

■ Araştırma Makalesi

Neoadjuvan kemoterapi uygulanan erken evre meme kanserinde HER2-low fenotipinin tedavi yanıtı ve progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisi: tek merkezli retrospektif çalışma

Impact of the HER2-low phenotype on treatment response and progression-free survival in early-stage breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a single-center retrospective study

✉ Mehmet Fatih Özbay *, ✉ Sertaç Vurgun, ✉ Süleyman Alkan, ✉ Mustafa Karaca

Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, Türkiye

Öz

Amaç: Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) uygulanan evre II-III invaziv meme kanserinde HER2-low alt tiplerinin patolojik tam yanıt (pCR) ve sağkalım sonuçları ile ilişkisini değerlendirmek ve progresyonun bağımsız belirleyicilerini incelemek.

Gereç ve Yöntemler: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2016-2024 yılları arasında NAKT alıp küratif cerrahi uygulanan 227 ardışık hasta retrospektif olarak analiz edildi. Demografik ve klinikopatolojik özellikler ile ER, PR, Ki-67, HER2 durumu, lenfovasküler invazyon (LVI) ve perinöral invazyon kaydedildi. Patolojik tam yanıt (pCR) ve Miller-Payne skoru ile; radyolojik yanıt standart kriterlere göre değerlendirildi. Sağkalım Kaplan-Meier yöntemiyle analiz edildi, gruplar log-rank testi ile karşılaştırıldı. Progresyonun bağımsız belirleyicileri çok değişkenli Cox regresyon analizi ile araştırıldı. HER2-low kavramının HER2-negatif spektrumda yorumlanması gereği dikkate alınarak, HER2-pozitif olgular dışlandıktan sonra HER2-low ve HER2-0 arasında duyarlılık analizi yapıldı.

Bulgular: Ortalama yaş 50,1 yıl idi. HER2-low oranı %32,2 (%95 GA: %26,4–%38,5) ve pCR oranı %40,5 (%95 GA: %34,4–%47,0) olarak saptandı. Medyan takip süresi 43,5 ayda 5 yıllık OS %96,1 ve 5 yıllık PFS %86,6 idi. Ana analizde HER2-low ve HER2-0 grupları arasında pCR, OS ve PFS açısından anlamlı fark izlenmedi (tüm $p>0,05$). Çok değişkenli analizde PR pozitifliği PFS için bağımsız koruyucu faktör (HR 0,31; %95 GA 0,12–0,83), LVI varlığı bağımsız risk faktörü (HR 4,02; %95 GA 1,15–13,96) ve pCR elde edilmesi bağımsız koruyucu faktör (HR 0,20; %95 GA 0,04–0,89) olarak belirlendi. Duyarlılık analizinde de HER2-low ile HER2-0 arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç: HER2-low fenotipi tek başına pCR ve sağkalım sonuçlarını belirgin biçimde ayırtmazken, PR durumu, LVI ve pCR progresyon riskini daha güçlü ve bağımsız biçimde öngörmektedir.

Anahtar kelimeler: meme kanseri, HER2-low, HER2-negatif, neoadjuvan kemoterapi, patolojik tam yanıt

Sorumlu Yazar*: Dr. Mehmet Fatih Ozbay. Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, Türkiye.

E-mail: mfozbay@hotmail.com Tel: +90 532 331 48 96

Orcid: 0000-0002-3883-4364

Doi: 10.18663/tjcl.1853155

Gönderim: 01.01.2026 kabul: 27.01.2026 Yayın Tarihi: 17.03.2026

Abstract

Aim: To evaluate the association of HER2-low (IHC 1+/2+ and ISH/FISH-) versus HER2-0 (IHC 0) subtypes with pathologic complete response (pCR) and survival outcomes in patients with stage II–III invasive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy (NACT), and to identify independent predictors of disease progression.

Materials and Methods: A total of 227 consecutive patients who received NACT followed by curative surgery between 2016 and 2024 at Akdeniz University Faculty of Medicine were retrospectively analyzed. Demographic and clinicopathological characteristics, including ER, PR, Ki-67, HER2 status, lymphovascular invasion (LVI), and perineural invasion, were recorded. Pathologic response was assessed using pCR and the Miller–Payne grading system, while radiologic response was evaluated according to standard criteria. Survival outcomes were analyzed using the Kaplan–Meier method and compared with the log-rank test. Independent predictors of progression were investigated using multivariable Cox regression analysis. Considering that the HER2-low concept should be interpreted within the HER2-negative spectrum, a sensitivity analysis comparing HER2-low and HER2-0 tumors was performed after excluding HER2-positive cases.

