

Erken Evre Triple Negatif Meme Kanserinde Sağkalım Sonuçları ve Prognostik Faktörler: Tek Merkez Deneyimi

Yasin KUTLU, Sabin GÖKTAŞ AYDIN, Ahmet BİLİCİ, Ömer Fatih ÖLMEZ, Özgür AÇIKGÖZ, Özcan YILDIZ, Ebru KARCI, Harun MUĞLU, Jamshid HAMDARD

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Çalışmamız, erken evre triple negatif meme kanseri (TNMK) hastalarının sonuçlarını etkileyen faktörleri araştırmayı amaçlamaktadır. 2012-2022 yılları arasında Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğine başvuran 101 TNMK hastasının verileri retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların yaş, menopoz durumu, tedavi rejimleri, klinik ve patolojik evreleri, cerrahi müdahaleleri, yardımcı tedavileri ve genetik mutasyonları gibi özellikleri kaydedildi. Patolojik tam yanıt (pCR), neoadjuvan tedavi(NAT) sonrası patolojide kanser hücrelerinin bulunmaması olarak tanımlandı. Medyan yaş 45.3 yıldır, 55 hasta premenopoz ve 46 hasta postmenopoz idi. Hastaların çoğunda (%70.3) T2 tümörü vardı, hastaların %35.6'sı klinik evre N0, %52.5'i ise N1'di. Hastaların %63.4'üne NAT, %36.6'sına adjuvan tedavi uygulandı. NAT alan hastaların %32.8'inde pCR elde edildi. T evresi, N evresi, doz yoğun kemoterapi, NAT'e karboplatin eklenmesi ve BRCA mutasyon durumu gibi faktörler, pCR elde edilen hastalar ile edilmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark göstermedi. Yüksek ki-67 ifadesi, daha yüksek pCR oranları ile ilişkilendirildi. 24 aylık hastaliksiz sağkalım(DFS) ve genel sağkalım(OS) oranları sırasıyla %78.5 ve %83.6 idi. Adjuvan kapasitabin kullanımı, menopoz durumu, düşük ki-67 ifadesi ve pCR elde etme gibi faktörler, daha uzun DFS ile ilişkilendirildi. Çoklu değişken analizinde, başlangıç N evresi ve pCR elde etme, DFS için bağımsız prognostik faktörlerdi. OS için başlangıç N evresi ve pCR durumu anlamlı prognostik faktörlerdi. Bu çalışma, erken evre TNMK'de pCR elde etmenin önemini ve adjuvan kapasitabinin DFS faydalarını vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri. Neoadjuvan tedavi. ki-67.

Outcomes and Prognostic Factors in Early-Stage Triple Negative Breast Cancer: Single-Center Experience

ABSTRACT

This study aims to investigate factors influencing the outcomes of early-stage triple negative breast cancer (TNBC) patients. We conducted a retrospective analysis of 101 early-stage TNBC patients at Medipol University Faculty of Medicine from 2012 to 2022. Patient characteristics, including age, menopausal status, treatment regimens, clinical and pathological stages, surgical interventions, adjuvant therapies, and genetic mutations, were considered. We defined pathological complete response (pCR) as the absence of residual cancer cells following neoadjuvant treatment(NAT). The median age was 45.3 years, 55 of them were premenopausal, and 46 were postmenopausal. Most patients (70.3%) had T2 tumors, and 35.6% had N0 clinical lymph node status, while 52.5% had N1. NAT was administered to 63.4% of patients, and adjuvant treatment to 36.6%. Among the patients who received NAT, 32.8% achieved a pCR. Factors such as T stage, N stage, dose-dense chemotherapy, addition of carboplatin to NAT, and BRCA mutation status showed no significant difference between patients achieving pCR and those who did not. High Ki-67 expression was associated with higher pCR rates. The 24-month disease-free survival(DFS) and overall survival(OS) rates were 78.5% and 83.6%, respectively. Factors such as adjuvant capecitabine use, menopausal status, low ki-67 expression, and achieving pCR were associated with longer DFS. On multivariate analysis, the initial N stage and achieving pCR were independent prognostic factors for DFS. For OS, initial N stage and pCR status were significant prognostic factors. This study highlights the significance of achieving pCR in early-stage TNBC and the DFS benefits of adjuvant capecitabine.

