T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN HER2-DÜŞÜK VE HER2-SIFIR İNVAZİV MEME KANSERLERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mahmut Hüdai DEMİR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN HER2-DÜŞÜK VE HER2-SIFIR İNVAZİV MEME KANSERLERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mahmut Hüdai DEMİR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Münire KAYAHAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve tamamlanması sürecinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her aşamada yol gösterici desteğini esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr Münire Kayahan'a;

Öğrencisi olma ayrıcalığı yaşadığım, uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübesiyle; öğretici yaklaşımları ve örnek mesleki duruşlarıyla yetişmemde emeği geçen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik'e;

Engin bilgi ve tebrübesiyle bakış açımı genişleten yaklaşımıyla yetişmemde emeği geçen saygıdeğer hocam Op. Dr. Mehmet Talu'ya;

Eğitimim boyunca cerrahinin emek, sabır ve süreklilik gerektiren doğasını çalışkanlığı ve adanmışlığıyla bizlere gösteren saygıdeğer hocam Op. Dr. Metin Tilki'ye;

Bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Erkan Özkan, Prof. Dr. Oğuzhan Sunamak, Doç. Dr. Ali Sürmelioğlu, Doç. Dr. Cebrail Akyüz, Doç. Dr. Hakan Özdemir, Doç. Dr. Zehra Ünal Özdemir, Doç. Dr. Mehmet Kamil Yıldız, Doç. Dr. Evren Besler, Op. Dr. Süleyman Toker, Op. Dr. Gülten Çiçek Okuyan, Op. Dr. Doğan Erdoğan, Op. Dr. Ferdi Cambaztepe, Op. Dr. Ayşegül Aktaş, Op. Dr. Damla Beyazadam, Op. Dr. Aytaç Selman, Op. Dr. Gül Köksal'a;

Beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, sekreterlere ve hastane personellerine;

Hayatım boyunca desteklerini hep hissettiğim, güven ve sevgileriyle her daim yanımda olan, bugünlere gelmemi sağlayan kıymetli aileme;

Bu zorlu süreçte varlığıyla motivasyon kaynağım olan oğlum Yiğit Efe'ye;

Son olarak bu zorlu süreç dahil olmak üzere her zaman yanımda olan, sonsuz desteğini ve anlayışını esirgemeyen, hayatıma kattığı değer ve varlığıyla en büyük mutluluk kaynağım olan, başarılarımın asıl sahibi canım eşim İclal'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1 MEME KANSERİNİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ 3
2.2 MEME KANSERİNDE ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ 3
2.3 MEME KANSERİNDE PATOLOJİK SINIFLAMA VE HİSTOLOJİK ALT TİPLER 4
2.4 MOLEKÜLER ALT TİPLER VE KLİNİK DAVRANIŞ 4
2.5 HER2 DEĞERLENDİRMESİNDE PREANALİTİK VE ANALİTİK FAKTÖRLER 5
2.5.1 Preanalitik Faktörler 6
2.5.2 Analitik Faktörler 6
2.5.3 Klinik Yorum ve Çalışma Sonuçlarına Etkisi 7
2.6 HER2 RESEPTÖRÜ, HER2-DÜŞÜK MEME KANSERİ KAVRAMI VE KLİNİK ÖNEMİ 7
2.7 MEME KANSERİNDE EVRELEME VE CERRAHİ KARARA ETKİSİ 11
2.8 NEOADJUVAN KEMOTERAPİ VE PATOLOJİK TAM YANITIN CERRAHİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ 12
2.9 ÇALIŞMANIN RASYONELİ 14
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 16
3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI VE HASTA SEÇİMİ 16
3.2 HER2 GRUPLARININ TANIMLANMASI 17
3.3. HER2 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE İN SİTU HİBRİDİZASYON BULGULARI 17
3.4 NEOADJUVAN TEDAVİ ÖNCESİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLEN DEMOGRAFİK, KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ 18
3.5 NEOADJUVAN KEMOTERAPİ 19

3.6 NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI PATOLOJİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME 19
3.7 SONLANIM NOKTALARI 20
3.8 İSTATİSTİKSEL ANALİZ 20
3.9 ETİK ONAY 21
4.BULGULAR 22
4.1 HASTA POPÜLASYONU, DEMOGRAFİK, KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER 22
4.2 HER2-SIFIR VE HER2-DÜŞÜK GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI 25
4.3 SAĞKALIM ANALİZLERİ 29
4.4 COX REGRESYON ANALİZLERİ 34
5.TARTIŞMA 37
6. SONUÇ.....42
7.KAYNAKLAR 43

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD : Aksiller diseksiyon
ADC : Antibody–drug conjugate
AJCC : American Joint Committee on Cancer
ASCO : American Society of Clinical Oncology
CAP : College of American Pathologists
DXd : Deruxtecan
EPK : Eğitim Planlama Kurulu
ER : Östrojen reseptörü
ERBB2 : Epidermal Growth Factor Receptor 2
ESMO : European Society for Medical Oncology
FDA : U.S. Food and Drug Administration
GA : Güven aralığı
GLOBOCAN : Global Cancer Observatory
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR : Hormon reseptörü
HS : Hastalıksız sağkalım
IHK : İmmünohistokimya
ISH : In situ hibridizasyon
Ki-67 : Ki-67 proliferasyon indeksi
MKC : Meme koruyucu cerrahi
NAK : Neoadjuvan kemoterapi
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
PR : Progesteron reseptörü
pCR : Patolojik tam yanıt
pCR-N : Nodal patolojik tam yanıt
pCR-T : Tümör bazlı patolojik tam yanıt
SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SLNB : Sentinel lenf nodu biyopsisi
T-DXd : Trastuzumab-deruxtecan

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Moleküler alt tipler ve klinik/patolojik özellikleri.....5
Tablo 2: HER2 kasifikasyonu, standart ve yeni adlandırma.....8
Tablo 3: Meme kanseri için TNM anatomik evrelemesi (AJCC 8. baskı).....12
Tablo 4: Neoadjuvan tedavi öncesi vakaların demografik ve klinik özelliklerin Dağılımları.....23
Tablo 5: Moleküler alt tiplerin dağılımları.....24
Tablo 6: Uygulanan cerrahi yöntemler ve neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıtın dağılımı.....25
Tablo 7: HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların klinik ve histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....26
Tablo 8: HER2-sıfır ve HER2-düşük olgularda uygulanan cerrahi yöntemler ve neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıtın karışılaştırılması.....28
Tablo 9: Hormon reseptör negatif olgularda HER2-sıfır ve HER2-düşük gruplarının pCR karşılaştırılması.....29
Tablo 10: Hormon reseptör pozitif olgularda HER2-sıfır ve HER2-düşük gruplarının pCR karşılaştırılması.....29
Tablo 11: HER2-sıfır ve HER2-düşük olgularda nüks ve sağkalım analizleri.....30
Tablo 12: Nüks üzerine etkili risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi.....35
Tablo 13: Mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi.....36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Trastuzumab-derukstekanın HER2-düşük tümörlerde bystander etkisi ile antitümör aktivite mekanizması.....9
Şekil 2: Non-metastatik meme kanserinde neoadjuvan tedavi yaklaşımı.....13
Şekil 3: HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların genel sağkalım karşılaştırması.....31
Şekil 4: HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların hastalıksız sağkalım karşılaştırması.....31
Şekil 5: HR-pozitif alt grupta HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların genel sağkalım karşılaştırması.....32
Şekil 6: HR-negatif alt grupta HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların genel sağkalım karşılaştırması.....33
Şekil 7: HR-pozitif alt grupta HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların hastalıksız sağkalım karşılaştırması.....33
Şekil 8: HR-negatif alt grupta HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların hastalıksız sağkalım karşılaştırması.....34

ÖZET

Amaç: Son yıllarda HER2-negatif meme kanserlerinin kendi içinde heterojen bir grup olduğu ve bu grubun bir alt kümesinin düşük düzeyde HER2 ekspresyonu gösterdiği ortaya konmuştur. HER2-düşük meme kanserlerinin neoadjuvan kemoterapiye yanıtı ve prognozu konusunda literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır. Bu çalışmada, neoadjuvan kemoterapi alan HER2-sıfır ve HER2-düşük invaziv meme kanserli hastaların klinikopatolojik özelliklerinin, patolojik tam yanıt oranlarının ve sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada, Ocak 2014– Ocak 2024 tarihleri arasında neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrasında cerrahi uygulanmış 287 invaziv meme kanserli kadın hasta değerlendirildi. Hastalar, tanı anındaki kor biyopsi sonuçlarına göre HER2-sıfır (IHK 0) ve HER2-düşük (IHK 1+ veya IHK 2+/ISH negatif) olarak iki gruba ayrıldı. Klinik, histopatolojik özellikler, uygulanan cerrahi yöntemler, neoadjuvan tedavi sonrası patolojik yanıt (pCR-T, pCR-N ve total pCR) ve sağkalım sonuçları karşılaştırıldı. Hormon reseptör durumuna göre alt gruplar oluşturuldu ve bu alt gruplarda da total pCR, hastalıksız ve genel sağkalım karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde Ki-kare testleri, Kaplan–Meier sağkalım analizleri ve Cox regresyon modelleri kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %70,4'ü HER2-sıfır, %29,6'sı HER2-düşük grupta yer aldı. HER2-sıfır ve HER2-düşük gruplar arasında yaş, klinik evre, hormon reseptör durumu, Ki-67 düzeyi ve cerrahi yöntemler açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Neoadjuvan kemoterapi sonrası tümör bazlı patolojik tam yanıt (pCR-T), nodal patolojik tam yanıt (pCR-N) ve total patolojik tam yanıt oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hormon reseptör pozitif ve negatif alt grup analizlerinde de patolojik yanıt oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım analizlerinde HER2-sıfır ve HER2-düşük gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada, neoadjuvan kemoterapi alan HER2-düşük invaziv meme kanserlerinin klinikopatolojik özellikleri, patolojik tam yanıt oranları ve sağkalım sonuçları açısından HER2-sıfır tümörlerden anlamlı olarak farklı olmadığı gösterilmiştir. Bulgular, HER2-düşük meme kanserlerinin neoadjuvan tedaviye yanıt ve prognoz açısından HER2-sıfır grubtan ayrı bir klinik davranış sergilediğini

söylemek için yeterli değildir. HER2-düşük alt grubun klinik ve prognostik öneminin daha net ortaya konabilmesi için ileriye dönük, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, HER2-düşük, HER2-sıfır, neoadjuvan kemoterapi, patolojik tam yanıt, sağkalım

ABSTRACT

Objective: Recent studies have shown that HER2-negative breast cancer is a heterogeneous disease, with a subset of tumors exhibiting low levels of HER2 expression. The clinical behavior, response to neoadjuvant chemotherapy, and prognostic significance of HER2-low breast cancer remain controversial. This study aimed to compare the clinicopathological characteristics, pathological complete response rates, and survival outcomes of patients with HER2-zero and HER2-low invasive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy.

Materials and Methods: This retrospective, single-center study included 287 female patients with invasive breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy followed by surgery between January 2014 and January 2024. Patients were classified as HER2-zero (IHC 0) or HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-negative) based on pretreatment core biopsy findings. Clinicopathological features, surgical approaches, pathological response to neoadjuvant therapy (tumor-based pCR, nodal pCR, and total pCR), and survival outcomes were compared between the two groups. Hormone receptor positive and negative subgroups are also compared for pCR, disease free and overall survival. Statistical analyses were performed using chi-square tests, Kaplan–Meier survival analysis, and Cox proportional hazards models.

Results: Of the patients, 70.4% were classified as HER2-zero and 29.6% as HER2-low. No significant differences were observed between the groups in terms of age, clinical stage, hormone receptor status, Ki-67 index, or surgical procedures ($p>0.05$). Tumor-based pathological complete response, nodal pathological complete response, and total pathological complete response rates were similar between HER2-zero and HER2-low groups ($p>0.05$). Subgroup analyses according to hormone receptor status also showed no significant differences in pathological response rates. Overall survival and disease-free survival did not differ significantly between the two groups.

Conclusion: HER2-low invasive breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy demonstrated clinicopathological features, pathological response rates, and survival outcomes comparable to those of HER2-zero tumors. The findings do not provide sufficient evidence to support a distinct clinical behavior of HER2-low breast cancers compared with HER2-zero tumors regarding response to neoadjuvant therapy

and prognosis. Further prospective, multicenter studies are needed to better define the clinical implications of the HER2-low subtype.

Keywords: Breast cancer, HER2-low, HER2-zero, neoadjuvant chemotherapy, pathological complete response, survival

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda dünya genelinde en sık görülen malignite olup, kanser ilişkili mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Gelişen tanı yöntemleri ve sistemik tedavilere rağmen hastalığın heterojen biyolojisi, klinik seyri ve tedavi yanıtını belirleyen en önemli faktörlerden biri olmaya devam etmektedir (1,2).

Meme kanseri, hormon reseptör (HR) durumu ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ekspresyonuna göre moleküler alt tiplere ayrılmakta olup, bu sınıflama prognostik ve prediktif açıdan büyük önem taşımaktadır (1,3). HER2 pozitif meme kanserleri, HER2 hedefli tedaviler sayesinde sağkalım açısından önemli kazanımlar elde edilen bir grup iken, HER2 negatif meme kanserleri uzun yıllar homojen bir grup olarak değerlendirilmiştir (4,5,6).

Son yıllarda immünohistokimyasal değerlendirmedeki gelişmelerle birlikte, HER2 negatif olarak tanımlanan olguların kendi içerisinde heterojen bir yapı sergilediği ve bu grubun bir alt kümesinin düşük düzeyde HER2 ekspresyonu gösterdiği ortaya konmuştur. HER2 immünohistokimya (IHK) skoru 1+ olan ya da IHK 2+ olup in-situ hibridizasyon (ISH) testi negatif olan bu tümörler "HER2-low" (HER2-düşük) meme kanseri olarak tanımlanmaktadır. HER2 negatif tümörlerde ise IHK skoru 0 olup, bu grup, "HER2-zero" (HER2-sıfır) olarak adlandırılmaktadır (7,8).

HER2-düşük meme kanseri kavramı, özellikle antikor-ilaç konjugatlarının (ADC) klinik kullanıma girmesiyle birlikte önem kazanmıştır. ADC sınıfı bir ilaç olan Enhertu, HER2 reseptörüne bağlanan bir monoklonal antikor (Trastuzumab) ile güçlü bir kemoterapi ilacının (Derukstekan – DXd) birleşimi ile oluşur. DESTINY-Breast 04 ve DESTINY-Breast 05 çalışmaları, HER2-düşük tümörlerin biyolojik ve klinik olarak ayrı bir grup olabileceğini ve bu hastaların hedefe yönelik tedavilerden fayda görebileceğini göstermiştir (9-11). FDA (U.S. Food and Drug Administration) 2022'de, önceden kemoterapi almış olmak veya adjuvan kemoterapiyi tamamladıktan sonraki altı ay içinde veya adjuvan kemoterapi sırasında hastalık nüksü geliştirmiş olmak şartı ile, ameliyat edilemeyen veya metastatik HER2-düşük meme kanserlerinde Trastuzumab-Derukstekan kullanımına onay vermiştir. 2025 yılı sonlarında ise, DESTINY-Breast 09 çalışmasının sonuçlarıyla

Trastuzumab+Derukstekan+Pertuzumab tedavisinin HER2 pozitif metastatik meme kanserlerinde birinci basamak tedavi olarak kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır (12). Belki ilerleyen dönemde yapılan geniş çalışmalarla bu onay HER2-düşük meme kanseri hastalarını da kapsayabilecektir.

