

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Üçlü Negatif Meme Kanseri Hastalarında Lokal ve Bölgesel Rekürrenssiz Sağkalıma Etki Eden Faktörler: Tek Merkez Deneyimi*

Pınar TAŞAR, Kazım ŞENOL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Üçlü negatif meme kanserinde (ÜNМК) hastalık erken evrede tespit edilse de, hastalısız sağkalım(HSK) ve sağkalım, ÜNМК olmayanlara göre daha düşüktür ve lokal nüks/ uzak metastaz daha erken ortaya çıkma eğilimindedir. Lokal ileri ÜNМК hastalarında neoadjuvan tedavi (NKT) öncelikle tercih edilmektedir. NKT ve tedaviye patolojik tam yanıt (pCR) ise HSK artırmaktadır. Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Meme Cerrahi Kliniğinde ÜNМК tanısı ile ameliyat edilen hastaların lokal ve bölgesel rekürrens (LBR) oranlarına ve rekürrenssiz sağkalımına (LBRSK) etki eden faktörlerini ortaya konulması amaçlanmıştır. 2007-2020 yılları arasında ameliyat edilen hastaların demografik, klinik, patolojik verileri ve sağkalım oranları retrospektif olarak analiz edildi. İstatistiksel analizler SPSS v23 istatistik programı kullanılarak yapıldı. 173 hastanın 83'ü (%47,7) premenopozal ve yaş ortalaması 49,36+12,29 yılıdır. Hastaların 106'sı (%63,8) lokal evre, 59'u (%34,1) lokal ileri evre ve 8'i (%4,6) metastatiktir. 101 (%58,4) hastaya neoadjuvan, 69 (%40) hastaya adjuvan kemoterapi verildi. 122 (%70,5) hastaya meme koruyucu cerrahi, 99 (%57,2) hastaya sentinel lenf nodu örnekleme yapıldı. Genel takip süresi ortanca değeri 57,5 ay içerisinde, 34 (%19,7) hasta yaşamını yitirdi. Ortanca rekürrens zamanı 33 ay içerisinde ise 16 (%11,8) hastada lokal nüks, 39 (%26,6) hastada sistemik nüks izlendi. 3-yıllık LBRSK oranı %47,3 izlendi. ÜNМК'de lokal ve sistemik nüks varlığında LBRSK oranları adjuvan ve neoadjuvan tedavide benzer izlenmiştir. NKT sonrası lokal ve reyonel rekürrensi artıran ve rekürrenssiz sağkalımı azaltan en önemli faktör N3 hastalık ve premenopozal durum olarak izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Üçlü negatif meme kanseri. Neoadjuvan tedavi. Patolojik tam yanıt. Lokal rekürrens.

Factors Affecting Local and Regional Recurrence-Free Survival in Triple Negative Breast Cancer Patients: A Single Center Experience

ABSTRACT

Although the disease is detected at an early stage in patients with triple negative breast cancer (TNBC), the disease-free survival (DFS) and survival rates are lower than those without TNBC, and local recurrence or distant metastasis tends to occur earlier. Neoadjuvant therapy (NCT) is primarily preferred for patients with locally advanced TNBC. NCT and the pathological complete response (pCR) to treatment increase the DFS rate. This study aims to reveal the factors affecting local and regional recurrence-free survival (LRRFS) rate of patients operated on with the diagnosis of TNBC in the Breast Surgery Clinic of Uludağ University Faculty of Medicine. The demographic, clinical, and pathological data and survival rates of patients operated on between 2007 and 2020 were analyzed retrospectively. Statistical analyses were performed using the SPSS version 23 statistical software program. Eighty-three (47.7%) of the 173 patients who participated in the study were premenopausal and the mean age of the patients was 49.36+12.29 years. One hundred six (63.8%) of the patients were at the local stage, 59 (34.1%) were at the local advanced stage and 8 (4.6%) were metastatic. Neoadjuvant chemotherapy was given to 101 (58.4%) patients and adjuvant chemotherapy was given to 69 (40%) patients. One hundred twenty-two (70.5%) patients underwent breast-sparing surgery, and 99 (57.2%) patients underwent sentinel lymph node sampling. The median value of the overall follow-up period was 57.5 months, and 34 (19.7%) patients lost their lives. In the median recurrence time of 33 months, 16 (11.8%) patients had local recurrence and 39 (26.6%) patients had systemic recurrence. The three-year LRDFS rate was observed as 47.3%. The LRDFS rates were similar after the adjuvant and neoadjuvant treatments in the presence of local and systemic recurrence of TNBC. The most important factors that increased local and regional recurrence after NCT and reduced recurrence-free survival were N3 disease and premenopausal status.

