



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEME KANSERİ HASTALARINDA CDK4/6
İNHİBİTÖRLERİYLE İLİŞKİLİ NÖTROPENİ: PREDİKTİF
FAKTÖRLER VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. SİDELYA ECEM YİĞİT KORKMAZ
UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yıldız Okuturlar

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Leyla Özer

İSTANBUL – 2025



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEME KANSERİ HASTALARINDA CDK4/6
İNHİBİTÖRLERİYLE İLİŞKİLİ NÖTROPENİ: PREDİKTİF
FAKTÖRLER VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. SİDELYA ECEM YİĞİT KORKMAZ
UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yıldız Okuturlar

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Leyla Özer

İSTANBUL – 2025

Ana Bilim Dalı: İç Hastalıkları

Program: Tıpta uzmanlık Programı

Tez Başlığı: Meme kanseri hastalarında CDK4/6 inhibitörleriyle ilişkili nötropeni:
prediktif faktörler ve prognostik önemi

Öğrencinin Adı- Soyadı: Sidelya Ecem Yiğit Korkmaz

Savunma Sınavı Tarihi: ../../....

Bu belge ile tıpta uzmanlık tezinin incelendiğini ve ilgili mevzuatlara uygun olarak belirlenen gereksinimleri karşıladığını onaylarım. Tez, aşağıda imzaları bulunan nihai sınav komitesi önünde sunulmuştur.

İmza

Üye (Tez Danışmanı)	Unvanı, Adı- Soyadı	
Üye	Unvanı, Adı- Soyadı	
Üye	Unvanı, Adı- Soyadı	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışım olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Ad Soyad:

İmza:

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, mesleği öğreten, eğitimimde değerli katkıları olan başta Ana Bilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Sevgi Şahin hocam olmak üzere tüm hocalarıma,

4 yıllık asistanlık sürecimde olduğu gibi tez sürecimde de mentorluğu ile bana destek olan eğitimim sürecinde hep yanımda hissettiğim sayın danışman hocam Prof. Dr. Yıldız Okuturlar'a,

Tez sürecinde asla desteğini esirgemeyip yoğun çalışma temposuna rağmen gece gündüz sorularımı cevaplayan, bilgi ve tecrübelerinden faydalanmamı sağlayan sayın danışman hocam Prof. Dr. Leyla Özer'e,

Bu süreçte ve asistanlık eğitimi süreci boyunca yanımda olup destek olan ve her konuda fikir alışverişi yapabildiğimiz bu zor süreci de beraber atlattığımız eş kıdemim Beril Gökmen'e,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim tüm asistan arkadaşlarım ve Dahili Yoğun Bakımdaki tüm ekip arkadaşlarıma,

Tezimin istatistik aşamasındaki yardımları ve önerileri ile tezimin şekillenmesini sağlayan, sorduğum soruları sabırla cevaplayan Muhammed Türken'e,

Her zaman arkamda olan ve beni yetiştirip bugünlere getiren ve üzerimde büyük emeği olan aileme,

Desteklerini hep hissettiğim yıllardır hayat yolunu birlikte yürüdüğüm ve beraber büyüdüğümüz canım arkadaşlarıma,

Her zorluğu beraber aştığımız, her zaman yanımda olan ve düştüğüm anlarda kaldıran canım eşim Furkan Korkmaz'a

En içten sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Sidelya Ecem Yiğit Korkmaz

İstanbul- 2025

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vi
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Epidemiyoloji	7
2.2. Risk Faktörleri	8
2.2.1. Cinsiyet	8
2.2.2. Yaş	8
2.2.3. Kan Grubu	9
2.2.4. Genetik Faktörler, Aile Öyküsü	9
2.2.5. Reprodüktif Faktörler	11
2.2.6. Benign Meme Hastalıkları	11
2.2.7. Radyasyon Maruziyeti	12
2.2.8. Östrojen Maruziyeti	13
2.2.9. Alkol Tüketimi	14
2.2.10. Sigara	14
2.2.11. Diyet	15
2.2.12. Obezite	16
2.3. Meme Kanseri Tarama	16
2.4. Tanı	19
2.5. Sınıflandırma	20
2.5.1. Meme Kanseri Histolojik Sınıflama	21
2.5.1.1. İn Situ Karsinomlar	21
2.5.1.2. İnvaziv (İnfiltratif) Karsinomlar	22
2.5.2. Moleküler Sınıflama	23

2.6. İmmünofenotip (Östrojen Reseptörü, Progesteron Reseptörü, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2)	24
2.7. Evreleme.....	25
2.8. Tedavi.....	29
2.8.1. Neoadjuvan Tedavi	29
2.8.2. Cerrahi Tedavi.....	30
2.8.3. Radyoterapi	31
2.8.4. HR+/HER2- Erken Evre Meme Kanseri: Sistemik Tedavi.....	32
2.8.4.1. Endokrin Tedavi.....	32
2.8.4.2. CDK4/6 inhibitörleri	34
2.8.4.3. PI3K/AKT/mTOR Hedefi	35
2.8.4.4. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü Tedavisi.....	35
2.8.5. Erken Evre HER2+ Meme Kanseri Sistemik Tedavi.....	36
2.8.6. Metastatik Meme Kanseri Tedavi	37
2.8.6.1. Endokrin Yanıtlı Metastatik Meme Kanseri	37
2.8.6.2. HER2-pozitif Metastatik Meme Kanseri Yönetimi	39
2.8.6.3. Metastatik Üçlü Negatif Meme Kanseri (TNBC) Yönetimi	40
2.9. Hücre Döngüsünün Kontrolünde CDK4/6 ve Östrojen Reseptör (ER) Yolaklarının Önemi.....	41
2.10. CDK4/6 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması.....	42
2.11. Klinik olarak onaylanmış CDK4/6 inhibitörlerinin karşılaştırılması	43
2.12. CDK4/6 İnhibitörlerinin Sınıf Etkileri ve Güvenlik Profili	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar	47
3.2. İstatiksel Analiz	48
3.3. Etik Kurul Onayı	49
4. BULGULAR.....	50
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler.....	50
4.2. Tek değişkenli ve Çok Değişkenli Değerlendirmeler	56
5. TARTIŞMA	67
6. KAYNAKLAR	74

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AI	: Aromataz İnhibitörü
CDK	: Siklin Bağımlı Kinaz
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ER	: Östrojen Reseptörü
ET	: Endokrin Tedavi
GA	: Güven Aralığı
HER- 2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü- 2
HR	: Hormon Reseptörü, Hazard Ratio(Tehlike Oranı)
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
IDK	: İnvaziv Duktal Karsinom
ILK	: İnvaziv Lobüler Karsinom
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KT	: Kemoterapi
LN	: Lenf Nodu
MBC	: Metastatik Meme Kanseri
OR	: Odds Ratio (Risk Oranı)
OS	: Genel Sağkalım
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
PR	: Progesteron Reseptörü
RT	: Radyoterapi
TMX	: Tamoksifen
TNBC	: Üçlü Negatif Meme Kanseri
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR

Tablo 1: Demografik ve Klinik Özellikler	52
Tablo 2: İlaç Kullanımı Dağılımı	56
Tablo 3: Nötropeni Gradına Göre Grupların Demografik Özellikleri	59
Tablo 4: Grad 3–4 Nötropeni Gelişimi ile İlişkili Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Univaryant Analiz Sonuçları	61
Tablo 5: Grad 3–4 Nötropeni Gelişimi ile İlişkili Risk Faktörlerinin Multivaryant Analiz Sonuçları.....	62
Tablo 6: Grad 3–4 Nötropeni Gelişimi ile İlişkili Risk Faktörlerinin Multivaryant Analiz Sonuçları.....	63

ŞEKİLLER

Şekil 1: Metastatik HR+/ HER2 – Meme Kanseri Tedavi Şeması (1)	39
Şekil 2: Mortalite Dağılımı	54
Şekil 3: Ek Hastalıkların Dağılımı	55
Şekil 4: İlaç Dağılımı	55
Şekil 5: Grad 3-4 Nötropeni Grubu ile Non-grad 3-4 Nötropenik Hasta Grubu Arasındaki Progresyonsuz Sağkalım Farkını Gösteren Kaplan-Meier Eğrisi.	64
Şekil 6: Grad 3-4 Nötropeni Grubu ile Non-grad 3-4 Nötropenik Hasta Grubu Arasındaki 12 Ayda Progresyonsuz Sağkalım Farkını Gösteren Kaplan-Meier Eğrisi	65
Şekil 7: Grad 3-4 Nötropeni Grubu ile Non-grad 3-4 Nötropenik Hasta Grubu Arasındaki 24. Ay Progresyonsuz Sağkalım Farkını Gösteren Kaplan-Meier Eğrisi.	66

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hormon reseptörü pozitif (HR+), HER2 negatif (HER2-) metastatik meme kanseri nedeniyle CDK4/6 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda nötropeni gelişim sıklığını, bu durumla ilişkili klinik ve demografik faktörleri, nötropeni gelişiminin progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerine prognostik önemini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, CDK4/6 inhibitörü tedavisi alan 137 hasta retrospektif olarak dahil edilmiştir. Grad 3-4 nötropeni gelişimi, klinik ve patolojik değişkenlerle ilişkili olarak analiz edilmiştir. PFS süresi Kaplan-Meier metodu ile hesaplanmış, grup karşılaştırmaları Log-Rank testi ile yapılmıştır. Ayrıca, univaryant ve multivaryant regresyon analizleri ile nötropeni gelişimi ve en düşük mutlak nötrofil sayısı (nadir nötrofil) düzeylerinin sağkalım üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Bulgular: Yapılan univaryant analizinde; kullanılan CDK4/6 inhibitörü (palbosiklib vs ribosiklib), vücut kitle indeksi (VKİ), progesteron reseptör (PR) ekspresyon yüzdesi ve bazal mutlak nötrofil değerlerinin grad 3-4 nötropeni sıklığını anlamlı düzeyde etkilediği gözlenmiştir.

Univaryant analizde tespit edilen faktörler iki farklı multivaryant analizle değerlendirilmiş; ilk modelde düşük vücut kitle indeksinin (VKİ) ve ribosiklibe kıyasla palbosiklibin daha sık yüksek dereceli nötropeni gelişimine yol açtığı tespit edilmiştir. Bazal mutlak nötrofil sayısının eklendiği ikinci multivaryant analizde ise grad 3-4 nötropeniye istatistiksel olarak anlamlı etki eden faktörler PR ekspresyon yüzdesi ve bazal nötrofil değerleri olmuştur.

Ayrıca sağkalım analizinde, grad 3-4 nötropeni gelişen hastaların PFS süresi anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur (medyan 32,3 ay vs. 17,4 ay; Log-Rank $p=0,0471$). Bu bulgu, nötropeni gelişiminin, sağkalım açısından olumlu bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: CDK4/6 inhibit6r6 tedavisine baēlı geliēen n6tropeni, sadece bir yan etki deēil, aynı zamanda daha uzun PFS ile iliēkili 6nemli bir prognostik fakt6r olarak saptanmıētır. N6tropeniye etki eden fakt6rlerin dikkate alınması bireyselleētirilmiē tedavi yaklaēımlarının belirlenmesine katkı saēlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, CDK4/6 inhibit6rleri, n6tropeni, progresyonsuz saēkalım, palbosiklib, ribosiklib, prognostik fakt6r



ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the incidence of neutropenia, the clinical and demographic factors associated with it, and the prognostic significance of neutropenia on progression-free survival (PFS) in patients treated with CDK4/6 inhibitors for hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) metastatic breast cancer.

Materials and Methods: A total of 137 patients receiving CDK4/6 inhibitor therapy were retrospectively included in the study. The development of grade 3–4 neutropenia was analyzed in relation to clinical and pathological variables. PFS was calculated using the Kaplan-Meier method, and group comparisons were made using the Log-Rank test. Additionally, univariant and multivariant regression analyses were conducted to assess the effects of neutropenia and nadir absolute neutrophil count on survival.

Results: In univariant analysis, the type of CDK4/6 inhibitor used (palbociclib vs ribociclib), body mass index (BMI), percentage of progesterone receptor (PR) expression, and baseline absolute neutrophil count were found to significantly influence the incidence of grade 3–4 neutropenia.

Factors identified in univariant analysis were further evaluated in two separate multivariant models. In the first model, lower BMI and treatment with palbociclib (compared to ribociclib) were significantly associated with a higher frequency of high-grade neutropenia. In the second model, which included baseline absolute neutrophil count, PR expression percentage and baseline neutrophil levels were identified as statistically significant factors influencing the development of grade 3–4 neutropenia.

Additionally, survival analysis showed that patients who developed grade 3–4 neutropenia had significantly longer PFS (median 32.3 months vs. 17.4 months; Log-Rank $p=0.0471$). This finding suggests that the development of neutropenia may be a favorable prognostic indicator in terms of survival.

Conclusion: Neutropenia associated with CDK4/6 inhibitor therapy is not only an adverse effect but also an important prognostic factor associated with longer PFS. Considering the factors affecting neutropenia may contribute to the development of individualized treatment strategies.

Keywords: Breast cancer, CDK4/6 inhibitors, neutropenia, progression-free survival, palbociclib, ribociclib, prognostic factor



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignite olup hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Global Kanser İstatistiklerine (GLOBOCAN 2020) göre, tüm yeni kanser tanılarının yaklaşık %11,7'sini oluşturan meme kanseri, kadınlarda en sık tanı konulan kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde de akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (2). Hastalığın etiyolojisinde genetik faktörler, hormonal durum, yaşam tarzı ve çevresel etkenler önemli rol oynamaktadır.

Tedavi stratejileri, meme kanserinin histopatolojik özelliklerine ve moleküler alt tipine göre belirlenmektedir. Hormon reseptör (HR) pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptör-2 (HER2) negatif, ileri evre meme kanseri hastalarında endokrin tedavi halen tedavi temelini oluşturmaktadır (3). Ancak, endokrin tedaviye karşı zamanla gelişen direnç, tedavi başarısını sınırlandırmaktadır. Bu direnci aşmak ve progresyonsuz sağkalım süresini uzatmak amacıyla son yıllarda endokrin tedaviye ek olarak siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK4/6) inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır (4, 5). CDK4/6 inhibitörleri (palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib), hücre döngüsünde G1 fazından S fazına geçişi düzenleyen mekanizmayı hedef alarak tümör hücrelerinin çoğalmasını engellemektedir. Bu ajanların endokrin tedavi ile kombinasyonu, özellikle metastatik HR+/HER2- meme kanserinde sağkalım sürelerini anlamlı ölçüde uzatmıştır (6).

CDK4/6 inhibitörlerinin en sık bildirilen yan etkisi hematolojik toksisiteler, özellikle nötropenidir. Nötropeni, enfeksiyon riskini artıran önemli bir komplikasyon olmasının yanı sıra, tedavi dozlarının azaltılmasına veya tedavi aralarının uzatılmasına neden olarak tedavi etkinliğini dolaylı yoldan etkileyebilir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda CDK4/6 inhibitörlerine bağlı gelişen nötropenin, kemoterapiden farklı olarak, daha az klinik belirtiyeye yol açtığı ve nadiren febril nötropeniye neden olduğu bildirilmiştir (7). Ayrıca, bazı veriler, CDK4/6 inhibitörüne bağlı nötropenin tedaviye yanıtla ilişkili olabileceğini, dolayısıyla prognostik bir belirteç olabileceğini öne sürmektedir (8).

Bu bağlamda, CDK4/6 inhibitörü ile tedavi edilen HR+/HER2- ileri evre meme kanserli hastalarda nötropeni gelişiminin sıklığı, klinik ve demografik faktörlerle ilişkisi, progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerindeki etkisi ve prediktif/prognostik değerinin ortaya konması klinik uygulamalar açısından önemli bilgiler sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı, hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif metastatik meme kanseri nedeniyle CDK4/6 inhibitörü (palbosiklib veya ribosiklib) tedavisi alan hastalarda: Grad 3-4 nötropeni gelişim oranlarını belirlemek, nötropeni gelişimi ile klinik ve demografik değişkenler (vücut kitle indeksi [VKİ], menopoz durumu, PR durumu, metastaz paterni vb.) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, nötropeni gelişiminin progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerine etkisini incelemek, nötropeni gelişimini öngörebilecek prediktif faktörleri tanımlamaktır.

Bu doğrultuda elde edilecek bulguların, tedavi sürecinde hasta yönetiminin bireyselleştirilmesine katkı sağlayacağı ve CDK4/6 inhibitör tedavisine bağlı gelişen en önemli hematolojik toksisite olan nötropenin klinik anlamının daha iyi anlaşılmasına ışık tutacağı öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Kanser, dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biri olup, yaşam sürelerini uzatma çabaları önünde önemli bir engel oluşturmaktadır (9). Kanserın görülme sıklığı ve buna bağılı ölüm oranları dünya genelinde artış göstermektedir. Bu artışta, nüfusun yaşlanması ve artmasının yanı sıra, kansere neden olan risk faktörlerindeki değişimler önemli rol oynamaktadır. Söz konusu faktörlerin büyük bir kısmı sosyoekonomik gelişmeyle ilişkili bulunmaktadır (9). Son on yıl içerisinde, meme kanserinin yıllık insidans oranı ortalama %0,5 artmıştır (10). Kadınlarda en sık görülen malignite olan meme kanseri, tüm onkolojik vakaların %36'sını oluşturmaktadır. 2018 yılında yaklaşık 2.089 milyon kadına meme kanseri tanısı konulmuştur (11). 2020 itibarıyla meme kanseri, kadınlarda en yaygın tanı alan kanser türü olmuş ve tahmini 2,26 milyon yeni vaka bildirilmiştir (9).

Mevcut projeksiyonlara göre, 2040 yılına kadar meme kanseri insidansının yıllık 3 milyon vakayı aşması beklenmektedir (12). Coğrafi ve demografik farklılıklar, genetik, çevresel, sosyoekonomik ve sağlık hizmetlerine erişim gibi çeşitli faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (13). Yüksek insani gelişme endeksine (HDI) sahip Kuzey Amerika, Avustralya ve Kuzey-Batı Avrupa gibi bölgelerde, daha düşük HDI'ye sahip ülkelere kıyasla meme kanseri insidansı daha yüksek bulunmuştur (10). Meme kanseri görülme sıklığı dünyanın tüm bölgelerinde artmaktadır, ancak en yüksek görülme sıklığı sanayileşmiş ülkelerde görülmektedir. Küresel ölçekte vakaların neredeyse yarısı gelişmiş ülkelerdedir (11). Erken tanı yöntemlerindeki ilerlemeler ve farmakoterapideki hızlı gelişmelere rağmen, meme kanseri, kadınlarda malignite kaynaklı ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. 2022 yılında 666.103 kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Morbidite oranlarından farklı olarak, bu maligniteye bağılı en yüksek ölüm oranları gelişmekte olan ülkelere kaydedilmiştir (14).

2.2. Risk Faktörleri

Meme kanserinin kesin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hastalığın gelişiminde etkili olduğu bilinen pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörler arasında en öne çıkanlar; cinsiyet, yaş ve sosyoekonomik düzeydir. Bununla birlikte, hormonal faktörler (özellikle östrojene uzun süre maruz kalma), doğurganlık öyküsü (doğum sayısı, ilk doğum yaşı) ve emzirme süresi gibi üreme sağlığıyla ilişkili değişkenlerin de hastalık riskini etkilediği bilinmektedir.

Genetik yatkınlık, hormon replasman tedavisinin kullanımı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve buna bağlı gelişen obezite de meme kanseri gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca hormonal kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanımı, düzenli alkol tüketimi ve genç yaşta iyonizan radyasyona maruziyet de önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (11).

2.2.1. Cinsiyet

Erkeklerde görülen meme kanseri, oldukça nadir olup tüm meme kanseri vakalarının %1'inden azını oluşturmaktadır. Batı toplumlarında erkeklerde saptanan tüm malignitelerin yalnızca yaklaşık %0,5'i meme kanseridir. Epidemiyolojik veriler, erkeklerin yaşam boyu meme kanseri geliştirme riskinin yaklaşık 1:1000 olduğunu göstermektedir. Buna karşılık kadınlarda bu oran yaklaşık 1:8 olarak bildirilmektedir (15).

2.2.2. Yaş

Yaş, meme kanseri için en önemli risk faktörlerinden biridir. Günümüzde meme kanseri hastalarının yaklaşık %80'ini 50 yaş üstü bireyler oluştururken, %40'tan fazlasını ise 65 yaş üstü bireyler oluşturmaktadır (16). Her ne kadar insidans tüm yaş gruplarında artış gösterse de, 50 yaş altı kadınlarda artış oranı daha belirgindir (17).

Meme kanseri görülme sıklığı yaşla birlikte önemli ölçüde artar ve menopoz çağında zirveye ulaşır ve daha sonra kademeli olarak azalır veya sabit kalır (18). Örneğin, 50 yaş üzerindeki kadınlarda meme kanseri insidansının daha yüksek olduğunu gösteren vaka-kontrol çalışmaları mevcuttur (19). Ancak, genç yaşta tanı alan kadınlarda tümörler genellikle daha büyük boyutta, daha ileri evrede ve lenf nodu tutulumu ile birlikte ortaya çıkmakta; bu durum sağkalım oranlarının daha düşük olmasına yol açmaktadır (20).

2.2.3. Kan Grubu

Kan grubu ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar, çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Bazı araştırmalarda, A kan grubuna ve Rh pozitif faktöre sahip kadınların meme kanserine yakalanma riskinin daha yüksek olduğu ve kan grubu AB ve Rh negatif olan kadınların ise meme kanserine yakalanma riskinin daha düşük olduğu öne sürülmüştür (21). Bu sonuçlar 2015 yılında yapılan bir çalışmayla doğrulanmış olsa da (22), diğer birçok araştırma bu iki değişken arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (23, 24). Bu durum, kan grubunun meme kanseri üzerindeki etkisinin hâlâ netlik kazanmadığını göstermektedir ve daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.4. Genetik Faktörler, Aile Öyküsü

Meme kanseri vakalarının büyük bir kısmı sporadik olarak gelişmekte olup, yalnızca %5-10'u kalıtsal genetik değişimlere bağlanmaktadır. Bu bağlamda en iyi tanımlanmış genetik risk faktörleri BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlardır (25).

BRCA1 geni, kromozom 17 üzerinde yer alan ve DNA hasarının onarımı ile hücrel genomik stabilitenin sağlanmasında görev alan tümör baskılayıcı bir gendir. BRCA1, RNA polimeraz II ile etkileşime girerek histon deasetilaz kompleksleriyle birlikte transkripsiyon, DNA onarımı ve rekombinasyon mekanizmalarında işlev görür. Benzer şekilde, BRCA2 geni de kromozom 13 üzerinde yer almakta olup

BRCA1 ile homolog rekombinasyon yoluyla çift zincirli DNA kırıklarının onarımında kilit rol oynar (26).

BRCA1/2 mutasyonları meme kanseri hastalarının yalnızca %3-5'inde saptanmasına karşın, bu genlerin yüksek penetransı nedeniyle taşıyıcı bireyler yaşam boyu belirgin şekilde artmış kanser riski taşımaktadır. Bu bireylerin meme kanseri geliştirme riskinin, genel popülasyona göre yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

BRCA genlerinin yanı sıra, yüksek penetransa sahip diğer tümör baskılayıcı gen mutasyonları da meme kanserine yatkınlık oluşturabilir. Bunlar arasında TP53 (Li-Fraumeni sendromu) ve PTEN (Cowden sendromu) genleri yer almaktadır. TP53 mutasyonu taşıyan kadınların 70 yaşına kadar meme kanseri geliştirme riski %54'e ulaşırken, Cowden sendromlu bireylerde bu risk %25-50 aralığındadır. Ancak bu sendromlar nadir görülmektedir (27).

Orta derecede penetransa sahip genetik varyantlar arasında ATM, BRIP1, CHEK2 ve PALB2 genleri öne çıkmaktadır. Bu genlerdeki mutasyonlar, taşıyıcılarda 2 ila 3 kat daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir. Bu genetik değişimlerin varlığı, özellikle aile öyküsü bulunan bireylerde tarama ve genetik danışmanlık açısından önem arz etmektedir.(28).