Erken ve lokal ileri meme kanserlerinde, neoadjuvan kemoterapi (NAK), tümör küçültme, meme koruyucu cerrahi olasılığını artırma ve tedaviye yanıtın in vivo olarak değerlendirilmesine olanak sağlaması nedeniyle tedavi algoritmalarında yerini almıştır (13). Neoadjuvan tedavi sonrası elde edilen patolojik tam yanıt (pCR), özellikle agresif moleküler alt tiplerde uzun dönem sağkalım ile ilişkili güçlü bir prognostik belirteçtir (14).

Literatürde HER2-düşük ve HER2-sıfır meme kanserlerinin neoadjuvan kemoterapiye yanıtları ve sağkalım sonuçları konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda HER2-düşük tümörlerin pCR oranlarının HER2-sıfır tümörlere kıyasla daha düşük olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda anlamlı bir fark saptanmamıştır (3,4,15-18). HER2-düşük meme kanserlerinin klinik davranışının, neoadjuvan tedaviye yanıtının ve prognostik öneminin daha ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir. HER2-düşük statünün prognozunun, HER2-sıfır tümörlerden daha kötü olduğunun tespit edilmesi halinde, anti-HER2 tedavilerin HER2-düşük erken evre meme kanserinde de kullanımı gündeme gelecektir (7,19).

Bu çalışmada, neoadjuvan kemoterapi alan ve sonrasında opere edilen HER2-sıfır ve HER2-düşük meme kanserli hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile patolojik tam yanıt oranları ve sağkalım sonuçları karşılaştırılmıştır. Amacımız, HER2-düşük meme kanserinin ayrı bir subgrup olup olmadığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MEME KANSERİNİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri, meme bezinin duktal veya lobüler epitelinden köken alan, biyolojik davranışı ve klinik seyri heterojen olan malign bir hastalıktır (1,20). Kadınlarda dünya genelinde en sık görülen kanser türü olup, kanser ilişkili mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. GLOBOCAN 2022 verilerine göre dünya genelinde yılda yaklaşık 2,3 milyon yeni meme kanseri olgusu tanı almakta ve yaklaşık 670.000 kadın, meme kanseri nedeniyle yaşamını yitirmektedir (2). Türkiye'de meme kanseri, kadınlarda görülen tüm malignitelerin yaklaşık dörtte birini oluşturmakta olup, insidans artış göstermeye devam etmektedir (21). Erken tanı programlarının yaygınlaşması ve sistemik tedavilerdeki gelişmelere rağmen, meme kanserinin klinik seyri büyük ölçüde tümör biyolojisine bağlı kalmaya devam etmektedir. Bu nedenle hastalığın moleküler alt tiplerinin ve tedaviye yanıt paternlerinin daha iyi anlaşılması, hem cerrahi hem de onkolojik sonuçların iyileştirilmesi açısından önem taşımaktadır (1,22-24).

2.2 MEME KANSERİNDE ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanseri gelişimi, genetik yatkınlık ile hormonal, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Risk faktörleri, değiştirilemeyen ve değiştirilebilir faktörler olarak iki ana grupta değerlendirilmektedir. Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ileri yaş, aile öyküsü, BRCA1/2 ve TP53 gibi germline mutasyonlar, erken menarş ve geç menopoz yer almaktadır. Değiştirilebilir risk faktörleri ise obezite, fiziksel inaktivite, alkol tüketimi, sigara tüketimi, uzun süreli hormon replasman tedavisi olarak tanımlanmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite ve emzirme, meme kanseri riskini azaltıcı yaşam tarzı faktörleri arasında yer almaktadır; haftada 75–150 dakika orta düzeyde fiziksel aktivite (örneğin yürüyüş) meme kanseri riskinde yaklaşık %18 azalma ile ilişkilendirilirken, 30 yaşından önce 1,5–2 yıl süreyle emzirmenin de riski hafif düzeyde azalttığı düşünülmektedir (25). Bu risk faktörleri yalnızca meme kanseri gelişimini değil, aynı zamanda tümörün moleküler alt tip dağılımını ve tedaviye yanıtını da etkileyebilmektedir (1,22,25).

2.3 MEME KANSERİNDE PATOLOJİK SINIFLAMA VE HİSTOLOJİK ALT TİPLER

Histopatolojik olarak meme kanserlerinin büyük çoğunluğunu invaziv duktal karsinomlar oluştururken, invaziv lobüler karsinom ikinci sıklıkta görülmektedir. İnvaziv duktal karsinomlar genellikle kitle oluşturan, daha belirgin sınırlara sahip lezyonlar şeklinde izlenirken; invaziv lobüler karsinomlar sıklıkla diffüz infiltratif büyüme paternleri nedeniyle klinik ve radyolojik olarak daha sinsi seyir gösterebilmektedir. Daha nadir olarak mikst tipler ve özel histolojik alt tipler izlenmektedir. Medüller, tübüler, müsinöz ve papiller karsinom gibi özel histolojik alt tipler genellikle daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Histolojik alt tipler, tümörün infiltrasyon paterni, lenfovasküler invazyon eğilimi ve neoadjuvan kemoterapiye yanıt açısından farklılık gösterebilmektedir. Özellikle invaziv lobüler karsinomların neoadjuvan tedaviye daha düşük patolojik yanıt oranları gösterdiği bilinmektedir (1,20).

2.4 MOLEKÜLER ALT TİPLER VE KLİNİK DAVRANIŞ

Klinik pratikte meme kanseri moleküler sınıflaması; östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER2 ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi esas alınarak yapılmaktadır (22-24,26-28). Bu sınıflamaya göre meme kanserleri luminal A, luminal B, HER2 pozitif ve üçlü negatif meme kanseri olarak dört ana gruba ayrılmaktadır (22-24). Bu alt tipler; tümör agresivitesi, neoadjuvan tedaviye yanıt oranları, patolojik tam yanıt elde edilme sıklığı ve uzun dönem sağkalım açısından belirgin farklılıklar göstermektedir (14,22). Bu nedenle moleküler alt tip, günümüzde cerrahi ve sistemik tedavi kararlarının temel belirleyicilerinden biridir (22-24). Meme kanserinde moleküler alt tiplere ait temel klinik ve patolojik özellikler ile neoadjuvan kemoterapiye yanıt paternleri Tablo 1'de özetlenmiştir (14,22-24,26-28).

Tablo 1. Moleküler alt tipler ve klinik/patolojik özellikleri

Moleküler subtip	IHK Profili	Klinik Adlandırma	Klinik Özellik	NAK Yanıtı
Luminal A	ER+, PR+, HER2−, Ki-67 düşük	HR-pozitif	Küçük tümör, düşük agresivite	Düşük
Luminal B	• ER+, PR+/−, HER2−, Ki-67 yüksek • ER+, PR+/−, HER2+	• HR-pozitif • HR-pozitif, HER2-pozitif	Orta–yüksek agresivite	Orta
HER2-zengin	ER−, PR−, HER2+	HER2-pozitif	Agresif, hızlı büyüme	Yüksek (Anti-HER2 ile)
Bazal benzeri	ER−, PR−, HER2−	Üçlü Negatif (TN)	Genç yaşta, agresif	Yüksek

ER: Östrojen reseptörü; PR: Progesteron reseptörü; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; IHK: İmmünohistokimya

2.5 HER2 DEĞERLENDİRMESİNDE PREANALİTİK VE ANALİTİK FAKTÖRLER

HER2 durumu, meme kanserinde prognostik ve prediktif açıdan kritik öneme sahip olup, özellikle HER2-düşük meme kanseri kavramının ortaya çıkmasıyla birlikte immünohistokimyasal değerlendirmedeki teknik ayrıntıların klinik sonuçlar üzerindeki etkisi daha da belirgin hale gelmiştir (11,19).

HER2 değerlendirmesinde kullanılan yöntemler immünohistokimya (IHK) ve in situ hibridizasyon (ISH) teknikleridir. IHK, tümör hücrelerinin membranında HER2 proteinine ait boyanmanın lokalizasyonu, yoğunluğu ve boyanan hücre oranının ışık mikroskobunda değerlendirilmesine dayanır; değerlendirmede yalnızca komplet membran boyanması dikkate alınmakta, sitoplazmik veya non-spesifik boyanmalar skorlamaya dahil edilmemektedir. IHK ile elde edilen 0–3+ skorları, özellikle düşük düzey ve heterojen membran boyanmasının ayırt edilmesini gerektirdiğinden gözlemciler arası değişkenliğe açıktır. IHK skoru 2+ olan olgularda uygulanan ISH yöntemleri, tümör hücre çekirdeğinde HER2 genine ait noktasal sinyallerin değerlendirilmesi yoluyla gen amplifikasyonunun varlığını ortaya koymakta ve kesin

HER2 durumunun belirlenmesini sağlamaktadır. HER2 ekspresyonunun doğru sınıflandırılması, preanalitik ve analitik birçok değişkenden etkilenebilmektedir (28).

2.5.1 Preanalitik Faktörler

Preanalitik süreç, doku örneğinin alınmasından immünohistokimyasal boyama öncesine kadar geçen tüm aşamaları kapsamaktadır. Meme kanseri örneklerinde uygun fiksasyon süresi ve koşulları, HER2 immünohistokimyasal boyanmanın güvenilirliği açısından kritik öneme sahiptir. Yetersiz veya aşırı fiksasyon, HER2 ekspresyonunun olduğundan düşük ya da yüksek değerlendirilmesine yol açabilmektedir (28).

ASCO/CAP kılavuzlarına göre, formalin fiksasyon süresinin genellikle 6–72 saat arasında olması önerilmektedir (28). Özellikle kor biyopsi örneklerinde doku miktarının sınırlı olması ve tümör içi HER2 ekspresyonunun heterojen dağılım gösterebilmesi, HER2-düşük ve HER2-sıfır ayrımında yanlış sınıflandırma riskini artırabilmektedir (19,28).

2.5.2 Analitik Faktörler

Analitik aşama, HER2 immünohistokimyasal boyamanın uygulanması ve skorlanmasını içermektedir. Kullanılan antikor klonları, boyama protokolleri, antijen geri kazanım yöntemleri ve değerlendirme kriterleri, HER2 skorlamasını doğrudan etkileyebilmektedir (29).

HER2 immünohistokimyasal değerlendirmesinde özellikle düşük düzey membran boyanmasının, gözlemciler arası değişkenliğe (interobserver variability) açık olduğu ve bu durumun HER2-düşük ve HER2-sıfır ayrımında yorum farklılıklarına yol açabildiği bilinmektedir (28). Düşük düzey HER2 ekspresyonunun tümör hücreleri arasında heterojen dağılım gösterebilmesi, aynı tümör içerisinde farklı alanlarda farklı HER2 skorlarının elde edilmesine neden olabilmektedir (19). Bu durum, HER2-düşük ve HER2-sıfır grupları arasındaki biyolojik sınırların kesin olmamasına katkıda bulunmaktadır (11,19).

2.5.3 Klinik Yorum ve Çalışma Sonuçlarına Etkisi

HER2 değerlendirmesindeki preanalitik ve analitik değişkenler, HER2-düşük meme kanserlerinin klinik özelliklerinin ve neoadjuvan kemoterapiye yanıtlarının yorumlanmasında dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir (11,19). Literatürde HER2-düşük meme kanserlerinin patolojik tam yanıt oranları ve sağkalım sonuçlarına ilişkin çelişkili bulguların bir kısmının, HER2 immünohistokimyasal değerlendirmedeki metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği öne sürülmektedir (3,4,7,16-19).

Bu nedenle HER2-düşük statüsünün klinik ve prognostik yorumlanmasında, tümör biyolojisinin yanı sıra patolojik değerlendirme süreçlerindeki teknik sınırlılıkların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir (11,12,19,30).

2.6 HER2 RESEPTÖRÜ, HER2-DÜŞÜK MEME KANSERİ KAVRAMI VE KLİNİK ÖNEMİ

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin bir üyesi olup hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve sağkalımında rol oynayan bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. HER2 gen amplifikasyonu veya protein aşırı ekspresyonu, tümör agresifliği, yüksek proliferasyon kapasitesi ve kötü prognoz ile ilişkilidir (1,24). HER2 pozitif meme kanserleri, trastuzumab ve diğer HER2 hedefli ajanların klinik kullanıma girmesiyle birlikte sağkalım açısından önemli kazanımlar elde edilen bir hasta grubunu temsil etmektedir (24). Buna karşın, HER2 negatif olarak tanımlanan meme kanserleri uzun yıllar hedeflenebilir bir moleküler yapıdan yoksun, biyolojik olarak homojen bir grup olarak değerlendirilmiştir (1,24).

Son yıllarda immünohistokimyasal değerlendirme tekniklerindeki gelişmeler, HER2 negatif tümörlerin kendi içinde heterojen bir yapı sergilediğini ortaya koymuştur (19,24). Güncel tanımlamaya göre HER2 durumu; immünohistokimya ve gerektiğinde in-situ hibridizasyon yöntemi ile belirlenmektedir (28). Buna göre, güçlü HER2 protein amplifikasyonu (IHK skoru 3+) olan veya IHK 2+ olup ISH'te ERBB2 gen amplifikasyonu gösteren tümörler HER2 pozitif olarak kabul edilir. Bu grupta tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında güçlü boyanma izlenir (29). Standart

sınıflamada, IHK skoru 0 (hiç boyanma yok), IHK 0+ (hücrelerin ≤%10'unda soluk boyanma), IHK 1+ (hücrelerinin >%10'unda soluk, inkomplet membran boyanması) olan tümörler ve IHK 2+ (hücrelerin >%10'unda zayıf/orta komplet boyanma ya da ≤%10'unda şiddetli komplet boyanma) olup ISH negatif olan tümörler HER2 negatif kabul edilir (28). Güncel bulgularla HER2 IHK skoru 0'ın üzerinde fakat 1+'ın altında olan (skor 0+) tümörler HER2-ultra düşük (HER2-ultra low) olarak adlandırılmaktadır (29). DESTINY-Breast06 ve DAISY çalışmalarında, HER2-ultra düşük tümörlerin de yeni nesil anti-HER2 tedavilere yanıt verdiği gösterilmiştir (31,32). IHK 1+ olan ya da IHK 2+ olup ISH negatif olan tümörler ise HER2-düşük meme kanseri olarak adlandırılmaktadır (23,24,28). HER2-düşük tümörler, HER2 ekspresyonunun tümör hücreleri arasında heterojen dağılım gösterebildiği ve düşük düzeyli HER2 ekspresyonunun yalnızca tümör hücrelerinin bir bölümünde saptandığı bir biyolojik spektrumu temsil etmektedir (19,28). HER2-düşük meme kanseri kavramı, başlangıçta yalnızca patolojik bir alt sınıflama olarak değerlendirilmiş olsa da, özellikle antikor-ilaç konjugatlarının klinik kullanıma girmesiyle birlikte klinik önem kazanmıştır (11,19). Ancak HER2-düşük ve HER2-ultra düşük ifadeleri prognostik değerleri netleşmeden klasifikasyona sokulmamıştır, rutin standart raporlamada henüz kullanılmamaktadır (29). HER2 IHK ve ISH sonuçlarına göre yapılan standart sınıflama ile yeni tanımlanan alt gruplar Tablo 2'de özetlenmiştir (29).