Keywords: Breast cancer. Neoadjuvant treatment. ki-67.

Geliş Tarihi: 07.Eylül.2023
Kabul Tarihi: 29.Kasım.2023

Dr. Yasin KUTLU
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
Bağcılar, İstanbul
Tel: 0554 250 46 83
E-posta: dryasinkutlu@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Yasin KUTLU: 0000-0003-2184-634X
Sabin GOKTAS AYDIN: 0000-0002-0077-6971
Ahmet BİLİCİ: 0000-0002-0443-6966
Ömer Fatih ÖLMEZ: 0000-0001-7934-7039
Ozgur AÇIKGOZ: 0000-0003-2715-4002
Jamshid HAMDARD: 0000-0002-5823-1704
Özcan YILDIZ: 0000-0003-4345-7599
Ebru KARCI: 0000-0001-8802-6376
Harun MUĞLU: 0000-0001-9584-0827

Meme kanseri, kadınlarda en sık teşhis edilen kanser türüdür ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir.¹ Triple negatif meme kanseri (TNMK), östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) ekspresyonu olmayan kanserlere verilen isimdir. TNMK, diğer meme kanserlerinden daha agresif davranmaya eğilimlidir.² Dünya çapında meme kanseri tanısı konulan kadınların %15'ini TNMK oluşturmaktadır, bu da her yıl yaklaşık 200.000 yeni vaka demektir. Genç yaşta ve siyah ırkta daha fazla görülme eğilimi vardır.³

Diğer meme kanserlerinden farklı olarak, hedefli tedaviler TNMK'de mevcut değildir, bu nedenle kemoterapi TNMK erken ve metastatik evrelerinde halen standart tedavi olmaya devam etmektedir. Kemoterapi rejimi olarak doz yoğun şekilde verilen doksorubisin ve siklofosamid ardından paklitaksel kemoterapisi önerilen tedavidir. Düşük riskli hastalığı olan veya kalp hastalığı olan hastalarda antrasiklin dışı rejimler tercih edilebilir.⁴ TNMK olan hastalar hormon pozitif hastalığı olanlara kıyasla adjuvan kemoterapiden daha fazla yarar görürler. Yapılan bir meta-analizde adjuvan kemoterapi alan ER-pozitif hastalarla karşılaştırıldığında TNMK'li hastalar 5 yıllık takipte daha fazla hastalısız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) göstermiştir.⁵ Neoadjuvan kemoterapi (NAKT), tümör rezektabilitesini ve meme koruyucu cerrahi olasılığını artırmak için tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. NAKT sonrası patolojik tam yanıt (pCR) olan hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS), OS ve uzak nükse kadar geçen süre daha uzundur.⁶ Neoadjuvan dönemde kemoterapiye pembrolizumab eklenmesinin pCR oranını yaklaşık %13 oranında artırdığı KEYNOTE-522 çalışmasında gösterilmiş olup klinik pratiğimizi değiştirmiştir.⁷ Diğer taraftan NAKT sonrası rezidü dokusu kalan hastalarda nüks riski daha fazla ve sağkalımlar daha kötüdür.⁸ Bu hasta grubunda yapılan CREATE-X çalışmasında NAKT sonrası rezidü dokusu kalan TNMK olan hastalara adjuvan kapesitabin verilmesinin, DFS ve OS'yi artırdığı gösterilmiş olup klinik pratiğimize girmiştir.⁹

Bu çalışmada Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde takip edilen neoadjuvan veya adjuvan tedavi almış, erken evre TNMK'li hastaların sağkalım analizleri, pCR oranları, prognostik ve prediktif faktörleri analiz edilmiştir.

