

1993

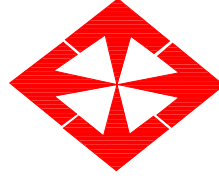
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEYİN METASTAZI OLAN MEME KANSERİ HASTALARININ
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Salih BOĞA

Ankara-2010



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEYİN METASTAZI OLAN MEME KANSERİ HASTALARININ
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Salih BOĞA

Tez danışmanı: Doç. Dr. Özden ALTUNDAĞ

Ankara-2010

TEŞEKKÜR

Özellikle tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana koşulsuz yardımcı olan Hocam Sayın Doç. Dr. Özden ALTUNDAĞ'a ve tüm Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı personeline teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda eğitimim boyunca bana destek ve yardımlarını esirgemeyen başta Sayın Prof. Dr. F. Nurhan ÖZDEMİR ACAR ve Sayın Prof. Dr. Özgür ÖZYILKAN olmak üzere hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca hastalarımıza ve onların tanı ve tedavisinde emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Dr. Salih BOĞA

ÖZET

Meme kanseri santral sinir sistemi metastazlarının ikinci en sık sebebidir. Kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanserinin tedavisindeki gelişmeler sayesinde, hastaların sağkalım süreleri uzamış; bu da meme kanseri hastalarında beyin metastazı insidansını artırmıştır. Meme kanserinin beyin metastazı olan olgularda genel sağkalımı, metastazsız sağkalımı, tedaviye yanıtı etkileyen birçok faktör vardır. Değişik toplumlar ve ırklar farmakogenetik farklılıklardan dolayı tedaviye farklı cevaplar verebilmektedirler.

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde 2000- 2009 yılları arasında takip edilen beyin metastazlı meme kanseri 38 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalarda klinik ve patolojik faktörlerin (hastanın yaşı, menapoz durumu, tümör tipi, evresi, gradı, hormonal ve HER2 -Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2 Cerb-B2- özellikleri, lokal ve sistemik aldığı tedaviler) beyin metastazsız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkileri araştırıldı. Ayrıca hastaların beyin metastazsız sağkalım ve genel sağkalım oranları incelendi. Tüm sonuçlar daha önce yapılmış olan çalışmalardaki sonuçlarla karşılaştırıldı.

Hastaların ortanca yaşı 48 (aralık 20-72) idi. Bu çalışmada daha ileri evrenin beyin metastazı gelişim süresi üzerine süreyi azaltıcı anlamlı etkisi saptandı ($p=0,018$). Beyin metastazı gelişim süresi üzerine metastaz sayısının süre artırıcı etkisi saptandı ($p = 0,032$). Kemoterapi basamak sayısı arttıkça beyin metastazı gelişme riskinin azaldığı ($p=0,003$), beyin metastazı gelişme hızı üzerine en fazla etkili olan risk faktörünün de kemoterapi basamak sayısı olduğu belirlendi ($p < 0,001$). Genel sağkalımı en çok artıran faktörler kemoterapi basamak sayısında artış ve hormonoterapi almak olarak saptandı (sırasıyla, $p = 0,03$ ve $p = 0,04$). Diğer faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde prognozu etkilemediği gözlemlendi. Hastaların meme kanseri tanısı aldıktan sonra beyin metastazı gelişene kadar geçen ortanca süresi 29 ay (2-90), beyin metastazı geliştikten sonra ortanca yaşam süresi ise 6 ay olarak bulundu, ortanca toplam sağkalım süresi 34,5 (aralık, 11-113 ay) ay hesaplandı.

Sonuç olarak beyin metastazlı meme kanseri olgularının prognozu hala kötü olmakla beraber, geçmişle kıyaslandığında yine de önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yaptığımız çalışmada daha önce anlamlı prognostik faktörler oldukları bildirilen Karnofsky performans skoru, genç yaş, östrojen reseptörü pozitifliği, progesteron reseptörü pozitifliği, HER2 pozitifliği yerine evre ve metastaz sayısı, kemoterapi basamak sayısı beyin metastazsız sağkalım üzerine; hormonoterapi alma, kemoterapi basamak sayısı da genel sağkalım üzerine anlamlı faktörler olarak bulunmuştur. İyi prognostik faktörü olan hastalar için bile, beyin metastazlı meme kanseri hastalarında yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiya vardır.

ABSTRACT

Breast cancer is the second most common cause of central nervous system metastases. Due to the developments in the treatment of patients of breast cancer, which is the most common cancer in women; prolonged survival and increased incidence of brain metastasis of breast cancer is seen. There are many factors that affect overall survival, disease-free survival, and response to treatment in patients with brain metastasis of breast cancer. Different communities and races respond differently to the treatment due to pharmacogenetic differences.

In this study, 38 patients with brain metastases of breast cancer which were followed up in Baskent University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology from 2000 to 2009 were examined retrospectively. In these patients, the effects of clinical and pathological factors (patient's age, menopausal status, tumor type, stage, grade, HER2-Epidermal Growth Factor Receptor-2, Cerb-B2- and hormonal properties, local and systemic treatments) on brain metastasis-free survival and overall survival were investigated. In addition, brain metastasis-free and overall survival rates of patients were examined. All results were compared with the results of the previous studies.

Patients' median age was 48 (range 20-72). In this study, significant effect of greater stage on reducing the amount of time needed for development of brain metastasis was found ($p = 0.018$). An increasing the time effect of metastase number, on the amount of time needed for development of brain metastases was detected ($p = 0.032$). The decreasing risk of developing brain metastasis with the increased number of chemotherapy lines ($p = 0.003$) was dedected. The number of chemotherapy lines was found to be the most effective factor on the brain metastasis growth rate ($p < 0.001$). The most effective factors that increases overall survival were found to be the number of chemotherapy lines and hormonotherapy (respectively, $p = 0.03$ and $p = 0.04$). It was observed that other factors had no effect on the prognosis significantly. It was calculated that the median value of time interval from the diagnosis of breast cancer to the development of brain metastasis was 29 months (2-90), the median survival after the development of brain metastasis was 6 months, and median overall survival time was 34.5 (range, 11-113 months) months.

As a result, although the prognosis of breast cancer patients with brain metastases is still poor, significant progress has been achieved when it is compared with the past. Instead of the previously reported significant prognostic factors as Karnofsky performance score, younger age, estrogen receptor positivity, progesterone receptor positivity, and HER2 status; it was found that stage, number of metastases, and number of chemotherapy lines were significant prognostic factors on the brain metastase-free survival; hormonotherapy and number of chemotherapy lines were significant prognostic factors on the overall survival. Even for patients with good prognostic factors, new treatment approaches are needed for breast cancer cases with brain metastases.

Key words: breast cancer, brain metastasis, prognostic factors

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Meme Kanserde Epidemiyoloji.....	2
2.2. Meme Kanserde Patoloji	3
2.3. Meme Kanserde Etyoloji.....	4
2.4. Meme kanserde klinik bulgular	7
2.5. Meme Kanserde Tanı ve Evrelendirme	9
2.6. Meme Kanserde Prognostik ve Prediktif Faktörler	16
2.7. Meme kanserde sistemik tedavi	18
2.8. Meme kanserde beyin metastazının tedavisi	25
2.8.1. Semptomatik tedavi	25
2.8.2. Tüm Beyin Radyoterapi (TBRT).....	25
2.8.3. Cerrahi	26
2.8.4. Radyocerrahi.....	26
2.8.5. Kemoterapi	27
2.8.6. Radyosensitizerler	33

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. Hasta grubu.....	35
4.2. Beyin metastazsız sağkalım ve genel sağkalım.....	37
4.3. Beyin metastazı olana kadar geçen süre üzerine etkili olabilecek faktörler.....	39
4.4. Genel sağkalım üzerine etkili olabilecek faktörler	44
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR VE SİMGELER

AC	: Doksorubisin / Siklofosfamid
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AT	: Doksorubisin/Paklitaksel
AI	: Aromataz İnhibitörü
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAF	: Siklofosfamid/Doksorubisin/Fluorourasil
CMF	: Siklofosfamid/Metotreksat/Fluorourasil
DCIS	: Duktal Karsinoma in Situ
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EC	: Epirubisin/Siklofosfamid
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
ER	: Östrojen Reseptörü
FEC	: Fluorourasil/Epirubisin/Siklofosfamid
HER-2	: Human Epidermal Büyüme Faktör Reseptör 2
IDC	: İnfiltratif Duktal Karsinom
LCIS	: Lobüler Karsinoma in Situ.
KT	: Kemoterapi
MMK	: Metastatik Meme Kanseri
MORE	: Multiple Outcomes of Raloksifen Evaluation
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PR	: Progesteron Reseptörü
PTHrp	: Paratiroid Hormon Salgılatıcı Peptid
RT	: Radyoterapi
SERMs	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
TNM	: Tümör Nod Metastaz
TBRT	: Tüm Beyin Radyoterapisi
WHO	: World Health Organisation