Key Words: Triple negative breast cancer. Neoadjuvant therapy. Pathological complete response. Local recurrence.

Geliş Tarihi: 15.Kasım.2022

Kabul Tarihi: 20.Aralık.2022

Dr. Pınar TAŞAR
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Görükle/Bursa
İrtibat Telefonu: 0532 481 49 60
E-posta Adresi: pinartasar@gmail.com

* 16. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi'nde
(Kıbrıs, 15-18 Eylül 2022) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri

Pınar TAŞAR: 0000-0002-2378-0666

Kazım ŞENOL: 0000-0001-6273-0664

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. 2013 St. Gallen Uluslararası Meme Kanseri Konferansı'nda östrojen (ER), progesteron (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2) ekspresyonu negatif izlenen moleküler alt grubu üçlü negatif meme kanseri (ÜNМК) olarak tanımlandı. ÜNМК, meme kanserlerinin %15-20 sini oluşturmakta ve çoğunlukla 40 yaşın altındaki premenopozal genç kadınlarda karşılaşılmaktadır. ÜNМК'da daha yüksek oranlarda BRCA mutasyonu ile karşılaşılmaktadır¹. Cerrahi ve sistemik tedavi bu hastalarda etkin tedavi rejimleridir. Cerrahi sonrası rekürrens oranı %25 lerde ve 5 yıllık mortalite %40'larda olan bu alt grubun prognozu diğer meme kanserlerine göre daha kötüdür. Endokrin veya hedefe yönelik moleküler tedaviye duyarlı değildir. Hastalısız sağkalım ve sağkalım, ÜNМК olmayanlara göre daha düşüktür ve lokal nüks/ uzak metastaz daha erken ortaya çıkma eğilimindedir². Neoadjuvan tedavi (NAT) sonrası rezidü lezyonlar ise tümörün nüksmesine yol açmaktadır. Aynı zamanda ÜNМК'de uzak metastaz için risk tanıdan sonraki ilk 2 yılda en yüksektir. Son yıllarda, çok sayıda literatür, ÜNМК tedavisinde neoadjuvan kemoterapi rejimlerinin kullanımının, hormon reseptörü pozitif meme kanserine göre önemli ölçüde daha yüksek patolojik remisyon oranına sahip olduğunu ve ÜNМК hastalarının prognozunu önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermiştir¹. NAT özellikle lokal ileri meme kanserli hastalar ile daha radikal cerrahi gerektiren hastalarda meme koruyucu seçeneklere olanak hazırlamak için uygulanmaktadır. NAT, çoğunlukla bölgesel yanıt yaşaması muhtemel hastalar için düşünülür. Bununla birlikte, doku bazlı biyobelirteçlerin ölçümü, ameliyat sırasında tedaviden önce ve sonra tümör örneklerinin toplanması ve ameliyattan önce radyolojik görüntüleme yoluyla ilaç etkinliğinin erken değerlendirilmesine de olanak tanır³. Hastalığın tedavisinde tümör çapı ve klinik evre belirleyici olmaktadır. Literatürde tümör çapı 0.5 cm üzerinde olan her hastaya neoadjuvan veya adjuvant kemoterapi mutlaka önerilmektedir. Hastalık erken evrede tespit edilse dahi klinik sonuçlar diğer moleküler alt gruplara göre daha olumsuz izlenmekte, tüm evreler için 5-yıllık genel sağkalım %77 olarak bildirilmektedir.

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Meme Cerrahi Kliniğinde ÜNМК tanısı ile ameliyat edilen hastaların lokal ve bölgesel rekürrensiz sağkalımına (LBRSK) etki eden faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

2007-2020 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğinde ÜNМК tanısıyla opere edilen tüm kadın hastaların dosyaları

retrospektif olarak incelendi. 2022-16/69 karar numarası ile Etik kurul onayı alındı. Hastaların yaşı, menapozal durumu, preoperatif görüntülemelerdeki klinik evresi (lokal, lokal ileri ve metastatik hastalık), patolojik tümör tipi, tümör çapı, proliferasyon indeksi, lenf nodu durumu, uygulanan cerrahi prosedür (mastektomi, lumpektomi), sentinel lenf nodu örnekleme, aksiller disseksiyon yapıp yapılmadığı, metastatik lenf nodu sayısı, neoadjuvan veya adjuvan tedavi alıp almadığı değerlendirildi. Sentinel lenf nodu örneklemesinde metilen mavisi ve ICG kullanıldı. Lokal evre Evre I ve IIA meme kanserleri, lokal ileri evre IIB ve evre III kanserler olarak değerlendirilmiştir. Metastatik hastalık ise evre IV meme kanserini tanımlamaktadır. Neoadjuvan tedavi T1c ve üzeri hastalara uygulandı. ER ve PR durumu, immünohistokimyal boyama ile ve HER-2 durumu, floresan in situ hibridizasyon ile değerlendirildi. ER pozitifliği ve PR pozitifliği için sınır, nükleer boyamaya sahip %10 pozitif tümör hücreleriydi. HER-2 pozitifliği, HER2 gen amplifikasyonu (floresan in situ hibridizasyon) olarak tanımlandı. pCR, kemoterapi tamamlandıktan sonra eksize edilen tümörün ve lenf düğümlerinin mikroskopik incelemesiyle belirlendi ve her ikisinde de artık invaziv kanser olmaması olarak tanımlandı⁴. İnvaziv bir bileşenin yokluğunda in situ karsinomlu hastalar pCR olarak kabul edildi. Neoadjuvan tedavi sonrası pCR için Miller Payne Grade'i kullanıldı.

