

[Abstract:0149][S-021]

Lokal ileri meme kanserinde neoadjuvant sistemik tedaviye yanıtı predikte eden faktörler

Burak Turgut¹, Arsenal Sezgin Alikanoğlu², Barış Rafet Karakaş³, Ahmet Şükrü Alparslan⁴, Banu Öztürk⁵, Derya Kıvrak Salim⁵, Murat Koçer⁵, Selami Bayram⁵, Arif Hakan Önder⁵, Mustafa Karaca⁵, Mehmet Mutlu Çatlı⁵, Asım Armağan Aydın⁵

¹SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

²SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji

³SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi

⁴SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji

⁵SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji

Amaç: Lokal/ileri meme kanserinde, neoadjuvant tedaviye yanıtı öngören klinik, laboratuvar ve histopatolojik parametreleri belirlemek ve patolojik yanıt oranlarının hastaların klinik ve patolojik özellikleriyle ilişkisinin araştırılmasıdır.

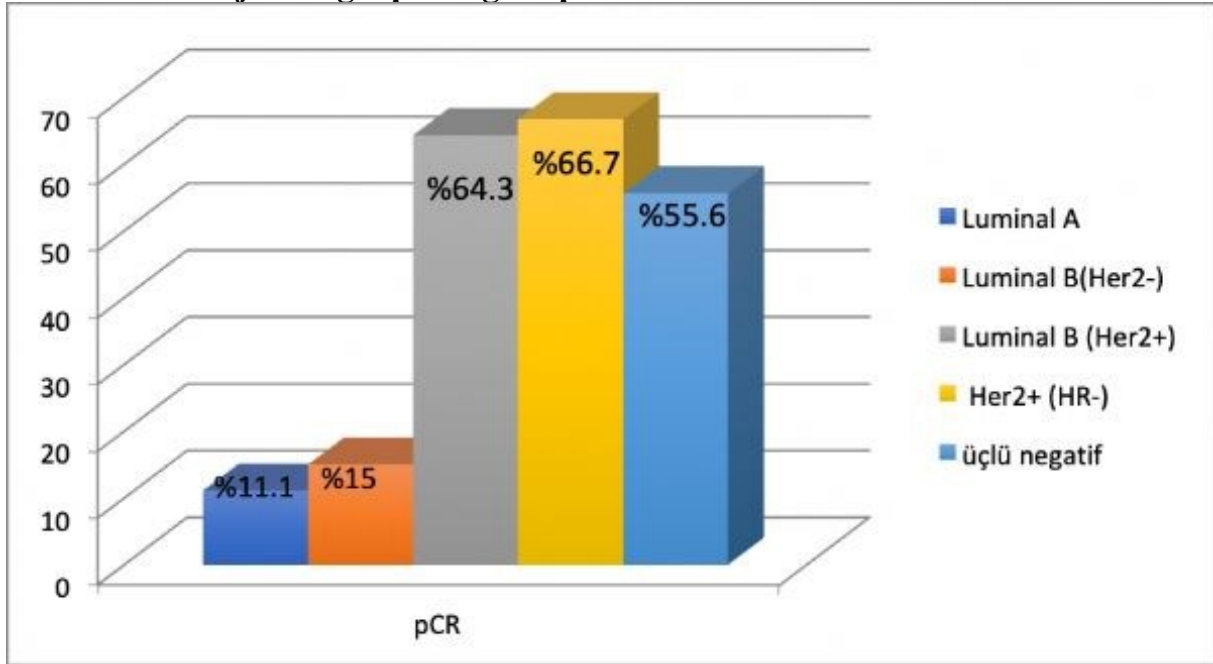
Gereç-Yöntem: Çalışmaya 2015-2023 yılları arasında Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde neoadjuvant sistemik tedavi (NAKT) gören lokal ileri evre 200 meme kanserli hasta alındı. Hastaların demografik, laboratuvar ve patolojik özellikleri incelendi. Post-operatif tümörün yanıt derecelendirmesi Miller-payne Regresyon (MP-RS) Sistemine (1-5 arasında: hiç regresyon yok-tedaviye tam yanıt) göre gruplandırıldı. Ayrıca in-situ karsinomdan bağımsız memede ve aksiller lenf nodunda invaziv tümör olmaması yani ypT0N0 evresi patolojik tam yanıt (pCR) olarak tanımlandı. Patolojik yanıt durumuna göre sayısal değişkenler non-parametrik testlerle kıyaslandı. Patolojik yanıt derecelendirmesi arasındaki frekans farklılıkları Ki-kare testi ile araştırıldı. Patolojik yanıtları predikte eden faktörleri ortaya koymak için çok değişkenli regresyon analizleri yapıldı. Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım analizleri yapıldı.