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Meme Kanseri Sınıflandırması	4
Tablo 2.2.	Meme Kanseri Belirti ve Bulguları	8
Tablo 2.3.	Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Parametreler	17
Tablo 2.4.	Metastatik Meme Kanserinde Endokrin Tedavi Seçenekleri	21
Tablo 2.5.	Metastatik Meme Kanserinde Kullanılan Temel Kemoterapötik Ajanlar	23
Tablo 2.6.	Metastatik Meme Kanserinde Kullanılan Temel Kombinasyon Şemaları	24
Tablo 4.1.	Beyin Metastazlı Meme Kanserli Hastaların Demografik, Klinik ve Patolojik Özellikleri	36
Tablo 4.2.	Beyin Metastazlı Meme Kanserli Hastaların Klinik ve Sağkalım ile ilgili Özellikleri	37
Tablo 4.3.	Beyin Metastazı Riskini Etkileyen Faktörler	42
Tablo 4.4.	Yaşın ve KT Basamak Sayısının Beyin Metastazı ve Genel Sağkalım Üzerine, Metastaz Yaşının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi	43
Tablo 4.5.	Evre, KT, KT Basamak Sayısı ve Beyin Metastaz Sayısının Beyin Metastazı Üzerine Çoklu Etkileri	43
Tablo 4.6.	Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Olabilecek Faktörler	47
Tablo 4.7.	Beyin Metastaz Sayısı, KT Basamak Sayısı ve Hormonoterapinin Genel Sağkalım Üzerine Çoklu Etkileri	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 4.1. Tüm Olgulara Ait Beyin Metastazsız Yaşam Eğrisi.....	38
Şekil 4.2. Tüm Olgulara Ait Genel Sağkalım Eğrisi	38
Şekil 4.3. Evreye Göre Olgulara Ait Beyin Metastazsız Yaşam Eğrisi	44
Şekil 4.4. Hormonoterapi Almayan ve Alan Gruplara Ait Genel Sağkalım Eğrisi	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir. Meme kanserinde metastazlar morbidite ve mortalitenin ana sebepleridir . Meme kanseri beyin metastazının ikinci en sık sebebidir ve leptomeninjeal metastazlara yol açan en sık solid tümördür. Meme kanseri hastalarının yaklaşık %30'unda beyin metastazları görülmektedir. Sistemik bir hastalık olan meme kanserinin tedavisindeki gelişmeler sayesinde, hastaların sağkalım süreleri uzamış; bu da meme kanseri hastalarında beyin metastazı insidansını artırmıştır.

Genel olarak meme kanserinde beyin metastazı gelişimi daha genç yaş, tumor gradı, nodal status, patolojik tümör boyutu ve negatif hormon reseptör durumu gibi prognostik faktörlerle ilişkilidir. Beyin metastazlarının teşhisi; baş ağrısı ve mental değişiklikler gibi hasta semptomlarına ve bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi nöro-görüntüleme tekniklerine dayanır. Beyin metastazlarında, hastanın prognostik faktörlerine ve beyin metastaz sayısı ve boyutuna göre; cerrahi, radyoterapi ve etkinliği kesin olmamakla beraber kemoterapi uygulanan tedavi seçenekleridir.

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2000- 2009 yılları arasında takip edilen beyin metastazlı meme kanseri hastalarının dosyalarının retrospektif incelenmesi ve hastaların demografik, klinik ve patolojik özelliklerinin ve teşhis sonrası dönemde aldıkları tedaviler ile sağkalımlarının analiz edilmesi planlanmıştır. Beyin metastazlı meme kanseri hastalarının retrospektif analiziyle elde edilecek bu bilgiler Türkiye'de bu hastaların sağkalımı ve prognostik ve prediktif faktörleri konusunda ilk çalışmalardan olacaktır. Ayrıca literatürde elde edilen bilgilerin çoğu Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmaların değişik toplumların ve ırkların kanser tedavilerine farklı cevap vermeleri farmakogenetik farklılıkla açıklanmaktadır. Bizim elde edeceğimiz sonuçlarla batı ülkelerinde bu tür hastalarda elde edilen sonuçların historik karşılaştırmasının yapılması mümkün olabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Kanserinde Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. En sık 55-64 yaşlar arasında görülür. Ortanca görülme yaşı 61 dir (1). American Kanser Cemiyeti verilerine göre, meme kanseri ABD’de kadınlarda görülen tüm kanserlerin %26 sını oluşturmaktadır. ABD’de 2009 yılında yaklaşık 192,570 yeni meme kanseri vakası ve 40,470 meme kanserine bağlı ölüm beklenmektedir. Hayatı boyunca, her sekiz kadından biri meme kanserine yakalanmaktadır. Kadınlarda, kansere bağlı ölümlerin %15’i meme kanserine bağlı olmaktadır. Kansere bağlı ölümlerin akciğer kanserinden sonra ikinci sık sebebidir (2,3).

Meme kanseri insidansı yavaşça artmaya devam etse de, mortalite hızı son yirmi yılda düşme eğilimi göstermektedir (4). Bu düşüş, büyük ihtimalle mamografik taramaların artması, daha iyi cerrahi ve radyoterapi, daha iyi sistemik adjuvan kemoterapi gibi birçok faktörün etkisi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Meme kanseri patolojik özelliklerine göre sınıflandırıldığında, %85 duktal karsinoma, %5-10 lobular karsinoma, %5-7 medüller karsinoma, %3 müsinöz veya kolloid karsinoma, %2 tübüler karsinoma olacak şekilde ayrılmaktadır. İlk başvuru anında hastaların %3-6’sı zaten metastatik hastalığa sahiptir ve geri kalan hastaların %50-70’i hastalığın seyri boyunca sistemik relaps göstereceklerdir. Relapsların %75’i ilk 5 yıl içinde olsa da, 30 yıla kadar relapslar görülebilir (4).

Meme kanserinde sağkalım oranları ise ülkelerin gelişmişlik seviyeleriyle, ırksal özelliklere göre farklılık göstermektedir. Beş yıllık genel sağkalım Kanada’da %86 iken, ABD de % 88, Güney Afrika da ise beyazlarda %86, siyahlarda %64 tür (5-7). Meme kanseri en sık kemik, karaciğer ve akciğerlere metastaz yapmaktadır. Lokalize meme kanserleri için 5 yıllık sağkalım %98 iken, metastatik hastalığı olan kadınlar için bu oran %27 dir (8). Metastatik meme kanseri olan kadınlarda kür şansı çok sık olmamakla beraber, 5 yıldan fazla süreyi kapsayan progresyonsuz uzamış sağkalım dönemleri ancak hastaların %2sinden azında görülmektedir (9). Meme kanseri akciğer kanserinden sonra ikinci en sık beyin metastazı yapan kanser türüdür. Ayrıca leptomeninjal metastaz yapan

en sık solid tümördür (10,11). Metastatik meme kanseri olan hastalarda, semptomatik beyin metastazı insidansı %10-16 arasında değişmekteyse de, otopsi serileri gerçek insidansın bu rakamın iki katı kadar olduğunu göstermektedir (12).

2.2. Meme Kanserinde Patoloji

Meme karsinomları; morfolojik, klinik, hormon reseptör düzeyi, tedaviye yanıtlarına göre farklı özellikleri olan, heterojenöz gruplara sahip tümörlerdir. Bu farklılığın sebebi: altta yatan hedef hücre (kanseri hücresi) popülasyonundaki farklılık, farklı onkogen aktivasyonu ve/veya tümör supresor gen fonksiyon kayıplarındaki değişik kombinasyonlardır. (13)

En sık kullanılan tanısal sınıflandırma sistemi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasıdır (Tablo 2.1) (14). İnvaziv meme kanseri klasik olarak iki grupta ifade edilir. İnfiltratif duktal karsinom (IDC) görülen vakaların % 80'ini oluşturur. İnfiltratif lobüler karsinom ise % 10 oranında görülür. Diğer histolojik subtipler daha az oranda görülürler. İnvazif olmayanlar ise ayrı grupta sınıflandırılır.

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Meme Kanseri Sınıflandırması

İnvazif Olmayan Kanser
Duktal Karsinoma in situ
Lobüler Karsinoma in situ
İnvazif Kanser
İnvazif duktal karsinom
İnvazif lobüler karsinom
Müsinöz karsinom
Meduller karsinom
Papiller karsinom
Tübüler karsinom
Adenoid kistik karsinom
Sekretuar (juvenil) karsinom
Apokrin karsinom
Metaplastik karsinom
İnflamatuvar karsinom
Diğerleri
Meme başının Paget's hastalığı

Diğer önemli histopatolojik bulgular ise, lenf nodu metastazı, lenfo-vasküler invazyon, tümör boyutu ve histolojik graddır. Histolojik olarak tümör diferansiyasyonu grad Bloom-Richardson sistemine göre 3'e ayrılır (düşük, iyi diferansiye grad 1; orta, orta derecede diferansiye grad 2; yüksek, kötü diferansiye grad 3).

2.3. Meme Kanserinde Etyoloji

Meme kanserinin etiyolojisi multifaktoriyeldir ve genetik, diet, üreme faktörleri, hormonal dengesizlik gibi pekçok faktöre bağlıdır. Yaş en önemli risk faktörlerindedir. Yaş ilerledikçe meme kanseri insidansı artmaktadır. 40 yaşın altında meme kanseri görülme sıklığı 1/235 oranında iken, 40-59 yaş arası 1/25 oranında, 60-79 yaş arasında

1/15 oranındadır. ABD'deki meme kanseri olgularının %50'inden fazlası 60 yaşından büyüktür, ve meme kanserine bağlı ölümlerin yarısından fazlası 65 yaşın üzerinde gerçekleşmektedir (4). Sosyoekonomik şartları iyi olan toplumların kadınlarında meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır. Etnik olarak farklı toplulukları barındıran aynı popülasyonda da meme kanseri görülme insidansı farklılıklar gösterir (4).

