



## Neoadjuvan Kemoterapi Alan Luminal Tip Meme Kanserli Hastalarda Patolojik Tam Yanıtı Predikte Eden Faktörler

Zuhat Uraççı<sup>1</sup>, Nadiye Akdeniz<sup>2</sup>, Sezai Tunç<sup>1</sup>, Zeynep Oruç<sup>1</sup>, Mehmet Küçüköner<sup>1</sup>, Muhammet Ali Kaplan<sup>1</sup>, Hüseyin Büyükbayram<sup>3</sup>, Abdurrahman Işıkoğan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup> Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Birimi Diyarbakır, Türkiye

<sup>3</sup> Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 27.03.2023; Revizyon: 21.05.2023; Kabul Tarihi: 22.05.2023

### Öz

**Amaç:** Luminal tip meme kanserinde birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen günümüzde bu tip meme kanserinde patolojik tam yanıtı (pCR) predikte eden faktörler halen net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan luminal tip meme kanserli hastalarda patolojik tam yanıtı predikte eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Çalışmaya Ocak 2010 ile Aralık 2018 arasında onkoloji merkezimizde neoadjuvan kemoterapi alan, luminal tip lokal ve lokal ileri evre meme kanserli, 18 yaşından büyük, 122 kadın hasta dahil edildi. Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan luminal tip meme kanserli tanılı hastalarda patolojik tam yanıtı predikte etme potansiyeli olan faktörleri retrospektif olarak inceledik.

**Bulgular:** Hastaların menopozal durumu ( $p=0.638$ ), tümör lokalizasyonu (sağ-sol) ( $p=0.791$ ) ve tümör boyutu ( $p=0.861$ ) ile pCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi. Patolojik tam yanıt ile invaziv duktal karsinom histolojisine sahip olma ( $p=0.001$ ), östrojen reseptör (ER) negatifliği ( $p=0.034$ ), insan epidermal büyüme faktörü reseptör-2 pozitifliği (HER2) ( $p=0.030$ ) ve nod negatifliği ( $p=0.023$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Patolojik tam yanıt ile hastalığın evresi (II-III) ( $p=0.051$ ) ve Ki-67 düzeyi ( $<20\%$  /  $\geq 20\%$ ) ( $p=0.060$ ) arasında sınırda istatistiksel anlamlılık mevcuttu.

Regresyon analizinde, diğer potansiyel prognostik faktörler ile birlikte değerlendirildiğinde, nod negatifliği ve ER negatifliği pCR'ı predikte eden bağımsız faktörler olarak saptandı ( $p=0.008$ ,  $p=0.040$ , sırası ile). Patolojik tam yanıt elde edilen hasta grubuyla pCR sağlanamayan grup arasında hem hastalısız sağkalım (DFS) hem de genel sağkalım (OS) açısından farklılık izlenmedi ( $p=0.315$ ,  $p=0.576$  sırası ile).

**Sonuç:** Çalışmamızda ER negatifliği ve nod negatifliği pCR'ı predikte eden bağımsız faktörler olarak saptandı. Ki-67'nin  $\geq 20\%$  üzerinde olması pCR açısından sınırda anlamlılık göstermekteydi. Luminal tip meme kanserli hasta grubunda patolojik tam yanıt prognostik bir faktör olarak saptanmadı.

**Anahtar kelimeler:** Luminal tip meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, patolojik tam yanıt

DOI: 10.5798/dicletip.1313421

**Correspondence / Yazışma Adresi:** Zuhat Uraççı, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kıtılbıl Mah. Sur, Diyarbakır, Türkiye e-mail: dr.zurak@hotmail.com

## Factors Predicting Pathological Complete Response in Patients with Luminal Type Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy

### Abstract

**Objective:** Although many studies have been conducted on luminal type breast cancer, the factors that predict pathological complete response (pCR) in this type breast cancer are still not known clearly. In this study, we aimed to investigate the factors that predict pathological complete response in patients with luminal type breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy.

**Methods:** The study included 122 female patients older than 18 years of age with luminal type local and locally advanced breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy in our oncology center between January 2010 and December 2018. In our study, we retrospectively analyzed the factors that have the potential to predict pathological complete response in patients diagnosed with luminal type breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy.