Bulgular: Median yaş 52±11.4 (27-84) yılıdır. Median takip süresi 29.2 (aralık 5.95-88.5) aydır. Hastalar ER, PR, her2, ki67 durumlarına göre sınıflandırıldı: hastaların çoğunluğu Luminal B(%46.5), HR-Her2+ (%24) ve üçlü negatif (%13.5) idi. MP-RS'a göre tam ya da tama yakın yanıt alınan %51.5 hasta vardı. PCR oranı 73/200(%36.5)'di. En yüksek pCR oranı HR-Her2+ gruptaydı (%66.7). PCR'a ulaşamayan hastalarda nüks/progresyon riski artmış olup çok değişkenli analizlerde hastaların pCR olasılığını artıran bağımsız prediktif faktörler: ki67 %25 üstünde olması, grad3, dual her2 blokajı ve PNI yokluğu idi. Grad3, yüksek ki67 ve pCR'a ulaşamamak nüks riskini artıran bağımsız prediktif faktörler idi. pCR'a ulaşamamak nüks riskini 10, ölüm riskini de 4.8 kat artırıyordu.

Sonuç: Lokal ileri meme kanserlerinde NAKT ile pCR'ye ulaşılması sağkalımı olumlu yönde etkiledi. HR- ve Her2+ ya da üçlü negatif hastalar gruplarına %66'ya varan pCR elde edildi. Ki-67'si yüksek, Grad3 hastalarda NAKT'e yüksek pCR oranı elde edilmişti. pCR olumlu bir prognostik faktör olup Her2 blokajı alan pCR'ye ulaşan Her2+ hastalarda EFS katkısı anlamlıydı. Sonuçlarımız metanalizler ve literatür ile uyumluydu.

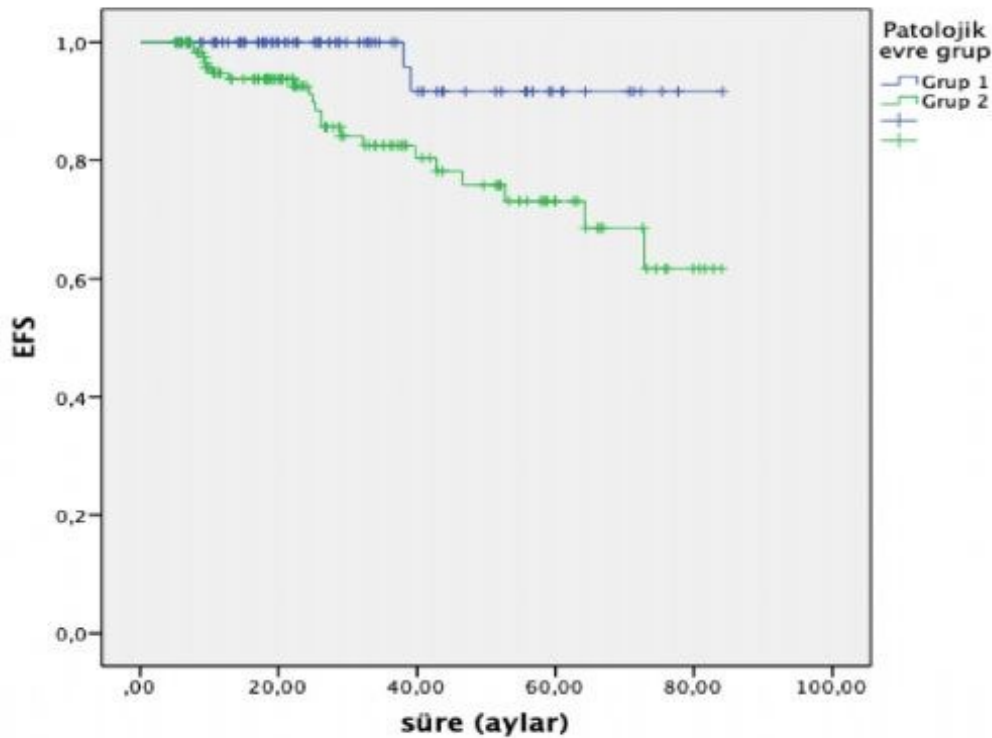
Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, neoadjuvant, patolojik tam yanıt

Resim1. Patolojik alt gruplara göre pCR oranları.



