

Meme kanseri neoadjuvan kemoterapi sürecinde progrese ve yanıtız hastaların yanıtız hastalar ile karşılaştırılması

Comparison of progressed and unresponsive patients with responsive patients at interim assessment during breast cancer neoadjuvant chemotherapy

Cengiz Yılmaz 

Özlem Özdemir 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Meme kanseri neoadjuvan kemoterapi sürecinde radyolojik olarak progrese veya yanıtız olup operasyona yönlendirilen hastalar ile tedaviye yanıtız hastaların karşılaştırılması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde meme kanseri nedeni ile neoadjuvan kemoterapi sonrası opere olmuş kadın hastalar retrospektif olarak tarandı. Ara radyolojik görüntülemesi olanlar çalışmaya dahil edildi. Hastalar ara görüntüleme sonuçlarına göre tedaviye yanıtız, yanıtız (stabil hastalık) ve progrese olmak üzere üç gruba ayrıldı. Yanıtız veya progrese olup operasyona yönlendirilen hastalar ile yanıtız olup kemoterapiye devam eden hastalar hasta ve tümör karakteristikleri bakımından ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 96 kadın hasta dahil edildi. Ara radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre hastaların %90,6'sı (87 hasta) tedaviye yanıtızdı. Dört hasta (%4,2) tedaviye yanıtızlık, beş hasta (%5,2) ise progresyon nedeni ile toplamda dokuz hasta (%9,4) erkenden operasyona yönlendirilmişti. Yanıtız hastaların yanıtız hastalara göre ortalama yaşı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek, tümör gradı ve Ki-67 indeksi ise daha düşük saptandı (sırasıyla; 60 vs. 49, $p=0,035$, $1,5 \pm 0,6$ vs. $2,4 \pm 0,5$, $p=0,007$ ve 10 ± 4 vs. 37 ± 22 , $p=0,003$). Progrese olan hastaların yanıtız hastalara göre tümör gradı ve Ki-67 indeksi daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildi. Tedaviye yanıtız hastalar çoğunlukla luminal A (3/4 hasta), progrese hastalar ise çoğunlukla triple negatif (3/5 hasta) moleküler alt tipte idi.

Sonuç: Düşük proliferasyon indeksi ve gradı olan luminal meme kanserleri neoadjuvan kemoterapiye duyarız olma eğilimindedir. Diğer taraftan yüksek proliferasyon indeksi ve gradı olan hormon reseptörleri negatif tümörler neoadjuvan tedaviye iyi yanıt verebildikleri gibi progresyon açısından da risk teşkil edebilirler. İleri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, ara radyolojik görüntüleme, klinik yanıt.

ABSTRACT

Aim: It was aimed to compare the breast cancer patients who were progressed or unresponsive to neoadjuvant chemotherapy with the patients clinically responsive to the treatment at interim radiological assessment.

Materials and Methods: Female patients operated in our hospital for breast cancer after neoadjuvant chemotherapy were retrospectively screened. Patients having interim radiological assessment were included in the study. Patients were divided into three groups as responsive, unresponsive (stable) and progressive according to the imaging results. Unresponsive and progressive patients were compared to responsive patients in terms of patient and tumor characteristics.

Sorumlu yazar: Cengiz Yılmaz
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İzmir, Türkiye
E-posta: drcengizyilmaz@gmail.com
Başvuru tarihi: 06.10.2021 Kabul tarihi: 15.12.2021

Results: A total of 96 patients were included in the study. According to the interim imaging results, 90.6% of patients (87 patients) had a radiological response to the treatment. Four patients (4.2%) with radiological unresponsiveness and five patients (5.2%) with radiological progression (9 patients in total, 9.4%) were referred to operation. The mean age of the unresponsive patients was found to be statistically higher than the responding patients (60 vs. 49, $p=0.035$). The tumor grade and Ki-67 index of unresponsive patients were lower than the responsive patients (respectively; 1.5 ± 0.6 vs. 2.4 ± 0.5 , $p=0.007$ and 10 ± 4 vs. 37 ± 22 , $p=0.003$). Although the tumor grade and Ki-67 index were higher in patients who progressed than the responders, they weren't statistically significant. Unresponsive patients were mostly luminal A (3/4 patients), and progressive patients were mostly triple negative (3/5 patients) molecular subtype.