Gereç ve Yöntem

2012-2022 yılları arasında Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkolojide takip edilen erken evre TNMK olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Erken evre, opere olmuş ve adjuvan veya neoadjuvan tedavi almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Operasyona uygun olmayan veya metastatik

evredeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tanı yaşı, menopoz durumu, kemoterapi (KT) rejimi ve doz yoğun tedavi alıp almadığı, klinik ve patolojik evresi, yapılan cerrahi tipi, neoadjuvan veya adjuvan tedavi alıp almadığı, adjuvan kapesitabin ve radyoterapi kullanımı, BRCA1/2 mutasyon durumu değerlendirildi. Evreleme, tanı anında geçerli olan Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) kanser evreleme kılavuzu versiyonuna göre yapıldı. ER ve PR durumu immünohistokimyasal (İHK) olarak değerlendirildi. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) 2010 rehberine göre ER ve PR için %1'in altındaki boyanmalar negatif kabul edildi. HER2 durumu, İHK veya fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) yoluyla değerlendirildi. İHK, boyanma yoğunluğuna bağlı olarak 0 ile 3+ arasında değerlendirildi; 0 ve 1+ skorları negatif, 2+ sınırdı ve 3+ pozitif olarak sınıflandırıldı. İmmünohistokimyasal olarak 2+ olan hastalar FISH durumuna göre pozitif veya negatif olarak değerlendirildi. pCR, neoadjuvan tedavi (NAT) sonrası çıkarılan tümörün ve lenf nodlarının mikroskopik olarak incelenmesi ve her ikisinde de rezidü kanser hücresi olmaması olarak tanımlandı. Hastalara standart kemoterapi olarak 21 günde bir doksorubisin (60 mg/m²), siklofosamid (600 mg/m²) 4 kür; sonrasında haftalık paklitaksel (80 mg/m²) toplam 12 hafta olacak şekilde (AC-T) uygulandı. Doz yoğun tedavide doksorubisin ve siklofosamid tedavisi 14 günde bir şekilde uygulandı. NAT alan ve operasyon sonrası patolojisinde rezidü dokusu kalan hastalara 6 ay boyunca kapesitabin tedavisi verildi. Çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Parametreler medyan değerleri ile tanımlandı. Klinikopatolojik faktörler ile pCR varlığı arasındaki ilişki, ki-kare testi ve Fisher testi ile karşılaştırıldı. Hastalısız sağkalım, küratif meme cerrahisinden hastalığın ilerlemesine veya nüks etmesine veya ölüm veya kayıp tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hayatta kalma analizi ve eğrileri Kaplan-Meier yöntemine göre yapıldı ve log-rank testi ile karşılaştırıldı. pCR'ı öngörmek için cut-off değeri için ROC analizi yapıldı. Sağkalım ile her bir bağımsız faktör arasındaki ilişkiyi ölçmek için %95 güven aralığı (CI) kullanıldı. Testlerde tüm p değerleri çift yönlü olup, 0,05'e eşit ve küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya yaş ortalaması 45.3 (28-71) olan 101 hasta kaydedildi. 55 hasta (%54.5) premenopoz, 46 hasta (%45.5) postmenopozdu. Hastaların büyük çoğunluğunun (71 hasta, %70.3) T2 tümörü vardı. Klinik lenf nodu durumu N0 olan 36 hasta (%35.6), N1 olan 53 hasta (%52.5) vardı. NAT alan 64 hasta (%63.4), adjuvan tedavi alan 37 hasta (%36.6) vardı. Hastalardan 90'ı (%89.1) AC-T rejimi, 64'ü (%63.4) doz yoğun tedavi aldı. NAT verilen 64 hastadan operasyon sonrası 21'i (%32.8) patolojik tam yanıtıydı, 25 hasta T2 tümörü (%39), 35 hasta (%54.6) N1 hastalığı vardı, post-op patolojisinde rezidü dokusu kalan 37 hastaya kapesitabin tedavisi verildi. 90 hastaya adjuvan radyoterapi uygulandı. BRCA 1/2 mutasyon bakılan ve pozitif olan 7 hasta negatif olan ise 16 hasta vardı. Tedavi sonrası herhangi bir dönemde nüks 30 hastada (%29.7) görüldü. Hastaların klinikopatolojik bulguları Tablo I'de özetlendi.

