

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ
24 - 27 Şubat 2022 | Gloria Golf Resort - ANTALYA

Dr. Güldeniz Karadeniz Çakmak
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi A.D. - Meme & Endokrin Cerrahi Bölümü
NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI NASIL DAVRANALIM?
Yantı değerlendirilmesinin lokal tedavi açısından önemi nedir?

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Disclosures:
101. Zero. — *n.* zero, nothing; naught, nought; cipher, none, nobody; not a soul; *dim. qui vive*; absence &c. 187; unsubstantiality &c. 4.
Adj. not-one, - any.

Nada
ient
othing
ichts

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Overtreatment vs Undertreatment

Cerrahi & Sistemik Tedavi

Meme & Aksilla

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Evidence Based Medicine De-escalation in Surgery

Meme Kanseri Cerrahisi Son 100 yıl De-escalation

NSABP B-04, NSABP B-18, NSABP B-32, AMAROS, ISPY, ALLIANCE A11202, NSABP B-06, NSABP B-51, ACOSOG Z1102, Z1071, Z1011

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Evidence Based Medicine Neoadjuvan Tedavi Evrimi

Kemoterapi Evre	1970	1980	1990	2000	2020
NAT Amaç	Lokal ileri	Erken	Erken	Erken	Erken
Sonuç	Lokal kontrol ↓	MKC ↑	Sağkalım ↑	Tedavi dizaynı ↓	
Sonuç	Evet	Evet	Hayır	Evet	
Endokrin Tedavi					
NAT Amaç		Yaşlı, tedaviye uygun değil	MKC ↑	Tedavi dizaynı ↓	
Sonuç		Evet	Evet	Evet	

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Meme Kanserinde Sonuç Determinantları

Hastalık Yüku

Sistemik Tedavi Yanıtı

Biyoloji

Moleküler subtipler

Genomik vs Anatamik risk

Tarama, Erken Tanı, Patolojik Evreleme

Sınırlı nodal tutulum

Hedeflenmiş tedaviler NAT için hasta seçimi

Meme Kanseri Tedavi Kararında Kilit Noktalar

Doğru Tanı	Doğru Evreleme	Doğru Tedavi Seçimi
Triple Assessment <ul style="list-style-type: none"> • FM • Görüntüleme • Histopatolojik inceleme 	<ul style="list-style-type: none"> • Tedavi planı • Prognoz 	<ul style="list-style-type: none"> • Cerrahi • Medikal Onkoloji • Radyasyon Onkolojisi
Hasta Seçimi – Vaka Bazlı Hastaya Spesifik Tedavi		
Neoadjuvan Tedavi	vs	Adjuvan Tedavi
Mastektomi vs MKC	vis versa	SLNB vs ALND

Neoadjuvan Sistemik Tedavi Tarihiçe

- **Giderek artan oranda neoadjuvan sistemik tedavi**
- **Patolojik tam yanıt oranları artıyor**

Biyoloji-Subtipe	Neoadjuvan Kimyoterapi	Adjuvan Kimyoterapi
TNBC	3,914 (31.7%)	7,697 (66.7%)
HR+/HER2+	1,621 (28.8%)	2,769 (66.2%)
HR+/HER2-	3,485 (33.7%)	7,254 (66.7%)
HR-/HER2-	4,388 (16.8%)	21,571 (83.2%)

Neoadjuvan Tedavi Yönetimi Multidisipliner Ekip ve İnterdisipliner Yaklaşım Vazgeçilmez

- pCR durumunda sağkalım avantajı
- Yanıtı monitörize edilebilme olanağı
- Tedavinin yanıtı göre dizaynı
 - Sistemik trx.
 - Lokorejyonel trx.