Conclusion: Luminal breast cancers with low proliferation index and grade tend to be insensitive to neoadjuvant chemotherapy. On the other hand, hormone receptor negative tumors with high proliferation index and grade may respond well to neoadjuvant chemotherapy and may also pose a risk for progression. Further clinical studies are needed.

Keywords: Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, interim radiological imaging, clinical response.

GİRİŞ

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) lokal ileri meme kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Erken evre agresif moleküler alt tiplerde ve oligometastatik hastalıkta da kullanılabilir (1, 2). Meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamak, aksiller diseksiyon olasılığını ve lenf ödem riskini azaltmak, tümörün kemoterapiye yanıtını değerlendirmek ve mikrometastatik hastalığı erdike etmek hedeflenir (3-5). Genellikle antrasiklin temelli kemoterapiler ve taksanlar (paklitaksel veya dosetaksel) ardışık olarak kullanılır. Gereğinde trastuzumab ve pertuzumab gibi Her2 (insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2) hedefleyici biyolojik ajanlar tedaviye eklenebilmektedir (6). Tedavi sürecinde tümörün kemoterapiye yanıtını değerlendirmek için meme ultrasonografisi veya MRI kullanılabilir (7). Hastaların büyük çoğunluğu NAKT'ye yanıt verirken, az bir kısmı tedavi sırasında progresse olmakta veya tedaviye yanıtız (stabil) kalabilmektedir (4, 8). Progresyon geliştiği zaman veya yanıtız hastalık durumunda cerrahi düşünülebilir veya tedaviye farklı bir kemoterapi ile devam edilebilir (3). Kemoterapiye dirençli hastaların klinikopatolojik karakteristikleri anlaşılabilir ise riskli hastalar daha yakın izlenebilir veya bu hastalara NAKT hiç düşünülmemeyebilir. Bu grup hastalar ile ilgili literatür bilgileri oldukça yetersizdir. Bu amaçla hastanemizde meme kanseri nedeni ile NAKT başlanmış ancak progresyon veya yanıtızlık nedeni ile erkenden operasyona yönlendirilmiş hastaların belirlenmesi, hasta ve tümör karakteristiklerinin incelenmesi ve bu grup hastaların yanıtız hastalar ile karşılaştırılması hedeflendi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemizde Ocak 2015- Eylül 2021 tarihleri arasında NAKT sonrası opere olmuş kadın hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalardan ara radyolojik görüntülemesi (meme ultrasonografisi veya MRI) olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar ara görüntüleme sonuçlarına göre RECIST 1.1 kriterleri kullanılarak progresse, yanıtız ve yanıtız olmak üzere üç gruba ayrıldı. Progresse (görüntülemede tümör boyutunun $\geq 20\%$ artmış olması) veya yanıtız olup NAKT tamamlanmadan operasyona yönlendirilen hastalar ile tedaviye yanıtız olup (tümör boyutunun $\geq 30\%$ azalmış olması) NAKT sonrası operasyona yönlendirilen hastalar belirlendi (9). Hastaların demografik verileri, radyolojik ve patolojik tümör karakteristikleri, uygulanan NAKT rejimleri, meme ve aksillaya uygulanan cerrahileri ve patolojik yanıt durumları incelendi. Tümörler östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve Her2 pozitiflik durumuna göre hormon pozitif Her2 (-), Her2 (+) ve triple negatif olmak üzere basit üç moleküler alt tipe ayrıldı. Hormon reseptör yüzdeleri, Her2 pozitifliği ve Ki-67 düzeyine bakılarak Luminal A, LB-Her2 (-), LB-Her2 (+), Her2 zengin ve triple negatif olmak üzere beş moleküler alt tipe ayrıldı. Luminal A moleküler alt tip; ER kuvvetli pozitif ve PR $> 20\%$ pozitif ve Her2 negatif ve Ki-67 $< 14\%$ olarak tanımlandı. Her2 negatif diğer luminal kanserler ise LB-Her2 (-) olarak tanımlandı. Patolojik tam yanıt; memede ve aksillada invaziv tümör görülmemesi, parsiyel yanıt; patolojik olarak tümör boyutunun tedavi öncesi klinik tümör boyutuna göre en az 30% azalmış olması veya tümör selülaritesinin en az 30% azalmış olması