Aile öyküsü, meme kanseri gelişiminde bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Meme kanseri tanısı alan bireylerin yaklaşık %13 ila %19'u, birinci derece akrabalarında da aynı tanının bulunduğunu bildirmektedir (29).

Araştırmacılar, BRCA mutasyonu negatif olan ve ailesinde meme kanseri öyküsü olan (50 yaşın altındaki kadınlarda iki veya daha fazla vaka, herhangi bir yaşta üç veya daha fazla vaka) kadınların meme kanserine yakalanma olasılığının yaklaşık 11 kat daha fazla olduğunu bildirmektedir (30).

İngiltere'de yürütülen ve 113.000'den fazla kadını kapsayan geniş ölçekli bir kohort çalışmasında, birinci derece akrabasında meme kanseri bulunan bireylerin, aile öyküsü olmayanlara kıyasla bu hastalığa yakalanma riskinin 1,75 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Eğer bireyin iki veya daha fazla birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü varsa, bu risk 2,5 kat veya daha da üzerine çıkmaktadır. Bu bulgular, aile öyküsünün meme kanseri tarama programlarına dahil edilmesi ve bireyselleştirilmiş risk hesaplamaları açısından önemini ortaya koymaktadır (31).

2.2.5. Reprodüktif Faktörler

Üreme öyküsüne ilişkin çeşitli faktörler, meme kanseri gelişim riski üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Özellikle erken yaşta menarş, geç yaşta menopoz, geç yaşta ilk gebelik ve düşük doğum sayısı, meme kanseri riskini artıran başlıca reprodüktif faktörler arasında yer almaktadır. Literatürde, menopoz yaşındaki her bir yıllık gecikmenin meme kanseri riskini yaklaşık %3 oranında artırdığı; buna karşılık, menarş yaşındaki her bir yıllık gecikmenin bu riski %5 oranında azalttığı bildirilmektedir. Ayrıca, her ek doğumun meme kanseri riskini yaklaşık %10 oranında azalttığı belirtilmiştir (32-34).

Reprodüktif faktörlerin etkisi östrojen reseptörü (ER) durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Nullipar kadınlara kıyasla üç veya daha fazla doğum yapmış kadınlarda, ER pozitif (ER+) ve ER negatif (ER-) meme kanseri gelişme riski sırasıyla %30 (OR: 0,7) ve %10 (OR: 0,9) oranında daha düşüktür. Benzer şekilde, ilk doğumun 30 yaş ve sonrasında gerçekleşmesi, 25 yaş altına kıyasla ER+ olgularda daha belirgin olmak üzere meme kanseri riskini artırmaktadır (OR: 1,6'ya karşı 1,2) (35).

2.2.6. Benign Meme Hastalıkları

Meme dokusunda görülen benign (iyi huylu) değişiklikler, meme kanseri gelişme riskini anlamlı ölçüde artırabilmektedir. Özellikle atipik proliferatif lezyonlar, bu risk açısından daha dikkat çekicidir. Atipik duktal hiperplazi (ADH) ve atipik lobüler hiperplazi (ALH) gibi lezyonlar, bireyde meme kanseri gelişme olasılığını dört ila beş

kat artırırken, atipi içermeyen proliferatif lezyonlar ise bu riski yaklaşık iki katına çıkarabilmektedir (36).

Hartmann ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği büyük ölçekli bir kohort çalışması, benign meme lezyonlarının alt tiplerine göre meme kanseri gelişme risklerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmiştir. Genel kohortta meme kanseri gelişimi için göreceli risk (RR) 1,56 olarak bulunmuştur (95% CI, 1,45–1,68) ve bu artmış riskin biyopsiden sonraki 25 yıl boyunca devam ettiği belirtilmiştir. Proliferatif özellik taşımayan lezyonlar için RR 1,27 (95% CI, 1,15–1,41) iken, atipisiz proliferatif lezyonlar için bu oran 1,88'e yükselmiştir (95% CI, 1,66–2,12). En yüksek risk, atipik proliferatif lezyonlara sahip bireylerde görülmüş olup, RR değeri 4,24 olarak rapor edilmiştir (95% CI, 3,26–5,41). Ayrıca, benign değişikliklerin daha erken yaşta (örneğin <55 yaş) teşhis edilmesi, ileri yaşta teşhise kıyasla meme kanseri gelişme riskinde daha belirgin bir artışla ilişkilendirilmiştir (37).

2.2.7. Radyasyon Maruziyeti

Meme kanseri gelişiminde iyonlaştırıcı radyasyona maruziyet önemli bir çevresel risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bu risk; maruz kalınan yaş, genetik yatkınlık, radyasyonun uygulandığı anatomik bölge ve verilen toplam doz gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Özellikle 30 yaş altındaki bireylerde, radyoterapi sonrası meme kanseri gelişme riski anlamlı ölçüde artmaktadır (38).

Moskowitz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 21 yaşından önce göğüs bölgesine radyoterapi uygulanan kadınlarda, radyasyonun dozu ve uygulama alanına bağlı olarak meme kanseri riski değerlendirilmiştir. Bu çalışma, daha geniş alanlara (örneğin tüm torakal bölge) düşük dozda (14 Gy) uygulanan radyasyonun, meme kanseri riskini daha dar alanlara yüksek dozda (30–40 Gy) uygulanan radyasyona kıyasla daha fazla artırdığını göstermiştir (39, 40). Ek olarak, John ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, geçmişte tanı amaçlı göğüs radyografisi çektiren (örn. tüberküloz veya pnömoni nedeniyle) kadınların da meme kanseri açısından artmış risk altında olduğu bildirilmiştir (39).

İyonlaştırıcı radyasyonun meme kanseri riskini artırıcı etkisi, DNA hasarı, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (RONS) üretimi, inflamasyon ve epigenetik değişiklikler gibi mekanizmalar üzerinden gerçekleşmektedir. Bu moleküler olaylar, hücresel düzeyde genomik instabiliteye, onkogen aktivasyonuna ve tümör supresör genlerde bozulmaya neden olabilir. Ayrıca inflamasyonun sürmesi, RONS üretimini artırarak bu döngüyü güçlendirmekte ve tümöral süreçleri desteklemektedir (41).

2.2.8. Östrojen Maruziyeti

Hem endojen hem de eksojen östrojenler meme kanseri riskiyle ilişkilidir. Endojen östrojen genellikle premenopozal kadınlarda overler tarafından üretilir ve overlerin alınması meme kanseri riskini azaltabilir (42). Eksojen östrojen kaynakları arasında oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi (HRT) yer almaktadır. Oral kontraseptifler, 1960’lardan bu yana yaygın olarak kullanılmakta olup, yan etkilerinin azaltılması amacıyla formülasyonları iyileştirilmiştir. Ancak, oral kontraseptiflerin kullanımı, özellikle Afro-Amerikan ve İranlı kadınlar arasında hala yüksek risk taşımaktadır (43, 44). Bununla birlikte, oral kontraseptifler, bunları 10 yıldan uzun süre kullanmayı bırakan kadınlarda meme kanseri riskini artırmaz (32). HRT, perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda eksojen östrojen veya diğer hormonların uygulanmasını içeren bir tedavi şeklidir. HRT kullanımının meme kanseri riskini artırabileceğine dair birçok çalışma mevcuttur. Örneğin, İngiltere’deki Million Women Study, HRT kullananlar ile hiç kullanmayanlar arasında 1,66’lık bir rölatif risk (RR) bildirmiştir (45). Seks steroidleri meme hücrelerinin büyümesini ve bölünmesini uyarır ve endojen seks steroidlerinin seviyelerinin meme kanseri riski ve postmenopozal kadınlarda devam eden tümör büyümesiyle ilişkili olduğu gözlemi iyi bilinmektedir. Endojen Hormonlar ve Meme Kanseri İşbirliği Grubu tarafından yapılan dokuz prospektif çalışmanın meta analizinde, östradiol konsantrasyonunun iki katına çıkmasının genel olarak 1,29’luk bir rölatif risk artışıyla (yüzde 95 güven aralığı 1,15-1,44; $p < 0,001$) sonuçlandığı bildirilmiştir (46).

Asya'da 22.929 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, HRT kullanımının 4 yıl ve 8 yıl sonunda sırasıyla 1,48 ve 1,95 olan Hazard Ratio (HR) değerleriyle meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (47).

Ancak HRT kullanımının sonlandırılmasından sadece iki yıl sonra meme kanseri riski belirgin bir şekilde azalmaktadır (48).

HRT'nin olumsuz etkilerinin 2003 yılında Kadın Sağlığı Girişimi'nin randomize kontrollü çalışmasına dayanarak yayınlanmasından bu yana, HRT kullanımındaki azalma nedeniyle Amerika'da meme kanseri görülme oranı yaklaşık %7 oranında azalmıştır (49).

2.2.9. Alkol Tüketimi

Çok sayıda çalışma, alkol tüketimi ile meme kanseri riskinin artması arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (50-53). Bu ilişki birkaç mekanizmadan kaynaklanır; alkol, karaciğerdeki metabolizmalarını inhibe ederek ve androjenlerin östrojenlere dönüşümünü arttırarak kandaki östrojen konsantrasyonunun artmasına katkıda bulunur. Ayrıca, bağışıklık sistemi ve DNA onarım süreçleri üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir, hücrel çoğalmayı ve migrasyonu arttırabilir. Alkolün metabolitleri aynı zamanda kanserojen özellik göstermektedir (54). Günde 10 gr. saf alkol tüketiminin meme kanseri riskini %9 oranında artırdığı tahmin edilmektedir (55).

2.2.10. Sigara

Tütün ürünlerinde bulunan kanserojen bileşikler, meme dokusuna taşınarak onkogenler ve baskılayıcı genlerde (özellikle p53) mutasyon olasılığını arttırmaktadır. Bu nedenle yalnızca aktif içicilik değil, pasif içicilik de kanserojen süreçlerin başlamasında önemli bir rol oynamaktadır (56).

Sigara içmenin meme kanseri riski üzerindeki etkileri konusunda yapılan araştırmalar bazı çelişkiler içermekle birlikte, Jones ve ark. tarafından yapılan 2017

tarıhli bir çalışmada, erken peripubertal yaşta sigara içmenin meme kanseri geliştirme riskini orta düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırdığı belirtilmiştir (57).

Özellikle postmenopozal kadınlarda aktif sigara içiminin (HR, 1.16; %95 GA, 1.00-1.34) ve doğum öncesi sigara içiminin (HR, 1.18; %95 GA, 20 paket-yıllık her artış için 1.10-1.27) meme kanseri riskini artırdığı gözlemlenmiştir (58, 59).

Ayrıca, partnerlerin pasif sigara iiciliğine maruz kalması, meme kanseri geliştirme açısından risk faktörü olarak belirlenmiş ve özellikle ER +/PR + ift pozitif meme kanseri riskini artırdığı saptanmıştır (60).

2.2.11. Diyet

Beslenme ile meme kanseri riski arasındaki ilişki, çeşitli araştırmaların odak noktalarından biri olmuştur; ancak bu ilişkiler arasında tutarsızlıklar bulunmaktadır. Bir kohort çalışmasında, toplam et tüketimi ve işlenmemiş et tüketimindeki artışın (HR, 1.20; %95 GA, 0.86-1.68) meme kanseri riski ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (61).

Avrupa’da yapılan bir diğer prospektif çalışmada ise, doymuş yağ tüketimi ile meme kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (HR, 1.13; %95 GA, 1.00-1.27; p, 0.038) (62).

Dünya Sağlık rgt (WHO), aşırı işlenmiş et, yalnızca gastrointestinal malignitelerin değil aynı zamanda meme kanserinin riskini de artırabilecek bir Grup 1 kanserojen olarak sınıflandırmıştır. Doymuş yağların aşırı alımı açısından da benzer gözlemler yapılmıştır (63).

Aşırı işlenmiş gıdalar, sodyum, yağ ve şeker bakımından zengin olup, bu besin ögeleri obeziteye yol açmakta ve dolayısıyla meme kanseri riskini artırmaktadır. İşlenmiş gıdaların tüketiminde %10’luk bir artışın meme kanseri riskini %11 oranında

artırdığı gözlemlenmiştir (64). Buna karşın, sebzeler, meyveler, baklagiller, tam tahıllar ve yağsız protein açısından zengin bir diyetin meme kanseri riskini azalttığı bulunmuştur (65, 66).

2.2.12. Obezite

Epidemiyolojik veriler, obezitenin meme kanseri gelişme riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu ilişki, özellikle östrojen reseptörü pozitif meme kanseri gelişme eğiliminde olan postmenopozal kadınlarda daha belirgindir. Ayrıca menopoz durumundan bağımsız olarak, obez kadınlarda daha kötü klinik sonuçlar gözlemlenmektedir (67). Wang ve ark., 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda, yüksek Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile meme kanseri riskinin, düşük VKİ'ne sahip kadınlara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (68).

Meme kanseri, çok faktörlü bir hastalık olup, genetik, çevresel ve biyolojik etmenlerin etkileşimi sonucunda gelişir. Aile öyküsü, reproduktif faktörler, benign meme hastalıkları, radyasyon maruziyeti ve östrojen gibi hormonal faktörler, kanser riskini artıran önemli unsurlar arasında yer alır. Ayrıca, yaşam tarzı faktörleri de önemli bir rol oynamaktadır; alkol tüketimi, sigara içimi, diyet alışkanlıkları ve obezite gibi etmenler, meme kanseri gelişme riskini artıran faktörlerdir. Bu risk faktörlerinin her biri, farklı biyolojik mekanizmalarla meme hücrelerinin kanserleşme sürecini tetikleyebilir. Erken tanı ve risk faktörlerinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, hastaların prognozunun iyileştirilmesi açısından büyük önem taşır. Bu bağlamda, meme kanseri risk faktörlerinin anlaşılması, daha etkili önleme stratejileri geliştirilmesine ve tedavi sürecinin kişiye özel hale getirilmesine olanak sağlar.

2.3. Meme Kanseri Tarama

Meme kanseri genellikle tarama veya tanı muayenesini gerektiren bir semptom (örneğin ağrı veya elle hissedilen kitle) ile teşhis edilir. Sağlıklı kadınların taranması, daha küçük, düşük metastaz riski taşıyan ve meme koruyucu cerrahi ile sınırlı aksiller

cerrahinin uygulanabildiği, kemoterapi gereksinimi daha düşük olan tümörlerin erken tespit edilmesini sağlar (69).

Meme kanseri tarama önerilerinin, bireylerin risk düzeyine göre belirlenmesi gerekmektedir. Kadınlar, ortalama risk taşıyanlar ve artmış risk taşıyanlar (örneğin BRCA1/2 mutasyonları) olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır. Mamografi, meme kanseri mortalitesini azaltmada etkinliği kanıtlanmış tek tarama yöntemi olduğu için, bu alandaki en önemli görüntüleme aracı olarak kabul edilmektedir (70).

American Cancer Society (ACS), meme kanseri için ortalama risk taşıyan bir kadını belirlemek amacıyla aşağıdaki faktörlerin yokluğunu esas almaktadır (71):

- Meme kanseri öyküsü
- Güçlü bir aile meme kanseri öyküsü
- Meme kanseri riskini artırdığı bilinen bir genetik mutasyon (örneğin, BRCA)
- 30 yaşından önce göğüs bölgesine radyasyon tedavisi öyküsü

Ortalama riskli kadınlar için ACS tarama önerileri şu şekildedir (71):

- 40-44 yaş- Yıllık mamografi ile taramaya başlanması önerilmektedir.
- 45-54 yaş- Yıllık mamografi yapılması önerilmektedir.
- 55 yaş ve üzeri- İki yılda bir taramaya geçmek önerilmektedir. Kadın sağlıklı olduğu ve en az 10 yıllık bir yaşam beklentisi olduğu sürece taramaya devam edilmesi önerilmektedir.

Ortalama riskli kadınlarda herhangi bir yaşta meme kanseri taraması için klinik meme muayeneleri önerilmemektedir.

Yüksek risk altındaki kadınlar için ACS, her yıl meme manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve mamografi ile meme kanseri taraması yapılmasını öneriyor; bu

tarama genellikle 30 yaşında başlayıp sağlıklı oldukları sürece devam etmesi şeklinde önerilmekte. Yüksek risk oluşturan faktörler şunlardır (71):

- Aile geçmişine dayanan risk değerlendirme araçlarına göre, yaklaşık %20-25 veya daha fazla yaşam boyu meme kanseri riski
- Genetik testte BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu gösterilmiş olması
- Kendisi genetik test yaptırmamışsa, birinci derece akrabada BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu
- 10 ila 30 yaşları arasında göğse radyasyon tedavisi almış olanlar
- Kendisinde veya birinci derece akrabalarında Li-Fraumeni sendromu, Cowden sendromu veya Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu

Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları'na göre kadınların 40 yaşında mamografi çekirtmeye başlaması ve her iki yılda bir tekrarlayarak 69 yaşına kadar çekirtmeleri önerilmektedir. Asıl tarama yöntemi mamografi olmakla birlikte, mamografinin etkinliğini artırmak amacıyla taramaya katılan her kadına klinik meme muayenesi de yapılmalıdır. Ayrıca toplumda farkındalık oluşturmak amacıyla 20 yaşından sonra her kadına kendi kendine meme muayenesi yapmaları için danışmanlık hizmeti verilmelidir (72).

Dens meme dokusuna sahip kadınlarda, mamografiye ek olarak ultrason kullanılması kanser tespit oranlarını artırmaktadır. Yapılan büyük bir prospektif tarama çalışmasında, dens memeli ve yüksek risk taşıyan kadınlarda mamografi ve ultrason kombinasyonu ile 1000 vakada 4,3 ek kanser tespiti yapılmıştır. Dens memeli kadınlarda mamografinin duyarlılığı %50,0 iken, mamografi ve ultrason kombinasyonunun duyarlılığı %77,5 olarak bulunmuştur (73).

Kontrastlı meme manyetik rezonans görüntüleme (MRI), meme kanserinin tespitinde oldukça sensitiftir ve %90-93'lük bir sensitivite gösterir; bu, yüksek riskli kadınlarda mamografi ve ultrasonun birlikte kullanıldığı %48-63'lük sensitiviteden daha yüksektir (74). Ancak, MRI taramasının özgüllüğü daha düşük olduğu için yüksek oranda yanlış pozitif sonuçlarla karşılaşılabilir (75).

Mevcut kanıtlar, ortalama risk taşıyan kadınlarda tarama yöntemi olarak meme MRI kullanımını desteklemezken, meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda, örneğin bilinen genetik yatkınlığı olanlarda veya güçlü aile öyküsü olanlarda erken tespit için MRI taramasının faydaları birkaç çalışmada gösterilmiştir. Bazı ülkeler meme kanseri riskinin yüksek olduğu kadınlarda MRI taraması önermektedir (76-78).

2.4. Tanı

Tanı, bilateral tanısal mamografi ve her iki memenin ve bölgesel lenf düğümlerinin (LN) US'sini içeren görüntülemeyle birlikte klinik muayeneye dayanır (79). Semptomatik olgularda iki boyutlu dijital mamografi kullanılmalıdır (80).

Meme kanserlerinin çoğu anormal mamogram sonucu teşhis edilir, ancak tüm mamografi bulguları kanseri temsil etmez. Tarama mamogramında bir anormallik bulunursa, daha ileri değerlendirme için tanısal mamografi ve US kullanılır. Tanısal mamografi ardından lezyon, daha ileri yönetimin belirlenmesi amacıyla Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) değerlendirme kategorilerinden birine atanır (81):

- BI-RADS 1 veya 2: Normal veya benign bulgular. Hasta rutin yıllık tarama mamografisine devam edebilir.
- BI-RADS 3: Muhtemelen benign bulgular. Altı ay sonra tanısal mamogram tekrarlanmalıdır.
- BI-RADS 4: Malignite açısından şüpheli. BI-RADS 4 lezyonları, duktal karsinoma in situ (DCIS) veya invaziv kanser olma olasılığı ile %3 ila %94 oranında malignite riski taşır.
- BI-RADS 5: Maligniteye işaret eden yüksek olasılık. Bu tür lezyonların malign olma olasılığı %95 ve üzeridir. Biyopsi ile, BI-RADS 5 (ve bazı BI-RADS 4C, malignite riski %50 ila %94) hastalarına erken cerrahi konsültasyon önerilebilir.
- BI-RADS 6: Biyopsi ile kanıtlanmış bilinen malignite.

Standart görüntülemeyi takiben belirsizlik olması durumunda ve aşağıdaki gibi özel klinik durumlarda MRI önerilir (82):

- BRCA1/2 mutasyonları ve diğer yüksek riskli patojenik varyantlarla ilişkili ailevi meme kanseri öyküsü
- Lobüler kanserler (yaygın multifokalite, kontralateral meme kanseri tespiti veya konservatif cerrahi planlama dahil)
- Multifokalite ve/veya multisentriklik şüphesi
- Konvansiyonel görüntüleme ile klinik muayene arasında tutarsızlık
- Konvansiyonel görüntüleme bulguları kesin olmadığında (örn. gizli primer tümörlü pozitif aksiller lenf nodu)
- Meme implantlarının varlığı

Meme kanseri tanısının temeli, hâlâ standart patomorfolojik tanı yöntemlerine dayanmaktadır (83).

Histopatolojik inceleme sonuçları, sadece tümörün histolojik tipini, histolojik malignite derecesini, TNM sınıflamasına göre evrelemesini, cerrahi işlem durumunu veya kanser hücrelerinin peritümoral damarları infiltre edip etmediğini değil; aynı zamanda steroid reseptörlerinin (östrojen ve progesteron) ekspresyonunu, HER2 reseptörü durumunu ve hücre proliferasyon indeksi (Ki-67) seviyesini de içermelidir (84).

Yukarıda belirtilen tüm parametrelerin güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi, kor iğne biyopsisiyle ya da intraoperatif ve postoperatif olarak elde edilen materyalin incelenmesi sayesinde mümkündür (85).

2.5. Sınıflandırma

Meme kanseri, klinik, histopatolojik ve moleküler düzeyde oldukça heterojen bir hastalık grubunu temsil etmektedir. Bu heterojenite, tümör hücrelerinin morfolojik özelliklerinden biyolojik davranışlarına, tedavi yanıtlarından hastalığın prognozuna

kadar birçok alanda belirleyici rol oynamaktadır. Histolojik ve moleküler sınıflandırma, bu bağlamda yalnızca doğru tanının konulması açısından değil; aynı zamanda kişiye özgü tedavi yaklaşımlarının planlanması ve hastalığın seyri hakkında öngöründe bulunulması açısından da hayati öneme sahiptir (86-88).

2.5.1. Meme Kanserinde Histolojik Sınıflama

Meme kanseri histolojik olarak çok çeşitli alt tiplere ayrılır ve bu sınıflama, tümör hücrelerinin mikroskopik görünümüne ve histogeneze dayanır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 5. baskı meme tümörleri sınıflamasına göre meme kanserleri invaziv ve in situ olmak üzere iki ana gruba ayrılır (89).

2.5.1.1 In Situ Karsinomlar

In situ lezyonlar, duktal veya lobüler yapılarda sınırlı kalmış, bazal membranı invaze etmemiş, malign epitelyal proliferasyonlar olup, invaziv kansere dönüşme riski taşıyan öncül lezyonlardır.

Duktal karsinoma in situ (DKIS): En sık görülen in situ lezyondur. Meme kanseri tarama programları sayesinde erken evrede saptanabilir. Mikroskopik olarak kalsifikasyonlar, komedonekroz, solid, kribriform, mikropapiller gibi paternler görülebilir. Yüksek nükleer dereceli DKIS'ler invaziv kansere dönüşme riski açısından daha yüksek risk taşır (90, 91).

Lobüler karsinoma in situ (LKIS): Genellikle tesadüfen saptanır ve belirgin radyolojik bulgusu yoktur. LKIS, invaziv lobüler karsinom için bir risk faktörü olarak değerlendirilir ve hem ipsilateral hem kontralateral memede kanser gelişme riskini artırır (91).