Hastalar NAT sonrasında patolojik tam yanıt alınan ve alınmayan olarak gruplandırıldı ve hasta karakteristikleri iki grup arasında kıyaslandı. T evresi, N evresi, doz yoğun tedavi uygulanmış olması, NAT'de karboplatin eklenmesi ve BRCA mutasyon durumu iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi. Ki-67 cut-off değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı ve sınır değer 48.0 için özgüllük %40 ve duyarlılık %100 saptandı (p<0.001, 95% CI 0.00-0.08). Ki-67 değeri ≤48 olan pCR ve non-pCR grupta sırasıyla 4 (18.2%) ve 26 (61.9%) idi. Ki-67 değeri >48 olan hasta sayısı ise iki grupta sırasıyla 18 (81.8%) ve 16 (38.1%) idi. Başka bir deyişle daha yüksek ki-67 değeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek pCR ile ilişkilirdi.

Ortanca 47.0 (aralık 8.0-139.2) aylık takipte, 24 aylık hastalıksız sağkalım %78.5, 36 aylık genel sağkalım %83.6 idi.

Tek yönlü analizde hastalıksız sağkalım üzerine başlangıçtaki N evresi, karboplatin eklenmesi, HER2 0/1+ oluşu, BRCA durumu ve adjuvan radyoterapinin istatistiksel katkısı bulunmadı. Adjuvan kapesitabin kullanımı (p=0.01), hastanın menopoz durumu (p=0.01), ki-67 değeri (sınır değer :48) ve patolojik yanıt (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı olarak hastalıksız sağkalıma etkili prognostik faktörlerdi. Patolojik tam yanıt alınmayanlarda 24 aylık hastalıksız sağkalım %59.6 iken tam yanıt alınanlarda ulaşamadı (Şekil 1). Postmenopoz ve premenopoz hastalarda 24 aylık hastalıksız sağkalım sırasıyla %80.7 ve %69.7 idi. Ki-67 >48 olan hastalarda 24 aylık hastalıksız sağkalım %66.8 iken ki-67 ≤48 olanlarda %90.1 idi. Başka bir deyişle düşük ki-67 değeri, postmenopoz olunması ve pCR istatistiksel olarak daha uzun hastalıksız sağkalım ile ilişkilirdi.

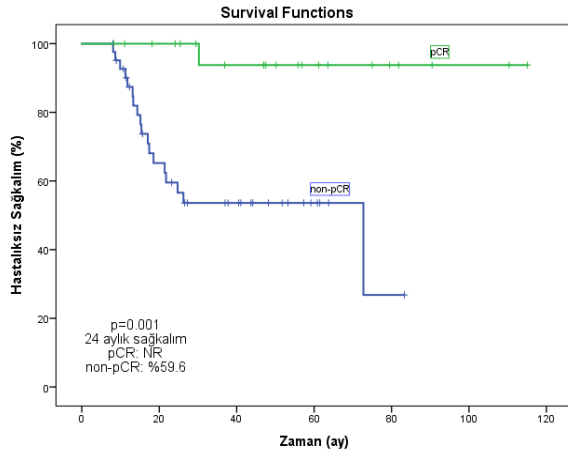
Tablo I. Hasta Özellikleri

	N (Toplam =101)	%
Yaş, medyan (aralık)	45.3 (28-71)	
Menopoz durumu		
Premenopoz	55	54.5
Postmenopoz	46	45.5
T evresi		
T1	20	19.8
T2	71	70.3
T3	8	7.9
T4	2	2.0
N evresi		
N0	36	35.6
N1	53	52.5
N2	8	7.9
N3	4	4.0
Tedavi Tipi		
Neoadjuvan	64	63.4
Adjuvan	37	36.6
Kemoterapi rejimi		
AC-T	90	89.1
AC-T+Karboplatin	8	7.9
AC-	3	3.0
T+Karboplatin+Pembrolizumab		
Doz Yoğun Tedavi	64	63.4
Cerrahi Tipi		
MKC+ SNLB	39	38.6
MKC+ ALND	24	23.7
MRM + SNLB	28	27.6
MRM + ALND	10	10.0
Adjuvan Kapesitabin	37	36.6
Adjuvan Radyoterapi	90	89.1
Ki-67 (medyan)		
Preop >60	48	47.5
Preop ≤ 60	53	52.5
Postop >48	54	53.5
Postop ≤48	47	46.5
HER2 durumu		
İHK negatif	90	89.1
İHK 1+	3	3.0
İHK 2+	8	7.9
pCR	21	32.8
Post NAT T evresi	N=64	
ypT1	9	14.0
ypT2	25	39.0
ypT3	7	10.9
ypT4	2	4.6
Post NAT N evresi		
ypN1	35	54.6
ypN2	6	9.3
ypN3	2	3.1
BRCA durumu		
Bilinmiyor	78	77.2
Negatif	16	15.8
BRCA1/2 mutant	7	7.0
Nüks	30	29.7