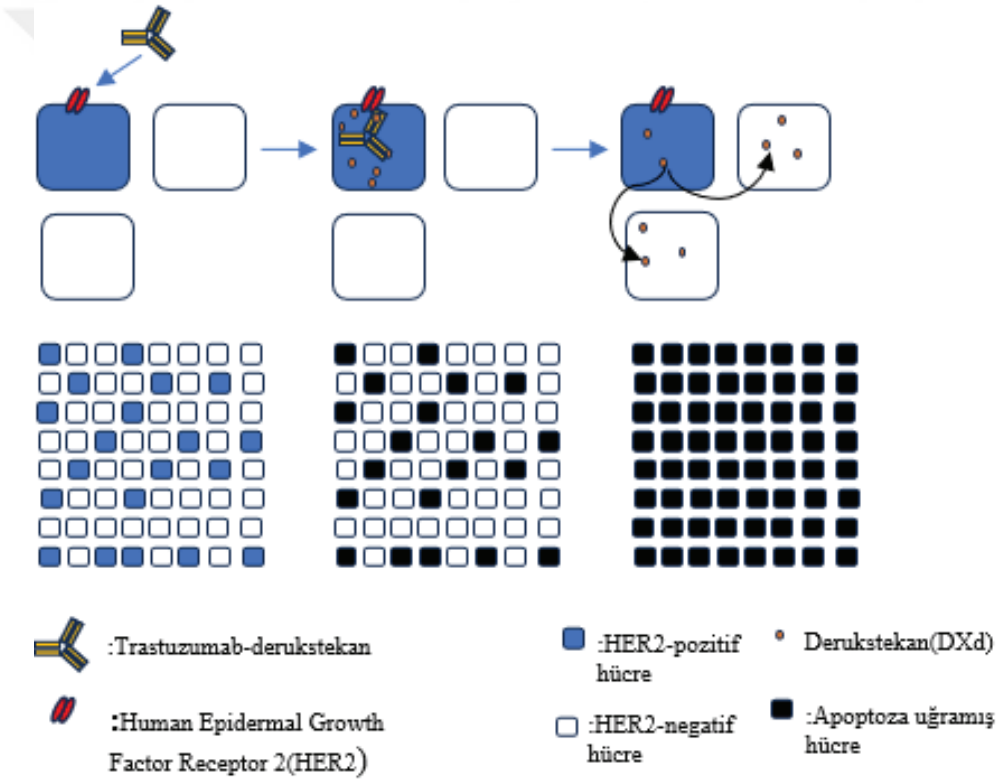
Tablo 2. HER2 kasifikasyonu, standart ve yeni adlandırma

IHK	ISH	Yeni adlandırma	Standart adlandırma
Skor 0	**-**	**HER2-sıfır**	**HER2 negatif**
Skor 0+	**-**	**HER2-ultra düşük**	
Skor 1+	**-**	**HER2-düşük**	
Skor 2+	**negatif**	**HER2-düşük**	
Skor 2+	**pozitif**	**HER2-pozitif**	**HER2 pozitif**
Skor 3+	**-**		

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; IHK: İmmünohistokimya; ISH: in situ hibridizasyon.

Antikor-ilaç konjugatlarının HER2-düşük meme kanserlerindeki klinik etkinliği, bu ajanların özgün etki mekanizmaları ile ilişkilidir. Trastuzumab-derukstekan (T-DXd), HER2'ye bağlanan bir monoklonal antikor ile hücre içine

alındıktan sonra serbestleşen sitotoksik yükü birleştiren bir antikor-ilaç konjugatıdır. Tümör hücresi içinde açığa çıkan sitotoksik ajanların komşu tümör hücrelerine difüze olabilmesiyle açıklanan "komşu hücre (bystander) etkisi" sayesinde, HER2 ekspresyonu heterojen olan tümörlerde de antitümör aktivite gösterebilmektedir. Bu mekanizma, HER2-düşük tümörlerin yalnızca HER2-sıfır grubunun bir alt kategorisi değil, hedeflenebilir biyolojik özellikler taşıyan ayrı bir klinik alt grup olarak değerlendirilmesine katkı sağlamış ve HER2-düşük meme kanserlerinin klinik önemini artırmıştır (11,19). Trastuzumab-derukstekanın HER2-düşük tümörlerde bystander etkisi ile antitümör aktivite göstermesini açıklayan etki mekanizması Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir (33).



Şekil 1†. Trastuzumab-derukstekanın HER2-düşük tümörlerde bystander etkisi ile antitümör aktivite mekanizması

Denkert ve arkadaşlarının dört prospektif neoadjuvan çalışmanın bireysel hasta verilerini içeren analizinde, HER2-düşük meme kanserlerinin klinik ve moleküler özellikler açısından HER2-sıfır tümörlerden farklılık gösterebildiği bildirilmiştir (15). Bu bulgular, HER2-düşük tümörlerin biyolojik olarak ayrı bir alt grup olabileceği

†Şekil, Mitani ve Kawakami'nin mide kanseri tedavisi için hazırladığı şekilden uyarlanmıştır (28).

görüşünü desteklemektedir (15,19). HER2-düşük meme kanserlerinde neoadjuvan kemoterapiye yanıt konusu literatürde halen tartışmalıdır (3,4,7,16-18). Neoadjuvan tedaviye yanıt, meme kanserinde tümör biyolojisi ile yakından ilişkili olup, özellikle HER2 pozitif ve üçlü negatif meme kanserlerinde patolojik tam yanıt (pCR) oranları yüksek iken, hormon reseptör pozitif tümörlerde bu oranlar daha düşüktür (14,22). HER2-düşük meme kanserlerinin bu spektrumda nasıl davrandığına ilişkin veriler ise heterojendir (3,4,7,16-18). De Moura Leite ve arkadaşları, HER2-düşük hastalarda pCR oranlarının HER2-sıfır hastalara kıyasla daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (3). Benzer şekilde Li ve arkadaşları, HER2-düşük statüsünün neoadjuvan kemoterapiye daha zayıf yanıt ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (4). Buna karşın, bazı çalışmalarda HER2-düşük ve HER2-sıfır gruplar arasında pCR oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (7,16-18). Şen ve arkadaşlarının erken evre meme kanserli hastalarda gerçekleştirdiği çalışmada, HER2-düşük statüsünün pCR üzerine bağımsız bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (7). Bu çelişkili sonuçlar, HER2-düşük meme kanserlerinin homojen bir biyolojik grup olmadığını ve hormon reseptör durumu gibi ek faktörlerin tedavi yanıtında belirleyici olabileceğini düşündürmektedir (3,4,7,16-19).

HER2-düşük meme kanserlerinin klinik önemi, DESTINY-Breast çalışmaları ile birlikte daha da belirgin hale gelmiştir. DESTINY-Breast 04 çalışması, daha önce HER2 negatif olarak kabul edilen HER2-düşük metastatik meme kanserli hastalarda trastuzumab-derukstekanın genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı üstünlük sağladığını göstermiştir (11). Bu çalışma, HER2-düşük tümörlerin yalnızca HER2-sıfır tümörlerin bir alt grubu olmadığı, biyolojik ve klinik olarak farklı davranış gösterebileceği hipotezini güçlendirmiştir (11,19). DESTINY-Breast 05 çalışması ise yüksek riskli erken evre HER2-düşük meme kanserli hastalarda adjuvan tedavi stratejilerini değerlendirmekte olup, HER2-düşük kavramının yalnızca metastatik hastalıkla sınırlı olmadığını, erken evre hastalıkta da tedavi kararlarını etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (10). Bu bulgular, HER2-düşük meme kanserlerinin neoadjuvan tedaviye yanıt, patolojik tam yanıt oranları, cerrahi sonuçlar ve prognoz açısından yeniden değerlendirilmesi gerekliliğini gündeme getirmiştir (10,19).

Tüm bu veriler ışığında HER2-düşük meme kanserleri, yalnızca sistemik tedavi seçenekleri açısından değil, neoadjuvan kemoterapiye yanıt, cerrahi planlama ve prognostik öngörü açısından da ayrı bir klinik alt grup olarak ele alınmalıdır (10,11,19).

2.7 MEME KANSERİNDE EVRELEME VE CERRAHİ KARARA ETKİSİ

Meme kanserinde evreleme, AJCC TNM sınıflamasına göre yapılmaktadır (Tablo 3) (34). Klinik pratikte meme kanseri, evreleme bulguları ışığında erken evre ve lokal ileri hastalık olarak da sınıflandırılmaktadır. Erken evre meme kanseri, genellikle evre I–II hastalığı ifade etmekte olup, cerrahi olarak primer rezeksiyonun mümkün olduğu ve küratif amaçlı tedavi yaklaşımlarının uygulandığı olguları kapsamaktadır. Lokal ileri meme kanseri ise çoğunlukla evre III hastalıkla tanımlanmakla birlikte, büyük primer tümör varlığı nedeniyle (T3N0) klinik davranışı lokal ileri hastalığa benzeyen seçilmiş evre IIB olgular da bazı çalışmalarda bu spektrum içerisinde değerlendirilebilmektedir (23,24,34).

Tablo 3. Meme kanseri için TNM anatomik evrelemesi (AJCC 8. baskı)

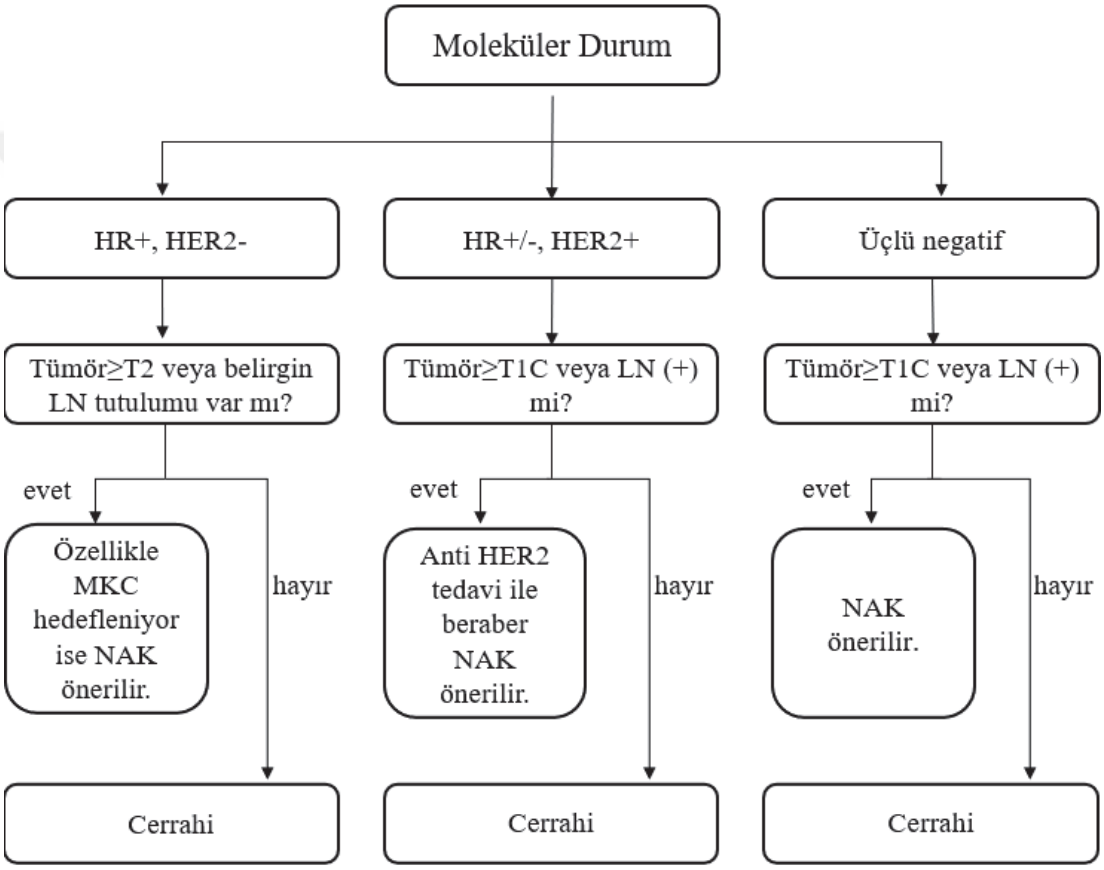
T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Herhangi bir T	N3	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV

Evreleme yalnızca prognostik bir araç değil, aynı zamanda cerrahi tedavi stratejilerinin belirlenmesinde temel bir rehberdir. Neoadjuvan tedavi öncesinde yapılan klinik evreleme (cTNM), hastanın neoadjuvan tedaviye uygunluğunu belirlerken; cerrahi sonrası yapılan patolojik evreleme (ypTNM), tedavi başarısını ve prognozu değerlendirmede kritik rol oynamaktadır (23,24,34). Özellikle lenf nodu pozitif hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası sağlanan evre küçülmesi(down-staging), aksiller cerrahi yaklaşımın sentinel lenf nodu biyopsisi lehine değişmesini mümkün kılabilmektedir (23,24).

2.8 NEOADJUVAN KEMOTERAPİ VE PATOLOJİK TAM YANITIN CERRAHİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Neoadjuvan kemoterapi, erken ve lokal ileri evre meme kanserinde güncel tedavi algoritmalarının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (23,24). Başlangıçta yalnızca inoperabl veya lokal ileri tümörlerde rezektabiliteyi sağlamak amacıyla kullanılan neoadjuvan yaklaşım, günümüzde cerrahi tedaviyi şekillendiren ve

prognostik bilgi sağlayan bir tedavi stratejisi olarak kabul edilmektedir (14,23,24). Güncel NCCN ve ESMO kılavuzlarında; klinik olarak büyük tümörlerde (T2 ve üzeri), aksiller lenf nodu pozitif hastalarda ve biyolojik olarak agresif moleküler alt tiplerde neoadjuvan kemoterapi önerilmektedir. Neoadjuvan tedavinin temel amaçları; tümör boyutunun küçültülmesi, meme koruyucu cerrahi olasılığının artırılması, klinik olarak pozitif aksillanın negatif hale getirilmesi ve sistemik tedaviye yanıtın in vivo olarak değerlendirilmesidir (23,24). Non-metastatik meme kanserinde güncel neoadjuvan tedavi yaklaşımı Şekil 2'de özetlenmiştir.



HR: Hormon reseptörü; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; LN: Lenf nodu; NAK: Neoadjuvan kemoterapi; MKC: Meme koruyucu cerrahi.

Şekil 2. Non-metastatik meme kanserinde neoadjuvan tedavi yaklaşımı

Neoadjuvan kemoterapi sonrası elde edilen tümör ve lenf nodu yanıtı, cerrahi planlamayı doğrudan etkilemektedir. Özellikle klinik olarak aksiller lenf nodu pozitif hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası sağlanan evre küçülmesi (down-staging), aksiller lenf nodu diseksiyonu yerine sentinel lenf nodu biyopsisinin uygulanabilmesine olanak tanıyabilmektedir. Bu durum, cerrahi morbiditenin azaltılması açısından klinik önem taşımaktadır (23,24).