Meme kanseri diğer kanserlere göre çok daha fazla ailesel kümelenme gösterir. Meme kanseri olan kadınların %20'sinde müsbet bir aile öyküsü mevcuttur. Meme kanserli kadınların %5-10'unda ise otozomal dominant kalıtım paterni saptanmıştır (15). Bu hastaların çoğunda BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu saptanmıştır. Herediter meme kanserli kadınlarında ortalama yarısı BRCA1 geninde (kromozom 17q21.3'de lokalize) mutasyonlara sahiptir ve ayrıca 1/3'ünde BRCA2'de mutasyonlar (kromozom 13q12-13'te) söz konusudur. Bunlar büyük kompleks yapıya sahip tümör supressör geni özelliğinde genlerdir ve bu genlerin karsinogenezisteki rolü ve meme kanserine ilişkin rölatif spesifitesi hala tam olarak açıklığa kavuşmuş olmamakla birlikte, bu genlerin ikisinde DNA tamirinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir.(16-18).

Bir diğer risk faktörü de memedeki benign ve malign öncül lezyonların varlığıdır. Atipik benign proliferatif lezyonların malignleşme potansiyeli, atipisiz ve proliferatif olmayanlara göre artmıştır. Ayrıca lobüler karsinoma insitu ve atipik lobüler hiperplazi yıllık %1 oranında invaziv karsinom geliştirme potansiyeli taşır (19). Radyolojik olarak dens meme paterni olan kadınlar, olmayanlara göre 1.5 ile 6 kat arasında artmış riske sahiptirler. Göğüs duvarına uygulanan iyonize radyasyon meme kanseri oluşma riskini artırmaktadır. Erken yaşta maruziyet riski arttırır. Özellikle 10-14 yaş arasında Hodgkin Lenfoma nedeniyle mantle ışınlama yapılan çocuklarda ilerde meme kanseri gelişme riski artmıştır (20).

Genç menarş yaşı, geç menopoz, geç yaşta çocuk doğurmak veya nullipar olmak gibi risk faktörleri; bir kadının hayatı boyunca gördüğü menstrüel sikluslar hakkında indirekt bilgi veren ölçümlerdir. Artan siklus sayısı, proliferatif olan duktal dokuda artmış DNA hasarına sebep olmakta, bu da direkt meme kanserine yol açabilecek mutasyon riskini artırmaktadır. (21,22)

İnsanlarda ve hayvanlarda endojen ve eksojen östrojen kullanımının meme kanserine yol açtığı gösterilmiştir. Anti östrojenik tedaviler (tamoksifen, kastrasyon) meme kanseri gelişimini azaltırken, meme kanseri riskindeki azalma ile birlikte serum östradiyol seviyeleri ile ilgili korelasyon çalışmaları hormon seviyelerinin değişkenlik göstermesi nedeni ile pek tutarlı olamamıştır. Premenapozal hastalarda serum östrojen düzeyleri gebelik ve adet dönemlerinde belirgin dalgalanmalar gösterir. Prospektif olarak serum östrojen düzeyleri ve meme kanseri riski ile ilgili çok az çalışma yapılmıştır. En tutarlı çalışmalar posmenpozal dönemde yapılmıştır. Yapılan 8 prospektif çalışmada, östrojen düzeyleri ile meme kanseri riskinde artış belirgin olarak gösterilmiştir. MORE (Multiple Outcomes of Raloksifen Evaluation) çalışmasında serum östrojen düzeyi yüksek olanlarda (>12 pmol/L) düşük olanlara göre 2 kat meme kanseri riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (23).

Yapılan çalışmalar, meme kanserinin fiziksel egzersizin az olduğu ancak yüksek kalorili, hayvansal yağlar ve proteinlerden zengin olan "Batılı" yaşam tarzı ile arttığı gösterilmiştir. Meme kanseri gelişim riski diyetle alınan A, C, E vitaminlerinden veya doymuş yağ oranından etkilenmemektedir. Fakat alkol kullanımı meme kanseri ile ilişkilidir, ve günde birkaç ölçek alkol alan kadınlar, alkol kullanmayanlara göre 1,1-1,9 kat daha yüksek risk altındadır (24,25)

Meme kanserli hastalarda beyin metastazı olguları değerlendirildiğinde, genç yaş bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Beyin metastazı olan meme kanseri hastalarının ortanca yaşı, beyin metastazı olmayan meme kanseri olgularının ortalama yaşından 5 yaş daha gençtir. Tutulan lenf nodu durumu (>3 nod), tümör gradı (grad 3), patolojik tümör boyutu (>2 cm.) gibi diğer tümör özellikleri de beyin metastazı için bildirilen diğer risk faktörleridir (26-29).

Hormon reseptörü durumu, özellikle östrojen reseptörü negatifliği de beyin metastazı insidansını etkilemektedir. Yapılan retrospektif çalışmalarda östrojen reseptörü negatif hastalar ile östrojen reseptörü pozitif olanlar karşılaştırıldığında, beyin metastazı insidansı östrojen reseptörü pozitif olanlara oranla en az iki kat çıkmıştır (26-28, 30,31).

Ek olarak, epidermal büyüme faktörü reseptörü,c-eErb-B2 (ayrıca Her2/neu olarak da adlandırılmaktadır) de meme kanserinde beyin metastazı için ayrı ve bağımsız bir risk faktörüdür (26, 27, 29, 31,32).

Daha az çalışılmış olmakla birlikte; p53 pozitifliği, daha az bcl-2 ekspresyonu, artmış EGFR ekspresyonu ve düşük CK5/6/19 ekspresyonu meme kanserinin beyin metastazı ile ilgili olduğu bildirilen diğer faktörlerdir (28, 29, 31, 32) .

2.4. Meme kanserinde klinik bulgular

Mamografinin kullanımının yaygınlaşması nedeniyle belli bir semptom oluşturmada saptanan meme kanseri sayısı artsa da, görüntüleme yöntemi ile saptanmamış kanser ilerledikçe belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Literatürde meme kanserinin belirtileri ile ilgili bilgiler incelendiğinde, memede bir kitlenin varlığının, memenin portakal kabuğu şeklinde bir görüntü almasının, meme derisinde ülser, kızarıklık ve ödem meydana gelmesinin, doğumsal nedenlere bağlı olmaksızın meme başının içe çekilmesinin, meme başından kanlı ya da kansız akıntı gelmesinin, memede ağrı olmasının, lenf bezlerinde şişlik olmasının ve kolda şişlik ve ödem oluşmasınınönemli olduğu görülmektedir (33). Bu belirtiler ve özellikleri tablo 2.2 gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Meme Kanseri Belirti ve Bulguları

Belirti ve bulgular	Yorum
Kitle	Hareketsiz Ağrısız 1-2 cm büyüklüğünde Tek tarflı ve sürekli Sınırları kısmen belirlenebilen Şekilsiz ve zor palpe edilen
Ağrı	Başlangıçta %90 oranında ağrısız. Ağrı geç dönemde oluşur
Meme başı akıntısı	Pek sık rastlanmaz. Tek taraflı Genellikle kanlı
Forgue belirtisi	Tümör taşıyan göğsün yukarıda, dik ve dolgun olması. Memenin üst kadrantlardaki kanserlerinde meme başının kitleye doğru çekilmesiyle olur.
Meme üzerindeki deride ödem	Tümör hücreleri, cooper ligamentlerindeki lenf damarlarında ilerleyerek derinin yüzeysel lenf damarlarına ulaşır. Lenfler tıkanır, lenf dolaşımı bozulur ve deride sınırlı ödem oluşur
Meme başında retraksiyon veya çökme	Tümör'ün büyüüp meme başını tutması sonucunda oluşur.
Derde ülserasyon ve eritem	Kanserin ileri dönemlerinde tümör hücrelerinin önce derin fasyaya sonrada M.Pektoralis'e ve göğüs duvarına ilerlemeleri sonucunda oluşur.
Lenf nodüllerinde büyüme	Tümör'ün lenf nodüllerine metastazı sonucunda oluşur.
Üst kolda anormal şişlik	Lenflerin tıkanması sonucu lenf dolaşımı bozulur ve kolda lenf ödem oluşur

Meme kanseri yayılımını kan ve lenf yolu ile yapar. En sık metastaz yaptığı organlar; kemik (%71), akciğer (%69), karaciğer (%65), plevra (%51), adrenal bezler (%49), deri (%30), beyin (%20) dir (33). Metastatik tümörlerde yayıldığı organa özel belirtiler de klinik tabloya eklenir. Meme kanserinde beyin metastazını klinik olarak düşündüren tablo yavaş progresif nörolojik defisittir. Örneğin, sağ serebral motor kortekse yakın bölgede metastazı olan bir hastada, sol kolda veya bacakta güçsüzlük izlenecektir. Yavaş ortaya çıkan belirtilerden başka, bazı hastalar tümör içine kanama nedeniyle inme benzeri tablo veya geçici iskemik atak ile başvurabilirler (34). Ayrıca nöbetler beyin metastazlarının bir işareti olabilirler ve hastaların %15-25'inde başlangıç semptomu olarak ortaya çıkarlar. Hastaların benzer bir yüzdesi ise, hastalığın seyri sırasında nöbet geçirirler (35).