**Results:** There was no statistically significant relationship between pCR and menopausal status ( $p=0.638$ ), tumor localization (right-left) ( $p=0.791$ ) and tumor size ( $p=0.861$ ). A statistically significant correlation was found between pCR and having invasive ductal carcinoma histology ( $p=0.001$ ), estrogen receptor (ER) negativity ( $p=0.034$ ), human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) positivity ( $p=0.030$ ) and node negativity ( $p=0.023$ ). There was borderline statistical significance between pathological complete response and disease stage (II-III) ( $p=0.051$ ) and Ki-67 level ( $<20\%/ \geq 20\%$ ) ( $p=0.060$ ).

In regression analysis, when evaluated together with other potential prognostic factors, node negativity and ER negativity were determined as independent factors predicting pCR ( $p=0.008$ ,  $p=0.040$ , respectively). There was no difference between the patient group with pCR and the group without pCR in terms of both disease-free survival and overall survival ( $p=0.315$ ,  $p=0.576$ , respectively).

**Conclusion:** In our study, ER negativity and node negativity were found to be independent factors predicting pCR. The Ki-67 score above 20% showed borderline significance in terms of pCR. Pathological complete response was not found as a prognostic factor in the patient group with luminal type breast cancer.

**Keywords:** Luminal type breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, complete pathological response.

### GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Maligniteye bağlı mortalitenin ikinci en sık nedenidir<sup>1</sup>. Günümüzde lokal-ileri evre meme kanseri tedavisinde kemoterapi, cerrahi, radyoterapi, hormonal tedaviler ve hedefe yönelik tedaviler kullanılmaktadır. Lokal-ileri evre meme kanserinde kemoterapi neoadjuvan veya adjuvan amaçla kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi (NAK) yanıtının hastalısız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir<sup>2</sup>. Bundan dolayı NAK, günümüzde lokal-ileri evre meme kanseri tanılı hastalar için standart bir tedavi haline gelmiştir. Patolojik tam yanıt (pCR), NAK sonuçlarının önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmiş ve birçok klinik çalışmada prognostik bir belirteç olarak bildirilmiştir<sup>3</sup>. Başka çalışmalarda da pCR'ı predikte edebilecek hormon reseptör durumu, insan epidermal büyüme faktörü

reseptör-2 (HER2) durumu, histolojik grade, proliferasyon indeksi, tümör boyutu, yaş ve laboratuvar değerleri gibi bazı temel klinikopatolojik parametreler çalışılmıştır. Ancak pCR'ı predikte edebilecek bu faktörlerin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda pCR oranlarının farklı çıkması nedeniyle NAK etkinliğini tahmin etmede tek bir faktörün yeterli olmadığı belirtilmiştir<sup>4</sup>.

Meme kanseri, immünohistokimyasal belirteç ekspresyonu veya gen ekspresyon dizisi verileri ile farklı alt tiplere ayrılan heterojen bir hastalıktır. Luminal tip en sık görülen meme kanseri alt tipi olup, NAK yanıtları bu tip hastalıkta diğer alt tiplere göre daha düşüktür. Bu nedenle luminal tip meme kanserine sahip hastalarda NAK tedavisi günümüzde halen tartışmalı bir konudur. Patolojik tam yanıt oranları meme kanseri alt tiplerine göre büyük oranda farklılık göstermektedir. Luminal tip meme kanserinde prognoz daha iyi olmasına

rağmen, NAK sonrası pCR oranları HER2(+) ve triple negatif alt tiplerine göre daha düşüktür<sup>5</sup>. Luminal tip meme kanserinde pCR oranları %6 ila %11 arasında iken, triple negatif ve HER2(+) meme kanserinde bu oranlar %30 ila %60 arasında bildirilmiştir<sup>6,7</sup>. Günümüzde luminal tip meme kanserinde klinikopatolojik faktörlerden bir veya birkaçının pCR'ı tahmin etmede kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak rutin kullanılan prediktif bir belirteç henüz belirlenmemiştir. Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan luminal tip meme kanseri tanılı hastalarda patolojik tam yanıtı predikte eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

### YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2010 ile Aralık 2018 arasında Tıbbi Onkoloji Kliniğimizde neoadjuvan kemoterapi alan luminal tip lokal ve lokal-ileri evre meme kanseri tanılı, 18 yaş üstü 122 kadın hasta alındı. Çalışmaya evre II-III non-inflamatuar meme kanseri hastaları dahil edildi. Neoadjuvan tedaviyi tamamlayamayan, adjuvan kemoterapi alan ve cerrahi yapılamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Hasta dosyalarından yaş, menopoz durumu, TNM evresi, histolojik alt tip, hormon reseptör durumu, HER2 durumu, Ki-67 düzeyi, nüks ve son kontrol tarihi bilgilerine ulaşıldı. Tümör boyutu ve aksiller lenf nodu durumu ultrasonografi ve mamografi/meme MR sonuçlarından elde edildi. Şüpheli olgularda aksiller lenf nodundan ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Sistemik evrelemede bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi ve gerekli hastalarda pozitron emisyon tomografisi kullanıldı. TNM evrelemesi Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)<sup>7</sup> versiyonuna göre yapıldı. Çalışma, hastanemiz girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesine göre etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür (etik kurul izin tarih/numara: 02.10.2019/225).

### Patolojik değerlendirme

Tüm hastalarda invaziv hastalık tanısı biyopsi ile konuldu. Tümör dokusundan östrojen reseptörü

(ER), progesteron reseptörü (PR), HER-2 ve Ki-67 bakıldı. ER veya PR; %1 ve üzerinde pozitif nükleer boyanma olması durumunda pozitif kabul edildi. HER2 pozitifliği; immünohistokimyasal yöntem ile Cerb-B2'nin skor 3 boyanması veya skor 2 boyanıp floresan in-situ hibridizasyon yöntemi ile HER2 gen amplifikasyonu saptanması olarak kabul edildi. ER, PR, HER2 durumu ve Ki-67 düzeyine göre moleküler alt gruplar belirlendi<sup>4</sup>. ER veya PR pozitif, HER2 pozitif veya negatif olan hastalar luminal tip hastalık olarak kabul edildi ve çalışmaya dahil edildi. Cerrahi sonrası patolojik yanıt Miller-Payne skorlama sistemi ile değerlendirildi. Meme ve aksillada invaziv rezidü tümör kalmaması pCR olarak tanımlandı. Karsinoma in-situ olanlar komplet yanıtı dahil edildi<sup>5</sup>.

### Tedavi

Hastaların tamamı neoadjuvan kemoterapi almıştı. Neoadjuvan tedavide AC (adriamisin, siklofosfamid), FEC (fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid) ve taksanli (dozetaksel, paklitaksel) kemoterapi rejimleri verilmişti. HER2 pozitif hastalar neoadjuvan kemoterapiye ek olarak trastuzumab almışlardı. Ancak çalışmanın yapıldığı dönemde ülkemizde pertuzumab onayı olmadığından hastalara pertuzumab verilememişti. NAK'yi takiben hastalara meme koruyucu cerrahi, modifiye radikal mastektomi, sentinal lenf nodu örnekleme ve gerekli hastalarda aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Güncel klavuz önerileri doğrultusunda hastalar adjuvan hormonal tedavi ve endikasyonu olması durumunda radyoterapi almışlardı<sup>8</sup>.

### İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin analizinde SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve/veya Fisher Exact testleri kullanıldı.

Hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım için Kaplan-meier-Log Rank analizi yapıldı. Prognostik değişkenler için Regression analizi kullanıldı. Güven aralığı %95, p anlamlılık değeri <0,05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Tüm hastalarda ortanca tanı yaşı 44 (25-78) yıl idi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde pCR 27 (%22.1) hastada saptanmıştı. Patolojik tam yanıt sağlanamayan hastalarda ortanca tanı yaşı 44 (26-78) yıl ve pCR sağlanan hastalarda 45 (25-78) yıl idi. Premenopozal 77 (%63) hasta vardı ve 66 (%54) hastada primer tümör sol meme yerleşimliydi. Hastaların 95'inde (%78) invaziv duktal karsinom (İDK) ve 10'unda (%8) invaziv lobüler karsinom histopatolojik alt tipleri vardı. ER hastaların 118'inde (%97) pozitif, PR hastaların 104'ünde (%85) pozitif ve HER2 hastaların 46'sında (%38) pozitifti. Hastaların 94'ü (%77) luminal B ve 28'i (%23) luminal A grupta idi. Hastaların 3'ünde (%2) T1, 70'inde (%57) T2, 35'inde (%29) T3 ve 14'ünde (%12) T4 tümör vardı. Hastaların 17'sinde (%14) lenf nodu negatif iken (N0), 44'ünde (%36) N1, 48'inde (%39) N2 ve 13'ünde (%11) ise N3 lenf nodu pozitifliği vardı. Hastaların 74'ü (%60.7) evre III hastalığa sahipti. Yetmiş altı hastada (%62) Ki-67 ≥%20 idi.