Results: The mean age was 50.1 years. The proportion of HER2-low tumors was 32.2% (95% CI: 26.4–38.5), and the pCR rate was 40.5% (95% CI: 34.4–47.0). With a median follow-up of 43.5 months, the 5-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates were 96.1% and 86.6%, respectively. In the primary analysis, no significant differences were observed between HER2-low and HER2-0 groups in terms of pCR, OS, or PFS (all $p > 0.05$). In multivariable analysis, PR positivity was identified as an independent protective factor for PFS (HR 0.31; 95% CI: 0.12–0.83), whereas the presence of LVI was an independent risk factor (HR 4.02; 95% CI: 1.15–13.96). Achieving pCR was also an independent protective factor (HR 0.20; 95% CI: 0.04–0.89). Sensitivity analysis confirmed the absence of a significant difference between HER2-low and HER2-0 tumors.

Conclusion: While the HER2-low phenotype alone does not clearly differentiate pCR or survival outcomes, PR status, LVI, and pCR more strongly and independently predict the risk of disease progression.

Keywords: breast cancer, HER2-low, HER2-negative, neoadjuvant chemotherapy, pathologic complete response

Giriş

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve kansere bağlı mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olup, belirgin histopatolojik ve moleküler heterojenite gösterir. Gen ekspresyon analizleri ile tanımlanan luminal A, luminal B, HER2-enrich ve bazal-benzeri alt tipler; prognozun öngörülmesi ve sistemik tedavi stratejilerinin belirlenmesinde temel rol oynamaktadır [1,2]. Güncel uluslararası kılavuzlar, erken evre meme kanserinde tedavi kararlarının yalnızca tümör boyutu ve nodal duruma değil, hormon reseptör (HR) durumu, HER2 ekspresyonu ve proliferasyon indeksi gibi biyolojik parametrelere dayandırılmasını önermektedir [3,4].

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT), başlangıçta lokal ileri olgularda tümörü küçültme amacıyla kullanılırken, günümüzde cerrahi öncesi tümör biyolojisinin in vivo değerlendirilmesine ve patolojik tam yanıt (pCR) gibi erken sonlanımların analizine olanak sağlayan standart bir yaklaşım haline gelmiştir [3-5].

HER2 durumu uzun yıllar boyunca tedavi algoritmalarını yönlendirmiş; ASCO/CAP ve ESMO kılavuzları HER2-pozitif ve

HER2-negatif kategorilerini esas almıştır [3,6]. Ancak HER2-negatif grup içinde, immünohistokimya (IHC) 1+ veya 2+ (ISH negatif) ekspresyon gösteren ve “HER2-low” olarak tanımlanan alt grubun varlığı son yıllarda giderek daha fazla ilgi çekmektedir [7].

Patolojik ve moleküler seriler, HER2-low tümörlerin meme kanserlerinin yaklaşık %45–55’ini oluşturduğunu ve çoğunlukla luminal A/B biyolojik özellikler taşıdığını göstermiştir [7–9]. Buna karşın, HER2-low durumunun sağkalım üzerindeki prognostik etkisi net değildir; geniş kohortlar ve meta-analizlerde HER2-low ve HER2-0 olgular arasında genel ve hastalıksız sağkalım açısından genellikle sınırlı veya klinik olarak önemsiz farklar bildirilmiştir [7,8,10].

HER2-low kavramına olan ilgi, özellikle antikor-ilaç konjugatları (ADC) ile elde edilen metastatik hastalık verileriyle artmıştır. DESTINY-Breast04 çalışmasında trastuzumab deruxtekan, metastatik HER2-low meme kanserinde sağkalımı uzatmış ve düşük düzey HER2 ekspresyonunun da terapötik hedef olabileceğini göstermiştir [11]. Bununla birlikte, erken evre hastalıkta HER2-low durumunun neoadjuvan kemoterapi yanıtı ve prognoz üzerindeki etkisi hâlen belirsizdir [12-15].