Beyin metastazlarının %40-50 si baş ağrısı ile başvuracağından, kanser tanısı olan hastalarda yeni ortaya çıkan baş ağrısına dikkat edilmesi gerekmektedir (36). Altmışsekiz hastayı kapsıyan bir çalışmada bulantı varlığı, gerilim tipi olamayan baş ağrısı, ve kısa süreli baş ağrısı (<10 hafta) beyin metastazı açısından anlamlı prediktörler olarak saptanmıştır (37). Fakat bu prediktörlerin özgüllüğü düşük olduğundan, yeni ortaya çıkan baş ağrısı veya nörolojik belirtisi olan hastalarda beyin görüntülemesi gerekli görülmektedir.

Bilişsel fonksiyonlarda bozulma, beyin metastazlı hastalarda varlığı fark edilenden çok daha fazla olan, ve yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren bir klinik durumdur. Yapılan çalışmalarda genel durumları ve performans skorları iyi olsa da, beyin metastazlı hastaların anlamlı bir kısmında hafızada ve diğer bilişsel fonksiyonlarda bozulma, ve ince motor hareketlerde azalma olduğu gösterilmiştir (38-40). Hızlı ve progresif bir demans bazen yaygın beyin metastazının işareti olabilir (41).

2.5. Meme Kanserinde Tanı ve Evrelendirme

Meme kanserinde tanı anemnez, fizik muayene, mamografi ve biyopsi yardımıyla konur. Anamnez: Yaş, ailenin sağlık öyksü, menarj yaşı ve düzeni, menapoz yaşı, doğum yaşı, meme ile ilgili geçirdiği hastalıklar v.b. anemnezde alınır. Fizik muayene: İnspeksiyon: Memelerin büyüklüğü, simetrisi, üzerinin ve kenarlarının görünümü, deride

renk değişikliği, retraksiyon, ödem, ülserasyon ve meme başlarına bakılır. Palpasyon: Hasta önce oturur sonra yatar duruma getirilerek muayene yapılır. Kitle hissedildiğinde, kitlenin çapı, şekli, yoğunluğu, mobilitesi, sınırları, lokalizasyonu, yumuşaklığı tespit edilir. Aksille ve subaklaviküler lenf nodları muayene edilir. Mamografi: Herhangi bir kontrast madde kullanılmadan, memeye uygulanan röntgen tekniğidir. Mamografi;Varlığından klinik olarak şüphe edilen, fakat küçüklüğü nedeni ile palpe edilemeyen kitleleri ortaya koyar,Biyopsi alanını belirler,Aksiller bölgeye metastaz yapmış ancak memedeki yeri ortaya konulamayan primer lezyonu bulmaya yarar,Kanser tarama amacıyla yapıldığında asemptomatik devrede bir çok kanserli hastayı saptar.Sitoloji: Meme başından gelen akıntıdan habis hücre aranmasıdır. Ultrasonografi: Memenin kistik lezyonlarının ortaya konmasına yardımcıdır.Biyopsi: Meme hastalıklarında kesin teşhis biopsi ile konur. Biyopsi; memede her palpe edilen kitlede, meme başından devamlı akıntı varlığında (gebelik ve laktasyon dışında) yapılmalıdır. Meme kanserinin evrelendirilmesi hastalığınanatomik yaygınlığını değerlendirmek ve tedavinin tipini belirlemek için gereklidir.Evrelemede tümörün boyutu (T), lenf nodu metastazının olup olmaması (N) ve uzak metastazın olup olmasını (M) esas alan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (18).

Meme Karsinomunda TNM Sınıflaması (WHO 2003)

T- Primer tümör

Tx Saptanamayan tümör.

T0 Primer tümöre ait bulgu yok.

Tis Karsinoma in situ.

Tis (DCIS) Duktal karsinoma in situ.

Tis(LCIS) Lobüler karsinoma in situ.

Tis (Paget) Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı.

Not: Tümörlü Paget hastalığı tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.

T1 Tümör en büyük boyutunda 2cm veya daha az.

T1mic Mikroinvazyon en büyük boyutunda 0,1cm veya daha az.*

T1a Tümör en büyük boyutunda 0,1cm'den büyük, 0,5cm'den küçük.

T1b Tümör en büyük boyutunda 0,5cm'den büyük, 1cm'den küçük

T1c Tümör en büyük boyutunda 1cm'den büyük, 2cm'den küçük

T2 Tümör en büyük boyutunda 2cm'den büyük, 5cm'den küçük

T3 Tümör en büyük boyutunda 5cm'den büyük.

T4 Tümörün boyutuna bakmaksızın göğüs duvarına veya deriye direkt yayılımın bulunması.

Not: ^x Göğüs duvarı tanımı, kaburgalar, interkostal kaslar,ve serratus anterior kasını içerir, ancak pektoral kası içermez.

T4a Göğüs duvarına yayılım.

T4b Ödem (portakal kabuğu görünümü) veya meme derisinde ülserasyon veya aynı taraf memede satellit deri nodülleri.

T4c Yukarıda belirtilen 4a ve4b'nin birlikte görülmesi.

T4d inflamatuvar karsinom.**

Not: * Mikroinvazyon en büyük çapında 0,1cm'den büyük bir odağı içermeyen kanser hücrelerinin bazal membranı açarak çevre dokulara yayılmasıdır. Birden fazla mikroinvazyon odağı varsa mikroinvazyonu sınıflamak için sadece en büyük odağın ölçüsü değerlendirilir (tüm odakların toplamını kullanmayınız). Birden çok mikroinvazyon odağının varlığı, birden çok ve daha büyük invaziv karsinomlarla birlikte olabileceğinden belirtilmelidir.

** Memenin inflamatuvar karsinomugenellikle altta bir kitle olmaksızın meme derisinin erizipeloid sınırları olan diffüz belirgin deri endürasyonu ile karakterlidir.Klinik olarak inflamatuvar karsinomun patolojik evrelemesi sırasında (T4d),eğer deri biopsisi negatifse ve lokalize ölçülebilir primer bir kanser yoksa T kategorisi evre pTx kabul edilir.Evre T4b veT4d'de belirtilenler hariç, meme başının retraksiyonu,veya diğer deri değişiklikleri T1,T2,T3'de de sınıflamayı etkilemeksizin görülebilir.

N- Bölgesel Lenf Nodları

Nx Bölgesel lenf nodları elde edilemiyor (örn: daha önce çıkartılmış).

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1 Aynı taraf fikse olmayan lenf nodları metastazı.

N2 Aynı tarafın fikse lenf nodlarında metastaz veya aksiller lenf nodlarının metastazı olmadığı durumlarda aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz.

N2a Birbirlerine veya diğer yapılara fikse olan aksiller lenf nodlarında metastaz.

N2b Klinik olarak tesbit edilebilen* aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında metastaz, klinik olarak aksiller lenf nodları tespit edilemiyor.

N3 Aynı taraf infraklaviküler lenf nodları aksiller lenf nodu metastazı olarak veya olmaksızın metastazlı; veya klinik olarak aynı taraf aksiller lenf nodları ve internal mamaryal lenf nodları metastazlı; veya aynı taraf supraklaviküler lenf nodlarında aksiller ve internal mamaryal lenf nodu tutulumu olarak veya olmaksızın metastazlı.

N3a infraklaviküler lenf nodu(ları) metastazı.

N3b internal mamaryal ve aksiller lenf nodu metastazları.

N3c Supraklaviküler lenf nodu(ları) metastazı.

M- Uzak Metastaz

Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0 Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz var.