***** Sistemik tedavinin ENDİKE olduğu tüm hastalar için bir opsiyon *****

Neoadjuvan Tedavi Yanıtı Prognostik Bilgi Verir

CT NeoBC Metaanalizi

pCR = EFS ve OS daha iyi

ve HER2 + ve TNM'da daha belirgin

Subtipe göre pCR ve Prognoz

pCR - Surrogate end-point

Luminal B/HER2-negatif, HER2+ (non-luminal) ve TNBC için uygun

Luminal B/HER2+ veya Luminal A tümörler için uygun değil

NAT Yanıtı Non-pCR Hastalarda Adjuvan Tedavi Gereksinimi İçin Bilgi Verir

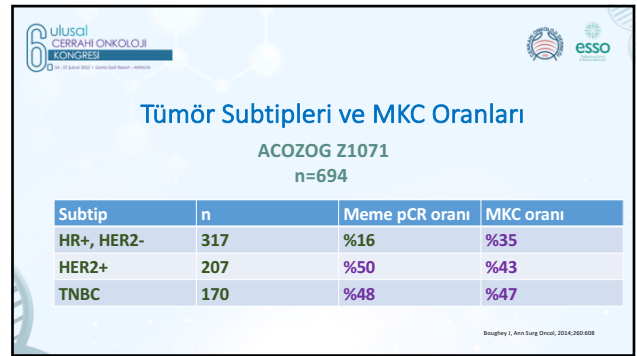
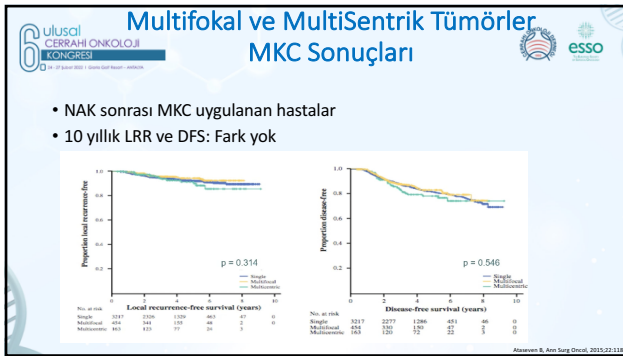
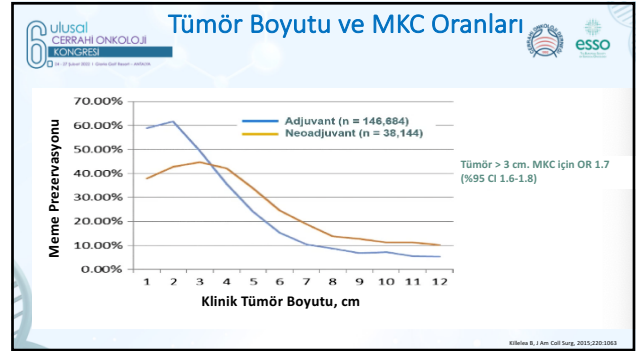
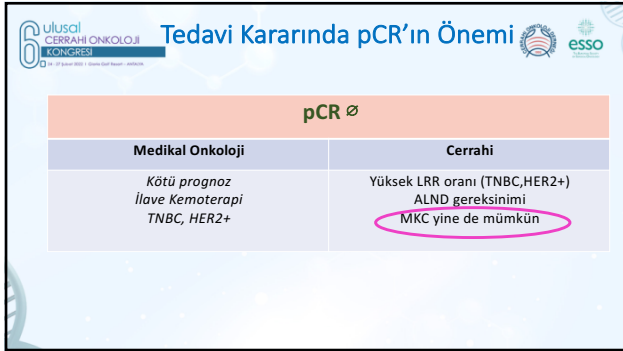
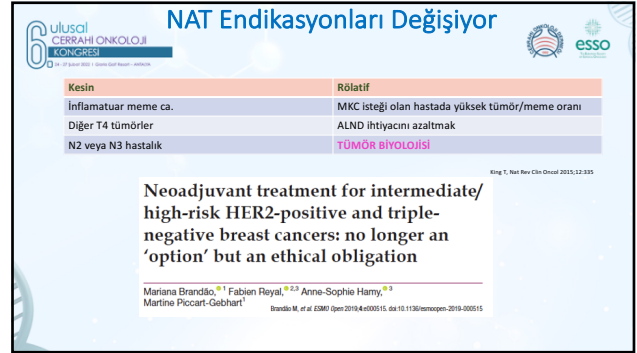
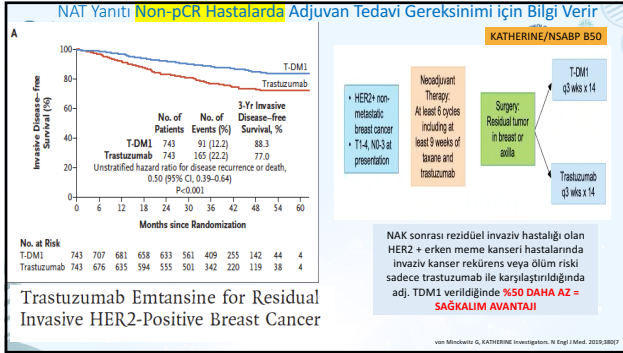
Capecitabine

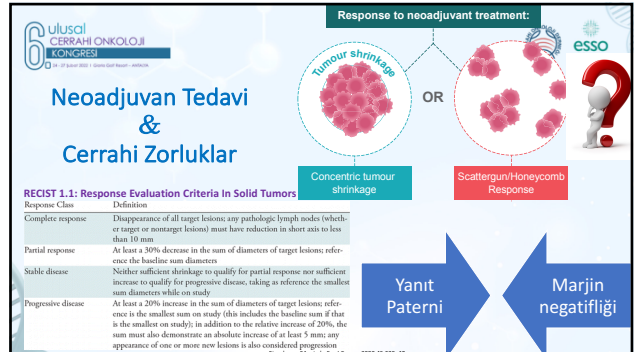
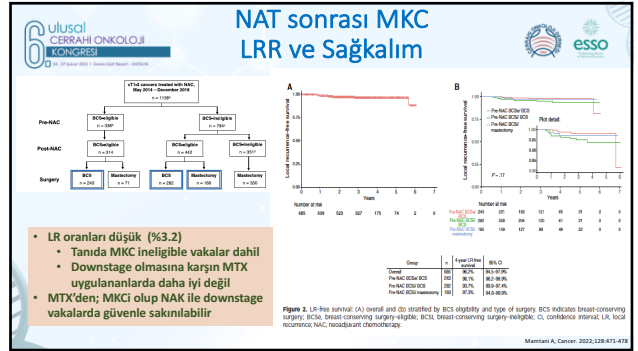
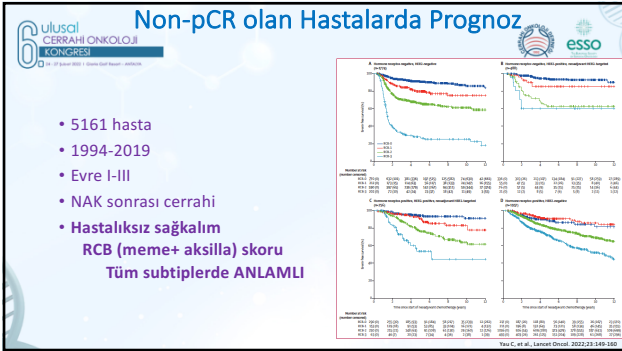
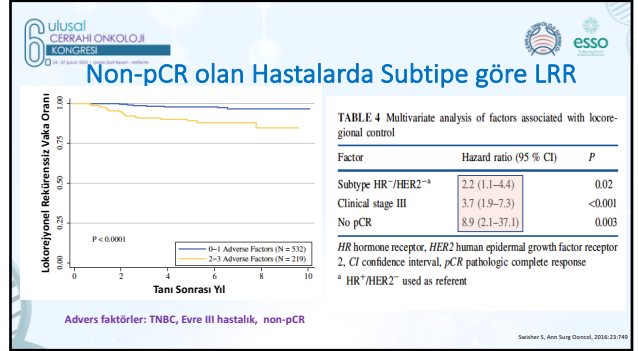
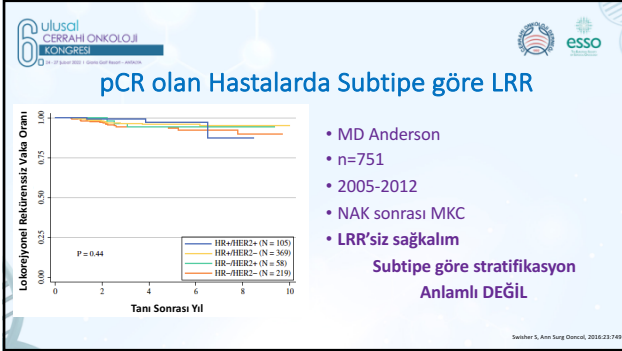
Control