Bu retrospektif çalışmada, 2016–2024 yılları arasında neoadjuvan kemoterapi uygulanmış HER2-negatif invaziv meme kanserli hastalarda HER2-low ve HER2-0 alt tipleri karşılaştırılarak patolojik yanıt oranları ve kısa-orta dönem onkolojik sonuçlar değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2016–2024 yılları arasında takip edilen meme kanserli hastaların verilerinin retrospektif olarak incelendiği tek merkezli bir kohort çalışma olarak planlandı. Medikal onkoloji arşivleri taranarak, neoadjuvan kemoterapi uygulanan ve ardından küratif cerrahi geçiren, histopatolojik olarak invaziv meme karsinomu tanısı doğrulanmış ardışık hastalar çalışmaya dahil edildi. Klinik, patolojik ve takip verileri eksiksiz olan olgular analize alınırken, temel verileri eksik olan hastalar dışlandı. Bu kriterler doğrultusunda toplam 227 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden demografik özellikler (yaş, menopozal durum, vücut kitle indeksi, eşlik eden hastalıklar), tümöre ilişkin klinik veriler (başvuru anındaki klinik T ve N evresi, toplam evre), hormon reseptör durumu (ER, PR), proliferasyon indeksi (Ki-67), HER2 durumu, moleküler alt tip sınıflaması, lenfovasküler invazyon (LVI) ve perinöral invazyon (PNI) varlığı kaydedildi. HER2 değerlendirmesi IHC boyama ve gerektiğinde FISH analizi ile yapıldı. İmmünohistokimya 3+ boyanma gösteren veya 2+ olup FISH ile amplifikasyon saptanan olgular HER2 pozitif, 0 boyanma gösteren olgular HER2-negatif/HER2-0, 1+ ya da 2+ olup FISH negatif olan olgular ise HER2-low olarak sınıflandırıldı. Moleküler alt tipler, hormon reseptör durumu, HER2 durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksine göre Luminal A, Luminal B, HER2 pozitif ve üçlü negatif (TNBC) alt tipleri ile HER2-low alt grubu olacak şekilde yeniden gruplandı.

Tüm hastalara kliniğimiz rutin uygulamalarına uygun olarak antrasiklin ve/veya taksan içeren neoadjuvan kemoterapi protokolleri verildi. Patolojik yanıt, hem patolojik tam yanıt (pCR) varlığı (primer tümörde ve bölgesel lenf nodlarında invaziv tümör saptanmaması) hem de Miller-Payne regresyon skoru üzerinden derecelendirildi. Aynı zamanda radyolojik yanıt, neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası görüntüleme yöntemleri (mammografi, USG ve uygun hastalarda MRG) temel alınarak RECIST benzeri kriterlerle stabil hastalık, parsiyel yanıt ve tam yanıt olarak kaydedildi.

Çalışmanın temel sonlanım noktaları genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) olarak belirlendi. Takip süreleri

hastane kayıtları ve poliklinik kontrolleri üzerinden hesaplandı; son kontrol tarihi veya ölüm tarihi göz önüne alınarak her hasta için takip süresi ay cinsinden belirlendi. Progresyon; lokal nüks, bölgesel nüks veya uzak metastaz gelişimi, ölüm ise tüm nedenlere bağlı mortalite olarak tanımlandı.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (min–maksimum) değerleri ile özetlendi. Klinik ve patolojik değişkenler ile neoadjuvan tedavi yanıtı arasındaki ilişkileri incelemek için uygun yerlerde ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. OS ve PFS için Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım eğrileri oluşturuldu ve gruplar arası sağkalım farkları log-rank testi ile değerlendirildi. Progresyon riskini bağımsız olarak öngören faktörleri belirlemek için tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edildi; hazard oranları (HR) ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 31/10/2025 tarihli ve TBAEK-951 karar numarası ile onaylanmıştır.

Bulgular

2016–2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde neoadjuvan kemoterapi (NAKT) uygulanıp ardından cerrahi gerçekleştirilen toplam 227 invaziv meme kanserli hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $50,07 \pm 11,50$ yıl, medyan yaşı 49 (24–78) idi; olguların %76,2'si 60 yaş altıydı. Komorbidite %33,0 oranında saptandı ve menopozal durum açısından hastaların %44,1'i premenopozal, %55,9'u postmenopozal idi. Başvuru anındaki klinik evreleme dağılımında cT2 (%64,3) ve cN1 (%67,4) baskın olup olguların %59,0'ı klinik evre II, %41,0'ı evre III hastalık grubundaydı (Tablo 1).

Tümör biyolojisi değerlendirildiğinde ER pozitifliği %70,0, PR pozitifliği %56,8 oranında saptandı. HER2 immünohistokimyasal değerlendirmede olguların %38,3'ü 3+ pozitif; tüm kohort düzeyinde HER2 durumu %64,8 HER2-negatif ve %35,2 HER2-pozitif olarak sınıflandırıldı. Moleküler alt tip dağılımı Luminal A %8,4, Luminal B %39,6, HER2-zengin %11,9, TNBC %7,9 ve HER2-low %32,2 idi. Ki-67 ≥ 14 oranı %84,6 olup, LVI %58,1 ve PNI %21,1 olarak kaydedildi (Tablo 1).