AC-T: Doksorubisin ve siklofosamid ardından paklitaksel, MKC: Meme koruyucu cerrahi, MRM: Modifiye radikal mastektomi, SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi, ALND: Aksiller lenf nodu diseksiyonu, HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2, İHK: İmmünohistokimya, pCR: Patolojik tam yanıt, NAT: Neoadjuvan tedavi

Çok yönlü COX regresyon analizinde hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel anlamlı bağımsız prognostik faktörler başlangıçtaki N evresi (p=0.005, HR:4.6, 95% CI: 1.60-13.33) ve patolojik tam yanıt

($p=0.006$, HR:0.02, 95%CI: 0.01-0.33) olarak bulundu.

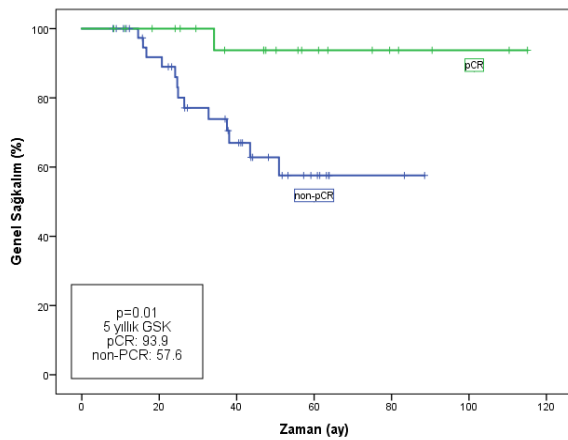


pCR: Patolojik tam yanıt, non-pCR: Patolojik tam yanıt olmayan, NR: ulaşılamadı

Şekil 1:

pCR ve non-pCR grupta hastaliksız sağkalım

Genel sağkalım üzerine T evresi, doz yoğun rejim, adjuvan kapasitabin kullanımı, adjuvan radyoterapi uygulanması, HER2 skorunun 0/1+ olması, BRCA mutasyon durumu ve menopoz durumunun istatistiksel olarak anlamlı katkısı bulunmazken; başlangıçta N evresi ve pCR durumu OS üzerine anlamlı prognostik faktörler olarak bulundu. 36 aylık OS oranları N0, N1, N2 ve N3 hastalıkta sırasıyla %96.8, %80.9, %70.0, NA (not applicable) olarak saptandı. Patolojik tam yanıt alınanlarda 5 yıllık OS %93.9 iken, pCR alınamayanlarda %57.6 olarak saptandı (Şekil 2). Ki-67 değeri yüksek olanlarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha düşük OS gözlemlendi ($p=0.055$). Çok yönlü analizde ise OS üzerine istatistiksel anlamlı prognostik faktörler pCR ($p=0.004$, HR:0.03, 95% CI 0.03-0.33) ve başlangıçtaki N evresi ($p=0.002$, HR:4.8, CI 95% 1.83-13.06) olarak bulundu.



pCR: Patolojik tam yanıt, non-pCR: Patolojik tam yanıt olmayan, NR: ulaşılamadı, GSK: Genel sağkalım

Şekil 2:

pCR ve non-pCR grupta genel sağkalım

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip edilen erken evre TNMK olan hastaların sağkalım analizlerini, patolojik tam yanıt oranlarını, prognostik ve prediktif faktörleri inceledik. Çalışmamızda 2012-2022 yılları arasında TNMK tanısı konulan 101 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya erken evre TNMK hastaları dahil edilmiş olup, metastatik evrede olan veya operasyona uygun olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