Neoadjuvan tedaviye yanıtın objektif olarak değerlendirilmesinde patolojik tam yanıt (pCR) önemli bir sonlanım noktasıdır. Patolojik tam yanıt, neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi spesmenlerde meme dokusunda invaziv tümör saptanmaması ve aksiller lenf nodlarında metastaz izlenmemesi olarak tanımlanmaktadır. Patolojik tam yanıt, özellikle HER2 pozitif ve üçlü negatif meme kanserlerinde uzun dönem hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile güçlü şekilde ilişkilidir. pCR elde edilen hastalarda lokal nüks oranlarının daha düşük olduğu ve uzun dönem sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle pCR, neoadjuvan tedavinin etkinliğini yansıtan dolaylı bir belirteç olarak kabul edilmektedir (14).

Bununla birlikte pCR oranları, tümörün moleküler alt tipine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Hormon reseptör pozitif meme kanserlerinde pCR oranları daha düşük iken, HER2 pozitif ve üçlü negatif alt tiplerde bu oranlar belirgin olarak daha yüksektir (14,22). HER2-düşük meme kanserlerinin bu spektrumda nasıl konumlandığı ise halen tartışmalıdır (3,4,7,16-19). Literatürde HER2-düşük meme kanserlerinin neoadjuvan kemoterapiye yanıtı ve pCR elde edilme sıklığı konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda HER2-düşük tümörlerde pCR oranlarının HER2-sıfır tümörlere kıyasla daha düşük olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (3,4,7,16-18). Bu heterojen sonuçlar, HER2-düşük meme kanserlerinin biyolojik olarak homojen bir grup olmadığını ve hormon reseptör durumu gibi ek faktörlerin tedavi yanıtında belirleyici olabileceğini düşündürmektedir (19).

Neoadjuvan kemoterapi sonrası elde edilen patolojik yanıt, yalnızca cerrahi yaklaşımı değil, aynı zamanda prognozun öngörülmesini ve adjuvan tedavi stratejilerinin belirlenmesini de etkilemektedir (14,23,24). Bu nedenle HER2-düşük meme kanserlerinde neoadjuvan tedaviye yanıtın ve patolojik tam yanıt oranlarının değerlendirilmesi, cerrahi ve onkolojik yönetim açısından klinik önem taşımaktadır (3,4,7, 15-19).

2.9 ÇALIŞMANIN RASYONELİ

Literatürde HER2-sıfır ve HER2-düşük meme kanserlerinin neoadjuvan kemoterapiye yanıtları ve sağkalım sonuçları konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır (3,4,7,16-18). Ayrıca HER2-düşük tümörlerin cerrahi sonuçlar ve

patolojik yanıt açısından nasıl davrandığı net olarak ortaya konmamıştır (3, 4, 7, 16, 17, 18, 19). Bu nedenle neoadjuvan kemoterapi alan HER2-sıfır ve HER2-düşük meme kanserli hastaların klinik, patolojik ve sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması, hem cerrahi karar süreçleri hem de gelecekteki tedavi stratejileri açısından önem taşımaktadır (3,4,7,16-19,23,24).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI VE HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma, retrospektif, tek merkezli, gözlemsel bir karşılaştırmalı kohort çalışması olarak planlanmıştır. Ocak 2014 – Ocak 2024 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde meme kanseri tanısı ile NAK almış ve sonrasında cerrahi tedavi uygulanmış hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya, histopatolojik olarak olarak HER2 negatif (IHK skor 0,1 ya da 2 ve ISH negatif) invaziv meme kanseri tanısı alan, tanı anında metastatik hastalığı bulunmayan, neoadjuvan kemoterapi ve sonrasında cerrahi uygulanmış, en az 2 yıl takibi olan, 18 yaş ve üzeri kadın hastalar dahil edilmiştir. Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise;

- HER2 pozitif meme kanseri (IHK skor 3+ veya skor 2+ ve ISH pozitif),
- Neoadjuvan kemoterapi almamış, tedaviyi tamamlamamış ya da sonrasında cerrahi uygulanmamış vakalar,
- Neoadjuvan tedavi olarak endokrin tedavi almış vakalar,
- Başlangıçta metastatik hastalık olması,
- Bilateral meme kanseri,
- Okült meme kanseri,
- Daha önce meme kanseri öyküsü olan vakalar,
- Erkek cinsiyet,
- Gebelikte ya da laktasyonda meme kanseri gelişen hastalar,
- Takibi olmayan vakalar

Bu kriterler doğrultusunda seçilen hasta kohortu 2026 Ocak ayında retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.2 HER2 GRUPLARININ TANIMLANMASI

Hastalar, neoadjuvan kemoterapi öncesinde yapılan kor biyopsi patoloji sonuçlarına göre iki ana gruba ayrılmıştır. Tedavi öncesi alınan kor biyopsi sonucunda HER2 IHK skoru 0 olan hastalar HER2-sıfır, HER2 IHK skoru 1 veya HER2 IHK skoru 2 olup in-situ hibridizasyon testi negatif olan hastalar HER2-düşük grup olarak tanımlanmıştır.

Her iki grup hormon reseptörü pozitif ve negatifliğine göre moleküler alt tiplere ayrılmıştır: HER2-sıfır/HR-negatif, HER2-sıfır/HR-pozitif, HER2-düşük/HR-negatif ve HER2-düşük/HR-pozitif.

Ana karşılaştırma, HER2-sıfır ve HER2-düşük gruplar arasında yapılmıştır. Buna ek olarak, hormon reseptör durumu dikkate alınarak alt grup analizleri planlanmıştır. Bu kapsamda, HR-pozitif/HER2-düşük hastalar ile HR-pozitif/HER2-sıfır hastalar kendi içlerinde karşılaştırılmış, benzer şekilde HR-negatif/HER2-düşük ve HR-negatif/HER2-sıfır hastalar arasında da karşılaştırmalar yapılmıştır.

3.3. HER2 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE İN SİTU HİBRİDİZASYON BULGULARI

HER2 immünohistokimyasal değerlendirmesine ait veriler, hastanemizde uzman patologlar tarafından tanı döneminde geçerli olan ASCO/CAP kılavuzları doğrultusunda hazırlanmış patoloji raporlarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Çalışma kapsamında ek boyama/yeniden değerlendirme yapılmamış; yalnızca raporlanmış IHK/ISH sonuçları kullanılmıştır. HER2 değerlendirmesi, formalinle fikse edilmiş ve parafine gömülü kor biyopsi materyallerinde, otomatik boyama sistemleri kullanılarak immünohistokimya yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

İmmünohistokimyasal boyamalar; 2014–2015 yılları arasında Ventana Medical Systems – Benchmark XT, 2015–2021 yılları arasında Leica Bond Max ve 2021–2024 yılları arasında Ventana Medical Systems – Benchmark Ultra/ISH Staining otomatik boyama sistemleri kullanılarak yapılmıştır. Değerlendirme, yalnızca invaziv tümör hücreleri dikkate alınarak, hücre membranındaki boyanmanın yoğunluğu ve dağılımına göre gerçekleştirilmiştir.

HER2 skoru 0, tümör hücrelerinde boyanmanın hiç izlenmemesi veya %10'un altında inkomplet, soluk-belirsiz membranöz boyanma varlığı; HER2 skoru 1+, tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında inkomplet, soluk-belirsiz membranöz boyanma izlenmesi olarak tanımlanmıştır. HER2 skoru 2+ (şüpheli), tümör hücrelerinin ≥%10'unda inkomplet zayıf-orta derecede membranöz boyanma veya <%10'unda komplet kuvvetli membranöz boyanma varlığı olarak kaydedilmiştir. HER2 skoru 2+ (şüpheli) olan olgular, ileri değerlendirme amacıyla in situ hibridizasyon (ISH) yöntemine alınmıştır.

ISH analizleri floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanılarak, Thermo Electron Corporation marka in situ hibridizasyon sistemi ile gerçekleştirilmiş; ZytoVision SPEC ERBB2/CEN17 Dual Color Probe kullanılarak HER2 gen kopya sayısı ve HER2/CEP17 oranı değerlendirilmiştir. Gen amplifikasyonu saptanmayan olgular HER2-negatif (IHK 2+/ISH-negatif) olarak kabul edilmiştir. HER2 skoru 3+ olan olgular ise ISH yapılmaksızın HER2-pozitif olarak değerlendirilmiştir.

3.4 NEOADJUVAN TEDAVİ ÖNCESİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLEN DEMOGRAFİK, KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların doğum tarihlerinden operasyon yaşı belirlenmiştir. Buna göre hastalar; 40 yaş altı, 40–60 yaş arası ve 60 yaş üzeri olarak 3 grupta değerlendirilmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi öncesi klinik değerlendirmede tümörün klinik T evresi (T1, T2, T3, T4) ve klinik N evresi (N1, N2, N3) kaydedilmiştir. Ayrıca TNM sınıflamasına göre hastalar IIA, IIB, IIIA, IIIB ve IIIC olarak evrelendirilmiştir. Klinik evreleme; fizik muayene bulguları ile birlikte meme ultrasonografisi, mamografi ve meme manyetik rezonans görüntüleme sonuçları esas alınarak yapılmıştır.

Neoadjuvan kemoterapi öncesi biyopsi materyallerinden elde edilen histopatolojik veriler incelenmiştir. Bu kapsamda histolojik tip (invaziv duktal, invaziv lobüler, mikst ve diğer), nükleer grade, lenfovasküler invazyon varlığı, hormon reseptör(HR) durumu (östrojen ve/veya progesteron reseptör pozitifliği) ve Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilmiştir. Tümörler, ER ve/veya PR ekspresyonunun %1 ve üzerinde olması durumunda hormon reseptörü pozitif, %1'in altında olması

durumunda ise hormon reseptörü negatif olarak kabul edilmiştir. Ki-67 değeri %30 eşik değeri esas alınarak düşük (<%30) ve yüksek (≥%30) olarak sınıflandırılmıştır.

3.5 NEOADJUVAN KEMOTERAPİ

Çalışma süresince, evre IIA ve üzeri meme kanseri olup meme koruyucu cerrahi ve/veya aksiller korunma hedeflenen vakalar, kemoterapi ajanına yanıtın değerlendirilmesi istenen vakalar ve lokal ileri/başlangıçta inoperabl meme kanseri olan olgulara NAK uygulanmıştır. Neoadjuvan kemoterapide kullanılan kemoterapötik ajanlar; siklofosfamid (C), doksorubisin (A), epirubisin (E), taksanlar (paklitaksel ve dosetaksel) (T), karboplatin (Cb) ve 5-florourasil (5-FU)'dan oluşmaktadır. Tedavi protokolü dönemin meme kanseri neoadjuvan tedavi klavuzlarına uygun şekilde hastanemiz Onkoloji konseyi tarafından belirlenmiştir.

3.6 NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI PATOLOJİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Neoadjuvan kemoterapi sonrası uygulanan cerrahi yöntemler değerlendirilmiştir. Meme cerrahisi; meme koruyucu cerrahi, mastektomi ve nipple–areola kompleksi koruyucu mastektomi olarak sınıflandırılmıştır. Aksiller cerrahi yöntemleri ise sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (AD) olarak kaydedilmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi piyeslerin histopatolojik incelemeleri değerlendirilmiştir. Cerrahi materyallerde memede rezidüel tümör varlığı ve aksiller lenf nodu tutulumu kaydedilmiştir. Kemoterapiye yanıt, Sataloff sınıflamasına göre değerlendirilmiştir. Buna göre, tümör yanıtı; TA (patolojik tam yanıt veya minimal rezidüel hastalık), TB (belirgin tedavi yanıtı), TC (sınırlı yanıt) ve TD (yanıt yok) olarak sınıflandırılmıştır. Lenf nodu yanıtı ise; NA (lenf nodlarında patolojik tam yanıt), NB (belirgin yanıt), NC (sınırlı yanıt) ve ND (yanıt yok veya progresyon) şeklinde değerlendirilmiştir.

Patolojik tam yanıt, neoadjuvan tedavi sonrası patolojik incelemede meme dokusunda invaziv tümör saptanmaması (pT0 veya pTis; pCR-T) ve aksiller lenf nodlarında metastaz izlenmemesi (pN0; pCR-N) olarak tanımlanmış olup, meme ve aksilla için patolojik tam yanıt oranları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ayrıca, hem

meme dokusunda patolojik tam yanıtın (pCR-T) hem de aksiller lenf nodlarında patolojik tam yanıtın (pCR-N) birlikte sağlandığı olgular total patolojik tam yanıt (total pCR) olarak tanımlanmıştır.

Hastaların takip süreleri hastane kayıt sistemlerinden elde edilmiştir. Takip süresince lokal nüks, uzak metastaz gelişimi ve mortalite verileri kaydedilmiştir. Genel sağkalım (GS), tanı tarihinden ölüm ya da son kontrole kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Hastalıksız sağkalım (HS), operasyon tarihinden itibaren lokal nüks veya uzak metastaz gelişimine ya da son kontrole kadar geçen süre olarak kabul edilmiştir.

3.7 SONLANIM NOKTALARI

Bu çalışmanın birincil sonlanım noktaları, neoadjuvan kemoterapi sonrası HER2-sıfır ve HER2-düşük grupların özelliklerini ortaya koyup iki grubun prognostik değeri, patolojik tam yanıt oranlarının (pCR-T, pCR-N ve total pCR), genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinin karşılaştırılması olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın ikincil sonlanım noktaları; HER2-sıfır ve HER2-düşük vakaların hormon reseptör pozitif ve hormon reseptör negatif alt gruplarında pCR-T, pCR-N ve total pCR oranlarının, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinin karşılaştırılması olarak belirlenmiştir.

Bu sonlanım noktaları doğrultusunda, HER2-düşük meme kanserlerinin klinikopatolojik özelliklerinin, neoadjuvan kemoterapiye yanıtının ve sağkalım sonuçlarının HER2-sıfır gruptan farklı olup olmadığının kapsamlı olarak değerlendirilmesi ve HER2-düşük grupta farklı tedavi ve cerrahi yaklaşımların gerekli olup olmadığnın belirlenmesi hedeflenmiştir.

3.8 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ve görsel yöntemler (histogram, Q–Q grafikleri ve kutu grafikleri) ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen

sürekli değişkenler medyan (minimum–maksimum) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

İki bağımsız grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında beklenen hücre sayılarının yeterli olduğu durumlarda Pearson Ki-kare testi, uygun olmayan durumlarda ise Fisher–Freeman–Halton testi uygulandı. Tüm istatistiksel testler iki yönlü olarak gerçekleştirildi ve $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Genel sağkalım (GS) ve hastalıksız sağkalım (HS) analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile yapıldı ve kümülatif sağkalım eğrileri oluşturuldu. Gruplar arasındaki sağkalım farkları Log-rank testi ile değerlendirildi. Takip süresi ters Kaplan–Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. Nüks ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesinde Cox orantısal risk regresyon analizi (univariable/tek değişkenli ve multivariable/çok değişkenli) kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde $p<0,20$ saptanan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi; sonuçlar hazard oranı ve %95 güven aralığı (GA) ile raporlandı.