2.5.1.2 İnvaziv (İnfiltratif) Karsinomlar

İnvaziv meme kanserleri, bazal membranı aşmış ve çevre stromaya yayılmış malign hücrelerle karakterizedir. En sık görülen histolojik tipler şunlardır:

İnvaziv duktal karsinom (IDK) – NST (no special type): Tüm invaziv meme kanserlerinin %70-80'ini oluşturur. Histolojik olarak pleomorfik nükleuslar, tubül formasyonları, mitoz oranı gibi parametrelere göre Elston-Ellis (Nottingham) derecelendirme sistemi ile gruplandırılır (86).

İnvaziv lobüler karsinom (ILK): Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Histolojik olarak küçük, tek sıra halinde dizilmiş, “Indian file” görünümünde hücrelerle karakterizedir. E-kaderin (E-cadherin) ekspresyonunun kaybı, ILK'nın ayırt edici bir özelliğidir (92).

Tübüler karsinom: Düşük dereceli, iyi diferansiye bir tümördür. Mikroskopta en az %90 oranında düzgün tubül yapılarından oluşur. Prognozu oldukça iyidir (89).

Müsinöz (kolloid) karsinom: Ekstrasellüler müsin gölleri içinde yüzen tümör hücreleri ile karakterizedir. Genellikle postmenopozal kadınlarda görülür ve yavaş seyirlidir (93).

Medüller karsinom: İyi sınırlı, lenfoplazmositer infiltrasyon gösteren solid yapıdaki tümörlerdir. Triple-negatif meme kanserleri ile ilişkilidir, ancak paradoksal olarak nispeten iyi prognozludur (94).

Metaplastik karsinom: Nadir, yüksek dereceli ve kötü prognozlu bir tümör alt tipidir. Epitelyal-mezenkimal dönüşüm gösteren hücreler içerir ve kemoterapiye dirençli olabilir (95).

Papiller, mikropapiller, apokrin, sekretuar, adenoid kistik ve diğer özel tipler: Nadir görülen özel alt tiplere girer. Klinik davranışları tümöre özgü farklılık gösterebilir.

2.5.2 Moleküler Sınıflama

Klinik pratikte rutin olarak değerlendirilen patomorfolojik parametreler, meme kanserinin seyri hakkında yeterli öngörü sunmakta yetersiz kalabilmektedir. Bu durum, uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesini güçleştirmektedir. Morfolojik özellikleri benzer olan tümörlerin farklı klinik seyirler göstermesi, genetik profillerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Gen ekspresyon çalışmalarının yapılmasıyla meme kanserinin beş moleküler alt tipi tanımlanmıştır: luminal A, luminal B, HER2 pozitif non-luminal, bazal benzeri (basal-like) ve özel histolojik tipler. Bu moleküler alt tipler, immünohistokimyasal belirteçlere dayalı olarak tanımlanan kanser hücrelerinin immünofenotipleriyle uyumludur.

Luminal A alt tipi, östrojen reseptörü aktivitesiyle ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu ile karakterizedir. Buna karşılık, bu alt tipte proliferasyonla ilişkili genlerin ve HER2 reseptörüyle ilişkili genlerin ekspresyon düzeyi düşüktür. Bu moleküler özellikler, luminal A alt tipinin genellikle daha iyi prognoza sahip olması ve hormonal tedavilere yanıt verme olasılığının yüksek olmasıyla ilişkilidir.

Luminal B alt tipi, östrojen reseptörü (ER) pozitifliğine sahip olmakla birlikte, bu reseptörle ilişkili genlerin daha düşük düzeyde ekspresyon gösterdiği bir profile karakterizedir. Bu tümörlerde ayrıca proliferasyon aktivitesini değerlendirmede kullanılan Ki-67 belirtecinin ekspresyonu, Luminal A alt tipine kıyasla daha yüksektir. 2013 St. Gallen Uluslararası Meme Kanseri Konsensüs Paneli, Luminal A ve B alt tipleri arasında ayırım yapılmasında Ki-67 düzeylerinin kullanılabileceğini belirtmiştir (96). Bu alt tipin prognozu, Luminal A alt tipine kıyasla daha olumsuzdur ve adjuvan kemoterapi gereksinimi daha fazladır.

Bir diğerk önemli moleküler alt tip ise bazal benzeri meme kanseridir. Bu alt tipe sıklıkla “üçlü negatif meme kanseri” (TNBC) adı da verilir; çünkü östrojen ve progesteron reseptörlerinin yanı sıra HER2 reseptörünün de ekspresyonu bu tümörlerde bulunmaz. Dolayısıyla, bu reseptörlerle ilişkili genlerin ekspresyonu da yoktur. TNBC hastaları, özellikle beyin metastazı gelişen olgularda, prognostik açıdan yüksek risk grubunu oluşturur. Bu alt tipin alt gruplarının ayrımında, sitokeratin 5/6 (CK5/6), HER1 (EGFR) ve c-KIT gibi biyolojik belirteçlerin kullanılması önerilmiş olsa da bu belirteçlerin klinik pratikteki yararlılığı hâlâ tartışmalıdır.

HER2 pozitif meme kanseri alt tipi ise, HER2 geninin aşırı ekspresyonu ile karakterize olup, östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu bulunmaz. Bu tümörler, agresif klinik seyir göstermelerine karşın, HER2’ye yönelik hedeflenmiş tedavilere (trastuzumab, pertuzumab gibi) oldukça iyi yanıt verebilir. Bu nedenle erken dönemde tanınmaları, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (97).

2.6. İmmünotip (Östrojen Reseptörü, Progesteron Reseptörü, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2)

Meme kanseri yönetiminde östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) değerlendirmesi rutin bir uygulamadır. Bu belirteçler hem prognostik göstergeler hem de hormonal ve anti-HER2 hedefli tedavilere yanıt açısından önemli prediktif faktörlerdir.

ER ve PR, normal ve neoplastik meme epitelinin büyümesini uyarıcı nükleer sex steroid reseptörleridir. Meme kanserlerinin yaklaşık %75’inde bu reseptörler eksprese edilir. Varlıkları, hormonal tedaviye yanıt alınabileceğinin güçlü bir göstergesidir. ER ve PR, immünohistokimyasal (IHK) yöntemle değerlendirilir ve %1’den fazla nükleer boyanma varlığı pozitiflik olarak kabul edilir (98).

ER/PR pozitif tümörler genellikle düşük derecelidir ve daha az agresif seyirlidir. ER pozitif kanserlerin büyük çoğunluğu aynı zamanda PR pozitifdir. Ancak, bazı

meme kanserlerinde yalnızca tek bir hormon reseptörü pozitifliği görülür; bu tümörler genellikle daha agresif davranış gösterir ve hormonal tedaviye daha az yanıt verirler (99, 100).

Meme kanserlerinin yaklaşık %15'i, HER2 geninin 17q12 üzerindeki amplifikasyonu ile birlikte HER2 aşırı ekspresyonu gösterir. HER2 durumu, immünohistokimyasal (IHK) ve DNA in situ hibridizasyon teknikleriyle birlikte değerlendirilir (101, 102) Değerlendirme kriterleri detaylı kılavuzlarla belirlenmiş olup düzenli olarak güncellenmektedir. Günümüzde HER2 pozitif tümörler, hücrelerin %10'undan fazlasında güçlü sirkumferensiyel boyanma ya da HER2:CEP17 oranının ≥ 2 olması ile tanımlanır. HER2 pozitifliği, agresif klinik seyir ve kötü prognoz ile ilişkilidir ancak aynı zamanda anti-HER2 hedefli tedavilere yanıt açısından prediktif bir göstergedir (103).

Bu üç belirteçten hiçbirini eksprese etmeyen meme kanserleri, "üçlü negatif meme kanseri (TNBC)" olarak adlandırılır ve tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. TNBC'ler genellikle yüksek derecelidir ve kötü prognozla ilişkilidir. Bu hastalar mevcut hedefe yönelik tedavilerden fayda görmezler (104).

2.7. Evreleme

Evreleme, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tümör sınıflandırmasına (89) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği'nin (UICC) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (AJCC) tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sisteminin sekizinci versiyonuna göre yapılmalıdır (105).

UICC/AJCC TNM 8. Versiyonuna Göre Meme Tümörlerinin Klinik Sınıflandırması (82):

T (primer tümör)

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok

Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobüler karsinoma in situ
Tis (Paget)	Memenin Paget hastalığı, altta yatan meme parankimasında invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DCIS ve/veya LCIS) ile ilişkili değildir. Meme parankimasında Paget hastalığı ile ilişkili karsinomlar, parankimal hastalığın boyutuna ve özelliklerine göre kategorize edilir, ancak Paget hastalığının varlığı yine de not edilmelidir.
T1	Tümör en büyük boyutu ≤ 2 cm
T1mi	Mikroinvazyon en büyük boyutta $\leq 0,1$ cm
T1a	$>0,1$ cm ama en büyük boyutta $\leq 0,5$ cm
T1b	$>0,5$ cm ancak en büyük boyutta ≤ 1 cm
T1c	>1 cm ama en büyük boyutta ≤ 2 cm
T2	Tümör >2 cm ancak en büyük boyutu ≤ 5 cm
T3	En büyük boyutu >5 cm olan tümör
T4	Göğüs duvarına ve/veya cilde doğrudan yayılımı olan herhangi bir boyuttaki tümör
T4a	Göğüs duvarına yayılım
T4b	Ülserasyon, ipsilateral satellit deri nodülleri veya deri ödemi (peau d'orange dahil)
T4c	Hem 4a hem de 4b
T4d	İnflamatuvar karsinom
N	Bölgesel lenf nodları
NX	Bölgesel LN'ler değerlendirilemiyor (örn. daha önce çıkarılmış)
N0	Bölgesel LN metastazı yok
N1	İpsilateral aksiller seviye 1 ve 2' de hareketli lenf nodları
N2	İpsilateral aksiller seviye 1 ve 2' de hareketsiz lenf nodları veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz
N2a	İpsilateral aksiller seviye 1 ve 2 lenf nodlarında birbirine veya diğer yapılara yapışık lenf nodları
N2b	Aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz

N3	Aksiller seviye 1 ve 2 lenf nodlarının tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklavikuler (aksiller seviye 3) lenf nodu metastazı; aksiller lenf nodu veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı
N3b	İnternal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı
N3c	İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

M (UZAK METASTAZ)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

UICC/AJCC pTNM 8.Versiyonuna Göre Meme Tümörlerinin Patolojik Sınıflandırması (82):

pT- Primer Tümör: Patolojik sınıflandırma, rezeksiyon kenarlarında gross tümör olmayan primer karsinomun incelenmesini gerektirir. Bir vaka, kenarda yalnızca mikroskopik tümör varsa pT olarak sınıflandırılabilir. pT kategorileri, T kategorilerine karşılık gelir.

pN- reyonel LN'ları: Patolojik sınıflandırma, en azından seviye 1 aksiller LN'larının rezeksiyonunu ve incelenmesini gerektirir. Böyle bir rezeksiyon normalde ≥ 6 LN içerecektir. LN'ler negatifse ancak normalde incelenen sayı karşılanmıyorsa, pN0 olarak sınıflandırılır.

pN (reyyonel LN)

pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Bölgesel LN metastazı yok
pN1	Mikro metastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı ve/veya klinik negatif internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar

pN1mi	Mikrometastazlar (>0,2 mm ve/veya >200 hücre, ancak hiçbirisi >2,0 mm değil)
pN1a	En büyük boyutta en az biri >2 mm olmak üzere 1-3 aksiller LN'de metastaz
pN1b	İnternal mammarian LN
pN1c	pN1a ve pN1b kombinasyonu
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntüleme ile ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz
pN2a	Aksiller 4-9 lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı)
pN2b	ALN metastazı yokluğunda klinik olarak tespit edilen internal mammarian LN'de metastaz
pN3a	≥10 ipsilateral ALN'de (en az bir >2 mm) metastaz veya infraklaviküler lenf düğümlerinde metastaz
pN3b	Pozitif ALN varlığında klinik olarak tespit edilen internal ipsilateral mammarian LN (ler)inde metastaz veya 3'ten fazla ALN'de metastaz ve SLNB ile tespit edilen ancak klinik olarak tespit edilmeyen mikroskobik veya makroskobik metastazlı internal mammarian LN'lerinde metastaz
pN3c	İpsilateral supraklaviküler LN'de metastaz

UICC/AJCC TNM 8. versiyonuna göre meme tümörlerinin evrelemesi (82):

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	N0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0

	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	HER T	N3	M0
IV	HER T	HER N	M1

Histolojik derece, tümörü infiltre eden lenfositler (TIL'ler) ve duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lenfovasküler invazyonun varlığı, temel tümör karakterizasyonunun tipik unsurlarıdır (106). En önemli immünohistokimya (IHC) biyobelirteçleri östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ve Ki-67 gibi bir proliferasyon belirteçidir (107, 108).

Ki-67 ekspresyon seviyeleri, seviye $\leq 5\%$ (düşük proliferasyon, düşük risk) veya $\geq 30\%$ (yüksek proliferasyon, yüksek risk) olduğunda luminal meme kanserinin prognozu için en bilgilendiricidir çünkü 5% ile 30% arasındaki değerleri ayırt etmenin teknik güvenilirliği sınırlıdır. HR pozitif, HER2 negatif meme kanseri olan postmenopozal hastalarda kısa süreli (4-6 hafta) preoperatif endokrin tedaviden (ET) sonra Ki-67'de ($\leq 10\%$) bir azalma prognostiktir ve endokrin duyarlılığı gösterebilir (109, 110).

2.8. Tedavi

Meme kanseri tedavisinde kullanılan ana yaklaşımlar cerrahi müdahale, sistemik tedavi (kemoterapi, endokrin tedavi, hedefe yönelik tedavi) ve radyoterapidir.

2.8.1. Neoadjuvan Tedavi

Neoadjuvan sistemik tedavi ile adjuvan tedavi arasında uzun dönem sonuçlar açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (111, 112). Bununla birlikte, neoadjuvan tedavinin bazı önemli klinik avantajları bulunmaktadır. En belirgin faydası, tümör boyutunun küçültülerek cerrahiye olanak sağlamasıdır. Bu yaklaşım, başlangıçta cerrahi olarak çıkarılamayan tümörleri operatif hale getirebilir ve erken

evre meme kanserli hastalarda hem meme hem de aksiller cerrahinin daha az invazif şekilde yapılmasına imkan tanır.

Özellikle HER2 pozitif ve üçlü negatif meme tümörlerine sahip olup başlangıçta mastektomi gereken hastaların yaklaşık %40'ı, neoadjuvan tedavi ile meme koruyucu cerrahi yapılabilecek duruma getirilebilmektedir (113, 114). Ayrıca neoadjuvan tedavi, tedaviye verilen yanıtı göre prognostik bilgi sağlayarak rezidüel hastalığı olan ve ek adjuvan tedaviye ihtiyaç duyan hastaları belirlemeye de katkı sağlar. Patolojik tam yanıt (pCR) elde edilmesi, özellikle üçlü negatif ve HER2 pozitif meme kanserlerinde, daha iyi hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilidir (114-116).

Bu veriler doğrultusunda, standart neoadjuvan tedaviye rağmen rezidüel hastalığı olan hastalarda ek adjuvan tedavi seçenekleri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda, pCR elde edemeyen HER2 negatif hastalarda adjuvan dönemde kapesitabin uygulanmasının sağkalım sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (117). Benzer şekilde, HER2 pozitif olup neoadjuvan anti-HER2 tedaviye rağmen pCR elde edemeyen hastalarda trastuzumab emtansin ile tedavi edilenlerde, standart tedaviye göre anlamlı sağkalım avantajı sağlanmıştır. Bu faydanın, rezidüel hastalık miktarı ya da östrojen reseptör durumu gibi alt gruplardan bağımsız olduğu bildirilmiştir (118).

Tüm bu veriler ışığında, neoadjuvan tedavi; evre II veya III'teki HER2 pozitif ya da üçlü negatif meme kanseri olan hastalar için günümüzde tercih edilen standart tedavi yaklaşımı haline gelmiştir.

2.8.2. Cerrahi Tedavi

Meme kanseri tedavisinde en yaygın cerrahi yaklaşımlar, genellikle meme rekonstrüksiyonu ile takip edilen meme dokusunun tamamen çıkarılması (mastektomi) veya meme koruyucu cerrahi (MKC) şeklindedir. Lumpektomi, meme tümörünün çevresindeki normal doku ile çıkarılmasını içerir. Önerilen margin durumu, "tümörde mürekkep yok" (no ink on tumor) olarak tanımlanır, yani doku kenarında kalan tümör hücresi olmamalıdır (119). Yapılan çalışmalar, total mastektomi ve lumpektomi

ardından radyoterapi arasında hastalıksız ve genel sağkalım (OS) açısından eşdeğer sonuçlar olduğunu göstermektedir (120). Meme koruyucu cerrahi için kontraendikasyonları arasında yaygın mikro kalsifikasyonlar (şüpheli veya malign görünen), lokal eksizyonla tatmin edici kozmetik sonuçlar elde edilemeyen hastalık ve ATM (ataksi-telenjektazi mutasyonu) mutasyonu (biallel inaktivasyonu) bulunmaktadır (119).

Aksiller lenf nodu cerrahisi, kanser hücrelerinin yayılımının değerlendirilmesi ve tedavi edici amaçlarla kullanılan bir yaklaşımdır. Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND), özellikle lenf nodu pozitif meme kanseri hastalarında aksiller hastalığın yönetiminde uzun yıllar boyunca altın standart olarak kabul edilmiştir. Bu yöntemin, rezidüel tümör yükünü ortadan kaldırarak genel sağkalımı artırabileceği düşünülmüştür.

Ancak, sonrasında yapılan randomize klinik çalışmalar, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) gibi daha az invaziv bir işlemin, hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) açısından ALND ile benzer sonuçlar sağladığını göstermiştir (121). Bu bulgular, aksiller yönetimde önemli bir değişime yol açmıştır. Günümüzde, pozitif sentinel lenf nodu saptanan her hastada ALND uygulanmasının gerekli olmadığı kabul edilmektedir; özellikle çok modlu tedavi stratejileri uygulanan hastalarda. Nitekim, SLNB sonrasında radyoterapi ve sistemik tedavi alan hastaların büyük çoğunluğunda rezidüel nodal hastalık saptanmamaktadır. Bu durum, adjuvan tedavilerin mikroskopik metastatik hücreleri ortadan kaldırmada sıklıkla yeterli olduğunu göstermektedir (122).

2.8.3. Radyoterapi

Radyoterapi, yüksek enerjili ışınların uygulanması yoluyla, meme koruyucu cerrahi sonrası tüm memeye veya yalnızca belirli bir bölgesine, mastektomi sonrası ise göğüs duvarı ve bölgesel lenf nodlarına yönelik olarak gerçekleştirilmektedir (123). Yapılan bir meta-analiz, meme koruyucu cerrahiyi takiben uygulanan radyoterapinin, özellikle yüksek riskli meme kanseri hastalarında daha belirgin klinik yarar sağladığını

ortaya koymuştur. Buna karşın, k boyutlu ve d dereceli tre sahip hastalarda radyoterapiden kaçınılabileceği bildirilmiştir (124).

Lenf nodu pozitifliği olan hastalarda, mastektomi sonrası göğüs duvarına uygulanan radyoterapi hem nks riskinde hem de meme kanserine bağlı mortalitede anlamlı azalma ile ilişkilendirilmiştir (125). Ayrıca, nks açısından ysek risk taşıyan hastalarda, mastektomi sonrası bgesel lenf nodlarına ek doz (boost) radyasyon uygulanması, hastalıksız sağkalım (DFS) sresini uzatabilmekle birlikte, pnmonit ve lenfödem gibi radyasyona bağlı yan etkilerin sıklığında artışa neden olabilmektedir (126, 127).

Radyoterapi, ayrıca anti-HER2 tedavileri veya endokrin tedaviler gibi kişiselleştirilmiş sistemik tedavilerle eş zamanlı olarak da uygulanabilmektedir.

Her ne kadar radyoterapi tm meme kanseri alt tiplerinde tedavi amacıyla kullanılsa da l negatif meme kanseri (TNBC) alt tipinde bu tedavinin önemi daha da fazladır. Zira TNBC için hedefe yönelik kişiselleştirilmiş bir tedavi bulunmamaktadır. Yapılan alışmalar, radyoterapinin TNBC hastalarına, hem meme koruyucu cerrahi hem de mastektomi sonrası belirgin yarar sağladığını göstermektedir (128).

2.8.4. HR+/HER2- Erken Evre Meme Kanseri: Sistemik Tedavi

2.8.4.1. Endokrin Tedavi

Endokrin tedavi, ER pozitif erken evre meme kanserine sahip kadınlar için 5–10 yıllık standart bir tedavi yöntemidir. Postmenopozal kadınlarda seçenekler arasında tamoksifen veya steroidal (eksemestan) ya da non-steroidal (letrozol veya anastrozol) aromataz inhibitörleri bulunur. İlk seçenek olarak aromataz inhibitörüyle yapılan tedavi, 10 yılda nks açısından %3,6'lık mutlak risk azalması ve tamoksifenle karşılaştırıldığında genel sağkalımda %2,1'lik bir artış sağlar. Tamoksifenin 2–5 yıl kullanımı sonrasında aromataz inhibitörüne geçilmesi şeklindeki sıralı yaklaşım,

aromataz inhibitörüyle başlanan tedaviye göre daha az fayda sağlasa da yalnızca tamoksifen kullanımına göre anlamlı bir şekilde meme kanseri nüks (%2,0) ve ölümlerinde (%1,5) azalma sağlar (129, 130).

Aromataz inhibitörleri, ileri evre (evre II–III), yüksek dereceli, HER2 pozitif veya yüksek proliferatif hastalığı olan hastalarda daha fazla fayda sağlar. Her ne kadar destekleyici veri az olsa da BIG 1-98 çalışmasının sonuçlarına dayanarak lobüler kanserlerde de aromataz inhibitörleri tercih edilir (131). Aromataz inhibitörleriyle adjuvan endokrin tedavinin standart süresi evre I hastalık için 5 yıldır (132). Adjuvan tedavinin 10 yıla kadar uzatılmasının rolü birçok çalışmada araştırılmıştır ve veriler, yüksek riskli hastalarda (nod pozitif, yüksek genomik skorlu) tedavinin uzatılmasının nüks riskini azalttığını göstermektedir (133-136). ER pozitif hastalar, 10 yıldan sonra bile nüks riski taşımaya devam ederler ve adjuvan tedavinin uzatılması kararı, olası yararlar ile toksisite ve yaşam kalitesindeki bozulma dengelenerek verilmelidir (137).

Premenopozal, hormon reseptör pozitif, HER2 negatif ve lenf nodu pozitif meme kanseri olan hastalar, endokrin tedavi ile kemoterapiden fayda görür. Faz 3 RxPONDER çalışmasının (NCT01272037) yakın tarihli verileri, çoklu gen testiyle düşük biyolojik risk taşıdığı belirlenen premenopozal kadınlarda, endokrin tedaviye kemoterapi eklenmesinin 5 yıllık invaziv hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı artırdığını göstermiştir (138).

SOFT ve TEXT çalışmaları temelinde, ER pozitif erken evre meme kanserine sahip premenopozal kadınlarda, aromataz inhibitörü veya tamoksifenle birlikte over fonksiyon baskılanması, yalnızca tamoksifen kullanımına göre nüks oranını azaltır ve kemoterapi endikasyonu olan tüm kadınlarda önerilir (133, 139). 35 yaş altı hastalarda over fonksiyon baskılanmasıyla birlikte aromataz inhibitörü önerilir (140). Adjuvan kemoterapi endikasyonu olmayan (yani daha düşük nüks riski olan) hastalar yalnızca tamoksifen ile tedavi edilebilir. Over fonksiyon baskılanmasının kullanımı, özellikle aromataz inhibitörüyle birlikte kullanıldığında yaşam kalitesini bozar; bu durum özellikle vazomotor semptomlarda artışla ilişkilidir (tedavi sonrasında çözülür) (141). ASTRRA çalışmasında gösterildiği gibi, kemoterapi sonrası tamoksifen ile adjuvan

tedavi alan ve premenopozal kalan veya geçici kemoterapiye bağılı over yetmezliği sonrasında over fonksiyonu geri dönen hastalarda, tamoksifene over fonksiyon baskılanması tedavisi eklenmesi fayda sağlar (142).