NAT tedavi verilen 64 hastada tedavi sonrası pCR olan hastaların oranı %32.8 olarak bulundu. Von Minckwitz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada TNMK'li olan hasta alt grubunda pCR oranı bizim çalışmamızla benzer şekilde %32 olarak bulunmuştur.¹⁰ Hastalar pCR ve non-pCR diye ayrıldığında yüksek ki-67 değeri olan hastalarda daha yüksek pCR oranları görüldü. Tao M. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta-analizde çalışmamıza benzer şekilde yüksek ki-67 değerlerinin artan pCR oranıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda T evresi, N evresi, doz yoğun tedavi uygulanmış olması, NAT karboplatin eklenmesi ve BRCA mutasyon durumu için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Daha önce yapılan çalışmalarda daha küçük T ve N evresi, doz yoğun tedavinin uygulanmış olması, neoadjuvan tedaviye karboplatin eklenmesi ve BRCA mutasyonu olması durumunda daha yüksek pCR oranları olduğu gösterilmiştir.¹²⁻¹⁴ Bu bizim çalışmamızdaki hasta özelliklerinin farklı olması ve örneklem büyüklüğünün daha az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Tek yönlü analizde adjuvan kapasitabin kullanımı, hastanın menopoz durumu, düşük ki-67 değeri ve patolojik tam yanıt olması istatistiksel olarak daha uzun hastaliksız sağkalım ile ilişkiliydi. CREATE-X çalışmasında neoadjuvan tedavi sonrası rezidü kalan hastalarda adjuvan kapasitabin kullanımı çalışmamıza benzer şekilde daha uzun hastaliksız sağkalım ile ilişkiliydi.⁹ Çalışmamıza dahil edilen postmenopozal hastalarda, düşük ki-67 değeri olanlarda ve patolojik tam yanıt elde edilen hastalarda, literatüre ve daha önceki çalışmalara^{6,15,16} benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı daha uzun hastaliksız sağkalım vardı. Bununla birlikte yine tek yönlü analizde başlangıçtaki N evresi, NAKT'ye karboplatin eklenmesi, HER2 0/1+ oluşu, BRCA durumu ve adjuvan radyoterapinin istatistiksel olarak anlamlı katkısı bulunmadı. Yapılan bir meta-analizde¹² çalışmamıza benzer şekilde NAKT'ye karboplatin eklenmesi ve BRCA durumu olaysız sağkalımda istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Daha önce yapılmış bir çalışmada triple negatif erken evre meme kanserli hastalarda HER2-low durumu, çalışmamıza benzer şekilde hastaliksız sağkalımda istatistiksel anlamlı bir fark yaratmadı.¹⁷

Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

O'Rorke ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta-analizde, adjuvan radyoterapi uygulanmasının, çalışmamıza benzer şekilde hastaliksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir.¹⁸ Literatürde lenf nodu durumu ve hastaliksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Bizim çalışmamızdaki bu fark, hasta sayısının az olması ve adjuvan-neoadjuvan tedavi alan hastaların birlikte değerlendirilmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda çok yönlü COX regresyon analizinde, literatüre^{10,19} benzer olarak başlangıçtaki N evresi ve patolojik tam yanıt, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım için bağımsız prognostik faktörlerdi. Daha önce yapılmış çalışmalara ve literatüre benzer şekilde çalışmamızda genel sağkalım üzerine adjuvan radyoterapi uygulanması, HER2 0/1+ olması, BRCA mutasyon durumu ve menopoiz durumunun istatistiksel olarak anlamlı bir katkısı yoktu.^{14,17,18,22} Yine bizim çalışmamızda T evresi, doz yoğun rejim ve adjuvan kapesitabin kullanımının genel sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi yoktu. Bununla birlikte Carter CL ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada²⁰, daha düşük T evresine sahip hastalarda daha uzun genel sağkalım olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni bizim çalışmamızdaki hastaların büyük bir çoğunluğunun (%70.3) T2 tümörü olmasından ve gruplar arasında homojen dağılım olmamasından kaynaklanıyor gibi gözükmektedir. CREATE-X çalışmasında⁹ bizim çalışmamızdan farklı olarak adjuvan kapesitabin kullanımının genel sağkalım yararı olduğu gösterilmiştir, bu farklılık bizim çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasından ve kısa takip süresinden kaynaklanıyor olabilir. Daha önce yayınlanan bir meta-analizde²¹ doz yoğun tedavi kullanımı, 10 yıllık takipte hastalığa bağlı nüks ve ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu farklılık örneklem büyüklüğü ve takip süresinin kısa olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın kısıtlamaları, retrospektif olarak hastaların taranmış olması, kısa takip süresi, hasta sayısının az olması olarak sayılabilir.