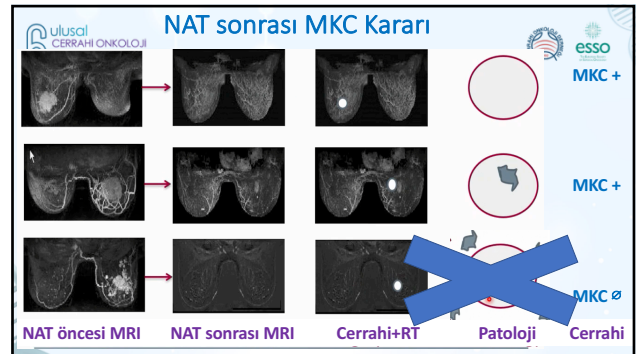
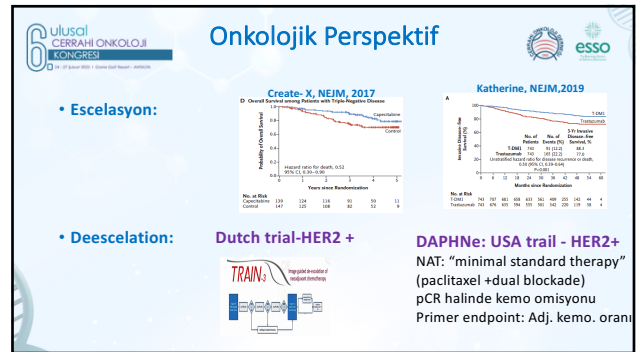
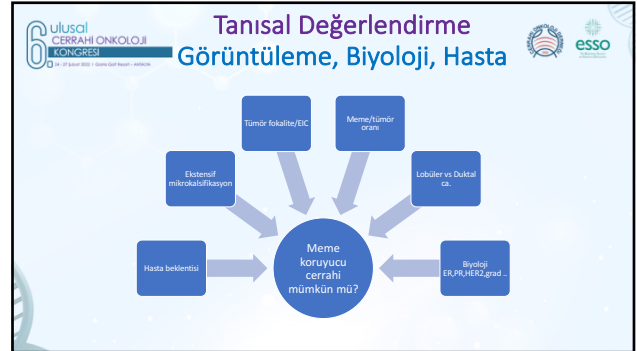
Adjuvan Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy

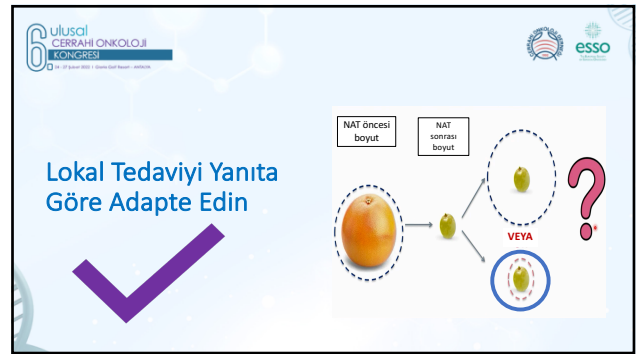
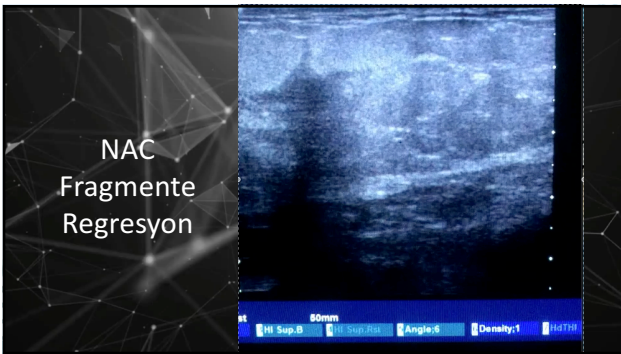
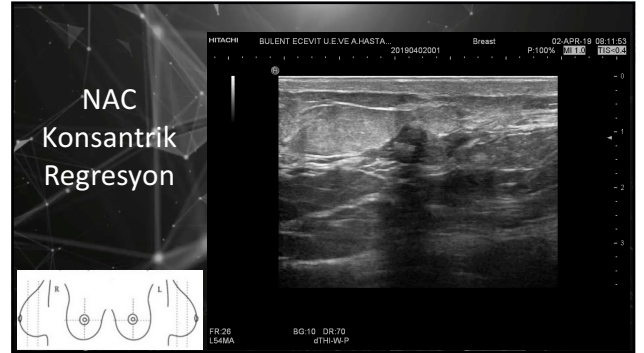
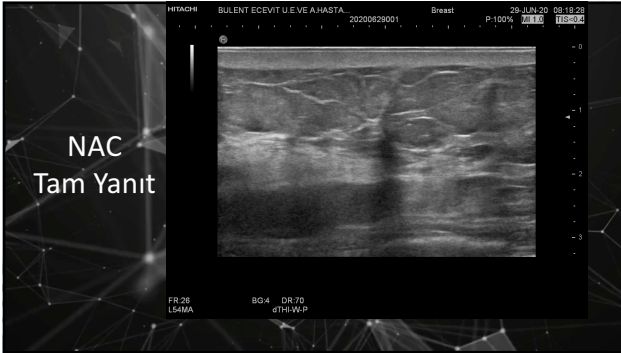
```

    graph TD
      A[Patients with HER2-negative stage-I-III breast cancer Age 20-74pCR performance status score of 0 or 1] --> B[Neoadjuvant chemotherapy]
      B --> C[Surgery]
      C --> D[No complete response on pathological assessment, or a complete response with positive lymph nodes]
      D --> E[Randomization]
      E --> F[Capecitabine group: standard therapy plus capecitabine 1250 mg/m2 bid, on days 1-14]
      E --> G[Control group: standard therapy]
    
```