olarak tanımlandı. Daha az yanıtli hastalar patolojik yanıtli olarak değerlendirildi.

Etik Kurul: Hastanemiz lokal etik kurulundan çalışma onayı alındı.

İstatistik: Yanıtli ve progrese olan hastalar, yanıtli hastalar ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. İstatistiki hesaplamalar için SPSS 22.0 istatistik programı kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ve Fisher Exact test ile kategorik bir değişken ile normal dağılımı olan numerik değişkenler Student's t-testi ile, normal dağılımı olmayan değişkenler ise Mann Whitney U testi ile analiz edildi. P değerinin ≤ 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Meme kanseri nedeni ile NAKT başlanmış, opere olmuş ve ara radyolojik görüntülemesi olan 96 kadın hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 50 ± 10 yıl idi. Hastaların büyük çoğunluğu invaziv duktal karsinom histolojisine (89 hasta; %92,7), az bir kısmı ise invaziv lobüler karsinom (İLK) ve diğer histolojilere (müsinöz, intrakistik papiller, mikropapiller ve metaplastik) sahipti. Yaklaşık %48'si hormon pozitif Her2 (-), %27'si Her2 (+), %25'i triple negatif idi. Daha spesifik olarak yaklaşık %10 LA, %38 LB-Her2 (-), %18 LB-Her2 (+), %9 Her2 zengin ve %25 triple negatif idi. Hastaların %94'üne ara görüntülemeye kadar antrasiklin temelli tedaviler, %6'sına ise taksan içeren kemoterapiler verilmişti. Her2 (+) hastalığı olan 26 hastanın 25'ine sitotoksik kemoterapiye ek olarak trastuzumab veya dual anti-Her2 hedefleyici tedavi verilmişti. Her2 (+) olan bir hasta antrasiklin içeren kemoterapi sonrası progresyon nedeni ile anti-Her2 tedavi alamadan cerrahiye yönlendirilmişti.

Ara görüntüleme sonuçlarına göre hastaların %90,6'sı (87 hasta) tedaviye radyolojik yanıtli olup (Grup1) NAKT'ye devam edilmiş, tedavisi tamamlanmış ve opere olmuştu. Dört hasta (%4,2) tedaviye yanıtli olması (Grup 2) ve beş hastada (%5,2) progresyon saptanması nedeni ile (Grup3), toplamda 9 hasta (%9,4) ara görüntüleme sonrası operasyona yönlendirilmişti. Hastaların hasta ve tümör karakteristikleri, NAKT rejimleri, cerrahi ve patoloji sonuçları tablo-1'de gösterilmiştir.

Yanıtli hastalar (Grup 1, n=87) ile yanıtli hastalar (Grup 2, n=4) karşılaştırıldığında (Tablo-1); yanıtli hasta grubunun ortalama yaşı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı (49±10 vs. 60±10, p=0,035). Yanıtli dört hastanın tamamı hormon pozitif Her2 (-) idi. Üçü LA, biri LB-Her2 (-) idi (p=0,008). Yanıtli hasta grubunun ortalama tümör gradı ve Ki-67 değeri, yanıtli hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı (sırasıyla; 1,5±0,6 vs. 2,4±0,5, p=0,007 ve 10±4 vs. 37±22, p=0,003). Yanıtli olan dört hastanın hepsi patolojik olarak da yanıtli idi.