Preoperatif dönemde 40 yaş altında meme MR ve 40 yaş üzerinde mammografi tetkiki ile kitle ve aksilla değerlendirildi. Klinik ve radyolojik olarak aksillada şüpheli lenf nodu olan hastalarda biyopsi ile histopatolojik verifikasyon sağlandı. Takiplerinde lokal nüks ve metastaz gelişip gelişmediği, rekürrens gelişti ise süresi ve mortalite değerlendirildi. Hastalar ilk 2 yıl boyunca 6 aylık aralıklarla polikliniğe çağırılarak rutin meme muayenesini ve radyolojik olarak mammografi ve meme MR ile takip edildi. Buna göre rezeksiyon alanında lokal nüks düşündürülen görünümü olan hastalara biyopsi ile verifikasyon yapıldı. Metastatik hastalık için hem preoperatif dönemde hem de cerrahi sonrası pozitron emisyon tomografisi yapılarak uzak metastaz değerlendirildi

Lokal ve bölgesel hastalısız sağkalım, primer meme tümörüne yapılan cerrahi tarihten son takip veya hastalığın lokal ve bölgesel nüks tarihine kadar ölçüldü. Meme kanseri nüksü, lokal, bölgesel veya uzak nüks/metastaz olarak tanımlandı.

Biyostatistiksel Analiz:

Demografik ve klinik özellikleri ki-kare testi, SK Kaplan-Meier (log-rank) yöntemi ile hesaplandı. Tek ve çok değişkenli Cox regresyonu analizinde Risk Oranı (Hazard Ratio) belirlendi; p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS v23 istatistik programı kullanılarak yapıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

2007-2020 yılları arasında kliniğimizde 212 hasta ÜNMK tanısıyla opere edildi. Bu hastalardan 173'ünün verisine ulaşıldı. Hastaların yaş ortalaması 49.36±12.29 yılı. ÜNMK tanılı 173 hastanın 83'ü (%47.7) premenopozal dönemdedi. Yüzyirmiyedi hastada (%73) patolojik tümör tipi invaziv duktal karsinomdu. Median tümör çapı 25 mm(3-180) idi. Seksen hastada (%46.2) aksiller lenf nodu saptanmazken, 20 hastanın (%11.6) hastanın aksiller lenf nodu durumu bilinmiyordu. Hastaların 106'sı (%63.8) lokal evre, 59'u (%34.1) lokal ileri evre ve 8'i (%4.6) metastatiktir. Sentinel lenf nodu örnekleme 99 hastada (%57.2) yapılırken, metastatik lenf nodu sayısı ortalama 1(0-26) idi. 101 (%58.4) hastaya neoadjuvant, 69 (%40) hastaya adjuvant kemoterapi verildi, ancak 3 (%1.73) hasta kendi isteği ile kemoterapi almadı. 122 (%70.5) hastaya meme koruyucu cerrahi uygulandı. Neoadjuvan tedavi 56 (%32.4) hastada Antrasiklin tabanlı tedavi rejimi ve/veya bu rejime ek olarak Taxan üçlü kombinasyonu olarak verildi. 3 (%1.8) hastada ise bu üçlü rejime Karboplatin eklendi. 16 (%9.2) hastada 5-FU, Epirubisin ve Siklofosamid rejimi verilerken, 30 (%15.1) hastada ise bu kombinasyona Taksan grubu ilaçlar eklendi. Neoadjuvan tedavi alan ve pCR izlenen 19 (%10.85) hastaya adjuvan kemoterapi rejimi verilmedi. Takiplerde solid organ metastazı izlenen iki (%1.2) hastaya Kapesitabin, iki (%1.2) hastaya antrasiklin ve taksan üçlü rejimi, bir (%0.6) hastaya Karboplatin ve Gemsitabin rejimleri verildi. Adjuvan tedavide ise, 24 (%13.9) hasta Kapesitabin'i tek ajan, 5 (%2.9) hastada Gemsitabin ile ve bir (%0.6) hastada ise Taksan ile birlikte kombine kullanıldı. Antrasiklin rejimi 7 (%4) hastada, antrasiklin ve taksan rejimi 24 (%14) hastada, taksan tek ajanlı rejim ise 6 (%3.5) hastada kullanıldı. 8 (%4.6) hasta 5-FU, Epirubisin ve Siklofosamid alırken, 17 (%9.82) hastaya ise bu rejime ek olarak Taksan eklendi. Platin türevi (Cisplatin, Karboplatin) ajanlar 7 (%4) hastada ile Gemsitabin ve 10 (%5.8) hastada Taksan ile birlikte kombine kullanıldı.