6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

esso

Neoadjuvan Tedavi Yönetim Basamakları

Tedaviye Yanıtın Monitörizasyonu

NAT Yönetimi	Monitörizasyon
<ul style="list-style-type: none"> 1. Tanı ve evreleme <ul style="list-style-type: none"> • (TNM, tm, biyolojisi, nodal statü) 2. NAT endikasyonları 3. NAT için en uygun şema 4. Yanıt monitörizasyonu 5. Lokal ve rejyonel tedavi planı 6. Cerrahi 7. Patolojik evreleme <ul style="list-style-type: none"> • (ypTNM) 8. Radyasyon endikasyonu ve adjuvan tedavi gereksinimi 9. Takip 	<ul style="list-style-type: none"> • Tümör ve metastatik nodun işaretlenmesi • Yanıt değerlendirmesi <ul style="list-style-type: none"> • FM • Radyolojik monitörizasyon <ul style="list-style-type: none"> • USG • MMG • MRI



Biyobelirteç Bazlı Görüntülenme Tipleri

- Kantitatif**
 - MRI DCE (K^{trans})
 - MRI-DWI (ADC)
 - ¹⁸F- FDG-PET (SUV_{max})
 - Radiomik surrogatlar
- Kalitatif (kategorik)**
 - BIRADS
 - TNM
 - RECIST, PERCIST

USG: pCR Prediksiyonu WGS-ADAPT Subtrials

- 553 h.
- 3. hafta vs 6. hafta vs tedavi sonu
- pCR, ypT0/is ypN0
- En yüksek PPV
 - 3. haftada:
 - HR-/HER2
 - HR+/HER2
- En yüksek NPV
 - 6. hafta ve tedavi sonu:
 - HR+/HER2+: %88.9 ve %86.9
 - Tedavi sonu:
 - HR-/HER2-: %87.9%

Yardımcı rehberlikli NAT için pCR predikasyonu ve MKC planı için 3. hafta ve tedavi sonu USG kullanımı destekle

Devamlı değişken olarak USG'de tümör boyutundaki değişim kategorik RECIST 1.1 kriterlerine değeri bir alternatifi olabilir

Rezidüel H. = MRI vs US vs MMG

Meta-analysis of agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy

M. A. Maroussi¹, P. Maccabelli¹, L. Inigo², F. Santambrogio¹, G. von Minckwitz³, E. Mamounas⁴, M. Braunsta⁵, S. Garcia⁶ and N. Hoadley⁷

Meta-analiz: >900 hasta, 19 çalışma

MRI; patolojik tümör boyutunu daha büyük öngörü

Karşılaştırılan modalite	Çalışma sayısı (2050 hasta)	p değeri	AUC
MRI	11	0.10	0.89
Klinik			
MRI			
Ultra			
Mamografi	7	0.02	0.90

Rezidüel hastalık tespitinde MRI, USG, MMG ve FM'den üstün

MRI accuracy detects residual tumor after neoadjuvant chemotherapy. Accuracy was lower when pCR was more rigorously defined, and specificity was lower when test negativity thresholds were more stringent. These findings show greater identification. MRI is more accurate than mammography, however, despite comparing MRI and mammogram area recipient.

MRI : pCR Prediksiyonu? Metaanaliz

- 969 hasta
- Sensitivite: %80 (95% CI: 76-84)
- Spesifisite: %84 (95% CI: 79-89)

MRI Mükemmel mi? Hayır Değil

Yıl	Hasta sayısı	Çalışma sayısı	Pooled Sensitivite (pCR)	Pooled Spesifisite (rezidüel h.)	Yorum
2010: Yuan Metaanaliz	25 çalışma	1213 h.	0.63	0.91	pCR oranı >%20 olan çalışmalar daha az spesifik
2012: Marinovich Sist. derleme	13 çalışma	637 h.	0.		pCr için sensitivite ??? Rezidüel hastalık için spesifisite ???
2012: Prevos Sist. derleme	15 çalışma (3 DWI)	644 h.			erken yanıt izlemeye, görüntüleme parametrelerinin çoğunda tüm parametreler için anlamlı veya anlamsız değişiklikler
2013: Marinovich Metaanaliz	44 çalışma	2050 h.	0.92*	0.60	pCR tanımlı akürیتی etkiler
2013: Lobbes Sist. derleme	35 çalışma	2359 h.	0.25-100	0.50-0.97	Tedavi rejimi ve tümör subtiple bağlı fazla veya az yanıt öngörüsü
2016: Sheikbahaie Metaanaliz	10 çalışma	492 h.	0.88 (76-95)*	0.55 (41-68)	PET-CT, NAT sürecinde MRI'dan daha iyi sonuç verirken, NAT sonrası cerrahi öncesi genel performans açısından MRI daha üstün