Over fonksiyonunun korunması amacıyla kemoterapiye başlamadan 2 hafta önce over fonksiyon baskılanmasına başlanması, 35–40 yaş arası kadınlarda önerilir ve bu öneri tümörün ER durumundan bağımsızdır (143). Meme kanserinden sonra gebelik kontrendike değildir; zira olumsuz bir sonuca işaret eden veri yoktur (144).

2.8.4.2. CDK4/6 inhibitörleri

İleri evre HR+ meme kanseri için endokrin tedavi alanında, CDK4/6 inhibitörleri ve aromataz inhibitörlerinin kombinasyonu, standart tedavi stratejisi olarak belirlenmiştir (7, 145-147). Günümüzdeki araştırmalar giderek erken evre tedavilere odaklanmaktadır. Dört klinik çalışma (PALLAS, MonarchE, NATALEE ve PENELOPE-B), adjuvan tedavide CDK4/6 inhibitörlerinin etkinliğini değerlendirmiştir (148, 149). Daha önceki klinik çalışmalarda, popülasyonun yoğunlaştırılmış tedaviye uygunluğu belirsiz kalmış, CDK4/6 inhibitörlerinin yoğunluğu ve süresi tutarsız olmuş ve toksik yan etkilerinin yönetimi yetersiz kalmıştır. Sonuç olarak, yalnızca MonarchE çalışmasının deneysel grubu, 5 yıl invaziv hastalıksız sağkalımda (iDFS) %7,6'lık bir mutlak fayda göstermiştir, oysa PALLAS ve PENELOPE-B denemeleri birincil sonlanım noktalarına ulaşmamıştır (150, 151).

CDK4/6 inhibitörlerinin geleneksel endokrin tedavilerle entegrasyonu, neoadjuvan endokrin tedavi seçeneklerini genişletmiştir. NeoPAL ve CORALLEEN gibi çalışmalar, aromataz inhibitörlerinin CDK4/6 inhibitörleriyle kombinasyonunun, neoadjuvan kemoterapiye kıyasla benzer uzun dönem sağkalım faydaları sağladığını ve daha iyi meme koruma oranları ve daha az kemoterapi ile ilişkili yan etkiler sunduğunu önermektedir (152, 153).

2.8.4.3. PI3K/AKT/mTOR Hedefi

Fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) yolunun aktivasyonu, endokrin direncinde önemli bir rol oynar ve bu yol, potansiyel bir tedavi hedefi olarak konumlandırılmaktadır (154). TAMRAD faz 2 klinik çalışması, aromataz inhibitörü tedavisine yanıt vermeyen postmenopozal HR+ metastatik meme kanseri hastalarını dahil etmiş ve tamoksifen ile mTOR inhibitörü everolimus kombinasyonunu, tamoksifen monoterapisi ile karşılaştırmıştır. Sonuçlar, kombinasyon tedavisi grubunun, monoterapi grubuna kıyasla klinik yarar oranları ve progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından anlamlı şekilde daha iyi olduğunu göstermektedir (155).

Kapivasertib, HR+/HER2- ileri evre meme kanseri için FDA tarafından onaylanan ilk AKT yolu inhibitörü olmuştur (156).

PIK3CA-mutasyonlu ileri evre meme kanseri ile ilgili olarak, SOLAR-1 çalışması, bu hastalarda alpelisib ile fulvestran kombinasyonunun anlamlı bir PFS faydası sağladığını doğrulamaktadır. Ancak, çalışmanın başlatıldığı dönemde CDK4/6 inhibitörleri yaygın olarak kullanılmamıştır (157, 158). CDK4/6 inhibitörleri kullanımı sonrasında HR+ ileri evre meme kanseri hastaları için ek ilaç seçenekleri sağlamak amacıyla odaklanan diğer klinik çalışmalar, şu anda PI3K/AKT/mTOR yolak inhibitörleri kapsamında devam etmektedir.

2.8.4.4. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü Tedavisi

HR+/HER2- meme kanseri, en yaygın alt tip olup, neoadjuvan kemoterapiye sınırlı bir duyarlılık gösterir ve pCR oranı yaklaşık %10'dur (159). Endokrin tedavi, HR+/HER2- meme kanserinin tedavisinde hala önemli bir rol oynamakla birlikte, önceki araştırmalar, neoadjuvan endokrin tedavisinin pCR oranını anlamlı şekilde artırmadığını göstermektedir (160). İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) tedavisi, TNBC'de olağanüstü bir etkililik göstermiş ve birçok merkez, HR+/HER2- meme kanserindeki perioperatif değerini araştırmaya başlamıştır. I-SPY2 çalışmasında,

HR+/HER2- tümörleri olan kohort, neoadjuvan pembrolizumab ile kemoterapinin kombinasyonunun pCR oranını etkili bir şekilde artırdığını göstermiştir (161).

Faz 3 klinik çalışmaları CheckMate 7FL ve KEYNOTE-756, neoadjuvan kemoterapi ve ICI tedavisi ile pCR oranlarında iyileşmeler bildirmiştir. CheckMate 7FL çalışmasında, PD-L1 IC (İmmün hücre) $\geq 1\%$ olan hastalar immünoterapilere daha duyarlı olmuştur. Ancak, KEYNOTE-756 çalışmasında, düşük-ER ekspresyonuna ($<10\%$) sahip hastalar, pCR'de daha belirgin bir artış göstermiştir. Bu bulgular, neoadjuvan ortamda immünoterapilere duyarlı popülasyonların HR+ ve TNBC hastaları arasında farklılık gösterebileceğini önermektedir (162, 163).

2.8.5. Erken Evre HER2+ Meme Kanseri Sistemik Tedavi

HER2+ meme kanserinin prognozu, anti-HER2 tedavilerinin geliştirilmesi ve iyileştirilmesiyle önemli ölçüde iyileşmiştir. Bu alandaki anahtar unsurlar, düşük riskli hastalarda kemoterapinin azaltılması veya tamamen çıkarılması ve yüksek riskli hastalar için farklı anti-HER2 ilaçlarının kombinasyonunun ve önceliklendirilmesinin optimize edilmesidir.

Kemoterapiyi de-eskalasyon, artık meme kanseri tedavisinde potansiyel bir standart tedavi yaklaşımı olarak daha fazla dikkat çekmektedir (164). HER2+ meme kanserinin erken evresine gelince, trastuzumab ve pertuzumabın kemoterapi ile kombinasyonu, standart tedavi yaklaşımı olarak ortaya çıkmıştır. Son yıllarda, sistemik neoadjuvan ve adjuvan tedavilerde de-eskalasyon için bir rol olup olmadığı sorusu gündeme gelmiştir. Seçilen hastalarda tıbbi tedaviyi de-eskalasyon yapmak için birçok girişimde bulunulmuştur.

HR+/HER2+ meme kanserinde, endokrin tedavisi ile kemoterapi yerine anti-HER2 ilaçları kombinasyonu potansiyeli vardır. SYSUCC-002 çalışmasında, endokrin tedavisi ile trastuzumab kombinasyonu, kemoterapi ile trastuzumab kombinasyonuna kıyasla etkinlik açısından eksik kalmadığı gibi kemoterapinin toksik yan etkilerini de azaltmakta ve hasta uyumunu iyileştirmektedir (165). Çeşitli endokrin tedavi

kombinasyonlarının anti-HER2 rejimlerle birlikte kullanılmasına yönelik daha fazla klinik çalışma devam etmektedir.

HER2+ meme kanseri üzerine yapılan güncel çalışmalarda elde edilen olumlu sonuçlar göz önüne alındığında, mevcut araştırmalar artık kemoterapiyi de-eskalasyon stratejileri üzerine odaklanmış olup, çoğu hastada trastuzumab ve pertuzumab ile HER2 hedefli tedavilerin optimal şekilde korunmasını amaçlamaktadır (166). Kemoterapi de-eskalasyonu için potansiyel alt grupların seçilmesi hala daha fazla doğrulama gerektirmektedir.

Anti-HER2 Antikor-ilaç konjugatları (ADC'ler), meme kanseri tedavisinde olağanüstü etkinlik gösteren hızla gelişen bir tedavi yaklaşımıdır. ADC'ler üç ana bileşenden oluşur: monoklonal bir antikor, kimyasal bir bağlayıcı ve sitotoksik yükler (167). Trastuzumab emtansine (T-DM1), ileri evre HER2+ meme kanseri için onaylanmış ilk ADC'dir (168, 169). Dikkat çekici bir şekilde, DESTINY-Breast03 çalışmasında HER2+ ileri evre meme kanserli hastalar, trastuzumab derukstekan (T-DXd) kullanarak T-DM1'e göre anlamlı şekilde daha uzun PFS elde etmiştir. Özellikle, DESTINY-Breast serisi, beyin metastazları olan hastalar için önemli faydalar göstermiştir ve T-DXd, TDM-1 ve TKİ'leri yerine ileri evre HER2+ meme kanseri için ikinci basamaktaki standart tedavi olarak yerini almıştır (170).

2.8.6. Metastatik Meme Kanseri Tedavi

2.8.6.1. Endokrin Yanıtlı Metastatik Meme Kanseri

Endokrin tedavi, semptomatik hastalığı olan ve hızlı yanıt gereksinimi bulunan olgular dışında, endokrin yanıtlı metastatik meme kanseri hastalarında standart tedavi yaklaşımıdır (171). Bu gibi semptomatik ve acil müdahale gerektiren durumlar, kemoterapi endikasyonu oluşturur.

ER-pozitif, HER2-negatif metastatik meme kanseri hastalarında, endokrin tedavi ile CDK4/6 inhibitörü kullanımı artık standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

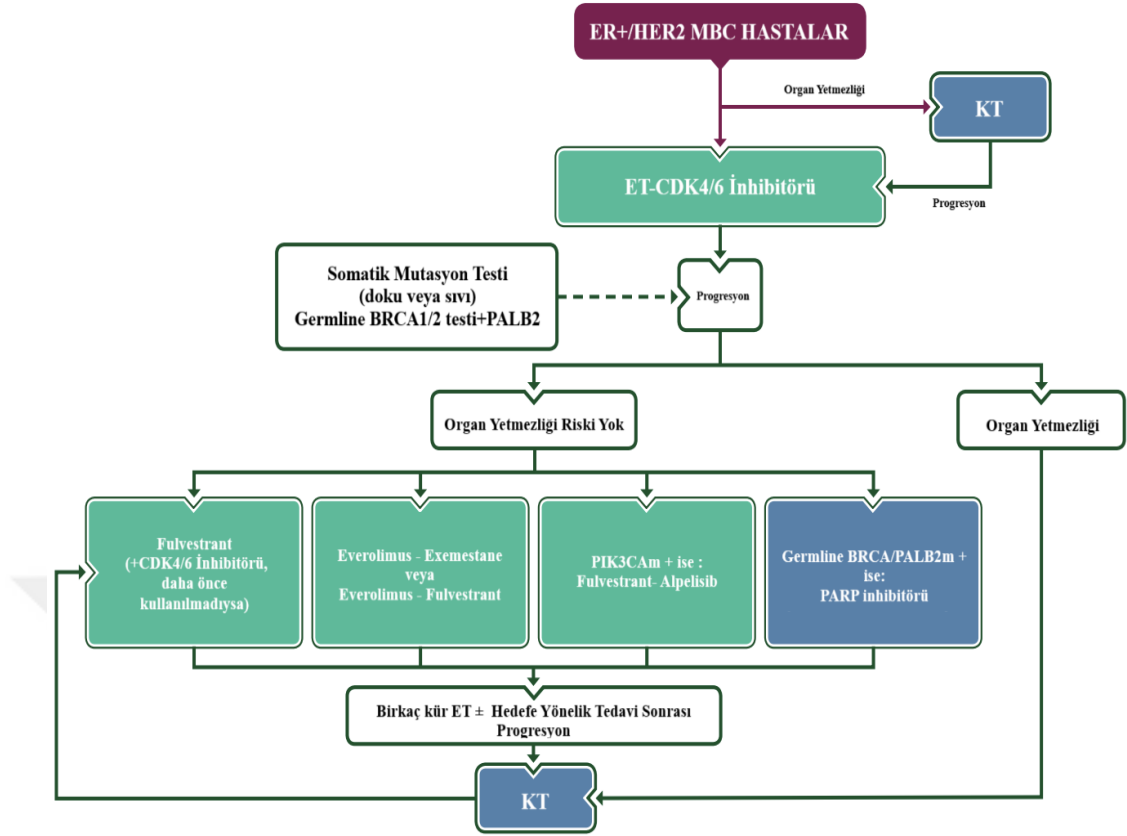
Endokrin tedaviye kıyasla, bu kombinasyon yaklaşımı yanıt oranını artırmakta, progresyonsuz sağkalım (PFS) süresini anlamlı biçimde uzatmakta ve genel sağkalımı (OS) belirgin şekilde iyileştirmektedir. Ayrıca, yaşam kalitesi bu kombinasyon ile korunmakta ya da iyileştirilmektedir.

CDK4/6 inhibitörleri, aromataz inhibitörleriyle (özellikle endokrin tedaviye duyarlı hastalıkta), fulvestrant ile veya olası olarak tamoksifen ile (endokrin tedaviye dirençli hastalıkta) kombine edilebilir. Bu kombinasyonlar; de-novo ya da nüks metastatik meme kanseri olgularında, birinci, ikinci ya da daha ileri basamaklarda, pre-menopozal ve post-menopozal kadınlarda kullanılabilir (172, 173).

Alpelisib, sınıfının ilk örneği olan ve α -izoformuna özgül PIK3 inhibitörüdür. Fulvestrant ile kombinasyonu, PIK3CA mutasyonu taşıyan ve daha önce aromataz inhibitörü kullanmış hastalarda progresyonsuz sağkalımda anlamlı iyileşme göstermiştir (157, 158).

Alternatif bir yaklaşım ise, mTOR inhibitörü olan everolimus'un eksemestan ile kombinasyonudur. Bu kombinasyon, ER-pozitif, HER2-negatif ve endokrin tedaviye dirençli metastatik meme kanseri olan; nüks etmiş veya non-steroid aromataz inhibitörleriyle tedavi sırasında ya da sonrasında progresyon göstermiş hastalarda progresyonsuz sağkalımı iki katından fazla artırmıştır (174).

Ayrıca, tek ajan abemasiklib de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (175).



Şekil 1: Metastatik HR+/ HER2 – Meme Kanseri Tedavi Şeması (1)
(ESMO 2021 Kılavuzundan uyarlanmıştır.)

2.8.6.2. HER2-pozitif Metastatik Meme Kanseri Yönetimi

Erken evrede olduğu gibi, HER2-pozitif metastatik meme kanseri hastalarında progresyon sonrası anti-HER2 tedavilerin kemoterapi veya endokrin tedaviyle kombinasyonu sağkalımı artırmaktadır. Günümüzde bu hastalarda medyan genel sağkalım yaklaşık 5 yıldır.

Birinci basamak tedavi olarak, trastuzumab + pertuzumab + kemoterapi (çoğunlukla taksanlar) kombinasyonu önerilmektedir.

İkinci basamakta, trastuzumab emtansin (T-DM1) ile trastuzumab derukstekanın kıyaslandığı faz III çalışmada trastuzumab derukstekan alan hastalarda progresyon ya da ölüm riski T-DM1 alanlara göre anlamlı yüksek saptandığından 2. Basamak

tedavide standart olarak önerilmektedir (176). Ülkemizde geri ödeme kısıtlamaları nedeniyle halen 2. Basamakta T-DM1 kullanılabilmektedir.

Trastuzumab + lapatinib kombinasyonu da (özellikle hormon reseptörü pozitif tümörlerde endokrin tedaviyle birlikte) alternatif bir seçenektir (177).

2.8.6.3. Metastatik Üçlü Negatif Meme Kanseri (TNBC) Yönetimi

Atezolizumab (bir immün kontrol noktası inhibitörü) + nab-paklitaksel, %1'in üzerinde PD-L1 ekspresyonu olan TNBC hastalarında progresyonsuz sağkalımı yaklaşık 2,5 ay artırmıştır (178). Genel sağkalım analizinde istatistiksel fark saptanmamakla birlikte, PD-L1 pozitif grupta yaklaşık 10 aylık klinik anlamlı OS avantajı gözlemlenmiştir (179).

KEYNOTE-355 çalışması, pembrolizumabın nab-paklitaksel, paklitaksel veya karboplatin–gemcitabin ile kombinasyonunu araştırmış ve PD-L1 pozitif TNBC hastalarında PFS artışı göstermiştir (180).

Buna karşın, atezolizumab + paklitaksel kombinasyonu, tek başına paklitaksel tedavisine kıyasla anlamlı PFS avantajı sağlamamıştır (181).

Tüm veriler göz önüne alındığında, immün kontrol noktası inhibitörlerinin meme kanserinde etkisine dair tartışmalar sürmekte olup, monoterapi olarak etkinlikleri sınırlı görünmektedir (182).

ER-pozitif, HER2-negatif metastatik meme kanserine benzer şekilde, germline BRCA1/2 mutasyonu taşıyan TNBC hastalarında tek ajan PARP inhibitörleri (olaparib veya talazoparib) tedavi seçeneği sunar (183, 184).

2.9. Hücre Döngüsünün Kontrolünde CDK4/6 ve Östrojen Reseptör (ER) Yolaklarının Önemi

Hücrelerin büyüme ve çoğalma süreci, ekstrensek büyüme sinyalleri ve hücre döngüsü düzenleyici mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Hücre döngüsünde G1 evresinden DNA sentezi evresi olan S fazına, ardından G2 fazı ve mitoz (M) fazına geçiş, çeşitli kontrol noktaları ("check-points") aracılığıyla düzenlenir. Bu kontrol noktaları, hücre bölünmesinden önce DNA hasarlarının saptanmasına ve onarılmasına olanak tanıyarak hasarlı genetik materyalin yavru hücrelere aktarılmasını önlemeyi amaçlar (185, 186).

Hücre döngüsünün bu düzenleyici kontrol noktalarının kaybı, kanserin klasik bir özelliği olup, tümör hücrelerine özgü kontrolsüz proliferasyon ve genomik instabiliteye neden olur (186). Bu döngüde en kritik noktalardan biri, G1–S geçiş kontrol noktası olup, bu noktayı geçen hücreler ekstrensek sinyallerden bağımsız olarak mitoz evresine ilerlemek üzere geri dönüşsüz şekilde programlanır (187).

Hücrelerin bu kritik kontrol noktasından geçişi, başta siklin D–CDK4/6–INK4–Rb yolu olmak üzere belirli sinyal yolları tarafından düzenlenir (187-190). G1 fazı boyunca, tümör baskılayıcı protein Rb, transkripsiyon faktörü E2F ile inaktif bir kompleks oluşturur. Bu kompleks, S fazına geçişte gerekli genlerin ekspresyonunu baskılar. Mitogenik sinyaller (örneğin östrojen reseptör (ER) yolu) siklin D ekspresyonunu artırarak, siklin D'nin CDK4 ve CDK6 enzimlerini aktive etmesini sağlar. Aktive olan siklin D–CDK4/6 kompleksleri, Rb proteini üzerinde fosforilasyon gerçekleştirerek Rb'nin E2F üzerindeki baskısını ortadan kaldırır. Böylece E2F aktif hale gelir ve S fazına geçiş için gerekli genlerin transkripsiyonunu başlatır.

Siklin D–CDK4/6–INK4–Rb yolu ile ER sinyal iletimi arasında çok katmanlı bir etkileşim ağı mevcuttur. ER sinyal iletimi, siklin D mRNA ve protein düzeylerini artırarak hücre döngüsünü uyarır ve bu sayede CDK4/6 yolunu aktive eder (191). Ayrıca, siklin D'nin, ER ve onun ko-regülatörleriyle etkileşerek ER aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (192). Endokrin tedavi ile bu yol baskılandığında, siklin D–

CDK4/6 aktivitesi azalmakta ve hücre döngüsü G1-S geçiş noktasında durdurularak hücre bölünmesi engellenmektedir (193).

Ancak HR+ meme kanserlerinde bu düzenek sıklıkla bozulmuştur. Siklin D, CDK4 ve CDK6 genlerinin amplifikasyonu, p16 protein kaybı ya da yukarı akış sinyal yollarının (ör. PI3K/AKT/mTOR) aktivasyonu gibi mekanizmalarla siklin D-CDK4/6 yolunun aşırı aktivasyonu sağlanmakta ve bu da endokrin tedaviye dirençle ilişkilendirilmektedir (194-196). CDK4/6 yolunun bu şekilde aktive kalması, bazı tümör hücrelerinin endokrin tedaviye rağmen hücre döngüsünü sürdürmesine neden olur (197).

Tüm bu nedenlerle, siklin D-CDK4/6-INK4-Rb yolunun hedeflenmesi, hem endokrin tedavi etkinliğinin artırılmasında hem de endokrin direncinin aşılmasında etkili bir strateji olarak kabul edilmektedir (198).

2.10. CDK4/6 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması

Hücre döngüsündeki anormal ilerleme, kanserin belirgin bir özelliği olarak kabul edilmekte olup, bu döngünün çeşitli aşamaları kanser tedavisinde hedeflenebilir noktalar olarak dikkat çekmektedir. Bu nedenle, hücre döngüsünün belirli basamaklarına yönelik geliştirilen antikanser ilaçlar, kanser tedavisinde önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir (199).

CDK4/6 inhibitörleri G1-S hücre döngüsü kontrol noktasında etki eder. Bu kontrol noktası D tipi siklinler ve CDK4 ve CDK6 tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. CDK4 ve CDK6 D tipi siklinler tarafından aktive edildiğinde, retinoblastoma ile ilişkili proteini (pRb) fosforile ederler. Bu, pRb'nin E2F transkripsiyon faktörü ailesini baskılamasını serbest bırakır ve nihayetinde hücrenin hücre döngüsünün ilerlemesine ve bölünmesine olanak tanır.

HR+ meme kanserinde, siklin D aşırı ekspresyonu yaygındır ve pRb kaybı nadirdir, bu da G1-S kontrol noktasını ideal bir terapötik hedef haline getirir. CDK4/6

inhibitörleri bu kontrol noktasından ilerlemeyi önleyerek hücre döngüsünün durmasına yol açar (4).

2.11. Klinik olarak onaylanmış CDK4/6 inhibitörlerinin karşılaştırılması

Avrupa, ABD ve diğer birçok ülkede klinik kullanım için onaylanan üç ana CDK4/6 inhibitörü (palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib) ile Çin'de onaylanmış olan dalpisiklib dahil olmak üzere bu ajanların tümü, CDK4/6'ya karşı görece olarak seçici olacak şekilde tasarlanmıştır ve diğer CDK'lar üzerinde farklı derecelerde inhibitör aktiviteye sahiptirler (200, 201). Palbosiklib, CDK4 ve CDK6'ya benzer afiniteler göstermektedir (202). Buna karşılık, ribosiklib ve abemasiklib, CDK4 için daha güçlü inhibitörlerdir (203). Ribosiklib, CDK4'e karşı en yüksek görece afiniteye sahip inhibitör olarak öne çıkmaktadır. Abemasiklib ayrıca CDK2 dahil olmak üzere daha geniş bir kinaz spektrumunu inhibe etme kapasitesi ile ribosiklib ve palbosiklibten farklılaşmaktadır. Ancak bu inhibisyon, CDK4 veya CDK6'ya kıyasla daha düşük düzeydedir (204).

Bu ajanların CDK4 ve CDK6 üzerindeki farklı afinite profilleri, ilaçların toksisite profilleri arasındaki bazı farkları açıklayabilir. CDK4, ER pozitif meme kanseri hücrelerinde baskın kinazdır ve bu bağlamda CDK4 inhibisyonunun, CDK4/6 inhibitörlerinin etkinliğini açıklayan ana mekanizma olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık CDK6, kemik iliği progenitör hücrelerinde baskın kinazdır ve CDK6 inhibisyonunun nötropeniye neden olduğu varsayılmaktadır.