Neoadjuvan tedavi uygulanan 19 hastada (%11) Grade 5 yanıt gözlenirken, 4 hastada (%2.3) ise Grade 1 yanıt alındı. pCR alınan 19 hastanın 17'sinde hem aksilla hem meme tam yanıt gözlenirken, 2 hastada meme de pCR alınmıştır. Tedavi öncesi lokal evreye sahip hastalarda pCR alınırken, metastatik hastalık ve lokal ileri hastalıkta pCR sağlanamamıştır (Şekil 1). NKT sonrası pCR grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemesine rağmen, meme ve aksiller pCR izlenen grup en iyi lokal reyonel kontrol ve hastaliksız sağkalım değerleri ile birlikte izlenmiştir (Şekil 2).

Genel takip süresi ortanca değeri 57.5 ay içerisinde, 34 (%19.7) hasta öldü. Takip süresince hastaların 16'sında (%11.8) lokal nüks saptanırken, 39 hastada (%22.5) sistemik nüks gelişti. Hastaların 5'inde (%2.9) karaciğer metastazı, 15'inde (%8.7) akciğer metastazı, 23'ünde (%13.3) kemik metastazı gelişti. Tek organ metastazı 31 (%17.9) hastada izlenirken iki ve üstü organ metastazı 12 (%6.9) hastada gelişti. Rekürrens görülme zamanı ortalama 33 ay(0-101) idi (Tablo I). Lokal ve bölgesel rekürrensiz sağkalım oranları 3 ve 5 yıllık sırasıyla %84.6 ve %39.5 idi. ÜNMK'de lokal ve sistemik nüks varlığında hastaliksız sağkalım oranları adjuvant ve neoadjuvant tedavide benzer izlenmiştir

Tablo I. Çalışmamızdaki hastaların demografik, patolojik ve klinik verileri

	Hastalar (n=173)
Yaş(yıl) **	49.36±12.29
Premenopozal durum #	83 (%47.7)
Tümör tipi, İnvaziv duktal kanser #	127 (%73)
Tümör çapı (mm) *	25 (3-180 mm)
Proliferasyon indeksi *	50 (0-100)
Lenf Nodu durumu #	
• Nod negatif	80 (%46.2)
• Nod pozitif	73 (%42.2)
• Nx	20 (%11.6)
Klinik Evre #	
• Lokal evre	106 (%63.8)
• Lokal ileri evre	59 (%34.1)
• Metastatik evre	8 (%4.6)
Sistemik tedavi #	
• Neoadjuvan Kemoterapi	101 (%58.4)
• Adjuvant Kemoterapi	69 (%40)
Meme koruyucu cerrahi #	122 (%70.5)
Sentinel lenf nodu örnekleme #	99 (%57.2)
Toplam lenf Nodu sayısı *	5.5 (0-36)
Metastatik lenf nodu sayısı *	1 (0-26)
Lokal nüks #	16 (%11.8)
Sistemik Nüks#	39 (%22.5)
Takipte metastaz #	43 (%24.9)
Takip süresi (ay) *	57.50 (0-329 ay)
Rekürrens süresi (ay) *	33 (0-101)
Mortalite #	34 (%19.7)

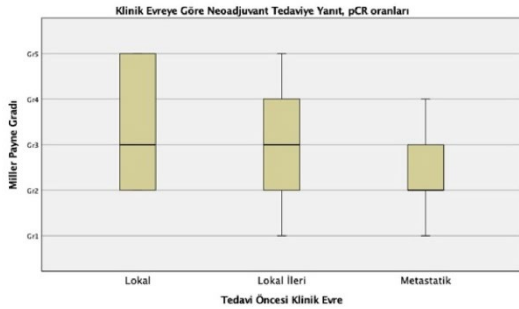
*Median (min-max), # n(%), ** mean ±SD

Tek değişkenli analizde lokal ve reyonel rekürrensi artıran ve rekürrenssiz sağkalımı azaltan en önemli faktörler N3 (HR:6.59 %95GA 1.89-23.45, p=0.05) hastalık, neoadjuvan tedavi, iki ve daha fazla organ tutulumu ve premenopozal durum (HR:3.58 %95GA 1.14-11.23, p=0.029) olarak izlenirken, çok değişkenli Cox-regresyon analizinde ise sadece premenopozal durum ve N3 hastalık durumu etkili faktörler olarak bulunmuştur (Tablo II).