Neoadjuvan tedavi rejimleri içinde en sık kullanılan protokol AC+paklitaksel (%43,6) olup, diğer protokollerin dağılımı tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Tedavi yanıtı değerlendirildiğinde

pCR oranı %40,5 (92/227) bulundu. Miller-Payne regresyon skoru dağılımı MP1 %11,0, MP2 %18,1, MP3 %21,1, MP4 %9,3 ve MP5 (pCR ile uyumlu) %40,5 idi. Patolojik yanıt kategorik olarak %10,1 yanıt yok, %49,3 parsiyel yanıt, %40,5 tam yanıt şeklinde saptandı. Radyolojik yanıt dağılımı stabil hastalık %7,0, parsiyel yanıt %68,7 ve tam yanıt %24,3 idi (Tablo 2).

Ortalama takip süresi 46,30±21,99 ay, medyan takip süresi 43,53 ay (9,40-105,43) olarak hesaplandı. İzlemde 20 hastada (%8,8) hastalık progresyonu/nüks ve 7 hastada (%3,1) ölüm izlendi.

Genel sağkalım (OS) analizinde tüm kohort için 2 yıllık OS %99,6, 5 yıllık OS %96,1 olarak hesaplandı; takip süresinde medyan OS'ye ulaşamadı. Demografik değişkenler, klinik evreleme parametreleri ve temel biyolojik/patolojik değişkenlerin çoğunda OS açısından anlamlı ayrışma saptanmadı (Tablo 3,4). Bununla birlikte radyolojik yanıt düzeyi OS üzerinde anlamlı etki gösterdi; 5 yıllık OS stabil hastalıkta %93,8, parsiyel yanıtta %97,7 ve tam yanıtta %97,4 olup gruplar arası fark anlamlıydı (p=0,042; Tablo 3). pCR elde edilmesi OS açısından anlamlı farklılık göstermedi (p=0,213; Tablo 3).

Progresyonsuz sağkalım (PFS) analizinde tüm kohortta 2 yıllık PFS %97,7, 5 yıllık PFS %86,6 olarak saptandı; medyan PFS'ye izlem süresinde ulaşamadı. Klinik T ve N evreleri ile evre II/III ayrımında PFS oranları benzerdi (cT için p=0,734; cN için p=0,349; evre için p=0,150; Tablo 3). ER durumu, HER2 parametreleri ve moleküler alt tiplere göre PFS açısından anlamlı fark izlenmedi (HER2 pozitif/negatif için p=0,207; alt tiplere göre p=0,846; Tablo 4). HER2-low alt grubunda 2 ve 5 yıllık PFS oranları sırasıyla %98,6 ve %84,2 olup, diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermedi (Tablo 3).

Buna karşın bazı patolojik özellikler ve tedavi yanıt ölçütlerinin PFS üzerinde belirgin etkileri olduğu görüldü. PR pozitif hastalarda 5 yıllık PFS %92,1 iken PR negatif hastalarda %80,0 idi (p=0,047; Tablo 3). LVI varlığı PFS ile güçlü biçimde ilişkiliydi; LVI olmayan hastalarda 5 yıllık PFS %95,6, LVI pozitif hastalarda %80,7 olarak saptandı (p=0,013; Tablo 3). pCR elde edilen olgularda 5 yıllık PFS %94,1, non-pCR grubunda %81,9 idi (p=0,027; Tablo 3). Miller-Payne skoruna göre PFS'de belirgin bir gradyent izlendi (MP1'de 5 yıllık PFS %55,0 iken MP5'te %94,1; p=0,020; Tablo 3). Radyolojik yanıtı göre de PFS farklılık gösterdi (stabil hastalıkta 5 yıllık PFS %53,0, parsiyel yanıtta %84,5, tam yanıtta %91,1; p=0,031; Tablo 3).

Progresyon riski için çok değişkenli Cox regresyon analizinde PR durumu, LVI varlığı, pCR yanıtı ve radyolojik yanıt kategorileri

modele dahil edildi; modelin genel uyumu anlamlıydı (-2 Log Likelihood=174,29; p<0,001). Analiz sonucunda PR pozitifliği progresyon riskini bağımsız olarak azalttı (HR 0,31; %95 GA 0,12-0,83; p=0,021), LVI varlığı progresyon riskini bağımsız olarak artırdı (HR 4,02; %95 GA 1,15-13,96; p=0,028) ve pCR elde edilmesi bağımsız koruyucu faktör olarak saptandı (HR 0,20; %95 GA 0,04-0,89; p=0,035). Radyolojik yanıt kategorileri çok değişkenli modelde anlamlı etki göstermedi (global p=0,666) (Tablo 4).