TNM Patolojik Sınıflama

pT- Primer Tümör

Primer kanserin patolojik sınıflaması için rezeksiyon sınırlarında makroskopik olarak tümör hücresi görülmemelidir. Cerrahi sınırlarda sadece mikroskopik boyutlarda tümör varsa bu olgu pT olarak sınıflanabilir.

pN- Bölgesel lenf nodları

pNx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (daha önce çıkartılmış veya hiç çıkartılmamış).

pN0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok.*

pN1mi Mikrometastazlar (hepsi 0,2mm'den büyük fakat hiçbiri en büyük boyutunda 2mm'den büyük değil).

pN1 Aynı taraf 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak tespit edilemeyen, ancak sentinel lenf nodu araştırılmasında internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz.**

pN1a En azından bir tanesi en geniş boyutunda 2mm'den büyük, 1-3 aksiller lenf bezinde metastaz.

pN1b Klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz.

pN1c 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu incelemesinde tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz.

pN2 Aynı taraf aksiller lenf nodlarında 4-9 metastaz ve/veya aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın, aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında klinik olarak tespit edilmiş.

pN2a 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir tanesinde çap 2mm'den büyük.

pN2b Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilebilen internal mamaryal lenf nodlarında metastaz.

pN3 Aynı taraf aksiller lenf nodlarında 10 veya daha fazla lenf nodu, veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz, veya klinik olarak tespit edilmiş. Aynı taraf internal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, veya 3'den daha fazla aksiller lenf nodu metastazı ve bununla birlikte klinik olarak tespit edilememiş, ancak internal mamaryal lenf nodlarında metastaz, veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

pN3a Aksiller lenf nodlarında 10 veya daha fazla metastaz (en az bir tanesi 2mm'den büyük) veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

pN3b Klinik olarak tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliği, veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilmemiş, ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodunda metastaz.

pN3c Supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

Not: * Rejyonel lenf nodlarında sadece izole tümör hücrelerinin olduğu vakalar pN0 olarak sınıflandırılır. İzole tümör hücreleri H&E ile bulunamayan ancak immunhistokimyasal veya moleküler metodlarla bulunan 0,2mm'den daha küçük çapa sahip tek tümör hücresi veya küçük hücre kümeleridir. İTC'ler tipik olarak metastatik aktivite kanıtları göstermezler.

pM- Uzak metastaz. pM kategorileri diğer M kategorileri ile aynıdır (17).

Evrelendirme Sınıflaması (WHO 2003)

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
Evre IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
Evre IIIC	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.6. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Prognostik faktörler meme kanseri tanısında ya da cerrahisi sırasında tespit edilen parametreler olup hastanın ve hastalığın geleceği ile ilgili bilgiler verir. Örneğin; toplam sağkalım, hastaliksız sağkalım, ve lokal kontrol gibi. Prediktif faktörler ise tümörün tedavisinde yanıtı ya da yanıtı belirlenmesini sağlayan faktörlerdir (42).

Meme kanserinde bilinen en önemli prognostik parametre aksiller lenf nodunun tümörlü olup olmadığıdır. Lenf nodu pozitifliği sistemik tümör metastazı ve dolayısı ile prognoz hakkında bilgi verir. Lenf nodu pozitif hastalar, 10 yıllık sağkalımda %25-30 azalma gösterirler. Ayrıca tutulan lenf nodu sayısı da önemlidir. 1-3, 4-9, 9 ve üzeri lenf nodu pozitifliği tutulan lenf nodu sayısı oranında sağkalımda azalma ve sistemik metastaz şansına sahiptir. Primer tümörün boyutunun da prognostik önemi vardır. Ne kadar büyük olursa yerel ve bölgesel yayılım, dolayısı ile sistemik yayılım sıklığı da artacaktır.

Lenfovasküler tutulum ve artmış nekroz diğer kötü prognostik parametrelerdendir. Histolojik grad da önemli bir prognostik parametredir. Grad 3 en kötü prognozu taşır. Yaş ise bağımsız prognostik parametredir. Genç hastalar yaşlılara göre kötü prognoza sahiptirler. En kötü prognoz 30 yaş altı hastalarda gözlenmektedir. 45-50 yaşa göre risk 30 yaş altında iki kat artmıştır (42).

Steroid hormon reseptörü varlığı ER, PR, prognostik özellik taşımakla birlikte bu etkisi 3 yıldan sonra azalır. Endokrin tedavi için prediktif belirleyici olarak adjuvant ve metastatik meme kanserinde önemli bir yer tutar (42,43).

HER-2 (Epidermal Growth Factor Receptor-2, c-erb-B2) büyüme faktörü olup meme kanseri için prognostik ve prediktif özelliği vardır. Meme kanserli hastaların yaklaşık %20-25'inde pozitiftir. Cerb-B2 pozitif meme kanserli hastaların daha kötü seyrettiği, az diferansiye, ER/PR negatif tümörler olduğu bilinmektedir. Ayrıca antrasiklin dışı kemoterapi ajanlarına ve tamoksifene dirençten de sorumludur. Cerb-B2 pozitif hastaların antrasiklinlere, spesifik hedefleyici tedavi olan Transtuzumab'a (Anti-HER2) ve aromataz inhibitörlerine yanıtı daha iyidir (Tablo 2.3) (42,43).

Yüksek proliferasyonlu tümörler kötü prognostik özellik taşırlar. DNA ploidi analizi, S faz fraksiyon analizi, timidin labeling index, Ki-67 ve mitotik indeks, tümör

proliferasyon kapasitesini ölçen metodlardır. Yapılan çalışmalarda proliferasyon belirleyicilerin, kötü tümör diferansiyasyonu, ER, PR negatifliği ve kötü sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yüksek proliferasyon kapasiteli tümörler kemoterapiye iyi cevap verir ve bu açıdan prediktif özellik taşır. Rutin pratikte proliferasyon belirleyicilerinin standardizasyonunda sorun olması nedeni ile tayini önerilmemektedir (42,43).

Tablo 2.3. Meme Kanserinde Prognostik ve prediktif parametreler

Metastaz Potansiyeli Prediktif Parametreleri
TNM evresi
Aksiller lenf nodu durumu
Histolojik alt tipler
Anjiyogenez belirleyicileri
Hücre proliferasyon belirleyicileri
Onkogen ve büyüme faktörü gen ekspresyonları
Proteaz ekspresyonu
Organ spesifik Metastaz Prediktif Parametreleri
PTHrP ekspresyonu
Vimentin ekspresyonu
Kemik iliği mikrometastazı
L-myc polimorfizmi
Tümör Büyüme Hızı Prediktif Parametreleri
Tümör diferansiyasyonu (Grad)
Östrojen ve Progesteron reseptörleri
HER2/neu, EGFR, mutant p53, Cyclin-D
Proliferasyon belirleyicileri (mitotik indeks, timidin, labeling indeks, S-faz fraksiyonu, Ki-67, PCNA)
Sistemik Tedavi Etkinliği için Prediktif Parametreler
ER ve PR pozitifliği
Cerb-B2 pozitifliği
p53 mutasyonu
BCL-2 ekspresyonu
pgp ekspresyonu (P Glikoprotein)

Birçok vakada, beyin metastazı metastatik meme kanserinin geç dönemlerinde ortaya çıkar. Beyin metastazı saptandığında genellikle zaten akciğer, karaciğer, veya kemik metastazı mevcuttur. Beyin metastazının saptanmasından itibaren ortalama sağkalım 2-16 ay arasında değişmektedir. Bu olguların sadece %20'sinde ortalama 1 yıllık sağkalım beklenir (44,45).

Radiation Therapy Oncology Group tarafından birçok değişik çeşitte solid tümöre sahip 1200 hastayı kapsıyan çalışmaya dayanılarak beyin metastazları için bir prognostik indeks yapılmıştır. 65 yaşından küçük olup, ekstrakraniyal metastazları olmaksızın kontrol altında primer tümörü bulunan, ve performans durumu iyi olan (Karnofsky performans skoru 70'in üzerinde) hastalarda daha uzun, 7.1 aylık bir ortalama sağkalım saptamıştır. Fakat daha yaşlı olup, genel performans durumu daha kötü olan hastalarda ortalama sağkalım sadece 2-3 aydır (46).

Diğer daha iyi prognostik faktörler, soliter beyin metastazı varlığı ve daha uzun bir hastaliksız sağkalım öyküsüdür(46,47). Sistemik tedavilerin gelişmesiyle beraber, ekstrakraniyal hastalığın kontrolü beyin metastazlı meme kanseri hastaları için iyi bir prediktif değer olmayabilir. Çünkü sistemik hastalığın kontrolü ile beraber, beyin metastazı insidansı artmakta, bu da progresif beyin hastalığı nedeniyle ölen meme kanseri hastası sayısını artırmaktadır (48).

2.7. Meme kanserinde sistemik tedavi

Erken ve ilerlemiş meme kanserlerinde sağkalım, primer ve adjuvan sistemik tedavilerdeki ilerlemeler nedeniyle artmıştır. Son dekatta bile, metastatik meme kanserli kadınların ortalama sağkalımı 1991-1992 arasında 436 gün iken, 1999-2001 arasında 661 güne çıkmıştır (49). 5 yıllık sağkalım oranı, lokalize meme kanseri için %98 iken, metastatik hastalığı olan kadınlarda bu oran sadece %27'dir (8). Metastatik hastalarda tedavi hastanın risk durumuna göre kişiselleştirilmelidir. Kemiğe veya yumuşak dokuya sınırlı metastazı olan, uzun süre hastaliksız izlenen, yavaş progresif hastalığa sahip olan düşük riskli hastalar, tümör östrojen reseptörü ve/veya progesteron reseptörü pozitif ise endokrin tedavi ile tedavi edilebilir. Hızlı progresif büyüme gösteren tümörü olan, semptomatik viseral metastazı, vital organ disfonksiyonu, yaygın hastalığı olan yüksek

riskli hastalarda ve hormon reseptör durumu negatif olanlarda ise öncelikle tedaviye kemoterapi ile başlanmalıdır.

