaktadır. Bunlardan Luminal A ve Luminal B östrojen veya progesteron hormon reseptörü pozitif olan gruplardır. Diğer alt gruplar ise Human Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör-2 (HER2) overeksprese ve Üçlü Negatif alt gruplarıdır. Luminal A alt grubu, bu alt gruplar arasında en iyi prognoz ve sağkalım süresi ile ilişkilidir. HER2 ve Üçlü Negatif alt gruplarında ise sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu bilinmektedir. Bu alt gruplara göre tedavi modaliteleri değişiklik göstermektedir.

Meme kanseri erken, ileri veya metastatik evrede olabilir. Evresine ve histopatolojik alt grubuna göre; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi, immünoterapi ve bunların çeşitli kombinasyonlarından oluşan tedavi uygulamaları mevcuttur.

Klinik olarak evre III meme kanserleri, lokal ileri meme kanseri (LİMK) olarak tanımlanır (9). Bütün meme kanserlerinin içinde %5-20 sıklıkta görülmekle beraber, Türkiye'de de benzer sıklıkta karşılaşılmaktadır (9-15). Evre III meme kanseri olan hastaların tedavisinde neoadjuvan kemoterapi çoğunlukla ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. Neoadjuvan kemoterapinin kullanım amacı çok geniş olsa da, temel olarak meme kanseri olan hastaların meme koruyucu cerrahi şansını arttırmak, inoperabl olan hastalarda operabilite şansı oluşturmak, inflamatuvar meme kanserlerinde cerrahi öncesi tedaviyi sağlamak, gizli kalmış metastazların eradikasyonunu sağlayarak sağkalımı arttırmaktır (9). Neoadjuvan kemoterapi, aynı zamanda uygulanan tedaviye tümör yanıtının gösterilebilmesi açısından da faydalıdır (16).

Neoadjuvan kemoterapide, adjuvan kemoterapide de kullanılan ilaçlar kullanılmaktadır. Antrasiklin, taksan, ve trastuzumab bunlardan bazılarıdır (17, 18). Neoadjuvan kemoterapinin tedavi etkinliğinin en önemli göstergesi

patolojik tam yanıtın elde edilmesi olup, neoadjuvan tedavi sonrası histopatolojik olarak memede veya aksillada malign hücre tespit edilememesi durumunu tanımlar. Neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik tam yanıt %30 olarak bildirilmiştir. Cerrahinin planlanması ve prognostik bir gösterge olması açısından patolojik tam yanıtın değerlendirilebilmesi önemlidir (19).

Meme kanserinin değerlendirilmesinde sıklıkla fizik muayene, USG ve mamografi kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemler neoadjuvan tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır (20). Bu nedenle neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, MRI ve/veya PET-CT yaygın olarak kullanılmaktadır.

MRI'de yanıtın değerlendirilmesi, tümör boyutundaki küçülme ve kontrastlanma paternindeki değişimlerle değerlendirilmektedir. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), tümör çapındaki değişimleri karşılaştırırken, Tozaki ve arkadaşlarının tanımladığı sınıflamada tümördeki kontrastlanma paterni değerlendirilmektedir (21, 22).

PET-CT, özellikle lezyonların benign-malign ayrımının yapılmasında etkilidir. Florodeoksiglukoz (FDG)'nin dokulardaki tutulumuyla ölçülür (23). Dokulardaki FDG'nin tutulumu, standart uptake değeri (SUD) ile ölçülür (24). İnvaziv meme kanserinin yakalanmasında %90 duyarlılık ve %93 özgüllüğe sahiptir. Temel olarak tümörün agresivitesi, proliferasyon düzeyi ve türü ile ilişkili olarak farklı düzeylerde FDG tutulumları bildirilmiştir (25-29).

Bu çalışmada neoadjuvan tedavi aldıktan sonra opere edilen meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası MRI ve PET-CT tetkiklerinin neoadjuvan tedaviye yanıt değerlendirmesindeki duyarlılığının ve patolojik tam yanıt elde edilmesine etkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Meme kanseri ile ilgili bilinen en eski yazılı kaynak milattan önce 3000-2500 yılları arasına denk gelen Antik Mısır'da yaşamış hekim ve aynı zamanda mimar olan İmhotep'in yazdığı papirüstür. 9 erkek hastadan bahsedilen bu papirüste, bu hastalığın tedavi edilemez olduğundan bahsedilmektedir. Ardından milattan önce 4. Yüzyılda Hipokrat, kanlı meme başı akıntısı ile prezente olan bir meme kanseri olgusunu tanımlamıştır. Meme kanserinin menapoz ile ilişkili olabileceğinden bahsetmiştir. Milattan önce 1. Yüzyılda Romalı Aulus Cornelius Celsus sadece erken evre meme kanserlerinin cerrahiyle çıkarılabileceğinden bahsetmiştir (30, 31).

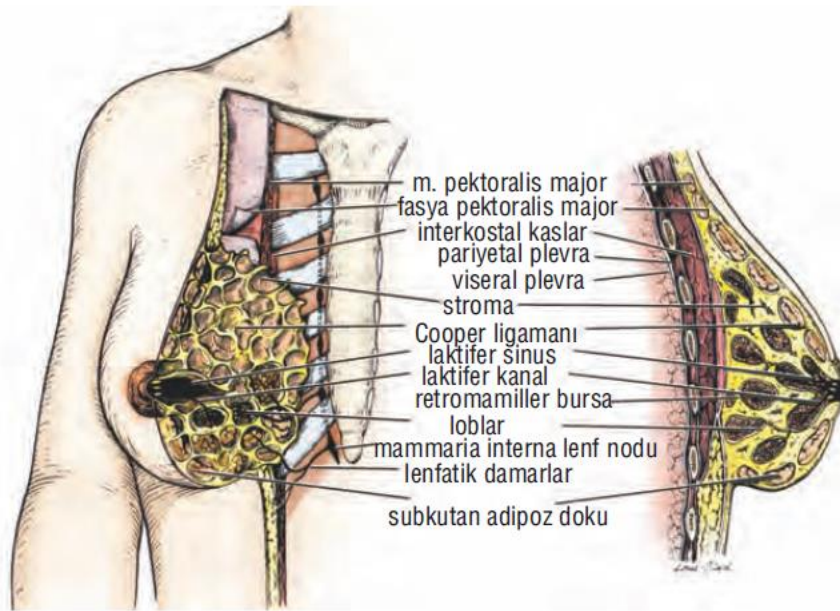
İlk kez mastektomi ve aksiller küraj ile meme kanseri tedavisi, milattan sonra ikinci yüzyılda İskenderiyeli cerrah Leonides tarafından uygulanmıştır (32). 16. yüzyılda yaşamış Ambrose Pare ve Celvinius, meme ameliyatlarında lenf nodu diseksiyonu yapılmasını önermişlerdir (31). 17. ve 18. yüzyılda Lorenz Heister ve Le Dran da aynı şekilde meme kanserinde lenf nodlarının çıkarılmasının öneminden bahseder. Jean Louis Petit, pektoral mastektomi ve aksiller diseksiyonun ilkelerini tanımlamıştır. B. Perilhe ve R. Wiseman, mastektomi ile beraber aksilla diseksiyonu ve pektoral kas eksizyonunu yarayı kapatarak uygulayan ilk cerrahlardır (33).

19. yüzyılda Halsted ve Willy Meyer, radikal mastektomiyi tanımlamıştır. Hastalığın lokal kontrolünün sağlandığını ve sağ kalımı arttırdığını bildirmişlerdir (34-36). 1948 yılında ise, İngiltere'de Patey ve Dyson, pektoralis major kasında lenf nodu bulunmamasından yola çıkarak, bu kasın eksize edilmediği modifiye radikal mastektomi ameliyatını tanımlamışlardır (37, 38). Meme koruyucu cerrahi ile ilgili ilk yayınlar

1970'lerde ortaya çıkmıştır. 1972'de Atkins ve arkadaşları erken evre meme kanserinde bu tekniği uygulamış ve 10 yıllık takibini yayınlamışlardır (39). 1992'de Morton, erken evre melanomlar için, izosülfan mavisi ile uyguladığı sentinel lenf nodu biyopsisini tanımlamıştır (40). 1994'te ise Guiliano, meme kanserli hastalarda bu tekniği uygulayarak sonuçlarını bildirmiştir. %90'ın üzerinde duyarlılık ve %1 ila %11 hatalı negatiflik sağlayan bu yöntem, günümüzde halen kullanılmaktadır (41).

2.2 ANATOMİ

Erişkin bir kadında meme bezleri, toraks ön duvarında her iki tarafta pektoral fasyanın önünde bulunur. Toraks duvarına tutunduğu bölge dikey düzlemde 2. ve 6. kostalar arasında, yatay düzlemde ise medialde sternum kenarından, lateralde orta aksiller çizgi arasındadır. Süt üretiminden sorumlu meme bezleri, ortalama 20 adet lob denilen fonksiyonel üniteden oluşmaktadır. Her bir lob süt glandlarının oluşturduğu 20-40 adet lobüliden oluşmaktadır. Loblar duktuslar aracılığıyla meme başına açılırlar. Meme başı çevresindeki koyu renkli dairesel alana areola denir. Memede glandüler yapılar haricinde, yağ dokusu, ve anatomik yapıya destek veren fibröz bağ dokusu da mevcuttur (42).



Şekil 2.1: Memenin Anatomisi (43)

Klinikte, muayene bulgularını ve lezyonları tanımlamada standardizasyon sağlamak açısından, memede 4 anatomik kadran belirlenmiştir. Her bir meme, üst dış, alt dış, üst iç ve alt iç kadrana ayrılır. Üst dış kadrana diğerlerine göre daha fazla sayıda glandüler ünite içerdiğinden, bu kadranda benign ve malign tümörlere daha sık rastlanmaktadır (44).

Memenin kanlanması büyük kısmı İnternal torasik arterin (internal mammaryan arter) perforan dallarından sağlanırken, lateralde arteria thoracica lateralis ve arkada posterior interkostal arterler aracılığıyla sağlanır. Venöz drenajı aksiller ven ve internal torasik ven yoluyla olur (45).

Memenin innervasyonu 2., 3., 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerden gerçekleşir. Meme başının innervasyonu 4. interkostal sinir aracılığıyla sağlanır (46).

Memenin lenfatik drenajı, temel olarak yüzeysel ve derin lenfatiklerden oluşmaktadır. Yüzeysel lenfatikler subepitelyal ve subdermal olarak lenfatik pleksuslardan oluşur. Subepitelyal olanlarda akım herhangi bir yöne doğru olabilirken, subdermal olanlarda valf bulunması nedeniyle akım tek yönlüdür. Drenaj en çok derin lenfatikler aracılığıyla aksiller lenf nodlarına, daha az olarak da internal mammaryan lenf nodları aracılığıyla subklaviküler nodlara olmaktadır.

Aksiller lenf nodları, meme kanseri yayılma derecesi ve evreleme kolaylığı açısından 6 gruba ayrılır. Sayısı 20 ila 40 arasında değişebilir (44).

- Eksternal meme nodülleri , pektoralis major kasının lateral duvarının inferiorundadır.
- Skapular nodüller lateral göğüs duvarında olup subskapular venin başlangıç noktasından latissimus dorsi ile birleştiği yere kadar uzanırlar. İnterkostobrakial ve torakodorsal sinirler bu nodüllere yakın seyredir. Metastaz şüpheli durumda, ciddi bir morbidite oluşturmayacağından bu sinirlerin korunması gözardı edilebilir.
- Aksiller Ven Nodülleri, aksiller venin lateral, medial ve posteriorunda bulunur.
- Santral nodüller aksillanın merkezinde bulunur ve büyük olduklarından kolay palpe edilir. Diğer gruplardan da buraya drenaj olduğundan, metastaz görülme sıklığı yüksektir.

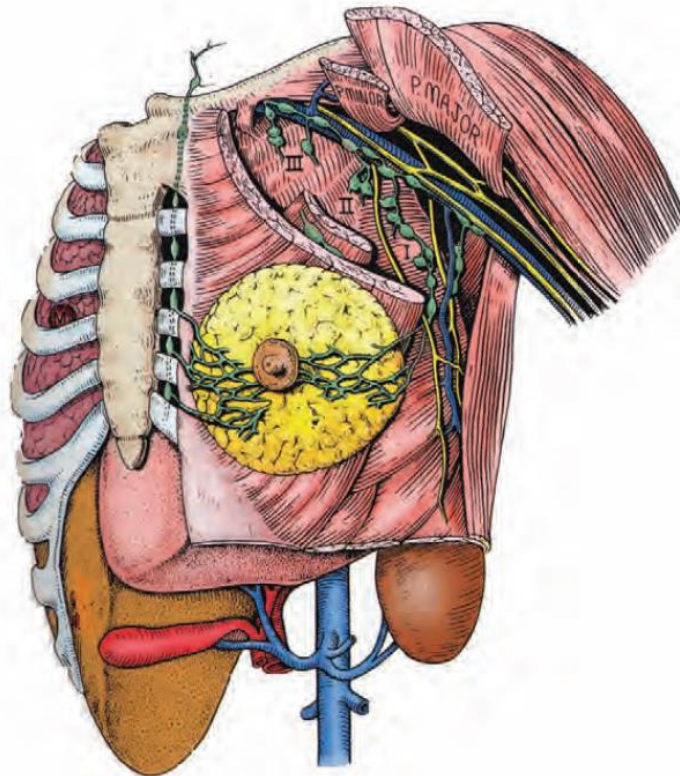
- İnterpektoral (Rotter) nodüller, major ve minör pektoral kaslar arasında seyreder.
- Subklaviküler nodüller aksillanın en superiorunda, torakoakromial ven medialindedir (47).

Cerrahi olarak ise aksiller lenf nodları 3 gruba ayrılır. Lenfatik akım yönüne göre bu sıralamayla akım ilerler.

Level I- Pektoralis minör kasının lateraldeki kenarının lateralindeki lenf nodlarıdır. Eksternal meme nodülleri, aksiller ven nodülleri ve subskapular nodüller bu gruptadır.

Level II- Pektoralis minör kasının medial ve lateral kenarları posteriorundaki lenf nodlarıdır. interpektoral ve santral nodülleri içerir.

Level III-Pektoralis minör kasının medial kenarının medialindeki nodüllerdir. Subklaviküler lenf nodu grubunu içerir (47).



Şekil 2.2: Memenin Lenfatik Drenajı
(43)

2.3 MEME KANSERİ

Meme kanseri, hem dünyada, hem de Türkiye’de kadınlarda en çok görülen ve en fazla ölüme neden olan kanser türüdür. Görülme sıklığı giderek artmaktadır. Dünyada tüm kadın kanserlerinin %24.2’sini oluştururken, Türkiye’de bu oran %24.8’dir (2, 3). Gelişmiş ülkelerde daha sık görülmesine rağmen, taramanın yaygın olması, eğitim düzeyi, farkındalığın yüksekliği ve etkin tedavi yöntemlerinin kullanımına bağlı olarak mortalite, bu ülkelerde daha düşüktür (48).

2.3.1 Meme Kanserinde Histopatolojik Sınıflama

Meme kanserinin sınıflaması histopatolojik olarak yapıldığı gibi, moleküler farklılıklara göre de sınıflandırılmaktadır.

Meme kanserlerinin %95’i epitel kaynaklı olup, karsinom olarak tanımlanır. Histopatolojik olarak invaziv ve in situ karsinomlar olarak iki ana gruba ayrılır. Fonsiyonel ünite olan lobüller ve duktusların epitel hücrelerindeki tümör hücre proliferasyonu bazal membranı aşmadığı sürece in situ karsinom olarak sınıflamaya dahil olur. Stromaya invazyon gerçekleştiğinde invaziv karsinom olarak değerlendirilir (49).

İn situ karsinomlar Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS) ve Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS) olarak ikiye ayrılır.

- DCIS, klinikte ve mamografide özellik veren ve invaziv kanser gelişme riskini 10 ila 16 kat arttıran bir alt gruptur. Komedo, kribriform, papiller, mikropapiller ve solid tipte olabilir. Ortalama 50 yaş civarında görülür ve çoğu post-menopozaldır. İnvaziv kanserle eş zamanlı bulunabilir (50).
- LCIS ise klinik ve mamografide bulgu vermeyen, genellikle insidental olarak tespit edilen ve sıklıkla multisentrik ve bilateral olabilen bir alt gruptur. Kanser veya prekürsörü değildir, ancak kanser gelişimi için risk faktörüdür. Genellikle pre-menopozal ve hormon replasman tedavisi gören post-menopozal kadınlarda görülür. Kitle oluşturmaz ve metastaz yapmaz (51).