Duyarlılık analizi (HER2-negatif spektrum): HER2-low kavramının HER2-negatif spektrumda anlamlı klinik karşılık bulduğu dikkate alınarak, HER2-pozitif olgular dışlandıktan sonra yapılan re-analizde, HER2-negatif ve sınıflandırılabilir alt kohortta HER2-low (n=52) ve HER2-0 (n=95) grupları karşılaştırıldı. Bu alt analizde HER2-low ve HER2-0 grupları arasında pCR oranları benzerdi (sırasıyla %29,4 ve %23,4; p=0,433) ve nüks/progresyon oranları açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla %5,8 ve %8,4; p=0,747) (Ek Tablo 1). Bu bulgular, ana analizde gözlenen "HER2-low fenotipinin tek başına belirgin prognostik ayrışma göstermemesi" sonucunun HER2-pozitif olguların etkisinden bağımsız olarak korunduğunu desteklemektedir.

Tablo 1. Çalışma kohortunun demografik ve klinik-patolojik özellikleri (n=227).

Özellik	n	%
Yaş, ortalama ± SS (yıl)	50,07 ± 11,50	
Yaş <60 yıl	173	76,2
Yaş ≥60 yıl	54	23,8
Komorbidity var	75	33,0
Premenopozal	100	44,1
Postmenopozal	127	55,9
Klinik T evresi (cT2)	146	64,3
Klinik N evresi (cN1)	153	67,4
Klinik evre II	134	59,0
Klinik evre III	93	41,0
ER pozitif	159	70,0
PR pozitif	129	56,8
HER2 negatif	147	64,8
HER2 pozitif	80	35,2
Luminal A	19	8,4
Luminal B	90	39,6
HER2-zengin	27	11,9
Üçlü negatif (TNBC)	18	7,9
HER2-low	73	32,2
Ki-67 ≥14%	192	84,6
LVI var	132	58,1
PNI var	48	21,1

Kısaltmalar: ER: Östrojen reseptörü; PR: Progesteron reseptörü; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; TNBC: Üçlü negatif meme kanseri; LVI: Lenfovasküler invazyon; PNI: Perinöral invazyon; SS: Standart sapma.

Tablo 2. Neoadjuvan tedavi rejimleri ve tedaviye yanıt (n=227).

Kategori	Alt grup	n	%
NAKT rejimi	AC + Paklitaksel	99	43,6
	Diğer rejimler	128	56,4
Patolojik yanıt	pCR	92	40,5
	Non-pCR	135	59,5
Miller–Payne	MP1–2	66	29,1
	MP3–4	69	30,4
	MP5 (pCR)	92	40,5
Radyolojik yanıt	Stabil hastalık	16	7,0
	Parsiyel yanıt	156	68,7
	Tam yanıt	55	24,3

Kısaltmalar: NAKT: Neoadjuvan kemoterapi; AC: Adriamisin + Siklofosfamid; pCR: Patolojik tam yanıt.

Tablo 3. Klinik, patolojik ve tedaviye yanıt değişkenlerine göre progresyonsuz sağkalım (PFS) analizleri.

Değişken	Alt grup	2 yıllık PFS (%)	5 yıllık PFS (%)	p
Genel	Tüm kohort	97,7	86,6	—
Klinik evre	Evre II			0,150
	Evre III			
PR durumu	PR pozitif		92,1	0,047
	PR negatif		80,0	
LVI	Yok		95,6	0,013
	Var		80,7	
pCR	Elde edildi		94,1	0,027
	Elde edilmedi		81,9	
Miller–Payne	MP1		55,0	0,020
	MP5 (pCR)		94,1	
Radyolojik yanıt	Stabil hastalık		53,0	0,031
	Parsiyel yanıt		84,5	
	Tam yanıt		91,1	
HER2 durumu	HER2 pozitif			0,207
	HER2 negatif			
Moleküler alt tip	HER2-low	98,6	84,2	0,846
	Diğer alt tipler			

PFS analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile yapılmış, grup karşılaştırmaları log-rank testi ile değerlendirilmiştir. pCR: Patolojik tam yanıt; LVI: Lenfovasküler invazyon.

Tablo 4. Progresyonsuz sağkalım (PFS) için çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişken	Alt grup	HR	%95 GA	p
PR durumu	Pozitif vs Negatif	0,31	0,12–0,83	0,021
LVI	Var vs Yok	4,02	1,15–13,96	0,028
pCR	Elde edildi vs Edilmedi	0,20	0,04–0,89	0,035
Radyolojik yanıt	Kategori (glob-al)	—	—	0,666

Model uyumu: –2 Log Likelihood = 174,29; p<0,001.