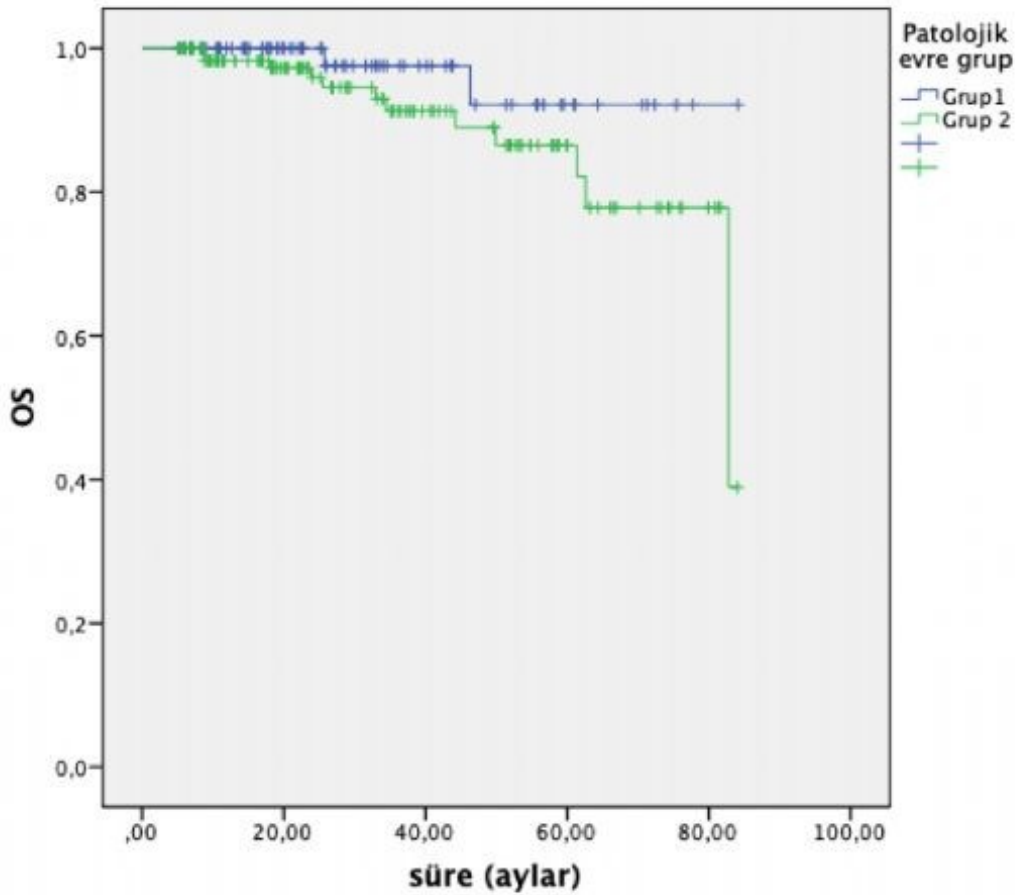
Luminal A olan hastaların yalnız %11.1'i ypT0N0 evresine ulaşmıştı. Luminal B Her2- olan hastaların ancak %15'inde neoadjuvant tedavi sonrası ypT0N0 evresine ulaşabildikleri saptandı. Ancak Luminal B Her2+ olan hastaların %64.3'ü, Her2+ HR- hastaların %66.7'si, üçlü negatif hastaların ise %55.6'sında patolojik evrenin ypT0N0 olduğu görüldü.

Resim2. Patolojik evre gruplarına göre olaysız sağkalım (EFS).