Hastaların menopozal durumu pCR'ı predikte etmiyordu (p=0.638). Tümörün sağ veya sol meme yerleşimli olması pCR açısından anlamlı değildi (p=0.791). Sadece İDK histolojisine sahip olan hastalarda pCR istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (%28, %0, sırasıyla)(P=0.001). Ki-67 eşik değeri %20 olarak belirlendiğinde; Ki-67'nin %20 üzerinde olması pCR açısından sınırdan anlamlılık göstermekteydi (%28, %13, sırasıyla) (p=0.060). PR pozitifliği pCR'ı predikte etmezken (p=0.545), ER'nin negatif olması (p=0.034) ve HER2'nin pozitif olması (p=0.030) pCR açısından anlamlıydı. Tümör boyutu (T) ve pCR arasında istatistiksel anlamlılık yoktu (p=0.861). Nodal tutulumu olmayanlarda daha

yüksek pCR oranları mevcuttu (p=0.023). Evre III hastaların pCR oranı evre II hastalara göre daha düşüktü (%16, %31, sırasıyla) (p=0.051) (Tablo I).

**Tablo I:** Hastaların bazal karakteristik özellikleri

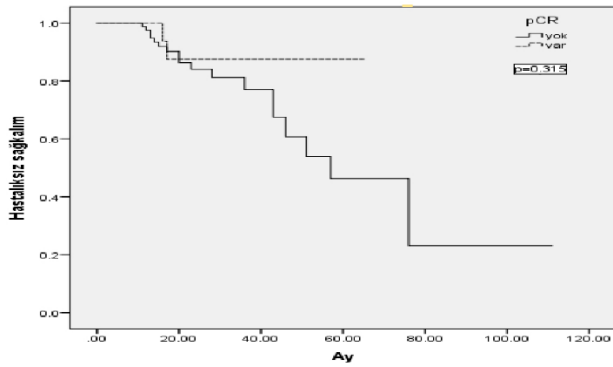
	pCR Yok	pCR Var	p
Yaş ortanca (min-max)	44 (26-78)	45 (25-67)	0,936
Menopozal durum			0,638
Premenopozal	61 (79)	16 (21)	
Postmenopozal	34 (76)	11 (24)	
Tümör Lokalizasyonu			0,791
Sağ	43 (77)	13 (23)	
Sol	52 (79)	14 (21)	
Histolojik Alt Tip			0,001
İnvaziv Duktal	68 (72)	27 (28)	
Diğer	27 (100)	0 (0)	
ER			0,034
Negatif	1 (25)	3 (75)	
Pozitif	94 (80)	24 (20)	
PR			0,545
Negatif	13 (72)	5 (28)	
Pozitif	82 (79)	22 (21)	
HER2			0,030
Negatif	64 (84)	12 (16)	
Pozitif	31 (67)	15 (33)	
Luminal			0,097
A	25 (89)	3 (11)	
B	70 (75)	24 (25)	
T Evresi			0,861
T1	2 (67)	1 (33)	
T2	56 (80)	14 (20)	
T3	27 (77)	8 (23)	
T4	10 (71)	4 (29)	
N Evresi			0,043
N0	9 (53)	8 (47)	
N 1-3	36 (82)	8 (18)	
N 4-9	38 (79)	10 (21)	
10 ve üzeri	12 (92)	1 (8)	
Evre			0,051
II	33 (69)	15 (31)	
III	62 (84)	12 (16)	
Ki 67			0,060
<20	40 (87)	6 (13)	
20 ve üzeri	55 (72)	21 (28)	

Regresyon analizinde ER negatifliği ve nod negatifliği pCR'ı predikte eden bağımsız faktörler olarak saptandı (p=0.040, p=0.008, sırası ile) (Tablo II). Medyan takip süresi 20.2 aydı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde medyan DFS 76 ay saptandı. Medyan DFS açısından pCR elde edilen hastalar ile pCR elde edilmeyen hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.315) (Şekil 1). Hastaların tümü değerlendirildiğinde medyan OS 81.2 ay saptandı. Patolojik tam yanıt sağlanan hastalarda pCR sağlanmayan hastalara göre