Abemasiklibin zayıf CDK2 inhibisyonu, bu ajanın farklı etkinlik profilinin belirleyici bir faktörü olabilir. Örneğin, bazı in vitro modellerde palbosiklibe dirençli hücrelerin ribosiklibe de dirençli olduğu, ancak abemasiklibe duyarlı kaldığı gösterilmiştir. Bu dirençsizlik durumu, eşzamanlı CDK2 inhibisyonuna bağlı olabilir (204). Ancak bu sonuç tüm modellerde tutarlı şekilde tekrarlanamamıştır (205) ve halen aktif araştırma alanlarından biri olmaya devam etmektedir.

Ayrıca, abemasiklibin merkezi sinir sistemi (MSS) penetrasyonu açısından diğer CDK4/6 inhibitörlerine kıyasla farklılık gösterdiği düşünülmektedir. Xenograft modellerde, abemasiklibin kan-beyin bariyerini (BBB) geçme kapasitesinin palbosiklibe göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu artmış penetrasyonun, abemasiklibin BBB üzerindeki efluks taşıyıcıları ile olan farklı etkileşimleri nedeniyle daha az dışarı atılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (206). Klinik çalışmalarda da CDK4/6'nın klinik olarak anlamlı inhibisyonunu sağlayacak yeterli konsantrasyonda MSS penetrasyonu abemasiklib için doğrulanmıştır (207).

Bu ajanlar arasındaki diğer klinik olarak önemli farklar, biyoyararlanım ve metabolizma gibi farmakokinetik özelliklerdeki farklılıkları içermektedir. Örneğin, abemasiklibin eliminasyon yarı ömrü daha kısa olduğundan (18,3 saat), palbosiklib (29 saat) ve ribosiklibe (32 saat) kıyasla günde iki kez dozlanması gerekmektedir.

2.12. CDK4/6 İnhibitörlerinin Sınıf Etkileri ve Güvenlik Profili

CDK4/6 inhibitörleri genel olarak iyi tolere edilen bir ilaç sınıfıdır. Sınıf genelinde en sık bildirilen advers etkiler arasında bulantı, diyare, yorgunluk, nötropeni, lökopeni, anemi ve trombositopeni yer almaktadır. Palbosiklib ve ribosiklib ile en yaygın advers etki nötropeni iken, abemasiklib tedavisinde en sık görülen advers etki diyaredir. Bu durum, abemasiklibin CDK6'ya kıyasla CDK4'e olan daha yüksek afinitesinden kaynaklanıyor olabilir (208).

Bu ilaçların güvenlik profilleri bir ilacı diğerine belirgin şekilde üstün kılmamakta olup, hastaya özgü toksisite ile ilişkili klinik faktörler göz önünde bulundurularak ilaç seçimi yapılmalıdır. Bir ajana karşı toleranssızlık gelişen hastada, başka bir CDK4/6 inhibitörüne geçilmesi uygun bir strateji olabilir.

Palbosiklib, 125 mg'lık dozda günde bir kez, 3 hafta boyunca kullanım ve ardından 1 hafta ara şeklinde uygulanmaktadır. Klinik çalışmalarda, bu ilaçla tedavi edilen hastaların %55 ila %65'inde grad 3-4 nötropeni geliştiği bildirilmiştir. Ancak

febril nötropeni insidansı oldukça düşüktür (%0 ila %2 arası) ve tedavinin kalıcı olarak kesilmesi nadiren gerekmektedir (209, 210).

Tedavinin erken dönemlerinde tam kan sayımı (TKS) sık aralıklarla takip edilmelidir. Gelişen nötropeni olguları, uygun doz arası verme ve/veya doz azaltımı ile yönetilmelidir. Palbosiklibe bağlı nötropeni, hematopoetik prekürsör hücrelerde apoptoz oluşturmaksızın hücre döngüsü duraklaması yoluyla meydana geldiğinden, bu nötropeni tipi kemoterapiye bağlı nötropeniden farklıdır ve doz arası verildiğinde veya doz azaltıldığında hızlı şekilde geri dönüşümlüdür (211).

PALOMA-3 çalışmasının detaylı güvenlik analizinde, nötropeni vakalarının tedavinin erken döneminde (medyan başlangıç süresi: 16 gün) geliştiği, genellikle geri döndürülebilir olduğu (medyan süresi: 7 gün) ve birikici olmadığı, yani ilerleyen döngülerde daha az sıklıkta ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca, doz azaltımının tedavi etkinliği üzerinde anlamlı bir olumsuz etkisi gözlenmemiştir (210).

Dikkate değer bir diğer bulgu ise, her ne kadar nadir olsa da grad 3 anemi gelişiminin tedavinin geç döneminde ortaya çıkabileceğidir. Bu nedenle tedavi boyunca düzenli hematolojik izlem yapılması önerilmektedir (212).

Hematolojik yan etkiler, CDK4/6 inhibitörü temelli tedavi alan hastalarda en sık karşılaşılan advers etkiler arasındadır. Bu ilaç grubuna bağlı olarak gelişen nötropeni, klinik çalışmalarda en sık bildirilen grad 3-4 düzeyindeki advers etkidir. Kemoterapi gören hastalarda da nötropeni sık görülür; ancak CDK4/6 inhibitörlerine bağlı nötropeni hem mekanizma hem de klinik seyir açısından farklılık gösterir. En belirgin farklardan biri, CDK4/6 inhibitörlerinin neden olduğu nötropenin hızla geri dönebilen bir durum olmasıdır (209).

PALOMA-3 çalışmasında, palbosiklib ve fulvestrant kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda gelişen grad 3-4 nötropeni vakalarının çoğu 7 gün içinde düzelmiştir (210). Ayrıca, CDK4/6 inhibitörlerine bağlı nötropeni, kemoterapiye bağlı nötropeniye kıyasla daha hafif seyirlidir: eşlik eden pansitopeni durumu görülmez ve

enfeksiyon riski düşüktür (209). Örneğin, kemoterapiye bağlı olarak, meme kanseri hastalarının %37'sinden fazlasında ilk dört kürde şiddetli (grad 4) nötropeni gelişirken, bu hastaların %23'üne varan oranında febril nötropeni geliştiği ve bu vakaların yaklaşık %5'inde ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (213, 214).

Buna karşılık, CDK4/6 inhibitörlerinin kullanıldığı çalışmalarda grad 4 nötropeni gelişme oranı %10'un altındadır ve febril nötropeni sıklığı da oldukça düşüktür (PALOMA-2: %2,5; PALOMA-3: %0,9; MONALEESA-2: %1,5; MONARCH-1: %0,8) (210, 212, 215). Bu durumun temelinde, CDK4/6 inhibitörlerinin etki mekanizması yatmaktadır. Bu ajanlar, kemik iliğini apoptoz yoluyla değil, hücre döngüsünü durdurarak baskılamakta, bu sayede nötropeni geri döndürülebilir hale gelmektedir (216).

Preklinik çalışmalar, CDK4/6 inhibitörlerine maruz kalan hematopoetik kök hücrelerin proliferasyonunun geçici olarak azaldığını, ancak bu hücrelerin toplam sayısında azalma, apoptoz düzeylerinde artış ya da canlılıklarında kayıp olmadığını göstermiştir (217). Dolayısıyla, palbosiklib veya ribosiklib ile tedavi edilen hastalarda gelişen nötropeni vakalarının çoğu hızla düzelmekte ve grad 3-4 nötropeni, doz arası verilmesi ya da doz azaltımı ile başarılı şekilde yönetilebilmektedir (6, 218).

Lenfopeni için ise doz ayarlamasına genellikle gerek duyulmaz, ancak fırsatçı bir enfeksiyon gelişirse müdahale edilmesi gerekebilir. Ağır mielosupresyon, ilişkili enfeksiyon, ateş ve/veya kanama gibi komplikasyonların önlenmesi, ayrıca uzamış grad 3- 4 nötropeni gelişiminin engellenmesi amacıyla CDK4/6 inhibitörü kullanan tüm hastaların tedavi süresince düzenli olarak izlenmesi gereklidir (219).

Nötropeni başlangıcı, palbosiklib veya ribosiklibin ilk dozunun verilmesinden ortalama 15 gün sonra ortaya çıkmaktadır (203, 210). Bu nedenle özellikle ilk iki tedavi döngüsünde zamanlamaya dikkat edilmesi önemlidir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuzları, CDK4/6 inhibitörü tedavisine başlamadan önce, her yeni döngünün başında ve 1. ve 2. döngülerin 14. günlerinde tam kan sayımı yapılmasını önermektedir (220).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Bu çalışma, Acıbadem Maslak, Atakent ve Altunizade hastanelerinde 2015–2024 yılları arasında CDK4/6 inhibitör tedavisi almış HR pozitif, HER2 negatif metastatik meme kanserli hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği gözlemsel bir kohort çalışmasıdır.

Çalışmaya toplam 198 hasta dahil edilmiş; metastatik evrede olmayan 49 hasta, abemasiklib kullanan 6 hasta ve yeterli klinik verisine ulaşamayan 6 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Nihai analiz, CDK4/6 inhibitörü olarak palbosiklib veya ribosiklib kullanan toplam 137 hasta üzerinden yürütülmüştür.

Hastaların verileri, Acıbadem Sağlık Grubu'nun dijital kayıt sistemi olan CEREBRAL üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edilmiştir. Dosya taramasında hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, menopoz durumu, vücut kitle indeksi), klinikopatolojik özellikleri (Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER2 ekspresyon durumu, Ki-67, moleküler alt tip), tedavi bilgileri (kullanılan CDK4/6 inhibitörü, endokrin tedavi partneri, adjuvan tedaviler, önceki tedaviler), metastaz özellikleri (de novo ya da nüks, metastatik yayılım alanları), sigara kullanımı, eşlik eden komorbiditeler ve progresyon tarihleri incelenmiştir.

Hastalarda tedavi süresince gelişen nötropeni dereceleri, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) sınıflandırmasına göre kategorize edilmiştir. Mutlak nötrofil sayısına (ANC) göre tanımlamalar şu şekildedir:

Grad 1: 1500/mm³ ile normal alt sınır arası

Grad 2: 1000–1500/mm³

Grad 3: 500–1000/mm³

Grad 4: <500/mm³

Bu tanımlar doğrultusunda, her hasta için tedavi süresince gelişen en derin nötropeni derecesi (nadir nötrofil değeri) ayrıca kaydedilmiştir. Aynı zamanda hastaların tedavi başlangıcı sonrası birinci ve üçüncü aydaki nötropeni gradları kaydedilmiştir.

Progresyonsuz Sağkalım (PFS): CDK4/6 inhibitörleriyle tedaviye başlangıç tarihinden hastalığın progrese olduğu tarihe, progresyon görülmeden ölen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak belirlendi.

Hastaların takipleri Mart 2025 itibarıyla sonlandırılmıştır ve progresyon süresi gibi zamanla ilişkili değişkenler bu tarihe göre değerlendirilmiştir.

3.2. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin analizi Python 3.12 versiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiş; istatistiksel analizlerde NumPy, SciPy, Statsmodels ve sağkalım analizleri için Lifelines kütüphaneleri kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, sayısal değişkenler için medyan ve interquartile range (IQR); kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde değerleri kullanılarak tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir.

İki grup arasındaki karşılaştırmalarda, sayısal değişkenler için dağılım uygunluğuna göre Bağımsız Örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için ise verinin uygunluğuna göre Ki-Kare testi veya Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin grad 3-4 nötropeni üzerindeki öngörü gücünü belirlemek amacıyla, her bir değişken için univaryant

lojistik regresyon analizi uygulanmış ve bu analizde olasılık oranı (Odds Ratio), %95 güven aralığı ve p-değerleri raporlanmıştır. Univaryant analizde anlamlı bulunan değişkenler ile multivaryant lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur.

Sağkalım analizlerinde, Kaplan-Meier yöntemine dayalı sağkalım grafikleri çizilmiş ve nötrofil grad 3-4 değişkenine göre gruplar arası progresyonsuz sağkalım (progression-free survival: PFS) süreleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arası farkın istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Log-Rank testi ve univaryant Cox Proportional Hazards (CoxPH) regresyon analizi uygulanmıştır. Univaryant CoxPH analizinde anlamlı bulunan değişkenler kullanılarak multivaryant CoxPH regresyon modeli oluşturulmuştur. Tüm istatistiksel değerlendirmeler %95 güven aralığında yapılmış olup, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.3. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması Acıbadem Mehmet Ali Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu tarafından 21 Kasım 2024 tarihinde, 2024-18/694 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen toplam 137 hastanın demografik ve klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 137 hastanın medyan yaşı 54' idi. Katılımcıların büyük çoğunluğu kadındı (%97,9), yalnızca 3 hasta (%2,1) erkekti.

Başvuru anında hastaların %51,8'i (n=71) de-novo metastatik, %48,2'sinde (n=66) ise önceki erken evre meme kanseri tanısından sonra nüks/metastaz gelişmişti.

Metastaz lokalizasyonuna göre hastaların %40,1'inde (n=55) viseral metastaz, %27,7'sinde (n=38) kemik dışı non-viseral metastaz (plevra, lenf nodu, periton, cilt) ve %32,2'sinde (n=44) sadece kemik metastazı mevcuttu.

Menopoz durumu değerlendirildiğinde, hastaların %55,5'i (n=76) postmenopozal, %37,9'u (n= 52) premenopozal ve %4,4'ü (n=6) perimenopozal dönemdeydi.

Hastaların %75,9'u ribosiklib, %24,1'i ise palbosiklib tedavisi almıştı. CDK4/6 inhibitör tedavisine eklenen endokrin ajan partnerlerine bakıldığında; aromataz inhibitörü (%66,4) en sık kullanılan ilaçken, fulvestrant %32,8 oranında ve tamoksifen yalnızca %0,7 oranında tercih edilmişti.

Takip süresince hastaların %58,4'ünde progresyon gelişmişken, %41,6'sında progresyon saptanmadı. Olguların %73,7'sinin (n=101) yaşıyor, %26,3'ünün (n=36) ex olduğu görülmüştür (Şekil 2).

Histolojik alt tip dağılımında %85,4'ünde (n=117) invaziv duktal karsinom (IDK) saptanmış, bunu %11,6 (n=16) ile invaziv lobüler karsinom (ILK) ve %3 (n=4) oranında mikst tip tümörler izlemiştir.

Tüm hastalar östrojen reseptörü (ER) pozitif, tümünde ER $\geq$ %20 idi. Progesteron reseptörü (PR) pozitifliği %62,9 oranında saptanırken, %37 hastada PR düzeyi $<$ %20 olarak kaydedildi. HER2 ekspresyonu açısından hastaların %98,5'inde skor 0, %1,5'inde ise skor 1 idi. Proliferasyon indeksi Ki-67, hastaların %61,2'sinde $\geq$ %20 olup, tümörlerin çoğunlukla yüksek proliferatif aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Vücut kitle indeksi (VKİ) verisi bulunan 118 hastada medyan VKİ 26,75 [IQR: 23,5–29,37] olarak saptandı. Hastaların %63,5'inin VKİ $\geq$ 25 olup fazla kilolu veya obez grubunda, %36,5'inin ise VKİ $<$ 25 olup normal kilolu grubunda yer aldığı görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %66,9'u hiç sigara kullanmamıştı. %14,9'u sigarayı bırakmış, %18,2'si halen sigara kullanmaktaydı. Olguların %88,7'sinde (n=118) alkol kullanımı yokken, %11,3'ünde (n=15) sosyal içicilik mevcuttu.

Olguların %52,6'sında (n=72) ek hastalık bulunmazken, %47,4'ünde (n=65) vardı. Ek hastalıklar arasında en sık %56,9 (n=37) hipertansiyon ve %27,7 (n=18) hipotiroidi saptanmıştır (Şekil 3).

Olguların %2,9'unda (n=4) proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı varken, %8'inde (n=11) oral antidiyabetik (OAD) kullanımı mevcut, %11,7'sinde (n=16) beta bloker kullanımı, %2,2'sinde (n=3) asetilsalisilik asit (ASA) kullanımı vardır. Olguların %14,6'sında (n=20) levotiroksin kullanımı var, %7,3'ünde (n=10) SSRI kullanımı, %8,0'inde (n=11) statin kullanımı mevcut, %8,8'inde (n=12) kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullanımı, %7,3'ünde (n=10) anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) kullanımı, %6,6'sında (n=9) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) kullanımı vardır. Olguların %2,2'sinde (n=3) insülin kullanımı, %2,2'sinde (n=3) alfa bloker kullanımı, %2,2'sinde (n=3) furosemid kullanımı, %2,9'unda (n=4) tiazid kullanımı, %0,7'sinde (n=1) düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

kullanımı, %2,9’unda (n=4) yeni nesil oral antikoagülan (YOAK) kullanımı, %5,1’inde (n=7) diğer sistemik ilaç kullanımı görülmüştür (Şekil 4).

Meme kanseri ilişkili tedavi geçmişine bakıldığında; hastaların %48,9’una adjuvan kemoterapi (KT) verilmişti. Adjuvan kemoterapilerin türüne göre incelendiğinde hastaların %87,1’i adjuvan alkilleyici ajan, %82,8’i ise adjuvan taksan içeren tedavi protokolü almıştı. Adjuvan endokrin tedavi (ET) geçmişinde; %32,1’i tamoksifen, %24,1’i aromataz inhibitörü, %10,2’si ardışık tedavi (tamoksifeni takiben aromataz inhibitörü ya da aromataz inhibitörünü takiben tamoksifen) almış ve %33,6’sı adjuvan ET almamıştı. Adjuvan radyoterapi (RT) ise %83,9 hastaya uygulanmıştı.

Tablo 1

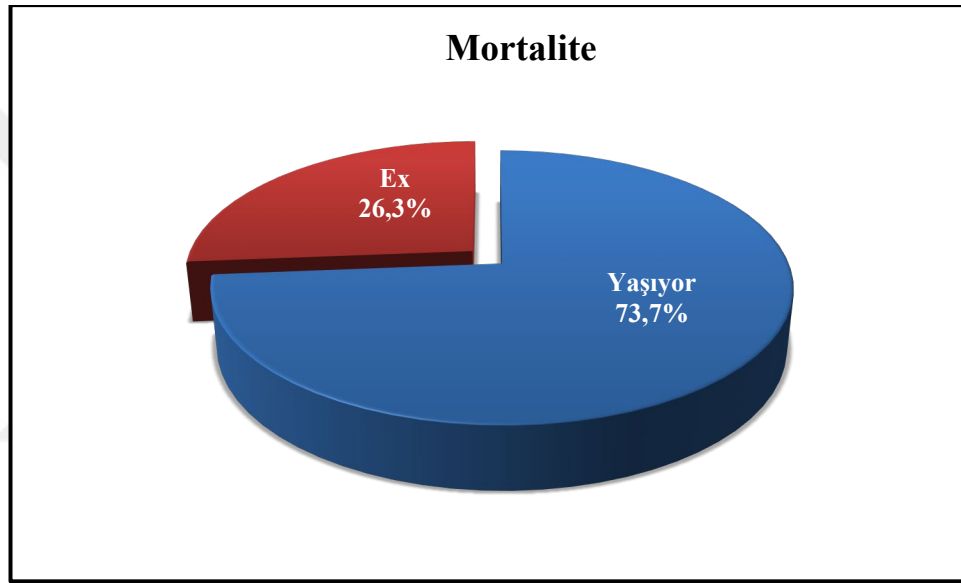
Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler	n = 137	Yüzde veya Medyan
Yaş		54
Cinsiyet		
Kadın	134	97,9%
Erkek	3	2,1%
ER		
ER ≥ %20	135	100,0%
ER <%20	0	0,0%
PR		
PR ≥ %20	85	62,9%
PR <%20	50	37,0%
HER2		
Skor 1	2	1,5%
Skor 0	133	98,5%
Kİ- 67		
Kİ- 67 ≥ %20	71	61,2%
Kİ- 67 <%20	45	38,8%
Subtip		
IDK	117	85,4%
ILK	16	11,6%
IDK + ILK	4	3,0%
Metastaz Durumu		
De Novo	71	51,8%
Nüks	66	48,2%

Tablo 1: Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler (devamı)

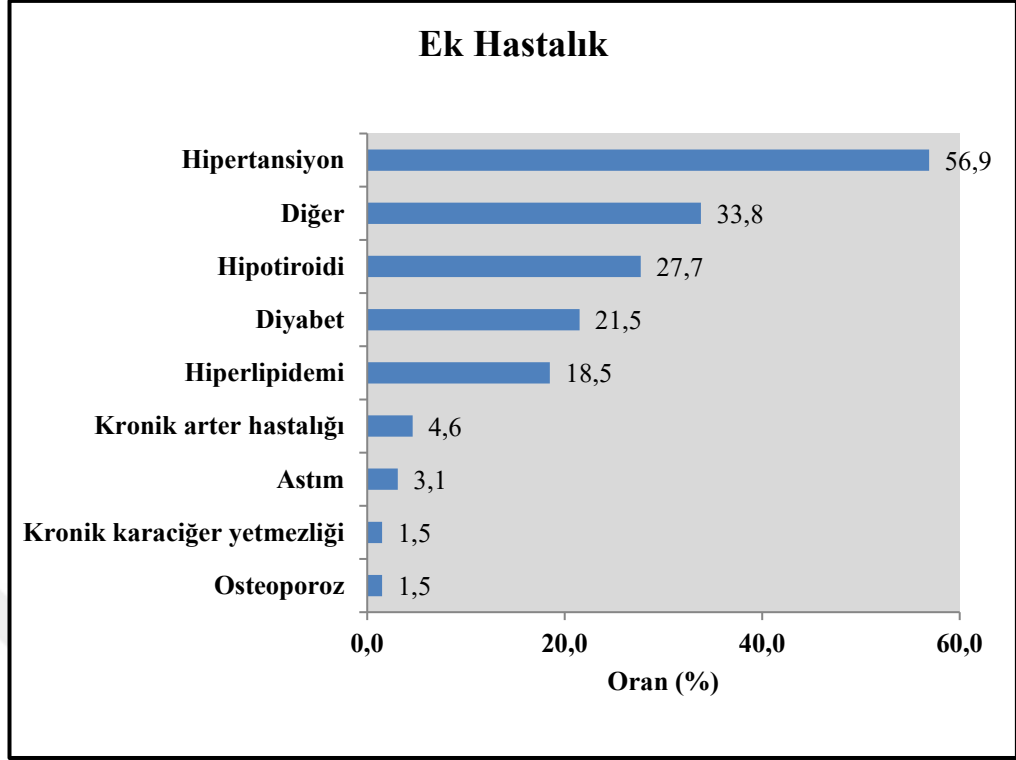
	n	Yüzde veya medyan
Menopoz Durumu		
Pre/ Peri	58	42,3%
Post	76	55,5%
VKİ	118	26,75
VKİ ≥ 25	75	63,5%
VKİ <25	43	36,5%
1.Ay Nötropeni		
Grad 3-4	39	32,0%
Non- Grad 3-4	83	68,0%
3. Ay Nötropeni		
Grad 3-4	21	17,8%
Non- Grad 3-4	97	82,2%
Nötropeni (Nadir)		
Grad 3-4	96	70,0%
Non- Grad 3-4	41	30,0%
Sigara		
Kullanmıyor	85	66,9%
Kullanıyor	23	18,2%
Bırakmış	19	14,9%
Adjuvan KT		
Var	70	48,9%
Yok	67	51,1%
Alkilleyici Adjuvan KT		
Var	61	87,1%
Yok	9	12,9%
Adjuvan Taksan		
Var	58	82,8%
Yok	12	17,2%
Adjuvan ET		
Tmx	44	32,1%
Aİ	33	24,1%
Ardışık	14	10,2%
Yok	46	33,6%
Adjuvan RT		
Var	115	83,9%
Yok	22	16,1%
CDK 4/6 İnhibitörü		
Ribosiklib	104	75,9%
Palbosiklib	33	24,1%
Metastaz Yeri		
Viseral	55	40,1%
Kemik Dışı Non Viseral	38	27,7%
Sadece Kemik	54	32,2%

Tablo 1: Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler (Devamı)