* Rezidüel h. için sensitivite, pCR için değil

DW-MRI & DCE-MRI

- 2012: Wu Metaanaliz DCE ve DWI**
 - 34 çalışma
 - DWI-MRI; pCR için daha sensitif (0.93)
 - DCE-MRI; rezidüel h. için daha spesifik (0.91)
 - Kombine kullanımın tanisal performansı artırma potansiyeli +
- 2017 GU**
 - 57 çalışma, 54 çalışma DCE + 8 çalışma DWI
 - DCE-MRI: pCR aküritesi MMG, US ve PET/CT ile karşılaştırma
 - DCE-MRI; yüksek spesifisiteye sahip (rezidüel tm. doğru deteksiyonu) ve yüksek AUC 0.88 (MMG ve US ile karşılaştırma)
 - DW-MRI; yüksek sensitiviteye sahip (pCR doğru deteksiyonu) AUC 0.80
 - PET/CT ve DW-MRI: pCR için yüksek AUC (DCE-MRI'a benzer)

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

MRI Akürtesine Etkili Faktörler

Accuracy of magnetic resonance imaging for predicting pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: association with breast cancer subtype

Yalancı pozitif pCR – FN

- Düşük grad luminal ca.
- Boyut bağımsız
- Düşük hacimli scattered hc.
- HER2+, TNBC

Yalancı negatif pCR – FP

- Granülasyon dokusu, fibrozis
- İnflamatuvar hc. & küçük kan damarları

Bazal MRI lezyonun tipi

- Mass - nonmass

Tümör subtipi

- Luminal vs HER2+/TNBC

pCR tanımı

- Invasive vs DCIS

Sistemik tedavi tipi

- Taxan - antianjiojenik

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Görüntüleme Tekniklerinin Sınırlılıkları Bazal Lezyon Tipi

MRI- Major cevap (parsiyel)

Non-mass enhansman HER2+ Patoloji: Parsiyel minor yanıt

MRI- Tam yanıt

Mass Patoloji: Tam yanıt

DÜŞÜK KORELASYON

- Non-mass, difüz enhansman
- Multisentrik veya multifocal
- Yüksek background parankimal enhansman
- DCIS komponenti

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Görüntüleme Tekniklerinin Sınırlılıkları Tümör Subtipi

MRI: Luminal kanserlerde rezidüel hastalık prediksyonunda başarılı

Luminal A MRI: Parsiyel minor fragmente yanıt Patoloji: Minor yanıt

Luminal B MRI: Tam yanıt Patoloji: G4 yanıt (> %90)

MRI: Luminal kanserlerde pCR prediksyonunda başarılı değil

HER2+ MRI: Tam yanıt

TNBC MRI: Tam yanıt

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Görüntüleme Tekniklerinin Sınırlılıkları Radyolojik Cevap Tipi

Konsantrik Parsiyel Major Yanıt

Konsantrik

Fragmente

MRI: Fragmente parsiyel major yanıt Patoloji: Miller-Payne: G2, minor yanıt Fragmente cevabın akürte tespiti çok daha zor

Neenan K, et al., Eur Radiol, 2003;13:1211-1213
Demir E, et al., Tur J Surg Oncol, 2006; 30:1050-1074

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Rezidüel Mikrokalsifikasyonlar

Rezidüel Mikrokalsifikasyonlar: Rezidüel Hastalıkla Korelasyon YOK

Yazar	Yıl	Hasta	Teknik	Patoloji ile Korelasyon
Moskovic et al.	1993	48	MMG	Tümörden kalan nekrotik materyal veya biyopsi sonrası hematoma/yağ nekrozu nedenli rezidüel mikrokalsifikasyonlar
Vinnicombe et al.	1996	95	MMG	Kalsifikasyonların persiste etmesi DCIS varlığını göstermez
Adrada et al.	2015	106	MMG	NAT öncesi ve sonrası kalsifikasyon genişliğinde değişiklik ile pCR arasında korelasyon yok
Kim et al.	2016	207	MMG- MRI	MMG ile karşılaştırıldığında rezidüel mikrokalsifikasyonlar açısından MRI ile daha iyi patolojik korelasyon +
Mazari FAK et al.	2016	111	MMG- MRI	MRI monitörizasyonu HER2+ 'lerde yanıtı mamografik rezidüel mikrokalsifikasyonlardan daha iyi predikte eder

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Contrast Enhanced- MMG

MMG ve US ile karşılaştırıldığında

- Spesifisiteyi azaltmadan sensitiviteyi artırır

Pre-NAC Post-NAC 1 Post-NAC 2

Luminal B

Klip ile düzün işaretleme gerekli ve zorunlu

Bazal Tedavi ortası Pre- op.

Yanıt Değerlendirme

Metot	Akürite	Sensitivite	Spesifisite	Dikkat
F.M.	%57	%31	%91	
MMG	%56-70	%45-78	%92	Yoğun meme
USG	%71	%36	%90	
MMG+USG	%88	%78	%92	
Aksiller US	%52-82	%20-75	%50-88	
MRI				
Meme	%76-90	%86-92	%60-89	%15-30 insidental enhansman %5 kontrilateral
Aksilla	%58			
CE-MMG	%80	%90-95	%68	
SWE	-	%79	%58	Az sayıda çalışma
PET (aksilla)	%80	%75	%87	

Klinik Soru: Neoadjuvan Kemoterapi Alan Hastalarda Yanıt Nasıl Değerlendirilmelidir?