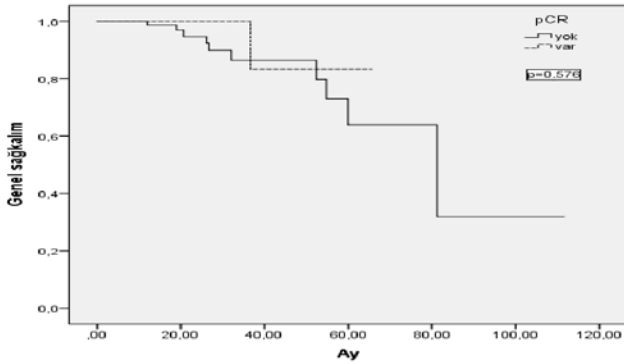
medyan OS açısından farklılık yoktu ( $p=0.576$ ) (Şekil 2).

**Tablo II:** Regresyon analizine göre pCR'ı predikte eden faktörler

	p	OR	CI Alt Limit	Üst Limit
Histoloji (invaziv duktal)	0,998	-	<0,001	-
ER (negatif)	<b>0,040</b>	11,437	1,11	117,436
LN (negatif)	<b>0,008</b>	5,08	1,542	16,761
HER2 (pozitif)	0,254	1,754	0,668	4,609
Evre (III)	0,657	0,773	0,247	2,415



**Şekil 1:** pCR'a göre hastaliksiz sağkalım (DFS) Kaplan-meier eğrisi



**Şekil 2:** pCR'a göre genel sağkalım (OS) Kaplan-meier eğrisi

## TARTIŞMA

Lokal-ileri evre meme kanserinin yönetimi günümüzde halen önemli bir problem olup tedavi yaklaşımı klinikler arasında farklılık göstermektedir. Luminal tip meme kanseri tanılı hastalarda lokalize evrede direkt cerrahi bir seçenek olmakla birlikte günümüzde tümörü meme koruyucu cerrahiye uygun hale getirmek

veya aksiller lenf nodu pozitifliğinde hastaları aksiller diseksiyondan kurtarmak amacıyla NAK tercih edilebilmektedir<sup>9</sup>. Meme kanseri ile ilgili NAK çalışmalarında pCR en sık kullanılan prognostik belirteçlerden biri haline gelmiştir. Etkin bir tedavi seçimi ve istenmeyen yan etkileri azaltma amaçlı NAK öncesi pCR olasılığının tahmin edilmesi önemlidir<sup>10</sup>.

Meme kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda yaş ve NAK etkinliği arasındaki ilişkiye ait net bir veri henüz bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda genç hastalarda daha agresif tümör histolojisinin olması ve genç yaşta yoğun kemoterapi rejimlerinin daha iyi tolere edilmesi nedeniyle NAK sonrası aksiller pCR oranlarının daha iyi olduğu belirtilmiştir<sup>11,12</sup>. Del Prete ve arkadaşları premenopozal hastalarda NAK yanıtlarının daha iyi olduğunu belirtmişlerdir<sup>13</sup>. Ancak başka bir çalışmada postmenopozal ve 51 yaş üzeri hastalarda, premenopozal ve 50 yaş altı hastalara göre daha iyi klinik yanıtlar olduğu saptanmıştır<sup>14</sup>. Resende ve arkadaşları ise menopoz durumu ile NAK yanıtları arasında bir ilişki saptamamışlardır<sup>15</sup>. Çalışmamızda menopoz durumu ile pCR arasında bir ilişki saptanmadı.

Son 20 yılda, pCR ile ilişkili olabilecek belirteçleri saptamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Histolojik alt tip, ER ve PR düzeyi, HER2 durumu, grade, tümör nekroz yaygınlığı, vasküler invazyon ve proliferasyon belirteçleri gibi birçok parametre patolojik tam yanıtla tutarsız bir şekilde ilişkilendirilmiştir<sup>16</sup>.

Yapılan çalışmalar histolojik alt tip ile klinik yanıt oranı açısından önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Beresford ve arkadaşları İDK ile klinik yanıt arasında yüksek oranda bir korelasyon saptamışlardır<sup>17</sup>. Farklı bir çalışmada da İDK ile klinik yanıt arasında diğer alt tiplere göre önemli oranda istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur<sup>14</sup>. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak İDK histolojisinde diğer histolojik alt tiplere göre pCR anlamlı oranda yüksek saptandı.