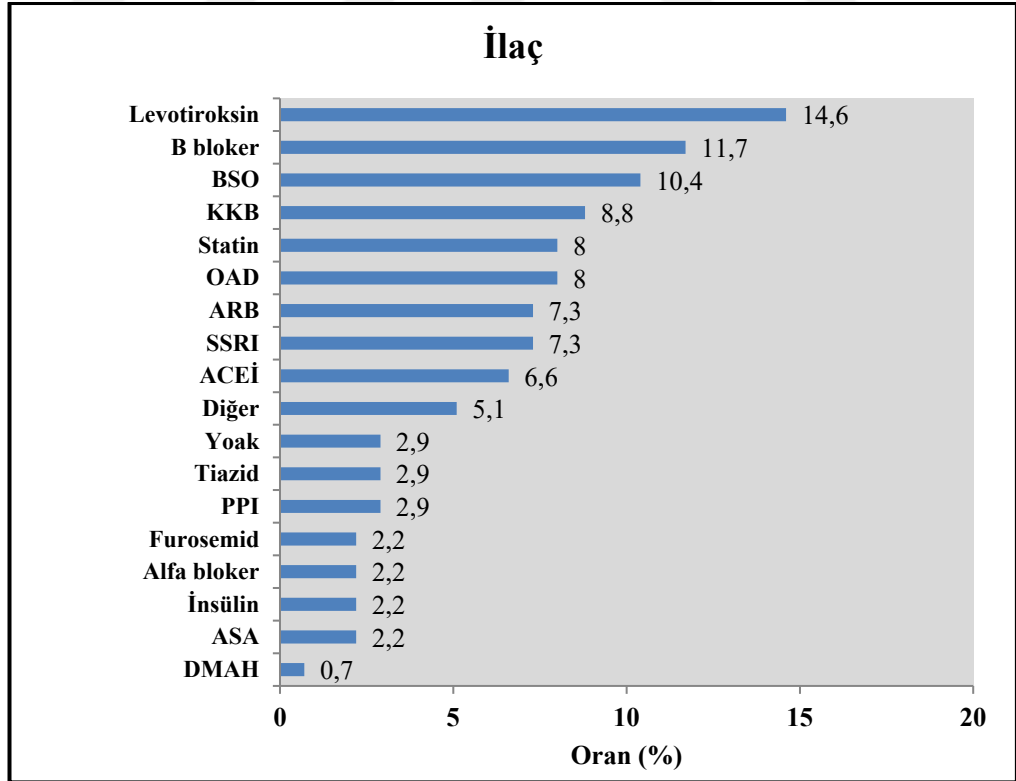
	n	Yüzde
Endokrin Partner		
AI	91	66,4%
Fulvestrant	45	32,8%
Tmx	1	0,7%
Progresyon		
Var	80	58,4%
Yok	57	41,6%



Şekil 2: Mortalite dağılımı



Şekil 3: Ek hastalıkların dağılımı



Şekil 4: İlaç dağılımı

Tablo 2: İlaç Kullanımı Dağılımı

	Yok n (%)	Var n (%)
BSO	120 (89,6)	14 (10,4)
PPI	133 (97,1)	4 (2,9)
OAD	126 (92)	11 (8,0)
B bloker	121 (88,3)	16 (11,7)
ASA	134 (97,8)	3 (2,2)
Levotiroksin	117 (85,4)	20 (14,6)
SSRI	127 (92,7)	10 (7,3)
Statin	126 (92)	11 (8,0)
KKB	125 (91,2)	12 (8,8)
ARB	127 (92,7)	10 (7,3)
ACEİ	127 (93,4)	9 (6,6)
İnsülin	132 (97,8)	3 (2,2)
Alfa bloker	134 (97,8)	3 (2,2)
Furosemid	133 (97,8)	3 (2,2)
Tiazid	133 (97,1)	4 (2,9)
DMAH	136 (99,3)	1 (0,7)
YOAK	133 (97,1)	4 (2,9)
Diğer	130 (94,9)	7 (5,1)

BSO: Bilateral Salpingo-ooferektomi; PPI: Proton Pompa İnhibitörü; OAD: Oral Antidiyabetik; ASA: Asetil salisilik asit; SSRI: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri; KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri; ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri; ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri; DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin; YOAK: Yeni Nesil Oral Antikoagülan

4.2. Nötropeni İlişkili Faktörler ve Nötropenin Prognozla İlişkisi

Tedavi sürecinde gelişen hematolojik toksisitelerden biri olan nötropeni, takip edilen zaman dilimlerine göre ayrı ayrı incelendi. İlk ayda hastaların %32,0'sinde (n=44) grad 3-4 nötropeni gelişirken, %68,0'inde (n=93) bu şiddette nötropeni izlenmedi. Üçüncü ayda grad 3-4 nötropeni oranı %17,8'e (n=24) gerilerken, hastaların %82,2'sinde (n=113) grad 3-4 nötropeni izlenmedi. Tedavi sürecinde

herhangi bir zaman diliminde grad 3-4 nötrope ni geliş en toplam hasta oranı %70,0 olarak saptandı.

Çalışmada hastalar, tedavi süresince herhangi bir zaman diliminde grad 3-4 nötrope ni geliş ip gelişmemesine göre iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Elde edilen veriler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Hormonal reseptör durumu incelendiğinde, grad 3-4 nötrope ni geliş en hastaların %57,9'unda progesteron reseptörü (PR) %20'nin üzerinde iken, nötrope ni gelişmeyen grupta bu oran %75,0 olarak izlendi. PR düşük (<%20) olan hastaların grad 3-4 nötrope ni geliş tirme oranı daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,0789$).

HER2 reseptör ekspresyonu durumu açısından her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,5064$). Grad 3-4 nötrope ni geliş en grubun %98,9'unda, gelişmeyen grubun ise %97,5'inde HER2 skoru 0 idi.

Ki-67 proliferasyon indeksi, nötrope ni geliş en grupta %59,0 oranında $\geq$ %20 iken, gelişmeyen grupta bu oran %66,7 olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,5289$).

Histolojik alt tipler açısından da iki grup arasında fark bulunmadı ($p=0,8732$). Grad 3-4 nötrope ni geliş en hastaların %84,4'ü invaziv duktal karsinom (IDK), %12,5'i invaziv lobüler karsinom (ILK) ve %3,1'i her iki tipi birlikte barındıran tümör tipine sahipti.

Metastaz şekli, nötrope ni geliş en hastalarda %49,0 oranında de novo iken, gelişmeyen grupta bu oran %58,5 olarak izlendi. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,3528$).

Menopoz durumu açısından nötrope ni geliş en grupta postmenopozal bireyler %60,2, premenopozal bireyler %34,4 oranında olup; nötrope ni gelişmeyen grupta bu

oranlar sırasıyla %48,8 ve %48,8 idi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,2547$).

Vücut kitle indeksi (VKİ) medyanı nötropeni gelişen grupta 27,3 [IQR: 23,4–28,8], gelişmeyen grupta ise 26,25 [IQR: 24,2–31,0] olarak izlendi. Fark anlamlı değildi ($p=0,1293$). VKİ ≥ 25 olan hastaların oranı her iki grupta dağılımı benzerdi (sırasıyla %63,4 ve %63,9; $p=1,0000$).

Adjuvan kemoterapi alma oranı nötropeni gelişen ve gelişmeyen gruplarda benzerdi (sırasıyla %50,0 ve %53,7; $p=0,7132$). Adjuvan endokrin tedavi (ET) geçmişi açısından ise tamoksifen kullananlarda nötropeni gelişme eğilimi daha fazla olmasına rağmen fark anlamlı değildi ($p=0,0821$). Diğer alt gruplarda da anlamlı fark saptanmadı.

Adjuvan radyoterapi (RT) öyküsü de nötropeni gelişimini anlamlı düzeyde etkilemedi ($p=1,0000$).

Metastaz yerleşimi, nötropeni gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında benzer dağılım gösterdi. Her üç grup (viseral, kemik dışı non-viseral ve sadece kemik metastazı) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,9016$).

Kullanılan CDK4/6 inhibitörüne göre grad 3-4 nötropeni gelişme oranları anlamlı düzeyde farklılık göstermekteydi. Palbosiklib kullanan toplam 33 hastanın 29'unda (%87,8), ribosiklib kullanan 104 hastanın ise 67'sinde (%64,4) grad 3-4 nötropeni geliştiği gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0095$). Bu bulgu, palbosiklib kullanımının ribosiklibe kıyasla daha yüksek oranda Grad 3-4 nötropeni ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, nötropeni gelişmeyen grupta palbosiklib kullanım oranının belirgin şekilde daha düşük olması (4/41, %9,8), bu ilaca özgü hematolojik toksisite profilini desteklemektedir.

Endokrin tedavi partneri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,7652$). Aromataz inhibitörü (AI), her iki grupta da en sık kullanılan partner ilaçtı.

Tablo 3: Nötropeni Gradına Göre Grupların Demografik Özellikleri

Gruplar	Grad 3-4 NP		Non- Grad 3-4 NP			
	n	Yüzde veya Medyan	n	Yüzde veya Medyan	p	
PR						
PR ≥ %20	55	57,9%	30	75,0%	0,0789	
PR <%20	40	42,1%	10	25,0%		
HER2						
Skor 1	1	1,1%	1	2,5%	0,5064	
Skor 0	94	98,9%	39	97,5%		
Ki-67						
Ki- 67 ≥ %20	49	59,0%	22	66,7%	0,5289	
Ki- 67 <%20	34	41,0%	11	33,3%		
Subtip						
IDK		81	84,4%	36	87,8%	0,8732
ILK		12	12,5%	4	9,8%	
IDK + ILK		3	3,1%	1	2,4%	
Metastaz						
De Novo		47	49,0%	24	58,5%	0,3528
Nüks		49	51,0%	17	41,5%	
Menopozal Durum						
Pre		32	34,4%	20	48,78%	0,2547
Peri		5	5,3%	1	2,4%	
Post		56	60,2%	20	48,78%	
VKI		82	27.3 [23.425, 28.75]	36	26.25 [24.175, 31.0]	0,1293
VKI ≥25		52	63,4%	23	63,9%	1,0000
VKI <25		30	36,6%	13	36,1%	
Adj KT						
Var		48	50,0%	22	53,7%	0,7132
Yok		48	50,0%	19	46,3%	
Adj ET						
Tmx		34	35,4%	10	24,4%	0,0821
Aİ		25	26,0%	8	19,5%	
Ardışık		6	6,3%	8	19,5%	
Yok		31	32,3%	15	36,6%	
Adj RT						
Var		80	83,3%	35	85,4%	1,0000
Yok		16	16,7%	6	14,6%	
Metastaz Yeri						
Viseral		40		15	0,9016	
Kemik Dışı Non-Viseral		26		12		

Tablo 3: Nötropeni Gradına Göre Grupların Demografik Özellikleri (Devamı)

	n	Yüzde	n	Yüzde	p
Sadece Kemik	38		16		
CDK 4/6 İnhibitörü					
Ribosiklib	67	69,8%	37	90,2%	0,0095
Palbosiklib	29	30,2%	4	9,8%	
Endokrin Partner					
Aİ	65	67,7%	26	63,4%	0,7652
Fulvestrant	30	31,2%	15	36,6%	
Tmx	1	1,04%	0	0%	

4.2.1. Tek değişkenli ve Çok Değişkenli Değerlendirmeler

Lojistik regresyon univaryant analizinden edinilen bulgular Tablo 4'te gösterilmiştir, bu bulgulara göre vücut kitle indeksi (VKİ) sayısal değişken olarak ele alındığında grad 3-4 nötropeni ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur (OR: 0,91; %95 GA: 0,84–1,00; p=0,0398). Bu durum, VKİ arttıkça grad 3-4 nötropeni gelişme olasılığının azaldığını, yani daha zayıf hastaların nötropeni açısından daha yüksek risk taşıdığını göstermektedir. Ancak, VKİ'nin kategorik analizi anlamlılık göstermemiştir (p=0,9607), bu da sayısal değerlendirmenin daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir.

Progesteron reseptör (PR) düzeyi, sayısal olarak değerlendirildiğinde yine anlamlı bir ilişki göstermiştir (OR: 0,99; %95 GA: 0,98–0,99; p=0,0317). PR yüzdesi arttıkça nötropeni gelişme riskinin azaldığı gözlenmiştir. Kategorik olarak ele alındığında anlamlılık sınırında yer almıştır (p=0,0633), bu durum kategorik ayrımın optimal düzeyde olmayabileceğine işaret etmektedir.

Bazal nötrofil düzeyi de anlamlı şekilde nötropeni riskini öngörmektedir; tedavi öncesi nötrofil düzeyindeki sayısal yükseklik, nötropeni gelişme olasılığını anlamlı düzeyde azaltmaktadır (p <0,001).

Diğer değişkenler arasında HER2 skoru, Ki-67 düzeyi, moleküler alt tip, metastaz tipi, menopoz durumu, adjuvan tedaviler (kemoterapi, endokrin tedavi, radyoterapi)

gibi faktörlerin grad 3-4 nötropeni gelişimi ile anlamlı bir ilişki göstermediği gözlenmiştir ($p>0,05$).

Bununla birlikte, CDK4/6 inhibitörü türü, grad 3-4 nötropeni ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Palbosiklib kullananlarda nötropeni gelişme riski ribosiklibe göre belirgin şekilde daha yüksektir (OR: 0,25; %95 GA: 0,08–0,76; $p=0,0152$). Bu bulgu, palbosiklibin daha yoğun nötropenik etkiye sahip olduğunu ve hasta bazlı ilaç seçiminde bu toksisite farkının dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Son olarak, CDK4/6 inhibitörü ile kullanılan endokrin partner ilacın türü (aromataz inhibitörü vs fulvestrant) nötropeni riski üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir ($p=0,5968$), bu da CDK4/6 inhibitörüyle kombinasyon yapılan endokrin ajan seçiminin hematolojik toksisiteyi belirlemede sınırlı rol oynadığını düşündürmektedir.

Tablo 4: Grad 3–4 nötropeni gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin lojistik regresyon univaryant analiz sonuçları

Değişken	OR*	%95 GA	p
VKI (Sayısal)	0,91	0,84 – 1,00	0,0398*
VKI Kategorik	0,98	0,43 – 2,21	0,9607
PR (%)	0,99	0,98 – 0,99	0,0317*
PR Kategorik	0,46	0,20 – 1,04	0,0633
HER2 Skoru	0,41	0,02 – 6,80	0,5376
Ki-67 Kategorik	0,72	0,31 – 1,68	0,4500
Moleküler Alt Tip (IDK vs ILK)	1,33	0,40 – 4,41	0,6378
Metastaz Tipi (De- novo vs Nüks)	1,47	0,70 – 3,08	0,3053
Menopoz Durumu (Pre vs Post)	1,75	0,82 – 3,73	0,1473
Adjuvan KT (Yok vs Var)	1,21	0,56 – 2,60	0,6262
Adjuvan ET (Yok vs Var)	1,21	0,56 – 2,60	0,6262
Adjuvan RT (Yok vs Var)	1,17	0,42 – 3,23	0,7668
CDK4/6 İnhibitörü (Palbo vs Ribo)	0,25	0,08 – 0,76	0,0152*
Endokrin Partner (AI vs Fulvestrant)	0,81	0,38 – 1,75	0,5968
Bazal Nötrofil Değeri	0,5129	0,38- 0,68	$\approx$ 0,0001

Açıklama:

- *OR: Odds Ratio (olasılık oranı)
- p-değerleri ($<0,05$) istatistiksel olarak anlamlıdır.

Univaryant analiz sonuçlarına göre anlamlı bulunan faktörler dahil edilerek iki farklı multivaryant (çok değişkenli) lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Analize CDK 4/6 inhibitör türü, VKİ ve PR yüzdesi dahil edildiğinde; grad 3–4 nötrojeni gelişimi ile CDK4/6 inhibitör türü ve vücut kitle indeksi (VKİ) anlamlı ilişki gösterdi (Tablo 5). Modelin genel anlamlılık testi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00213$).

Palbosiklib kullanan hastalarda grad 3–4 nötrojeni gelişme olasılığı, ribosiklib kullananlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (OR: 0,24; %95 GA: 0,07–0,76; $p=0,016$). Ayrıca, VKİ sayısal olarak değerlendirildiğinde, VKİ değerinde her bir birim artışın grad 3–4 nötrojeni gelişme riskini %0,11 oranında azalttığı gözlemlendi (OR: 0,89; %95 GA: 0,82–0,98; $p=0,0174$).

PR yüzdesi, modelde istatistiksel anlamlılık göstermedi (OR: 0,99; %95 GA: 0,98–1,00; $p=0,1550$).

Tablo 5: Grad 3–4 nötrojeni gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin multivaryant analiz sonuçları

Değişken	OR*	%95 Güven Aralığı	p-değeri
CDK4/6 inhibitör türü (Palbosiklib vs Ribosiklib)	0,24	0,07 – 0,76	0,016*
VKI (Sayısal)	0,89	0,82 – 0,98	0,0174*
PR (%)	0,99	0,98 – 1,00	0,1550

1. Modelin genel anlamlılık testi p-değeri: **0,00213***

Açıklama:

- *OR: Odds Ratio (olasılık oranı)

- p-değerleri ($<0,05$) istatistiksel olarak anlamlıdır.

İkinci multivaryant lojistik regresyon analizinde VKİ, kullanılan CDK4/6 inhibitör türü ve PR ekspresyon yüzdesinin yanı sıra bazal nötrofil değerleri de eklendiğinde farklı klinik değişkenlerin anlamlı etkileri gözlemlenmiştir.

Progesteron reseptör (PR) yüzdesi arttıkça grad 3-4 nötropeni gelişme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaktadır (OR: 0,99; %95 GA: 0,97–0,99; p = 0,0395). Aynı şekilde, bazal (0. gün) nötrofil değeri de anlamlı bir prediktif faktör olarak bulunmuştur; başlangıçta yüksek nötrofil düzeyi, nötropeni gelişme olasılığını belirgin biçimde azaltmaktadır (OR: 0,51; %95 GA: 0,37–0,71; p = 0,0001).

Bu modelde vücut kitle indeksi (VKİ) sayısal olarak değerlendirildiğinde nötropeni gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (OR: 0,91; %95 GA: 0,83–1,01; p = 0,0795). Ribosiklib kullanan hastalarda, palbosiklibe kıyasla grad 3-4 nötropeni gelişme riski daha düşük bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlılık sağlamamıştır OR: 0,33; %95 GA: 0,09–1,15; p = 0,0814).

Modelin genel anlamlılığı açısından hesaplanan p-değeri $\approx 0,000$ olup, modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

Tablo 6: Grad 3–4 nötropeni gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin multivaryant analiz sonuçları

Değişken	OR*	%95 GA	p
CDK4/6 inhibitörü türü (Palbosiklib vs Ribosiklib)	0,33	0,09 – 1,15	0,0814
VKI (Sayısal)	0,91	0,83 – 1,0	0,0795
PR (%)	0,99	0,97 – 0,99	0,0395
Bazal Nötrofil Değeri	0,51	0,37- 0,71	0,0001

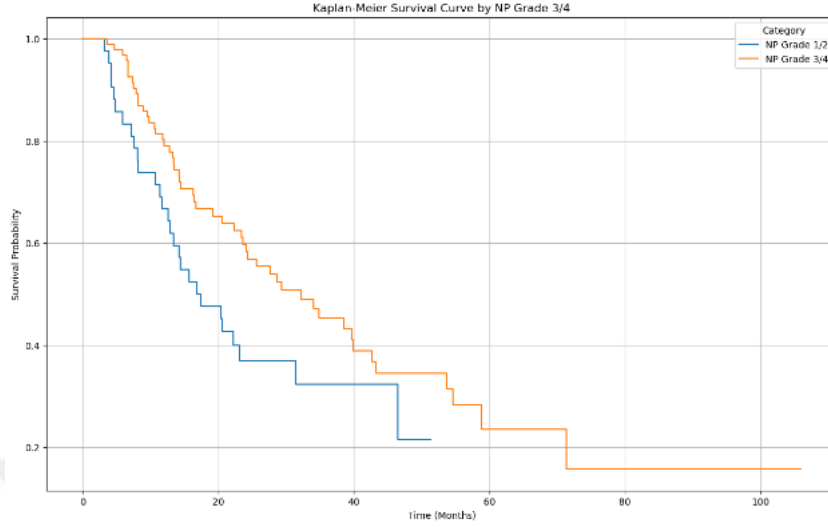
2. Modelin genel anlamlılık testi p-değeri: $\approx 0,000$

Açıklama:

- *OR: Odds Ratio (olasılık oranı)

- p-değerleri ($<0,05$) istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.2. Nötropenik Hasta Gruplarında Progresyonsuz Sağkalım Analizleri



Şekil 5: Grad 3-4 nötropeni grubu ile non-grad 3-4 nötropenik hasta grubu arasındaki progresyonsuz sağkalım farkını gösteren Kaplan-Meier eğrisi.

Bu çalışmada, progression-free survival (PFS) süreleri, Kaplan-Meier survival analizi kullanılarak hesaplanmış ve grup arasındaki istatistiksel fark Log-Rank Test ile değerlendirilmiştir.

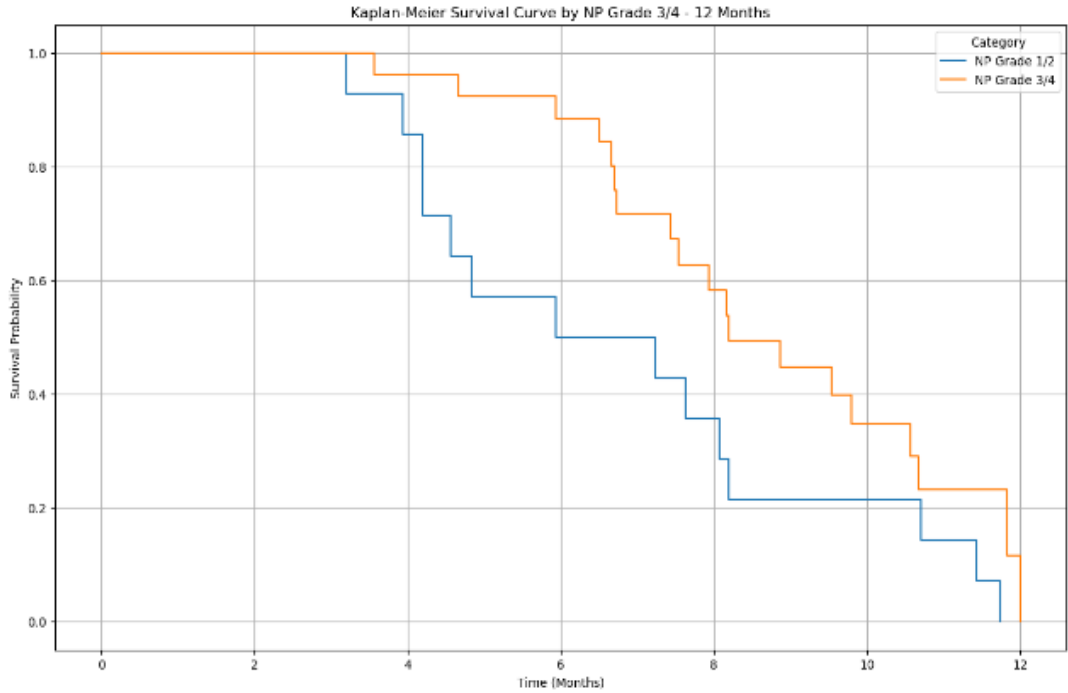
Çalışmada, toplam 137 hastada yapılan değerlendirmede grad 3-4 nötropeni gelişen hastaların medyan PFS süresi, 32,3 ay olarak hesaplanırken, gelişmeyen hastaların medyan PFS süresi ise 17,4 ay olarak bulunmuştur.

