



Özgün Araştırma/Research Article

İki tip luminal B meme kanseri: HER-2 negatif ve HER-2 pozitif metastatik luminal B meme kanseri arasındaki klinik farklılıklar

Two types of luminal B breast cancer: Clinical differences between HER2-negative and HER2-positive metastatic luminal B breast cancer

Mehmet UZUN<sup>1</sup>, Savaş GÖKÇEK<sup>1</sup>, Mehmet Meriç ÇOBAN<sup>2</sup>, Eda ÇALIŞKAN YILDIRIM<sup>3</sup>, Elif ATAĞ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, 46050, Kahramanmaraş-Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Şehir Hastanesi, 35540, İzmir-Türkiye

<sup>3</sup>Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 06949, Ankara-Türkiye

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, 35330, İzmir-Türkiye

**Atıf gösterme/Cite this article as:** Uzun M, Gökçek S, Çoban MM, Çalışkan Yıldırım E, Ataç E. İki tip luminal B meme kanseri: HER-2 negatif ve HER-2 pozitif metastatik luminal B meme kanseri arasındaki klinik farklılıklar. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* 2025;11(3):231-240. doi:10.30569.adiyamansaglik.1659044

Öz

**Amaç:** Bu çalışma, HER-2 pozitif ve HER-2 negatif metastatik Luminal B meme kanseri alt tiplerini klinikopatolojik özellikler, tedavi yanıtları ve sağkalım süreleri açısından karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** 2010-2024 yılları arasında tanı konulan 130 metastatik Luminal B meme kanseri hastasının retrospektif verileri incelendi. Hastalar HER-2 durumuna göre iki gruba ayrıldı; sağkalım Kaplan-Meier, log-rank testi ve Cox regresyon analiziyle değerlendirildi.

**Bulgular:** ECOG ( $p<0,001$ ), ER ( $p=0,001$ ), PR ( $p=0,046$ ), metastatik 1. sıra tedavi ( $p<0,001$ ) ve mortalite ( $p=0,019$ ) değişkenlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Median genel sağkalım HER-2 pozitif grupta 29,66 ay, HER-2 negatif grupta 42,53 ay idi ( $p=0,082$ ).

**Sonuç:** HER-2 durumuna göre sağkalım farklılıkları istatistiksel anlam taşımamakla birlikte, tedavi yaklaşımları arasında belirgin klinik ayrımlar saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Luminal B, HER-2 pozitif; HER-2 negatif; Metastatik meme kanseri.

Abstract

**Aim:** To compare clinicopathological features, treatment responses, and survival outcomes of HER-2 positive and HER-2 negative metastatic Luminal B breast cancer.

**Materials and Methods:** Retrospective data of 130 patients diagnosed between 2010 and 2024 were analyzed. Patients were grouped by HER-2 status, and comparisons were made. Survival analyses used Kaplan-Meier curves, log-rank tests, and Cox regression.

**Results:** Significant differences were observed in ECOG performance status ( $p<0.001$ ), ER ( $p=0.001$ ), PR ( $p=0.046$ ), first-line metastatic treatment ( $p<0.001$ ), and mortality ( $p=0.019$ ). Median overall survival was 29.66 months in the HER-2 positive group and 42.53 months in the HER-2 negative group ( $p=0.082$ ).

**Conclusion:** While survival outcomes did not differ significantly between groups, distinct differences in treatment strategies were identified.

**Keywords:** Luminal B; HER-2 positive; HER-2 negative; Metastatic breast cancer.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Mehmet UZUN, Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, 46050, Kahramanmaraş-Turkey, E-mail: [memed.uzun3846@gmail.com](mailto:memed.uzun3846@gmail.com)

**Geliş Tarihi/Received:** 16.03.2025

**Kabul Tarihi/Accepted:** 16.10.2025

**Yayın Tarihi/Published online:** 31.12.2025



Bu eser, Creative Commons Atıf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır  
Telif Hakkı © 2025 Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi



Bu makale araştırma ve yayım etiğine uygun hazırlanmıştır.  
iThenticate®  
for Authors & Researchers  
intihal incelemesinden geçirilmiştir.



## Giriş

Meme kanseri (MK), dünya genelinde kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türüdür.<sup>1</sup> Prognoz, erken evrede tanı anındaki yaş, moleküler tümör tipi ve derecesi, mitotik aktivite, tümör boyutu, vasküler alan invazyonu ve etkilenmiş lenf nodu sayısı gibi demografik ve patolojik faktörlere bağlıdır. Metastatik meme kanseri sistemik bir hastalık olup, bu evredeki hastaların prognozu; primer tümörün biyolojik özellikleri, metastazların yeri ve sayısı ile hastanın performans durumu gibi birçok faktör tarafından belirlenmektedir. Bununla birlikte, homojen morfoloji ve hormonal reseptöre sahip meme kanseri hastaları arasında, klinik prognozun heterojen olabileceği bilinmektedir.<sup>2</sup>