2.7.1. Endokrin tedavi

Hem normal meme dokusu, hem de meme kanserlerinin çoğu, büyüme ve yaşamın devamı için östrojene bağımlıdır. Bu nedenle endokrin tedavi hormon duyarlı meme kanserlerinde sistemik ve hedefe yönelik tedavinin temel taşı olmuştur. Tarihi öneme sahip olan hormonal sisteme müdahaleye yönelik oofektomi, adenektomi gibi cerrahi yaklaşımlar yerini artık tıbbi endokrin tedavi seçeneklerine bırakmıştır.

Tümör östrojen reseptörü veya progesterone reseptörü pozitifliğinin buna bağlı olarak da hastanın endokrin tedaviye uygunluğunun araştırılması için immünohistokimyasal analizler yapılmaktadır. Her iki hormon reseptörü pozitif olanların %70 i hormonal tedaviye yanıt verirken, ER(+)/PR(-) ve/veya ER(-)/PR(+) olanlarda yanıt oranı %40 dan az, ER(-)/PR(-) olanlarda ise %10'un altındadır (50,51).

İlk yanıtın süresi kemoterapide olduğu gibi 9-12 ayı bulmaktadır. Endokrin tedavi daha az bir toksisite oranıyla daha iyi bir yaşam kalitesi seçeneği sunarak en uygun risk-yarar oranını sağlamaktadır. İlk endokrin tedavi ile yanıt alınan veya uzun süre stabil hastalar, ardışık hormone tedavilerinden yine fayda görürler (52).

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERMs) östrojen reseptörü seviyesinde östrojeni kompetitif olarak antagonize eden tamoksifen ve toremifen den oluşur. Reseptör modülatörü tanımı; bazı dokularda, östrojen yokluğunda tamoksifen veya toremifenin parsiyel östrojenik etkisinden ileri gelmektedir. Günde 20 mg. tamoksifen en sık kullanılan SERM dir ve hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda kullanılır. Tamoksifene cevap oranı yüzde 30-60 arasındadır ve cevap süresi 12-18 aya kadar çıkmaktadır (53,56). Yanıt oranı, progresyona kadar geçen süre ve toksisite açısından iki SERM arasında farklılık saptanmamıştır (57).

Menopozdan sonra, dolaşımdaki östrojenin ana kaynağı periferik dokularda aromataz enzimi tarafından androjenik prekürsörlerden yapılan dönüşümdür. Aromataz

inhibitörleri (AI) post-menopozal kadınlarda aromataz aktivitesini engelleyerek serum ve tumor östrojen seviyelerini etkili bir şekilde düşürürler. Üçüncü nesil AI ler (anastrozol, letrozol ve exemestan) günümüzde sık kullanılmaktadır ve postmenopozal kadınlarda tercih edilen tedavi seçeneğidir.

Yapılan metaanalizde, tamoksifen ile kıyaslandığında ikinci ve üçüncü nesil AI lerin, daha üstün toplam yanıt oranı, klinik yarar ve progresyona geçen süre sağlarken benzer genel sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Dahası, AI grubunda daha az tromboembolik olay ve vajinal kanama görülmüştür (58). Aromataz inhibitörleri sadece postmenopozal kadınlarda kullanılmalıdır ve premenopozal kadınlarda etkili değildirler(59).

Gonadatropin salgılayıcı hormon (GnRH) agonistleri luteinize edici hormone salgılayıcı hormonun peptid analoglarıdır ve pitüiter desensitizasyon ve reseptör'down'regülasyonu ile etki gösterip sonuçta gonadotropin salınımını baskırlar. GNRH agonistleri sadece premenopozal kadınlarda etkilidir (60). Meme kanserli premenopozal kadınlarda GnRH agonistlerinin etkinliği tamoksifen veya cerrahi ooferektomi ile benzerdir. Tamoksifen GnRH agonistleri ile beraber veya değil, hormone reseptörü pozitif metastatik meme kanserli hastalarda ilk tercih edilen endokrin tedavi seçeneğidir (61).

Fulvestrant ER downregülasyonu yapan ve hiç agonist etkisi olmayan (saf-antiöstrojen) yeni bir ER antagonistidir. Daha önce tedavi edilmeyen ilerlemiş yada metastatik postmenopozal meme kanserli kadınlarda yapılan geniş randomize, çok merkezli bir çalışmada yanıt oranları ve progresyona geçen süre kıyaslandığında fulvestrant ile tamoksifen arasında anlamlı fark saptanmamıştır (62). Tamoksifene dirençli metastatik meme kanserli kadınlarda yapılan iki faz III çalışmada da fulvestrant ve anastrozolden benzer klinik yarar sağlanmıştır (63).

Progestinlerin anti-tümör etkisi tamamıyla anlaşılammakla beraber, ER ve PR azalmasına katkı sağladığına, östrojen üretiminde baskılanmaya ve artmış östrojen döngüsüne sebep olduğuna inanılmaktadır (64,65). Anti-östrojenler veya aromataz inhibitörleri ile tedavide başarı sağlanamayan hormon duyarlı hastalarda üçüncü veya

dördüncü seçenek olarak tercih edilebilirler. Progestinler en çok tromboembolizme sebep olan ilaçlardır.

Her ne kadar MMK hastalarında günümüzdeki temel yaklaşım östrojen aktivitesini azaltmak olsa da, yüksek doz östrojen tedavisinin de anti-tümör etkinliği olduğuna dair kanıtlar vardır (66). Metastatik meme kanserinde kullanılan endokrin tedavi seçenekleri tablo 2.4 de özetlenmiştir (67).

Tablo 2.4. Metastatik meme kanserinde endokrin tedavi seçenekleri

İLAC	DOZ	YAN ETKİ
SERM		Sıcak basması, endometriyal kanser, derin ven trombozu, pulmoner tromboembolizm, katarakt
Tamoksifen	20 mg/gün p.o.	
Toremifen	60 mg/gün p.o.	
Aromataz inhibitörleri		Sıcak basması, bulantı, osteopeni, osteoporoz, kırıklar, eklem ağrısı
Non-steroidal		
Anastrozol	1 mg. /gün p.o.	
Letrozol	2.5 mg/gün p.o.	
Steroidal		
Eksemestan	25 mg/gün p.o	
Formestan	250 mg/2 hafta i.m.	
Selektif östrojen reseptör 'down' regülatörü		Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, gastrointestinal yan etkiler (bulantı, ishal), baş ağrısı, sıcak basması
Fulvestrant	250 mg/ay i.m.	
Progestinler		Bulantı, kusma, ishal, tromboembolizm, kilo alma
Megestrol asetat	160 mg/gün p.o.	
Östrojenler		Tromboz, vajinal kanama ve akıntı, gastrointestinal semptomlar
Dietilstilbesterol	5 mg. t.i.d., p.o.	
Östradiol	30 mg/gün p.o.	
GnRH agonistleri		Sıcak basması, anti-östrojenik yan etkiler
Goserelin	3.6 mg/28 gün s.c.	
Leuprolid	11.25 mg./3 ay s.c.	
Triptorelin	3.75 mg/28 gün i.m.	

2.7.2. Kemoterapatik ajanlar

Kemoterapi hormon reseptör negatif meme kanserinde, hormon tedavisinin efektifliği sona ermiş ise, hızlı ilerleyen yaygın hastalıkta, visseral metastaz ve tumor ile ilgili semptomları olan hastalarda tercih edilir.

Meme kanseri kemosenitif bir tümördür, ve birçok aktif ilaç gerek tek gerekse multi-ajan rejimlerin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Hastalar uygun tedaviye karar verilmesi için Her2 düzeyine göre değerlendirilmelidir. Kemoterapiye yanıt ölçen standart bir test yoktur. Daha iyi performans durumu olan hastalar, daha düşük tumor yükü, visseral organların daha az tutulumu olan, daha az yoğun önceki tedavi, ve adjuvan tedaviyi takiben daha uzun hastaliksız dönem geçiren hastalar kemoterapiye daha iyi yanıt vermektedir (68,69).

Her ne kadar, MMK hastalarında antrasiklinler ve taksanların en fazla tek ajan aktivitesi olsa da, günümüzde oluşturulan ‘guideline’larda ilk kemoterapi seçeneği olarak hiç bir ilaç optimal tek ilaç olarak tanımlanmamıştır. MMK hastalarında kullanılan tek ajan rejimleri doksorubisin, epirubisin, pegile lipozomal doksorubisin, paklitaksel, dositaksel, capesitabin, vinorelbin ve gemsitabindir (61).

Tedavi kararı hastanın uyumluluğu, klinik bulguları, performans durumu, ve daha önce kemoterapi maruziyeti hikayesine göre verilir. Benzer olarak, tedaviye başlamada tek ajan ile kombinasyon tedavisi seçimi tartışmalıdır. Artmış toksisite oranına rağmen, yapılan birçok randomize çalışmada kombinasyon tedavilerinde tek ajan tedavisine oranla ciddi sağkalım yararı sağlanmıştır (70-73). Hızlı ilerleyen visseral metastazı olan semptomatik hastalar kombinasyon tedavisinden daha çok yarar görmektedir. Metastatik meme kanserinde kullanılan temel kemoterapötik ajanlar tablo 2.5’de, yaygın olarak kullanılan kombinasyon tedavileri tablo 2.6’da özetlenmiştir (67).