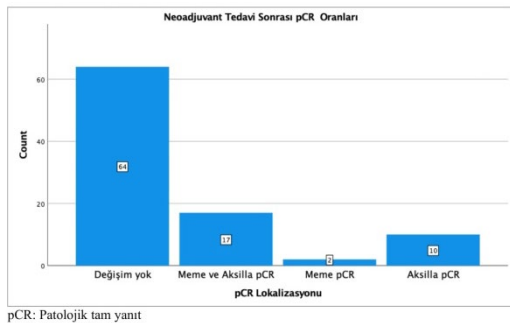
Tablo II. Primer tümöre cerrahi tedavi ve sistemik tedavi sonrası lokal ve bölgesel rekürrensiz sağkalım üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

Değişkenler	HR (95%GA) Tek Değişkenli	p	HR (95%GA) Çok Değişkenli	p
Yaş >55 yıl	REF	-	REF	-
Yaş <55 yıl	1.30 (0.42-3.96)	0.641	-	-
Postmenopozal durum	REF	-	REF	-
Premenopozal durum	2.59 (0.99-6.78)	0.051	3.58 (1.14-11.23)	0.029
Lokal evre	REF	-	REF	-
Lokal İleri evre	1.96 (0.82-4.66)	0.127	-	-
Metastatik evre	1.66 (0.20-13.17)	0.631	-	-
Adjuvan KT	REF	-	REF	-
Neoadjuvan KT	2.66 (1.02-6.91)	0.043	1.55 (0.50-4.77)	0.442
Lumpektomi	REF	-	REF	-
Mastektomi	1.20 (0.48-2.99)	0.685	-	-
Sentinel biyopsi	REF	-	REF	-
Aksiller diseksiyon	1.80 (0.75-4.34)	0.185	-	-
Tümör çapı, T1	REF	-	REF	-
T2	1.06 (0.29-3.90)	0.920	-	-
T3	2.33 (0.55-9.89)	0.249	-	-
T4	4.26 (0.69-26.10)	0.116	-	-
N0 nodal tutulum	REF	-	REF	-
N+ nodal tutulum	2.26 (0.93-5.48)	0.069	-	-
N3	6.66 (1.89-23.45)	0.003	6.59 (0.93-46.32)	0.058
Tek organ metastaz	1.29 (0.44-3.80)	0.634	-	-
>= iki organ metastaz	3.38 (1.03-11.08)	0.044	1.50 (0.31-7.16)	0.606
pCR, Değişim yok	REF	-	REF	-
pCR, meme ve aksilla	-0.22 (0.02-1.74)	0.153	-	-
pCR, sadece aksilla	-0.75 (0.15-3.56)	0.721	-	-
Takipte metastaz	1.37 (0.53-3.51)	0.509	-	-

pCR: Patolojik tam yanıt, KT: kemoterapi



Şekil 1.
Klinik evreye göre pCR oranları



Şekil 2.
Neoadjuvan tedavi sonrası pCR oranları

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Meme Cerrahi Kliniği'nde ÜNMK tanısıyla ameliyat edilen hastaların 13 yıllık tek merkez deneyimini sunmaktadır. Çalışmanın kapsadığı süre içerisinde ÜNMK tanı, tedavi ve takip sürecinde cerrahi ve onkolojik tedavi tercihlerini etkileyecek önemli gelişmeler olmuştur. ÜNMK'nin onkolojik tedavisinde kemoteropötik ajanların kombine kullanımı, yeni kemoteropötik ajanların kliniğe girmesi, doz-yoğun tedavi seçenekleri ve hedefe yönelik ajanların keşfi ile birlikte tedavi yaklaşımında değişiklikler olmuştur. Bununla birlikte meme kanserinde tarama programlarının yaygınlaştırılması, daha modern ve kaliteli cihazlar yardımı ile ÜNMK'nin erken teşhisi, onkolojik tedavide ameliyat öncesi kemoterapinin etkin kullanılmasıyla, cerrahi tedavide meme koruyucu seçeneklerin daha güvenle tercih edilmesine olanak sağlamıştır.