Gen ekspresyon profillerine göre intrinsik subtipler, luminal A, luminal B, Her-2 zengin ve bazal tip olarak ayrılmaktadır.<sup>3,4</sup> İmmunhistokimyasal (IHK) incelemeye göre; luminal B meme kanserleri, östrojen reseptörü (ER) pozitif, progesteron reseptörü (PgR) negatif/pozitif ve yüksek histolojik derece ve/veya yüksek ki-67 proliferasyon indeksi ile karakterizedir.<sup>5</sup> Hem hormon reseptörü (HR) pozitif hem de Her-2 pozitif meme kanserleri de luminal B alt grubunda incelenmekte ve triple pozitif meme kanseri olarak adlandırılmaktadır.<sup>6</sup> 2013 St. Gallen Konsensüsüne göre, luminal B alt tipi, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır.<sup>8</sup> Luminal B meme kanseri, agresif klinik davranışla karakterizedir. Luminal A meme kanserlerine göre endokrin tedavilere yanıt oranları düşüktür, Her-2 zengin ve triple negatif meme kanserlerine göre de kemoterapiye yanıtları düşüktür.

Her-2 pozitif ve Her-2 negatif HR pozitif meme kanserleri luminal B alt tipi içerisinde tanımlansa da, klinik uygulamada bu iki alt grubun tedavi yaklaşımları belirgin şekilde farklıdır. Metastatik aşamada HR pozitif Her-2 negatif meme kanseri öncelikle hormonoterapiler ve CDK 4-6 inhibitörleri gibi endokrin direnci kırmaya yönelik ajanlar ile tedavi edilirken, endokrin direnç geliştikten sonra ise kemoterapotik ajanlar ile tedavi edilir. HR pozitif Her-2 pozitif meme kanseri ise Her-2 zengin meme kanseri ile neredeyse aynı şekilde tedavi edilir. Ancak son yıllardaki

gelişmeler tedavi paradigmalarını değiştirecek gibi görünmektedir. Palbosiklibin, HR pozitif ve Her-2 pozitif hastalıkta etkinliğinin gösterilmesi, luminal B meme kanserine yönelik tedavi algısını da değiştirecek ve HR pozitif Her-2 pozitif meme kanseri tedavisi, Her-2 zengin meme kanseri tedavisinden farklılaşacaktır.<sup>7</sup> Luminal B meme kanserlerinde Her-2 statüsünün klinikopatolojik özellikler üzerindeki etkisinin anlaşılması, uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Luminal B meme kanseri kapsamında yer alan HR pozitif Her-2 pozitif ve HR pozitif Her-2 negatif alt tiplerin yönetimi belirgin farklılıklar göstermekte olup, bu durum olası prognozu da etkilemektedir. Bu araştırmanın amacı, metastatik luminal B meme kanserinde Her-2 statüsünün klinikopatolojik özellikler ve sağkalım üzerine etkisini değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

### Araştırmanın tipi

Bu retrospektif kohort çalışması, 2010-2024 yılları arasında tanı ve tedavi amacıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran metastatik luminal B meme kanseri hastasının verilerini kapsamaktadır. Çalışmada, bu hastaların klinikopatolojik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

### Araştırmanın evreni ve örneklemi

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne 2010-2024 yılları arasında başvuran 130 Luminal B tip meme kanseri hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların Her-2 durumu, IHK boyama ve Her-2 FISH analiz sonuçları temel alınarak belirlenmiştir. Hastalar, Her-2 negatif (n=94) ve Her-2 pozitif (n=36) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve klinikopatolojik farklılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

### Veri toplama araçları

Dahil Olma Kriterleri: I) Tanı anında metastatik olan veya takip sırasında metastaz gelişen luminal B meme kanseri tanısı almış olmak, II) Daha önce herhangi bir solid veya hematolojik malignite öyküsü bulunmaması,

III) Hastalık takibinin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde gerçekleştirilmiş olması, IV) Eksiksiz veri sağlanabilen ve 18 yaş üstü tüm hastalar. Dışlama Kriterleri: I) Takiplerinin başka bir onkoloji merkezinde yapılması, II) Yaşam süresinin <3 ay olması, III) Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden (HBYS) sağlıklı veri elde edilememesi, IV) Çift primer tümör tanısı almış hastalar. Genel sağkalım (GS), metastaz tanı tarihinden ölümün herhangi bir nedenle gerçekleştiği zamana kadar olan süre olarak değerlendirildi.