3.9 ETİK ONAY

Çalışma, SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (HNEAH- KAEK 2023/83-4177) ve Eğitim Planlama Kurulundan (EPK) (E-62977267-771-212471446) onay alınmıştır. Çalışma retrospektif nitelikte olduğundan, bilgilendirilmiş hasta onamı aranmadı.

4. BULGULAR

4.1 HASTA POPÜLASYONU, DEMOGRAFİK, KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Bu çalışmaya Ocak 2014–Şubat 2024 tarihleri arasında neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrasında cerrahi tedavi uygulanmış toplam 287 meme kanserli hasta dahil edilmiştir. Hastaların medyan takip süresi 69 ay (9-151 ay arası) olarak hesaplanmıştır. Hastaların opere oldukları yaş 24y ile 81y arasında değişmekte olup, ortalama yaş 50,10±12,23 yıl, medyan yaş 48y olarak saptanmıştır. Olguların %20,9'u 40 yaş altında, %56,8'i 40–60 yaş aralığında ve %22,3'ü 60 yaş üzerinde idi.

NAK öncesi klinik tümör evrelemesine göre hastaların %63,8'i cT2 iken klinik nodal evrelemede olguların %61,7'si cN1 olarak değerlendirildi. Klinik evreleme sonucunda hastaların çoğunluğunun evre IIB (%43,6) ve evre IIIA (%34,1) hastalığa sahip olduğu görüldü.

Histolojik tip dağılımında invaziv duktal karsinom en sık izlenen tip olup olguların %83,6'sını oluşturmuştur. İnvaziv lobüler karsinom dışındaki diğer nadir histolojik alt tipler (apokrin, skuamöz hücreli, invaziv mikropapiller, müsinöz, nöroendokrin diferansiasyon gösteren, metaplastik, papiller ve medüller karsinomlar) düşük sayıda izlenmiş olup analizlerde 'diğer' başlığı altında değerlendirilmiştir.

Ki-67 proliferasyon indeksi olguların %65,3'ünde ≥%30 olarak bulunmuştur. Nükleer grade dağılımında olguların %55,1'i grade 3, %42,5'i grade 2 ve %2,4'ü grade 1 idi. Lenfovasküler invazyon %23,0 olguda saptanmıştır. Vakaların neoadjuvan tedavi öncesi demografik ve klinik özellikleri Tablo 4'te sunulmuştur. Biyopsi materyalindeki yetersizlikler ve bazı klinik-patolojik verilere ulaşılamaması nedeniyle nükleer grade 40 olguda, lenfovasküler invazyon durumu 48 olguda ve Ki-67 proliferasyon indeksi 25 olguda değerlendirilememiştir.

Tablo 4. Neoadjuvan tedavi öncesi vakaların demografik ve klinik özelliklerin dağılımları

		n (%)
Yaş(yıl)	*Ort±Ss*	50,10±12,23
	Medyan (Min-Maks)	48 (24-81)
	<40	60 (20,9)
	40-60	163 (56,8)
	>60	64 (22,3)
PreNAC cT	**cT1**	38 (13,2)
	cT2	183 (63,8)
	cT3	47 (16,4)
	cT4	19 (6,6)
PreNAC cN	**cN0**	12 (4,2)
	cN1	177 (61,7)
	cN2	84 (29,3)
	cN3	14 (4,9)
Evre	**2A**	33 (11,5)
	2B	125 (43,6)
	3A	98 (34,1)
	3B	17 (5,9)
	3C	14 (4,9)
Ki-67	**<%30**	91 (34,7)
	>%30	171 (65,3)
Nükleer grade	**1**	6 (2,4)
	2	105 (42,5)
	3	136 (55,1)
Lenfovasküler invazyon	**Mevcut**	55 (23,0)
	Saptanmadı	184 (77,0)
Histolojik Tip	**Lobuler**	17 (5,9)
	Duktal	240 (83,6)
	Diğer	28 (9,8)
	Mikst	2 (0,7)

PreNAC: Neoadjuvan kemoterapi öncesi; cT: Klinik T evresi; cN: Klinik N evresi;
Ki-67: Proliferasyon indeksi.

Moleküler sınıflamaya göre olguların %70,4'ü HER2-sıfır (n=202), %29,6'sı HER2-düşük (n=85) olarak sınıflandırıldı. Hormon reseptör durumu değerlendirildiğinde hastaların %77,7'si HR pozitif (n=223), %22,3'ü HR negatif (n=64) idi. Olguların moleküler alt tip dağılımı Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Moleküler alt tiplerin dağılımları

		n (%)
Moleküler Alt tipi	**HER2-sıfır/ HR (-)**	50 (17,4)
	HER2-sıfır / HR (+)	152 (53,0)
	HER2-düşük / HR (-)	14 (4,9)
	HER2-düşük / HR (+)	71 (24,7)
Moleküler Alt Tip	**HER2-sıfır**	202 (70,4)
	HER2-düşük	85 (29,6)
HR(-)	**HER2-sıfır**	50 (78,1)
	HER2-düşük	14 (21,9)
HR(+)	**HER2-sıfır**	152 (68,2)
	HER2-düşük	71 (31,8)
HR durumu	**HR (-)**	64 (22,3)
	HR (+)	223 (77,7)

HR: Hormon reseptör durumu**;** HER2: Human epidermal growth factor receptor 2.

Vakalara uygulanan kemoterapi ajanları değerlendirildiğinde; antrasiklin içeren ajanlar ile taksan kombinasyonları (AC-T, EC-T) luminal meme kanserlerinde en sık kullanılan rejimlerdir ancak bazı üçlü negatif meme kanseri olgularında da bu rejimler uygulanmıştır. 5-FU eklenen CEF+T gibi kombinasyonlar da kullanılan rejimler arasındadır. Üçlü negatif meme kanserlerinin bir kısmında, klinik ve biyolojik özellikler dikkate alınarak, platin bazlı kemoterapötiklerin eklendiği CbT ve ACT+Cb gibi rejimler tercih edilmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası uygulanan cerrahi yöntemler incelendiğinde, olguların %48,1'ine meme koruyucu cerrahi, toplam %58,9'u mastektomi ve nipple–areola kompleksi koruyucu mastektomi ile tedavi edilmiştir. Aksiller cerrahi açısından hastaların %34,5'ine sentinel lenf nodu biyopsisi, %65,5'ine ise aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik değerlendirmede, Sataloff sınıflamasına göre en sık TB (%54,7) ve nodal yanıt NC (%51,2) olarak kaydedilmiştir. TA oranı %27,2 iken NA oranı %22,6 olarak bulunmuştur.

Tüm kohortta tümör bazlı patolojik tam yanıt (pCR-T) oranı %20,9, nodal

patolojik tam yanıt (pCR-N) oranı %35,9 olarak saptandı. Total patolojik tam yanıt (total pCR) değerlendirildiğinde olguların %16'sında (n=46) hastada total patolojik tam yanıt (total pCR) izlenmiş, olguların %84'ünde (n=241) rezidüel hastalık izlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapiyi takiben uygulanan cerrahi yöntemler ve patolojik tam yanıtların oranları Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Uygulanan cerrahi yöntemler ve neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıtın dağılımı

		n (%)
Ameliyat tipi - meme	**MKC**	138 (48,1)
	Mastektomi	120 (41,8)
	Nipple-areola kompleksi koruyucu mastektomi	29 (10,1)
Ameliyat tipi aksilla	**AD**	188 (65,5)
	SLNB	99 (34,5)
Sataloff (T)	**TA**	78 (27,2)
	TB	157 (54,7)
	TC	38 (13,2)
	TD	14 (4,9)
Sataloff (N)	**NA**	65 (22,6)
	NB	40 (13,9)
	NC	147 (51,2)
	ND	35 (12,2)
Patolojik tam yanıt(t)	**Yok**	227 (79,1)
	Var	60 (20,9)
Patolojik tam yanıt(n)	**Yok**	184 (64,1)
	Var	103 (35,9)
Total patolojik tam yanıt	**Yok**	241 (84,0)
	Var	46 (16,0)

MKC: Meme koruyucu cerrahi; AD: Aksiller diseksiyon; SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi; pCR: Patolojik tam yanıt; pCR-N**:** Nodal patolojik tam yanıt; pCR-T**:** Tümör bazlı patolojik tam yanıt

4.2 HER2-SIFIR VE HER2-DÜŞÜK GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

HER2-sıfır ve HER2-düşük grupları arasında yaş dağılımı, klinik T evresi, klinik N evresi ve klinik evre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Histolojik tip dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlendi (p=0,039). HER2-sıfır grupta "diğer" histolojik tiplerin oranı daha yüksek iken, HER2-düşük grupta lobüler ve mikst tiplerin göreceli olarak daha sık olduğu görüldü. Ki-67 düzeyi, nükleer grade, lenfovasküler invazyon, uygulanan meme ve aksilla cerrahisi tipleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). HER2-sıfır grupta hormon reseptör pozitiflik oranı %75,2 iken, HER2-düşük grupta bu oran

%83,5 olarak saptanmıştır. Ancak iki grup arasında hormon reseptör pozitiflik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların klinik ve histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların klinik ve histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması

		Moleküler Alt Tip		***p***
		HER2-sıfır (n=202)	**HER2-düşük (n=85)**	
Yaş(yıl)	**<40**	44 (21,8)	16 (18,8)	[a]0,609
	40-60	116 (57,4)	47 (55,3)	
	>60	42 (20,8)	22 (25,9)	
PreNAC cT	**cT1**	25 (12,4)	13 (15,3)	[a]0,120
	cT2	135 (66,8)	48 (56,5)	
	cT3	27 (13,4)	20 (23,5)	
	cT4	15 (7,4)	4 (4,7)	
PreNAC cN	**cN0**	9 (4,5)	3 (3,5)	[b]0,932
	cN1	124 (61,4)	53 (62,4)	
	cN2	58 (28,7)	26 (30,6)	
	cN3	11 (5,4)	3 (3,5)	
Evre	**2A**	24 (11,9)	9 (10,6)	[b]0,746
	2B	90 (44,6)	35 (41,2)	
	3A	64 (31,7)	34 (40)	
	3B	13 (6,4)	4 (4,7)	
	3C	11 (5,4)	3 (3,5)	
Hormon Reseptör Durumu	**HR (-)**	50 (24,8)	14 (16,5)	[a]0,124
	HR (+)	152 (75,2)	71 (83,5)	
Histolojik Tip	**Lobuler**	11 (5,4)	6 (7,1)	[b]0,039*
	Duktal	167 (82,7)	73 (85,9)	
	Diğer	24 (11,9)	4 (4,7)	
	Mikst	0 (0,0)	2 (2,4)	
Ki-67	**<%30**	64 (35,0)	27 (34,2)	*[a]0,901*
	≥%30	119 (65,0)	52 (65,8)	
Nükleer grade	**1**	6 (3,5)	0 (0,0)	*[b]0,248*
	2	74 (43,3)	31 (40,8)	
	3	91 (53,2)	45 (59,2)	
Lenfovasküler invazyon	**Mevcut**	37 (21,9)	18 (25,7)	*[a]0,523*
	Saptanmadı	132 (78,1)	52 (74,3)	

PreNAC: Neoadjuvan kemoterapi öncesi; cN: Klinik N evresi; cT: Klinik T evresi; Ki-67: Proliferasyon indeksi; [a]Pearson Chi-Square Test; [b]Fisher-Freeman Halto Test.

HER2-düşük ve HER2-sıfır gruplar arasında uygulanan meme ve aksilla cerrahisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Meme cerrahisi

açısından değerlendirildiğinde, meme koruyucu cerrahi HER2-sıfır grupta olguların %45,0'ına (n=91) ve HER2-düşük grupta ise olguların %55,3'üne (n=47) uygulanmıştır. Vakalar aksiller cerrahi açısından değerlendirildiğinde, HER2-sıfır grupta olguların %35,1'ine (n=71) sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmış iken bu oran HER2-düşük grupta %32,9 (n=28) olarak saptanmıştır.

HER2-sıfır ve HER2-düşük gruplar arasında neoadjuvan kemoterapi sonrası Sataloff tümör yanıtı dağılımları karşılaştırıldığında, TA, TB, TC ve TD yanıt kategorileri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,571). Benzer şekilde, nodal yanıt açısından yapılan değerlendirmede de NA, NB, NC ve ND yanıt kategorilerinin dağılımları HER2-sıfır ve HER2-düşük gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,586).

HER2-sıfır ve HER2-düşük grupların patolojik komplet yanıt oranları karşılaştırıldığında pCR-T (%21,8 ve %18,8; p=0,574), pCR-N (%36,6 ve %34,1; p=0,685) ve total pCR (%16,8 ve %14,1) açısından anlamlı fark bulunmadı. HER2-sıfır ve HER2-düşük olgularda uygulanan cerrahi yöntemler ve neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıtın karışılaştırılması Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. HER2-sıfır ve HER2-düşük olgularda uygulanan cerrahi yöntemler ve neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıtın karışılaştırılması

		Moleküler Alt Tip		*p*
		HER2-sıfır (n=202)	**HER2-düşük(n=85)**	
Ameliyat tipi - meme	**MKC**	91 (45,0)	47 (55,3)	[a]*0,158*
	Mastektomi	87 (43,1)	33 (38,8)	
	Nipple-areola koruyucu mastektomi	24 (11,9)	5 (5,9)	
Ameliyat tipi aksilla	**AD**	131 (64,9)	57 (67,1)	[a]*0,719*
	SLNB	71 (35,1)	28 (32,9)	
Sataloff (T)	**TA**	56 (27,7)	22 (25,9)	[b]*0,571*
	TB	109 (54,0)	48 (56,5)	
	TC	25 (12,4)	13 (15,3)	
	TD	12 (5,9)	2 (2,4)	
Sataloff (N)	**NA**	46 (22,8)	19 (22,4)	[a]*0,586*
	NB	31 (15,3)	9 (10,6)	
	NC	103 (51,0)	44 (51,8)	
	ND	22 (10,9)	13 (15,3)	
Patolojik tam yanıt(T)	**Yok**	158 (78,2)	69 (81,2)	[a]*0,574*
	Var	44 (21,8)	16 (18,8)	
Patolojik tam yanıt(N)	**Yok**	128 (63,4)	56 (65,9)	[a]*0,685*
	Var	74 (36,6)	29 (34,1)	
Total pCR	**Yok**	168 (83,2)	73 (85,9)	[a]*0,567*
	Var	34 (16,8)	12 (14,1)	
Nüks durumu	**Yok**	157 (77,7)	60 (70,6)	[a]*0,199*
	Var	45 (22,3)	25 (29,4)	
HS	*Ort±Ss*	52,46±28,01	51,06±33,71	[c]*0,736*
	Medyan (Min-Maks)	50,5 (0-143)	40 (8-139)	
Sağkalım durumu	**Sağ**	170 (84,2)	66 (77,6)	[a]*0,188*
	Vefat	32 (15,8)	19 (22,4)	
GS	*Ort±Ss*	66,6±27,92	64,62±32,31	[c]*0,602*
	Medyan (Min-Maks)	62 (9-151)	58 (18-146)	

MKC: Meme koruyucu cerrahi; AD: Aksiller diseksiyon; SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi pCR: Patolojik tam yanıt; PreNAC: Neoadjuvan kemoterapi öncesi; cN: Klinik N evresi; cT: Klinik T evresi; HS: Hastalıksız sağkalım; GS: Genel sağkalım; [a]Pearson Chi-Square Test; [b]Fisher-Freeman Halto Test; [c]Student T Test.