ÜNMK'yi diğer meme kanseri alt tiplerinden klinik seyirleri farklıdır. Genellikle erken yaşta tanı alırlar, lenf nodu metastazı sık değildir ve tanıdan sonraki ilk 3 yılda erken rekürrens gözlenir⁵. ÜNMK hastalarında rekürrens zamanı 19-40 ay arasında değişirken, ÜNMK olmayan hastalarda bu süre 35-67 aya çıkmaktadır¹. Genel agresif davranışlarına rağmen, birkaç çalışma TNBC'lerin aksiller lenf düğümlerine metastaz yapma olasılığının daha düşük olduğunu bulmuştur^{6,7}. Metastatik hastalık açısından, TNBC'ler daha sık beyin ve akciğerlere yayılır⁸. Bu çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 49 yıl olup, ÜNMK %65'inde lokal evrede tespit edilmiştir. Bu hasta grubunun üçte ikisine neoajuvan kemoterapi verilmiş, %70 kadarına da meme koruyucu cerrahi uygulanmıştır. Literatürde ÜNMK'nin daha genç hasta popülasyonunda izlenmesi, neoadjuvan tedavinin etkin kullanılması ve bu hasta grubunda meme koruyucu cerrahi seçeneklerinin tercih edilmesi çalışmamızdaki verileri desteklemektedir⁹. Genç yaşta tespit edilen erken evre meme kanserinde uygulanan cerrahi tedavi seçenekleri arasında da lokal, rejonel rekürrens ve buna bağlı hastalısız ve genel sağkalımda herhangi bir fark izlenmediği bildirilmiştir¹⁰.

ÜNMK hastalar düşük hastalısız sağkalım gösterirler. Çoğu çalışma ÜNMK lerinde yüksek rekürrens oranı bildirmiştir. Dent ve ark. yaptığı çalışmada %42'lik bir rekürrens oranını bildirmişlerdir¹¹. Rekürrens oranları literatürde oldukça heterojen olmakla birlikte yaklaşık %25 oranında rekürrens bildirilmektedir¹². Gamucci ve ark. 900 erken evre hastalığa sahip olgularda 67 aylık takip süresinde %27'lik yüksek rekürrens oranı saptamışlardır¹³. Aynı şekilde Stewart ve ark. yaptığı çalışmada ÜNMK olgularda 68 ± 36 aylık takipte

Üçlü Negatif Meme Kanseri Prognoz

%26.6 oranında rekürrens oranı ile karşılaşılmıştır¹². Yapılan çalışmalarda uzak rekürrens lokorejyonel rekürrense göre daha yüksek oranlarda saptanmıştır^{11,12}. Mastektomi ve meme koruyucu cerrahi sonrası Luminal A grupta lokal rekürrens %2-3'lerde izlenirken bu oran ÜNМК'de %10-12 oranlarına yükselmektedir¹⁴. Çalışmamızda 57.5 ay takipte %11 oranında lokal rekürrens, %25 oranında uzak rekürrens gözlenmiştir. Rekürrens ortanca süresi literatürde bildirilen zaman aralığında ve 33 aydır. Lokal rekürrens ve uzak rekürrens izlenen hastaların çoğunluğu lokal ve lokal ileri evre hastalardır. Yine literatür ile uyumlu olarak uzak rekürrens oranları, lokorejyonel rekürrense göre daha yüksek izlenmiştir. Bu çalışmada hem lokorejyonel hem de uzak rekürrens oranları beklenen oranlarda izlenmesine rağmen rekürrens ve rekürrenssiz sağkalıma etki eden faktörler te ve çok değişkenli analizlerle incelenmiştir.

Çalışmalar ÜNМК hastalarında sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine tümör boyutu ve nodal tutulumun etkili olduğunu gösterirken, bazıları lenf nodu tutulum sayısının anlamlı olduğunu göstermiştir^{12,15}. Sağkalım üzerine tümör boyutu, yaş ve cerrahi metodun etkinliği de çalışmalarda bahsedilmektedir. Özellikle tercih edilen cerrahinin de sonuçlarda etkinliği göz önünde tutulmuştur. MRM sonrası hastaliksız sağkalımın meme koruyucu cerrahiye göre daha kısa olduğu görüşünü destekleyen çalışmalar bunun nedenini daha yüksek riskli meme kanserli hastalarda bu cerrahiye tercih etmemizle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada tek değişkenli analizde rekürrense etki eden faktörler premenopozal durum, tanı anında ileri evre nodal tutulum ve iki veya daha fazla organ metastazi ve neoadjuvan tedavi olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise premenopozal durum ve N3 nodal hastalık rekürrensi artıran bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Literatürde, ileri evre nodal hastalık ve premenopozal durum ÜNМК hastaları için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır ve bu bulgular mevcut çalışma ile desteklenmektedir. Ancak, bu çalışmada lokal ve lokal ileri evre hasta grubunda 23 (%13.2) hastada neoadjuvan tedavi sonrası rekürrens gelişmesi, lokal evre grubunda üç hastada memede ve lokal ileri evre grubunda iki hastada aksillada patolojik tam yanıt izlenmesi kemoterapi rejimlerine verilen cevabın yetersizliği ve tedavi rejimlerinin çeşitliliğine bağlanmıştır.