Tek merkezli çalışmamızda erken evre triple negatif meme kanserli hastalarda patolojik tam yanıt elde etmenin önemini gösterdik. Hastalığın erken evrede özellikle lenf nodu metastazı yapmadan teşhis ve tedavi edilmesinin sağkalımları uzattığını gösterdik. Çalışmamızda nispeten düşük hasta sayısı ve kısa takip süresi nedeniyle bu bulguları netleştirmek için daha büyük randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 02.05.2023
Karar No: E-10840098-772.02-2782

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: A.B., Ö.F.Ö., Ö.Y.; Veri toplama ve işleme: Y.K., J.H., H.M., Ö.A., E.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: S.G.A., A.B., Ö.F.Ö., Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Y.K., S.G.A.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalenin yazılımda herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021 [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2021 Jul;71(4):359]. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33. doi:10.3322/caac.21654
2. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(7):e48-e72. doi:10.5858/134.7.e48
3. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control*. 2009;20(7):1071-1082. doi:10.1007/s10552-009-9331-1
4. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer [published correction appears in *N Engl J Med*. 2008 Jul 3;359(1):106] [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009 Apr 16;360(16):1685]. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1663-1671. doi:10.1056/NEJMoa0707056
5. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer [published correction appears in *JAMA*. 2006 May 24;295(20):2356]. *JAMA*. 2006;295(14):1658-1667. doi:10.1001/jama.295.14.1658
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986]. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
7. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-821. doi:10.1056/NEJMoa1910549
8. Kuroi K, Toi M, Ohno S, et al. Prognostic significance of subtype and pathologic response in operable breast cancer; a pooled analysis of prospective neoadjuvant studies of JBCRG. *Breast Cancer*. 2015;22(5):486-495. doi:10.1007/s12282-013-0511-1
9. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-2159. doi:10.1056/NEJMoa1612645
10. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-1804. doi:10.1200/JCO.2011.38.8595
11. Tao M, Chen S, Zhang X, Zhou Q. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9384. doi:10.1097/MD.0000000000009384
12. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1497-1508. doi:10.1093/annonc/mdy127

13. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(1):133-140. doi:10.1007/s10549-010-1103-9
14. Pavese F, Capoluongo ED, Muratore M, et al. BRCA Mutation Status in Triple-Negative Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Pivotal Role for Treatment Decision-Making. *Cancers (Basel).* 2022;14(19):4571. Published 2022 Sep 21. doi:10.3390/cancers14194571
15. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast.* 2008;17(4):323-334. doi:10.1016/j.breast.2008.02.002
16. Mohamed A, Olsson LT, Geradts J. Differential distribution of actual and surrogate oncotype DX recurrence scores in breast cancer patients by age, menopausal status, race, and body mass index. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;201(3):447-460. doi:10.1007/s10549-023-07025-8
17. da Silva JL, Carvalho GS, Zanetti de Albuquerque L, et al. Exploring Real-World HER2-Low Data in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Insights and Implications. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2023;15:337-347. Published 2023 May 8. doi:10.2147/BCTT.S408743
18. O'Rourke MA, Murray LJ, Brand JS, Bhoo-Pathy N. The value of adjuvant radiotherapy on survival and recurrence in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 5507 patients. *Cancer Treat Rev.* 2016;47:12-21. doi:10.1016/j.ctrv.2016.05.001
19. Stuart-Harris R, Dahlstrom JE, Gupta R, Zhang Y, Craft P, Shadbolt B. Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015. *Breast.* 2019;44:153-159. doi:10.1016/j.breast.2019.02.004
20. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-187. doi:10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::aid-cnrcr2820630129>3.0.co;2-h
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019;393(10179):1440-1452. doi:10.1016/S0140-6736(18)33137-4
22. Polley MC, Leon-Ferre RA, Leung S, et al. A clinical calculator to predict disease outcomes in women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185(3):557-566. doi:10.1007/s10549-020-06030-5