Kısaltmalar: HR: Hazard oranı; GA: Güven aralığı; PR: Progesteron reseptörü; LVI: Lenfovasküler invazyon; pCR: Patolojik tam yanıt.

Tartışma

Bu çalışmada, neoadjuvan kemoterapi uygulanmış evre II–III invaziv meme kanserli hastalarda HER2-low ve HER2-0 alt tipleri tedavi yanıtı ve sağkalım sonuçları açısından karşılaştırılmıştır. Kohortumuzda HER2-low oranı yaklaşık %32 olup, genel pCR oranı %40,5'tir. Çok değişkenli analizlerde HER2-low statüsünün (HER2-0'a kıyasla) pCR olasılığı veya olaysız/progresyonsuz sağkalım üzerinde bağımsız bir etkisi saptanmamıştır. Buna karşılık PR pozitifliği bağımsız koruyucu faktör iken, LVI varlığı ve pCR elde edilememesi olaysız/progresyonsuz sağkalım için bağımsız olumsuz belirleyiciler olarak öne çıkmıştır. HER2-low'un HER2-negatif spektrumda yorumlanması gerektiği

dikkate alınarak HER2-pozitif olgular dışlandıktan sonra yapılan duyarlılık analizinde de HER2-low ile HER2-0 arasında pCR ve olaysız sağkalım açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Dört prospektif neoadjuvan kemoterapi (NAKT) çalışmasının bireysel hasta verilerinin havuzlandığı Denkart ve ark.'nın analizinde, HER2-low tümörlerin HER2-0 tümörlerden klinik ve patolojik özellikler açısından farklılaşabildiği ve HER2-negatif meme kanseri içinde ayırt edilebilir bir alt fenotip oluşturabileceği öne sürülmüştür [16]. Bu analizde HER2-amplifiye olmayan olguların yaklaşık yarısı HER2-low olarak sınıflandırılmış; HER2-low grubun daha sık HR-pozitif/luminal özellikler taşıdığı ve pCR oranlarının HER2-0'a kıyasla daha

düşük olduğu bildirilmiştir.[16] Ancak pCR'daki bu farkın sağkalıma yansımalarının alt gruplara göre değiştiği ve özellikle HR-negatif hastalarda prognoz açısından belirgin bir ayrışma göstermediği vurgulanmıştır [16].

Benzer şekilde, Kang ve ark.'nın 1764 hastayı içeren Avrupa çok merkezli çalışmasında HER2-0 grubunda pCR oranı daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte, uzun dönem sağkalım sonuçlarında HER2-low ve HER2-0 arasında anlamlı fark saptanmamıştır [17]. de Nonneville ve ark.'nın neoadjuvan kohortunda da pCR ve DFS açısından yalnızca sınırlı farklılıklar bildirilmiş ve çok değişkenli analizlerde HER2-low statüsünün bağımsız bir prognostik değer taşımadığı gösterilmiştir [18].

Çalışmamızda HER2-low oranı literatürde bildirilen bazı serilere kıyasla daha düşük olmakla birlikte, HER2-low olguların daha luminal ağırlıklı bir biyolojik profile sahip olması önceki çalışmalarla uyumludur [16,23]. Seriler arasındaki oran farklılıkları; merkezler arası immünohistokimyasal skorlamadaki değişkenlik, NAKT endikasyonu alan hasta popülasyonlarının farklılığı ve patoloji raporlama pratikleri ile ilişkili olabilir.

Daha yakın tarihli gerçek yaşam serileri ile sistematik derleme ve meta-analizler de, HER2-low ve HER2-0 grupları arasında pCR oranlarında küçük farklılıklar gözlenebilse de bunun uzun dönem sağkalım sonuçlarına tutarlı biçimde yansımadığını ve HER2-low statüsünün çoğu analizde bağımsız bir prognostik belirleyici olarak öne çıkmadığını bildirmektedir [19,20].

Bu bulgularla uyumlu olarak, çalışmamızda HER2-low ve HER2-0 grupları arasında NAKT'ye yanıt ile PFS ve OS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır [21-23]. Denkert ve ark.'nın analizinde bazı alt gruplarda HER2-low olgular lehine küçük sağkalım avantajları bildirilmiş olsa da [16] bizim serimizde bu tür bir avantajın izlenmemesi örneklem büyüklüğü, takip süresi ve tedavi rejimlerindeki heterojenlik gibi faktörlerle ilişkili olabilir.