ER ve PR Boyanmaları: Pozitif iç kontrol kullanılarak %1 ve üzeri nükleer boyanma pozitif olarak değerlendirilmiştir. Klinik kayıtlar ve patolojik sonuçlar incelendi ve analiz edildi; kanserler, İHK biyobelirteçlerine göre luminal B sınıfta katagorize edildi. Ki-67 proliferasyon indeksi, tümör hücrelerinin %15' inden fazlasında nükleer immün-reaktivite gösterdiğinde yüksek olarak kabul edildi. Her-2 Boyanma Skorlaması: Skor 0: Boyanma yok veya %10'dan az invaziv tümör hücresinde zayıf sitoplazmik/inkomplet membranöz boyanma, Skor +1: İnkomplet, soluk veya zor seçilebilen membranöz boyanma (%10'dan fazla tümör hücresinde), Skor +2: %10'dan fazla invaziv tümör hücresinde zayıf-orta dereceli komplet membranöz boyanma, Skor +3: %10'dan fazla invaziv tümör hücresinde yoğun komplet membranöz boyanma. ASCO/CAP yönergelerine göre Skor 0 ve +1 vakalar Her-2 negatif olarak kabul edilmiş, Skor +2 vakalarda Her-2 gen amplifikasyonunu doğrulamak için FISH testi yapılmıştır. Skor +3 vakalar ise Her-2 pozitif olarak değerlendirilmiştir.<sup>9</sup> Tüm luminal B meme kanserleri iki alt gruba ayrıldı: ER pozitif ve/veya PR pozitif, Her-2 negatif ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi olanlar Her-2 negatif luminal B meme kanseri olarak adlandırıldı. ER pozitif ve/veya PR pozitif, Her-2 pozitif olanlar Her-2 pozitif luminal B meme kanseri olarak adlandırıldı. İki alt grup klinikopatolojik özellikler ve onkolojik sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

### Verilerin analizi

İstatistiksel analizler "IBM SPSS Statistics for Windows. Version 15.0" kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  SD ve ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur. İkili grup karşılaştırmalarında Independent t test kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi Square test ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Klinik grupları arasında sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır. Son olarak ise çeşitli klinik değişkenlerin mortalite ve progresyon riski üzerine multivariate cox regresyon sonuçları verilmiştir.  $p < 0,05$  istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

### Araştırmanın etik boyutu

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2024/29-13 sayılı onay numarasına sahiptir. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı  $51,45 \pm 13,38$  yıl olarak bulundu. Hastaların %85,4'ü 65 yaş ve altında, %14,6'sı ise 65 yaşın üzerindedir. Kadınların %40,8'i premenopozal, %51,5'i postmenopozal ve %7,7'si perimenopozal dönemdedir. Tüm popülasyonun %27,6'sı luminal B Her-2 pozitif grupta iken, %72,4'ü luminal B Her-2 negatif grupta yer aldı. Ortanca 42,47 aylık takip süresince 84 (%64,6) hasta exitus olurken, 46 (%35,4) hasta ise hala hayatta idi. Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklere ait verilerin luminal B Her-2 alt gruplarına göre karşılaştırmalı analizi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1'de görüldüğü gibi tanı anında ECOG performans grupları ( $p < 0,001$ ), ER ( $p = 0,001$ ), PR ( $p = 0,046$ ), metastatik 1.sıra tedavi ( $p < 0,001$ ) ve mortalite ( $p = 0,019$ ) değişkenleri luminal B Her-2 alt grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir.

**Tablo 1.** Sosyodemografik ve klinik özelliklere ait verilerin luminal B Her-2 alt gruplarına göre karşılaştırılması.

Değişkenler	Luminal B Her-2 Alt Grup			p
	Total n=130	Luminal B Her-2(+) n=36	Luminal B Her-2(-) n=94	
<b>Yaş</b>				
Mean±SD	51,45±13,38	47,72±10,85	52,87±14,02	0,051 <sup>a</sup>
≤65	111 (85,4)	34 (94,4)	77 (81,9)	0,070 <sup>b</sup>
>65	19 (14,6)	2 (5,6)	17 (18,1)	
>40	23 (17,7)	7 (19,4)	16 (17)	
40-65	88 (67,7)	27 (75)	61 (64,9)	0,194 <sup>b</sup>
>65	19 (14,6)	2 (5,6)	17 (18,1)	
<b>ECOG</b>				
0	51 (39,2)	22 (61,1)	29 (30,9)	
1	69 (53,1)	11 (30,6)	58 (61,7)	0,004 <sup>b</sup>
2	10 (7,7)	3 (8,3)	7 (7,4)	
<b>Histoloji</b>				
Intraduktal Kanser	63 (48,5)	18 (50)	45 (47,9)	
Intralobüler Kanser	23 (17,7)	4 (11,1)	19 (20,2)	0,142 <sup>c</sup>
Mikst	38 (29,2)	10 (27,8)	28 (29,8)	
Diğer	6 (4,6)	4 (11,1)	2 (2,1)	
<b>Menapoz durumu</b>				
Premenapozal	53 (40,8)	18 (50)	35 (37,2)	
Postmenapozal	67 (51,5)	16 (44,4)	51 (54,3)	0,402 <sup>b</sup>
Perimenapozal	10 (7,7)	2 (5,6)	8 (8,5)	
<b>ER</b>				
ER-	2 (1,5)	2 (5,6)	0 (0)	
ER<%50	24 (18,5)	12 (33,3)	12 (12,8)	0,001 <sup>c</sup>
ER>%50	104 (80,0)	22 (61,1)	82 (87,2)	
<b>PR</b>				
PR-	34 (26,2)	10 (27,8)	24 (25,5)	
PR<%20	38 (29,2)	5 (13,9)	33 (35,1)	0,046 <sup>b</sup>
PR>%20	58 (44,6)	21 (58,3)	37 (39,4)	
<b>Ki-67</b>				
<15	6 (4,6)	3 (8,3)	3 (3,2)	
15-30	55 (42,3)	12 (33,3)	43 (45,7)	0,214 <sup>c</sup>
>30	69 (53,1)	21 (58,3)	48 (51,1)	
<b>Grade</b>				
1	5 (3,8)	0 (0)	5 (5,3)	0,286 <sup>c</sup>
2	81 (62,3)	21 (58,3)	60 (63,8)	