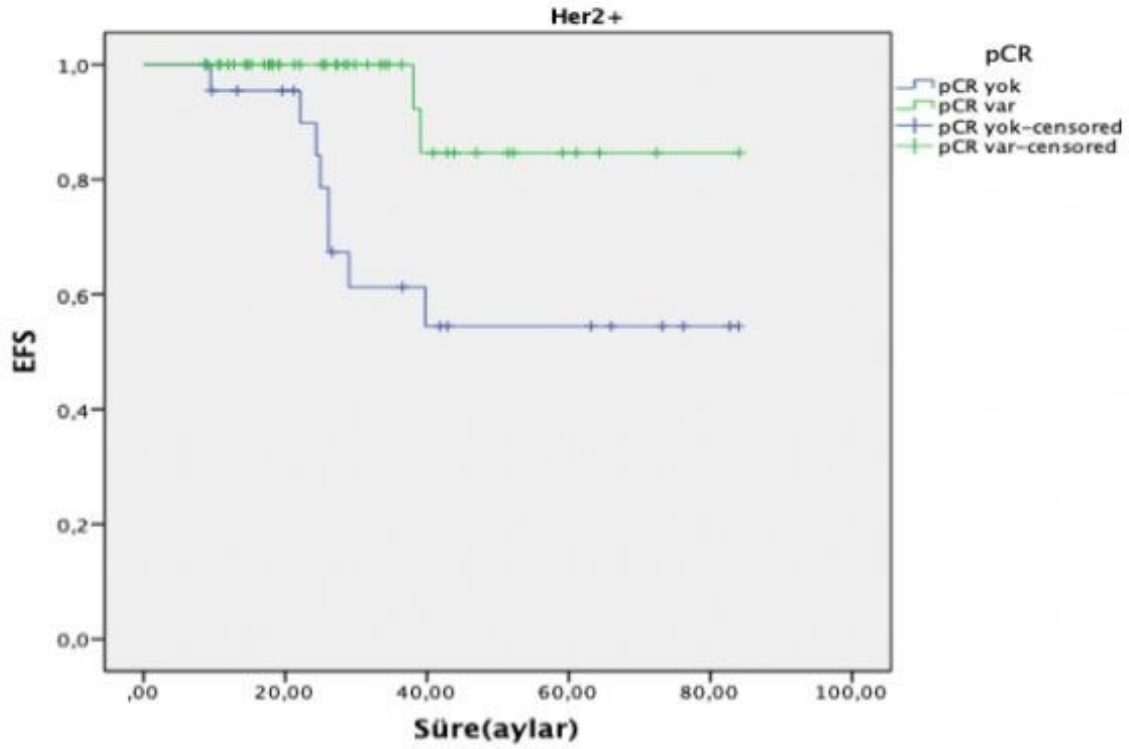
Olaysız sağkalım (EFS): Grup 1 (ypT0N0) ve grup2 (ypT1-4N1-3) arasında anlamlı EFS farkı mevcuttu (log rank p=0.006). Her iki grupta median EFS'ye ulaşamadı ancak 72 aylık EFS grup1 ve 2 için sırasıyla %91.7 ve %84.2 idi. EFS ortalamaları ise grup 1'de 80.3 ± 2.6 ay, grup 2'de 67.7 ± 3.1 idi.

Resim3.Patolojik evre gruplarına göre toplam sağkalım (OS).



Toplam sağkalım (OS): her 2 grupta da median OS'ye ulaşamadı ve toplam sağkalım farkı henüz istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştı (log rank p=0.128). 72 aylık sağkalımlar grup 1 (ypT0N0) ve 2 (ypT0N0 dışı) için sırasıyla %92 ve 91.3 idi. OS ortalamaları ise grup 1'de 80.7 ± 2.4 ay, grup 2'de 74.6 ± 1.9 ay idi.

Resim4.Her2 pozitif hastalarda pCR'a göre EFS grafiği



EFS açısından pCR olan ve olmayan hastalar arasında Her2 pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.008$). Her2+ ve pCR olan hastalarda 24 aylık takipte olay görülmezken 36 aylık EFS %84.6 idi. Her2+ olup pCR ulaşamayan hastalarda ise 24 aylık EFS oranı %54.4 idi.

Tablo 1. Patolojik tam yanıt durumuna göre hasta özellikleri.

Özellik	pCR ulaşan hastalar (n=73)	pCR ulaşamayan hastalar(n=127)	p değeri
Yaş (ort±SS)	54±10.9	52.1±11.7	0.512
Klinik evre grup n(%)			
Evre IIA-IIB	49(67.1)	69(54.3)	0.077
Evre IIIA-IIIC	24(32.9)	58(45.7)	
Tümör grade			
Grade I -II	52 (71.2)	102(80.3)	0.142
Grade III	21 (28.8)	25(19.7)	
Lenfovaküler invazyon var yok	45 (61.6) 28 (38.4)	71 (55.9) 56 (44.1)	0.429

Perinöral invazyon var yok	2(2.7) 71 (97.3)	18(14.2) 109 (85.8)	0.009
Ki67 indeksi Ki67≤%25 Ki67>%25	23 (31.5) 50 (68.5)	64(50.4) 63(49.6)	0.009
Patolojik grup Luminal A Luminal B (Her2-) Luminal B (Her2+) Her2 pozitif Üçlü negatif	4(5.5) 11 (15.1) 27 (37) 16(21.9) 15 (20.5)	32(25.2) 60 (47.2) 15(11.8) 8 (6.3) 12 (9.4)	<0.001
Son durum Sağ Exitus	71(%97.3) 2 (%2.7)	115(%90.6) 12(%9.4)	0.073
Nüks/metastaz Var yok	2(2.7) 71(97.3)	21(16.5) 106(83.5)	0.003