Yanıtli hastalar (Grup 1) ile progrese olan hastalar (Grup 3) karşılaştırıldığında (Tablo-1); yaş, histoloji, moleküler alt tip, tümör gradı ve Ki-67 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Progrese olan beş hastanın üçü triple negatif, biri Her2 zengin ve diğeri LB-Her2 (-) idi (p=0,314). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ortalama tümör gradı ve ki-67 proliferasyon indeksi progrese grupta daha yüksek idi (sırasıyla; 2,4±0,5 vs. 2,7±0,5, p=0,270; 37±22 vs. 51±26, p=0,241). Progrese olan beş hastanın hepsi patolojik olarak yanıtli idi.

Moleküler alt tipler incelendiğinde; LA grupta, 10 hastanın yedisi yanıtli (%70), üçü yanıtli (%30) idi. Bu grupta progresyon saptanmadı. LB-Her2 (-) grupta; 36 hastanın 34'ü klinik yanıtli, bir hasta progrese bir diğer hasta ise yanıtli idi. LB-Her2 (+) grupta; 17 hastanın tamamı yanıtli idi. Her2 zengin dokuz hastadan biri antrasiklin temelli tedavi altında progrese idi ancak diğerleri yanıtliydi. Triple negatif grupta ise; 24 hastanın 21'i yanıtli iken üç hasta progrese (%12,5) olmuştu (Tablo-1).

Genel olarak hastaların %43,8'üne total mastektomi, %53,1'ine ise aksiller diseksiyon yapılmışti. Progrese olan hastaların %80'ine total mastektomi yapılırken, progrese veya yanıtli bütün hastalara aksiller diseksiyon yapılmışti. Hastaların %31'i patolojik tam yanıtli, %51'i parsiyel yanıtli, %18'i ise patolojik yanıtli idi. Progrese ve yanıtli dokuz hastanın tamamı patolojik olarak yanıtli idi. Ara görüntülemeye yanıtli olduğu düşünölen hastaların %9,2'si (87 hastanın 8'i) patolojik olarak yanıtli saptandı (Tablo-1).

Tablo-1. Hastaların hasta ve tümör karakteristikleri, NAKT rejimleri, cerrahi ve patoloji sonuçları.