İnvaziv karsinomlar, histopatolojik yapılarına göre çeşitli alt gruplara ayrılır. En sık görülenleri:

a) İnvaziv Duktal Karsinom (spesifik olmayan alt grup): En sık görülen invaziv meme karsinomudur. Özellikle büyük boyutlu olanlarında nekroz görülebilir. Makroskopik olarak, sert, düzensiz sınırlı, sarımsı gri renkte ve çevre meme dokusuna doğru yıldızsı uzantıları olur. İyi diferansiye olanları az miktarda hücrel atipi içeren tübüler yapılardan oluştuğundan, radial skar ve sklerozan adenozis gibi benign lezyonlardan ayrımı güç olabilir. İyi diferansiye olanlar genellikle ER ve PR pozitifken, HER-2/neu overekspresyonu göstermezler. Az diferansiye olanlar ise büyük ve pleomorfik hücrelerden oluşan kitlelerden oluşur. ER ve PR cevabı daha az gösterirken, HER-2/neu overekspresyonu daha yüksektir. Toplamda invaziv duktal karsinomların %70-80 kadarında ER pozitif, %60-70'inde PR pozitif, %15-30 kadarında HER-2/neu overekspresyonu gösterirler. İnvaziv kitlenin %25'inden fazla in situ komponent içeriyorsa yaygın in situ komponent içeren invaziv duktal karsinom denir. Meme koruyucu cerrahi sonrası lokal nüks açısından önemlidir (52).

b) İnvaziv Lobüler Karsinom: Bütün invaziv meme karsinomlarının %5-15'ini oluşturur. Makroskopik olarak sert, düzensiz sınırlı kitle oluşturabildiği gibi, belirgin bir kitle olmadan, sınırları belli olmayan endurasyon şeklinde de olabilir. Hormon replasman tedavisi alan hastalarda görülme sıklığı artmaktadır. Diğer invaziv meme kanserlerine kıyasla bilateralite ve multisentrite görülme oranı daha yüksektir. Alt tiplerinden solid ve pleomorfik tipleri daha kötü seyirli iken, tübülolobüler ve klasik tip daha iyi prognozludur. % 70-95'i ER pozitif, %60-70'i PR pozitif iken, pleomorfik tip haricindekilerde HER-2/neu genellikle overeksprese değildir (53, 54).

c) Tübüler Karsinom: Tüm invaziv meme kanserlerinin %2'sini oluşturur. Multisentrite ve bilateralite sıktır. %90 oranında ER pozitifliği, %75'inde PR pozitifliği mevcut iken, HER-2/neu nadiren overekspresedir. İyi seyirlidir ve multifokaller dışında aksilla tutulumu %10'un altındadır (52).

d) İnvaziv Kribriform Karsinom: Nadir görülen bu alt tür de iyi prognozlu olup, makroskopik olarak düzensiz sınırlı, sert, yıldızsı uzantıları

mevcuttur. Kribriform tipte in situ karsinom sıklıkla beraberdir. ER ve PR genellikle pozitif, HER-2/neu ise genellikle negatiftir (52).

e) Müsinöz (kolloid) Karsinom: Nadir görülür ve iyi prognozludur. Makroskopik olarak düzenli sınırlı, yumuşak, parlak ve jelatinöz görünümündedir. Mikroskopide müsin gölleri içerisinde yüzen hücre adacıkları ve gland yapıları görülmektedir. Genellikle ER ve PR pozitif, HER-2/neu negatiftir. Dünya Sağlık Örgütü Meme Kanseri Sınıflaması 5. Güncellemede Müsinöz Kistadenokarsinom eklenmiştir (52).

f) İnvaziv Mikropapiller Karsinom: Tek başına bulunduğu tüm invaziv meme karsinomlarının %1-2'sini oluşturur. Daha sık olarak diğer invaziv meme karsinomları ile birlikte görülür. Multifokalite, lenfatik yayılım sık olduğundan, prognozu kötüdür (52).

g) Metaplastik Karsinom: Nadir görülür ve prognozu kötüdür. Adenokarsinom beraberinde, sarkom benzeri içsi yapılar, skuamöz, kondroid veya osseöz diferansiyasyon bölgeleri içerirler. Sadece skuamöz hücreli karsinom olarak da görülebilir (52).

h) Nöroendokrin Karsinom: Gastro-intestinal sistem ve akciğerdeki nöroendokrin tümörlere benzer yapıdadır. Nadir görülen bir meme tümörüdür (52).

i) Apokrin Karsinom: Nadir görülen bir tümördür. Çoğunda gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFFP-15) pozitifdir. Diğer invaziv meme karsinomlarında da bu protein pozitif olabilir. ER ve PR genellikle negatifken, HER-2/neu %50 oranında pozitifdir. Prognozu, invaziv duktal karsinomlarla benzerdir (52).

j) İnflamatuvar Meme Karsinomu: Çok kötü prognozlu bir meme karsinomu olup, meme cildinde diffüz ödem, eritem ve hipertermi mevcuttur. Mamografide meme cildinde kalınlaşma, ciltaltı dokularda ve parankimdeki trabeküler yapılarda belirginleşme ve nadiren malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar görülür. MRI'de ciltte kalınlaşma ve parankimde yoğun kontrast tutulumu ile karakterizedir. Çoğunda belirgin tümöral oluşum yoktur (55).

k) İnvaziv Papiller Karsinom: Nadir görülen bir invaziv meme karsinomu olup, makroskopik olarak düzgün sınırlıdır. Prognozu genellikle iyidir. 2019 yılındaki Dünya Sağlık Örgütü Meme Kanseri Sınıflamasının 5. Güncellemesinde invaziv meme karsinomları grubunda değil, papiller neoplaziler grubundadır. (52).

l) Sekretuar (Juvenil) Karsinom: 30 yaş altında ve nadir görülür. Düzgün sınırlı ve iyi seyirlidir (52).

m) Medüller Karsinom: Nadir görülmekle birlikte, daha çok 50 yaşın altında ve BRCA1 genini taşıyan hastalarda görülebilir. İnvaziv duktal karsinomaya göre daha iyi prognozludur. Genellikle ER ve PR negatiftir ve HER-2/neu ekspresyonu izlenmez. Klinikte yumuşak, düzgün sınırlı olduğundan, benign tümörlerle karıştırılabilir. Histopatolojik tanısında veziküler ve pleomorfik nükleusu olan, belirgin nükleolusu olan hücrelerin, sinsityal büyüme paterninin tümörün %75'inden fazlasında görülmesi gereklidir. 2019 yılındaki Dünya Sağlık Örgütü Meme Kanseri Sınıflamasının 5. güncellemesinde spesifik olmayan tipin medüller benzeri patern gösteren alt grubu olarak tanımlanmıştır (52).

Memenin Paget Hastalığı, meme başı ve areoladaki epidermal hücrelerden kaynaklanan nadir bir meme malignitesidir. Klinik olarak meme cildinde eritem ve ülserasyonlar ile seyreder. Olguların çoğunda altta yatan başka bir meme tümörü mevcuttur (56).

2.3.2 Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama

Moleküler sınıflama, ilk olarak 2000 yılında Perou ve Sorlie tarafından yürütülen bir çalışmada ortaya koyulmuştur (57). Bu çalışmaya göre meme kanserleri, östrojen reseptörü ekspresyon durumuna göre alt gruplara ayrılmıştır. Bu sınıflama bugün halen geçerlidir. ER ve/veya PR pozitif tümörler, meme glandlarının lümene bakan yüzlerindeki hücrelerine benzer bir gen ekspresyonu gösterir. Diğer lüminal hücrelerle ilişkili reseptörler de barındırır. HER-2 pozitif adlı bir başka grupta ise ER ve/veya PR pozitif değildir. HER-2 reseptörü mevcuttur. HER-2 negatif olup, memenin normal bazal/miyoepitelyal hücreleri tarafından eksprese edilen grup ise Üçlü Negatif meme kanseri olarak tanımlanır (58, 59). Yapılan klinik araştırmalara göre tüm meme kanseri hücrelerinin yaklaşık %75'inde ER

veya PR pozitif bulunmuştur. Bu sebeple, meme kanserlerinin çoğu Lüminal A veya Lüminal B grubundadır (60). ER, PR ve HER-2'den başka bir proliferasyon belirteci olarak Ki-67 kullanılmaktadır. Lüminal gruptaki tümörler Ki-67 proliferasyon skoruna göre Lüminal A ve B olarak ayrılmaktadır. Ki-67 sınır değerini belirlemek için yapılan kombine immünohistokimyasal gen ekspresyon profillemeye çalışmasına göre sınır değer %13,25 bulunmuştur (61). Lüminal A meme kanserleri Lüminal B meme kanserlerinden daha sık görülür, proliferasyon skoru düşük ve daha iyi seyirlidir ve metastazlar genellikle kemikle sınırlı kalır. Lüminal B tümörler daha yüksek proliferasyona sahip ve daha kötü seyirlidir. Üçlü Negatif tümörler de agresif seyirlidir ve organ metastazı yapmaya eğilimlidir.

Tablo 2.1: Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri

Moleküler Alt Tip	ER veya PR	HER-2	Ki-67
Lüminal A	+	-	<14
Lüminal B (HER-2 Negatif)	+	-	>14
Lüminal B (HER-2 Pozitif)	+	+	+/-
Her2 (Cerb2) overeksprese	-	+	+/-
Üçlü negatif	-	-	+/-

2.3.3 Meme Kanserinde Evrelendirme

Meme kanserinin klinik olarak evrelendirilmesi, meme dokusu, meme cildi, lenf nodları ve uzak metastazların değerlendirilmesi ile olur. Tedavi çeşidi ve prognoz hakkında fikir verir. Buna ek olarak tedavi çeşitlerini karşılaştırmaya olanak verir. Muayene, laboratuvar ve görüntülemeye göre yapılan evreleme prognoz hakkında fikir vereceği gibi, cerrahi olarak eksize edilen materyalin patolojik incelemesi ile birlikte daha kesin sonuç verir. İlk olarak 1959'da American Joint Committee on Cancer tarafından TNM evrelemesi ortaya konmuştur. 2017 yılında 8. Kez revize edilmiştir. Bu evrelemede, T primer tümörün çapını, N bölgesel lenf nodlarındaki tutulum düzeyini, M ise uzak metastazı göstermektedir.

Primer Tümör (T evreleri):

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: İn situ karsinom

Tis (DCIS) Duktal karsinom in situ

Tis (Paget) Meme başının paget hastalığı (primer başka tümör yok)

T1: En büyük çapı ≤ 2.0 cm. tümör

T1mic En büyük çapı ≤ 0.1 cm. mikroinvaziv tümör

T1a tümör çapı > 0.1 cm, ancak ≤ 0.5 cm

T1b tümör çapı > 0.5 cm, ancak ≤ 1.0 cm.

T1c tümör çapı > 1.0 cm, ancak ≤ 2.0 cm

T2: Tümör çapı > 2.0 cm, ancak ≤ 5.0 cm

T3: Tümör çapı > 5.0 cm.

T4: Göğüs duvarı ve/veya cilde direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör

T4a Pectoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım

T4b Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri

T4c T4a ve T4b

T4d İnflamatuvar karsinom

Bu sınıflamada eskiden var olan Lobüler karsinoma in situ AJCC Cancer Staging Manual 8. baskısından benign hastalık olarak değerlendirilerek TNM evrelemesinden çıkarılmıştır.

Bölgesel Lenf Nodları (N evreleri), klinik sınıflama:

cNx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)

cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

cN1: Hareketli, aynı taraf level I- II aksiller lenf nodu metastazı

cN2: Komşu dokulara ya da birbirine yapışık aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik olarak görülebilen aynı taraf internal mammarian lenf nodlarında metastaz

cN2a: Komsu dokulara ya da birbirlerine yapışık aynı taraf aksiller level I - II lenf nodu metastazı

cN2b: Sadece aynı taraf internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak görülebilen metastaz

cN3: Aynı taraf infraklavikular lenf nodu metastazı (Level III) veya klinik olarak tespit edilmiş görülebilen Level I – II aksiller lenf nodu metastazı ile aynı taraf internal mammarian lenf nodlarında metastaz veya supraklavikular lenf nodu metastazı

cN3a: Aynı taraf infraklavikular lenf nodu metastazı

cN3b: Aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammarian lenf nodlarında metastaz

cN3c: Aynı taraf supraklavikular lenf nodu metastazı

Bölgesel Lenf Nodları (N evreleri), patolojik sınıflama:

pNx: Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN0(i-): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (-)

pN0(i+): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (+), ancak tümör infiltrasyon alanı < 0,2 mm

pN0(mol-): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, (Reverse transkriptaz polimeraz chain reaction) RT-PCR (-)

pN0(mol+): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (+)

pN1mi: Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı >0,2 mm , < 2,0 mm

pN1: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammarian lenf nodunda mikrometastaz

pN1a: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu, en az bir tanesi 2.0 mm'den büyük

pN1b: Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammarian lenf nodunda mikro ya da makrometastaz

pN1c: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik olarak görüntülenemeyen

ancak sentinel biopside saptanan internal mammarian lenf nodunda mikro ya da makrometastaz

pN2: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak görüntülenebilen tutulum

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm

pN2b: Aksiller tutulum olmaksızın internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak belirgin olan metastaz

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklavikular (Level III) lenf nodu metastazı; ya da bir ya da daha fazla Level I – II aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf ipsilateral klinik olarak tespit edilen metastaz, ya da klinik olarak tespit edilmeyen SLN ile tespit edilen makro ya da mikro metastaz ve 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı; veya aynı tarafta supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm veya infraklavikular (Level III) lenf nodu metastazı

pN3b: 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodlarında metastaz varlığında, klinik olarak tespit edilen ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen SLN ile tespit edilen makro ya da mikro metastaz ve 3'ten fazla aksiller lenf nodunda metastaz

pN3c: Aynı tarafta supraklavikular lenf nodu metastazı

Uzak metastaz (M evresi)

Mx: Değerlendirilemeyen uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yok

cM0(i+): Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaza ait semptom ya da işareti olmayan hastada kanda, kemik iliğinde ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük olmayan molekuler ya da mikroskopik boyutta depositler.

M1: Uzak metastaz var.

Meme kanserinde evreleme T, N ve M evrelerine göre yapılmaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 2.2: Meme Kanserinde Evreleme

Evre 0	Tis	N0	M0	Evre IIIA	T0	N2	M0
Evre IA	T1*	N0	M0		T1*	N2	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1*	N1mi	M0		T3	N1	M0
Evre IIA	T0	N1**	M0		T3	N2	M0
	T1	N1**	M0	Evre IIIB	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
Evre IIB	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
				Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

* T1mi dahildir.

** T0 ve T1 evre IIA'dan sadece nodal mikrometastazlar ile ayrılır ve evre IB olarak sınıflanır (62).

Lokal İleri Meme Kanseri (LİMK): Klinik olarak evre III meme kanserleri, lokal ileri meme kanseri olarak tanımlanır (9). Tümör 5 cm'den büyük (T3) ve/veya lenf nodu metastazı bulunan (cN1, cN2, cN3) hastalar, T4 tümörü olan hastalar ve T2 tümör ile beraber cN1 olan hastalar lokal ileri meme kanseri (LİMK) grubunu oluşturur (9-15). Bütün meme kanserlerinin içinde %5-20 sıklıkta görülmektedir. Türkiye'de de benzer sıklıkta karşılaşılmaktadır (9).

2.3.4 Meme Kanserinde Görüntüleme

Mamografi (MMG): Mamografi, meme kanserinin erken tanısında, ve böylelikle yaşam beklentisinin artmasında öncelikli olarak tercih edilir (63). Meme kanserlerinin büyük bir çoğunluğu mamografide bulgu vermektedir. Meme kanserlerinin %10'undan azı fizik muayene ile tespit edilebilirken, %90'ından fazlası mamografik olarak tespit edilebilmektedir (64). 40 yaş üstü kadınlarda rutin tarama için yapılan mamografi tetkiklerinde kanser tespit edilebilir. Burada tespit edilen meme kanserleri iki tarama mamografisi arasında gelişmiş olarak kabul edilir ve interval kanser olarak

tanımlanır. 40 yaş altı hastalarda ve dens memeye sahip kadınlarda mamografinin duyarlılığı düşmektedir. Radyolojik olarak mamografi, American College of Radiology'nin Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) sınıflamasına göre değerlendirilir. Burada bulguların, normal, şüpheli, benign veya malign olduğu hakkında bilgi verilir (65).

BIRADS 0: Yetersiz tetkik.

- Karar vermek için ilave tetkik gerekiyor (kompresyon, magnifikasyon, başka açılardan mamografi, ultrason, eski mamografilerin incelenmesi gerekiyor)

BIRADS I: Negatif.

- Memeler simetrik, kitle yok, şüpheli kalsifikasyon yok.

BIRADS II: Benign bulgular.

- Kalsifiye fibroadenomlar
- Benign kalsifikasyonlar;
 - Vasküler kalsifikasyonlar
 - Yapısal kalsifikasyonlar. Ameliyat ya da biyopsi yerinde gelişir.
 - Sekretuar kalsifikasyonlar. Duktal ektazide görülür
- Yağ içeren lezyonlar
 - Yağ kistleri
 - Meme lipomları
 - Fibroadenolipom, hamartom
 - Galaktosel
- Basit meme kistleri

BIRADS III: Muhtemelen benign, kısa aralıkla kontrol önerilir.

BIRADS IV: Malignite şüphesi. Biyopsi önerilir.

- BIRADS IVa: Malignite şüphesi düşük
- BIRADS IVb: Malignite için ara şüphe
- BIRADS IVc: Malignite şüphesi orta

BIRADS V: Malignite şüphesi kuvvetli. Gerekli işlemler yapılmalıdır.

BIRADS VI: Bilinen (biyopsiye kanıtlanmış) malignite

• **Ultrasonografi (USG):** Mamografi, meme kanseri tarama ve tanısında altın standart olarak kabul edilse de, diğer bir önemli görüntüleme yöntemi de USG'dir. Non-invaziv, radyasyon içermez ve lezyonun solid-kistik ayrımının yapılmasında etkindir. Mamografinin karşılaşılan süperpozisyon sorunu USG'de geçerli değildir. Ultrasonografi ile lezyonun yapısı ve sınırları daha net olarak belirlenebilmektedir (66). Dens meme parankimlerinde, USG ve mamografi beraber kullanıldığında, kanser tanısı yüksek duyarlılıkla tespit edilebilmektedir (67, 68). Palpe edilen veya mamografide tespit edilen kitlelerin solid-kistik ayrımında, aksiller metastazların tespitinde ve meme ve aksiller bölgeye yapılacak biyopsi ve işaretleme gibi girişimlerde de ultrasonografiden yararlanılmaktadır.

• **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI):** MR görüntüleme, elektromanyetik dalgaların vücuda gönderilerek, bir manyetik alan içerisinde geri dönen sinyallerle görüntüler elde edilmesini sağlayan görüntüleme tekniğidir (69). X ışını içermemesi ve yumuşak dokularda başarısının yüksek olması, meme görüntülemesinde avantaj sağlamaktadır. Bu yöntemde lezyonun boyutları ve sınırlarının yanı sıra, kontrastlanma paternleri de değerlendirilerek, yüksek duyarlılıkla meme kanserinin tanısı ve tedavi yanıtı değerlendirilebilmektedir. İnvaziv meme kanserlerinde duyarlılığı ve özgüllüğü %100'e varan çalışmalar bildirilmiştir (7, 70). Ayrıca evreleme duyarlılığındaki üstünlüğü, MRI'yi avantajlı kılan bir diğer unsurdur (71). Aksiyel ve sagittal planda intravenöz verilen kontrast öncesi ve sonrası alınan kesitlerle görüntüleme yapılır.

Son dönemde yapılan çalışmalara göre MRI, neoadjuvan tedavi sonrası rezidü tümör doku boyutlarını konvansiyonel görüntüleme ve klinik değerlendirmeye oranla daha yüksek doğrulukla tespit etmektedir (72, 73).

Neoadjuvan tedavi sonrası tümör boyutundaki ve kontrastlanmadaki değişimler, ayrı ayrı değerlendirilebilmektedir.

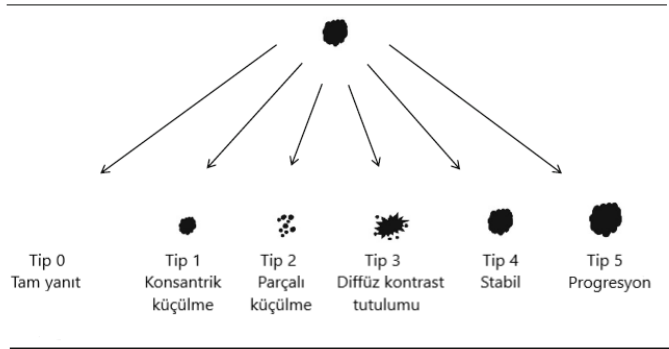
RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri, ilk olarak 2000 yılında, EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) ve NCI (National Cancer Institute) işbirliğiyle

oluşturulmuş, 2009 yılında revize edilmiştir. Bu kriterlere göre tümörün boyutundaki değişimi, “tam yanıt”, “kısmi yanıt”, “stabil hastalık” ve “progresif hastalık” olmak üzere 4 kategoriye ayrılmıştır (Tablo 2.3).

Tümör kontrastlanmasındaki değişiklikler, 2006 yılında Tozaki ve arkadaşlarının kullandığı, 2012 yılında Kim ve arkadaşlarının modifiye ettiği tümör küçülme paterni sınıflamasına göre değerlendirilebilir (21, 22), (Şekil 2.3, Tablo 2.4).