Tablo 2.5. Metastatik meme kanserinde kullanılan temel kemoterapötik ajanlar

İLAC	DOZ	YAN ETKİ
Antrasiklinler		Kardiyotoksisite, miyelosupresyon, bulantı/kusma, alopesi
Doksorubisin	60-75 mg/m ² q3h	
Epirubisin	60-90 mg/m ² q3h	
Pegile lipozomal doksorubisin	50 mg/m ² q38 g	
Taksanlar		Alopesi, miyelosupresyon, nöropati, sıvı retansiyonu, hipersensitivite reaksiyonu, tırnak değişikliği
Paklitaksel	175 mg/m ² q3h	
Dositaksel	60-100 mg/m ² q3h	
Nab-paklitaksel	260 mg/m ² q3h	
Anti-metabolitler		Mukozit, ishal, el-ayak sendromu Bulantı-kusma, miyelosupresyon
5-FU ve türevleri	2-2,5 gr./m ² /g 1-14 günler q21g	
Kapesitabine	2500 mg/m ² /g 1-14 günler q21g	
UFT	300 mg/m ² /gün	
Gemsitabin	Muhtelif şemalar	
Metotreksat		
Vinka alkaloidleri		Nöropati, miyelosupresyon, alopesi
Vinorelbin	25 mg/m ² haftalık	
Vinblastine	Muhtelif şemalar	
Alkilleyici ajanlar	Tek ajan veya kombinasyon olarak muhtelif dozlarda	Myelosupresyon, alopesi, Bulantı/kusma, nöropati Siklofosfamid: Mesane toksisitesi Cisplatin: Nefrotoksisite Mitomisin: Hemolitik üremik sendrom
Siklofosfamid		
Sisplatin		
Karboplatin		
Mitomisin		
Diğerleri		Bulantı, kusma, miyelosupresyon
Etoposid	Muhtelif şemalar	
İksabepilon	40 mg/m ² q3h	

Tablo 2.6. Metastatik meme kanserinde kullanılan temel kombinasyon şemaları

CAF (siklofosfamid/doksorubisin/fluorourasil)
FEC (fluorourasil/epirubisin/siklofosfamid)
AC (doksorubisin/siklofosfamid)
EC (epirubisin/siklofosfamid)
AT (doksorubisin/paklitaksel)
CMF (siklofosfamid/metotreksat/fluorourasil)
Dositaksel- Kapesitabin
Gemsitabin-Paklitaksel
Gemsitabin – Sisplatin

2.7.3. Biyolojik ajanlar

Bir tirozin kinaz reseptörü olan Her-2/neu proteinİ insan meme kanserlerinin %25-30 unda aşırı ekspresyon göstermektedir. Her-2/neu eksprese eden tümörü olan hastalarda kanser diğer hastalara göre daha agresif seyeretmektedir (74,75). Bu hastalar trastuzumab veya lapatinib gibi Her2 yi hedefleyen ilaç tedavileri için adaydırlar. Her-2 (+) MMK tedavisi için ilk FDA onayı almış ilaç olan Trastuzumab, Her-2/neu proteinine karşı geliştirilen bir mürin-insan kimerik monoclonal antikordur. Trastuzumabın tedaviye girişi Her2 (+) meme kanseri hastalarının doğal seyrini değiştirmiştir. MMK hastalarında yapılan bir retrospektif analizde, Her 2 (+) olup trastuzumab tedavisi alan hastaların prognozu Her 2 (-) olanlardan daha iyi saptanmıştır (76). MMK hastalarında yapılan bir trastuzumab monoterapisi çalışmasında (4 mg/kg yükleme dozu, sonra 2 mg/kg haftalık) objektif yanıt oranı %15, tam veya kısmi yanıt olanlarda ortalama yanıt süresi 9.1 ay olarak saptanmıştır. En sık görülen yan etkinin %5 ile kardiyak disfonksiyon olduğu bildirilmiştir (77).

Trastuzumab, tek başına veya taksanlar (78,79), kapesitabin (80), vinorelbin (81),platinyum bileşikleri (82) ile kullanıldığında iyi yanıtlar alınmıştır. Trastuzumab ve antrasiklin kombinasyonundan, artmış kardiyotoksosite oranı nedeniyle kaçınılmalıdır (83). Yapılmakta olan klinik çalışmalarda trastuzumabın lapatinib, pertuzumab ve bevasizumab ile kombinasyonları denenmektedir.

2.8. Meme kanserinde beyin metastazının tedavisi

2.8.1. Semptomatik tedavi

Herhangi bir kanser çeşidine bağlı beyin metastazı olan hastalarda deksametazon ile tedavide hızlı klinik düzelme gözlemlenmektedir. Günde 4 mg. kadar düşük bir deksametazon dozu intrakranyal basınçta artış olmayan veya bilinç bulanıklığı olmayan hastalarda yüksek dozlara göre daha az yan etki ile efektif bir semptomatik tedavi sağlamaktadır (84). Yüksek doz deksametazon tedavisi artmış intrakranyal basınçta ve beyinsapına yakın metastazlarda endikedir, ve i.v. 10 mg. bolusu takiben 16 mg/gün oral doz cerrahi veya anti-tümör tedaviden sonra tedricen azaltılacak şekilde önerilmektedir.

Karbamezapin, fenitoin, veya valproik asit gibi anti-epileptik ilaçlarla nöbetlerin primer profilaksisi efektif olmadığından genellikle önerilmemektedir (35,85). Eğer hasta bir veya daha çok nöbet geçirdiyse, hastaya anti-epileptik ilaç başlanmalıdır. Etkinliği ve iyi tolere edilebilmesi nedeniyle sıklıkla valproik asit tercih edilse de, valproik asit hepatik sitokrom p – 450 sistemini etkileyen, ‘enzim inhibe eden’ bir ilaçtır. Sonuçta valproik asit kemoterapötik ilaçların konsantrasyonunu ve potansiyel toksisitesini artırabilir. Bu nedenle 9-aminokamptotesin, sisleptatin, lamotrijin ve bazı anti-depresanlarla beraber kullanımına dikkat edilmelidir (86).

Levetirasetam nöbet kontrolü etkinliği ve iyi olan, iyi tolere edilen, ve eş zamanlı verilen kemoterapilerle etkileşimi olmayan bir ajan olduğundan kemoterapi aldığı sırada nöbet geçiren hastalar için iyi bir seçenektir (87).

2.8.2. Tüm Beyin Radyoterapi (TBRT)

Radyoterapi meme kanserinin beyin metastazı tedavisinin belkemiğidir. Beyin metastazı olan hastalarda TBRT 1950lerden beri uygulanmaktadır, ve meme kanserinden çok sayıda beyin metastazı olan olgularda nörolojik ahrazları düzeltmede ve beyinde hastalık ilerlemesini kontrol etmede kullanılan temel tedavi yöntemidir. TBRT kortikosteroid bağımlılığını düzeltir, ve sadece kortikosteroid tedavisiyle 10 hafta olan

ortanca sağkalımı 14 haftaya kadar uzatır (88). Radioterapi için sık kullanılan bir şema günlük 3Gy lik bölümler halinde toplam 10 günlük tedavidir (10 x 3Gy.)

2.8.3. Cerrahi

Beyine yayılan metastatik hastalıkta cerrahi uzun yıllar boyunca uygunsuz veya etkisiz olarak düşünölmüştür. Fakat 1990'lı yılların başında yapılan 65 yaşından küçük, sınırlanmış ekstrakraniyel hastalığı olan, fonksiyonel olarak bağımsız hastaları kapsıyan iki çalışmada tek beyin metastazı olan hastaların cerrahiden yarar gördüğü, sadece TBRT ile sağkalım yaklaşık 3 ay artmışken, TBRT cerrahi ile kombine edildiğinde bu uzamanın 9 ayı bulduğı bildirilmiştir (89,90). Yapılan başka bir çalışmada cerrahi yararsız bulunmuştur, düşük performans skoru ve aktif ekstrakraniyal hastalığı olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi, muhtemelen bu çalışmada cerrahinin yararsız bulunmasını açıklayabilir (91).

Tek beyin metastazının başarılı bir rezeksiyonu sonrası TBRT verilmesi, ya da MR takibi sonunda tümör saptanır ise kurtarma TBRT verilmesi konusu tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda radyoterapi grubunda, MR ile takip grubuna göre gerek cerrahi rezeksiyon alanında gerek ise beyindeki diğer bölgelerde daha az rekürens saptanmıştır. Ayrıca nörolojik sebeplerden kaynaklanan ölüm oranı postoperatif TBRT'yi takiben daha az saptanmıştır. Bu bilgiler cerrahinin rezeksiyon alanındaki tümör aktivitesini tamamen bitiremediğini düşündürse de, sonuçta hastada tümör rekürensi gelişsin veya gelişmesin, her iki grup arasında toplam sağkalım veya hastaların fonksiyonel olarak bağımsız olduğı süre bakımından farklılık saptanmamıştır (92).