Kategori	Genel (G)	Radyolojik Yanıtlı (G 1)	Radyolojik Yanıtsız (G 2)	P değeri (G 1 vs. 2)	Radyolojik Progrese (G 3)	P değeri (G 1 vs. 3)
Hasta Sayısı, n (%)	96	87 (%90,6)	4 (%4,2)		5 (%5,2)	
Yaş, yıl	Ortalama 50 ± 10 (27-70)	49 ± 10 (27-70)	60 ± 10 (49-69)	p=0,035	47 ± 14 (28-61)	p=0,654
Histoloji, n (%) (n=96)	İDK 89 (%92,7)	81 (%93,1)	4 (%100,0)		4 (%80,0)	
	İLK 3 (%3,1)	3 (%3,4)	-	p=1,0	-	p=0,333
	Diğer 4 (%4,2)	3 (%3,4)	-		1 (%20,0)	
Basit Moleküler Alt Tip, n (%) (n=96)	HR(+) Her2(-) 46 (%47,9)	41 (%47,1)	4 (%100,0)		1 (%20,0)	
	Her2(+) 26 (%27,1)	25 (%28,7)	-	p=0,178	1 (%20,0)	p=0,163
	TN 24 (%25,0)	21 (%24,1)	-		3 (%60,0)	
	LA 10 (%10,4)	7 (%8,0)	3 (%75,0)		-	
Moleküler Alt Tip, n (%) (n=96)	LB-Her2(-) 36 (%37,5)	34 (%39,1)	1 (%25,0)		1 (%20,0)	
	LB-Her2(+) 17 (%17,7)	17 (%19,5)	-	p=0,008	-	p=0,314
	Her2 zengin 9 (%9,4)	8 (%9,2)	-		1 (%20,0)	
	TN 24 (%25)	21 (%24,1)	-		3 (%60,0)	
	Ortalama 2,4 ± 0,6 (1-3)	2,4 ± 0,5	1,5 ± 0,6	p=0,007	2,7 ± 0,5	p=0,270
Tümör Gradı (n=87)	Grad 1 3 (%3,1)	2 (%2,5)	2 (%50,0)		-	
	Grad 2 42 (%43,8)	40 (%50,6)	2 (%50,0)	p=0,005	1 (%25,0)	p=0,420
	Grad 3 40 (%41,7)	37 (%46,8)	-		3 (%75,0)	
Ki-67, % (n=93)	Ortalama 37 ± 22 (7-90)	37 ± 22 (7-90)	10 ± 4 (7-15)	p=0,003	51 ± 26 (15-80)	p=0,241
Meme Cerrahisi n (%) (n=96)	PM 54 (%56,3)	51 (%58,6)	2 (%50,0)	p=1,0	1 (%20,0)	p=0,160
	TM 42 (%43,8)	36 (%41,4)	2 (%50,0)		4 (%80,0)	
Aksilla Cerrahisi n (%) (n=96)	SLNB 45 (%46,9)	45 (%51,7)	-	p=0,120	-	p=0,056
	AD 51 (%53,1)	42 (%48,3)	4 (%100,0)		5 (%100,0)	
NAKT, n (%) (n=96)	A + T 83 (%86,5)	83 (%95,4)	-		-	
	ONLY A 7 (%7,3)	-	2 (%50,0)		5 (%100,0)	
	ONLY T 6 (%6,2)	4 (%4,6)	2 (%50,0)		-	
	- 71 (%74,0)	62 (%71,3)	4 (%100,0)		5 (%100,0)	
Anti-Her2, n (%) (n=96)	Trastuzumab 12 (%12,5)	12 (%13,8)	-		-	
	Trastuzumab + Pertuzumab 13 (%13,5)	13 (%14,9)	-		-	
	cT1 12 (%12,5)	10 (%11,5)	2 (%50,0)		-	
Tümör, n (%) (n=96)	cT2 60 (%62,5)	55 (%63,2)	1 (%25,0)		4 (%80,0)	
	cT3 7 (%7,3)	6 (%6,9)	-		1 (%20,0)	
	cT4 17 (%17,7)	16 (%18,4)	1 (%25,0)		-	
Aksiller Lenf Nodu n (%) (n=96)	cN0 5 (%5,2)	5 (%5,7)	-		-	
	cN1 54 (%56,3)	47 (%54,0)	4 (%100,0)		3 (%60,0)	
	cN2 27 (%28,1)	25 (%28,7)	-		2 (%40,0)	
	cN3 10 (%10,4)	10 (%11,5)	-		-	
Patolojik Yanıt n (%) (n=96)	Tam 30 (%31,3)	30 (%34,5)	-		-	
	Parsiyel 49 (%51,0)	49 (%56,3)	-		-	
	Yanıtsız 17 (%17,7)	8 (%9,2)	4 (%100)		5 (%100)	

G: Grup; İDK: İnvaziv Duktal Karsinom; İLK: İnvaziv Lobüler Karsinom, HR: Hormon Reseptörü; TN: Triple Negatif; LA: Luminal A; LB: Luminal B; NAKT: Neoadjuvan kemoterapi; PM: Parsiyel Mastektomi; TM: Total Mastektomi; SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi; AD: Aksiller Diseksiyon; A+T: Antrasiklin + Taksan; A: Antrasiklin; T: Taksan; cT: Klinik Tümör; cN: Klinik Lenf Nodu.