Tablo 2.3: RECIST 1.1’e Göre Tümör Boyut Değişim Kriterleri

Yanıt Durumu	En Uzun Tümör Çapına Göre Değişim
Tam Yanıt	Tümör izlenmiyor
Kısmi Yanıt	%30 ve daha fazla küçülme
Stabil Hastalık	Tam yanıt, kısmi yanıt veya progresyon olmayan
Progresif Hastalık	%20 ve daha fazla büyüme



Şekil 2.3: MRI’de Neoadjuvan Tedaviye Kontrastlanma Yanıtı Sınıflaması

Tablo 2.4: MRI’de Neoadjuvan Tedaviye Kontrastlanma Yanıtı Sınıflamasının Açıklamaları

Yanıt Tipi	Kontraslanmadaki değişiklik
Tip 0	Kontrast tutan lezyonun tümüyle kaybolması ve lezyon alanında kontrastlanma görülmemesi
Tip 1	3mm’den daha fazla konsantrik küçülme, çevresel lezyonlar olmadan
Tip 2	Rezidü çevresel multinodüler lezyonlar olarak küçülme
Tip 3	Tüm kadrarlarda diffüz kontrast tutulumu
Tip 4	Stabil hastalık, 3 mm’den daha az konsantrik küçülme ve 3 mm’den daha az konsantrik büyüme
Tip 5	Progresif hastalık, 3mm’den daha fazla konsantrik büyüme veya yeni lezyonlar

• **Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-CT):** Özellikle tümörlerin metabolik ve fonksiyonel özelliklerinin ölçülebildiği, pozitron yayan radyoizotopların kullanıldığı, invaziv olmayan, 3 boyutlu görüntü sağlayan nükleer bir görüntüleme yöntemidir. Flouoro-18 işaretli deoksiglukoz intravenöz olarak verildikten sonra, glukoz metabolizması hızlı olan hücrelerde tutunmasını kullanarak görüntüleme alınır. Glukoza benzeyen bu molekülde, glukozdaki ikinci karboksil grubundaki hidroksil iyonu yerine flor girmiştir. Hücre içine girerken heksokinaz enzimi tarafından tanınır, ancak moleküldeki değişiklikten dolayı glikolizin ileri safhalarına geçemez. Hücre içinde tutunmuş olur (23).

Lezyonların FDG tutma oranları SUD (standart uptake değeri) ile ölçülür. Meme tümörlerinin benign-malign ayrımında sınır değer 2.0-2.5 olarak kabul edilmektedir. 7 mm'den küçük lezyonlarda PET-CT duyarlılığı düşmektedir (24).

İnvaziv meme kanserinin tanısında %90 duyarlılık ve %93 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. İnvaziv duktal karsinomlar, invaziv lobüler karsinoma oranla daha fazla FDG tutar ve PET-CT, invaziv duktal karsinomları saptamakta daha duyarlıdır (25, 26). Ayrıca, tümörün derecesi ve proliferasyon indeksi ile FDG tutulumunun pozitif korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak HER-2 overekspresyonu ile korelasyon gösterilememiştir (27). Gil-Rendo ve arkadaşlarının çalışmasında ER pozitiflik durumu ile FDG tutulumu pozitif korelasyon gösterirken (28), Basu ve arkadaşları ise Üçlü Negatif olguların daha agresif seyir ile beraber, FDG tutulumu ve duyarlılığında artış gözlemişlerdir (29).

PET-CT'nin neoadjuvan tedavi alan hastalarda, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde faydalı olduğu da gösterilmiştir. PET-CT erken ve ara dönemde tedavi yanıtının önemli bir belirtecidir. PET-CT'nin kısmi yanıt, stabil veya progrese hastalığın tespitinde duyarlılığı yüksek iken, minimal rezidüel hastalıkların tespiti yapılamayacağından, histopatolojik tam yanıt değerlendirmesi için yeterince uygun olmadığı düşünülmektedir (74).

PET-CT'de SUD ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması EORTC'nin 1999'da tanımladığı PERCIST (The Positron Emission

Tomography Response Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre yapılmaktadır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: EORTC'ye Göre Tümör SUD Ölçümüne Göre Tedavi Yanıt Sınıflaması (PERCIST)

Yanıt Kriteri	Yanıt Durumu
Tam Yanıt	Metabolik olarak aktif tüm lezyonların kaybolması
Kısmi Yanıt	Tedaviden önceki en yüksek SUD'a göre tedaviden sonraki en yüksek SUD'da %30'dan fazla azalma
Stabil Hastalık	Tam yanıt, stabil hastalık veya progresif hastalık olmayan
Progresif Hastalık	SUDmax'ta %30'dan fazla artış veya yeni lezyon ortaya çıkması

Histopatolojik incelemedeki neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde çeşitli sınıflama kriterleri kullanılabilmektedir. Sataloff sınıflamasına göre meme ve aksillanın tedaviye yanıt kriterleri Tablo 2.6 ve Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

Tablo 2.6: Tümörün Tedaviye Yanıtı İçin Sataloff Sınıflaması

Sataloff Skoru	Tanım
T-A	Tam veya tama yakın yanıt
T-B	%50'den fazla yanıt, ancak tam ya da tama yakın değil
T-C	%50'den az yanıt ancak gözle görülür terapötik etki
T-D	Yanıt yok

Tablo 2.7: Aksillanın Tedaviye Yanıtı İçin Sataloff Sınıflaması

Sataloff Skoru	Tanım
N-A	Terapötik etki var, metastaz yok
N-B	Terapötik etki veya metastaz yok
N-C	Terapötik etki var, ancak hala metastaz var
N-D	Terapötik etki yok, metastaz var

2.3.5 Meme Kanserinde Tedavi

2.3.5.1 Evrelere Göre Tedavi Yöntemleri

Meme kanserinde tedavi hastalığın evresine göre planlanır. Hasta, gerek cerrahi, gerek sistemik tedavi, gerekse radyoterapi açısından tanı aşamasından itibaren bilgilendirilmelidir.

- Evre 0 (DCIS) meme kanserinde tedavi: DCIS için tedavi, NCCN 2020 kılavuzunun önerilerine göre lumpektomi veya mastektomi şeklinde uygulanabilmektedir. Aksiller diseksiyon gerekli görülmesi de, DCIS’da büyük boyutlu tümör varlığında, mastektomi uygulanacaksa veya tümör ileride uygulanabilecek sentinel lenf nodu biyopsisine (SLNB) engel olabilecek bir yerleşimde ise, komedo nekroz içeriyorsa, solid kribriiform patern içeren yüksek grade’li tümör varlığında eş zamanlı SLNB önerilmektedir. Lumpektomi ile birlikte memeye radyoterapi uygulanması önerilen tedavi yöntemidir. Ayrıca bazı durumlarda mastektomi ve/veya rekonstrüksiyon veya lumpektomi ± parsiyel radyoterapi tedavileri de uygulanabilir. Lumpektomi devamında ER pozitif hastalar için 5 yıl boyunca endokrin tedavi (hormonoterapi) uygulanması önerilmektedir (75).
- Evre I ve II (erken evre invaziv meme kanseri) meme kanserinde tedavi: NCCN 2020 kılavuzuna göre, erken evre invaziv meme kanserinde, tümörün histopatolojik türü, boyutu ve aksiller lenf nodu tutulmasına göre tedavi modaliteleri geliştirilmiştir. Meme koruyucu cerrahi ve SLNB, bu hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. SLNB sonrasında aksiller lenf nodu pozitifliği mevcutsa, tüm memeye ve bölgesel lenf nodlarına yönelik radyoterapi ve moleküler alt tipi ile uyumlu kemoterapi ve hormonoterapi verilmesi önerilir.

Hormon reseptörü pozitif hastalarda, cerrahi sonrası kemoterapi ± hormonoterapiye ek olarak HER-2 pozitif hastalarda Trastuzumab ve lenf nodu metastazı olanlarda Pertuzumab tedaviye eklenir. Tümör boyutu 0,5 cm ve daha küçükse cerrahi sonrası sadece hormonoterapi önerilirken, lenf nodu metastazı mevcut veya tümör boyutu 0,5 cm’den büyük ise hormonoterapi ile birlikte adjuvan kemoterapi önerilmektedir.

Üçlü negatif hastalarda ise lenf nodu metastazı mevcut veya 0,5 cm'den büyük tümörlerde adjuvan kemoterapi önerilir (75).

- Evre III meme kanserinde tedavi (LİMK): Evre IIIa ve IIIb meme kanserleri, ileri evre meme kanseri sayılır, ancak uzak metastaz yoktur. Hastalıksız sağkalım için en iyi seçenek, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin kombine edildiği tedavilerdir. Evre III meme kanserlerinde neoadjuvan tedavi verilmesi önerilmektedir. Seçilmiş evre IIIa ve evre IIIb hastalarda, tümör çapını azaltmak ve meme koruyucu cerrahi şansını arttırmak için neoadjuvan kemoterapi kullanılır. İnoperabl evre III hastalarda ise lökorejyonel kanser yükünü azaltmak ve cerrahiye olanak sağlamak için neoadjuvan tedavi kullanılabilir. Bu şartlar oluştuğunda, post operatif süreçte adjuvan kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi devam eder.

Neoadjuvan tedaviye tam yanıt saptanan veya kısmi yanıt sonrası meme koruyucu cerrahiye uygun olan hastalara mümkünse meme koruyucu cerrahi ve aksiller evreleme önerilmektedir. Progresyon görülen veya kısmi yanıt olsa bile meme koruyucu cerrahiye uygun olmayan hastalara ise mastektomi ve cerrahi aksiller evreleme önerilmektedir. Mastektomi olanlara aynı seansta rekonstrüksiyon da yapılabilir. Neoadjuvan tedaviye yanıtızsızlık ve progresyon durumunda tümör hala inoperable ise, ek sistemik kemoterapi ve/veya cerrahi öncesi radyoterapi verilebilir. Cerrahi sonrası tedavi yine hormon ve HER-2 pozitifliğine ve tam yanıt varlığına göre çeşitlilik göstermektedir. Rezidü tümör veya aksiller metastazı olmayan tam yanıtlı hastalarda hormon pozitif ise sadece adjuvan hormonoterapi önerilir. HER-2 pozitif olanlarda ise trastuzumab ± pertuzumab tedaviye eklenir. Bu ilaçlar monoklonal antikor yapısında olup büyüme faktörlerinin HER-2 reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek etki gösterir. Üçlü negatif olgularda tam yanıt var ise cerrahi sonrası tedavisiz takibe alınmakla beraber, tam yanıt yokluğunda kapesitabin 6-8 kür verilebilir (75).

Neoadjuvan kemoterapide, adjuvan kemoterapide de kullanılan ilaçlar kullanılmaktadır. En sık olarak Antrasiklin ve taksan grubu ilaçlar kullanılmaktadır. Antrasiklinli tedaviye taksan eklenmesi, tedaviye yanıtı arttırmaktadır (17). HER-2 pozitif olgularda trastuzumab ± pertuzumab tedaviye taksanlarla kombine edilerek eklenmektedir (18).

- Evre IV meme kanserinde tedavi (metastatik hastalık): Metastatik meme kanserinde tedavi amacı küratif değildir. Ancak tedaviyle sağkalım ve yaşam kalitesi artar (76). Rezektable olan tümörlerde mastektomiye ek olarak, post-menapozal olanlarda sistemik kemoterapi ve moleküler alt tipine göre hormonoterapi ± trastuzumab/pertuzumab kullanılırken, premenapozal olanlarda over ablasyonu veya supresyonu, veya ER modülatörleri kullanılabilir. Kemik metastazı olanlarda hormonoterapi veya kemoterapiye ek olarak denosumab, zolendronik asit veya pamidronat kullanılır (75).

2.3.5.2 Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi

- **Meme Koruyucu Cerrahi (MKC):** Primer meme kanserinin, çevresindeki bir miktar normal meme dokusu ile birlikte eksize edilmesine MKC denir. Aksiller sentinel lenf nodu örnekleme ile birlikte uygulanır (77, 78). Evre I ve II meme kanserlerinde standart tedavidir, takiplerde sağkalım açısından fark olmadığı için mastektomiye tercih edilmektedir (79).
- **Onkoplastik Meme Koruyucu Cerrahi (OMKC):** Meme kanserinin cerrahi tedavisinde, meme koruyucu cerrahiyle beraber plastik cerrahi tekniklerinin kullanılması olarak tanımlanabilir. Mastektomi ile birlikte yapılan revizyonlar rekonstrüktif cerrahi olarak değerlendirilmektedir. Volüm yer değiştirme (displasman) ve volüm doldurma (replasman) teknikleri ile onkolojik prensiplere uyularak seçilmiş hasta gruplarında uygulanabilir (80).
- **Basit Mastektomi:** Tümörlü memenin meme derisi ve pektoral fasya ile beraber tümüyle çıkarılmasıdır (81).
- **Modifiye Radikal Mastektomi (MRM):** Basit mastektomiye ek olarak aksiller lenf nodları ve yumuşak doku ile birlikte çıkarılmasıdır (37, 38).
- **Radikal Mastektomi:** Basit mastektomiye ek olarak pectoralis minör ve major kaslarının ve level I, II ve III aksiller lenf nodlarının eksize edildiği eski bir tekniktir. Günümüzde neredeyse hiç kullanılmamaktadır (82).
- **Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi(SLNB):** Sentinel lenf nodunun işaretlenmesi, bulunması ve histopatolojik incelemeye gönderilmesidir.

Bunun için mavi boya (metilen, izosülfan), radyoaktif madde veya ikisi birden kullanılabilir. Lenfatik yollar maddeyi, tümörün ilk yayılması muhtemel (sentinel) lenf noduna veya nodlarına götürür. Mavi boyalı nodlar lenfatik kanallar takip edilerek bulunur veya gamma prob ile radyoaktivitenin en yüksek bulunduğu nodlar eksize edilir. Patolojide Frozen Section ile incelenir ve pozitiflik durumunda aynı seansta aksiller diseksiyon yapılabilir. Bir çok çalışma, SLNB'nin %5-10 yanlış negatif sonuç ile beraber, kolay uygulanabilir ve etkili bir teknik olduğunu bildirmiştir (83).

- **Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu:** Sentinel lenf nodu biyopsisinin frozen section veya parafin incelemede pozitif gelmesi sonucu veya görüntülemelerde aksilla pozitif vakalarda SLNB yapılmadan da level I ve II aksiller lenf nodları diseke edilir. Level III'te perioperatif veya cerrahi öncesi tespit edilmiş metastaz saptanması durumunda level III diseksiyon yapılabilir.

ACOSOG Z0011 çalışmasında, T1 ve T2 tümörleri olan ve palpabl lenfadenopatisi olmayan, 1 yada 2 aksiller lenf nodu metastazı olan 891 kadın hastanın 445'ine sadece SLNB, 446'sına aksiller diseksiyon uygulandı. Hastalar 10 yıl boyunca lokal nüks ve hastalıksız sağkalım açısından değerlendirildi. SLNB grubunda 1 hastada 5-10 yıl arasındaki sürede lokal nüks saptanırken, aksiller diseksiyon grubunda lokal nüks yoktu. 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu çalışmaya göre T1 ve T2 tümörü olan ve aksillada palpabl olmayan 1 veya 2 lenf nodu metastazı bulunan hastalarda 10 yıllık sağkalım ve lokal nüks açısından anlamlı fark saptanmadığından, bu grup hastalarda rutin aksiller diseksiyon önerilmemektedir (84).

2013 yılında yayınlanan SENTINA çalışmasında neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrasında sentinel lenf nodu biyopsisinin duyarlılığı karşılaştırıldı. Klinik olarak aksillası negatif olan 1022 hastaya SLNB uygulandıktan sonra NAK verildi. Biyopside negatif olan hastalara NAK sonrası ek girişim yapılmazken, biyopside pozitif gelen hastalara NAK sonrası tekrar SLNB uygulandı. NAK öncesinde klinik olarak aksillası pozitif olan hastalara NAK verildi ve ardından klinik NO'a dönenlere SLNB ve aksiller diseksiyon uygulandı. NAK sonrası klinik olarak lenf nodu pozitif olarak devam

edenlere SLNB yapılmadan aksiller diseksiyon uygulandı. Bu çalışmanın sonucunda, NAK öncesi SLNB yapılan hastalarda %99.1 duyarlılıkla metastatik lenf nodları tespit edildi. Klinik olarak aksillası pozitiften negatife dönen hastalarda NAK sonrası yapılan SLNB’de duyarlılık %80,1 idi. Bu grupta, SLNB’de tek lenf nodu eksize edilen hastalarda yanlış negatiflik oranı %24.3 iken, iki lenf nodu eksize edilenlerde %18.5, üç lenf nodu eksize edildiğinde %7.3 bulunmuştur. İlk biyopsisi pozitif olup NAK sonrası tekrar SLNB yapılan hastalarda duyarlılık %60.8 iken, yanlış negatiflik oranı % 51.6 bulundu. Bu çalışmaya göre SLNB’nin NAK öncesi yapılması, duyarlılık açısından daha avantajlıdır. NAK sonrası SLNB’de yalancı negatiflik oranı yüksektir. SLNB’de en az üç adet lenf nodu eksize edilmesi yalancı negatiflik oranını oldukça azaltmaktadır (85).

2014 yılında yayınlanan AMAROS çalışmasında T1 ve T2 tümörü olup aksillada palpable lenf nodu olmayan 4806 hasta randomize edildi. Eşit olarak aksiller diseksiyon veya radyoterapi gruplarına ayrıldı ve SLNB uygulandı. SLNB sonucu pozitif olan 1425 hastadan 744’ü aksilla diseksiyonu, 681’i ise radyoterapi ile tedavi edildi. 5 yıllık aksiller rekürrens takip edildi. Aksiller diseksiyon grubunda 4 hastada (%0.43) ve radyoterapi grubunda 7 hastada (%1.19) aksillada nüks görüldü. 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalımda anlamlı fark görülmezken, aynı kolda lenf ödem görülme sıklığı aksiller diseksiyon grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu çalışmaya göre, T1 ve T2 tümör ve aksillada palpable lenfadenopati bulunmayan hastalarda sadece radyoterapi düşük morbidite avantajı ve diseksiyon ile kıyaslanabilir aksiller kontrol sağlaması nedeniyle tercih edilebilir (86).

GEREÇ ve YÖNTEM

1 Ocak 2018 – 31 Mayıs 2020 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda, NAK aldıktan sonra opere olmuş 88 meme kanseri hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2020-0327 nolu etik kurul onayı alındı.

Hastaların klinik olarak yaş, operasyon tarihi, uygulanan cerrahinin tipi, tümör lateralitesi, tümör lokalizasyonu, neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası tümör boyutları, multisentrite varlığı, tanı anında T evresi, tanı anı görüntülemelerinde aksillada şüpheli lenf nodu varlığı, tanı anında aksiller biyopsi varlığı, biyopsi tanıları, tanı anında uzak metastaz varlığı, neoadjuvan tedavi bitiminden cerrahiye kadar geçen süre kaydedildi. Radyolojik olarak neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası primer tümör ve aksilladaki SUD ölçümleri, neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası MRG sonuçları, neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası PET-CT sonuçları incelendi. Laboratuvarında neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrasındaki tümör marker düzeyleri kaydedildi. Patoloji verilerinde SLNB varlığı, lenf nodu sayıları, aksiller diseksiyon varlığı, tümör boyut ve evresi, moleküler özellikleri dokümanite edildi.