ÜNМК'nin diğer meme kanseri alt tiplerinden daha kemosenitif olduğunu gösteren son çalışmaların bir sonucu olarak ÜNМК için neoadjuvan kemoterapinin kullanımı son yıllarda artmıştır^{16,17}. HR-pozitif ve/veya HER2-pozitif meme kanserli hastalarda kullanılan yaygın tedaviler TNBC'de etkisiz olduğundan, her iki NCCN de ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzları üçüncü nesil kemoterapinin kullanılmasını önermektedir⁸. Bir

randomize klinik çalışma, aynı kemoterapi rejiminin adjuvan (ameliyattan sonra) ve neoadjuvan (ameliyattan önce) uygulamasının, hastaliksız sağkalım (DFS) ve OS'de benzer sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca 9 randomize klinik çalışmanın bir meta-analizi neoadjuvan kemoterapiye karşı adjuvan alan meme kanserli kadınlarda OS, hastalık progresyonu veya uzak nüks açısından hiçbir fark göstermedi⁸.

Hem memede hem de aksiller lenf düğümlerinde bir pCR'si olan hastalar, rezidüel hastalığı olanlardan daha iyi sonuç alır. Aynı zamanda 12 randomize çalışmayı içeren analizde pCR'ye ulaşan hastalarda daha uzun hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım gösterildi¹⁸. pCR ile uzun vadeli sonuçlar arasındaki ilişki, özellikle trastuzumab almış HR-negatif hastalar, HER2-pozitif ve ÜNМК TNBC'li hastalarda ve, HR-negatif hastalarda en belirgindi. Yine de, ÜNМК'lı hangi hastaların bir pCR ile sonuçlanma olasılığının daha yüksek olduğu ve neoadjuvan kemoterapi kullanımının adjuvan kemoterapiye kıyasla genel sağkalımda daha olumlu sonuçları olduğunu gösteren kanıt yoktur.

ÜNМК'de pCR oranı %22-45 arasında değişmektedir¹⁹. Aynı zamanda NAC sonrası pCR daha iyi sağkalımı gösterir²⁰. Nodal tutulumu olan veya tümör çapı 1 cm.'den büyük olan riskli hasta grubunda Antrasiklinler ve Taksanlardan oluşan neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri meme kanserinin standart tedavisi olarak geniş çapta kabul görmüştür. Neoadjuvan antrasiklin bazlı kemoterapi alan hastalarda pCR oranı %29, antrasiklin ve taksan kombine tedavisinden sonra ise %38 idi²¹. Kısacası kullanılan kemoterapatik ajanlara göre pCR oranı değişmektedir. Bizim serimizde %11 düşük bir pCR oranı izlenmiştir. Bu oran literatürdeki patolojik tam yanıt oranına göre düşüktür. Bunun nedeni geçmiş yıllarda uygulanan kemoterapi programlarının günümüzde kabul edilen standart tedavi rejimini içeren ajanlara sahip olmaması olarak açıklanabilir.

Çalışmamızda özellikle neoadjuvan tedavi sonrası pCR sonuçları klinik olarak lokal ve lokal ileri evredeki hastalarda elde edilmiştir. Metastatik hastalarda pCR elde edilememiştir. Bununla birlikte klinik evreler arasında NKT sonrası pCR açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemesine rağmen, meme ve aksillada elde edilen pCR en iyi lokal kontrol ve hastaliksız sağkalımla birlikte izlenmiştir. Literatürde belirtildiği gibi neoadjuvan kemoterapi rejimlerine göre pCR yanıtı değişmekle birlikte, bizim serimizde lokal ve lokal ileri evre hastalarda olduğu gibi pCR izlenen vakalarda daha iyi sağkalım elde edilmektedir. Metastatik evrede pCR elde edilmemesi bu grup hastalarda sağkalım üzerinde lokal evredeki hastalara göre daha kötü sonuçlar elde edilmiştir. Kısacası neoadjuvan tedavi ile pCR alınan olgularda adjuvan

tedaviye göre daha iyi hastaliksız sağkalım sağlanmıştır (28.1 ay %95 CI 21.5-34.5 ay 45.26 ay ve %95 CI 33.1-57.4 ay, $p < 0.006$, sırasıyla).