TARTIŞMA

Çalışmamız ara radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre meme kanserlerinin yaklaşık %10'u NAKT'ye dirençlidir (progresyon %5,2 ve yanıtızlık %4,2). Claude ve arkadaşlarının 1994-2007 yılları arasında NAKT almış 1762 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada %6 yanıtız hastalık, %3 progresif hastalık toplamda %9 tedaviye dirençli hastalık bildirilmiş olup çalışma sonuçlarımız ile uyumludur. Yine çalışmamıza benzer şekilde progrese hastalar ile yanıtız hastaların ortalama yaşları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (4). Çalışmamız sonuçlarına göre ileri yaşlarda görülen tümörlerin NAKT'ye yanıtız olma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Bu durum genç hastalarda agresif ancak NAKT yanıtı iyi olan meme kanserlerinin sık görülmesi, ileri yaşlarda ise luminal ve agresif olmayan meme kanserlerin daha sık görülmesi ile açıklanabilir (10). Tek başına ileri yaşın NAKT'ye yanıtızlık bakımından bir risk faktörü olup olmadığı ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnvaziv duktal karsinom dışı histolojilerin NAKT'ye yanıtı ile ilgili bilgilerimiz yetersizdir. Yapılan kısıtlı sayıda çalışmalar neticesinde İLK, müsinöz karsinom, apokrin karsinom, metaplastik karsinom gibi alt tiplerin patolojik yanıt oranlarının İDK histolojisine göre daha kötü olduğu bildirilmektedir (11). Çalışmamızda İLK histolojisine sahip üç hastanın tamamı ve diğer histolojilere sahip (müsinöz, intrakistik papiller, mikropapiller, metaplastik) dört hastanın üçü klinik olarak tedaviye yanıt vermiştir. Metaplastik karsinomlu bir hasta ise antrasiklin temelli tedavi altında progrese olmuştur. Memenin metaplastik karsinomlarının NAKT altında %28 oranında progrese oldukları bildirilmektedir (12). Patolojik tam yanıt oranları da çok düşük olduğundan bu hastalara direkt cerrahi ile başlanması düşünülebilir.

Ara görüntüleme sonucuna göre hormon pozitif Her2 (-) 46 hastamızdan dördü (%8,7) yanıtız, biri (%2,2) ise progrese olmuştur. Yanıtız olan dört hastanın üçü LA moleküler alt tipte idi. LA moleküler alt tipte %30 (10 hastanın 3'ü) tedaviye yanıtızlık görülmüş ancak progresyon saptanmamıştır. Bu durum LA kanserlerin tümör proliferasyon hızlarının düşük olması ile açıklanabilir. Daha yavaş proliferasyon olduklarından kemoterapi yanıtları zayıf ve progresyon ihtimalinin düşük olduğu söylenebilir. Bu grupta patolojik tam yanıtların da çok düşük olduğu

(<%1) bildirilmektedir (13,14). Diğer taraftan LB-Her2 (-) grupta 36 hastanın 34'ü ara görüntülemeye yanıtız olup sadece birer hastada yanıtızlık ve progresyon (toplam %5,6) görülmüştür.

Her2 (+) ve triple negatif meme kanserleri daha agresif ancak patolojik tam yanıt oranları yüksek olan moleküler alt tiplerdir (15). Çalışmamızda da Her2 (+) hastaların klinik yanıt oranları oldukça yüksek saptanmıştır. Her2 (+) 26 hastanın 25'i (%96,2) antrasiklin temelli tedavilere cevap vermiş sadece bir hasta antrasiklin temelli tedavi altında progrese olmuş ve cerrahiye yönlendirilmişti. Progrese olan hastada yanıt oranları yüksek olduğundan taksan ve anti-Her2 hedefleyici ajanlar ile tedaviye devam edilebilirdi. Triple negatif grupta ise 24 hastamızın 21'i (%87,5) ara görüntülemeye yanıtız iken üç hasta (%12,5) progrese olmuştur. Genel olarak triple negatif meme kanseri kemosenitif kabul edilir ve NAKT ile %35-45 patolojik tam yanıtlar elde edilebilir. Ancak bazı alt tipler kemorezistan olup (bazal like-2 ve luminal androjen reseptör alt tip) neoadjuvan kemoterapiden fayda görmediği gibi progrese de olabilirler (15). Özellikle NAKT almakta olan triple negatif meme kanserli bu tür hastalar progresyon açısından daha dikkatli takip edilmelidirler.