3	44 (33,8)	15 (41,7)	29 (30,9)	
<b>Kemik metastazı</b>				
Yok	42 (32,3)	13 (36,1)	29 (30,9)	0,566 <sup>b</sup>
Var	88 (67,7)	23 (63,9)	65 (69,1)	
<b>Akciğer metastazı</b>				
Yok	88 (67,7)	29 (80,6)	59 (62,8)	0,052 <sup>b</sup>
Var	42 (32,3)	7 (19,4)	35 (37,2)	
<b>Beyin metastazı</b>				
Yok	118 (90,8)	31 (86,1)	87 (92,6)	0,311 <sup>c</sup>
Var	12 (9,2)	5 (13,9)	7 (7,4)	
<b>Karaciğer metastazı</b>				
Yok	86 (66,2)	25 (69,4)	61 (64,9)	0,624 <sup>b</sup>
Var	44 (33,8)	11 (30,6)	33 (35,1)	
<b>Kemik iliği metastazı</b>				
Yok	125 (96,2)	35 (97,2)	90 (95,7)	0,575 <sup>c</sup>
Var	5 (3,8)	1 (2,8)	4 (4,3)	
<b>Yumuşak doku metastazı</b>				
Yok	113 (86,9)	33 (91,7)	80 (85,1)	0,396 <sup>c</sup>
Var	17 (13,1)	3 (8,3)	14 (14,9)	
<b>Efüzyon metastazı</b>				
Yok	115 (88,5)	34 (94,4)	81 (86,2)	0,234 <sup>c</sup>
Var	15 (11,5)	2 (5,6)	13 (13,8)	
<b>Diğer met</b>				
Yok	69 (53,1)	20 (55,6)	49 (52,1)	0,726 <sup>b</sup>
Var	61 (46,9)	16 (44,4)	45 (47,9)	
<b>Metastatik 1.sıra tedavi</b>				
Hormon	23 (17,7)	4 (11,1)	19 (20,2)	<0,001 <sup>b</sup>
Kemoterapi	81 (62,3)	7 (19,4)	74 (78,7)	
Kemoterapi+Her-2	26 (20,0)	25 (69,4)	1 (1,1)	
<b>Denova metastaz</b>				
Yok	49 (37,7)	18 (50)	31 (33)	0,073 <sup>b</sup>
Var	81 (62,3)	18 (50)	63 (67)	
<b>Mortalite</b>				
Sağ	46 (35,4)	7 (19,4)	39 (41,5)	0,019 <sup>b</sup>
Exitus	84 (64,6)	29 (80,6)	55 (58,5)	
<b>Takip süresi (ay)</b>				
Mean±SD	34,44±25,73	32,77±26,59	35,09±25,50	0,649 <sup>c</sup>
Median (min-max)	29,66 (0,67-115,2)			

a: Independent t test, b: Pearson Chi Square test, c: Fisher's Exact test, ER: Östrojen Reseptör, PR: Progesteron Reseptör, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group,  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı.

Her-2 durumuna göre; grade, ki-67 proliferasyon indeksi açısından farklılık izlenmedi. Metastaz paternleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Her iki grupta da en sık metastaz bölgesi kemik olarak gösterilmiştir. Akciğer metastaz oranının Her-2 negatif grupta daha fazla oranda olduğu tespit edilmiştir (%19,4 vs %37,2) ( $p=0,052$ ).

Tablo 2’de görüldüğü üzere, Luminal B Her-2 pozitif hasta grubunda medyan genel sağkalım (mGS) 29,66 ay (%95 CI: 12,63–46,69) iken,

Luminal B Her-2 negatif hasta grubunda 42,53 ay (%95 CI: 34,10–50,96) olarak saptanmıştır. Luminal B Her-2 pozitif hastalarda menopoz durumu ( $p=0,033$ ), beyin metastazı ( $p=0,001$ ) ve karaciğer metastazı ( $p=0,044$ ) açısından mGS değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.

Luminal B Her-2 negatif hasta grubunda ise PR ( $p=0,033$ ) ve denova metastaz ( $p<0,001$ ) grupları arasında mGS süresi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hastalara ait GS karşılaştırmaları