Hastalara, tümörün moleküler alt tipine ve hastalığın evresine uygun neoadjuvan tedavi verildi. Standart protokol olarak antrasiklin ve siklofosfamid 4 kür sonrası 12 seans (4 kür) taksan tedavisi verildi. C-erbB-2 pozitif hastalarda taksan ile beraber trastuzumab ve/veya pertuzumab tedavisi kombine edildi. Kemik metastazı olan hastalarda bifosfonatlar tedaviye eklendi.

Neoadjuvan tedavi öncesinde ve sonrasında MRI uygulanmış olan 50 hastanın primer tümör çapı ve kontrastlanma paternleri deneyimli bir radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrasındaki tümör çapındaki değişim, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 kullanılarak sınıflandırıldı. Kontrastlanma paternindeki değişimler 2006 yılında Tozaki ve arkadaşlarının kullandığı, 2012 yılında ise Kim ve arkadaşlarının modifiye ettiği yanıt kriterlerine göre değerlendirildi (Şekil 2.1, Şekil 2.2, Tablo 2.3)

Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrasında PET-CT çekilmiş olan 45 hastanın primer tümör ve aksilladaki SUD ölçümlerinin neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası değerleri EORTC'in 1999'da tanımladığı PERCIST (The Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors) yanıt değerlendirme kriterlerine göre deneyimli bir nükleer tıp uzmanı tarafından karşılaştırıldı ve skorlandı (Şekil 2.3)

Hem MRI, hem PET-CT olan 23 hastanın yanıt öngörücülüğü MRI ve PET-CT için karşılaştırıldı.

Histopatolojik incelemedeki neoadjuvan tedaviye yanıt oranları, Sataloff sınıflamasına göre meme ve aksilla için ayrı ayrı olmak üzere, deneyimli bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Bu sınıflamaların karşılaştırmalı analizlerinde, Sataloff T-A, patolojik tam yanıtlu gruba, T-B ve T-C kısmi yanıtlu gruba alındı. T-D ise yanıtız gruba dahil edildi.

Lenf nodu yanıtında Sataloff N-A tam yanıtlu gruba, Sataloff N-B ve N-C kısmi yanıt grubuna, Sataloff N-D ise yanıtız gruba dahil edildi.

Sataloff skorları birlikte incelendiğinde hem primer tümörde hem de aksillada tam yanıt varlığı değerlendirilerek MRI ve PET-CT'deki radyolojik tam yanıtlarla kıyaslandı.

Tümörün moleküler özelliklerine göre de patolojideki yanıt oranları analiz edildi. Ki-67 proliferasyon indeksi %14 ve üstü olanlar pozitif, %14'ten düşük olanlar negatif kabul edildi.

MRI ve PET-CT'deki bulgular da tam yanıt saptanan ve saptanmayan olarak gruplara ayrıldı. RECIST'te tam yanıt grubu karşılaştırmada tam yanıtlu

gruba, diğer gruplar ise tam yanıt olmayan gruba dahil edildi. Kontrastlanma yanıtında tip 0 tam yanıtı gruba, diğer tipler ise tam yanıt olmayan gruba dahil edildi. PERCIST'te tam yanıt grubu tam yanıtı gruba, diğer gruplar ise tam yanıt olmayan gruba dahil edildi. Bu gruplar patolojik yanıt ile kıyaslanırken, Sataloff T-A tam yanıtı gruba, diğerleri tam yanıt olmayan gruba alındı. Aksilla yanıtında Sataloff N-A tam yanıtı gruba alındı. N-B grubu yanıt veya metastaz tanımlamadığı için, aksillanın yanıt karşılaştırmasına dahil edilmedi. N-C ve N-D olan hastalar tam yanıt olmayan gruba dahil edildi.

MRI'de meme tümörünün RECIST ve kontrastlanma yanıtına göre tedaviye tam yanıt varlığı sınıflandırıldığından, patolojideki tümör için tam yanıt varlığı ile kıyaslandı. PET-CT'de PERCIST'e göre tümör ve aksillada tam yanıt varlığı sınıflandırıldığından, tümör için PERCIST'te tam yanıt varlığı, tümörün patolojik tam yanıtıyla; aksilla için PERCIST'te tam yanıt varlığı ise aksillanın patolojik tam yanıtıyla kıyaslandı.

MRI ve PET-CT'deki bulguların patolojik verilerle uyumlu olduğu hastalar "uyumlu" gruba dahil edildi. Uyumlu ve uyumsuz gruplardaki olgular, tümörün moleküler özelliklerine göre analiz edildi.

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 20 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Normal dağılım varlığı Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenler içinse ortanca ve %25-%75. persentiller (çeyrekler arası aralık) olarak sunuldu. Çapraz tablolarda kategorik değişkenlerin dağılımı Ki-kare ya da Fisher kesin-kikare testleri ile karşılaştırıldı. Ordinal bağımsız değişkenler ile bağımlı değişken, 2X2'den büyük çapraz tablolar için eğimde ki-kare (linear-by-linear association) testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerin üç grup arasında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. MRI, PET-CT ve patoloji arasındaki uyum kappa testi ile değerlendirildi. Cohen'in kappa katsayısı (κ) <0 ise "uyum yok", 0.01 — 0.20 ise "önemsiz düzeyde uyum", 0.21 — 0.40 ise "zayıf

düzeyde uyum”, 0.41 — 0.60 ise “orta düzeyde uyum”, 0.61 — 0.80 ise “iyi düzeyde uyum”, 0.81 — 1.00 ise “çok iyi düzeyde uyum” olarak yorumlandı (87). İki yönlü olarak p değerinin <0.05 olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Bu çalışmada, lokal ileri veya metastatik meme kanseri olup, neoadjuvan tedavi gördükten sonra opere edilmiş olan 88 kadın hastanın neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası görüntülemeleri ve dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Seksen sekiz kadın hastadan 44'ü sağ, 44'ü sol meme kanseri tanısı ile opere oldu. Ortalama yaş 53.09 (± 12.57) idi. Tanı anındaki T evreleri değerlendirildiğinde T2 tümörlerin daha yüksek oranda olduğu görüldü (n:38, %46.3). Histopatolojik tanıda en çok invaziv duktal karsinom bulundu (n=70, %84), (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların Yaş, Tümör Lateralizasyonu, T Evresi ve Histopatolojik Tanıları

Yaş, ortal±ss		53.09±12.57
Taraf, n (%)	Sağ	44 (50)
	Sol	44 (50)
T evresi, n (%)	1	9 (11)
	2	38 (46.3)
	3	6 (7.3)
	4	29 (35.4)
	İnvaziv Duktal Karsinom	70 (84.3)
Kanser tipi, n (%)	İnvaziv Lobüler Karsinom	3 (3.6)
	İnvaziv Papiller Karsinom	1 (1.2)
	Metaplastik Karsinom	3 (3.6)
	Diğer	6 (7.2)

n: hasta sayısı; ss: standart sapma

Hastaların tanı anındaki görüntülemelerine ulaşılabilen 82 hastadan 56'sına MRI (%68.2), 80'ine PET-CT (%97) uygulanmıştır. Tanı anında ortalama tümör boyutu 35.8 mm bulundu. 62'sinde (%75.6) tanı anında ipsilateral aksillada şüpheli LAM varlığı görüldü. 82 hastadan 1'inin ilk tanı anındaki görüntülemesi kesitsel olmayıp multisentrite değerlendirilmesi yapılamadı. 81 hastadan 45'inde multisentrite veya multifokalite mevcuttu (%55.5). Bunların 18'i multifokal (%22.2), 27'si multisentrikte (%33.3). NAK sonrasındaki görüntülemelerine ulaşılabilen 78 hastanın 61'ine MRI (%78.2), 49'una ise PET-CT (%62.8) uygulanmıştır. NAK sonrası ölçülen ortalama tümör boyutu 16.6 mm bulundu. NAK sonrasında 78 hastadan 21'inde (%26.7) ipsilateral aksillada şüpheli LAM varlığı görüldü. 78 hastadan 1'inin tedavi sonrası görüntülemesi kesitsel olmayıp multisentrite değerlendirilmesi yapılamadı. 77 hastadan 14'ünde görüntülemelerde tanımlanabilen multisentrite veya multifokalite mevcuttu (%18.1). Bunların 2'si multifokal (%2.6), 12'si multisentrikte (%15.6), (Tablo 4.2).

Tedavi öncesi veya esnasında PET-CT ile değerlendirilen 80 hastadan 9'unda uzak metastaz mevcuttu (%11.2). Tanı anı ortalama PET-CT SUDmax değerleri meme için 9.3, NAK sonrası aynı değer 3.6 olarak bulundu ($p<0.001$). Aksilla için tanı anı ortalama SUDmax değeri 5.6 iken, NAK sonrası bu değer 1.35 idi ($p<0.001$), (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Tanı Anı ve Neoadjuvan Tedavi Sonrası Değişkenler

		Neoadjuvan tedavi öncesi	Neoadjuvan tedavi sonrası	p
Aksillada Şüpheli LAM, n (%)	Yok	20 (24.4)	57 (73.1)	<0.001 ^{*,1}
	Var	62 (75.6)	21 (26.7)	
Multisentrisite, n (%)	Yok	36 (44.4)	63 (81.8)	<0.001 ^{*,1}
	Multifokal	18 (22.2)	2 (2.6)	
	Multisentrik	27 (33.3)	12 (15.6)	
Uzak metastaz varlığı, n (%)	Yok	72 (88.9)		
	Var	9 (11.1)		
PET meme SUD max, ortalama (± ss)		9.29±6.49	3.60±5.13	<0.001 ^{*,2}
PET aksilla SUD max, ortalama (± ss)		5.62±6.04	1.35±3.18	<0.001 ^{*,2}
Tümör uzun çapı, ortalama (± ss)		35.79±16.32	16.64±16.49	<0.001 ^{*,2}

*n: hasta sayısı; ss: standart sapma, ¹ McNemar ki-kare, ² Wilcoxon testi * p≤0.05*

Seksen sekiz hastanın 43'ünde NAK öncesi meme tümörüne coil uygulanmıştır (%48.9). Hastaların 35'ine operasyon öncesi işaretleme yapılmıştır (%39.7). 29 hastada meme işaretleme teli ile (%32.9), 6 hastada da tümörün ciltteki izdüşümüne bant ile işaretleme yapılmıştır (%6.8). Hastaların NAK bitiminden operasyona kadar geçen süre ortanca değeri 8 (6-8) haftadır.

Opere olan 88 hastanın 42'sine SLNB yapıldı (%47.7). Kırk dört hastaya ise SLNB yapılmadan direkt olarak aksiller diseksiyon yapıldı (%50). SLNB uygulanan 42 hastadan ortalama 2.7 adet sentinel lenf nodu eksize edildi. Metilen mavisi ile boyalı sentinel lenf nodu sayısı ortalama 1,8 idi. Bu 42 hastanın 9'unda frozenda sentinel lenf nodu metastazı pozitif bulundu (%21.4). Parafin sonuçlarda 10 hastanın sentinel lenf nodu metastazı pozitif bulundu (%23.8). Boyalı sentinel lenf nodlarının ortalama çapı 14,5 mm idi. Seksen sekiz hastanın 56'sına aksiller diseksiyon uygulandı (%63.6). SLNB uygulanan 42 hastanın 6'sında sentinel lenf nodu dışında da metastaz saptandı (%14.3). Aksiller metastaz olan 41 hastada ortalama metastatik lenf nodu sayısı 4.9'dur. Toplam çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama 9.4'tür (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Lenf Nodları ile İlgili Patoloji Raporu Verileri

SLNB varlığı, n (%)	Var	42 (%47.7)
	Yok	46 (%52.2)
Çıkarılan SLN, ortalama ($\pm$ ss)		2,74 $\pm$ 3,37
Boyalı SLN, ortalama ($\pm$ ss)		1,76 $\pm$ 1,26
Boyalı SLN frozen sonucu n (%)	Negatif	33 (78.6)
	Pozitif	9 (21.4)
Boyalı SLN parafin sonucu, n (%)	Negatif	32 (76.2)
	Pozitif	10 (23.8)
Boyalı SLN boyutu (mm), ortalama ($\pm$ ss)		14.54 $\pm$ 7,04
Aksiller diseksiyon varlığı, n (%)	Yok	32 (36.4)
	Var	56 (63.6)
SLNB pozitif olanlarda sentinel dışı metastatik lenf nodu varlığı, n (%)	Yok	3 (33,3)
	Var	6 (66,6)
Aksiller metastaz olan hastalarda metastatik lenf nodu sayısı, ortalama ($\pm$ ss)		4,9 $\pm$ 3,75
Toplam çıkarılan lenf nodu sayısı, ortalama ($\pm$ ss)		9,43 $\pm$ 8,23

n: hasta sayısı, SLN: sentinel lenf nodu, SLNB: sentinel lenf nodu biopsisi,
ss: standart sapma

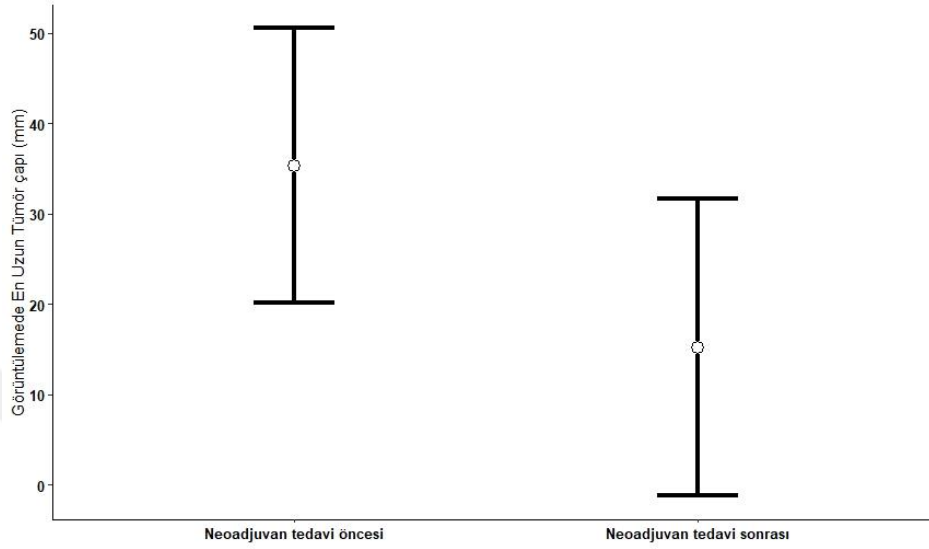
Opere edilen 88 hastanın 34'üne MKC (%38.6), 44'üne mastektomi (%50.1), 10'una ise onkoplastik cerrahi uygulanmıştır (%11.4). Histopatolojik incelemede tümör çapı ortalama 25.4 mm bulunmuştur. Tümör yerleşimi en sık üst dış kadranda saptanmıştır (n=36, %40.9). Patolojik incelemede 88 hastanın 9'u multifokal (%10.2), 1 tanesi multisentrik bulunmuştur (%1.1). Seksen sekiz hastanın 9'unda re-eksizyon uygulanmıştır (%10.2). Re-eksizyon öncesi cerrahi sınırlara 10 mm'den uzak olan hasta sayısı 74 iken (%84.1), re-eksizyon sonrası bu sayı 78'dir (%88.6). Hastaların TNM evrelemesinde 25 hasta evre 0 bulunmuştur (%28.4). Tümörlerin moleküler incelemelerinde, ER, 86 hastanın 63'ünde pozitif (%73.3), PR , 85 hastanın 45'inde pozitif (%52.9), C-erbB-2 (HER-2/neu), 86 hastanın 25'inde (%29.1) pozitif bulunmuştur. Bir hastanın patoloji raporunda PR sistem hatası nedeniyle çalışılamamış, 2 hastanın ise moleküler inceleme bilgilerine ulaşılammıştır. E-cadherin ekspresyon kaybı çalışılan 46 hastanın 19'unda pozitif bulunmuştur (%41.3). ER boyanma yüzdesi %67 ve üzerinde olan 54 hasta vardır (%63.5). ER boyanma yoğunluğu 48 hastada kuvvetli boyanma olarak görülmüştür (%57.1). Allred skoru ortalama değeri 5.4'tür. Tümörün moleküler sınıflamasına göre 24 hasta Lüminal A (%27.9), 39 hasta Lüminal B (%45.3), 9 hasta HER-2 overeksprese (%10.5), 14 hasta ise üçlü negatif grupta idi (%16.3), (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Tümör ile İlgili Patoloji Raporu Verileri

Cerrahi tipi, n (%)	Meme koruyucu Mastektomi	34 (38.6)
	Onkoplastik cerrahi	44 (50.1)
Tümör uzun çapı, ortalama (± ss)		25,36±38,4
Tümör yerleşimi, n (%)	Üst dış kadran	36 (40.9)
	Alt dış kadran	13 (14.8)
	Retroareolar	27 (30.7)
	Üst iç kadran	6 (6.8)
	Alt iç kadran	5 (5.7)
	Tüm kadranlarda	1 (1.1)
Multisentrisite/ multifokalite, n (%)	Yok	77 (87.5)
	Multifokal	9 (10.2)
	Multisentrik	1 (1.1)
Reeksizyon, n (%)	Yok	79 (89.8)
	Var	9 (10.2)
Tümör cerrahi sınırı, n (%)	Sınır pozitif	3 (3.4)
	Sınır 2 mm den yakın	3 (3.4)
	Sınır uzaklığı 2-10 mm	8 (9.1)
	Sınır 10 mm den daha uzak	74 (84.1)
Reeksizyon sonrası cerrahi sınır, n (%)	Sınır pozitif	0
	Sınır 2 mm den yakın	2 (2.3)
	Sınır uzaklığı 2-10 mm	8 (9.1)
TNM evresi, n (%)	0	25 (28.4)
	I	15 (17.0)
	IIA	10 (11.4)
	IIB	10 (11.4)
	IIIA	16 (18.2)
	IIIB	2 (2.3)
	IIIC	7 (8.0)
	IV	3 (3.4)
ER, n (%)	Negatif	23 (26.7)
	Pozitif	63 (73.3)
PR, n (%)	Negatif	40 (47.1)
	Pozitif	45 (52.9)
CerB2, n (%)	Negatif	61 (70.9)
	Pozitif	25 (29.1)
E-Cadherin, n (%)	Negatif	27 (58.7)
	Pozitif	19 (41.3)
Ki67 yüzdesi, ortalama (± ss)		30,26±26,59
	0	22 (25.9)
	1	1 (1.2)
ER boyanma yüzdesi, n (%)	2	4 (4.7)
	3	4 (4.7)
	4	0
	5	54 (63.5)
ER boyanma Yoğunluğu, n (%)	0	22 (26.2)
	1	7 (8.3)
	2	7 (8.3)
	3	48 (57.1)
Allred skoru, ortalama (± ss)		5,37±3,48
Moleküler alt tip, n (%)	Lüminal A	24 (27.9)
	Lüminal B	39 (45.3)
	Her2 (CerB2) overeksprese	9 (10.5)
	Üçlü negatif	14 (16.3)

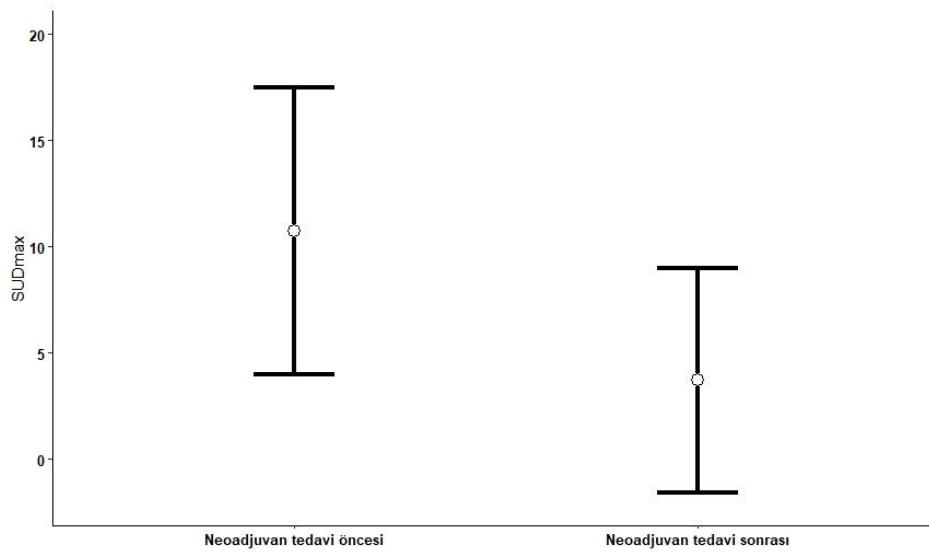
n: hasta sayısı, PR: Progesteron reseptörü, ER: Östrojen reseptörü, ss: standart sapma

NAK öncesi ve sonrası MRI veya PET-CT ile karşılaştırma yapılan 73 hastada tümör çapları karşılaştırıldı. NAK öncesi tümör çapı ortalama 35.3 mm iken, NAK sonrası ortalama tümör çapı 15.2 mm'dir. İstatistiki olarak anlamlı bir düşüş mevcuttur ($p<0.001$), (Şekil 4.1).