Claude ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek tümör gradı ve yüksek Ki-67 indeksi, hormon reseptör negatifliği, tümör boyutunun büyük olması klinik progresyon açısından riskli ve prediktif olduğu bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamız ise ileri yaşın, düşük grad ve Ki-67 indeksinin klinik yanıtızlık (stabil hastalık) için prediktif faktörler olabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan Claude ve arkadaşlarının çalışması ile tutarlı olarak, progresyon gösteren hastalarımızın çoğu tümör gradı ve ki-67 indeksi yüksek triple negatif histolojiye sahip tümörler idi. Dolayısı ile düşük proliferasyon indeksli, düşük gradlı, hormon reseptörleri kuvvetli pozitif meme kanserleri kemoterapiden belirgin etkilenmez iken, proliferasyon indeksi ve gradı yüksek, hormon reseptörleri negatif agresif kanserlerin kemoterapi yanıtı iyi olabileceği gibi progresyon açısından riskli de olabilirler. Bu grup hastalar NAKT sürecinde yakın takip edilmelidir.

SONUÇ

Meme kanseri nedeni ile NAKT almakta olan hastaların klinik yanıt oranları yüksektir. Ancak hastaların yaklaşık %10'unun kemoterapiden klinik olarak fayda görmedikleri söylenebilir.

Kemoterapiye yanıt vermeyen özellikle de progresyon riski taşıyan hastaların daha iyi tanımlanması gereklidir. Literatürde bu hastalar ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Çalışmamız sonuçlarına göre düşük proliferasyon indeksi ve gradı olan hormon reseptörleri kuvvetli pozitif luminal meme kanserleri neoadjuvan kemoterapiye duyarlı olma eğilimindedirler. Diğer taraftan yüksek proliferasyon indeksi ve gradı olan hormon reseptörleri negatif tümörler

neoadjuvan tedaviye iyi yanıt verebildikleri gibi progresyon açısından da risk teşkil edebilirler. Tek merkez deneyimleri progresse veya yanıtsız hastaları değerlendirmek için genellikle yeterli olmamaktadır. Bu konuda bilgi birikimine, çok merkezli çalışmalara veya meta analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedirler.

Kaynaklar

1. Asselain B, Barlow W, Barlett J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (1): 27-39.
2. Tiwari A, Gogia A, Deo S, Shukla NK, Mathur S, and Sharma DN. Retrospective study of efficacy and safety of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in HER2-positive locally advanced and oligometastatic breast cancer: An Indian experience. *Indian J Cancer.* 2017; 54 (1): 343-6.
3. Raphael J, Paramsothy T, Li N, Lee J, and Gandhi S. A single-institution experience of salvage therapy for patients with early and locally advanced breast cancer who progress during neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 163 (1): 11-9.
4. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (11): 1821-8.
5. Keskin S, Muslumanoglu M, Saip P, et al. Clinical and pathological features of breast cancer associated with the pathological complete response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Oncology.* 2011; 81 (1): 30-8.
6. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021; 39 (13): 1485-505.
7. Wang H, and Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14: 2423-33.
8. Choi MK, Park YH, Kil WH, et al. Clinicopathological features of early failure of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 74 (3): 521-9.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45 (2): 228-47.
10. Loibl S, Jackisch C, Lederer B, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 152 (2): 377-87.
11. Nagao T, Kinoshita T, Hojo T, Tsuda H, Tamura K, and Fujiwara Y. The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: the relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *Breast.* 2012; 21 (3): 289-95.
12. Al-Hilli Z, Choong G, Keeney MG, et al. Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 176 (3): 709-16.
13. Gao JJ, and Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist.* 2018; 23 (5): 556-65.
14. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, and Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 170 (3): 559-67.
15. Chica-Parrado MR, Godoy-Ortiz A, Jiménez B, Ribelles N, Barragan I, and Alba E. Resistance to Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer: Clinicopathological and Molecular Predictors. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (8).