Sonrasında, gruplar arasındaki sağkalım farkının istatistiksel anlamlılığı Log-Rank Test ile değerlendirilmiştir. Yapılan analizde, Log-Rank Test sonucu, grad 3-4 nötropeni gelişen ile gelişmeyen hastalar arasındaki PFS süreleri arasında anlamlı bir fark olduğunu ortaya koymuştur (p-değeri: 0,0471). Bu sonuç, nötropenin, hastaların sağkalım süreleri üzerinde anlamlı ve olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Çalışmada, tüm hasta grubu için yapılan Cox proportional hazards (CoxPH) univaryant regresyon analizinde, grad 3-4 nötropeni gelişiminin progresyon riski üzerindeki etkisi değerlendirildi. Analiz sonucunda, grad 3-4 nötropeni gelişen

hastaların progresyon riski, gelişmeyen hastalara göre daha düşük bulunmuştur (HR: 0,62, %95 GA: 0,39–1,00). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olup, p-değeri 0,04895 olarak hesaplanmıştır.

Ayrıca, tedavi süresince gelişen en düşük (nadir) nötrofil sayısının progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan Cox proportional hazards (CoxPH) univaryant regresyon analizinde, daha yüksek nadir nötrofil değerine sahip olmak, progresyon riskini anlamlı düzeyde artıran bir faktör olarak saptanmıştır. Nadir nötrofil sayısı yüksek olan hastalarda progresyon riski, daha düşük nadir nötrofil sayısı gelişen hastalara kıyasla yaklaşık 1,92 kat daha fazla bulunmuştur (HR: 1,92, %95 GA: 1,06–3,49, p = 0,031).

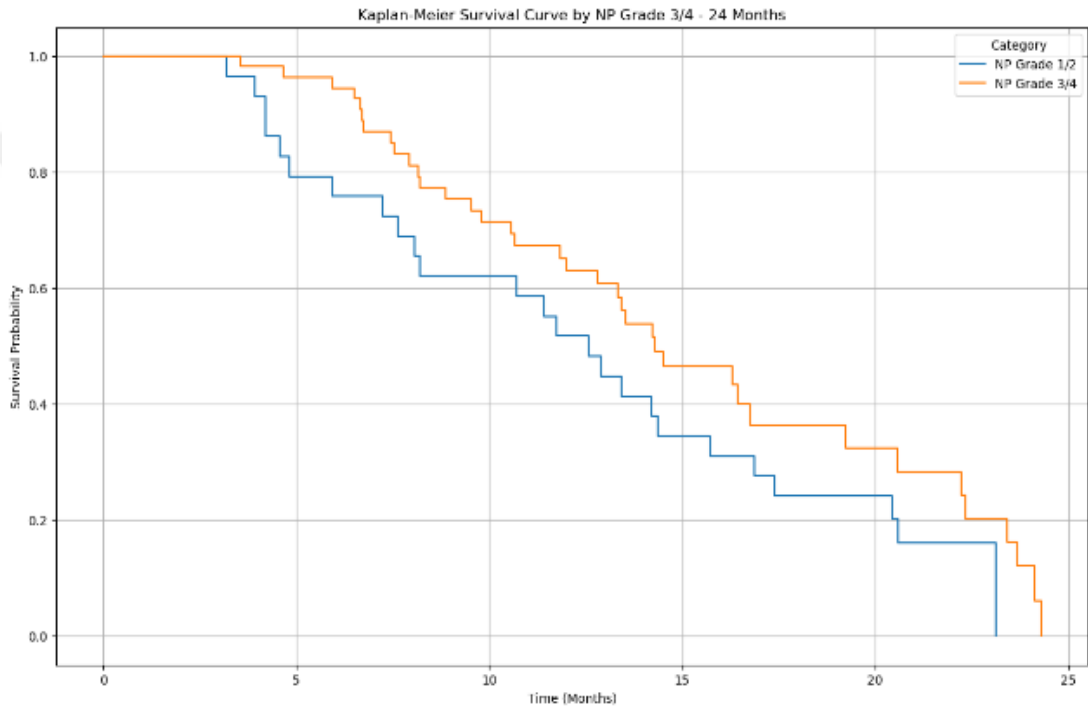


Şekil 6: Grad 3-4 Nötropeni Grubu ile Non-grad 3-4 Nötropenik Hasta Grubu Arasındaki 12. Ayda Progresyonsuz Sağkalım Farkını Gösteren Kaplan-Meier Eğrisi.

137 hasta içerisinde PFS süresi 12 aydan kısa olanların (41 hasta) progresyonsuz sağkalım süreleri Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Hastaların 12 ay içerisindeki nadir nötrofil değerleri alınarak yapılan analiz sonucuna göre, grad 3–4

nötropeni gelişen hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım süresi 8,2 ay olarak hesaplanırken, gelişmeyen hastalarda bu süre 7,23 ay olarak bulundu.

İki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığı Log-Rank testi ile değerlendirildi ve p-değeri 0,0488 olarak hesaplandı (Şekil 6). Bu sonuç, erken dönemde progrese olan hastalarda yüksek dereceli nötropenin progresyonsuz sağkalım süresi üzerinde anlamlı bir fark oluşturduğunu göstermektedir.



Şekil 7: Grad 3-4 nötropeni grubu ile non-grad 3-4 nötropenik hasta grubu arasındaki 24. Ay PFS farkını gösteren Kaplan-Meier eğrisi.

İlk 24 ay içerisinde progrese olan 85 hastanın progresyonsuz sağkalım süreleri Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Analiz sonucuna göre, grad 3–4 nötropeni gelişen hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım süresi 14,3 ay olarak hesaplanırken, gelişmeyen hastalarda bu süre 12,56 ay olarak bulundu. İki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığı Log-Rank testi ile değerlendirildi ve p değeri 0,13 olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ileri evre hormon reseptör pozitif/HER2 negatif metastatik meme kanseri nedeniyle palbosiklib veya ribosiklib tedavisi alan hastalarda nötropeni gelişimini etkileyen faktörler ve nötropenin progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmamızda CDK4/6 inhibitör tedavisi ile yüksek dereceli nötropeni gelişiminin daha uzun medyan progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32,3 ay vs 17,4 ay, $p=0,04$). Ayrıca Cox regresyon analizinde bu hastalarda progresyon riskinin anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür (HR = 0,62; %95 GA: 0,39–1,00; $p = 0,04895$). Bu bulgu, nötropeni gelişiminin tedavi yanıtı açısından prediktif bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Tedavi süresince gelişen en düşük (nadir) nötrofil sayısının yüksekliği de progresyon riskini anlamlı düzeyde artıran bir faktör olarak saptanmıştır (HR: 1,92, %95 GA: 1,06–3,49, $p = 0,031$).

Nötropeni ile ilişkili olabilecek klinik ve patolojik veriler iki farklı multivaryant analizle değerlendirilmiş, ilk modelde düşük vücut kitle indeksinin (VKİ) ve ribosiklibe kıyasla palbosiklibin daha sık yüksek dereceli nötropeni gelişimine yol açtığı tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0.016$ ve $p=0,027$). Bazal mutlak nötrofil sayısının eklendiği ikinci multivaryant analizde ise istatistiksel olarak grad 3-4 nötropeniye etki eden faktörler PR ekspresyon yüzdesi ve bazal nötrofil değerleri olmuştur. Progesteron reseptör (PR) yüzdesi arttıkça grad 3/4 nötropeni gelişme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaktadır ($p = 0,0395$). Tedavi öncesinde yüksek nötrofil düzeyi, nötropeni gelişme olasılığını belirgin biçimde azaltmaktadır ($p = 0,0001$).

CDK4/6 inhibitörlerinin en sık bildirilen advers etkisi nötropenidir. Bu ajanların kemik iliği baskılayıcı etkisi, özellikle palbosiklib ve ribosiklib için belirgindir. CDK6, kemik iliğinde yoğun eksprese edilen hematopoetik kök hücre ile ilişkili transkripsiyon faaliyetlerini düzenleyen bir moleküldür (221). Ancak bu nötropeni genellikle asemptomatik, tedavi aralarının ayarlanmasıyla hızlıca düzelebilen ve febril nötropeniye nadiren neden olan bir tablodur (209). Abemasiklib, CDK4/siklinD1 kompleksine CDK6/siklin D3 kompleksine kıyasla 14 kat daha spesifik bağlanır, bu

nedenle palbosiklib ve ribosiklib kadar sık myelosupresyona yol açmamaktadır (222). CDK4/6 inhibitörleri ile ilişkili nötropeni genellikle asemptomatik, tedavi aralarının ayarlanmasıyla hızlıca düzelebilen ve nadiren febril nötropeniye neden olan bir tablodur. Çalışmalarda tüm CDK4/6 inhibitörleri için febril nötropeni sıklığı %0,8-%2,5 olarak bildirilmektedir (PALOMA-2: %2,5; PALOMA-3: %0,9; MONALEESA-2: %1,5; MONARCH-1: %0,8) (175, 212, 215, 223). Yine de klinik pratikte nötropeni yönetimi zorluklar yaratmakta, doz azaltımı ve gecikmelere neden olmaktadır. Tedavi sırasında tespit edilen nötropenin klinik anlamı ve tedavi yanıtıyla ilişkisi halen tartışmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, CDK4/6 inhibitör tedavisine bağlı nötropeni gelişiminin, farmakodinamik etkilerin bir göstergesi olabileceğini ve daha iyi tedavi yanıtları ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (224).

Çalışmamızda grad 3-4 nötropeni PFS ile anlamlı olarak ilişkili olmasının yanı sıra, erken dönemde (ilk 12 ayda) progresyon gelişen hasta alt grubunda yapılan analizde de benzer bir eğilim gözlemlenmiş, grad 3-4 nötropeni gelişen hastalarda 12.ay PFS oranları anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur. Bu durum, nötropeni gelişiminin yalnızca tüm kohortta değil, erken dönemde daha agresif seyir gösteren hastalar arasında da prognostik bir gösterge olabileceğini göstermektedir. Özellikle erken dönemde progresyon gelişmesi, genellikle tedaviye daha dirençli tümör biyolojisinin göstergesi olarak kabul edilirken, bu grupta nötropeniyle ilişkili progresyonsuz sağkalım avantajı daha da dikkat çekici hale gelmektedir. McAndrew ve arkadaşları da palbosiklib kullanan hastalarda erken dönemde gelişen nötropeni ile daha uzun PFS arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (8). Bu durum, nötropenin sadece toksisite değil, aynı zamanda tedavi etkinliğinin biyobelirteci olabileceğine dair hipotezi desteklemektedir. Yüksek dereceli nötropeni, CDK4/6 inhibitörlerinin kemik iliği üzerindeki farmakodinamik etkisini yansıtmakta ve tümör proliferasyonunu baskılayıcı gücüyle bağlantılı olabilmektedir. CDK4/6 inhibitörleri, yalnızca tümör hücreleri değil, aynı zamanda hızlı proliferasyon gösteren hematopoetik hücreleri de hedef alır. Bu nedenle nötropeni gelişimi, ilacın hücre döngüsü üzerindeki güçlü baskılayıcı etkisinin sistemik bir yansıması olabilir.

Nötropeni gelişiminin PFS ile ilişkili olmasında, bireyler arası farmakokinetik farklılıkların da rol oynayabileceği düşünülmektedir. CDK4/6 inhibitörlerinin sabit dozda uygulanması, bireyler arası değişen ilaç Emilimi, dağılımı ve metabolizması gibi faktörler nedeniyle farklı sistemik ilaç düzeylerine yol açabilir. Bu bağlamda daha fazla nötropeni gelişen bireylerde ilaca maruziyetin daha yüksek olduğu, dolayısıyla ilacın hem kemik iliği hem de tümör üzerindeki etkisinin daha güçlü olduğu varsayılabilir. Farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerin bu çerçevede değerlendirilmesi, bireyselleştirilmiş doz optimizasyonu stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Bu yaklaşımlar doğrultusunda, tedavi sırasında gelişen hematolojik toksisiteler, hastanın tedaviye verdiği yanıtın bir yansıması olarak yorumlanabilir ve erken dönem tedavi kararlarını yönlendirebilir. Örneğin, tedavinin ilk döngülerinde nötropeni gelişmeyen hastalarda yeterli farmakodinamik yanıt sağlanmadığı varsayımıyla doz yoğunluğunun artırılması ya da tedaviye ek biyobelirteç temelli bir ajan ilavesi gibi stratejiler gelecekte gündeme gelebilir. Bununla birlikte, nötropeni gelişen ancak klinik olarak iyi tolere eden hastalarda doz azaltmadan tedavinin sürdürülmesi, etkinliğin korunmasına olanak tanıyabilir. Bu bağlamda, farmakodinamik toksisiteler tedavide yalnızca yönetilmesi gereken yan etkiler değil, aynı zamanda tedavinin etkinliğini yansıtan parametreler olarak da değerlendirilmelidir. Bu yaklaşımla, tedavi daha etkin, güvenli ve hastaya özel hale getirilebilir.

Çalışmamızda vücut kitle indeksi (VKİ) ile nötropeni gelişimi arasında anlamlı bir ters ilişki saptanmıştır. VKİ arttıkça grad 3–4 nötropeni gelişme riski azalmaktadır (OR: 0,89; %95 GA: 0,82–0,98; $p=0,0174$). Literatürde de benzer şekilde düşük VKİ'nin, sabit dozda uygulanan kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler sırasında artmış hematolojik toksisite ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (225). Lavery ve arkadaşları, palbosiklib kullanan metastatik meme kanseri hastalarında düşük VKİ'nin hematolojik toksisite riskini artırdığını bildirmiştir (226). Bir başka CDK4/6 inhibitörü olan abemasiklibin kullanıldığı MONARCH-2 ve 3'ün havuzlanmış analizinde normal ya da düşük VKİ'ne sahip olan hastalarda daha sık nötropeni görüldüğü, bu hasta grubunda abemasiklible yanıt oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (227). Bu

çalışmada yüksek VKİ'ne kıyasla normal ya da düşük VKİ olan hastalarda PFS sayısal olarak daha uzun olduğu halde istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir. Benzer şekilde palbosiklibin etkinliğinin araştırıldığı faz II/III çalışmaların havuzlanmış analizinde düşük VKİ'ne sahip hastalarda daha sık nötropeni bildirilmiştir (228). Düşük VKİ'ne sahip hastalarda ilacın dağılım hacmi ve metabolizmasındaki farklılıklar, bu artmış toksisite riskini açıklayabilir. Obez bireylerdeki yüksek yağ dokusu oranı ilacın dağılım hacmini artırabilirken, zayıf bireylerde ilacın daha yüksek serum düzeylerine ulaşarak miyelotoksik etkiyi artırabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle, sabit doz uygulaması yerine obez hastalarda etkinliği artırmak amacıyla doz artırımı gündeme gelebilir.

Çalışmamızda progesteron reseptör (PR) düzeyi de nötropeni ile ilişkili bulunmuştur ($p = 0,034$). PR ve VKİ sayısal değişkenler olarak değerlendirildiğinde nötropeniyle anlamlı ilişki göstermiştir; ancak bu değişkenlerin kategorik sınıflandırılması (ör. $PR \geq 20$ vs <20 , $VKI \geq 25$ vs <25) ile anlamlılık ortadan kalkmıştır. Bu bulgu, değişkenlerin sürekli(kontinü) biçimde değerlendirilmesinin nötropeni riskini öngörmede daha duyarlı bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir. Literatürde de semikantatif ER ve PR ekspresyon düzeyinin, CDK4/6 inhibitör yanıtı ile ilişkili olabileceğine işaret eden veriler mevcuttur (229).

Çalışmamızda ilaç türü ile nötropeni sıklığı arasında anlamlı fark bulunmuş ve palbosiklib kullanan hastalarda grad 3–4 nötropeni oranı ribosiklibe göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0,027$). Bu bulgu iki ilacın faz II- III çalışmaları ile uyumludur. Palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib kinaz seçiciliği açısından farklılıklar gösterir. Preklinik ilaç maruziyet deneylerinde CDK4 ve CDK6'nın yarı maksimal inhibisyon konsantrasyonları (IC50) sırasıyla palbosiklib için 9–11 nM ve 15 nM (IC50 oranı $CDK4:CDK6 = 1:1.5$), ribosiklib için 10 nM ve 39 nM (1:4) ve abemasiklib için 2 nM ve 9.9 nM (1:5) olarak bulunmuştur. Farklı grad 3-4 nötropeni oranları bu ilaçların farklı kinaz seçiciliği ile açıklanabilir (230). Çalışmamızda ribosiklib kullanan hastalarda grad 3-4 nötropeni sıklığı %64,4 iken palbosiklib kullananlarda bu oran %87,8 olarak bulundu. Bu sonuç, PALOMA-2 çalışmasındaki bulgularla karşılaştırıldığında daha yüksektir; söz konusu çalışmada palbosiklib kullanan

hastaların %66,5'unda grad 3–4 nötropeni bildirilmiştir (223). MONALEESA-2 çalışmasında ise ribosiklib kullanan hastalarda bu oran %59,3 olarak belirtilmiştir (215). Çalışmamızdaki nötropeni insidansı klinik çalışmalardan daha yüksek bulunmuş olup bu farklılık klinik çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonunun gerçek yaşam verilerini her zaman tam olarak yansıtmamasından kaynaklanabilir. Palbosiklib ve fulvestranın birlikte kullanıldığı PALOMA-3 çalışmasının Asyalı ve Asyalı olmayan hastaların kıyaslandığı alt grup analizinde de Asya'lı hastalarda nötropeni sıklığı belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır (%92 vs %78) (231). Irksal, genetik farklılıkların yanı sıra, genel olarak VKİ'nin Asyalılarda daha düşük olmasının da nötropeniye kolaylaştıran bir neden olabileceği düşünülmektedir. Bu ve benzer çalışmalar CDK4/6 inhibitörlerinin metabolizması ile ilgili Türk toplumuna özgü yapılmış bir farmakodinamik çalışma olmasa da ırklar arası metabolik, genetik ve yapısal değişikliklere bağlı etkinlik ve yan etki farklılıkları olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, CDK4/6 inhibitör tedavisi alan hastalarda bazal (tedavi öncesi) mutlak nötrofil değerinin, ileri derece (grad 3-4) nötropeni gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Multivaryant analizde bazal nötrofil sayısı azaldıkça yüksek dereceli nötropeni gelişme olasılığının anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir (OR: 0,51; %95 GA: 0,37–0,71; p=0,0001). Bu bulgu, hematopoetik rezervin tedaviye yanıt üzerindeki belirleyici rolünü desteklemektedir. CDK4/6 inhibitörleri özellikle CDK6 üzerinden hematopoetik hücre proliferasyonunu etkileyerek miyelosupresyona neden olmaktadır. Bu nedenle tedaviye başlamadan önceki mutlak nötrofil düzeyi, kemik iliği rezerv kapasitesinin dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Düşük bazal nötrofil seviyeleri, tedaviye bağlı oluşacak hücre baskılanmasına karşı daha az toleranslı bir hematopoetik sistemin varlığını işaret edebilir. Bu durum, bazı hastalarda doz kesintileri, gecikmeler ya da tedavi değişikliklerini gündeme getirebilecek klinik önem taşımaktadır.

Literatürde de benzer şekilde, bazal hematolojik parametrelerin özellikle palbosiklib gibi nötropeni oranı daha yüksek ajanlarda prognostik ve prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir. Örneğin, Yeonhong Lee ve arkadaşları, düşük başlangıç

nötrofil sayısının grad 3-4 nötropeni riskini artırdığını rapor etmiş, bu parametrenin doz yönetimi kararlarında göz önünde bulundurulmasını önermiştir (232).

Bu veriler ışığında, özellikle yaşlı hastalar, eşlik eden hastalıkları olanlar veya daha önce kemoterapiye bağlı hematolojik toksisite öyküsü olan bireylerde, tedavi öncesi mutlak nötrofil değerinin değerlendirilmesi, bireyselleştirilmiş tedavi planlaması açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda menopozal durum, metastaz paterni, tümör alt tipi (invaziv duktal karsinom vs. invaziv lobüler karsinom), Ki-67 proliferasyon indeksi gibi değişkenler ile nötropeni gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, hematolojik toksisitelerin gelişiminde hormonal durum ve tümörün histolojik alt tipinden ziyade farmakolojik ve bireysel hasta karakteristiklerinin daha ön planda olduğunu düşündürmektedir.

Adjuvan tedavi öyküsü ve daha önce uygulanan kemoterapi rejimlerinin nötropeni gelişimine etkisi değerlendirildiğinde, çalışmamızda bu faktörlerle nötropeni arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Ancak daha önce yoğun kemoterapi almış hastalarda kemik iliği rezervlerinin zayıflayabileceği ve dolayısıyla CDK4/6 inhibitörlerinin toksik etkilerine daha duyarlı hale gelebilecekleri öne sürülmektedir (233). . Bu durumun, prospektif olarak planlanmış, daha büyük örneklemli çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, nötropeni gelişiminde etkili olan klinik değişkenlerin belirlenmesinin, tedavinin bireyselleştirilmesi açısından önem taşıyabileceğini göstermektedir. Özellikle bazal nötrofil değerleri, VKİ, PR düzeyi ve ilaç seçimi gibi faktörler dikkate alınarak risk temelli dozlama stratejileri geliştirilmesi hem toksisite yönetimini kolaylaştırabilir hem de etkinlikten ödün vermeksizin hasta uyumunu artırabilir. Gelecekte farmakogenetik testlerle birlikte vücut kompozisyonunun da tedavi planlamasında rutin olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen sonuçlar CDK4/6 inhibitör tedavisi altında gelişen nötropenin olumlu PFS'yi yansıtan prognostik bir gösterge olabileceğini, bazal nötrofil değeri, VKİ, PR düzeyi ve kullanılan ilaç türü gibi faktörlerin nötropeni gelişimini öngören potansiyel belirteçler olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular doğrultusunda, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesi ve farmakolojik toksisite risklerinin öngörülebilmesi açısından prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKLAR

1. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475-95.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
3. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)^{†}. *Annals of Oncology*. 2018;29(8):1634-57.
4. OLeary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(7):417-30.
5. Harbeck N, Bartlett M, Spurdén D, Hooper B, Zhan L, Rosta E, et al. CDK4/6 Inhibitors in HR+/HER2- Advanced/metastatic Breast Cancer: A Systematic Literature Review of Real-World Evidence Studies. *Future Oncology*. 2021;17(16):2107-22.
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-48.
7. Spring LM, Wander SA, Andre F, Moy B, Turner NC, Bardia A. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *The Lancet*. 2020;395(10226):817-27.
8. McAndrew NP, Dickson MA, Clark AS, Troxel AB, OHara MH, Colameco C, et al. Early treatment-related neutropenia predicts response to palbociclib. *Br J Cancer*. 2020;123(6):912-8.
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.

10. Xu H, Xu B. Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res.* 2023;35(6):565-83.
11. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers.* 2022;14(10):2569.
12. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast.* 2022;66:15-23.
13. Grann V, Troxel AB, Zojwalla N, Hershman D, Glied SA, Jacobson JS. Regional and racial disparities in breast cancer-specific mortality. *Soc Sci Med.* 2006;62(2):337-47.
14. “Global Cancer Observatory” International Agency for Research on Cancer, Lyon, France [Internet]. [cited on 26 February 2025]. Available from: <https://gco.iarc.fr/en>.
15. Campos FAB, Rouleau E, Torrezan GT, Carraro DM, Casali Da Rocha JC, Mantovani HK, et al. Genetic Landscape of Male Breast Cancer. *Cancers.* 2021;13(14):3535.
16. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers.* 2021;13(17):4287.
17. Lima SM, Kehm RD, Terry MB. Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns. *eClinicalMedicine.* 2021;38:100985.
18. Kim Y, Yoo KY, Goodman MT. Differences in incidence, mortality and survival of breast cancer by regions and countries in Asia and contributing factors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(7):2857-70.
19. Mahouri K, Dehghani Zahedani M, Zare S. Breast cancer risk factors in south of Islamic Republic of Iran: a case-control study. *East Mediterr Health J.* 2007;13(6):1265-73.
20. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):S2-8.