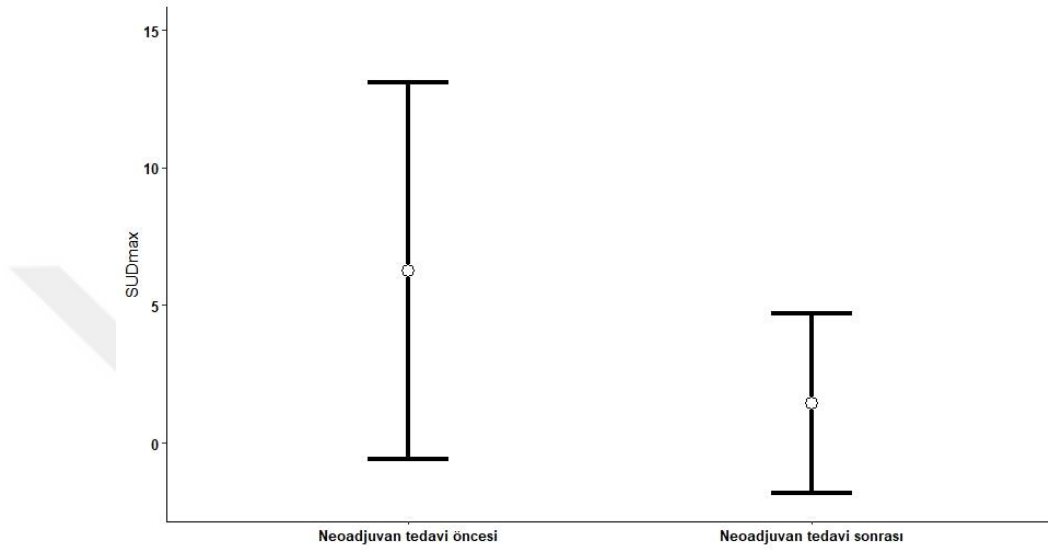
Şekil 4.1: Tümör Çapının NAK Öncesi ve Sonrası Değişim Grafiği

PET-CT'de NAKT öncesi ve sonrası meme tümörünün SUDmax değerleri karşılaştırılan 46 hastada, NAK öncesi ortalama SUDmax değeri 10.7 ± 6.7 iken, NAKT sonrası ortalama SUDmax değeri 3.7 ± 5.3 bulunmuştur. Aradaki düşüş istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.001$), (Şekil 4.2).



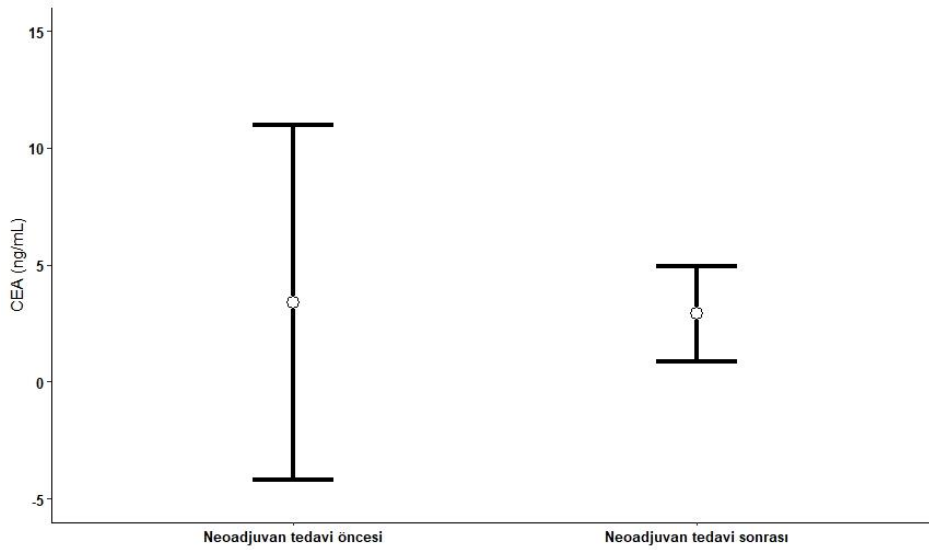
Şekil 4.2: Meme İçin NAK Öncesi ve Sonrası SUDmax Değişim Grafiği

PET-CT’de NAK öncesi ve sonrası aksilladaki SUDmax değerleri karşılaştırılan 46 hastada, NAK öncesi ortalama aksiller SUDmax değeri 6.25 ± 6.84 iken, NAK sonrası ortalama aksiller SUDmax değeri 1.44 ± 3.27 bulunmuştur. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.001$), (Şekil 4.3).



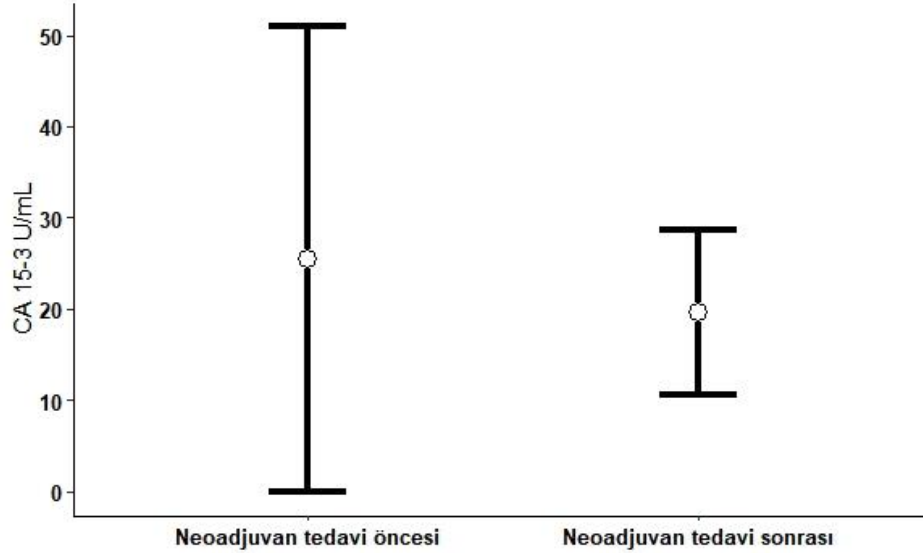
Şekil 4.3: Aksilla İçin NAK Öncesi ve Sonrası SUDmax Değişim Grafiği

NAK öncesi ve sonrasında CEA bakılan 66 hastanın CEA değerlerinin NAK öncesi ortalama değeri 3.39 ± 7.60 iken, NAK sonrası ortalama değeri 2.91 ± 2.04 'tür. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p: 0.007$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: NAK Öncesi ve Sonrası CEA Değişim Grafiği

NAK öncesi ve sonrası Ca 15.3 bakılan 67 hastanın NAK öncesi Ca 15.3 ortalama değeri 25.4 ± 25.5 bulunurken, NAK sonrası 19.6 ± 9.1 bulunmuştur. İstatistiki olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p:0.7$).



Şekil 4.5: NAK Öncesi ve Sonrası Ca-15.3 Değişim Grafiği

SLNB uygulanan 42 hastada alınan SLN frozen sonucu, aynı sentinel lenf nodu ve nodlarının parafin sonucu ile karşılaştırıldı. Bir hastada frozen negatifken, parafin sonucu pozitif gelmiştir. SLNB’de frozen işleminin duyarlılığı %90, seçiciliği %100 bulunmuştur. Pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %96.96’dır (Tablo 4.4).

Tablo 4.5: SLN’nin Frozen ve Parafin Sonuçları ve Testin Güvenilirlik Parametreleri

		Parafin sonucu		Testin güvenilirlik parametreleri				p*
		Pozitif	Negatif	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPV (%)	NPV (%)	
Frozen sonucu	Pozitif	9	0	90	100	100	96.96	<0.001*, ¹
	Negatif	1	32					

PPV: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer, ¹ McNemar ki-kare, * $p \leq 0.05$

Patolojideki meme tümörü regresyon skorlarının tümörün moleküler özellikleri ile karşılaştırılmasında, ER ve PR pozitifliği ile NAK’ye yanıt oranları arasında negatif korelasyon gözlenirken (sırasıyla $p: 0.047$ ve $p:$

0.02), C-erbB-2 pozitifliği ile istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (p:0.01). ER boyanma yüzdesi yüksek olan hastalarda yanıtızlık oranı istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p:0.04). ER boyanma yoğunluğu kuvvetli olan hastalarda yanıtızlık oranı istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p:0.03). Tam yanıt grubunda, Allred skoru ortalama değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p:0.047). Ki 67 %14 ve daha yüksek değeler pozitif, %14'ten düşük değeler negatif kabul edilmiştir. Ki 67 proliferasyon indeksi yüksek hastalarda istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yanıtın daha iyi olduğu görölmüştür (p:0.004). Tümörlerin moleküler alt tipleri arasında yanıt konusunda istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.054), (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Tümör Moleküler Yapısının Primer Tümörde Regresyon Varlığına Etkisi

		Patolojide tümör regresyon skoru			P
		Yanıt yok	Kısmi yanıt	Tam yanıt	
ER, n (%)	Negatif	6 (26.1)	4 (17.4)	13 (56.5)	0.047* ¹
	Pozitif	23 (37.7)	21 (34.4)	17 (27.9)	
PR, n (%)	Negatif	9 (23.1)	10 (25.6)	20 (51.3)	0.02* ¹
	Pozitif	19 (43.2)	15 (34.1)	10 (22.7)	
C-erbB-2, n (%)	Negatif	24 (40.7)	20 (33.9)	15 (25.4)	0.01* ¹
	Pozitif	5 (20.0)	5 (20.0)	15 (60.0)	
E-Cadherin, n (%)	Negatif	6 (23.1)	10 (38.5)	10 (38.5)	0.31 ¹
	Pozitif	8 (42.1)	4 (21.1)	7 (36.8)	
ER boyanma Yüzdesi, n (%)	0	5 (22.7)	4 (18.2)	13 (59.1)	0.04* ²
	1	1 (100.0)	0 (0)	0 (0)	
	2	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	
	3	0 (0)	3 (75.0)	1 (25.0)	
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	5	21 (40.4)	17 (32.7)	14 (26.9)	
ER boyanma Yoğunluk, n (%)	0	5 (22.7)	4 (18.2)	13 (59.1)	0.03* ²
	1	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	
	2	3 (42.9)	3 (42.9)	1 (14.3)	
	3	18 (34.8)	16 (34.8)	12 (26.1)	
Allred skoru, ortalama±ss		5,97±3,18	6,1±3,05	3,93±3,86	0,047* ³
Moleküler alt Tip, n (%)	Lüminal A	8 (36.4)	11 (50.0)	3 (13.6)	0.054 ⁴
	Lüminal B	15 (38.5)	10 (25.6)	14 (35.9)	
	Her2 (CerB2) overekspresye	1 (11.1)	2 (22.2)	6 (66,7)	
	Üçlü negatif	5 (35.7)	2 (14.3)	7 (50)	
Ki-67 boyanma	Negatif	10 (33.3)	15 (50)	5 (16.7)	0.004* ¹
	Pozitif	19 (35.2)	10 (18,5)	25 (46.3)	

n: hasta sayısı, PR: Progesteron reseptörü, ER: Östrojen reseptörü, ss: Standart sapma, ¹ Pearson ki-kare, ² Linear-by-linear association, ³ Kruskal-Wallis Test, ⁴ Fisher'in kesin testi,

* p≤0.05

Patolojideki aksilla regresyon skorlarının tümörün moleküler özellikleri ile karşılaştırılmasında, ER ve PR pozitifliği ile NAK'ye yanıt oranları arasında negatif korelasyon gözlenirken (sırasıyla p:0.03 ve p:0.04), C-erbB-2 pozitif ve negatif hastalar arasında patolojik yanıt açısından istatistiki olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p:0.06). ER boyanma yüzdesi yüksek olan hastalarda yanıtızsızlık oranı istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur

(p:0.02). ER boyanma yoğunluğunda kuvvetli boyanma gösteren hastalarda yanıtızlık oranı istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p:0.03). Allred skoru ile NAK'ye yanıt düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.27). Ki 67 proliferasyon indeksi yüksek ve düşük hastalar arasında aksiller yanıt açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p:0.8). Tümörlerin moleküler alt tipleri arasında NAK'ye aksillanın patolojik yanıtı konusunda istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.29), (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Tümör Moleküler Yapısının Aksillada Regresyon Varlığına Etkisi

		Patolojide aksillar regresyon skoru			P
		Yanıt yok	Kısmi yanıt	Tam yanıt	
ER, n (%)	Negatif	4 (18.2)	5 (22.7)	13 (59.1)	0.03* ¹
	Pozitif	20 (33.3)	24 (40)	16 (26.7)	
PR, n (%)	Negatif	6 (15.8)	14 (36.8)	18 (47.4)	0.04* ¹
	Pozitif	17 (39.5)	15 (34.9)	11 (25.6)	
C-erbB-2, n (%)	Negatif	20 (34.5)	22 (37.9)	16 (27.6)	0.06 ¹
	Pozitif	4 (16.7)	7 (29.2)	13 (54.2)	
E-Cadherin, n (%)	Negatif	6 (23.1)	11 (42.3)	9 (34.6)	0.94 ¹
	Pozitif	5 (27.8)	7 (38.9)	6 (33.3)	
ER boyanma Yüzdesi, n (%)	0	4 (19.0)	5 (23.8)	7 (57.1)	0.02* ²
	1	0 (0)	0 (0)	1 (100.0)	
	2	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	
	3	0 (0)	2 (50.0)	2 (50.0)	
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	5	18 (35.3)	20 (39.2)	13 (25.5)	
ER boyanma Yoğunluk, n (%)	0	4 (19.0)	5 (23.8)	12 (57.1)	0.03* ²
	1	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.9)	
	2	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	
	3	16 (35.6)	17 (37.8)	12 (26.7)	
Allred skoru, ortalama±ss		6,17±3,1	6,04±3,11	3,93±3,78	0,27 ³
Moleküler alt Tip, n (%)	Lüminal A	7 (31.8)	10 (45.5)	5 (22.7)	0.29 ⁴
	Lüminal B	13 (34.2)	14 (36.8)	11 (28.9)	
	Her2 (CerB2) overeksprese	1 (12.5)	2 (25)	5 (62.5)	
	Üçlü negatif	3 (21.4)	3 (21.4)	8 (57.1)	
Ki-67 boyanma	Negatif	8 (26.7)	12 (40)	10 (33.3)	0.80 ¹
	Pozitif	16 (30.8)	17 (32.7)	19 (36.5)	

n: hasta sayısı, PR: Progesteron reseptörü, ER: Östrojen reseptörü

¹ Pearson ki-kare, ² Linear-by-linear association, ³ Kruskal-Wallis Test, ⁴ Fisher'in kesin testi

* $p \leq 0.05$

Patolojik regresyon skorlarının kombine (meme+aksilla) değerlendirilmesinin tümörün moleküler özellikleri ile karşılaştırılmasında, ER ve PR pozitifliği ile NAK'ye yanıt oranları arasında negatif korelasyon gözlenirken (sırasıyla $p:0.03$ ve $p:0.03$), CerbB2 pozitifliği ile istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir ($p:0.004$). ER boyanma yüzdesi yüksek olan hastalarda NAK'ye tam yanıt oranı istatistiki olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p:0.015$). ER boyanma yoğunluğunda kuvvetli boyanma gösteren hastalarda NAK'ye tam yanıt oranı istatistiki olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p:0.017$). Tam yanıt grubunda, Allred skoru ortalama değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p:0.03$). Ki 67 proliferasyon indeksi yüksek hastalarda istatistiki olarak anlamlı bir şekilde NAK'ye yanıtın daha iyi olduğu görülmüştür ($p:0.006$). Tümörlerin moleküler tiplendirmeleri arasında NAK'ye yanıt konusunda istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0.12$), (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Tümör Moleküler Yapısının Primer Tümör ve Aksillada Regresyon Varlığına Etkisi

		Patolojide Primer Tümör+Aksilla Regresyon Skoru			
		Yanıt yok	Kısmi yanıt	Tam yanıt	P
ER, n (%)	Negatif	4 (17.4)	6 (26.1)	13 (56.5)	0.03* ¹
	Pozitif	21 (34.4)	24 (39.3)	16 (26.2)	
PR, n (%)	Negatif	7 (17.9)	13 (33.3)	19 (48.7)	0.03* ¹
	Pozitif	17 (38.6)	17 (38.6)	10 (22.7)	
C-erbB-2, n (%)	Negatif	22 (37.3)	23 (39.0)	14 (23.7)	0.004* ¹
	Pozitif	3 (12)	7 (28)	15 (60)	
E-Cadherin, n (%)	Negatif	5 (19.2)	12 (46.2)	9 (34.6)	0.14 ¹
	Pozitif	8 (42.1)	4 (21.1)	7 (36.8)	
ER boyanma Yüzdesi, n (%)	0	4 (18.2)	5 (22.7)	13 (59.1)	0.015* ²
	1	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
	2	2 (50)	1 (25)	1 (25)	
	3	0 (0)	3 (75)	1 (25)	
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	5	19 (36.5)	20 (38.5)	13 (25)	
ER boyanma Yoğunluk, n (%)	0	4 (18.2)	5 (22.7)	13 (59.1)	0.017* ²
	1	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)	
	2	3 (42.9)	3 (42.9)	1 (14.3)	
	3	16 (34.8)	19 (41.3)	11 (23.9)	
Allred skoru, ortalama±ss		6,2±3,04	5,93±3,15	3,78±3,85	0,03* ³
Moleküler alt Tip, n (%)	Lüminal A	8 (36.4)	11 (50.0)	3 (13.6)	0.12 ⁴
	Lüminal B	13 (33.3)	13 (33.3)	13 (33.3)	
	Her2 (CerB2) overeksprese	1 (11.1)	2 (22.2)	6 (66,7)	
	Üçlü negatif	3 (21.4)	4 (28.6)	7 (50.0)	
Ki-67 boyanma	Negatif	17 (56.7)	5 (16.7)	8 (26.7)	0.006* ¹
	Pozitif	13 (24.1)	24 (44.4)	17 (31.5)	

n: hasta sayısı, PR: Progesteron reseptörü, ER: Östrojen reseptörü

¹ Pearson ki-kare, ² Linear-by-linear association, ³ Kruskal-Wallis Test, ⁴ Fisher'in kesin testi