- Neoadjuvan tedavi alan hastalar, klinik muayene ile yanıt açısından düzenli aralıklarla izlenmeli. Meme görüntüleme, klinik progresyon şüphesini doğrulamak ve cerrahi planlama için kullanılabilir. Görüntüleme başlangıçta en bilgilendirici olan modalite – mamografi, ultrason veya MRI – takipte kullanılmalıdır
- Neoadjuvan tedavi alan hastaların monitörizasyonu için **kan ve doku bazı biyobelirteçler kullanılmamalıdır**
- Meme ve lenf nodlarında invaziv hastalık olmaması olarak tanımlanan patolojik tam yanıt (pCR), klinik karar vermeyi yönlendirecek yanıt düzeyinin değerlendirilmesi için kullanılmalıdır

Yöntemlerin Tanısal Avantajları

- Radyolojik inceleme
 - Tekrarlanabilir
 - 3 boyutlu
 - Tüm memenin değerlendirilmesi
 - Daha az sensitivite
 - Daha az spesifik
- Patolojik inceleme
 - Tekrarlanamaz
 - 2 boyutlu
 - Detaylar
 - Daha sensitif
 - Daha spesifik

LARGE SECTION HISTOPATHOLOGY

Neoadjuvan Tedavide Yanıt Klasifikasyon Sistemleri

Milan Cancer Institute*

- Pathological complete response: no invasive tumour in the breast
- Good partial response: >50% reduction in bidimensional tumour size
- Minor or non-response: <50% reduction in bidimensional tumour size

Chevallier**

- Grade 1: disappearance of all tumour either on macroscopic or microscopic assessment
- Grade 2: presence of in-situ carcinoma in the breast, no invasive tumour, and no tumour found in the lymph nodes
- Grade 3: presence of invasive carcinoma with stromal alteration (eg, sclerosis or fibrosis)
- Grade 4: no or few modifications of the tumour appearance

Sataloff**

Primary site:

- T-A: total or near therapeutic effect
- T-B: subjectively >50% therapeutic effect, but less than total or near total
- T-C: <50% therapeutic effect, but effect evident
- T-D: no therapeutic effect

Axillary lymph nodes:

- N-A: evidence of therapeutic effect, no metastatic disease
- N-B: no lymph-node metastasis or therapeutic effect
- N-C: evidence of therapeutic effect, but lymph-node metastasis still present
- N-D: viable metastatic disease, no therapeutic effect

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) classification**

- Pathological complete response: no invasive tumour in the breast

Ogston* (Miller and Payne grading system)

Primary site response:

- Grade 1: no change or some alteration to individual malignant cells but no reduction in overall cellularity
- Grade 2: a minor loss of tumour cells but overall cellularity still high, up to 30%
- Grade 3: between an estimated 30% and 50% reduction in tumour cells
- Grade 4: a significant disappearance of tumour cells such that only small clusters or widely dispersed individual cells remain; more than 50% loss of tumour cells
- Grade 5: no malignant cells identifiable in sections from the site of the tumour; only vascular fibroelastic stroma remains often containing macrophages; ductal carcinoma in situ might be present

MD Anderson Cancer Center classification**

- Pathological complete response: no histopathological evidence of any residual invasive cancer cells in breast or axillary lymph nodes

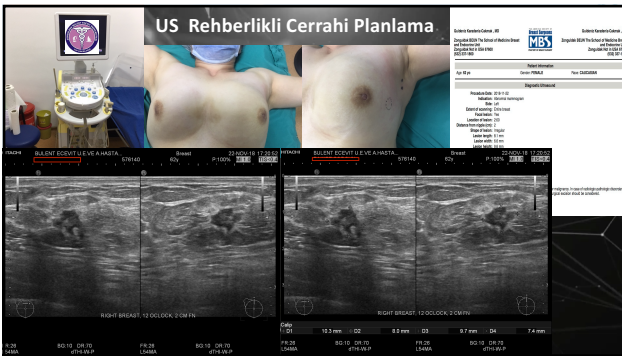
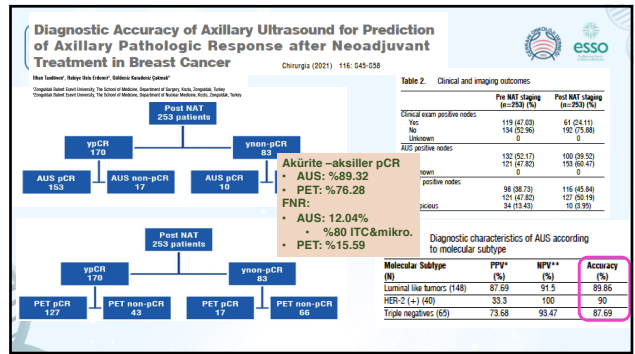
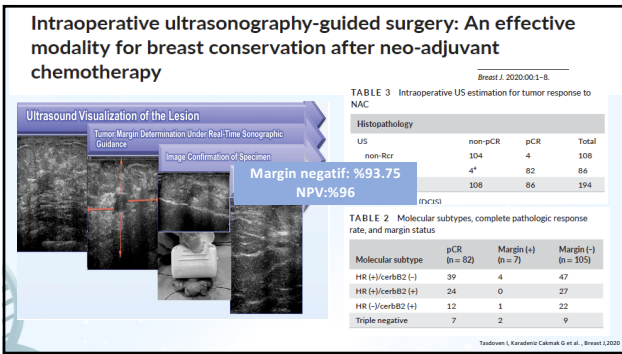
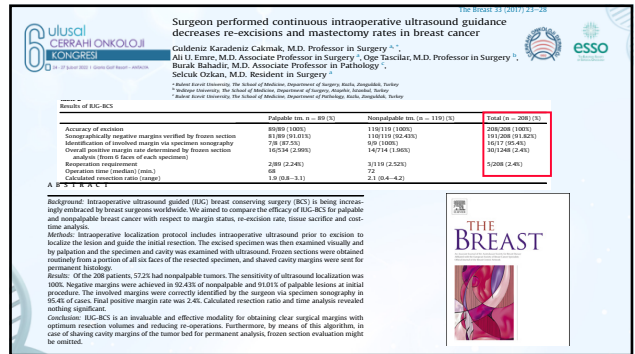
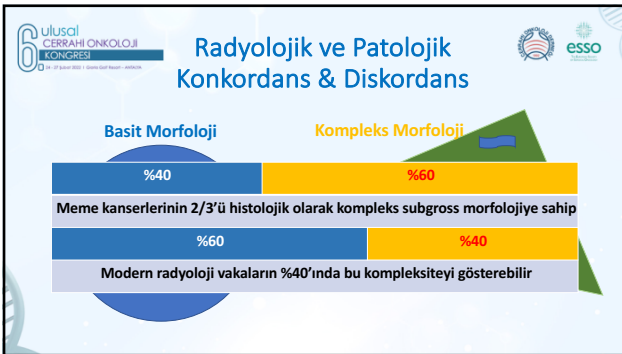
Klinisyenlerin Kullanması Gereken Anahtar Veriler