21. Meo SA, Suraya F, Jamil B, Rouq FA, Meo AS, Sattar K, et al. Association of ABO and Rh blood groups with breast cancer. *Saudi J Biol Sci.* 2017;24(7):1609-13.
22. Saxena S, Chawla VK, Gupta KK, Gaur KL. Association of ABO blood group and breast cancer in Jodhpur. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2015;59(1):63-8.
23. Gates MA, Xu M, Chen WY, Kraft P, Hankinson SE, Wolpin BM. ABO blood group and breast cancer incidence and survival. *Int J Cancer.* 2012;130(9):2129-37.
24. Flavarjani AH, Hedayatpour B, Bashardoost N, Nourian SM. Study of the association between blood types and breast cancer among Isfahanian women with breast cancer. *Adv Biomed Res.* 2014;3:43.
25. Mehrgou A, Akouchekian M. The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. *Med J Islam Repub Iran.* 2016;30:369.
26. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2011;12(1):68-78.
27. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *Int J Mol Sci.* 2020;21(3).
28. Chamseddine RS, Wang C, Yin K, Wang J, Singh P, Zhou J, et al. Penetrance of male breast cancer susceptibility genes: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;191(1):31-8.
29. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *The Lancet.* 2001;358(9291):1389-99.
30. Metcalfe KA, Finch A, Poll A, Horsman D, Kim-Sing C, Scott J, et al. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *British Journal of Cancer.* 2009;100(2):421-5.
31. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast cancer research and treatment.* 2017;165:193-200.

32. Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Womens Health Medicine*. 2006;3(1):8-14.
33. Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Frontiers in Oncology*. 2017;7.
34. Horn J, Vatten L. Reproductive and hormonal risk factors of breast cancer: a historical perspective. *International Journal of Womens Health*. 2017;Volume 9:265-72.
35. Rosato V, Bosetti C, Negri E, Talamini R, Dal Maso L, Malvezzi M, et al. Reproductive and hormonal factors, family history, and breast cancer according to the hormonal receptor status. *European Journal of Cancer Prevention*. 2014;23(5):412-7.
36. Abdel-Razeq H, Tamimi F, Abujamous L, Edaily S, Abunasser M, Bater R, et al. Patterns and Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations Among Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Regional Perspectives. *Cancer Manag Res*. 2021;13:4597-604.
37. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(3):229-37.
38. Ng J, Shuryak I. Minimizing second cancer risk following radiotherapy: current perspectives. *Cancer Manag Res*. 2015;7:1-11.
39. John EM, Phipps AI, Knight JA, Milne RL, Dite GS, Hopper JL, et al. Medical radiation exposure and breast cancer risk: findings from the Breast Cancer Family Registry. *Int J Cancer*. 2007;121(2):386-94.
40. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2217-23.
41. Helm JS, Rudel RA. Adverse outcome pathways for ionizing radiation and breast cancer involve direct and indirect DNA damage, oxidative stress, inflammation, genomic instability, and interaction with hormonal regulation of the breast. *Arch Toxicol*. 2020;94(5):1511-49.

42. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):1009-19.
43. Soroush A, Farshchian N, Komasi S, Izadi N, Amirifard N, Shahmohammadi A. The Role of Oral Contraceptive Pills on Increased Risk of Breast Cancer in Iranian Populations: A Meta-analysis. *J Cancer Prev*. 2016;21(4):294-301.
44. Bethea TN, Rosenberg L, Hong C-C, Troester MA, Lunetta KL, Bandera EV, et al. A case-control analysis of oral contraceptive use and breast cancer subtypes in the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium. *Breast Cancer Research*. 2015;17(1):22.
45. Banks E, Beral V, Reeves G, Shapiro S. Published results on breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study are correct/Reply. *Climacteric*. 2004;7(4):415.
46. Folkard E, Dowsett M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *The Breast*. 2013;22:S38-S43.
47. Liu J-Y, Chen T-J, Hwang S-J. The risk of breast cancer in women using menopausal hormone replacement therapy in Taiwan. *International journal of environmental research and public health*. 2016;13(5):482.
48. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2011;8(11):669-76.
49. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(16):1670-4.
50. Kim HJ, Jung S, Eliassen AH, Chen WY, Willett WC, Cho E. Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk in Younger Women According to Family History of Breast Cancer and Folate Intake. *American Journal of Epidemiology*. 2017;186(5):524-31.
51. Meyer SB, Foley K, Olver I, Ward PR, McNaughton D, Mwanri L, et al. Alcohol and breast cancer risk: Middle-aged womens logic and recommendations for reducing consumption in Australia. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211293.

52. Khushalani JS, Qin J, Ekwueme DU, White A. Awareness of breast cancer risk related to a positive family history and alcohol consumption among women aged 15-44 years in United States. *Prev Med Rep.* 2020;17:101029.
53. Martin N, Buykx P, Shevills C, Sullivan C, Clark L, Newbury-Birch D. Population Level Effects of a Mass Media Alcohol and Breast Cancer Campaign: A Cross-Sectional Pre-Intervention and Post-Intervention Evaluation. *Alcohol and Alcoholism.* 2017;53(1):31-8.
54. ROJAS K, STUCKEY A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2016;59(4):651-72.
55. Nardin S, Mora E, Varughese FM, D'Avanzo F, Vachanaram AR, Rossi V, et al. Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. *Frontiers in Oncology.* 2020;10.
56. Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(10 Pt 1):953-71.
57. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Research.* 2017;19(1).
58. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *Bmj.* 2011;342:d1016.
59. Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med.* 2011;171(2):125-33.
60. Tong JH, Li Z, Shi J, Li HM, Wang Y, Fu LY, et al. Passive smoking exposure from partners as a risk factor for ER+/PR+ double positive breast cancer in never-smoking Chinese urban women: a hospital-based matched case control study. *PLoS One.* 2014;9(5):e97498.
61. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Womens Cohort Study. *Br J Cancer.* 2007;96(7):1139 -46.
62. Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiébaud AC, et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(5):1304-12.

63. Dandamudi A, Tommie J, Nommsen-Rivers L, Couch S. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Anticancer Res.* 2018;38(6):3209-22.
64. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ.* 2018;k322.
65. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case–control EpiGEICAM study. *British Journal of Cancer.* 2014;111(7):1454-62.
66. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *Bmj.* 2018;360:k322.
67. Kolb R, Zhang W. Obesity and Breast Cancer: A Case of Inflamed Adipose Tissue. *Cancers.* 2020;12(6):1686.
68. Wang X, Hui T-L, Wang M-Q, Liu H, Li R-Y, Song Z-C. Body Mass Index at Diagnosis as a Prognostic Factor for Early-Stage Invasive Breast Cancer after Surgical Resection. *Oncology Research and Treatment.* 2019;42(4):190-6.
69. Fuller MS, Lee CI, Elmore JG. Breast cancer screening: an evidence-based update. *Med Clin North Am.* 2015;99(3):451-68.
70. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *Jama.* 2015;314(15):1599-614.
71. American Cancer Society Recommendations for the Early Detection of Breast Cancer. American Cancer Society [Internet]. [cited 18.03.2025]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html..>
72. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Mevzuat/Genel_Nitelikli_Yazi_ve_Gorusler/Meme_Kanseri_Tarama_Programi_Ulusal_Standartlari.pdf.
73. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *Jama.* 2008;299(18):2151-63.

74. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1450-7.
75. Lord SJ, Lei W, Craft P, Cawson JN, Morris I, Walleiser S, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2007;43(13):1905-17.
76. Lehman CD, Smith RA. The role of MRI in breast cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(10):1109-15.
77. Ng AK, Garber JE, Diller LR, Birdwell RL, Feng Y, Neuberg DS, et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2282-8.
78. Pears KS, Choi Y, Stewart RW, Sateia HF. Screening for breast cancer. *Semin Oncol*. 2017;44(1):60-72.
79. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol*. 2008;19(4):614-22.
80. Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care (Basel)*. 2021;16(3):214-27.
81. D'Orsi CJ SE, Mendelson EB, et al. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System, 5th ed. American College of Radiology, Reston, VA 2013.
82. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2024;35(2):159-82.
83. Leong AS, Zhuang Z. The changing role of pathology in breast cancer diagnosis and treatment. *Pathobiology*. 2011;78(2):99-114.

84. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol.* 2015;8:23-31.
85. Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J Clin Pathol.* 2007;60(12):1300-6.
86. Rakha EA, Ellis IO. Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. *Adv Anat Pathol.* 2011;18(4):255-67.
87. Sørbye T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(19):10869-74.
88. Perou CM, Sørbye T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
89. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology.* 2020;77(2):181-5.
90. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel).* 2013;8(2):149-54.
91. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin.* 2018;11(1):123-45.
92. Rakha EA, Patel A, Powe DG, Benhasouna A, Green AR, Lambros MB, et al. Clinical and biological significance of E-cadherin protein expression in invasive lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(10):1472-9.
93. Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast.* 2020;49:87-92.
94. Romero P, Benhamo V, Denizaut G, Fuhrmann L, Berger F, Manié E, et al. Medullary Breast Carcinoma, a Triple-Negative Breast Cancer Associated with BCLG Overexpression. *The American Journal of Pathology.* 2018;188(10):2378-91.

95. Weigelt B, Eberle C, Cowell CF, Ng CKY, Reis-Filho JS. Metaplastic breast carcinoma: more than a special type. *Nature Reviews Cancer*. 2014;14(3):147-8.
96. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700-12.
97. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers (Basel)*. 2022;14(10).
98. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(16):2784-95.
99. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7721-35.
100. Ethier JL, Ocaña A, Rodríguez Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, et al. Outcomes of single versus double hormone receptor-positive breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Eur J Cancer*. 2018;94:199-205.
101. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.
102. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013.
103. Bedard PL, Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ. Stemming resistance to HER-2 targeted therapy. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2009;14:55-66.

104. Yam C, Mani SA, Moulder SL. Targeting the molecular subtypes of triple negative breast cancer: understanding the diversity to progress the field. *The oncologist*. 2017;22(9):1086-93.
105. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch*. 2018;472(4):519-31.
106. Loi S, Michiels S, Adams S, Loibl S, Budczies J, Denkert C, et al. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: clinical utility in an era of checkpoint inhibition. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1236-44.
107. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(5):545-63.
108. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-22.
109. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, Christgen M, Braun M, Aktas B, et al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2557-67.
110. Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, Evans A, Holcombe C, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1443-54.
111. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, 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.
112. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-94.

113. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM, Carey LA, Berry DA, Overmoyer B, et al. Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II–III HER2-positive breast cancer: surgical results of CALGB 40601 (Alliance). *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016;160(2):297-304.
114. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM, Berry DA, Jasinski S, Weisberg TF, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance). *Ann Surg*. 2015;262(3):434-9; discussion 8-9.
115. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804.
116. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
117. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-59.
118. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-28.
119. Schnitt SJ, Moran MS, Giuliano AE. Lumpectomy margins for invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ: current guideline recommendations, their implications, and impact. *Journal of clinical oncology*. 2020;38(20):2240-5.
120. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1233-41.
121. Fisher B, Montague E, Redmond C, Deutsch M, Brown GR, Zauber A, et al. Findings from NSABP Protocol No. B-04-comparison of radical mastectomy with

- alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer*. 1980;46(1):1-13.
- 122.Sener SF. Advances in axillary surgery for breast cancer 2019. *J Surg Oncol*. 2020;121(1):20-4.
 - 123.Boyages J. Radiation therapy and early breast cancer: current controversies. *Med J Aust*. 2017;207(5):216-22.
 - 124.Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
 - 125.Ebcteg. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9935):2127-35.
 - 126.Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(1):47-56.
 - 127.Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(4):307-16.
 - 128.He MY, Rancoule C, Rehailia-Blanchard A, Espenel S, Trone J-C, Bernichon E, et al. Radiotherapy in triple-negative breast cancer: Current situation and upcoming strategies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018;131:96-101.
 - 129.Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlertsen B, de Azambuja E, et al. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(2):105-14.
 - 130.Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.

131. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Gusterson B, Viale G, Winer EP, et al. Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2772-9.
132. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1541-57.
133. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2019;37(5):423-38.
134. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Rastogi P, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):88-99.
135. Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):735-40.
136. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(1):40-8.
137. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-46.
138. Kalinsky K, Barlow W, Meric-Bernstam F, Gralow J, Albain K, Hayes D, editors. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET)+/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast

- cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). San Antonio Breast Cancer Symposium; 2020.
139. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122-37.
140. Saha P, Regan MM, Pagani O, Francis PA, Walley BA, Ribí K, et al. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(27):3113-22.
141. Ribí K, Luo W, Bernhard J, Francis PA, Burstein HJ, Ciruelos E, et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1601-10.
142. Kim HA, Lee JW, Nam SJ, Park BW, Im SA, Lee ES, et al. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Breast Cancer: A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):434-43.
143. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1981-90.
144. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, Córdoba O, Pinto A, Benedetti G, et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(4):426-9.
145. Morrison L, Loibl S, Turner NC. The CDK4/6 inhibitor revolution—a game-changing era for breast cancer treatment. *Nature reviews Clinical oncology*. 2024;21(2):89-105.
146. Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam SB, Singh H, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *The Lancet Oncology*. 2020;21(2):250-60.

147. Wu K. Research highlights of clinical oncology early 2022. *Holistic Integrative Oncology*. 2022;1(1):6.
148. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, et al. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: the PALLAS trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(3):282-93.
149. Mayer EL, Fesl C, Hlauschek D, Garcia-Estevez L, Burstein HJ, Zdenkowski N, et al. Treatment exposure and discontinuation in the PALbociclib CoLlaborative adjuvant study of palbociclib with adjuvant endocrine therapy for hormone receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative early breast cancer (PALLAS/AFT-05/ABCSG-42/BIG-14-03). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(5):449-58.
150. Johnston SR, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2–, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(34):3987-98.
151. Johnston SR, Toi M, OShau ghnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023;24(1):77-90.
152. Cottu P, DHondt V, Dureau S, Lerebours F, Desmoulins I, Heudel P -E, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29(12):2334-40.
153. Prat A, Saura C, Pascual T, Hernando C, Muñoz M, Paré L, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(1):33-43.
154. Browne IM, André F, Chandarlapaty S, Carey LA, Turner NC. Optimal targeting of PI3K-AKT and mTOR in advanced oestrogen receptor-positive breast cancer. *The Lancet Oncology*. 2024;25(4):e139-e51.

155. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero J-M, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: A GINECO study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(22):2718-24.
156. Shirley M. Capivasertib: First Approval. *Drugs*. 2024;84(3):337-46.
157. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2–negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Annals of Oncology*. 2021;32(2):208-17.
158. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for *PIK3CA* -Mutated, Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(20):1929-40.
159. Cantini L, Trapani D, Guidi L, Boscolo Bielo L, Scafetta R, Koziej M, et al. Neoadjuvant therapy in hormone Receptor-Positive/HER2-Negative breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2024;123:102669.
160. Sella T, Weiss A, Mittendorf EA, King TA, Pilewskie M, Giuliano AE, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy in Clinical Practice: A Review. *JAMA Oncol*. 2021;7(11):1700-8.
161. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):676-84.
162. Loi S, Curigliano G, Salgado R, Díaz R, Delaloge S, García C, et al. Abstract GS01-01: Biomarker Results in High-risk Estrogen Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative Primary Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy ± Nivolumab: an Exploratory Analysis of CheckMate 7FL. *Cancer Research*. 2024;84:GS01-.
163. Cardoso F, OShaughnessy J, McArthur H, Schmid P, Cortes J, Harbeck N, et al. Abstract GS01-02: Phase 3 study of neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab or placebo plus endocrine

- therapy for early-stage high-risk ER+/HER2– breast cancer: KEYNOTE-756. *Cancer Research*. 2024;84:GS01-2.
164. Geuna E, Curigliano G, Montemurro F. De-escalation in low-risk, HER2-positive breast cancer. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):200-1.
 165. Hua X, Bi XW, Zhao JL, Shi YX, Lin Y, Wu ZY, et al. Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). *Clin Cancer Res*. 2022;28(4):637-45.
 166. Veeraraghavan J, De Angelis C, Reis-Filho JS, Pascual T, Prat A, Rimawi MF, et al. De-escalation of treatment in HER2-positive breast cancer: Determinants of response and mechanisms of resistance. *Breast*. 2017;34 Suppl 1(Suppl 1):S19-s26.
 167. Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody-drug conjugates for cancer. *Lancet*. 2019;394(10200):793-804.
 168. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-91.
 169. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732-42.
 170. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10371):105-17.
 171. Turner NC, Neven P, Loibl S, Andre F. Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer. *Lancet*. 2017;389(10087):2403-14.
 172. Tancredi R, Furlanetto J, Loibl S. Endocrine Therapy in Premenopausal Hormone Receptor Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2 Negative Metastatic Breast Cancer: Between Guidelines and Literature. *Oncologist*. 2018;23(8):974-81.

- 173.Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307-16.
- 174.Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2357-62.
- 175.Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5218-24.
- 176.Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(12):1143-54.
- 177.Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *The Lancet*. 2021;397(10286):1750-69.
- 178.Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-21.
- 179.Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):44-59.
- 180.Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817-28.
- 181.Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for

- unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021;32(8):994-1004.
- 182.Solinas C, Gombos A, Latifyan S, Piccart-Gebhart M, Kok M, Buisseret L. Targeting immune checkpoints in breast cancer: an update of early results. *ESMO Open*. 2017;2(5):e000255.
 - 183.Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-63.
 - 184.Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physicians choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558-66.
 - 185.Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(3):153-66.
 - 186.Williams GH, Stoeber K. The cell cycle and cancer. *J Pathol*. 2012;226(2):352-64.
 - 187.Johnson A, Skotheim JM. Start and the restriction point. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25(6):717-23.
 - 188.Giacinti C, Giordano A. RB and cell cycle progression. *Oncogene*. 2006;25(38):5220-7.
 - 189.Caldon CE, Daly RJ, Sutherland RL, Musgrove EA. Cell cycle control in breast cancer cells. *J Cell Biochem*. 2006;97(2):261-74.
 - 190.Choi YJ, Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene*. 2014;33(15):1890-903.
 - 191.Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(4):C19-24.
 - 192.Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, Stone A, Sutherland RL. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(8):558-72.
 - 193.Hosford SR, Miller TW. Clinical potential of novel therapeutic targets in breast cancer: CDK4/6, Src, JAK/STAT, PARP, HDAC, and PI3K/AKT/mTOR pathways. *Pharmgenomics Pers Med*. 2014;7:203-15.

194. Knudsen ES, Wang JY. Targeting the RB-pathway in cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2010;16(4):1094-9.
195. Geradts J, Wilson PA. High frequency of aberrant p16(INK4A) expression in human breast cancer. *Am J Pathol.* 1996;149(1):15-20.
196. Ma CX, Ellis MJ. The Cancer Genome Atlas: clinical applications for breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2013;27(12):1263-9, 74-9.
197. Thangavel C, Dean JL, Ertel A, Knudsen KE, Aldaz CM, Witkiewicz AK, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):333-45.
198. Lukas J, Bartkova J, Bartek J. Convergence of mitogenic signalling cascades from diverse classes of receptors at the cyclin D-cyclin-dependent kinase-pRb-controlled G1 checkpoint. *Mol Cell Biol.* 1996;16(12):6917-25.
199. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
200. Beaver JA, Amiri-Kordestani L, Charlab R, Chen W, Palmby T, Tilley A, et al. FDA Approval: Palbociclib for the Treatment of Postmenopausal Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(21):4760-6.
201. Xu B, Zhang Q, Zhang P, Hu X, Li W, Tong Z, et al. Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial. *Nat Med.* 2021;27(11):1904-9.
202. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2004;3(11):1427-38.
203. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23(13):3251-62.
204. Hafner M, Mills CE, Subramanian K, Chen C, Chung M, Boswell SA, et al. Multiomics Profiling Establishes the Polypharmacology of FDA-Approved CDK4/6 Inhibitors and the Potential for Differential Clinical Activity. *Cell Chem Biol.* 2019;26(8):1067-80.e8.

- 205.Ogata R, Kishino E, Saitoh W, Koike Y, Kurebayashi J. Resistance to cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors confers cross-resistance to other CDK inhibitors but not to chemotherapeutic agents in breast cancer cells. *Breast Cancer*. 2021;28(1):206-15.
- 206.Raub TJ, Wishart GN, Kulanthaivel P, Staton BA, Ajamie RT, Sawada GA, et al. Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial Glioblastoma Xenograft. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(9):1360-71.
- 207.Tolaney SM, Sahebjam S, Le Rhun E, Bachelot T, Kabos P, Awada A, et al. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(20):5310-9.
- 208.Barroso-Sousa R, Shapiro GI, Tolaney SM. Clinical Development of the CDK4/6 Inhibitors Ribociclib and Abemaciclib in Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2016;11(3):167-73.
- 209.Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36.
- 210.Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist*. 2016;21(10):1165-75.
- 211.Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res*. 2016;22(8):2000-8.
- 212.Finn RS, Liu Y, Martin M, Rugo HS, Dieras V, Im S-A, et al. Abstract P2-09-10: Comprehensive gene expression biomarker analysis of CDK 4/6 and endocrine pathways from the PALOMA-2 study. *Cancer Research*. 2018;78(4_Supplement): P2-09-10-P2-09-10.

213. Fontanella C, Bolzonello S, Lederer B, Aprile G. Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia. *Breast care*. 2014;9(4):239-45.
214. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill M, Marti FM, Cullen M, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. 2010;21:v252-v6.
215. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541-7.
216. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(8):2000-8.
217. Johnson SM, Torrice CD, Bell JF, Monahan KB, Jiang Q, Wang Y, et al. Mitigation of hematologic radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by CDK4/6 inhibition. *J Clin Invest*. 2010;120(7):2528-36.
218. Vidula N, Rugo HS. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: A Review of Preclinical and Clinical Data. *Clin Breast Cancer*. 2016;16(1):8-17.
219. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. CDK4/6 inhibition in luminal breast cancer. *Memo*. 2016;9:76-81.
220. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3069-103.
221. Scheicher R, Hoelbl-Kovacic A, Bellutti F, Tigan AS, Prchal-Murphy M, Heller G, et al. CDK6 as a key regulator of hematopoietic and leukemic stem cell activation. *Blood*. 2015;125(1):90-101.
222. Torres-Guzmán R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(41).

- 223.Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-39.
- 224.Kappel C, Elliott MJ, Kumar V, Nadler MB, Desnoyers A, Amir E. Comparative overall survival of CDK4/6 inhibitors in combination with endocrine therapy in advanced breast cancer. *Sci Rep.* 2024;14(1):3129.
- 225.Huillard O, Mir O, Peyromaure M, Tlemsani C, Giroux J, Boudou-Rouquette P, et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *British Journal of Cancer.* 2013;108(5):1034-41.
- 226.Lavery L, Disogra K, Lea J, Trufan SJ, Symanowski JT, Roberts A, et al. Risk factors associated with palbociclib-induced neutropenia in patients with metastatic breast cancer. *Supportive Care in Cancer.* 2022;30(12):9803-9.
- 227.Franzoi MA, Eiger D, Ameye L, Ponde N, Caparica R, De Angelis C, et al. Clinical Implications of Body Mass Index in Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Abemaciclib and Endocrine Therapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2020;113(4):462-70.
- 228.Ettl J, Im S-A, Ro J, Masuda N, Colleoni M, Schnell P, et al. Hematologic adverse events following palbociclib dose reduction in patients with hormone receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer: pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. *Breast Cancer Research.* 2020;22(1):27.
- 229.Bao K, Wong C, Yung J, Tam V, Cheung KM, Chan J, et al. The association of hormone receptor expression level and clinical efficacy of CDK4/6 inhibitor in hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42:e13069-e.
- 230.Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs.* 2021;81(3):317-31.

231. Iwata H, Im SA, Masuda N, Im YH, Inoue K, Rai Y, et al. PALOMA-3: Phase III Trial of Fulvestrant With or Without Palbociclib in Premenopausal and Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Prior Endocrine Therapy-Safety and Efficacy in Asian Patients. *J Glob Oncol*. 2017;3(4):289-303.
232. Lee Y, Lee D, Seo I, Chae H, Sim SH, Lee KS, et al. Risk Factors for Palbociclib-Induced Early Developing Neutropenia in Patients with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10).
233. Bisi JE, Sorrentino JA, Roberts PJ, Tavares FX, Strum JC. Preclinical Characterization of G1T28: A Novel CDK4/6 Inhibitor for Reduction of Chemotherapy-Induced Myelosuppression. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2016;15(5):783-93.