* p≤0.05

Hastalık prognozunu göstermede önemli bir kriter olan patolojik tam yanıt grubunu diğer hastalardan ayırarak yaptığımız istatistiksel çalışmada, meme tümörünün NAK'ye patolojik tam yanıtı HER-2 overeksprese grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:0.02). Aksillanın patolojik tam yanıtında gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken

(p:0.06), NAK'ye meme ve aksillada total patolojik tam yanıt yine HER-2 overeksprese grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p:0.02), (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Tümör Moleküler Sınıflamasının Primer Tümörde, Aksillada ve Primer Tümör ve Aksillada Patolojik Tam Yanıt Varlığına Etkisi

		Patoloji tümör regresyon skoru		
		Tam yanıt var	Tam yanıt yok	p
Moleküler alt Tip, n (%)	Lüminal A	3 (13.6)	19 (86.4)	0.02*1
	Lüminal B	14 (35.9)	25 (64.1)	
	Her2 (CerB2) overeksprese	6 (66.7)	3 (33.3)	
	Üçlü Negatif	7 (50)	7 (50)	
		Patoloji aksillar regresyon skoru		
		Tam yanıt var	Tam yanıt yok	p
Moleküler alt Tip, n (%)	Lüminal A	5 (31.8)	17 (68.2)	0,062
	Lüminal B	11 (28.9)	27 (71.1)	
	Her2 (CerB2) overeksprese	5 (62.5)	3 (37.5)	
	Üçlü Negatif	8 (57.1)	6 (42.9)	
		Patoloji tümör+aksilla regresyon skoru		
		Tam yanıt var	Tam yanıt yok	p
Moleküler alt Tip, n (%)	Lüminal A	3 (13.6)	19 (86.4)	0.02*2
	Lüminal B	13 (33.3)	26 (66.7)	
	Her2 (CerB2) overeksprese	6 (66.7)	3 (33.3)	
	Üçlü Negatif	7 (50)	7 (50)	

n: Hasta sayısı

¹ Pearson ki-kare, ² Fisher'in kesin testi, * p≤0.05

MRI'deki tümör regresyon skorlarına göre ile tam yanıt varlığının patolojideki tam yanıt varlığı ile uyumu Cohen'in Kappa analizi ile ölçüldüğünde, RECIST'e göre tespit edilen tam yanıt varlığı ile patolojik tam yanıt varlığı arasında orta düzeyde uyum saptanmıştır ((κ)=0.46). Meme tümörünün NAK'ye tam yanıtının değerlendirilmesinde MRI RECIST'in duyarlılığı %65.2, seçiciliği %80.7, pozitif prediktif değeri %75, negatif prediktif değeri %72.4'tür (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: MRI RECIST'e Göre Tam Yanıt Varlığının Patolojideki Primer Tümör Tam Yanıt Varlığı ile Uyum

		Patoloji tümör regresyon skoru		Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPV (%)	NPV (%)	p*
		Tam yanıt var	Tam yanıt yok					
MRI RECIST	Tam yanıt var	15 (75)	5 (25)	65,2	80,7	75	72,4	0.001*
	Tam yanıt yok	8 (27.6)	21 (72.4)					

Cohen'in kappa katsayısı (κ):0.46, *kappa değeri için p değeri, PPV: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer, * $p \leq 0.05$

MRI'deki kontrastlanma paterninin değerlendirildiği Tozaki ve arkadaşları tarafından tanımlanan regresyon skoru ile patolojik tümör regresyon skorlarının uyumu tam yanıtın tespiti açısından Cohen'in Kappa analizi ile ölçüldüğünde bu sınıflamadaki tam yanıt ile patolojik tam yanıt bulguları arasında önemsiz düzeyde uyum saptanmıştır (κ :0.17). Meme tümörünün NAK'ye tam yanıtının değerlendirilmesinde kontrastlanma yanıtı sınıflamasının duyarlılığı %86, seçiciliği %30.7, pozitif prediktif değeri %52.6, negatif prediktif değeri %72.7'dir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: MRI Kontrastlanma Paternindeki Tam Yanıt Varlığının Memede Patolojik Tam Yanıt Varlığıyla Uyum

		Patoloji tümör regresyon skoru		Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPV (%)	NPV (%)	p*
		Tam yanıt var	Tam yanıt yok					
NAK'ye kontrastlanma yanıtı	Tam yanıt var	20 (52.6)	18 (47.4)	86	30,7	52,6	72,7	0.14
	Tam yanıt yok	3 (27.3)	8 (72.7)					

Cohen'in kappa katsayısı (κ):0.17, *kappa değeri için p değeri, PPV: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer, * $p \leq 0.05$

PET-CT'deki tümörün NAK'ye yanıtı için EORTC'nin PERCIST kriterlerine göre yapılan tümör regresyon skorunun patolojik regresyon skoruyla uyumu Cohen'in Kappa testi ile hesaplanmıştır. Meme tümörünün tam yanıtının tespitinde PERCIST ile patolojideki tam yanıt bulguları arasında

iyi düzeyde uyum saptanmıştır (κ :0.61). Meme tümörünün NAK'ye tam yanıtının değerlendirilmesinde PET-CT PERCIST'in duyarlılığı %100, seçiciliği %75.7, pozitif prediktif değeri %57.8, negatif prediktif değeri %100 bulunmuştur (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: PET-CT PERCIST'te Memede Tam Yanıt Varlığının Memede Patolojik Tam Yanıt Varlığıyla Uyumunu

		Patoloji tümör regresyon skoru		Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPV (%)	NPV (%)	p*
		Tam yanıt var	Tam yanıt yok					
PERCIST (meme)	Tam yanıt var	11 (100)	8 (0)	100	75,7	57,8	100	<0.001*
	Tam yanıt yok	0 (0)	25 (100)					

Cohen'in kappa katsayısı (κ):0.61, *kappa değeri için p değeri, PPV: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer, * $p \leq 0.05$

PET-CT'deki aksillanın NAK'ye yanıtı için EORTC'nin PERCIST kriterlerine göre yapılan aksilla regresyon skorunun patolojik regresyon skoruyla uyumu Cohen'in Kappa testi ile hesaplanmıştır. Aksillanın PET-CT'deki yanıt skoru ile patolojideki aksilla regresyon skoru arasında orta düzeyde uyum saptanmıştır (κ)=0.47). Hem tanı anında hem de tedavi sonrasında aksiller metastazı olmayan hastalar yanıt skorlamalarına dahil edilmedi. Aksillanın NAK'ye tam yanıtının değerlendirilmesinde PET-CT PERCIST'in duyarlılığı %100, seçiciliği %54,5, pozitif prediktif değeri %56,5, negatif prediktif değeri %100'dür (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: PET-CT PERCIST'te Aksillada Tam Yanıt Varlığının Aksillada Patolojik Tam Yanıt Varlığıyla Uyumunu

		Patoloji aksillar regresyon skoru		Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPV (%)	NPV (%)	p*
		Tam yanıt var	Tam yanıt yok					
PERCIST (aksilla)	Tam yanıt var	13 (56.5)	10 (43.5)	100	54,5	56,5	100	0.001*
	Tam yanıt yok	0 (0)	12 (100)					

Cohen'in kappa katsayısı (κ)=0.47, *kappa değeri için p değeri, PPV: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer, * $p \leq 0.05$

RECIST'e göre tümörün NAK'ye tam yanıt varlığı veya yokluğu ile patolojideki tam yanıt varlığı veya yokluğu açısından uyum gösteren hastaların 'uyumlu grup' olarak sınıflandırıldığı alt grup analizlerde 21 hasta, RECIST'in patoloji ile tam yanıt açısından uyumlu grubunu oluşturdu. Kalan 13 hasta ise uyumsuz grubunu oluşturdu. Bu 49 hastanın tümör moleküler özellikleri analiz edildiğinde, ER negatif hastaların %87.5'inin (n=14), ER pozitif hastaların ise %66.7'sinin (n=22) uyumlu grupta bulunduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,17). PR negatif hastaların %80'inin (n=20), PR pozitif hastaların ise %66.7'sinin (n=16) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,29). C-erbB-2 negatif hastaların %76.5'inin (n=26), C-erbB-2 pozitif hastaların ise %66.7'sinin (n=10) uyumlu grupta yer aldığı görüldü. İstatistiki olarak anlamlı fark gözlenmedi (p:0.5). E-cadherin pozitif hastaların %85.7'sinin (n=12), e-cadherin negatif hastaların ise %46.7'sinin (n=7) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak p:0.05 düzeyinde anlamlı olduğu görüldü. ER boyanma yüzdesinin en yüksek olduğu hastaların %64.5'inin (n=20), ER boyanma yüzdesinin sıfır olduğu hastaların ise %86.7'sinin (n=13) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,08). ER boyanma yoğunluğunun kuvvetli olduğu hastaların %59.3'inin (n=16), ER boyanma yoğunluğunun negatif olduğu hastaların ise %86.7'sinin (n=13) uyumlu grupta olduğu görüldü. Zayıf derecede boyanma yoğunluğu olan 4 hastanın ve orta derecede boyanma yoğunluğu olan 3 hastanın hepsi uyumlu gruptaydı (%100). Aradaki farklar istatistiki olarak anlamlı bulundu (p:0.03). ER boyanma yoğunluğu düşük olan hastalarda MRG'nin RECIST sınıflamasının NAK'ye patolojik yanıt öngörü oranının daha yüksek olduğu görüldü. Tümörlerin moleküler alt tiplerinden üçlü negatif gruptaki hastaların %90.9'unun (n=10), HER-2 overeksprese grubundaki hastaların %80'inin (n=4), lüminal B grubundaki hastaların %71.4'ünün (n=15), lüminal A grubundaki hastaların ise %58.3'ünün (n=7) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.38). Ki-67 pozitif hastaların %77.1'inin (n=27), Ki-67 negatif hastaların ise %64.3'ünün (n=9) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.47), (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: MRI RECIST ile Patolojik Tam Yanıtın Uyumlu ve Uyumsuz Olduğu Gruplarda Tümörün Moleküler Özelliklerinin İncelenmesi

		Uyum olanlar	Uyum olmayanlar	p
ER, n (%)	Negatif	14 (87.5)	2 (12.5)	0.17 ¹
	Pozitif	22 (66.7)	11 (33.3)	
PR, n (%)	Negatif	20 (80.0)	5 (20.0)	0.29 ²
	Pozitif	16 (66.7)	8 (33.3)	
CerB2, n (%)	Negatif	26 (76.5)	8 (23.5)	0.50 ¹
	Pozitif	10 (66.7)	5 (33.3)	
E-Cadherin n, (%)	Negatif	7 (46.7)	8 (53.3)	0.05 ^{*1}
	Pozitif	12 (85.7)	2 (14.3)	
ER boyanma yüzdesi, n (%)	0	13 (86.7)	2 (13.3)	0.08 ³
	1	1 (100.0)	0 (0.0)	
	2	1 (100.0)	0 (0.0)	
	3	1 (100.0)	0 (0.0)	
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	
	5	20 (64.5)	11 (35.5)	
ER boyanma yoğunluk, n (%)	0	13 (86.7)	2 (13.3)	0.03 ^{*3}
	1	4 (100.0)	0 (0.0)	
	2	3 (100.0)	0 (0.0)	
	3	16 (59.3)	11 (40.7)	
Moleküler alt Tip, n (%)	Lüminal A	7 (58.3)	5 (41.7)	0.38 ¹
	Lüminal B	15 (71.4)	6 (28.6)	
	(Her2) CerB2 overeksprese	4 (80.0)	1 (20.0)	
	Üçlü negatif	10 (90.9)	1 (9.1)	
Ki-67 boyanma	Negatif	9 (64.3)	5 (35.7)	0.47 ¹
	Pozitif	27 (77.1)	8 (22.9)	

n: hasta sayısı, PR: Progesteron reseptörü, ER: Östrojen reseptörü

¹ Fisher'in kesin testi, ² Pearson ki-kare, ³ Linear-by-linear association, * p<0.05

MRG kontrastlanma değişikliklerinin değerlendirildiği skorlamaya göre tümörün NAKT'ye tam yanıt varlığı veya yokluğu ile patolojideki tam yanıt varlığı veya yokluğu açısından uyum gösteren hastaların 'uyumlu grup' olarak sınıflandırıldığı alt grup analizlerde 28 hasta, kontrastlanmadaki regresyonun patoloji ile tam yanıt açısından uyumlu grubunu oluşturdu. Kalan 21 hasta ise uyumsuz grubunu oluşturdu. Bu 49 hastanın tümör moleküler özellikleri analiz edildiğinde, ER negatif hastaların %62.5'inin (n=10), ER pozitif hastaların ise %54.5'sinin (n=18) uyumlu grupta bulunduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.59).

PR negatif hastaların %68'inin (n=17), PR pozitif hastaların ise %45.8'inin(n=11) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.11). C-erbB-2 negatif hastaların %50'sinin (n=17), C-erbB-2 pozitif hastaların ise %73.3'ünün (n=11) uyumlu grupta yer aldığı görüldü. İstatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.12). E-cadherin pozitif hastaların %64.3'ünün (n=9), e-cadherin negatif hastaların ise %40'ının (n=6) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.19). ER boyanma yüzdesinin en yüksek olduğu hastaların %51.6'sının (n=16), ER boyanma yüzdesinin sıfır olduğu hastaların ise %66.7'sinin (n=10) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.38). ER boyanma yoğunluğunun kuvvetli olduğu hastaların %48.1'inin (n=13), ER boyanma yoğunluğunun negatif olduğu hastaların ise %66.7'sinin (n=10) uyumlu grupta olduğu görüldü. Zayıf derecede boyanma yoğunluğu olan 4 hastanın 3'ü (%75) ve orta derecede boyanma yoğunluğu olan 3 hastanın 2'si (%66.7) uyumlu gruptaydı. İstatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.20). Tümörlerin moleküler alt tiplerinden HER-2 overeksprese grubundaki hastaların %80'inin (n=4), Lüminal B grubundaki hastaların %71.4'ünün (n=15), üçlü negatif grubundaki hastaların %54.5'inin (n=6), Lüminal A grubundaki hastaların ise %25'inin (n=3) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak p:0.05 düzeyinde anlamlı olarak bulundu. Ki-67 pozitif hastaların %65.7'sinin (n=23), Ki-67 negatif hastaların ise %35.7'sinin (n=5) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak p:0.05 düzeyinde anlamlı olarak bulundu. HER-2 overeksprese ve Lüminal B alt tipleri ve Ki-67 pozitif hastalarda MRI'nin kontrastlanma regresyonu skorlamasının NAK'ye patolojik yanıt öngörü oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: MRI Kontratlanma Paterni Değişiklikleri Skorlaması ile Patolojik Tam Yanıtın Uyumlu ve Uyumsuz Olduğu Gruplarda Tümörün Moleküler Özelliklerinin İncelenmesi

		Uyum olanlar	Uyum olmayanlar	p
ER, n (%)	Negatif	10 (62.5)	6 (37.5)	0.59 ¹
	Pozitif	18 (54.5)	15 (45.5)	
PR, n (%)	Negatif	17 (68.0)	8 (32.0)	0.11 ¹
	Pozitif	11 (45.8)	13 (54.2)	
C-erbB-2, n (%)	Negatif	17 (50.0)	17 (50.0)	0.12 ¹
	Pozitif	11 (73.3)	14 (26.7)	
E-Cadherin n, (%)	Negatif	6 (40.0)	9 (60.0)	0.19 ¹
	Pozitif	9 (64.3)	5 (35.7)	
ER boyanma yüzdesi, n (%)	0	10 (66.7)	5 (33.3)	0.38 ²
	1	0 (0.0)	1 (100.0)	
	2	1 (100.0)	0 (0.0)	
	3	1 (100.0)	0 (0.0)	
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	
	5	16 (51.6)	15 (48.4)	
ER boyanma yoğunluk, n (%)	0	10 (66.7)	5 (33.3)	0.20 ²
	1	3 (75.0)	1 (25.0)	
	2	2 (66.7)	1 (33.3)	
	3	13 (48.1)	14 (49.9)	
Moleküler alt Tip, n (%)	Lüminal A	3 (25.0)	9 (75.0)	0.05 ^{*3}
	Lüminal B	15 (71.4)	6 (28.6)	
	(Her2) CerB2 overeksprese	4 (80.0)	1 (20.0)	
	Üçlü negatif	6 (54.5)	5 (45.5)	
Ki-67 boyanma	Negatif	5 (35.7)	9 (64.3)	0.05 ^{*1}
	Pozitif	23 (65.7)	12 (34.3)	

n: hasta sayısı, PR: Progesteron reseptörü, ER: Östrojen reseptörü

¹ Pearson ki-kare, ² Linear-by-linear association, ³ Fisher'in kesin testi, * $p \leq 0.05$

PERCIST skorlamasına göre tümörün NAK'ye tam yanıt varlığı veya yokluğu ile patolojideki tam yanıt varlığı veya yokluğu açısından uyum gösteren hastaların 'uyumlu grup' olarak sınıflandırıldığı alt grup analizlerde 36 hasta, kontrastlanmadaki regresyonun patoloji ile tam yanıt açısından uyumlu grubunu oluşturdu. Kalan 8 hasta ise uyumsuz grubunu oluşturdu. Bu 44 hastanın tümör moleküler özellikleri analiz edildiğinde, ER negatif hastaların %91.7'sinin (n=11), ER pozitif hastaların ise %77.4'ünün (n=24) uyumlu grupta bulunduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.41). PR negatif hastaların %81.8'inin