Değişkenler	Luminal B HER2 (+)			<i>p</i>	Luminal B HER2 (-)			<i>p</i>
	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)		2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	
<b>Genel</b>	54,0	27,3	29,66 (12,63-46,69)		74,1	33,0	42,53 (34,10-50,96)	
<b>Yaş</b>								
≤65	54,9	29,1	29,16 (13,12-46,21)	0,444	75,0	33,5	43,73 (33,24-54,22)	0,446
>65	50,0	-	1,06 (-)		70,6	30,3	36,80 (19,21-54,39)	
<b>ECOG</b>								
0	62,4	37,0	33,73 (19,33-48,13)	0,252	87,3	43,6	44,63 (27,52-61,74)	0,426
1	45,5	18,2	18,93 (1,34-36,52)		70,5	30,0	42,53 (33,99-51,07)	
2	33,3	-	13,36 (0,00-33,05)		53,6	17,9	32,80 (12,34-52,25)	
<b>Menopoz durumu</b>								
Premenapozal	77,0	39,5	42,46 (19,43-65,50)	0,033	79,6	45,7	47,96 (26,67-69,25)	0,088
Postmenapozal	37,5	18,8	17,26 (8,12-26,41)		68,1	22,3	34,53 (23,62-45,44)	
Perimenapozal	-	-	2,76 (-)		87,5	43,8	30,86 (30,53-31,20)	
<b>ER</b>								
ER-	50,0	50,0	13,36 (-)	0,176				0,147
ER<%50	65,6	46,9	42,46 (7,12-77,80)		62,3	12,5	28,10 (17,19-39,01)	
ER>%50	50,0	15,9	20,66 (7,929-34,03)		75,5	35,8	43,00 (34,81-51,18)	
<b>PR</b>								
PR-	57,1	22,9	33,73 (7,37-60,09)	0,719	52,6	23,9	26,63 (17,31-35,95)	0,033
PR<%20	60,0	20,0	25,60 (9,34-41,85)		82,3	42,3	47,96 (31,90-63,49)	
PR>%50	52,4	31,3	29,66 (9,23-50,10)		81,9	32,1	43,00 (39,48-46,51)	
<b>Grade</b>								
1				0,727	100,0	-	35,30 (2,83-67,76)	0,901
2	51,0	29,8	29,66 (0,64-58,68)		84,7	32,3	42,63 (28,51-56,75)	
3	60,0	25,0	32,60 (14,12-51,07)		71,2	52,7	43,00 (30,80-55,19)	
<b>Kemik metastazı</b>								
Yok	59,2	42,3	42,67 (3,53-81,39)	0,217	74,1	22,2	36,80 (23,14-50,45)	0,407

Var	52,2	19,9	25,60 (7,39-43,80)		74,2	37,3	43,73 (33,20-54,26)	
<b>Akciğer metastazı</b>								
Yok	61,1	27,1	33,73 (21,25-46,21)	0,654	78,8	36,2	44,63 (31,88-57,38)	0,196
Var	28,6	28,6	13,36 (4,46-22,26)		62,7	27,9	35,90 (20,67-51,12)	
<b>Beyin metastazı</b>								
Yok	61,3	30,6	33,73 (15,33-52,13)	0,001	75,9	32,7	42,63 (34,05-51,20)	0,730
Var	-	-	11,60 (0,00-25,37)		51,4	34,3	20,57 (17,13-51,93)	
<b>Karaciğer metastazı</b>								
Yok	66,9	32,3	42,46 (28,75-56,17)	0,044	75,9	35,0	42,53 (31,07-53,98)	0,604
Var	27,3	18,2	17,33 (4,09-30,56)		70,5	29,4	36,80 (24,38-49,21)	
<b>Yumuşak doku metastazı</b>								
Yok	53,6	27,1	29,66 (9,68-49,64)	0,740	77,4	34,7	42,63 (34,21-51,05)	0,212
Var	33,3	-	33,73 (10,04-57,41)		57,1	24,5	25,63 (6,16-45,09)	
<b>Diğer metastaz</b>								
Yok	63,8	35,4	44,10 (22,30-65,89)	0,113	76,3	35,9	43,00 (36,92-49,07)	0,518
Var	37,5	18,8	17,26 (14,84-19,68)		71,8	29,2	35,90 (23,90-47,89)	
<b>Metastatik 1.sıra tedavi</b>								
Hormon	25,0	-	32,60 (14,99-50,20)		71,3	40,8	53,60 (22,36-84,38)	0,867
KT	17,9	-	17,26 (1,51-33,01)	0,151	74,6	32,6	42,63 (40,63-51,49)	
KT+Her-2	56,0	39,6	33,73 (0,00-69,31)		-	-	35,90 (-)	
<b>Denova metastaz</b>								
Yok	59,5	34,7	33,73 (9,85-57,61)	0,252	61,8	6,3	30,33 (21,96-38,70)	<0,001
Var	50,0	14,8	20,66 (6,80-34,53)		79,4	43,7	53,13 (39,18-67,08)	

Kaplan Meier curve, Long rank test,  $p < 0,05$  istatistikçe anlamlı, ER: Östrojen Reseptör, PR: Progesteron Reseptör, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KT: Kemoterapi

Tablo 3'te görüldüğü gibi genel mGS (ay) 36,80 (%95 CI: 27,92-45,67) olarak belirlenmiştir. Luminal B Her-2 gruplarına göre mGS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,082$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hastalara ait GS karşılaştırmaları

GS (ay)	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	<i>p</i>
<b>Genel</b>	68,4	31,5	36,80 (27,92-45,67)	
<b>Luminal B Her2</b>				
Luminal B Her-2 (+)	54,7	27,3	29,66 (12,63-46,69)	0,082
Luminal B Her-2 (-)	74,1	33,3	42,53 (34,10-50,96)	