NAKT sonrası patolojik tam yanıtın prognostik önemine ilişkin literatür, bulgularımızı kuvvetle desteklemektedir. Spring ve ark.'nın 27.000'den fazla hastayı içeren meta-analizinde, pCR elde edenlerde olayız sağkalım (EFS) için hazard oranı 0,31, genel sağkalım (OS) için 0,22 bulunmuş; pCR'nin özellikle üçlü negatif ve HER2-pozitif alt tiplerde güçlü bir uzun dönem yarar göstergesi olduğu rapor edilmiştir [24]. Daha yeni çalışmalarda da pCR'nin, neoadjuvan tedavi gören erken evre meme kanserinde OS ve DFS için güçlü prognostik bir belirteç olduğu tekrar tekrar gösterilmektedir [25,26]. Çalışmamızda pCR, PFS için bağımsız koruyucu faktör olarak saptanmış olup, bu sonuç pCR'nin yalnızca "erken sonlanım" değil, aynı zamanda uzun dönem riskin de sağlam bir belirteci olduğuna dair kanıtlarla

tutarlıdır [24,25]. Kohortumuzun ağırlıklı olarak HR-pozitif/HER2-negatif hastalardan oluşması ve olgu sayısının göreceli sınırlı olması, pCR'nin OS üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak daha zor gösterilmesine yol açmış olabilir.

Çalışmamızda progresyonsuz sağkalımı (PFS) belirleyen en dikkat çekici iki "klasik" değişken LVI ve PR durumudur. LVI varlığı PFS'yi anlamlı biçimde olumsuz etkilemiş (5 yıllık PFS: LVI- %95,6; LVI+ %80,7; p=0,013) ve çok değişkenli Cox modelinde progresyon riskini yaklaşık dört kat artırmıştır (HR 4,02; %95 GA 1,15–13,96; p=0,028). Buna karşılık PR pozitifliği hem Kaplan–Meier analizinde daha yüksek PFS ile ilişkili bulunmuş (5 yıllık PFS: PR- %80,0; PR+ %92,1; p=0,047) hem de multivaryant analizde bağımsız koruyucu faktör olarak kalmıştır (HR 0,31; %95 GA 0,12–0,83; p=0,021). Literatürle uyumlu olarak, LVI'nin uzak metastaz ve sağkalım sonlanımları üzerindeki olumsuz etkisi ve PR negatifliğinin daha agresif biyoloji/nüks riskiyle ilişkisi birçok geniş kohortta gösterilmiştir [26,27]. Bu bulgular, HER2-low alt sınıflaması tartışılırken dahi histopatolojik risk belirteçleri ve hormon biyolojisinin prognostik katkısının sürdüğünü desteklemektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları, retrospektif tasarım, tek merkezli ve orta büyüklükte bir örneklem, HER2 skorlamasında zaman içinde değişen patoloji uygulamaları ve izlem süresinin özellikle OS analizi için nispeten sınırlı olmasıdır. Buna karşın homojen NAKT alan, gerçek yaşam pratiğini yansıtan bir kohortta HER2-low, HER2-0 ve klasik histopatolojik faktörlerin birlikte değerlendirilmiş olması, radyolojik ve patolojik yanıtın eş zamanlı analiz edilmesi ve PFS odaklı çok değişkenli modelleme yapılması çalışmanın önemli güçlü yanlarıdır. Bu sonuçlar, Türkiye koşullarında NAKT alan HER2-negatif meme kanserli hastalarda risk sınıflaması ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesi için, özellikle PR ve LVI gibi parametrelerin HER2-low durumuna göre daha baskın rol oynadığını düşündüren önemli bir gerçek yaşam katkısı sunmaktadır.

Sonuç olarak, NAKT uygulanan HER2-negatif invaziv meme kanserinde HER2-low ve HER2-0 alt tipleri arasında pCR oranı ve erken dönem onkolojik sonuçlar açısından belirgin fark olmadığını, buna karşın pCR elde edilememesi, LVI pozitifliği ve PR negatifliğinin PFS üzerinde güçlü ve bağımsız etkiler taşıdığını göstermektedir. Bu bulgular; erken evre, HR-pozitif ağırlıklı kohortlarda HER2-low statüsünün kemoterapi yanıtı ve kısa/orta dönem prognoz açısından "ikincil" düzeyde bir biyolojik işaretleyici olabileceğini, tedavi kararlarında halen klasik prognostik faktörlerin (tümör boyutu, nodal durum, LVI,

PR düzeyi, pCR durumu) belirleyici olduğunu desteklemektedir. Diğer taraftan HER2-low kavramının metastatik ortamda antikor-ilaç konjugatları (ADC'ler) için güçlü bir terapötik hedef oluşturduğu göz önüne alındığında, erken evrede de HER2-low alt grubunda ADC temelli neoadjuvan veya adjuvan stratejilerin klinik sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceği, ancak iyi tasarlanmış prospektif randomize çalışmalarla netleştirilebilir.