(n=18), PR pozitif hastaların ise %80'inin (n=16) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.99). C-erbB-2 negatif hastaların %74.2'sinin (n=23), C-erbB-2 pozitif hastaların ise %100'ünün (n=12) uyumlu grupta yer aldığı görüldü. İstatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.08). E-cadherin pozitif hastaların %80'inin (n=8), e-cadherin negatif hastaların ise %78.6'sının (n=11) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.99). ER boyanma yüzdesinin en yüksek olduğu hastaların %75'inin (n=18), ER boyanma yüzdesinin sıfır olduğu hastaların ise %90.9'unun (n=10) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.69). ER boyanma yoğunluğunun kuvvetli olduğu hastaların %72.7'sinin (n=16), ER boyanma yoğunluğunun negatif olduğu hastaların ise %90.9'unun (n=10) uyumlu grupta olduğu görüldü. Zayıf derecede boyanma yoğunluğu olan 6 hastanın 5'i (%83.3) ve orta derecede boyanma yoğunluğu olan 4 hastanın hepsi (%100) uyumlu gruptaydı. İstatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.21). Tümörlerin moleküler alt tiplerinden HER-2 overeksprese grubundaki hastaların %100'ünün (n=4), lüminal B grubundaki hastaların %91.3'ünün (n=21), üçlü negatif grubundaki hastaların %87.5'inin (n=7), lüminal A grubundaki hastaların ise %37.5'inin (n=3) uyumlu grupta olduğu görüldü. Bulunan sonuçlar istatistiki olarak anlamlıydı (p:0.01). Lüminal B, HER-2 overeksprese ve üçlü negatif alt tiplerinde, PET-CT'nin patoloji sonuçlarıyla uyumu, MRI'nin patoloji sonuçları ile uyumundan daha yüksek bulundu. Ki-67 pozitif hastaların %90.6'sının (n=29), Ki-67 negatif hastaların ise %54.5'inin (n=6) uyumlu grupta olduğu görüldü. Bulunan fark istatistiki olarak anlamlıydı (p:0.01). Ki-67 pozitif olan hastalarda PET-CT'nin NAK'ye tümörün patolojik tam yanıtını öngörme oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: PET-CT PERCIST ile Memede Tam Yanıt Değerlendirmesinin, Memede Patolojik Tam Yanıt ile Uyumlu ve Uyumsuz Olduğu Gruplarda Tümörün Moleküler Özelliklerinin İncelenmesi

		Uyum olanlar	Uyum olmayanlar	p
ER, n (%)	Negatif	11 (91.7)	1 (8.3)	0.41 ¹
	Pozitif	24 (77.4)	7 (22.6)	
PR, n (%)	Negatif	18 (81.8)	4 (18.2)	0.99 ¹
	Pozitif	16 (80.0)	4 (20.0)	
C-erbB-2, n (%)	Negatif	23 (74.2)	8 (25.8)	0.08 ¹
	Pozitif	12 (100.0)	0 (0.0)	
E-Cadherin n, (%)	Negatif	11 (78.6)	3 (21.4)	0.99 ¹
	Pozitif	8 (80.0)	2 (20.0)	
ER boyanma yüzdesi, n (%)	0	10 (90.9)	1 (9.1)	0.69 ²
	1	1 (100.0)	0 (0.0)	
	2	3 (75.0)	1 (25.0)	
	3	3 (100.0)	0 (0.0)	
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	
	5	18 (75.0)	6 (25.0)	
ER boyanma yoğunluk, n (%)	0	10 (90.9)	1 (9.1)	0.21 ²
	1	5 (83.3)	1 (16.7)	
	2	4 (100.0)	0 (0.0)	
	3	16 (72.7)	6 (27.3)	
Moleküler alt Tip, n (%)	Lüminal A	3 (37.5)	5 (62.5)	0.01 ^{*1}
	Lüminal B	21 (91.3)	2 (8.7)	
	(Her2) CerB2 overeksprese	4 (100.0)	0 (0.0)	
	Üçlü negatif	7 (87.5)	1 (12.5)	
Ki-67 boyanma	Negatif	6 (54.5)	5 (45.5)	0.01 ^{*1}
	Pozitif	29 (90.6)	3 (9.4)	

n: hasta sayısı, PR: Progesteron reseptörü, ER: Östrojen reseptörü

¹ Fisher'in kesin testi, ² Linear-by-linear association, * p≤0.05

PERCIST skorlamasına göre aksillanın NAK'ye tam yanıt varlığı veya yokluğu ile patolojideki aksilada tam yanıt varlığı veya yokluğu açısından uyum gösteren hastaların 'uyumlu grup' olarak sınıflandırıldığı alt grup analizlerde 25 hasta, kontrastlanmadaki regresyonun patoloji ile tam yanıt açısından uyumlu grubunu oluşturdu. Kalan 10 hasta ise uyumsuz grubunu oluşturdu. Bu 35 hastanın tümör moleküler özellikleri analiz edildiğinde, ER negatif hastaların %80'inin (n=8), ER pozitif hastaların ise %66.7'sinin (n=16) uyumlu grupta bulunduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.68). PR negatif hastaların %83.3'ünün

(n=15), PR pozitif hastaların ise %53.3'ünün (n=8) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.12). C-erbB-2 negatif hastaların %68'inin (n=17), C-erbB-2 pozitif hastaların ise %77.8'inin (n=7) uyumlu grupta yer aldığı görüldü. İstatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.69). E-cadherin pozitif hastaların %75'inin (n=6), e-cadherin negatif hastaların ise %75'inin (n=9) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (p:1,00). ER boyanma yüzdesinin en yüksek olduğu hastaların %64.7'sinin (n=11), ER boyanma yüzdesinin sıfır olduğu hastaların ise %77.8'inin (n=7) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.52). ER boyanma yoğunluğunun kuvvetli olduğu hastaların %62.5'inin (n=10), ER boyanma yoğunluğunun negatif olduğu hastaların ise %77.8'inin (n=7) uyumlu grupta olduğu görüldü. Zayıf derecede boyanma yoğunluğu olan 5 hastanın 3'ü (%60) ve orta derecede boyanma yoğunluğu olan 4 hastanın hepsi (%100) uyumlu gruptaydı. İstatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.55). Tümörlerin moleküler alt tiplerinden üçlü negatif grubundaki hastaların %85.7'sinin (n=6), lüminal A grubundaki hastaların %83.3'ünün (n=5), HER-2 overeksprese grubundaki hastaların %66.7'sinin (n=2), lüminal B grubundaki hastaların ise %61.1'inin (n=11) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.68). Ki-67 pozitif hastaların %68'inin (n=17), Ki-67 negatif hastaların ise %77.8'inin (n=7) uyumlu grupta olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.69), (Tablo 4.17).

Tablo 4.17: PET-CT PERCIST ile Aksillada Tam Yanıt Değerlendirmesinin, Aksilla İçin Patolojik Tam Yanıt ile Uyumlu ve Uyumsuz Olduğu Gruplarda Tümörün Moleküler Özelliklerinin İncelenmesi

		Uyum olanlar	Uyum olmayanlar	p
ER, n (%)	Negatif	8 (80.0)	2 (20.0)	0.68 ¹
	Pozitif	16 (66.7)	8 (33.3)	
PR, n (%)	Negatif	15 (83.3)	3 (16.7)	0.12 ¹
	Pozitif	8 (53.3)	7 (46.7)	
C-erbB-2, n (%)	Negatif	17 (68.0)	8 (32.0)	0.69 ¹
	Pozitif	7 (77.8)	2 (22.2)	
E-Cadherin n, (%)	Negatif	9 (75.0)	3 (25.0)	1.00 ¹
	Pozitif	6 (75.0)	2 (25.0)	
ER boyanma yüzdesi, n (%)	0	7 (77.8)	2 (22.2)	0.52 ²
	1	1 (100.0)	0 (0.0)	
	2	2 (50.0)	2 (50.0)	
	3	3 (100.0)	0 (0.0)	
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	
	5	11 (64.7)	6 (35.3)	
ER boyanma yoğunluk, n (%)	0	7 (77.8)	2 (22.2)	0.55 ²
	1	3 (60.0)	2 (40.0)	
	2	4 (100.0)	0 (0.0)	
	3	10 (62.5)	6 (37.5)	
Moleküler alt Tip, n (%)	Lüminal A	5 (83.3)	1 (12.7)	0.68 ¹
	Lüminal B	11 (61.1)	7 (38.9)	
	(Her2) CerB2 overeksprese	2 (66.7)	1 (33.3)	
	Üçlü negatif	6 (85.7)	1 (14.3)	
Ki-67 boyanma	Negatif	7 (77.8)	2 (22.2)	0.69 ¹
	Pozitif	17 (68.0)	8 (32.0)	

n: hasta sayısı, PR: Progesteron reseptörü, ER: Östrojen reseptörü

¹ Fisher'in kesin testi, ² Linear-by-linear association

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

NAK, lokal ileri meme kanserlerinde standart tedavi olarak kabul görmektedir. Tümör boyutunu küçülterek meme koruyucu cerrahi şansını arttırmakta, inoperable hastalara operasyon şansı oluşturabilmekte, tespit edilemeyen olası gizli metastazların eradikasyonunu sağlamaktadır (9). Önemli bir diğer özelliği ise verilen tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesine olanak vermesidir (16). Tümörler histopatolojik ve moleküler yapılarına göre NAK'ye farklı düzeylerde yanıt vermektedir ve bu moleküler özelliklerine göre NAK protokolü belirlenmektedir. Neoadjuvan kemoterapide en önemli beklenen sonuç patolojik tam yanıt alınmasıdır. NAK sonrasında %30'a varan patolojik tam yanıt oranları bildirilmiştir (19). Ayrıca yapılan kapsamlı meta-analizlerde NAK'nin adjuvan kemoterapiyle kıyaslandığında hastalıksız ve genel sağ kalım açısından eşit derecede etkili olduğu görülmüştür (19, 88).

Spring ve arkadaşlarının Ekim 2017'de derledikleri bir meta-analizde incelenen 52 çalışmanın sonucuna göre, 27895 hasta değerlendirilmiştir. Neoadjuvan sonrası özellikle triple negatif ve HER-2 pozitif olan hastalarda tam yanıt oranının daha yüksek olduğu, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım diğer alt gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (89). Bu meta-analizde tüm alt gruplar değerlendirildiğinde patolojik tam yanıt oranı %21.1 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda patolojik tam yanıt oranı bu meta-analizle uyumlu bir şekilde HER-2 pozitif ve triple negatif olgularda daha yüksek oranda bulunurken, tüm gruplarda toplam 31 hastada (%35.2) patolojik tam yanıt alınmıştır. Moleküler alt gruplar arasında

patolojik tam yanıt, patolojik kısmi yanıt ve patolojik yanıtsızlık açısından istatistiki anlamlı olmayan farklar bulunmuştur. Ancak sadece patolojik tam yanıt varlığı veya yokluğu değerlendirildiğinde, primer tümörde HER-2 overeksprese grubunda istatistiki olarak anlamlı daha yüksek oranda tam yanıt görülmüştür. Aksillada tam yanıt varlığı veya yokluğu değerlendirildiğinde, moleküler alt tipler arasında istatistiki anlamlı fark saptanmadı. Primer tümör ve aksillada total tam yanıt değerlendirmesinde, yine HER-2 overeksprese grubunda tam yanıt oranı istatistiki olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu. Ancak tek tek ER ve PR pozitifliği ele alındığında, hormon pozitifliğinin patolojik tam yanıt ile istatistiki olarak anlamlı bir şekilde negatif korele olduğu görüldü. HER-2 pozitifliğinin ise patolojik tam yanıt ile istatistiki olarak anlamlı bir şekilde pozitif korelasyon gösterdiği bulundu.

Ayrıca çalışmamızda ER boyanma yüzdesi ve boyanma yoğunluğu da ayrı ayrı değerlendirilerek, boyanma yoğunluğu ve yüzdesinin yüksek olduğu gruplarda patolojik yanıtsızlığın da yüksek olduğu görüldü. Buna bağlı olarak Allred skorundaki düşüklük ile patolojik tam yanıt arasında anlamlı bir ilişki vardı. Ayrıca Ki-67 yüksekliği ile patolojik tam yanıt arasında da istatistiki anlamlı bir pozitif korelasyon mevcuttur.

Bu moleküler özellikler aksilla yanıtı için ayrı olarak değerlendirildi. Aksilla için yine hormon pozitifliği, ER boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi yüksekliği kötü yanıt ile korele iken, C-erbB-2 ve Ki-67 değerleri için aksilla yanıtı için istatistiki olarak anlamlı bir etki saptanmadı.

Guiliano ve arkadaşlarının çalışmasında boyalı sentinel lenf nodunun patolojik değerlendirmesinde %96 doğruluk elde edilmiştir (41). Bizim çalışmamızda parafinde pozitif olan 10 sentinel lenf nodunun 9'u frozen incelemesinde pozitif olup, yalancı pozitiflik yoktur ve çalışmayla uyumlu bir şekilde, duyarlılığı %90, seçiciliği %100 bulunmuştur.

NAK'de yanıt değerlendirmesi MRI, PET-CT ve histopatolojik incelemelerde çeşitli sınıflamalarla yapılabilmektedir. Bizim çalışmamızda karşılaştırmalı analizlerde MRI ve PET-CT kullanılmıştır. NAK öncesi ve sonrası aynı kesitsel inceleme türünden görüntülemeleri elde edilebilen hastalar analize alındı. NAK öncesi ve sonrasında MRI yapılmış olan hastalar MRI, NAK

öncesi ve sonrası PET-CT yapılmış olan hastalar ise PET-CT karşılaştırma grubu olarak değerlendirilip ayrı ayrı skorlandı. Bu hastalardan 23'ü hem MRI, hem PET-CT karşılaştırma grubundaydı. Patolojik incelemede Sataloff sınıflaması kullanıldı ve nihai karşılaştırmada patolojik veriler altın standart olarak kabul edildi. Sataloff sınıflamasına göre meme tümörünün tam veya tama yakın yanıtı A; %50'den fazla yanıt olup, tam veya tama yakın sayılamayacak olanlar B; %50'den az ancak gözle görülür yanıt olanlar C; yanıt olmayanlar ise D grubunda değerlendirilmektedir. Aksilla için Sataloff sınıflamasında ise yanıt görülen ve aksiller metastaz görülmeyenler A; yanıt görülmeyen ancak metastaz da görülmeyenler B; yanıt görülen ve metastaz saptananlar C; yanıt olmayan ve aksiller metastaz saptananlar D grubunu oluşturur.

MRI'de kontrastlanma paternindeki değişikliklerin değerlendirildiği, 2007'de Tozaki ve arkadaşları tarafından kullanılan, ardından 2012'de Kim ve arkadaşları tarafından revize edilen sınıflamada neoadjuvana yanıt olarak MRI'deki kontrastlanmanın oluşturduğu tipik konfigürasyonlar tanımlanmıştır (21, 22). Buna karşılık EORTC'nin tümör uzun çaplarındaki değişimlere bağlı tanımladığı RECIST 1.1 sınıflaması, sadece tümörün boyutuyla ilgili bilgi vermektedir. PET-CT için EORTC'nin tanımladığı PERCIST sınıflaması da tümörün ve aksillanın tuttuğu FDG oranını gösteren SUDmax değerlerinin karşılaştırması ile elde edilir. Patolojik yanıt skorlamaları ise hücresel düzeydeki tümör davranışlarını da incelediğinden, aynı türden optimum bir karşılaştırma yapılabilmesi güçtür. Ancak histopatolojik olarak tümör yokluğu ve görüntülemeye boyut ve kontrastlanma olarak tümörün vizüalize edilemediği tam yanıt grubunda, patoloji ile görüntülemenin birbiriyle uyumunu değerlendirmek daha sağlıklı ve güvenilir sonuçlar verebilir.

Bizim çalışmamızda, RECIST, PERCIST, Tozaki ve arkadaşlarının tanımladığı kontrast değişim skorları ve MRI ve PET-CT'nin kendi arasındaki uyum çalışması için Cohen'in Kappa testi kullanıldı. Bu testlerde RECIST ile patolojik regresyonların karşılaştırılabilmesi için, RECIST ve Sataloff skorları tam yanıt varlığı ve yokluğu olarak ikiye ayrıldı. RECIST'teki tam yanıt ile Sataloff T-A grubu tam yanıt olarak ele alındı. Diğer skorlar ise tam yanıt olmayan grubuna dahil edildi. Buna göre

yapılan Kappa analizinde orta derecede uyum bulundu (κ :0.46). Ancak patoloji ve radyolojideki regresyon tanımları arasındaki fark ve örneklem büyüklüğünün kısıtlı olması bu sonuçlara neden olabilir. Çünkü Sataloff'un primer meme tümörü için sınıflamasında T-A skoru tam veya tama yakın yanıt olarak tanımlanmaktadır. MRI karşılaştırma grubundaki patolojik tam yanıt olan 23 hastanın 15'inde (%65) MRI'de tam yanıtı öngörürken, MRI'de tam yanıt olarak değerlendirilen 20 hastanın 15'inin tam yanıt olduğu doğrulanmıştır (%75). Meme tümörüne tam yanıt tespitinde MRI RECIST'in duyarlılığı %65.2 iken seçiciliği ise %80.7 bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %75, negatif prediktif değer ise %72.4 bulunmuştur. Tateishi ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladığı ve NAK'ye tam yanıtın MRI ve PET-CT ile değerlendirilerek patolojik tam yanıt ile uyumunun ölçüldüğü çalışmada MRI'nin RECIST ile tam yanıt değerlendirmesinde duyarlılığı %45.5 bulunurken, seçiciliği ise %85.5 bulunmuştur (90).

MRI'de kontrastlanma paterni değişiklikleri ile patolojik yanıtlar arasındaki uyum Kappa analizi ile değerlendirilmiştir. Burada kontrast tutan lezyonun tümüyle kaybolması ve lezyon alanında kontrastlanma görülmemesi (tip 0) tam yanıt grubuna, diğer paternler tam yanıt olmayan gruba dahil edildi. Buna göre yapılan Kappa analizinde önemsiz düzeyde uyum saptandı (κ :0.17). Burada da, tanımlanan kısmi yanıtın patolojik skorla anlam farkından ve örneklemin küçüklüğünden kaynaklı sonuç önemsiz düzeyde uyumlu çıkmış olabilir.

PERCIST skorlaması meme ve aksilla için ayrı ayrı yapıldı. Meme için PERCIST'teki tam yanıt, tam yanıt grubuna, diğer skorlar tam yanıt olmayan gruba dahil edildi. Aksilla için PET'deki yanıt değerlendirmesinde ise tanı anında aksiller metastazı olmayan hastalar karşılaştırma dışı bırakıldı. T-A skoru aksiller tam yanıt olarak değerlendirildi. Meme tümörünün PERCIST skorlamasının ile Sataloff'un primer meme tümörüne tam yanıt bulduğu olguları öngörme açısından uyumuna bakılan Kappa analizinde iyi düzeyde uyum saptandı (κ :0.61). PET-CT karşılaştırma grubundaki patolojik tam yanıt olan 11 hastanın hepsinde PET-CT'de tam yanıt bulunmuştu(%100). PET-CT'de tam yanıt bulunan 19 hastanın 11'inin patolojik tam yanıt olduğu doğrulanmıştır (%57.8). Meme tümöründe tam yanıtın tespitinde PET-CT'nin duyarlılığı %100, seçiciliği ise

%75.7 bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %57,8 iken, negatif prediktif değer %100 bulunmuştur.

PERCIST'in aksilla skorlarının patolojik yanıt skorlarıyla karşılaştırılmasında orta düzeyde uyum saptandı (κ :0.47). Burada da PET-CT karşılaştırma grubunda patolojik olarak aksiller tam yanıt olduğu tespit edilen 13 hastanın tamamı PET-CT'de tam yanıt ile uyumlu bulundu (%100). PET-CT'nin tam yanıt öngördüğü 23 hastanın 13'ünün patolojide tam yanıt olduğu doğrulandı (%56.5). Aksilla metastazı için tam yanıt tespitinde PET-CT'nin duyarlılığı %100, seçiciliği ise %54.5 bulundu. Pozitif prediktif değer %56.5 iken negatif prediktif değer %100 bulunmuştur. Park ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladığı 34 hastada MRI ve PET-CT'nin NAK'ye tam yanıtın tespitinde etkisinin araştırıldığı çalışmada, bizim çalışmamızla uyumlu bir şekilde PET-CT'nin tam yanıt tespitinde duyarlılığı %100 bulunmuş, seçiciliği ise %77.8 bulunmuştur (91).