Hormon reseptör negatif ve hormon reseptör pozitif alt gruplarda yapılan değerlendirmelerde, HER2-sıfır ve HER2-düşük olgular arasında total patolojik tam yanıt (total pCR), tümör bazlı patolojik tam yanıt (pCR-T) ve nodal patolojik tam yanıt (pCR-N) oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır

(p>0,05). Hormon reseptör durumuna göre yapılan alt grup analizlerinde, HER2-sıfır ve HER2-düşük grupları arasında pCR oranları Tablo 9 ve Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 9. Hormon reseptör negatif olgularda HER2-sıfır ve HER2-düşük gruplarının pCR karşılaştırılması

		HR (-)		**p**
		HER2-sıfır (n=50)	**HER2-düşük (n=14)**	
Total pCR	**Yok**	30 (60)	9 (64,3)	[a]0,771
	Var	20 (40)	5 (35,7)	
pCR-T	**Yok**	28 (56)	7 (50)	[a]0,690
	Var	22 (44)	7 (50)	
pCR-N	**Yok**	17 (34)	7 (50)	[a]0,274
	Var	33 (66)	7 (50)	

pCR: Patolojik tam yanıt; pCR-N**:** Nodal patolojik tam yanıt; pCR-T**:** Tümör bazlı patolojik tam yanıt; [a]Pearson Chi-Square Test.

Tablo 10. Hormon reseptör pozitif olgularda HER2-sıfır ve HER2-düşük gruplarının pCR karşılaştırılması

		HR (+)		p
		HER2-sıfır (n=152)	**HER2-düşük (n=71)**	
Total pCR	**Yok**	138 (90,8)	64 (90,1)	[a]0,877
	Var	14 (9,2)	7 (9,9)	
pCR-T	**Yok**	130 (85,5)	62 (87,3)	[a]0,718
	Var	22 (14,5)	9 (12,7)	
pCR-N	**Yok**	111 (73)	49 (69)	[a]0,535
	Var	41 (27)	22 (31)	

pCR: Patolojik tam yanıt; pCR-N**:** Nodal patolojik tam yanıt; pCR-T**:** Tümör bazlı patolojik tam yanıt; [a]Pearson Chi-Square Test.

4.3 SAĞKALIM ANALİZLERİ

Medyan takip süresi, ters Kaplan–Meier yöntemi ile hesaplanmış olup 69 ay olarak saptanmıştır. Median takip süreleri HER2-sıfır grubunda 69 ay (9-151 ay arası)

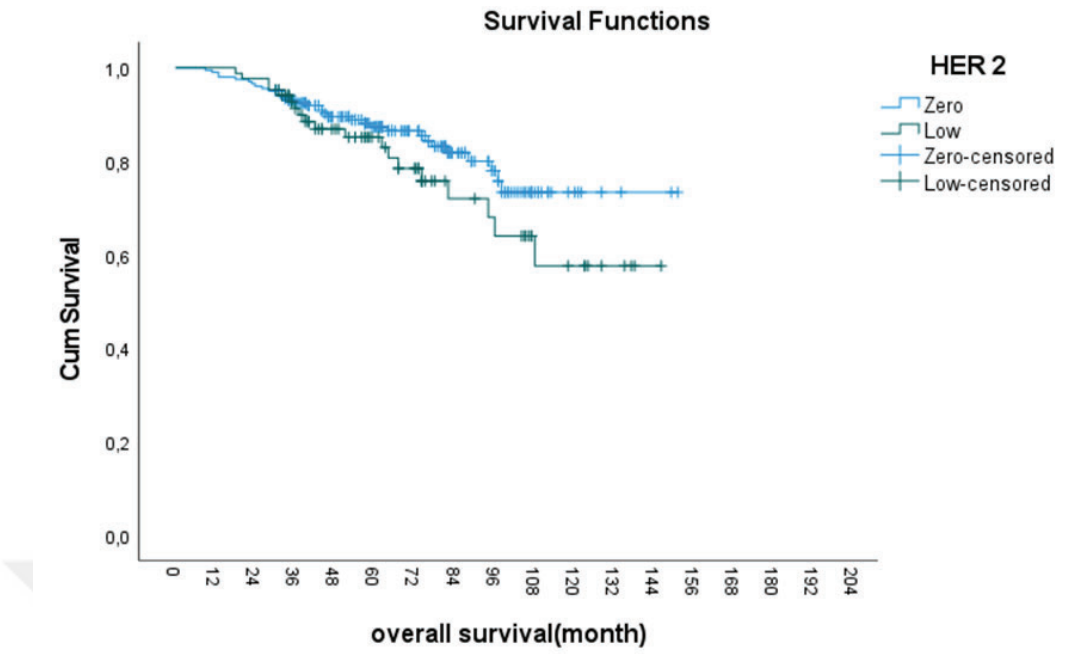
ve HER2-düşük gruplarda 67 ay (18-146 ay arası) olarak hesaplanmıştır. Kaplan–Meier analizinde HER2-düşük ve HER2-sıfır grupları arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı (log-rank p=0,167). Benzer şekilde genel sağkalım açısından da anlamlı fark izlenmedi (log-rank p=0,160). Sağkalım olaylarının gruplara göre dağılımı Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. HER2-sıfır ve HER2-düşük olgularda nüks ve sağkalım analizleri

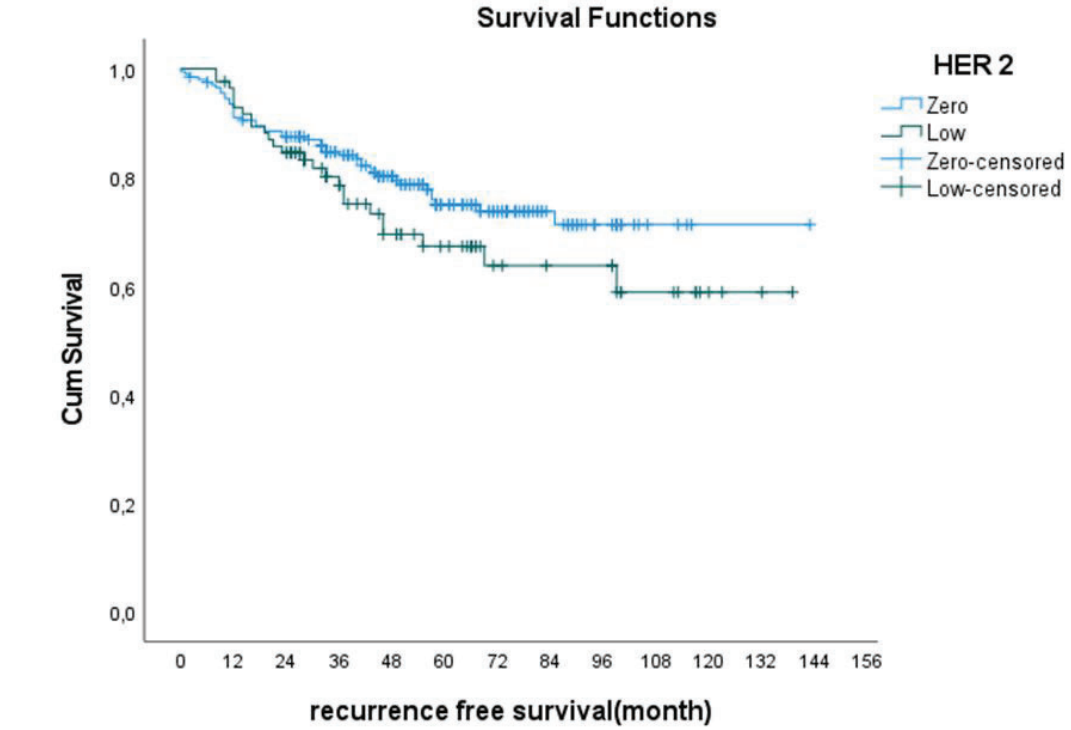
Grup	N	Nüks (n, %)	Mortalite (n, %)
Tüm Kohort			
HER2-sıfır	202	45 (22,3)	32 (15,8)
HER2-düşük	85	25 (29,4)	19 (22,4)
HR (-)			
HER2-sıfır	50	14 (28,0)	12 (24,0)
HER2-düşük	14	4 (28,6)	6 (42,9)
HR (+)			
HER2-sıfır	152	31 (20,4)	20 (13,2)
HER2-düşük	71	21 (29,6)	13 (18,3)

HR: Hormon reseptörü.

Bu bölümde sunulan Kaplan–Meier sağkalım grafikleri, sansürlü veriler dikkate alınarak hesaplanan kümülatif sağkalım (cum survival) eğrilerini içermekte olup Şekil 3–8'de gösterilmektedir.

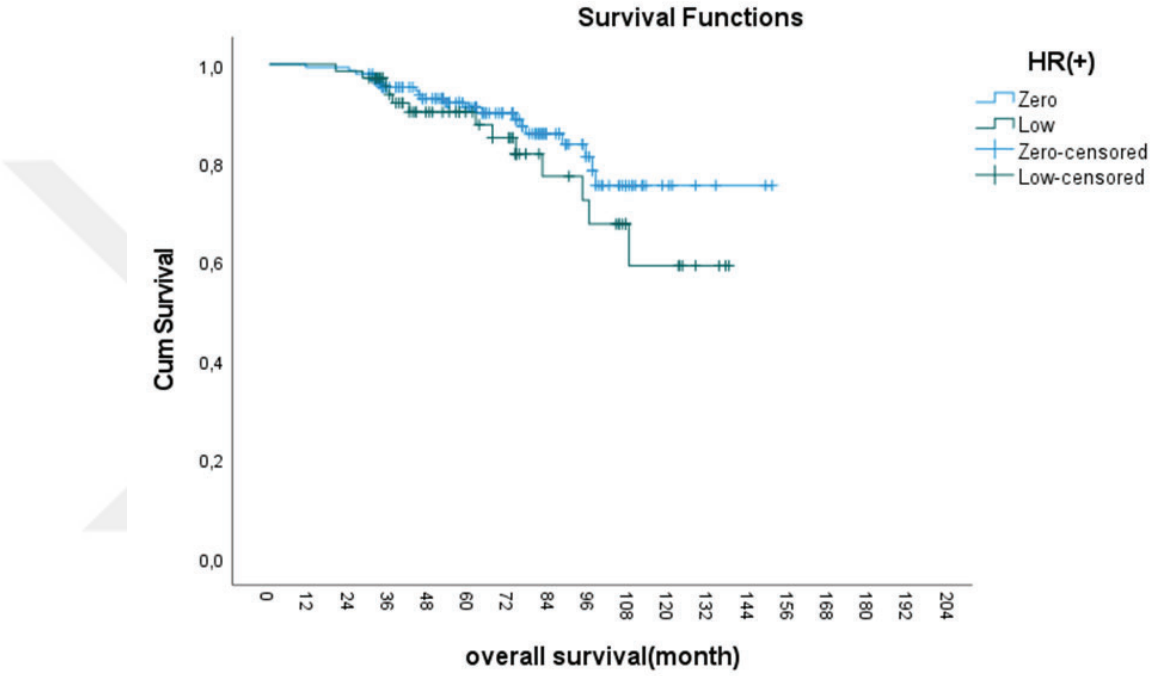


Şekil 3. HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların genel sağkalım karşılaştırması (log-rank p=0,160)

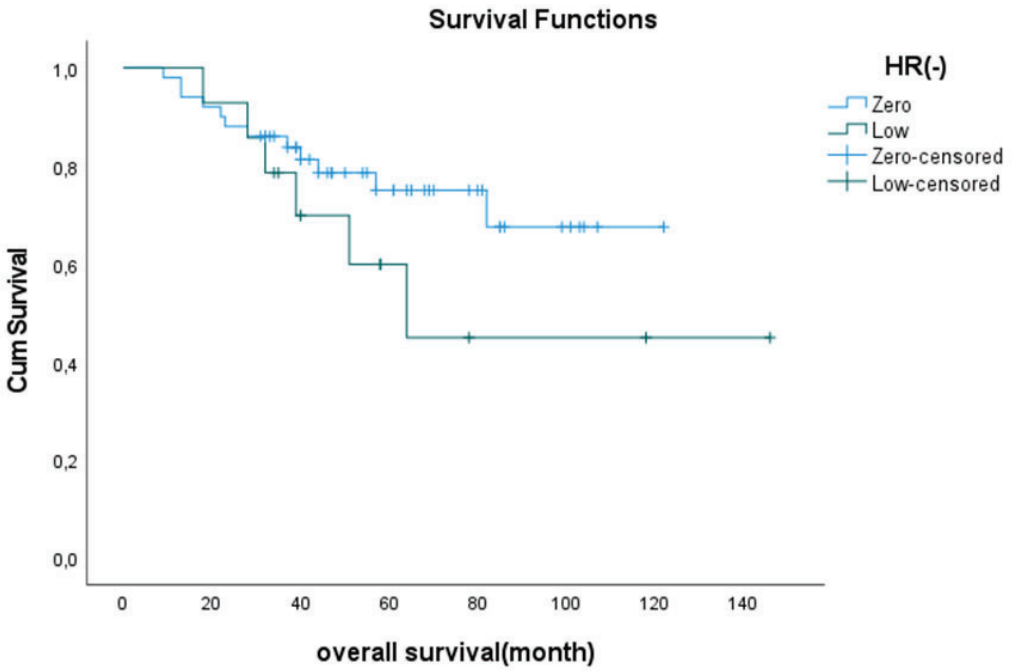


Şekil 4. HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların hastalıksız sağkalım karşılaştırması (log-rank p=0,167)

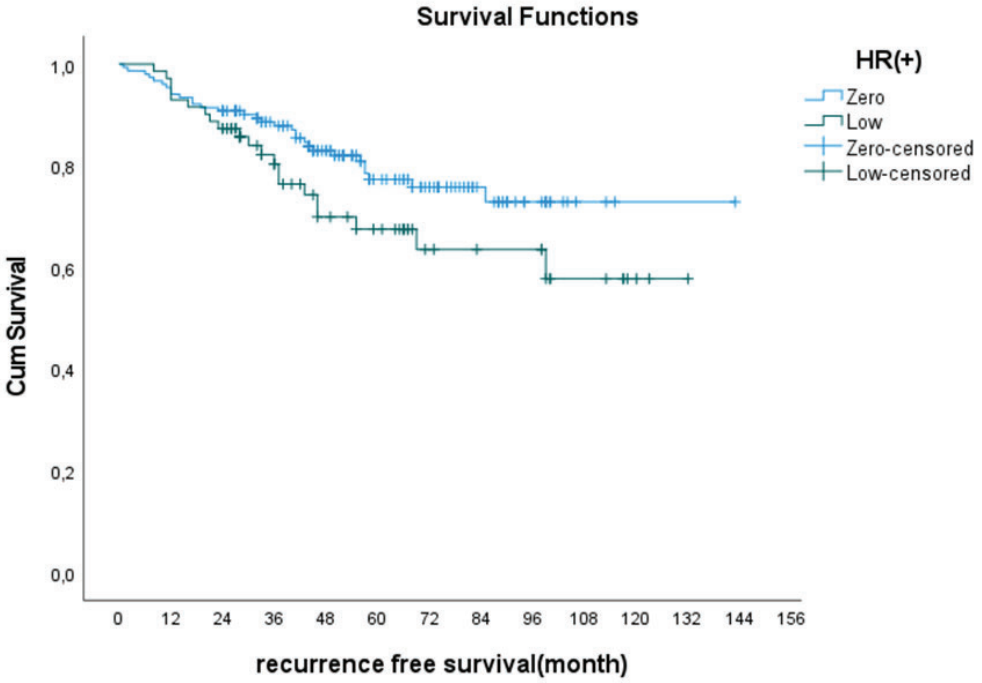
Alt grup analizlerinde, HR(−) alt grubunda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından gruplar arasında fark izlenmedi (log-rank p=0,929 ve p=0,203). HR(+) alt grubunda ise hastalıksız sağkalım için sınırda bir farklılık eğilimi olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (log-rank p=0,090); genel sağkalım için fark saptanmadı (log-rank p=0,229).