Bu çalışmanın sınırlılıkları, sonuçların az sayıda hastanın geriye dönük verilerinden elde edilmesi, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi için kullanılan ajanların günümüz tedavi rejimlerindeki ajanlardan farklı olması, tedavi rejimlerinin farklı doz ve sürelerde uygulanması ve buna bağlı olarak patolojik tam cevabın az izlenmesi olarak gösterilebilir. Ancak bu çalışmanın güçlü yönü, meme kanseri tedvisinin, meme cerrahi, tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi, patoloji, radyoloji ve tıbbi genetik bölümleri gibi farklı disiplinlerde çalışan profesyonellerin dahil olduğu tümör konseylerinde alınan kararlarla yönetildiği deneyimli bir merkezin uzun dönem sonuçlarını içeren bir çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada ÜNMK'de ileri evre nodal tutulum ve premenopozal durum rekürrens gelişmesi için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Neoadjuvan tedavi sonrasında lokal rekürrensin prediktif belirteci olan pCR oranlarının düşük izlenmesine rağmen neoadjuvan tedavi alan hasta grubunda beklenen rekürrenssiz sağkalım değerleri adjuvan tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek izlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, ÜNMK izlenen genç ve ileri evre hastalarda etkin ve güncel kemoterapötik ajanların kullanımının artırılması, neoadjuvan tedavide yeni stratejilerin uygulanması ihtiyacını göstermesi açısından çok değerlidir. Meme kanserinin onkolojik ve cerrahi tedavisinde deneyimli bir merkezin geriye dönük uzun dönem sonuçlarını içeren bu çalışma gelecekte planlanacak randomize ve prospektif çalışmalara ışık tutacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 8.11.2022
Karar No: 2022-16/69

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: K.Ş.; Veri toplama ve işleme: P.T.; Analiz ve verilerin yorumlanması: K.Ş., P.T.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: P.T., K.Ş.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalından Prof. Dr. Şehsuvar Gökgöz, Patoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Şahsine Tolunay ve Onkoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Türkan Evrensel'e hasta verilerindeki katkıları için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast*

Cancer Res. 2020 Jun 9;22(1):61. doi: 10.1186/s13058-020-01296-5.

- Zhang L, Hao C, Dong G, Tong Z. Analysis of Clinical Features and Outcome of 356 Triple-Negative Breast Cancer Patients in China. *Breast Care (Basel)*. 2012 Feb;7(1):13-17. doi: 10.1159/000336539.
- Tufano AM, Teplinsky E, Landry CA. Updates in Neoadjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021 Feb;21(1):1-9. doi: 10.1016/j.clbc.2020.07.001.
- Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg*. 2018 Oct;268(4):591-601. doi: 10.1097/SLA.0000000000002953.
- Budakoglu B, Altundag K, Aksoy S, et al. Outcome of 561 non-metastatic triple negative breast cancer patients: multi-center experience from Turkey. *J BUON*. 2014 Oct-Dec;19(4):872-8.
- Ugras S, Stempel M, Patil S, Morrow M. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status predict lymphovascular invasion and lymph node involvement. *Ann Surg Oncol* 2014;21(12):3780-6.
- Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* 2012;118(22):5463-72.
- Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Jan;27(1):141-153. doi: 10.1016/j.soc.2017.08.004.
- Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control*. 2009 Sep;20(7):1071-82. doi: 10.1007/s10552-009-9331-1.
- Cao JQ, Truong PT, Olivetto IA, et al. Should women younger than 40 years of age with invasive breast cancer have a mastectomy? 15-year outcomes in a population-based cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Nov 1;90(3):509-17. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.041.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4429-34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.
- Steward L, Conant L, Gao F, Margenthaler JA. Predictive factors and patterns of recurrence in patients with triple negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jul;21(7):2165-71. doi: 10.1245/s10434-014-3546-4.
- Gamucci T, Vaccaro A, Ciancola F, et al. Recurrence risk in small, node-negative, early breast cancer: a multicenter retrospective analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 May;139(5):853-60. doi: 10.1007/s00432-013-1388-2.
- Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3885-91. doi: 10.1200/JCO.2011.36.1105.
- Hernandez-Aya LF, Chavez-Macgregor M, Lei X, et al. Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 1;29(19):2628-34. doi: 10.1200/JCO.2010.32.1877.
- Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007 Apr 15;13(8):2329-34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1109.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1275-81. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147.

Üçlü Negatif Meme Kanserinde Prognoz

18. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
19. Masuda H, Masuda N, Kodama Y, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Apr;67(4):911-7. doi: 10.1007/s00280-010-1371-4.
20. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2672-85. doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2672.
21. Pogoda K, Nawińska A, Murawska M, Pieńkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol*. 2013 Mar;30(1):388. doi: 10.1007/s12032-012-0388-4.