- Memede malign lezyon tanımlanırken;
- Görüntüleme yöntemi bağımsız sıralanması gereken morfolojik parametreler
 - Lezyonun **distribüsyonu** (unifokal, multifokal, veya difüz)
 - Invaziv ve in situ lezyonlar için ayrı, ayrı
 - Hastalığın **yaygınlığı** (invaziv, in situ ve intravasküler malign yapıları içeren tüm alanı represente edecek şekilde)
 - Tümörün **boyutu** (en büyük invaziv tümör odağının en büyük çapı)
 - Intratümöral veya intertümöral heterojenite** kanıtı

The subgross morphology of breast carcinomas: a single-institution series of 2033 consecutive cases documented in large-format histology slides

Subgross morfolojiye göre invaziv meme kansinömleri

Basit morfoloji, %40	Kompleks morfoloji, %60	
Unifokal	Multifokal	Difüz
Ekstensif %5	Ekstensif %66	Ekstensif %88
Lenf nodu (+) %19	Lenf nodu (+) %30	Lenf nodu (+) %38
Sağkalım, %92	Sağkalım, %82	Sağkalım, %76





Gelecek

esso

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Kesin pCR Prediksiyonu ????

Cerrahisiz Tedavi Mümkün Olabilir mi?

Rasyonel

NAK sonrası pCR:
TNBC:%37-50
HER2+:50-70

Öneri: pCR'ı görüntüleme + iğne biyopsileri ile tanımla ve sonra RT ver

Wardlaw N, Res Breast Clin Trials, 2017,12:81
Page 7, Ann Oncol, 2018;29:1487

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Cerrahinin eliminasyonu mümkün mü?

Prospektif Seriler

GSS-04 RESPONDER University of Heidelberg	GSS-05 NRG BR005 (US and Canada)	MICRA NKI	GSS-06 micra	The ROYAL MARSDEN SNU MD Anderson Cancer Center
n=451	n=105	n=365	n=76	
• cT1-T3 • All Subtypes • pCR and cCR	• cT1-T3 • All Subtypes • pCR and cCR	• cT1-T3 • All Subtypes • pCR and cCR	• cT1-T3 • All Subtypes • pCR and cCR	• cT1-T3 • All Subtypes • pCR and cCR
VAB US or Mammo	Image guided core biopsy	Image guided core biopsy	≥6VABs of image abnormality <2cm	
FNR 18% ½ avoidable Most minimal disease	NPV 89% Sensitivity 61%	Missed residual in 2/3 MRI/14G insufficient	FNR<5%	
	FNR:%22.5	FNR:%37		

NOT READY FOR PRIME TIME

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

PD7-02: Intelligent vacuum-assisted biopsy to identify breast cancer patients with pCR (ypT0, ypN0) after neoadjuvant systemic treatment for omission of breast and axillary surgery

André Pihl, Chris Siday-Gibbons, Jaeger Hell for the RESPONDER Investigators

Intelligent VAB=

- AI rehberlikli VAB
- NAT sonrası rezidüel hastalığı (meme/aksilla) kesin tespit edebilmek için hasta, görüntüleme ve tümör özelliklerini kullanan AI algoritmi

Eğitim/Test: N=318

- %45 pCR ypT0/pN0
- HER2+,TNBC,LuminalB

Eksternal validasyon: N=45

- %44 pCR (independent trial)

Sonuç: Cerrahi ile karşılaştırılan FNR

A machine learning algorithm (intelligent VAB) reliably excludes residual cancer after neoadjuvant systemic treatment (false-negative rate ~0%)

FNR: %0

- Spesifite: %40
- PPV: %67.8
- AUROC 0.91 (ext. valid. set)

Future Directions for Research:

- The omission of breast and axillary surgery for pCR patients responders to NST may be evaluated in future trials.

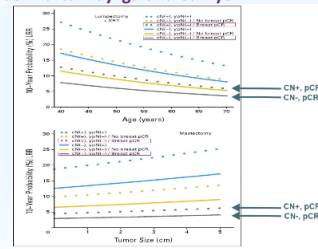
This presentation is the intellectual property of the author(s) presented. Contact them at andre.pihl@med.uni-heidelberg.de for permission to reprint and/or distribute.

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Dikkat

NAT sonrası pCR; LRR'den kurtulmayı garanti etmiyor

NASBP B18 + NSABP B27
10 yıllık NAK sonrası LRR



Momeni L, IJO, 2012;30:3950

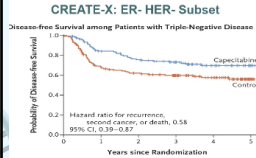
6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Dikkat

NAT sonrası rezidüel hastalık tanısının atlanması sağkalımı düşürebilir

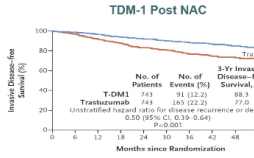
CREATE-X: ER- HER- Subset

Disease-free Survival among Patients with Triple-Negative Disease



Hazard ratio for recurrence, second cancer, or death, 0.58
95% CI, 0.39-0.87
P<0.001

TDM-1 Post NAC



No. of Patients | No. of Events (%) | 3-Yr Invasive Disease-free Survival, %

T-DM1 | 743 | 81 (10.9) | 88.9

Trastuzumab | 743 | 85 (11.4) | 77.0

Hazard ratio for disease recurrence or death, 0.50 (95% CI, 0.39-0.64)
P<0.001

Mouda N, NEJM, 2017;376:2147
von Minckwitz G, NEJM, 2019;380:6170

21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer

1.26; P=0.89). Among premenopausal women, invasive disease-free survival at 5 years was 89.0% with endocrine-only therapy and 93.9% with chemoendocrine therapy (hazard ratio, 0.60; 95% CI, 0.43 to 0.83; P=0.002), with a similar increase in distant relapse-free survival (hazard ratio, 0.58; 95% CI, 0.39 to 0.87; P=0.009). The relative chemotherapy benefit did not increase as the recurrence score increased.