Kaplan Meier curve, Long rank test,  $p < 0,05$  istatistikçe anlamlı

## Tartışma

Meme kanseri, moleküler alt tiplerine bağlı olarak farklı prognoz ve klinik sonuçlara sahip bir hastalıktır.<sup>10,11</sup> Luminal B meme kanseri, luminal A'ya göre daha düşük hormon reseptör ekspresyonu, daha yüksek proliferasyon belirteçleri ve görece daha yüksek histolojik dereceye sahip olmasıyla farklılaşır. 2013 St. Gallen Konsensusüne göre ise, kötü prognoza sahip bazı luminal A alt tipi hastalarının tanısı, ER pozitifliği, Her-2 negatifliği, Ki-67 ekspresyonu >%14 ve PR ekspresyonu <%20 kriterlerine dayanarak Luminal B alt tipi olarak yeniden adlandırılmıştır.<sup>12</sup> Çalışmaya dahil edilen hastaların %27,6'sı luminal B Her-2 pozitif, %72,4'ü ise Her-2 negatif alt grupta yer almıştır. Ortanca 42,47 aylık takip süresince hastaların genel sağkalım süresi Her-2 negatif grupta daha uzun izlenmiştir. Bununla birlikte, Her-2 durumu; menopoz durumu, karaciğer ve beyin metastazı varlığı gibi faktörlerle birlikte alt gruplarda sağkalım üzerinde anlamlı farklılıklar göstermiştir. Ayrıca, Her-2 negatif grupta denova metastaz oranı daha yüksek, Her-2 pozitif grupta ise visseral organ tutulumuna daha sık rastlanmıştır. Bu sonuçlar, Her-2 alt gruplarının yalnızca tedavi yanıtı değil, aynı zamanda hastalık yayılım paternleri ve sağkalım ile ilişkili olarak da farklı özellikler taşıyabileceğini ortaya koymaktadır. Ki-67, grade, evre gibi, meme kanserinde önemli birçok prognostik faktör vardır. Benzer şekilde, Her-2/neu gen ekspresyonuna bağlı olarak Her-2 negatif ve Her-2 pozitif luminal B meme kanserleri arasında da farklılıklar olabilir. Bu çalışma, Her-2 pozitif ve Her-2 negatif metastatik luminal B meme kanseri alt gruplarının kliniko-patolojik özelliklerini karşılaştırarak, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunmayı amaçlamıştır.

Çalışmamızda, Her-2 pozitif gruptaki hastaların daha erken yaşlarda tanı aldığı ve daha iyi ECOG performans skoruna sahip oldukları tespit edildi. Bu bulgular literatür ile de uyumludur.<sup>13</sup> Lee ve ark.<sup>14</sup>, Her-2 pozitif tümöre sahip hastalardan, daha genç yaşta tanı alan hastaların daha kötü prognoz ve daha agresif hastalık seyri gösterdiğini rapor etmiştir.<sup>14</sup> Ayrıca, her iki grupta da 65 yaş

üzeri olmak ve ECOG PS' nun artması genel sağkalım üzerine olumsuz etki etmiştir.<sup>15</sup> Fakat bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olamaması ve meme kanseri spesifik sağkalım datası olmaması sebebiyle dikkatli yorumlanması gerekmektedir.

Bu çalışmada, Her-2 negatif grupta ER ve PR ekspresyon yüzdelerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (ER:  $p=0,001$ , PR:  $p=0,046$ ). Hormon reseptör pozitifliği, genellikle daha iyi prognozla ilişkilendirilir ve bu bulgu hormonal tedavilerin Her-2 negatif hastalarda daha fazla tercih edilmesini açıklamaktadır. Bu durum, hormonal reseptör pozitifliğinin sağkalımı iyileştirici etkisine dair literatürle uyumludur.<sup>16</sup> Ayrıca bu değerlendirmeler IHC ile yapıldığı için preanalitik fazdan itibaren pek çok faktörden etkilenmektedir. Çalışmamızda genomik analiz yapılmamış olması bir sınırlılık olarak karşımıza çıkarken, çalışmamızda IHC'ye dayalı sınıflama ile ortaya çıkan heterojenliğin de olduğu gerçeği gözardı edilmemelidir. Bu yüzden genomik profillemeye daha değerli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızdaki en önemli bulgu, Her-2 pozitif ve Her-2 negatif metastatik luminal B meme kanseri alt grupları arasında sağkalım farkının istatistiksel olarak anlamlı olmamasıdır (mGS: Her-2 pozitif 29,66 ay, Her-2 negatif 42,53 ay;  $p=0,082$ ). Goldhirsch ve ark.<sup>17</sup>, Her-2 pozitif ve Her-2 negatif luminal B hastalarında tedavi yanıtları açısından benzer sağkalım sürelerinin gözlemlendiğini belirtmiştir.<sup>17</sup> Ancak, Her-2 pozitif hastalar daha sık hedefe yönelik tedavi ve kemoterapi aldıkları için, tedavi süreçlerinde farklılıklar olabilir. Her-2 pozitif hastalarda hedefe yönelik tedavi ve kemoterapi kombinasyonunun etkinliği daha belirgindir. Her-2 overekspresyonu, genel olarak daha agresif tümör seyri ve kötü prognoz ile ilişkili olsa da hormon pozitifliğinin de eşlik ettiği luminal tip Her-2 pozitif meme kanseri oldukça iyi bir prognoza sahiptir. İntrinsik subtiplere göre sağkalım verilerinin sunulduğu İsviçre kohortunda en iyi prognoz Her-2 pozitif luminal tipe ait olup 5 yıllık sağ kalım oranı %46 olarak saptanmıştır. Her-2 negatif luminal B için ise 5 yıllık sağ kalım oranı %29 olarak verilmiştir.<sup>18</sup> Bu çalışmada da benzer bir