Çalışmalarda NAK sonrası pCR, proliferatif aktivite ve grade ile ilişkili bulunmuştur<sup>18</sup>. Bazı çalışmalarda yüksek Ki-67'ye sahip hastalarda kemoterapi yanıtının yüksek olduğu bildirilmişse de başka çalışmalarda kemoterapi yanıtı ilişkisi saptanmamıştır<sup>19</sup>. Kim ve arkadaşları<sup>20</sup> %25 üzeri Ki-67 ekspresyonunun pCR için önemli bağımsız prediktif bir faktör olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise Ki-67'nin %20 üzerinde olması pCR açısından sınırdaki istatistiksel anlamlılık göstermekteydi.

Meme kanserinde NAK ile pCR oranları moleküler alt tiplere göre farklılık göstermektedir. Hormon reseptörü pozitif hastalıkta pCR oranları %20'nin altındadır<sup>7</sup>. Luminal HER2 negatif meme kanserli hastalardaki pCR oranı bir çalışmada %9 saptanmıştır<sup>21</sup>. Tan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ER ve PR negatifliğinin pCR ile önemli oranda ilişkili olduğunu belirtmişlerdir<sup>22</sup>. Çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde pCR 27 (%22,1) hastada saptanmıştı. PR pozitifliği pCR'ı predikte etmezken, ER'nin negatif olması pCR açısından anlamlıydı.

Phung ve arkadaşları<sup>23</sup> HER2 pozitif hastalarda neoadjuvan tedavide trastuzumab ve kemoterapi kombinasyonu ile pCR oranlarını %64,1 olarak bildirmişlerdir. HER2 pozitif meme kanserli hastalarda anti-HER2 tedaviler ile pCR oranları artmaktadır<sup>24</sup>. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak HER2 pozitif grupta NAK ile pCR oranlarının arttığını saptadık.

Klinik TNM evresi ile pCR arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda TNM evresinin tümörün gerçek evresini tam yansıtmayabileceğinden, TNM evresinin neoadjuvan yanıtı predikte etmede öneminin sınırlı olduğu bildirilmiştir<sup>25</sup>. Yijun Li ve arkadaşlarının<sup>26</sup> yaptığı bir çalışmada klinik T evresi ve klinik N evresi ile pCR arasında istatistiksel açıdan anlamlılık olmadığı belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada da klinik evre ile pCR arasında bir ilişki saptanmamıştır<sup>27</sup>. Shohdy ve arkadaşlarının<sup>28</sup> yaptığı çalışmada klinik T1-2 olan

hastalarda pCR oranları klinik T3-4 olanlara göre daha yüksek saptanmışken, klinik nodal evre ile pCR arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda tümör boyutu ve pCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi. Nodal tutulum olmayanlarda daha yüksek pCR oranları mevcuttu. Evre III hastaların pCR oranı evre II hastalara göre daha düşüktü. Regresyon analizinde nod negatifliği pCR'ı predikte eden bağımsız bir faktör olarak saptandı.

Lokal-ileri evre meme kanserinde NAK sonrası pCR sağlanan hastaların rezidüel hastalığı olanlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir<sup>29</sup>. Yapılan çalışmalarda NAK yanıtının DFS ve OS ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir<sup>2</sup>. Bizim çalışmamızda pCR elde edilen hasta grubuyla pCR elde edilmeyen hasta grubu arasında hem DFS hem de OS açısından farklılık izlenmedi.

Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli olması başlıca sınırlamalarıdır. Ayrıca patolojide grade ve lenfovasküler invazyon durumu ile ilgili bilgilerin eksik olması, pCR üzerinde çok etkili olan pertuzumab tedavisini hastaların almamış olmaları diğer sınırlamalardır. Ancak kemoterapi yararının sınırlı olduğu ve bu alanda çalışmaların az olduğu luminal grup hastalarda yapılmış olması, bu grup hastalarda NAK sonrası pCR'ı predikte eden faktörlerin değerlendirilmesi ve ayrıca gerçek yaşam verilerini yansıtmaması nedeni ile literatüre önemli katkılar sağlayabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda östrojen reseptör negatifliği ve nod negatifliği pCR'ı predikte eden bağımsız faktörler olarak saptandı. Ki-67'nin %20 üzerinde olması pCR açısından sınırdaki anlamlılık göstermekteydi. Luminal tip meme kanserinde pCR sağlanması DFS ve OS için istatistiksel olarak anlamlı bir prognostik gösterge değildi. Luminal tip meme kanserinde NAK yanıtını predikte eden faktörleri saptamak için daha yüksek hasta sayıları ile daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma, hastanemiz girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından

onaylanmış ve Helsinki Bildirgesine göre etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür (etik kurul izin tarih/numara: 02.10.2019/225).