Çıkar İlişkisi ve Maddi Destek

Yazarların bu çalışma ile ilişkili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Makalenin hazırlanması ve yayın sürecinde herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: TBAEK-951; Tarih: 31/10/2025).

Yazarların Katkıları

M.F.Ö.; çalışmanın tasarımı, verilerin analizi ve makalenin yazım aşamalarında görev almıştır.

S.V. S.A.; verilerin toplanması ve klinik veri yönetimine katkıda bulunmuştur.

M.K.; istatistiksel analiz ve sonuçların yorumlanmasına katkı sağlamıştır.

Kaynaklar

1. Perou CM, Sørbye T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747–52.
2. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 790–800.
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30: 1194–220.
4. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: The St Gallen International Consensus Guidelines 2019. *Ann Oncol* 2019; 30: 1674–90.
5. 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: 164–72.
6. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO/CAP clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2105–22.

7. 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: 1951–62.
8. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021; 7: 1.
9. Eiger D, Agostinetti E, Saúde-Conde R, de Azambuja E. The exciting new field of HER2-low breast cancer treatment. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 1015.
10. Molinelli C, Griguolo G, Miglietta F, Nader-Marta G, Ceppi M, Bruzzone M et al. Prognostic value of HER2-low status in breast cancer. *ESMO Open* 2023; 8: 101614.
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: 9–20.
12. Moura Leite L, Tavares MCC, Lima MVS, 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: 155–63.
13. Baez-Navarro X, van Bockstal MR, Jager A, van Deurzen CHM. HER2-low breast cancer and response to neoadjuvant chemotherapy: A population-based cohort study. *Pathology* 2024; 56: 334–42.
14. Ilie SM, Briot N, Constantin G, Roussot N, Ilie A, Bergeron A et al. Pathologic complete response and survival in HER2-low and HER2-zero early breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2023; 30: 997–1007.
15. Şahin AB, Karaoğlu Ç, Salı M, Özmarşlı BE, Özçelik EE, Karaman Y et al. HER2-low expression predicts improved pathologic response but not disease-free survival in HR-positive/HER2-negative breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *J Uludağ Univ Med Fac* 2025; 51: 569–75.
16. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer JU, Just M et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: Pooled analysis of individual patient data from four prospective neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1151–61.
17. Kang S, Kim Y, You S, eong H, Jeong JH, Kim JE et al. Pathological complete response, long-term outcomes, and recurrence patterns in HER2-low versus HER2-zero breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2022; 176: 30–40.
18. de Nonneville A, Gonçalves A, Zemmour C, Sabiani L, Bannier M, Viret F et al. Pathological complete response rate and disease-free survival after neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-low and HER2-0 breast cancers. *Eur J Cancer* 2022; 172: 1–11.



19. Zhao S, Peng J, Wang H, Liu X, Zhang Y, Zhang J. Neoadjuvant chemotherapy efficacy and prognosis in HER2-low versus HER2-zero breast cancer: A real-world study. *PeerJ* 2024; 12: e17492.
20. Şen GA, Yılmaz M, Öztaş NŞ, Değerli E, Demirci NS et al. The impact of low HER2 status on response to neoadjuvant chemotherapy and disease-free survival in early-stage breast cancer. *BMC Cancer* 2024; 24: 13064.
21. Çolak R, Yalçın S, Tacar SY, Gemici AA, Gergerlioglu N et al. Pathologic response and survival outcomes in HER2-low versus HER2-zero breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Medicina* 2025; 61: 1168.
22. de Moraes FCA, de Castro Ribeiro CHD, Pessoa FDDL, Chaves JR, de Souza APB, Di Felipe Ávila Alcantara D 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: 1989.
23. Topal A, Başak M.. Evaluating the role of HER2-low versus HER2-0 status in breast cancer: Clinical and pathological implications. *Eur J Res Med Sci* 2024; 14: 1–10.
24. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: A comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 2838–48.
25. An SJ, Duchesneau ED, Strassle PD, Reeder-Hayes K, Gallagher KK, Ollila DW et al. Pathologic complete response and survival after neoadjuvant chemotherapy in cT1–T2/N0 HER2+ breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2022; 8: 60.
26. Boman C, Tranchell C, Liu X, Eriksson Bergman L, Toli MA, Bergh J et al. Prognosis after pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer. *JNCCN* 2025; 23: e247093.
27. Akrami M, Meshksar A, Ghoddusi JM, Safarpour MM, Tahmasebi S, Zangouri V et al. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with early breast cancer. *Ind J Surg Oncol* 2021; 12: 671–77.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).