şekilde Her-2 pozitif luminal meme kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranı %40 olarak bulunmuştur. Fakat Her-2 negatif luminal B meme kanserinin 5 yıllık sağ kalımı bizim çalışmamızda %33'tir. Bu farkın büyük oranda son 5-10 yılda hormon pozitif meme kanserinde kullanıma giren yeni hedefe yönelik ajanlara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tedavi stratejilerini belirlerken metastaz paternlerinin belirlenmesi de oldukça önemlidir. Luminal tip meme kanserlerinde en sık görülen metastaz bölgesi kemiktir. Literatürde pek çok çalışmada %60 dolaylarında kemik metastazı bildirilmiştir.<sup>19,20</sup> Bizim çalışmamızda da kemik metastaz oranı tüm grupta %67,7 seviyesinde olup, Her-2 durumuna göre belirgin bir farklılık saptanmadı. Her-2 pozitif, hormon reseptör negatif meme kanserlerinde, başta karaciğer olmak üzere visseral metastaz oranları luminal tiplere kıyasla daha yüksektir. Her-2 pozitif luminal meme kanserlerini, Her-2 pozitif hormon negatif meme kanserlerinden ayıran önemli özelliklerden biri metastaz bölge farklılıklarıdır ki bu da prognoza yansımaktadır.

Her-2 pozitif hastalar, Her-2 hedefli tedavilere (trastuzumab, pertuzumab) ve kemoterapiye daha yoğun bir şekilde yönlendirilmiş; bu hastalar tedaviye hızlı yanıt vermiştir. Buna karşılık, Her-2 negatif hastalarda daha çok hormonal tedavi tercih edilmiştir. Bu farklı tedavi stratejilerinin sağkalım üzerinde farklı etkiler yaratabileceği düşünülmektedir. Marczyk ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Her-2 pozitif hastaların hedefe yönelik tedavi ile sağkalım sürelerinde anlamlı düzeyde iyileşme sağladığı bildirilmiştir.<sup>21</sup> Ayrıca, Her-2 pozitif tedavi stratejilerinin tedaviye yanıtı ve tedavi sonrası nüks oranlarını belirlemede etkili olduğu vurgulanmıştır.

### **Araştırmanın kısıtlılıkları**

Bu çalışmanın önemli sınırlayıcı yönleri bulunmaktadır. İlk olarak, bu tek merkezli retrospektif bir kohort araştırması olması nedeniyle elde edilen veriler örnekleme biasına karşı savunmasızdır. Luminal B meme kanserinin sınıflamasında genomik analiz

yerine IHK değerlendirmeye dayalı bir yöntem kullanılmış olmasıdır. Bu durum sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. IHK değerlendirme, moleküler alt tiplerin tam anlamıyla ayrıştırılmasında ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde sınırlı bir kapasiteye sahiptir. Genomik analizler, özellikle transkriptom düzeyinde veri sağlayarak, alt tiplerin daha hassas bir şekilde tanımlanmasına olanak tanıyabilir ve luminal B gibi heterojen grupların biyolojik çeşitliliğini daha iyi anlamamızı sağlayabilir. Bu nedenle, gelecekte yapılacak çalışmalarda genomik sınıflandırma yöntemlerinin kullanılması, bu tür kısıtlamaları aşmada önemli bir adım olacaktır. Diğer taraftan Her-2 pozitif grubun örneklem sayısının sınırlı olması, elde edilen bulguların istatistiksel anlamlılığını etkileyebilecek önemli bir faktördür. Sınırlı örneklem büyüklüğü, sonuçların genellenebilirliğini azaltabilir ve bu nedenle elde edilen bulgular daha geniş hasta gruplarında yapılacak ileri çalışmalarda doğrulanmalıdır.

### **Sonuç**

Gelecekte, Her-2 pozitif ve Her-2 negatif gruplar arasındaki klinik farklılıkları daha iyi anlamak için daha geniş örneklemlerle yapılacak çalışmalar gereklidir. Ayrıca, moleküler biyomarkerlerin daha derinlemesine incelenmesi, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu tür çalışmalar, Her-2 durumuna bağlı tedavi farklılıklarının sağkalım üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı olarak ortaya koyabilir ve yeni tedavi hedefleri geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

### **Araştırmanın Etik Boyutu**

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2024/29-13 protokol numarasıyla onaylandı. Çalışma Helsinki Bildirisi'ne uygun olarak yapıldı.