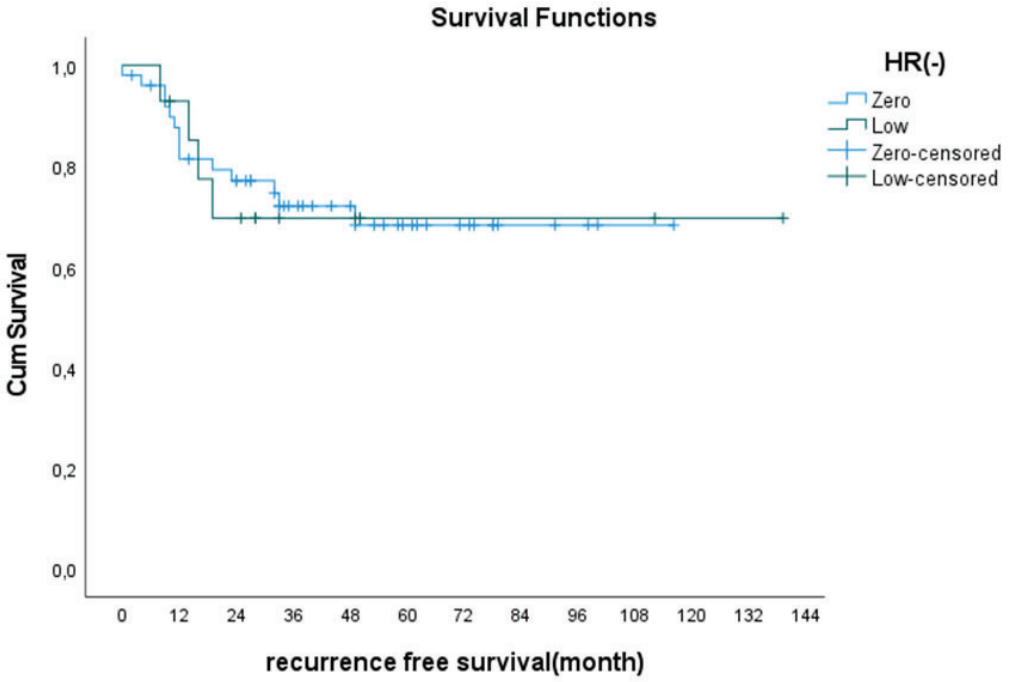
Şekil 5. HR-pozitif alt grupta HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların genel sağkalım karşılaştırması (log-rank p=0,229)



Şekil 6. HR-negatif alt grupta HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların genel sağkalım karşılaştırması (log-rank p=0,203)



Şekil 7. HR-pozitif alt grupta HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların hastalıksız sağkalım karşılaştırması (log-rank p=0,090)



Şekil 8. HR-negatif alt grupta HER2-sıfır ve HER2-düşük olguların hastalıksız sağkalım karşılaştırması (log-rank p=0,929)

4.4 COX REGRESYON ANALİZLERİ

Çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde, moleküler alt tip (HER2-düşük vs HER2-sıfır) ne hastalıksız sağkalım ne de genel sağkalım açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (Tablo 12–13). Benzer şekilde, hormon reseptör durumuna göre yapılan alt grup analizlerinde de gerek hormon reseptör pozitif gerekse hormon reseptör negatif olgularda HER2 durumunun nüks ve mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Tablo 12. Nüks Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizi

	Nüks		Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz		
	Yok	**Var**	**HRa (95% CI)**	***p***	**HR (95% CI)**		p
Moleküler Alt Tip							
HER2-sıfır	157 (77,7)	45 (22,3)	Referans				
HER2-düşük	60 (70,6)	25 (29,4)	1,409 (0,863-2,301)	***0,170***	1,462	(0,890-2,403)	***0,133***
HR (+)							
HER2-sıfır	121 (79,6)	31 (20,4)	Referans				
HER2-düşük	50 (70,4)	21 (29,6)	0,622 (0,357-1,084)	**0,294**			
HR (-)							
HER2-sıfır	36 (72)	14 (28)	Referans				
HER2-düşük	10 (71,4)	4 (28,6)	1,052 (0,346-3,199)	**0,929**			
Yaş(yıl)				***0,102***			***0,135***
<40	38 (63,3)	22 (36,7)	Referans				
40-60	127 (77,9)	36 (22,1)	1,872 (0,926-3,784)	***0,081***	1,836	(0,902-3,379)	***0,094***
>60	52 (81,3)	12 (18,8)	1,117 (0,581-2,147)	***0,740***	1,135	(0,584-2,206)	***0,710***
Evre				***0,094***			***0,094***
2A	30 (90,9)	3 (9,1)	Referans				
2B	95 (76,0)	30 (24,0)	2,645 (0,807-8,668)	***0,108***	2,371	(0,719-7,820)	***0,156***
3A	73 (74,5)	25 (25,5)	3,024 (0,913-10,016)	***0,070***	2,591	(0,775-8,657)	***0,122***
3B	11 (64,7)	6 (35,3)	4,397 (1,099-17,585)	***0,036****	4,035	(1,001-16,258)	***0,050***
3C	8 (57,1)	6 (42,9)	6,057 (1,515-24,222)	***0,011****	5,793	(1,445-23,225)	***0,013****
Hormon Reseptör(HR) Durumu							
HR (-)	46 (71,9)	18 (28,1)	Referans				
HR (+)	171 (76,7)	52 (23,3)	1,557 (0,910-2,664)	***0,106***	1,608	(0,938-2,757)	***0,084***
Ki-67							
<%30	71 (78,0)	20 (22,0)	Referans				
≥%30	131 (76,6)	40 (23,4)	1,168 (0,683-2,000)	***0,570***			
Nükleer grade							
1	6 (100)	0 (0,0)		***0,558***			
2	76 (72,4)	29 (27,6)		***0,969***			
3	108 (79,4)	28 (20,6)	1,331 (0,792-2,239)	***0,280***			
Lenfovasküler invazyon							
Mevcut	41 (74,5)	14 (25,5)	Referans				
Saptanmadı	141 (76,6)	43 (23,4)	1,282 (0,699-2,351)	***0,423***			
Histolojik Tip				***0,979***			
Lobuler	13 (76,5)	4 (23,5)	Referans				
Duktal	182 (75,8)	58 (24,2)	1,021 (0,370-2,811)	***0,953***			
Diğer	20 (71,4)	8 (28,6)	1,200 (0,361-3,988)	***0,766***			
Mikst	2 (100)	0 (0,0)	0,000 (0,000-0,000)	***0,965***			

*Hra: Hazard oranı, *p<0,05; **p<0,01.*

Not: Nükleer grade 1 grubunda olay gözlenmemesi nedeniyle bazı alt gruplarda hazard oranı hesaplanamamıştır. Çok kategorili değişkenler için verilen p değerleri global test sonuçlarını göstermektedir.

Tablo 13. Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizi

	Mortalite		**Tek Değişkenli Analiz**		**Çok Değişkenli Analiz**	
	Yok	**Var**	**HR (95% CI)**	***p***	**HR (95% CI)**	p
Moleküler Alt Tip						
HER2-sıfır	170 (84,2)	32 (15,8)	Referans			
HER2-düşük	66 (77,6)	19 (22,4)	1,498 (0,848-2,646)	***0,163***	1,667 (0,938-2,998)	***0,081***
HR (+)						
HER2-sıfır	132 (86,8)	20 (13,2)	Referans			
HER2-düşük	58 (81,7)	13 (18,3)	0,653 (0,324-1,314)	**0,233**		
HR (-)						
HER2-sıfır	38 (76)	12 (24)	Referans			
HER2-düşük	8 (57,1)	6 (42,9)	1,868 (0,700-4,985)	**0,212**		
Yaş(yıl)				***0,161***		
<40	48 (80,0)	12 (20,0)	Referans			
40-60	140 (85,9)	23 (14,1)	0,875 (0,432-1,773)	***0,712***		
>60	48 (75,0)	16 (25,0)	1,614 (0,759-3,433)	***0,214***		
Evre				***0,007****		***0,005****
2A	30 (90,9)	3 (9,1)	Referans			
2B	105 (84)	20 (16,0)	1,594 (0,473-5,368)	***0,452***	1,400 (0,413-4,752)	***0,589***
3A	82 (83,7)	16 (16,3)	1,754 (0,511-6,020)	***0,372***	1,511 (0,438-5,218)	***0,514***
3B	12 (70,6)	5 (29,4)	3,354 (0,801-14,042)	***0,098***	3,115 (0,740-13,109)	***0,121***
3C	7 (50,0)	7 (50,0)	6,653 (1,719-25,748)	***0,006****	6,222 (1,602-24,169)	***0,008****
Hormon Reseptör(HR) Durumu						
HR (-)	46 (71,9)	18 (28,1)	Referans			
HR (+)	190 (85,2)	33 (14,8)	2,488 (1,398-4,429)	***0,002****	2,584 (1,447-4,617)	***0,001****
Ki-67						
<%30	77 (84,6)	14 (15,4)	Referans			
≥%30	140 (81,9)	31 (18,1)	1,494 (0,791-2,822)	***0,216***		
Nükleer grade						
1	6 (100)	0 (0,0)		***0,651***		
2	87 (82,9)	18 (17,1)		***0,973***		
3	110 (80,9)	26 (19,1)	0,752 (0,411-1,376)	***0,355***		
Lenfovasküler invazyon						
Mevcut	44 (80,0)	11 (20,0)	Referans			
Saptanmadı	151 (82,1)	33 (17,9)	1,362 (0,684-2,712)	***0,379***		
Histolojik Tip				***0,352***		
Lobuler	14 (82,4)	3 (17,6)	Referans			
Duktal	196 (81,7)	44 (18,3)	0,953 (0,296-3,072)	***0,936***		
Diğer	25 (89,3)	3 (10,7)	0,523 (0,105-2,592)	***0,427***		
Mikst	1 (50,0)	1 (50,0)	4,207 (0,434-40,745)	***0,215***		

*Hra: Hazard oranı, *p<0,05; **p<0,01.*

Not: Nükleer grade 1 grubunda olay gözlenmemesi nedeniyle bazı alt gruplarda hazard oranı hesaplanamamıştır. Çok kategorili değişkenler için verilen p değerleri global test sonuçlarını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Meme kanserlerinde HER2-düşük kavramı, Banerji ve arkadaşları tarafından yürütülen klinik faz 1B çalışmada, HER2'nin düşük pozitif olduğu metastatik meme kanseri olgularında ADC olarak adlandırılan antikor-ilaç konkjugatları ile hormon reseptör pozitif vakalarda %28 ve negatif vakalarda ise %40 oranında objektif bir yanıt alındığını göstermesi ile ortaya çıkmıştır (4,35). Sonrasında metastatik ve lokal ileri meme kanserlerinde HER2-düşük ve HER2-sıfır vakaların tedaviye cevabı, lokal nüks ve mortalite gelişim oranları arasında fark olup olmadığını anlamak üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır (3,4,15,36,37,). Her ne kadar trastuzumab-derukstecan, HER-2 düşük metastik meme kanserinde kullanım onayı almış olsa da, erken evre ve lokal ileri meme kanserlerinde kullanımı için elde edilen iyi sonuçların tekrarlanabilir olmaması ve verilerin birbiriyle çelişmesi nedeniyle, HER2-düşük meme kanseri kavramı henüz moleküler sınıflamada yerini almamıştır.

Bu çalışmada, NAK almış HER2-negatif invaziv meme kanserli hastalarda HER2-sıfır ve HER2-düşük tümörlerin klinikopatolojik özellikleri, neoadjuvan kemoterapiye patolojik yanıtları ve sağkalım sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda HER2-düşük tümörlerin oranı %29,6 olarak saptanmış olup, literatürde bildirilen %40–60 prevalansına kıyasla daha düşük bulunmuştur (15-17). Ayrıca, HER2-sıfır ve HER2-düşük gruplar arasında patolojik tam yanıt, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda HER2-düşük oranlarının genellikle %25–35 arasında olduğu görülmektedir (7,13). Çalışmamızda saptanan %29,6'lık oran bu verilerle uyumludur. Ayrıca Türk çalışmalarında da HER2-düşük ve HER2-sıfır gruplar arasında pCR, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı fark bildirilmemiştir (7,13). Bu benzerlikler, Türk popülasyonunda HER2-düşük meme kanserlerinin biyolojik olarak HER2-sıfır tümörlerden belirgin biçimde ayrışmadığını düşündürmektedir. Ancak bu bulguların genetik veya etnik farklılıklardan ziyade; retrospektif çalışma tasarımı, sınırlı örneklem büyüklüğü ve HER2 immünohistokimyasal değerlendirmesinde özellikle 0 ile 1+ ayrımındaki patologlar arası uyumsuzluk gibi metodolojik ve patolojik faktörlerden kaynaklanabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda pCR oranları tüm kohortta, tümör bazında %20,9, nodal bazda %35,9 ve totalde ise %16 olarak bulunmuştur. HER2-sıfır ve HER2-düşük grupları arasında pCR-T, pCR-N ve total pCR oranları açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Benzer şekilde, Kaplan–Meier analizlerinde HER2-sıfır ve HER2-düşük hastalar arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde de HER2 durumunun nüks veya mortalite için bağımsız bir risk faktörü olmadığı görülmüştür.

Bu bulgular, HER2-düşük meme kanserinin neoadjuvan kemoterapiye yanıt ve prognoz açısından HER2-sıfır meme kanserinden belirgin biçimde farklı bir biyolojik alt tip oluşturmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçları, HER2-düşük kavramının erken evre meme kanserinde prognostik veya prediktif değerinin sınırlı olabileceğini destekleyen literatür ile uyumludur (3,7,13,15).

HER2-düşük ve HER2-sıfır meme kanserlerinde neoadjuvan kemoterapiye yanıt, son yıllarda yoğun biçimde araştırılmıştır. Denkert ve arkadaşlarının dört prospektif neoadjuvan çalışmanın bireysel hasta verilerini içeren geniş analizinde, HER2-düşük tümörlerde patolojik tam yanıt (pCR) oranlarının ham analizlerde HER2-sıfır tümörlere kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu fark özellikle hormon reseptör pozitif alt grupta belirgin görünmekle birlikte, çok değişkenli analizlerde HER2 durumunun pCR için bağımsız bir prediktör olmadığı gösterilmiştir (15). Hormon reseptör negatif hastalarda ise HER2-sıfır ve HER2-düşük tümörler arasında pCR açısından gerek tek değişkenli gerekse çok değişkenli analizlerde anlamlı bir fark saptanmamıştır (15) Bu bulguları destekler nitelikte, de Moura Leite ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında HER2-düşük ve HER2-sıfır gruplar arasında patolojik tam yanıt (pCR) oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (3).