Neoadjuvant sistemik tedavi sonrası ypT0N0 olan (n=73) hastaların yaş, CEA, Ca15-3, NLR değerleri grup 2 ile benzer bulundu. ypT0N0 olan hastaların %82'si klinik T1-2 tümöre sahipti ancak patolojik evre grupları arasındaki klinik T evre farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.07). Patolojik ypT0N0 hastalarda klinik olarak N0-1 olma oranı %80.8 iken diğer grupta bu oran %70.9 idi, ancak bu fark anlamlılığa ulaşmadı (p=0.12). ypT0N0 olan hasta grubunda ER, PR negatiflik oranı ve her2 pozitiflik oranı anlamlı derecede yüksekti (p<0.05). Tedavi sonrası ypT0N0 olan hasta grubunda tümör grade ve LVI benzer oranlarda bulundu ancak PNI ypT0N0 olan grupta daha sıkı (p=0.009). Evre ypT0N0 hastaların %68.5'inde Ki67 proliferasyon indeksi %25'in üzerindeydi (p=0.009). ypT0N0 olan hasta grubunda neoadjuvan antrasiklin, taksan ve platin kullanım oranları ypT1-4N1-3 olan hastalarla benzerdi. Ancak neoadjuvan Her2 blokajı ypT0N0 olan hastalarda daha fazlaydı.

Tablo2. Patolojik tam yanıtı belirleyen bağımsız prediktif faktörler.

Risk faktörü	RR(%95GA)	P değeri
Klinik evre II vs III	1.8(0.8-4)	0.12
LVI yokluğu	0.98(0.4-2.1)	0.99
PNI yokluğu	8.2(1.3-50.3)	0.023
Üçlü negatif vs Luminal	4.8(1.8-13.4)	0.002
Grade 3 vs Grade 1-2	2.2(1.1-2.1)	0.049
Neoadj dual her2 blokajı vs yok	15.8(1.4-178)	0.025

Yaş≥52 vs <52	1.4(0.6-2.9)	0.34
---------------	--------------	------

RR: odds oranı ile gösterilen tahmini relatif risk ve %95 güven aralığı. ki67 indeksinin 25'in üzerinde olması, üçlü negatif alt grup, perinöral invazyon olmaması ve dual her2 blokajı yapılması pCR olma olasılığını belirleyen bağımsız prediktif faktörlerdi.

Tablo3. Nüks/progresyon riskini gösteren bağımsız prediktif faktörler.

Yaş≥52	3.2(1.2-8.4)	0.96
Klinik evre III	2(0.8-5)	0.14
LVİ varlığı	1.5(0.6-3.5)	0.41
PNİ varlığı	0.5(0.1-1.7)	0.27
ER+	0.8(0.2-3.8)	0.85
Her2+	0.8(0.16-4.2)	0.81
Grad3	2.8(1.1-7.1)	0.029
Ki67>25	3.2(1.2-8.4)	0.021
Patolojik evre grup 2 (ypT0N0 dışı)	10.2(2.3-49.4)	0.002

RR: odds oranı ile gösterilen tahmini relatif risk ve %95 güven aralığı. Olaysız sağkalım (EFS) üzerindeki anlamlı prediktif faktörler grad3, ki67 25'in üzerinde olmak, patolojik tam yanıtı ulaşılamaması olarak saptandı

Tablo4. Ölüm riskini etkileyen bağımsız prediktif faktörler.

Risk faktörü	RR(%95GA)	p değeri
Yaş≥52	2.3(0.7-7.8)	0.19
Klinik evre III	2(0.6-6.8)	0.27
LVİ varlığı	0.6(0.2-2.2)	0.48
PNİ varlığı	0.5(0.1-2)	0.28
Her2	0.9(0.2-5.6)	0.81
Grad3	1.8(0.6-6)	0.32
Ki67>25	20.4(2.5-166.2)	0.005
Patolojik evre grup 2 (ypT0N0 dışı)	4.8(0.9-24.6)	0.057

RR: odds oranı ile gösterilen tahmini relatif risk ve %95 güven aralığı. Toplam sağkalım (OS) üzerinde anlamlı prediktif faktörler ki67 25'in üzerinde olması ve patolojik tam yanıtı ulaşılamaması olarak saptandı.