### **Yazar Katkıları**

Fikir/Kavram M.U., E.A., S.G., M.M.Ç.; Tasarım ve dizayn M.U.; Denetleme/Danışmanlık E.Ç.Y., E.A.; Kaynaklar M.U., S.G., Veri toplama ve/veya

Luminal B tip meme kanserinin iki yüzü.

işleme S.G.; Analiz ve/veya yorum M.U, E.A.; Literatür tarama M.U., S.G.; Yazıyı yazan M.U., E.A.; Eleştirel inceleme E.A.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi yoktur.

## Beyanlar

Çalışma herhangi bir kongrede sunulmamıştır.

## Araştırma Desteği

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur. Beyanlar Çalışma herhangi bir kongrede sunulmamıştır.

## Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

## Kaynaklar

1. Bizuayehu HM, Dadi AF, Hassen TA, Ketema DB, Ahmed KY, Kassa ZY, et al. Global burden of 34 cancers among women in 2020 and projections to 2040: Population-based data from 185 countries/territories. *Int J Cancer*. 2024;154(8):1377-1393. doi: 10.1002/ijc.34809.
2. Zaha DC, Lazăr E, Lăzureanu C. Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancer. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51(1):85-89.
3. Li ZH, Hu PH, Tu JH, Yu NS. Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome. *Oncotarget*. 2016;7(40):65024-65033. doi:10.18632/oncotarget.11344
4. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haihe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res*. 2008;10(4):R65. doi: 10.1186/bcr2124.
5. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(2):102-109. doi:10.1159/000351193
6. Lee JS, Kim JS, Lee JH, Lee JW, Lee J, Park HY, et al. Prepectoral breast reconstruction with complete implant coverage using double-crossed a cellular dermal matrix. *Gland Surg*. 2019;8(6):748-757. doi: 10.21037/g.2019.12.10.
7. Loibl S, Metzger O, Mandrekars SJ, Mundhenke C, Seiler S, Valagussa P et al. PATINA: A randomized, open label, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib + Anti-HER2 therapy + endocrinotherapy (ET) vs. anti-HER2 therapy + ET after induction treatment for hormone receptor positive (HR+)/HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29:viii121. doi: 10.1093/annonc/mdy272.357
8. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, Snyder RD, et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymphnode-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3083-90. doi: 10.1200/JCO.2012.46.1574.
9. 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):1346-1366. doi: 10.1200/JCO.19.02309.
10. Irigoyen MA, García FV, Iturriagoitia AC, Beroiz BI, Martínez MS, GuillénGrima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas [Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics]. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34(2):219-233. doi:10.4321/s1137-66272011000200008

Uzun M, Gökçek S, Çoban MM, Çalışkan Yıldırım E, Atağ E.

11. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24 Suppl 2:S26-35. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.008.
12. Prat A, Cheang MC, Martin M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):203-9. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4134.
13. Kang B, Lee J, Jung JH, Kim WW, Keum H, Park HY. Differences in clinical outcomes between HER2-negative and HER2-positive luminal B breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(34):e34772. doi:10.1097/MD.00000000000034772
14. Kim EK, Noh WC, Han W, Noh DY. Prognostic significance of young age (<35 years) by subtype based on ER, PR, and HER2 status in breast cancer: a nation wide registry-based study. *World J Surg*. 2011;35(6):1244-53. doi: 10.1007/s00268-011-1071-1.
15. Bergen ES, Tichy C, Berghoff AS, Rudas M, Dubsy P, Bago-Horvath Z, et al. Prognostic impact of breast cancer subtypes in elderly patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(1):91-9. doi: 10.1007/s10549-016-3787-y.
16. Beith J, Burslem K, Bell R, Woodward N, McCarthy N, De Boer R, et al. Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A systematic review of the current treatment landscape. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016;12 Suppl 1:3-18. doi: 10.1111/ajco.12491.
17. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23. doi: 10.1093/annonc/mdt303.
18. Lindman H, Wiklund F, Andersen KK. Long-term treatment patterns and survival in metastatic breast cancer by intrinsic subtypes - an observational cohort study in Sweden. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1006. 2022. doi:10.1186/s12885-022-10098-1
19. Li Y, Wang S, Yang W, Liu H. Prognostic significance of molecular subtype, metastatic site and primary tumor surgery for survival in primary metastatic breast cancer: A SEER-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(27):e26619. doi:10.1097/MD.00000000000026619
20. Han Y, Wu Y, Xu H, Wang J, Xu B. The impact of hormone receptor on the clinical outcomes of HER2-positive breast cancer: a population-based study. *Int J Clin Oncol*. 2022;27(4):707-716. doi:10.1007/s10147-022-02115-x
21. Marczyk VR, Rosa DD, Maia AL, Goemann IM. Overall Survival for HER2-Positive Breast Cancer Patients in the HER2-Targeted Era: Evidence From a Population-Based Study. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(5):418-423. doi: 10.1016/j.clbc.2022.03.004.