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

### KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD. Cancer statistics. CA: A Cancer J. Clin. 2020; 70(1): 7–30.
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014; 384(9938): 164–72.
3. Kim HS, Yoo TK, Park WC, Chae BJ. Potential Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy in Clinically Node-Positive Luminal Subtype Breast Cancer. J Breast Cancer. 2019; 22(3): 412–24.
4. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes— dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011; 22(8): 1736–47.
5. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, 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: 1796-804.
6. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. Ann Oncol. 2012; 23: 3069-74.
7. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2012; 30(15): 1747-9.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 3. 2023.
9. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol. 2007; 18: 1927–34.
10. Mamounas EP. Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. Breast Care. 2006; 1: 348–51.
11. Koolen BB, Valde’s Olmos RA, Wesseling J, et al. Early Assessment of Axillary Response with 18F-FDG PET/CT during Neoadjuvant Chemotherapy in Stage II–III Breast Cancer: Implications for Surgical Management of the Axilla. Ann Surg Oncol. 2013; 20(7): 2227–35.
12. Liu C, Jiang Y, Gu X, et al. Predicting level 2 axillary lymph node metastasis in a Chinese breast cancer population post-neoadjuvant chemotherapy: Development and assessment of a new predictive nomogram. Oncotarget. 2017; 8(45): 79147–56.
13. Del Prete S, Caraglia M, Luce A, et al. Clinical and pathological factors predictive of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a single center experience. Oncol Lett. 2019; 18(4): 3873–79.
14. Reddy Kunnuru SK, Thiyagarajan M, Daniel JM, Balaji Singh K. A Study on Clinical and Pathological Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Carcinoma. Breast Cancer (Dove Med Press). 2020; 12: 259-66.
15. Resende U, Cabello C, Ramalho SOB, Zeferino LC. Prognostic assessment of breast carcinoma submitted to neoadjuvant chemotherapy with pathological non-complete response. BMC Cancer. 2019; 19: 601.
16. Penault–Llorca F, Cayre A, Bouchet MF, et al. Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. Int J Oncol. 2003; 22: 1319–25.
17. Beresford MJ, Stott D, Makris A. Assessment of clinical response after two cycles of primary chemotherapy in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2008; 109: 5.

18. Petit T, Wilt M, Velten M, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 205–11.
19. Denkert C, Loibl S, Müller BM, et al. Ki-67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant Gepar-Trio trial. *Ann Oncol*. 2013; 24(11): 2786–93.
20. Kim KI, Lee KH, Kim TR, Chun YS, Lee TH, Park HK. Ki-67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Breast Cancer*. 2014; 17: 40-6.
21. Caudle AS, Yu TK, Tucker SL, et al. Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy. *Breast Cancer Res*. 2012; 14: R83.
22. Tan MC, Al Mushawah F, Gao F, et al. Predictors of complete pathological response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Am J Surg*. 2009; 198: 520-25.
23. Phung HT, Nguyen HT, Van Nguyen T, Van Nguyen T, Thi Dinh LA, Van Nguyen C. Pathological complete response with neoadjuvant trastuzumab combined with Chemotherapy in HER2 positive breast cancer: a single institution retrospective analysis from vietnam. *Breast Cancer*. 2020; 12: 117–22.
24. Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol*. 2018; 29(3): 646-53.
25. Lee H, Lee DE, Park S, et al. Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: Combined Statistical Modeling Using Clinicopathological Factors and FDG PET/CT Texture Parameters. *Clin Nucl Med*. 2019; 44(1): 21-9.
26. Li Y, Zhang J, Wang B, Zhang H, He J, Wang K. A nomogram based on clinicopathological features and serological indicators predicting breast pathologic complete response of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 11348.
27. Ferreira R, Kneubil MC, Brollo J, et al. Evaluation of clinical and pathological response factors to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Mastology*. 2021; 31: 1-9.
28. Shohdy KS, Almeldin DS, Fekry MA, et al. Pathological responses and survival outcomes in patients with locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a single-institute experience. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2021; 33(1): 39.
29. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 2672–85.