CONCLUSIONS Among premenopausal women with one to three positive lymph nodes and a recurrence score of 25 or lower, those who received chemoendocrine therapy had longer invasive disease-free survival and distant relapse-free survival than those who received endocrine-only therapy, whereas postmenopausal women with similar characteristics did not benefit from adjuvant chemotherapy. (Funded by the National Cancer Institute and others; RxPONDER ClinicalTrials.gov number, NCT01272037.)

Kalinsky K. N Engl J Med. 2021;384(25):2376

Updated Analysis: Premenopausal Women Have Chemotherapy Benefit

Invasive Disease-Free Survival

Distant Relapse-Free Survival

RxPONDER Conclusions

- In updated analysis, we report with longer follow-up that postmenopausal women with RS 0-25 continue to gain benefit from adjuvant chemotherapy
- Chemoendocrine therapy with RS 0-25 benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy, with a 44-46% decrease in DFS, DRFS, DRFI events
- Endocrine analyses in premenopausal women (small subgroups)
 - pHR benefit from chemotherapy, though, limited number of events
 - 56.9% in ET arm (including majority of those with DFS) and 80.8% in CET arm stopped having regular menstrual periods in first 24 months and had a numerically improved DFS, regardless of treatment arm

5-year IDFS Absc:

5-year Distant Relapse-Free Survival:

Chemotherapy Benefit: 2.5% (previous: 3.3%)

Number at risk

CET 828 783 754 706 632 561 408 252 99 21
ET 626 774 737 694 610 533 398 238 86 27

CET 828 786 751 714 641 575 421 386 196 22
ET 626 780 751 712 631 555 420 247 93 28

¹ Kalinsky et al, New England Journal of Medicine: December 1, 2021

Cerrahinin eliminasyonu mümkün mü? pCR'ın Kesin Tespiti???

Esas soru;

- Yeni tanısal yaklaşım için, altın standartla karşılaştırıldığında benzer onkolojik güvenliğe ulaşmak için gerekli sensitivite nedir?

Meme Kanseri Cerrahisinde Paradigma Değişiklikleri ve Sensitiviteleri		
Yeni Yaklaşım	Eski Altın Standart Yaklaşım	Sensitivite
MK tanısı için perkütan imaj-rehberlikli bx.	Eksizyonel bx	%97.5 ¹
Lumpektomi	Mastektomi	Sağkalım c. 2,3
Klinik nod negatif hastada SLNB	Aksiller lenf nodu diseksiyonu	%95.7 ⁴ , %97.5 ⁵ , %97 ⁶
Klinik nod pozitif hastada SLNB	Aksiller lenf nodu diseksiyonu	%87.4 ⁷ , %89.9 ⁸
Targeted aksiller diseksiyon	Aksiller lenf nodu diseksiyonu	%98 ⁸

1. Gani ML, Ann Surg. 2005;204
2. Veronesi U, N Engl J Med. 2002;347
3. Fisher R, N Engl J Med. 2002;345
4. Giuliano AE, Ann Surg. 1994;3191
5. Veronesi U, Lancet. 1996;348
6. Strasser ML, Ann Surg Oncol. 2010;17:1854
7. Giuliano AE, J Clin Oncol. 2014;32:2215
8. Brogny C, J Am Med Assoc. 2013;310:1485

pCR Belirteçleri: Genomik – Transkriptomik – Proteomik Düzey

MOLEKÜLER DİYAGNOSTİK

İNTEKTİF DİYAGNOSTİK

GENOMİK

TRANSKRİPTOMİK

PROTEOMİK

BREAST CANCER CELLS

PERSONALIZED MEDICINE → **PRECISION MEDICINE** → **İTERDISİPLİNER YAKLAŞIM**

Image analysis → **Feature extraction** → **Classification**

Shape → **Intensity** → **Texture** → **Advanced image processing (neural networks)**

Pathology → **Next generation sequencing**

Single → **Conventional biopsy** → **Liquid biopsy**

Circulating Tumor Cells

- Size
- Marker/Epitope
- Clonality

Exosome

- Proteomics
- Genomics
- Proteolipidomics

Circulating Tumor DNA

- ctDNA
- Targeted sequencing

Yanıt Nasıl Yanıt Verelim? *Take home message

- Tanı anında **adjuvan kemoterapi gereksinimi kesin** olan hastalarda neoadjuvan tedavi cerrahi genişliği azaltmak için uygun bir yaklaşım
- NAT öncesi hasta seçiminde **optimal evreleme**
- Yanıt paterni bazlı sistemik ve lokoreyonel tedavinin bireyselleştirilmesi**
- Yanıt **kantitatif ve fonksiyonel metotlarla, lezyon haritalanarak ve işaretlenerek, radyolo-patolojik kolaborasi** ile tanımlanmalı
- Yanıt monitörizasyonu: NAT öncesi kullanılan modalite ile aynı (FM, US, MMG, MRI)**
- Lokal tedaviyi yanıt göre adapte edin**
- Cerrahi yönetim, hastayı en az üç zaman noktasında gözden geçiren interdisipliner bir görev
 - **Diagnostik değerlendirme**
 - **Yanıt değerlendirme**
 - **İntraoperatif değerlendirme**
- Rezidüel hastalık tespitinde görüntüleme yöntemlerinin aküritesinin artması cerrahi de-eskasyon için ümit vermeye birlikte **CERRAHI güncel olarak vazgeçilmez yerini korumaktadır**