Buna karşılık olarak; Li ve arkadaşlarının çalışmasında, HER2-düşük tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksinin daha düşük olduğu ve HER2-sıfır tümörlere kıyasla patolojik tam yanıt (pCR) oranlarının daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Alt grup analizlerinde, hormon reseptör pozitif hastalarda HER2 durumu ile pCR arasında anlamlı bir fark izlenmezken, hormon reseptör negatif hastalarda ve tüm kohort genelinde HER2-sıfır tümörlerde pCR oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli analizlerde ise HER2 durumunun, hormon reseptör durumu ve Ki-67

ile birlikte değerlendirildiğinde pCR için bağımsız bir prediktör olduğu saptanmıştır (4).

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, HER2-düşük ve HER2-sıfır meme kanserlerinde neoadjuvan kemoterapiye patolojik yanıtın; hormon reseptör durumu ve proliferasyon indeksi gibi tümör biyolojisini yansıtan faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebildiği anlaşılmaktadır. Literatürde HER2 durumunun pCR üzerindeki etkisine ilişkin sonuçlar heterojen olup farklı hasta grupları ve analiz yaklaşımlarına bağlı olarak değişmektedir (3,4,15).

Çalışmamızda da, hem tüm kohortta hem de HR pozitif ve HR negatif alt gruplarda HER2-sıfır ve HER2-düşük hastalar arasında pCR oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, özellikle gerçek yaşam verilerini içeren retrospektif çalışmaların sonuçları ile uyumludur (3,7,13). Meta-analizlerde HER2-sıfır tümörlerde pCR oranları istatistiksel olarak daha yüksek bulunmakla birlikte, gözlenen farkın klinik anlamlılığının sınırlı olduğu bildirilmektedir (16-18).

Literatürde HER2-düşük meme kanserlerinin sağkalım sonuçları konusunda da çelişkili bulgular mevcuttur. Denkert ve arkadaşları, HER2-düşük tümörlerde HER2-sıfır tümörlere kıyasla hastalıksız ve genel sağkalımın daha iyi olduğunu bildirmiştir; bu fark alt grup analizlerinde hormon reseptör negatif hastalarda da korunurken, hormon reseptör pozitif hastalarda hastalıksız ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (15). Benzer şekilde, büyük hasta sayıları içeren meta-analizlerde HER2-düşük durumunun daha uzun hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16-18). Bu çalışmalarda özellikle hormon reseptör negatif alt grupta HER2-düşük tümörlerde daha iyi sağkalım bildirildiği görülmektedir (15,17). Ancak çalışmamızda HR negatif alt grupta da pCR ve sağkalım açısından HER2 durumuna bağlı anlamlı bir fark saptanmamıştır; bu durumun, söz konusu alt gruptaki HER2-düşük hasta sayısının sınırlı olması ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Buna karşın, daha küçük ve tek merkezli çalışmaların önemli bir kısmında HER2-düşük ve HER2-sıfır gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı fark izlenmemiştir (3,7,13). Çalışmamızda da gerek Kaplan–Meier analizlerinde gerekse

çok değişkenli analizlerde HER2 durumunun sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bunun temel nedenlerinden biri, çalışmamızdaki örneklem büyüklüğünün özellikle alt grup analizleri için sınırlı olması olabilir. Ayrıca, takip süresi her ne kadar ortalama 4–5 yıl olsa da, HER2-düşük tümörlerde bildirilen sağkalım avantajının daha uzun takiplerde belirginleştiği öne sürülmektedir (16,17).

Literatürde HER2-düşük meme kanserlerinin çoğunlukla hormon reseptör pozitif olduğu bildirilmiştir (15-17). Çalışmamızda da HER2-düşük grupta HR pozitiflik oranı daha yüksek bulunmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. HR pozitif alt grupta pCR oranlarının genel olarak düşük olması, HER2 durumundan bağımsız olarak luminal tümörlerin kemoterapiye daha az duyarlı olması ile açıklanabilir (14,22).

HER2-düşük meme kanserlerinin tanımlanmasındaki en önemli sorunlardan biri, HER2 IHK 0 ile 1+ ayrımındaki belirgin patologlar arası uyumsuzluktur. Fernandez ve arkadaşlarının JAMA Oncology'de yayımlanan çalışmasında, 18 deneyimli patolog tarafından değerlendirilen örneklerde HER2-sıfır ile HER2 IHK 1+ arasındaki uyum oranı yalnızca %26 olarak bildirilmiştir (30). Buna karşılık HER2 2+ ile 3+ arasındaki uyum %58 olarak bulunmuştur (30).

Bu veriler, HER2-düşük kavramının retrospektif çalışmalarda güvenilir biçimde değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Nitekim daha önce yayımlanan bazı çalışmalarda, lokal patologlar tarafından HER2-sıfır olarak değerlendirilen olguların merkezi yeniden değerlendirme sonrası büyük oranda HER2 IHK 1+ olarak yeniden sınıflandırıldığı gösterilmiştir (3). Çalışmamızda merkezi patolojik değerlendirme yapılmamış olması, HER2-sıfır ve HER2-düşük gruplar arasında sınıflandırma farklılıklarına yol açmış olabilir ve bu durum gruplar arasındaki farkların silikleşmesine neden olmuş olabilir.

HER2-düşük meme kanseri kavramının klinik önemi, esas olarak HER2-hedefli antikor-ilaç konjugatlarının geliştirilmesi ile ortaya çıkmıştır. DESTINY-Breast04 çalışması, metastatik HER2-düşük meme kanserinde trastuzumab-derukstekanın progresyonsuz ve genel sağkalımı anlamlı biçimde uzattığını göstermiştir (11). Benzer şekilde DESTINY-Breast06 ve DAISY çalışmaları, düşük

ve hatta ultra-düşük HER2 ekspresyonuna sahip hastalarda da klinik yanıtlar bildirildiğini ortaya koymuştur (31,32).

Ancak metastatik olmayan meme kanserinde HER2-düşük hastaların neoadjuvan veya adjuvan tedavisinde bu ajanların yeri henüz net değildir. Ayrıca; HER2-düşük fenotipin hormon reseptör pozitif tümörlerde daha sık görülmesi ve sonuçların HR alt gruplarında farklılaşması nedeniyle, HER2 durumunun klinik sonuçlara katkısını diğer klinikopatolojik faktörlerden tamamen bağımsız değerlendirmek her zaman kolay olmayabilir (15-17). Çalışmamızın bulguları, standart kemoterapi altında HER2-düşük tümörlerin HER2-sıfır tümörlerden belirgin biçimde farklı bir klinik davranış sergilemediğini göstermektedir. Bu çerçevede, mevcut veriler ışığında HER2-düşük durumunun güncel klinik pratikte tek başına cerrahi veya sistemik tedavi yaklaşımlarını değiştirmek için yeterli kanıt sunmadığı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları retrospektif tasarımı, tek merkezli olması, görece küçük örneklem büyüklüğü, özellikle HR negatif HER2-düşük hasta sayısının sınırlı olması, merkezi patolojik değerlendirme eksikliği ve patologlar arası uyumsuzluk, uzun bir zaman dilimine yayılan hasta alımı ve bu süreçte değişen HER2 test ve yorumlama kılavuzları olarak sayılabilir. Bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Daha geniş hasta gruplarında prospektif ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada neoadjuvan kemoterapi sonrası opere edilen HER2-negatif invaziv meme kanserli hastalarda HER2-sıfır ve HER2-düşük tümörlerin klinikopatolojik özellikleri, patolojik yanıt oranları ve sağkalım sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda HER2-düşük tümörlerin oranı %29,6 olarak saptanmıştır. HER2-sıfır ve HER2-düşük grupları arasında pCR-T, pCR-N ve total pCR oranları açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Benzer şekilde Kaplan–Meier analizlerinde hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çok değişkenli Cox regresyon analizleri de HER2-düşük statüsünün nüks veya mortalite için bağımsız bir risk faktörü olmadığını göstermiştir. Hormon reseptör durumuna göre yapılan alt grup analizlerinde de HER2 durumunun sağkalım ve patolojik yanıt üzerine belirgin bir etkisi izlenmemiştir.

Sonuç olarak, neoadjuvan kemoterapi alan HER2-negatif invaziv meme kanseri hastalarında HER2-düşük fenotipin, HER2-sıfır tümörlerden patolojik yanıt ve sağkalım açısından belirgin biçimde farklı bir klinik davranış sergilemediği; HER2 durumunun tek başına değerlendirildiğinde neoadjuvan ve postneoadjuvan tedavi yaklaşımlarını değiştirmek için yeterli kanıt sunmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, HER2 değerlendirmesindeki metodolojik değişkenlikler ve çalışmanın retrospektif tasarımı göz önünde bulundurularak, daha büyük örneklemli ve standartize patolojik yeniden değerlendirme içeren prospektif çalışmalarla bulguların desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017;389(10074):1134–50. doi:10.1016/S0140-6736(16)31891-8.

2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229–63. doi:10.3322/caac.21834.

3. de Moura Leite L, Cesca MG, Tavares MC, Santana DM, Saldanha EF, Guimarães PT, et al. HER2-low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2021;190(1):155–63. doi:10.1007/s10549-021-06365-7.

4. Li JJ, Yu Y, Ge J. HER2-low-positive and response to neoadjuvant chemotherapy and prognosis in HER2-negative non-metastatic breast cancer. Breast Cancer. 2023;30(3):364–78. doi:10.1007/s12282-022-01431-4.

5. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(16):1659–72.

6. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015;372(8):724–34.

7. Alkan Şen G, Aydın E, Guliyev M, Şentürk Öztaş N, Değerli E, Demirci NS, et al. The impact of HER2-low status on pathological complete response and disease-free survival in early-stage breast cancer. BMC Cancer. 2024;24:1311. doi:10.1186/s12885-024-13064-1.

8. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. J Clin Oncol. 2020;38(17):1951–62.

9. Park WK, Nam SJ, Kim SW, Lee JE, Yu J, Lee SK, et al. The prognostic impact of HER2-low and menopausal status in triple-negative breast cancer. Cancers (Basel). 2024;16(14):2566. doi:10.3390/cancers16142566.

10. Loibl S, Park YH, Shao Z, Huang CS, Barrios C, Abraham J, et al; DESTINY-Breast05 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in residual HER2-positive early breast cancer. N Engl J Med. 2025. Online ahead of print. doi:10.1056/NEJMoa2514661.

11. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. N Engl J Med. 2022;387(1):9–20. doi:10.1056/NEJMoa2203690.

12. Tolaney SM, Jiang Z, Zhang Q, Barroso-Sousa R, Park YH, Rimawi MF, et al; DESTINY-Breast09 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan plus pertuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2025. Online ahead of print. doi:10.1056/NEJMoa2508668.

13. Özyurt N, Alkan A, Gülbağcı B, Seyyar M, Aşık E, Şahbazlar M, et al. The prognostic impact of HER2 status in early triple-negative breast cancer: a Turkish Oncology Group study. Sci Rep. 2024;14:23556. doi:10.1038/s41598-024-75293-5.

14. 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. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

15. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer JU, Just M, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer. Lancet Oncol. 2021;22(8):1151–61. doi:10.1016/S1470-2045(21)00301-6.

16. de Moraes FCA, de Castro Ribeiro CHD, Leite Pessôa FDD, Chaves JR, de Souza APB, Alcantara DDFA, et al. Pathologic response rates in HER2-low versus HER2-zero early breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res. 2025;27:39. doi:10.1186/s13058-025-01989-9.

17. Liu M, Xiang Q, Dai F, Yuan Y, Wu Z, Xiang T. Comparison of pathological complete response rate and survival between HER2-low and HER2-zero breast cancer in the neoadjuvant chemotherapy setting. Clin Breast Cancer. 2024;24(7):575–84.e1. doi:10.1016/j.clbc.2024.05.001.

18. Xia LY, Cao XC, Yu Y. Survival outcomes in HER2-low versus HER2-zero breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2024;22:106. doi:10.1186/s12957-024-03382-w.

19. Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Bardia A, et al. ESMO expert consensus statements on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. Ann Oncol. 2023;34(8):645–59. doi:10.1016/j.annonc.2023.05.008.

20. Rakha EA, Ellis IO. Lobular breast carcinoma and its variants. Semin Diagn Pathol. 2010;27(1):49–61.

21. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri 2020. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2026.

22. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: St Gallen 2013 consensus. Ann Oncol. 2013;24(9):2206–23. doi:10.1093/annonc/mdt303.

23. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(5):331–57. doi:10.6004/jnccn.2024.0035.

24. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Early breast cancer: ESMO clinical practice guideline. Ann Oncol. 2024;35(2):159–82. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016.

25. Colditz GA, Bohlke K. Prevention of breast cancer. CA Cancer J Clin. 2014;64(3):186–94. doi:10.3322/caac.21221.

26. Lange JR. Molecular targets in breast cancer. In: Cameron JL, Cameron AM, editors. Current surgical therapy. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2026. p.707–9.

27. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. J Clin Oncol. 2020;38(12):1346–66. doi:10.1200/JCO.19.02309.

28. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO–CAP guideline update. J Clin Oncol. 2023;41(22):3867–72. doi:10.1200/JCO.22.02864.

29. Marabi M, Tse GM. Best pathology practices for HER2 testing interpretation in the era of antibody–drug conjugates. Hum Pathol. 2025;162:105818. doi:10.1016/j.humpath.2025.105818.

30. Fernandez AI, Liu M, Bellizzi A, Brock J, Fadare O, Hanley K, et al. Examination of low ERBB2 protein expression in breast cancer tissue. JAMA Oncol. 2022;8(4):1–4. doi:10.1001/jamaoncol.2021.7239.

31. Bardia A, Hu X, Dent R, Yonemori K, Barrios CH, O'Shaughnessy JA, et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2024;391(22):2110–22. doi:10.1056/NEJMoa2407086.

32. Mosele F, Deluche E, Lusque A, Le Bescond L, Filleron T, Pradat Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: DAISY trial. Nat Med. 2023;29(8):2110–20. doi:10.1038/s41591-023-02478-2.

33. Mitani S, Kawakami H. Emerging targeted therapies for HER2-positive gastric cancer. Cancers (Basel). 2020;12(2):400. doi:10.3390/cancers12020400.

34. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, editors. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.

35. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, Thistlethwaite F, Lord S, Moreno V, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):1124-1135. doi:10.1016/S1470-2045(19)30328-6.

36. de Calbiac O, Lusque A, Mailliez A, Bachelot T, Uwer L, Mouret-Reynier MA, et al. Comparison of Management and Outcomes in ERBB2-Low vs ERBB2-Zero Metastatic Breast Cancer in France. JAMA Netw Open. 2022 Sep 1;5(9):e2231170. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.31170.

37. Holthuis EI, Vondeling GT, Kuiper JG, Dezentjé V, Rosenlund M, Overbeek JA, et al. Real-world data of HER2-low metastatic breast cancer: A population based cohort study. Breast. 2022 Dec;66:278-284. doi:10.1016/j.breast.2022.11.003.