Bu sonuçlarla PET-CT PERCIST ile değerlendirildiğinde %100 ile en yüksek duyarlılığı sağlarken, MRI RECIST ile değerlendirildiğinde %80.7 ile PET-CT'ye göre daha yüksek seçicilik sağlamaktadır. MRI ile PET-CT beraber NAK'ye tam yanıtın öngörülmesinde fayda sağlayabilir.

MRI'de ve PET-CT'de tam yanıt varlığının ve yokluğunun patolojik skorlamayla uyumlu olduğu gruplar, moleküler özellikleri açısından analiz edildi. Burada hangi moleküler özelliklere sahip olan tümörlerdeki regresyonun, hangi görüntüleme yöntemiyle ve hangi regresyon skorlamasıyla daha iyi takip edilebileceğini anlamak amaçlandı.

Bu analizlerden MRI'deki RECIST skorlarının tam yanıt varlığı ve yokluğu açısından patoloji ile uyumlu bulunduğu 36 hasta ve uyumsuz olan 13 hasta değerlendirildi. ER negatif olan 16 hastanın 14'ü uyumlu grupta iken (%87.5), ER pozitif olan 33 hastadan 22'si (%66.7) uyumlu gruptaydı. İstatistiki olarak anlamlı bulunmasa da, ER negatifliğinde MRI için RECIST skorlamasının tam yanıt değerlendirmesinde öngörücülüğü yüksekti (p :0.17). Burada, ER boyanma yoğunluğunun analizinde, ER ile boyanma yoğunluğu sıfır olan 15 hastanın 13'ü (%86.7), zayıf boyanma olan 4 hastanın hepsi (%100), orta yoğunlukta olan 3 hastanın hepsi (%100), kuvvetli boyanan 27 hastanın 16'sı (%59.3) uyumlu sonuç vermiştir.

Aradaki farklar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.03). ER boyanma yoğunluğunun kuvvetli olduğu durumda MRI-RECIST'in tam yanıtta patolojik sonucu öngörücülüğü düşmektedir. E-cadherin ekspresyon kaybı izlenen hastaların 12'si (%85.7) uyumlu grupta iken, ekspresyon kaybı izlenmeyen hastaların 7'si (%46.7) uyumlu gruptaydı. Aradaki fark istatistiki olarak p:0.05 düzeyinde anlamlıydı. ER boyanma yoğunluğu zayıf ve orta olan hastalarda ve e-cadherin ekspresyon kaybı olan hastalarda MRI RECIST'in tam yanıtı öngörme yetisi anlamlı olarak daha yüksektir.

MRI'de kontrastlanma değişikliklerine göre yapılan regresyon sınıflamasındaki tam yanıt varlığı veya yokluğunun patolojideki tam yanıt bulgularıyla uyumlu olduğu grupta tümörün moleküler yapısı analiz edildi. Buna göre HER-2 overeksprese moleküler alt tipi ve ki-67 pozitif olan grupta p:0.05 düzeyinde anlamlı olarak daha yüksek oranda uyumluluk saptandı.

PET-CT'nin primer meme tümörü için PERCIST sınıflamasındaki tam yanıt varlığı ve yokluğunun patolojideki tam yanıt bulgularıyla uyumlu olduğu grup da moleküler bileşenler açısından analiz edildi. Burada da ER negatifliği, boyanma yüzdesi ve boyanma yoğunluğunun düşüklüğü uyumlu grupta daha yüksek oranda olsa da, istatistiki anlamlı fark gösterilememiştir. Moleküler alt tiplerden HER-2 overeksprese grubundaki 4 hastanın hepsi (%100), lüminal B grubundaki 23 hastanın 21'i (%91.3), üçlü negatif gruptaki 8 hastanın 7'si (%87.5) uyumlu grupta iken, lüminal A grubundaki 8 hastanın 3'ü (%37.5) uyumlu gruptadır. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.01). Yine Ki-67 pozitif olan 32 hastanın 29'u (%90.6) uyumlu sonuç grubuna girerken, Ki-67 negatif olan 11 hastanın 6'sı (%54.5) uyumlu gruba dahil olmaktaydı. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu (p:0,01).

PET-CT'nin aksilla için PERCIST'e göre regresyon skorunun tam yanıt varlığı veya yokluğu açısından patolojideki tam yanıt bulgularıyla uyumlu olduğu grubun moleküler bileşenler açısından analizinde, istatistiki olarak anlamlı sonuç alınamamıştır.

Çalışmamızın özgün tarafı, meme kanserine neoadjuvan tedavi yanıtında tam yanıtın değerlendirilmesinde, PET-CT ve MRI'nin patolojik tam yanıtı ile uyumlu grubu tanımlayarak, bu uyumlu grubun moleküler özelliklerini analiz eden ilk çalışma olmasıdır. Daha geniş örneklemli prospektif çalışmalarla desteklenerek, NAK'ye tam yanıtın tümörün moleküler özelliklerine uygun hastaya spesifik görüntüleme modaliteleri seçilebilir.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı tarafları, görüntülemelerin ve patolojinin skorlamalarındaki anlam farkları, retrospektif çalışma olmasına bağlı tüm hastaların standardize görüntüleme protokolleriyle takip edilememesi, ve örneklem küçüklüğüdür. Yeong Yi An ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bilgisayar destekli tespit programıyla değerlendirilen MRI'nin NAK alan meme kanserlerinin takibinde üstünlüğü belirtilmiş, PET-CT'nin eklenmesiyle seçiciliğin arttığı bulunmuş, istatistiki olarak anlamlı bir sonuç alınamamıştır (92). Bizim çalışmamızda ise tüm yanıt grupları baz alındığında patoloji ile zayıf derecede uyum sağlanırken, tam yanıt tespiti baz alındığında, MRI'nin %80.7 seçicilikle üstün olduğu, PET-CT'nin ise tam yanıt için %100 duyarlılıkla üstün olduğu görülmüştür.

5.2 SONUÇ

NAK'ye tam yanıtın öngörülmesinde MRI'nin özellikle ER boyanma yoğunluğu zayıf ve orta olan hastalarda ve e-cadherin ekspresyon kaybı olan hastalarda, PET-CT'nin ise HER-2 overeksprese, Lüminal B, üçlü negatif moleküler alt tipleri ve Ki-67 pozitif olan hastalarda daha duyarlı olduğu gözlemlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization, Fact Sheets, Detail, Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> adresinden 16.06.20 tarihinde alıntı yapıldı.
2. International Agency for Research on Cancer, Globocan 2018 Raporu. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> adresinden alıntı yapıldı.
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018 <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/36134,siy2018trpdf.pdf?0adresi> nden alıntı yapıldı.
4. DeSantis, C., Ma, J., Bryan, L., & Jemal, A. (2014). Breast cancer statistics, 2013. CA: a cancer journal for clinicians, 64(1), 52-62.
5. Bleyer A, Welch H, G. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. New England Journal of Medicine. 2012; 367(21): 1998-2005.
6. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. CA: a cancer journal for clinicians. 2016; 66(1): 31-42.
7. Orel SG. MR imaging of the breast. Radiologic Clinics of North America. 2001; 9: 273-288.

8. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, 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:djv048.
9. Güler, N., Karabulut, B., Koçdor, M. A., Kaya, H., Esen, G., Özaslan, C., ... & Görken, İ. (2011). lokal ileri meme kanseri 2010 istanbul meme kanseri konsensus toplantısı. Meme Sagligi Dergisi/Journal of Breast Health, 7(2).
10. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti, M, Climent M A. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. The Lancet Oncology. 2014; 15(6); 640-647.
11. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, Cardoso M J. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Annals of Oncology. 2014; 25(10): 1871-1888.
12. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Swain S M. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. The Lancet. 2014; 384(9938): 164-172.
13. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Grene FI, Trotti A (Eds). Breast in AJCC Cancer Staging Manual. Seventh Edition. Springer, Chicago, IL 2010:345-377.
14. Briest S, Stearns V. Neoadjuvant Therapy. In Early Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. Jacobs L, Finlayson CA(eds) Saunders-Elsevier Philadelphia, 2011:261-279.
15. Silva OE, Zurida S. Stage III disease In Breast Cancer. A Practical Guide 3rd edition, Elsevier Saunders, Toronto, 2005:230-237.
16. Maguire A, Brogi E. Sentinel lymph nodes for breast carcinoma: an update on current practice. Histopathology. 2016 Jan;68(1):152-67.

17. Rastogi P, Ander on SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26(5):778-85.
18. Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA. MD Anderson Tıbbi Onkoloji. Nobel Tıp Kitabevleri. 2014; s 635-747.
19. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. Advances in experimental medicine and biology . 2007;608:1-22.
20. Oktay A, Meme Hastalıkları Görüntüleme Yöntemleri, Ziraat Grup Matbaacılık, 2014
21. Tozaki M, Kobayashi T, Uno S, et al. Breast-conserving surgery after chemotherapy: value of MDCT for determining tumor distribution and shrinkage pattern. AJR Am J Roentgenol. 2006;186:431Y439.
22. Kim TH, Kang DK, Yim H, et al. Magnetic Resonance Imaging Patterns of Tumor Regression After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Correlation With Pathological Response Grading System Based on Tumor Cellularity. J Comput Assist Tomogr. Mar-Apr 2012;36(2):200-6.
23. Belli P, Costantini M et al. MRI accuracy in residual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Clinical Radiology. 2006 Nov;61(11):946-53.
24. Goel A, Yap K et al. Standart uptake value. <https://radiopaedia.org/articles/standard-uptake-value>.
25. Quon A ,Gambhir SS. FDG-PET and Beyond: Molecular Breast Cancer Imaging -J Clin Oncol 23:1664-1673. 2005 by American Society of Clinical Oncology
26. Günalp B, İnce S. Meme Kanserlerinde 18FFDG-PET/BT Uygulamaları. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2012;5(2) 28-35.
27. Groheux D, Giacchetti S, Rubello D, et al. The evolving role of PET/CT in breast cancer. Nucl Med Commun 2010;31(4):271-273.

28. Gil-Rendo A, Martinez-Regueira F et al. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer. *The British Journal of Surgery*. 2009 Feb;96(2):166-70.
29. Basu S, Chen W, Tchou J, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/ HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer* 2008; 112: 9951000.
30. Celsus AC. *De Medicina* (ed Loeb Classical Library Ed). Cambridge, Harvard University Press, 1935;131.
31. Donegan WL. History of breast cancer in breast cancer. In: Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA , Norton L (eds) *Breast Cancer*, 2th edition. s.1 : Ontario: DC Decker Inc. 2006:1-14.
32. Beenken SW, Wanger FB, Bland K. History of the therapy of breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM (eds) . *The Breast*, 3rd edition. s.1 : St. Louis:Saunders –Elsevier. 2004: 3-18.
33. Sanders P, Goebel S. Crisis and Controversy: Historical Patterns in Breast Cancer Surgery. s.l. : CBMH, 1991;8:77-99.
34. Halsted WS. A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast. s.l. : *Ann Surg*, 1898, 28: 557.
35. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Medical Record*. 1894:746-748.
36. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins from June 1889 to January 1894. *Arch Surg*. 1894;20:497-555.
37. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* . 1948;2:7-13.
38. Patey DH. A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated on between 1930 and 1943. 1967, *Br J Cancer*, Vol. 21:260-269.

39. Atkins HJ, Hayward JL, Klugman DJ, et al. Treatment of early breast cancer. A report after ten years of clinical trial. Br MJ 1972, 2:423-429, 1972
40. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.. Arch Surg. 1992 Apr;127(4):392-9.
41. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 398-401.
42. Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, ve ark., Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu(MHDF), Meme Hastalıkları Kitabı,İstanbul, Türkiye, 1.basım, 2012, Syf:3-16.
43. LJ Romrell, KI Bland, Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites, The Breast, Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Vol. I, 4th edition, eds: KI Bland ve EM Copeland; Saunders Elsevier 2009'dan modifiye edilmiştir.
44. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. Cancer of the breast. 4th edition. Ed. Donegan WL, Spratt JS, Philedelphia, London, 1995:22-42.
45. Prof.Dr.Kaplan Arıncı, Prof.Dr.Alaittin Elhan, Anatomi, 2.Cilt, Ankara, Türkiye,1998, Syf.402.
46. Kirby I. Bland, Edward M. Copeland III, Meme, Benign ve Malign Hastalıklarına Kapsamlı Yaklaşım,Ankara, Türkiye, 4.Baskıdan Çeviri, 2011, Syf:21-38.
47. Rouviere H. Anatomic des lymphatiques de l'hamme. Paris : Mason, 1932:1622.
48. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55:74-108.
49. Sayek İ. "Temel Cerrahi" 2004 ; 78: 932-941. 40.

50. Silverstein MJ, Woo J. Ductal Carcinoma In Situ. Diagnostic ve Therapeutic Controversies. In The Breast. Bland IK, Copeland ME. (ed) Elsevier Saunders 2004; pp. 985-1018.
51. Schwartz GF. Treatment of In Situ Breast Cancer. In Breast Cancer. 2. Ed Roses D. (ed) ElsevierInc. 2005; pp. 383-399.
52. The World Health Organization classification of tumours, 5th edition, volume 2, breast tumours, 2019.
53. Bane AL, Tjan S, Parkes RK et al. Invasive lobüler carcinoma:to grade or not to grade. Mod Pathol 2005; 18: 621-628.
54. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. Am J Surg Pathol 2000; 24:1650-1656.
55. Lee KW, Chung SY, Yang I, et al. Inflammatory breast cancer: imaging findings. Clin Imaging 2005;29:22-5.
56. Kothari A, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, et al. A Paget's disease of the nipple. A multifocal manifestationof higher-risk disease. Cancer 2002; 95: 1-7.
57. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406:747-752.
58. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-752.
59. Tran B, Bedard PL. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. Breast Cancer Res 2011;13:221.
60. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol 2014;5(3):412-24.

61. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:736-750.
62. Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, ve ark., Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu(MHDF), Meme Hastalıkları Kitabı,İstanbul, Türkiye, 1.basım, 2012, Syf:294-295.
63. Swedish Organised Service Screening Evaluation Group Reduction in breast cancer mortality from the organised service screening with mammography: validation with alternative analytic methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:52-56.
64. Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L. Insights into breast cancer screening of younger women. Evidence from the 14-year follow-up of the breast cancer detection demonstration project. *Cancer*. 1993 Aug 15;72(4 Suppl):1449-56.
65. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2017 Mar;98(3):179-190.
66. Dontchos BN, Rahbar H, Partridge SC, Korde LA, Lam DL, Scheel JR, Lehman CD. Are qualitative assessments of background parenchymal enhancement, amount of fibroglandular tissue on MR images, and mammographic density associated with breast cancer risk? *Radiology*. 2015; 276(2): 371-380.
67. Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multisentric, and contralateral breast cancers: bilateral whole breast US in the preoperative evaluation of patients. *Radiology* 2002; 224:569-576.
68. Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Benign breast lesions: ultrasound detection and diagnosis. *Radiology*. 2014;151(2):467-470.
69. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fizigi. Ankara. Rekmay Ltd. sti. 2003:424-430.

70. Dhillon GS, Bell N, Ginat DT, Levit A, Destounis S, O'Connell A. Breast MR Imaging: What the Radiologist Needs to Know. *Journal of Clinical Imaging Science*. 2011;1:48.
71. Balcı P. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Endikasyonları ve Yorumu Zor Olan Bulgular. *Türk Radyoloji Derneği- Trd Sem 2014*; 2: 252-267.
72. Nunes LW, Schnall. Orel SG. Correlation of lesion appearance and histologic findings for the nodes of a breast MR imaging interpretation model. *Radiographics* 1999; 19: 79-92.
73. Rauch DR, Edward H. PhD/ How to Optimize Clinical Breast MR Imaging Practices and Techniques on your 1.5 T System *Radiographics* 2006;26;1469-1484.
74. C. Hegarty and C.D. Collins,. PET/CT and breast cancer. *Cancer Imaging* (2010) 10, S59-S62.
75. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf adresinden 16.07.2020 tarihinde alıntılanmıştır.
76. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, et al. Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? *Breast J*. 2001;7:131-137.
77. Fisher B. Lumpectomy (segmental mastectomy and axillarydissection). In: Bland KI, Copeland EMI, eds. *The Breast:Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*.Philadelphia: WB Saunders; 1998:917.
78. Newman LA, Washington TA. New trends in breast conservationtherapy. *Surg Clin North Am*. 2003;83:841-883.
79. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breastcancer. *JAMA*. 1991;265:391-395.
80. Chatterjee A, Gass J, Patel K, Holmes D, Kopkash K, Peiris L, Peled A, Ryan J, El-Tamer M, Reiland J A Consensus Definition and Classification System of Oncoplastic Surgery Developed by the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2019 Apr 11.

81. Bland KI, Chang HR. Modified radical mastectomy and total(simple) mastectomy. In: Bland KI, Copeland EMI, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders;1998:881.
82. Kalaycı G. “ Genel Cerrahi Cilt-1” 2002; 41:533-630.
83. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg*. 2004;24.
84. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918-926.
85. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):609-18.
86. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijl JH, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HC, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JW, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagel DA, Coens C, Messina CG, Bogaerts J, Rutgers EJ. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1303-10.

87. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*.1977;33:159-74.
88. Mauri D, Pavlidis , Ioannidis JP. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of the Cancer Institute*. 005 Feb 2;97(3):188-94.
89. Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R, Coopey S, Taghian A, Hughes KS, Isakoff SJ, Ellisen LW, Smith BL, Specht M, Moy B, Bardia A. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Oct;15(10):1216-1223.
90. Tateishi U, Miyake M, Nagaoka T, Terauchi T, Kubota K, Kinoshita T, Daisaki H, Macapinlac HA. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging--prospective assessment. *Radiology*. 2012 Apr;263(1):53-63.
91. Park SH, Moon WK, Cho N, Chang JM, Im SA, Park IA, Kang KW, Han W, Noh DY. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and FDG PET/CT to predict pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol*. 2012 Jan;22(1):18-25.
92. An YY, Kim SH, Kang BJ, Lee AW. Treatment Response Evaluation of Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy and Usefulness of the Imaging Parameters of MRI and PET/CT. *Journal of Korean Medical Science*. 2015; 30(6):808-815.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 03.06.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Neoadjuvan Tedavi Almış Meme Kanseri Olgularının Tedaviye Yanıtının Radyolojik ve Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	PROF. DR. ORHAN ALİMOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Genel Cerrahi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözetimsel ilaç çalışması		☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐			
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☐			
	Retrospektif	☒			
	ULUSAL	☐			
	ULUSLARARASI	☐			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0327	Tarih: 03.06.2020			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurulu
Unvanı
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 03.06.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Neoadjuvan Tedavi Almış Meme Kanseri Olgularının Tedaviye Yanıtının Radyolojik ve Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Böz	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurulu
Unvanı/
İmza: