

# HER2-POZİTİF LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN TRASTUZUMAB SIRALAMASININ PATOLOJİK TAM YANIT ÜZERİNE ETKİSİ

## The effect of neoadjuvant trastuzumab treatment sequence on pathologic complete response in HER2-positive locally advanced breast cancer

Yakup ERGÜN<sup>1</sup>(0000-0003-4784-6743), Nuriye YILDIRIM ÖZDEMİR<sup>2</sup>(0000-0002-9235-9592), Ozan YAZICI<sup>2</sup>(0000-0003-0038-3569), Gökhan UÇAR<sup>1</sup>(0000-0002-7649-1075), Yusuf AÇIKGÖZ<sup>1</sup>(0000-0002-0360-7938), Öznur BAL<sup>1</sup>(0000-0002-6901-2646), Doğan UNCU<sup>1</sup>(0000-0002-0929-3271)

### ÖZET

**Amaç:** Trastuzumabın meme kanserinde neoadjuvan tedaviye eklenmesiyle patolojik tam yanıt (PTY) oranını arttırdığı bilinmektedir. Ancak trastuzumabın kullanım sırasıyla ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır. HER2 pozitif lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan trastuzumab uygulama sırasının PTY üzerine etkisi olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 2010-2018 yılları arasında HER2 pozitif evre 2 ve 3 meme kanseri nedeniyle neoadjuvan trastuzumab kullanan hastaların verileri retrospektif incelenmiş olup antrasiklin bazlı tedavi sonrası trastuzumab alan 30 hasta ve tam tersi sıralama ile tedavi alan 16 hasta çalışmaya alındı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 46 hasta alınmış olup ortalama takip süresi 31 aydı (aralık; 7–98). Hastaların ortalama yaşı 51 yıldır (19–72). Tüm hastaların %52'si postmenopozal, %67'si hormon reseptör pozitif. Tüm hastalarda klinik nod pozitifliği olup %54'ü cN1 idi. Hastalar trastuzumab sıralamasına göre grupla ayrıldı. Bazal özellikler açısından gruplar arasında fark yoktu. PTY oranı trastuzumab ile tedaviye başlayanlarda %63 olup diğer grupta %37 idi (p=0.1). Üç yıllık kümülatif hastalısız sağ kalım oranları ise sırasıyla %100 ve %80 idi (p=0.2). Tek değişkenli analizde evre 2 ve Vücut kitle indeksi (VKİ) <25 kg/m<sup>2</sup> olan grupta PTY oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Çok değişkenli analizde ise sadece VKİ <25 kg/m<sup>2</sup> olmasının bağımsız prediktif faktör olduğu bulundu (Odds oranı: 18.1; %95 Güven aralığı 1.39–36.0, p=0.03).

**Sonuç:** Neoadjuvan tedaviye trastuzumab ile başlanması PTY oranını sayısal olarak arttırmış olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni hasta sayımızın az olması olabilir. Trastuzumab sıralamasının PTY ile ilişkisine yönelik daha büyük hasta popülasyonuna sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Meme kanseri; Neoadjuvan tedavi; Trastuzumab sıralaması; Patolojik tam yanıt

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to investigate the effect of neoadjuvant trastuzumab administration order on PCR in locally advanced breast cancer.

**Material and Method:** The data of patients who had received neoadjuvant trastuzumab for HER 2 positive stage 2 and 3 breast cancer between 2010 and 2018 were retrospectively analyzed; 30 patients who firstly had received anthracycline treatment then trastuzumab and 16 patients who had received in reverse order included to our study.

**Results:** A number of 46 patients included study and median follow-up time was 31 months (range; 7–98). The median age of whole group was 51 years (19–72). There was no significant difference in basal characteristics when the patients were grouped according to the order of trastuzumab. PCR rates were 63% in patients whose treatment had started with trastuzumab, 37% in the other group (p=0.1) and the 3-year cumulative disease-free survival rates were 100% and 80%, respectively (p=0.2). In the univariate analysis, the PCR ratio was significantly higher in the stage 2 and BMI<25 kg/m<sup>2</sup> group; in multivariate analysis, only having a BMI<25 kg / m<sup>2</sup> was found to be an independent predictive factor (Odds ratio: 18.1; 95% CI 1.39–36.0, p=0.03).

**Conclusion:** Although starting neoadjuvant therapy with trastuzumab increased the rate of PCR numerically, the difference was not statistically significant. The reason of not reaching statistical significance may be the insufficient number of patients. Prospective trials are needed to assign the treatment sequence that may affect PCR.

**Keywords:** Breast cancer; Neoadjuvant treatment; Trastuzumab sequencing; Pathologic complete response

<sup>1</sup>SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Yakup ERGÜN, Uzm. Dr.  
Nuriye YILDIRIM ÖZDEMİR, Prof. Dr.  
Ozan YAZICI, Doç. Dr.  
Gökhan UÇAR, Uzm. Dr.  
Yusuf AÇIKGÖZ, Uzm. Dr.  
Öznur BAL, Doç. Dr.  
Doğan UNCU, Prof. Dr.

### İletişim:

Dr. Yakup ERGÜN  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji,  
06230 Sıhhiye/Ankara, Türkiye  
Tel: +90 506 2059659- +90 312 5084603  
e-mail:  
dr.yakupergun@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 23.05.2019

Kabul tarihi/Accepted: 17.06.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.569169

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):47-54  
Bozok Med J 2020;10(2):47-54

## Giriş

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türü olup kadınlarda kanserden ölümlerin de en sık nedenidir. Hastaların %65'i lokal, %27'si ise lokal ileri evrede başvurmakta olup evre 2 ve 3 için 5 yıllık genel sağ kalım (GSK) oranı sırasıyla %93 ve %72'dir (1).

Lokal veya lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi uygulamanın adjuvan uygulamaya göre hastalısız sağ kalım (HSK) veya GSK üstünlüğü olamamakla birlikte patolojik tam yanıt (PTY) sağlanması uzamış sağ kalımla ilişkilidir (2-3). Neoadjuvan tedavinin tümör boyutunu küçültüp radikal cerrahi oranını azaltılmasının yanı sıra kemoterapiye in-vivo tümör cevabını erken saptama gibi avantajları da mevcuttur (4-6). Neoadjuvan tedavinin bu avantajlarından dolayı lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi standart hale gelmiştir.

Tüm meme kanserlerinin %20-25'inde insan epidermal büyüme faktör reseptör 2 (HER2) aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu mevcut olup HER2 pozitifliği kötü prognozla ilişkilidir (7-8). Bununla birlikte HER2'yi bloke eden humanize monoklonal bir antikor olan trastuzumabın adjuvan kullanımıyla HSK ve GSK'de anlamlı uzama sağlanmıştır (9-11). Sonraki çalışmalarda da neoadjuvan trastuzumab kullanımının PTY oranını önemli ölçüde arttırdığı ve trastuzumab almayanlara kıyasla progresyon ve ölüm riskini azalttığı gösterildi (12-14). PTY elde edilen hastalarda HSK ve GSK daha uzun olduğu gösterildikten sonra tüm çabalar PTY elde etme üzerine yoğunlaşmıştır (15).

Adjuvan ve neoadjuvan tedavide genellikle antrasiklin bazlı kemoterapi rejimi ile tedaviye başlanıp daha sonra taksan +/- trastuzumab (HER2 durumuna göre) ile tedaviye devam edilir (16). Ancak bu sıralamanın biyolojik temelden ziyade ilaçların keşif tarihine göre yapıldığı görülmektedir (17-18). Taksan grubu ilaçların antrasiklinlerden önce verildiği adjuvan ve neoadjuvan çalışmalarda herhangi bir negatif etki görülmemiş, hatta ilaç direncini azaltabileceği gösterilmiştir (19). Trastuzumabın önce verilmesinin önemini araştıran çalışma sayısı sınırlı olup dosetaksel ve trastuzumabın antrasiklinlerden önce verilmesinin kardiyotoksisteyi

azaltabileceği düşünülmektedir (20). Bu veriler ışığında bu konuda henüz bir konsensüs sağlanmadığı görülmektedir. HER2 pozitif meme kanserinin kötü prognozlu seyir izlediği bilindiğinden klinik pratiğimizde yüksek riskli gördüğümüz bazı hastalarda (lenf nodu pozitifliği, T4 tümör, grade 3 gibi) FinHer çalışmasının verilerini de göz önünde bulundurarak HER2 blokajını daha erken yapmak için trastuzumab ve taksan kombinasyonunu antrasiklinlerden önce vermekteyiz. Bu çalışmamızda klinik olarak evre 2 ve evre 3 meme kanserli hastalarda neoadjuvan trastuzumab sıralamasının patolojik tam yanıt üzerine etkisini ve kardiyak güvenlik profilini araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Hasta Özellikleri

2010-2018 yılları arasında HER2 pozitif klinik evre 2 ve evre 3 meme kanseri nedeniyle merkezimize başvuran 117 hastanın verileri retrospektif analiz edildi. Neoadjuvan adriamisin + siklofosfamid (AC) alıp sonrasında paklitaksel/dosetaksel (P/D) + trastuzumab (T) alan veya tam tersi sıralama ile tedavi alıp sonrasında ameliyat olan 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından Helsinki Deklarasyonu ilkelerine göre değerlendirilip onaylanmıştır (Karar No: 2263/2018, Tarih: 18.10.2018).

On sekiz yaş ve üzerinde olan kadın hastalar, histopatolojik olarak kanıtlanmış meme kanseri olan, immünohistokimyasal olarak (İHK) HER2 3+ olan veya İHK 2+ olup in-situ hibridizasyon (FISH) metoduyla amplifikasyon saptanan, yeterli kardiyak, renal, hepatik ve kemik iliği fonksiyonu olan hastalar çalışmaya alındı. İkinci primer kanseri olan, metastatik hastalığı olan, erkek hastalar, A-C-P-D-T dışında neoadjuvan tedavi alanlar, neoadjuvan tedavi sonrası operasyon kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Daha önce yapılmış çalışmalar temel alınarak patolojik tam yanıt için prediktif olabilecek faktörler hasta dosyalarından tespit edildi (21). Bu faktörler yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), menopoz durumu, tümör grade, ki-67 proliferasyon indeksi, hormon reseptör durumu ve başlangıç klinik evreydi. Kardiyak yan etki tespiti için bazal ve takipte ekokardiyografi (EKO) ile ölçülen

sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerleri kaydedildi.

### Prosedür

Dosetaksiel alan hastamız yoktu. AC protokolüyle tedaviye başlayan grup 3 haftada bir olmak üzere 60 mg/m<sup>2</sup> adriamisin + 600 mg/m<sup>2</sup> siklofosfamid 4 siklus verilip sonrasında haftada bir olmak üzere 80 mg/m<sup>2</sup> paklitaksiel + ilk hafta 4 mg/kg yükleme sonrasında 2 mg/kg idame olacak şekilde trastuzumab 12 siklus verildi. Diğer gruba ise aynı dozlarda önce PT sonrasında AC verildi. EKO kontrolü 12 haftada bir yapıldı. Tedavi sonrası değerlendirme için fizik muayene ve meme ultrasonografisi/mamografi veya meme MR, batın ultrasonografisi ve akciğer grafisi kullanıldı.

PTY; primer tümör bölgesinde ve bölgesel lenf nodlarında invaziv tümör hücrelerinin saptanmaması olarak tanımlandı (22). Tümör yanıt değerlendirmesi için RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1) kriterleri kullanıldı. Tümör boyutunda %30'dan fazla boyut azalması parsiyel yanıt, %20'den fazla büyüme veya yeni lezyon saptanması progresif hastalık, bu iki durum arasındaki yanıtlar ise stabil hastalık olarak tanımlandı. Kardiyotoksisite; kalp yetmezliği ile ilişkili semptomlara bakılmaksızın bazal LVEF'nin %10 dan daha fazla düşüp %55'in altına düşmesi veya herhangi bir oranda LVEF düşüklüğüne eşlik eden semptom olması olarak tanımlandı (23).

### İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesi için SPSS v22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) istatistik programı kullanıldı. İki grup arasındaki özelliklerin farklılıkları Pearson ki-kare veya Fisher's exact testi ile analiz edildi. Hasta özellikleri normal dağılım gösterip göstermemelerine göre ortanca değer (aralık), ortalama değer ± standart sapma, veya frekans ve yüzde kullanılarak tanımlandı. Kategorik değişkenler 2 gruba ayrıldı. Patolojik tam yanıt ile ilişkili prediktif faktörler lojistik regresyon testi ile analiz edildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### Hasta özellikleri

Çalışmaya toplam 46 hasta alınmış olup 30 hasta AC

sonrası PT, 16 hasta ise PT sonrası AC aldı. Hastaların ortanca yaşı 51 yıldır (aralık; 19–72). Tüm hastaların %52'si postmenopozal, %67'si hormon reseptör pozitif. Tüm hastalarda klinik lenf nodu pozitifliği olup %54'ü cN1 idi. Hastalar tedavi sıralamasına göre gruplara ayrıldığında bazal hasta özellikleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Bazal hasta özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

### Etkinlik

PT ile tedaviye başlayanlarda PTY oranı %63 (n:10) iken, AC ile başlayanlarda %37 (n:11) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.1). Hiçbir hastada neoadjuvan kemoterapi sonrası progresyon saptanmadı. PT ile tedaviye başlayıp PTY elde edilemeyen 5 hastada (%31) parsiyel yanıt, 1 hastada (%5) ise stabil yanıt elde edildi. AC ile tedaviye başlayanlarda ise parsiyel yanıt oranı %44, stabil hastalık oranı %17 olarak saptandı. Her iki grup arasında parsiyel yanıt oranı açısından da istatistiksel fark yoktu (p=0.2). Tedavi etkinliği sonuçları tablo 2'de verilmiştir.

Ortanca takip süresi 31 ay (aralık; 7–98) olup takip süresince tüm hastalarımız hayattaydı. Üç hastada nüks gelişmiş olup her 3 hastada AC ile başlayan gruptaydı. Nüks izlenen hastaların tümü başlangıçta klinik olarak evre 3 olup hiçbirinde PTY elde edilememişti. Nüks gelişen 3 hastanın 2'sinde nüks bölgesi karşı meme olup diğer hastada ise kemik metastazı saptandı. Üç yıllık kümülatif HSK oranları PT ve AC ile tedaviye başlayanlarda sırasıyla %100 ve %80 idi (p=0.2). Tüm hasta popülasyonunda PTY elde edilen ve edilmeyen hastaların 3 yıllık kümülatif HSK oranı %100'e karşı %73 olup aradaki fark anlamlı değildi (p=0.1).

### Patolojik tam yanıt için prediktif faktör analizi

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde başlangıçta klinik evre 2 (Odds oranı (OR): 6.3, p=0.04) ve VKİ <25 kg/m<sup>2</sup> (OR: 6.6, p=0.02) olan grupta PTY oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Çok değişkenli analizde ise sadece VKİ <25 kg/m<sup>2</sup> olmasının bağımsız prediktif faktör olduğu bulundu (OR: 18.1; %95 Güven aralığı (GA) 1.39–36.0, p=0.03). Çok değişkenli analizde trastuzumab ile tedaviye başlamanın istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılığa yakın değerlerde PTY ile

ilişkili olduğu görüldü (OR: 11.7; %95 GA 0.89–18.5, p=0.08). Tek ve çok değişkenli analiz sonuçları tablo 3'te verilmiştir.

### Kardiak yan etki

PT ile tedaviye başlayan hastaların ortalama bazal

LVEF'si %65.6±2.6 olup AC ile başlayanların %65.1±2.6 idi. Her iki grupta da tedavi süresince yapılan kontrol EKO'da kardiyak yan etki olarak tanımladığımız olay saptanmadı. Tedavi sonrası ortalama LVEF, PT ve AC ile başlayanlarda sırasıyla %65.1±1.7 ve %64.45±2.9 idi (p=0.6).

**Tablo 1.** Hasta özellikleri

Özellik	PT→AC	AC→PT	p-değeri	Tüm hastalar N=46 (%100)
	n:16 (%35)	n:30 (%65)		
Yaş,ortanca (aralık)	54.5 (36–71)	45.5 (19–72)	0.1	
≥ 50	10 (%63)	15 (%50)		25 (%54)
< 50	6 (%37)	15 (%50)		21 (%46)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ), ortanca	30.1 (17.3–47.5)	26.0 (17–45.6)	0.2	
≥ 25	12 (%75)	16 (%53)		28 (%61)
< 25	4 (%25)	14 (%47)		18 (%39)
Meponoz durumu			0.8	
Premenopoz	8 (%50)	14 (%47)		22 (%48)
Postmenopoz	8 (%50)	16 (%53)		24 (%52)
Hormon reseptörü			0.5	
Pozitif	10 (%63)	21 (%70)		31 (%67)
Negatif	6 (%37)	9 (%30)		15 (%33)
Grade			0.9	
Grade 2	9 (%56)	17 (%57)		26 (%57)
Grade 3	7 (%44)	13 (%43)		20 (%43)
Ki-67			0.2	
≥ 20	7 (%44)	9 (%30)		16 (%35)
< 20	9 (%56)	21 (%70)		30 (% 65)
Klinik T evresi			0.4	
T1–2	11 (%69)	18 (%60)		29 (%63)
T3–4	5 (%31)	12 (%40)		17 (%37)
Klinik N evresi			0.8	
N1	9 (%56)	16 (%53)		25 (%54)
N2-3	7 (%44)	14 (%47)		21 (%46)
Klinik Evre			0.5	
Evre 2	6 (%38)	10 (%33)		16 (%35)
Evre 3	10 (%62)	20 (%37)		30 (%65)

PT: paklitaksel+trastuzumab; AC: adriamisin+siklofosamid, VKİ: vücut kitle indeksi

**Tablo 2.** Tedavi sıralamasına göre etkinlik analizi

	PT→A C	AC→P T	p-değeri
	%	%	
Patolojik tam yanıt	63	37	0.1
Parsiyel yanıt (RECIST)	31	46	0.2
Stabil hastalık (RECIST)	6	17	
Progresyon (RECIST)	-	-	
3 yıllık hastaliksız sağkalım	100	80	0.2

PT: paklitaksel+trastuzumab; AC: adriamisin+siklofosamid

**Tablo 3.** Patolojik tam yanıt için klinikopatolojik değişkenlerin lojistik regresyon analizi

Değişken	PTY (%)	Tek değişkenli analiz için OR	%95 GA	p-değeri	Çok değişkenli analiz
Yaş					
≥ 50	44	0.71	0.35–3.10	0.41	
< 50	57				
VKI (kg/m <sup>2</sup> )					
≥ 25	36	6.6	10.7–28.5	0.02	<b>OR:18.1; %95 GA 1.39–36.0, p=0.03</b>
< 25	78				
Menopoz durumu					
Premenopoz	55	0.72	0.15–3.25	0.72	
Postmenopoz	46				
Hormon reseptörü					
Negatif	67	0.48	0.19–2.11	0.12	OR:0.81; %95 GA 0.12–32.4, p=0.4
Pozitif	35				
Grade					
Grade 2	42	2.83	0.61–8.63	0.21	
Grade 3	60				
Ki-67					
≥ 20	56	0.81	0.33–8.52	0.65	
< 20	47				
Klinik T evresi					
T1–2	59	0.79	0.45–10.30	0.63	
T3–4	53				
Klinik N evresi					
N1	72	5.17	0.86–16.7	0.09	OR:2.63; %95 GA 0.46–22.4, p=0.3
N2-3	38				
Klinik Evre					
Evre 2	75	6.3	9.40–48.6	0.04	OR:1.32; %95 GA 0.35–28.7, p=0.8
Evre 3	37				
Trastuzumab					
İlk sıra	63	3.17	0.56–15.9	0.14	OR:11.7; %95 GA 0.89–18.5, p=0.08
ikinci sıra	37				

PTY: patolojik tam yanıt; OR: odds oranı; GA: güven aralığı; VKİ: vücut kitle indeksi

## TARTIŞMA

Çalışmamızda HER2 pozitif klinik olarak evre 2 ve evre 3 hastaların neoadjuvan tedavisine trastuzumab ve paklitaksel kombinasyonu ile başlanması sayısal olarak PTY oranını artmış olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasının sebebi hasta sayımızın az olması olabilir. Literatürde neoadjuvan tedaviye trastuzumab eklemenin PTY oranını arttırdığı ve PTY elde edilen hastalarda HSK ve GSK'nin daha iyi olduğu net olarak gösterilmiştir (13). Ancak neoadjuvan tedavide optimal tedavi sıralaması ile ilgili kısıtlı çalışma mevcuttur. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu taksan ve adriamisin sıralama çalışmaları olup literatürde trastuzumab sıralaması ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Neoadjuvan taksan ve adriamisin sıralaması ile ilgili yapılan en büyük çalışma MD Anderson kanser grubunun yapmış olduğu 1414 hastayı içeren retrospektif çalışmadır (24). Bu çalışmada FEC/FAC (fluorouracil + epirubisin/ adriamisin + siklofosamid) rejimi sonrası paklitaksel alan hastalar ile paklitaksel sonrası FEC/FAC rejimi alan hastalar karşılaştırılmış olup paklitaksel ile tedaviye başlayanlarda PTY oranı daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla, %20.9 ve %12.4, p=0.04). Earl ve arkadaşları tarafından yapılan ve 831 hastayı içeren faz 3 randomize bir çalışmada taksan ve gemsitabin kombinasyonu ile tedaviye başlanmasının epirubisin ve siklofosamid kombinasyonu ile başlamaya göre PTY oranını arttırdığı tespit edilmiştir (sırasıyla; %20 ve %15, p=0.003) (25). Yapılan bazı retrospektif ve prospektif randomize çalışmalarda ise taksan ve adriamisin sıralamasının PTY oranı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (26-28). Literatür taramasında çalışma dizaynı tam olarak aynı olmasa da bizim çalışmamıza benzeyen bir çalışma tespit edebildik. Bu çalışmada HER2 pozitif lokal ileri meme kanseri olan hastalar 4 kür FEC sonrası 12 hafta PT alan hastalar ile 12 hafta PT sonrası 4 kür FEC+ trastuzumab alan hastalar karşılaştırılmış (trastuzumab FEC rejimine geçilince de devam edilmiş). PTY açısından her iki grup arasında fark saptanmamış (sırasıyla %56.5 ve %54.2). Sekiz neoadjuvan sıralama çalışmasının değerlendirildiği bir meta analizde tedaviye taksan grubu ilaçlarla başlamanın hiçbir çalışmada inferior olmadığı ya benzer ya da üstün olduğu görülmüştür (16). Çalışma sonuçlarımız ve literatürde bildirilen diğer sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde tedavi

sıralamasının PTY üzerinde etkisi ile ilgili çelişkili veriler olup ve trastuzumabın sıralamaya dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

MD Anderson grubunun yaptığı çalışmada antrasiklin grubu ilaçlar ile tedaviye başlayanlarda relaps riski daha yüksek olup (HR: 1.49, p=0.01) ölüm riski açısından fark olmadığı görülmüştür (HR: 1.28, p=0.17) (17). Biz de çalışmamızda adriamisin ile tedaviye başlayanlarda 3 yıllık HSK oranını numerik olarak daha düşük bulduk ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla %73 ve %100, p=0.1). Ortanca 31 aylık takipte hiçbir hastamızda ölüm gözlenmedi bu nedenle GSK verileri karşılaştırılmadı.

Tedavi sıralamasının da dahil edildiği çok değişkenli analizde PTY üzerine etki eden bağımsız tek faktörün VKİ olduğunu saptadık. Normal kiloya sahip olanlarda PTY elde etme oranını fazla kilolulara göre 18,1 kat daha fazla olduğunu saptadık. Karataş ve arkadaşlarının 295 hastayla yaptıkları Türkiye kohortunun sonuçları çalışmamızda ki sonuç ile benzer olup obezitenin PTY için bağımsız negatif prediktif faktör olduğu görüldü (OR=0.34 95% GA 0.13–0.85, p=0.02) (29). MD Anderson grubunun 1.169 hastayla yaptıkları çalışmada da obezitenin PTY için negatif prediktif faktör olduğu bulunmuştur (30). Farr ve arkadaşları ise antrasiklin ve taksan bazlı neoadjuvan kemoterapi rejimi alan meme kanserli hastalarda obezitenin bağımsız pozitif prediktif faktör olduğunu bildirdiler (OR: 4.29 95% GA 1.42–3.91, p=0.011) (31). Literatürde VKİ ile PTY arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (32). Bu çelişkili verilerin muhtemel nedeni hasta popülasyonlarının heterojenliğidir. Bu nedenle PTY ile ilişkili prediktif faktör analizine yönelik homojen hasta gruplarıyla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısının az olması ve tek merkezli çalışma olması en önemli kısıtlılıklarımızdı. Diğer yandan çalışmamızın gerçek yaşam verisi olması ve neoadjuvan trastuzumab sıralamasının araştırıldığı kısıtlı çalışma sayısı göz önüne alındığında çalışma dizaynımızın önemli olduğunu düşünüyoruz.

## SONUÇ

HER2 pozitif klinik olarak evre 2 ve evre 3 meme kanserinde neoadjuvan trastuzumabın antrasiklin grubu ilaçlardan önce verilmesinin sayısal olarak PTY oranını arttırdığı ve 3 yıllık HSK oranının daha iyi olduğu ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Tedavi sıralamasının kardiyak olay açısından da fark yaratmadığı görüldü. PTY'yi predikte edebilecek tek bağımsız faktörün VKİ olduğunu bulduk. Normal kiloya sahip hastalarda PTY oranı 18,1 kat daha fazlaydı. PTY üzerine etki edebilecek tedavi sıralaması ve diğer prediktif faktörler için literatür verileri ve çalışma sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde bu konuda prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

## REFERANSLAR

1. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553-68.
2. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188-94.
3. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27-39.
4. Buzdar AU. Preoperative chemotherapy treatment of breast cancer--a review. *Cancer.* 2007;110(11):2394-407.
5. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):814-19.
6. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1317-25.
7. Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. *Cancer.* 2010;116(12):2856-67.
8. Cronin KA, Harlan LC, Dodd KW, Abrams JS, Ballard-Barbash R. Population-based Estimate of the Prevalence of HER-2 Positive Breast Cancer Tumors for Early Stage Patients in the US. *Cancer Invest.* 2010;28(9):963-8.
9. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer:

a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer.* 2007;7:153.

10. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-84.
11. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leylandnes 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.
12. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP5, 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
13. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377-84.
14. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640-7.
15. Liu S.V, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol.* 2010;101(4):283-91.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. October 5, 2018- Version 2.2018
17. Wildiers H, Forceville K, Paridaens R, Joensuu H. Taxanes and anthracyclines in early breast cancer: which first? *Lancet Oncol.* 2010;11(3):219-20.
18. Bines J, Earl H, Buzaid AC, Saad ED. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter?. *Ann Oncol.* 2014;25(6):1079-85.
19. Guo B, Villeneuve DJ, Hembruff SL, Kirwan AF, Blais DE, Bonin M et al. Cross-resistance studies of isogenic drug-resistant breast tumor cell lines support recent clinical evidence suggesting that sensitivity to paclitaxel may be strongly compromised by prior doxorubicin exposure. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;85(1):31-51.
20. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5685-92.
21. Buzatto IP, Ribeiro-Silva A, Andrade JM, Carrara HH, Silveira WA, Tiezzi DG. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: pathologic complete response rate, predictive and prognostic factors. *Braz J Med Biol Res.* 2017;50(2):e5674.
22. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1796-804.
23. Seidman A, Hudis C, Pierri MC, Shak S, Paton V, Ashby M et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1215-21.

- 24.** Alvarez RH, Bianchini G, Hsu L, Cristofanilli M, Esteva FJ, Pusztai L et al. Clinical outcome of two sequences of administering paclitaxel (P) and anthracyclines (A) as primary systemic therapy (PST) and adjuvant chemotherapy (ACT) in breast cancer (BC) patients: a retrospective analysis from the M. D. Anderson Cancer Center (MDACC). *Cancer Res.* 2010;70(24 Suppl):p384
- 25.** Earl HM, Vallier AL, Hiller L, Fenwick N, Young J, Iddawela M et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):201-12.
- 26.** Thiery-Vuillemin A, Llombart-Cussac A, Chaigneau L, Villanueva C, Bazan F, Montcuquet P et al. Sequential taxane and anthracycline-containing neoadjuvant regimens: the sequential order impact. *Breast.* 2011;20(1):46-9.
- 27.** Miller KD, Soule SE, Calley C, Emerson RE, Hutchins GD, Kopecky K et al. Randomized phase II trial of the anti-angiogenic potential of doxorubicin and docetaxel; primary chemotherapy as Biomarker Discovery Laboratory. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Jan;89(2):187-97.
- 28.** Stearns V, Singh B, Tsangaris T, Crawford JG, Novielli A, Ellis MJ et al. A prospective randomized pilot study to evaluate predictors of response in serial core biopsies to single agent neoadjuvant doxorubicin or paclitaxel for patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9(1):124-33.
- 29.** Karatas F, Erdem GU, Sahin S, Aytakin A, Yuce D, Sever AR et al. Obesity is an independent prognostic factor of decreased pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast.* 2017;32:237-44.
- 30.** Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Warneke CL, Buzdar AU, Kau SW, Bondy M et al. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4072-7
- 31.** Farr A, Stolz M, Baumann L, Bago-Horvath Z, Oppolzer E, Pfeiler G et al. The effect of obesity on pathological complete response and survival in breast cancer patients receiving uncapped doses of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy. *Breast.* 2017;33:153-8.
- 32.** Warner ET, Ballman KV, Strand C, Boughey JC, Buzdar AU, Carey LA et al. Impact of race, ethnicity, and BMI on achievement of pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a pooled analysis of four prospective Alliance clinical trials (A151426). *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159(1):109-18.