2.8.4. Radyocerrahi

Günümüzde radyocerrahi ile küçük spesifik alanlara yüksek doz radyasyon verilmesi (steriotaktik radyoterapi) beyin metastazları için tedavi seçeneklerini genişletmiş, ve hızlı bir şekilde bu tedavinin önemli bir parçası olmuştur (93) . Beyin metastazları sıklıkla küresel olan şekilleri ve küçük boyutları ile (<4cm), radyocerrahi için ideal

hedefler oluşturmaktadırlar. Yakın zamanda yapılan bir randomize çalışmada, TBRT sonrası radyocerrahi veya gözlem yöntemleri karşılaştırılmış, tek beyin metastazı olan olgularda radyocerrahinin sağkalımı artırdığı saptanmıştır (94).

2.8.5. Kemoterapi

Meme kanserinin beyin metastazının tedavisinde kemoterapinin etkisi geniş bir şekilde açıklanamamıştır. TBRT veya cerrahinin aksine, kemoterapi şu an beyin metastazlı meme kanseri hastalarında standart tedavi değildir, ve kemoterapinin verilip verilmeyeceği, verilecekse zamanlaması açıklığa kavuşmamıştır.

Prensip olarak, beyin metastazlı meme kanseri hastalarında, kemoterapi hastalığın birkaç evresinde verilebilir: 1) Kemoterapi almamış hastalarda yeni ortaya çıkan beyin metastazlarında tek başına veya radyoterapiyle beraber verilebilir. 2) Daha önce sistemik hastalık için kemoterapi almış hastalarda beyin metastazı oluşursa kurtarma kemoterapisi tek başına veya radyoterapiyle beraber verilebilir 3) Daha önce radyoterapi almış olan hastalarda kemoterapi tek başına rekürren beyin metastazlarının tedavisi için verilebilir.

2.8.5.1. Siklofosfamid ve Sisplatin

Sistemik kemoterapi ile tedavi edilen 100 meme kanseri beyin metastazı hastasını kapsayan bir retrospektif çalışma 1980 li yılların ortalarında yayınlanmıştır (95). 50 hasta beyin metastazı ve ekstrakraniyal hastalık için benzer objektif yanıt vermiştir. %10 tam yanıt, %40 parsiyel yanıt, %9 stabil hastalık ve %41 yanıtızlık izlenmiştir. Remisyonda geçen ortanca süre tam yanıtı olanlar için >10 ay iken, parsiyel yanıt verenler için bu süre 7 ay saptanmıştır. İlk basamak Kemoterapi ile siklofosfamid, fluorourasil ve prednisone alan 52 hastanın 27 si (%52), siklofosfamid, fluorourasil, prednisone, metotreksat ve vinkristin kombinasyonu alan 35 hastanın 19 u (%54), Metotreksat, vinkristin, ve prednizon alan 7 hastanın 3 ü (%43), siklofosfamid ve doksorubisin alan 6 hastanın 1 inde (%17) yanıt alınmıştır. Beyin metastazında relaps gelişen 35 hastanın 13 ü (%37) ikinci basamak kemoterapi ile başarılı bir şekilde tekrar tedavi edilmiştir. Tam ve kısmi yanıt verenler için

ortanca sağkalım süreleri sırasıyla 39,5 ay ve 10,5 ay olarak saptanmıştır. Yanıt vermeyen hastaların sağkalımı 1,5 ay kadar iken, tüm tedavi verilen hastaların %31'inin sağkalımı bir yıldan uzun olmuştur (95).

Randomize olmayan bir prospektif çalışmada, meme kanseri beyin metastazı olan 20 hasta 4 haftada bir siklofosfamid, metotreksat ve fluorourasil ile tedavi edilirken diğer iki hastaya 3 haftada bir siklofosfamid, doksorubisin ve fluorourasil verilmiştir. Daha önce verilen tedaviler adjuvan veya kurtarma şeklinde siklofosfamid, metotreksat ve fluorourasil veya siklofosfamid, doksorubisin ve fluorourasil iken, 7 hasta öncesinde cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiştir. İki kür kemoterapiden sonra 13 hastada (%65) objektif yanıt alınmış olup nörolojik remisyonda geçen ortanca süre 30 haftayı bulmuştur. Ortanca sağkalım 25 hafta olarak saptanmıştır (96).

Elli altı meme kanseri hastasını kapsayan başka bir prospektif çalışmada, verilen sisplatin ve etoposid kombinasyonu sonucunda 7 hastada (%13) tam yanıt, 14 hastada (%25) parsiyel yanıt alındığı ve ortanca sağkalımın 31 hafta olduğu saptanmıştır (97).

Bu 1980'li ve 1990'lı yıllarda yapılan randomize olmayan çalışmalar göz önüne alındığında, radyoterapi öncesinde meme kanseri beyin metastazı hastalarına kemoterapi verildiğinde vücudun başka kısımlarındaki metastazlarda olduğu gibi önemli yanıt alınabilmektedir. Bu da beyin metastazlarında kemoterapötik ajan seçiminin önemli olduğunu ve en etkili seçeneğin saptanmasının araştırılmaya değer bir alan olduğu gerçeğini ortaya çıkarmıştır.

2.8.5.2. Temozolomid

Temozolomid meme kanseri beyin metastazı hastalarının tedavisinde tek başına ya da TBRT veya diğer ajanlarla kombine halde kullanılan, yeni çıkan ve değerlendirilmekte olan bir ilaçtır. Mitozolomidin 3-metil türevidir, ve anti-tümör aktivitesi nükleofilik bölgelerde DNA'nın metilasyonuna bağlıdır (98). Guaninin metilasyonu sonucunda O6-metilguanin oluşur, bu da DNA replikasyonu sırasında sitozin yerine sürekli timin katılımına sebep olur. Bu sürekli yanlış katılım sonucunda da apoptozis tetiklenmiş olur. Oral temozolomidin %100 biyoyararlanımı ve mükemmel kan-beyin bariyeri geçirgenliği

vardır, ve beyin omurilik sıvısı (BOS) konsantrasyonu plazma konsantrasyonunun %20'si civarındadır (99). Miyelosupresyon temozolomidin 5 günlük kürlerinde görülen doz-kısıtlayan toksisitedir, ve hastaların %6-10'unda ortaya çıkmaktadır (98).

Temozolomid monoterapisi (150 mg/m²/gün, 5 gün her 2 veya 4 haftada bir) uygulanan, daha önce TBRT veya kemoterapi almış toplam 29 meme kanseri beyin metastazı hastası içeren 3 çalışmada da objektif yanıt alınamamıştır (100-102). Temozolomid monoterapisi beşinde beyin metastazı olan 18 MMK hastasında da objektif yanıt ortaya çıkaramamıştır (103).

Temozolomid ve TBRT kombinasyonu araştırılmış ve randomize bir faz 2 çalışmada yalnız TBRT ye göre daha uzun bir progresyonsuz sağkalım (%72 %54), ve bir başka çalışmada yine yalnız TBRT ye göre daha iyi yanıt oranı saptanmıştır (%96 %67) (104,105). Bahsi geçen her iki çalışmada da meme kanserli hasta yüzdesi düşük olduğundan (%10-15) temozolomidin meme kanserli hastalarda TBRT etkisini artırıp artırmadığı konusu tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan başka bir faz 2 çalışmada daha önce kemoterapi veya TBRT alan 15 meme kanseri beyin metastazı hastasının 6'sında sisplatin ve temozolomid kombinasyonu ile kısmi yanıt alınmıştır (106). Fakat gözlenen etki, zaten meme kanseri beyin metastazı hastalarına etkili olan sisplatin'e de bağlı olabileceğinden, bu etkinin ne kadarının temozolomide bağlı olduğu bilinmemiştir. Temozolomid ile vinorelbin ve pegile lipozomal doksorubisin kombinasyonları faz 1 çalışmalarda araştırılmış, ve iyi tolere edildiği saptanmıştır (107,108), ileri çalışmalar beklenmektedir.

2.8.5.3. Hormon reseptörü pozitif metastazlarda hormon tedavisi

Her ne kadar östrojen reseptörü ya da progesteron reseptörü pozitif olan meme kanseri hastalarında reseptörleri negatif olanlara göre daha az sıklıkta beyin metastazı görülse de (109), yayınlanan vaka sunumlarında hormonal tedaviye yanıt veren beyin metastazları bildirilmiştir. Bu vaka sunumları incelendiğinde görülmüştür ki; sentetik progesteron analogu megestrol ya da östrojen antagonisti tamoksifen meme kanseri olan 3 hastada beyin metastazlarının remisyonuna yol açmıştır (110-112).

2.8.5.4. Taksanlar

Taksanlar, dokitaksel ve paklitaksel, metastatik meme kanserinin tedavisinde temel taşlardan birisidir. Etkilerini hücre iskeletindeki tubuline bağlanıp normal mitotik iğ ipliklerinin gelişimini engelleyerek, dolayısıyla da hücre bölünmesini önleyerek gösterirler (113). Bu ajanları kullanan hastaların toplam sağkalımı önceki standart tedavi olan doksorubisine benzerdir, fakat taksanların toksisite profili çok daha iyidir (70,114). Bu ajanların MMK tedavisinde günümüzde sık kullanılan dozları paklitaksel için 3 haftada bir 175 mg/m², ve dositaksel için 3 haftada bir 60-100 mg/m²'dir. Taksanlar proteine yüksek oranda bağlanırlar, ve endotelin lumene bakan kenarında bulunan multi-drug resistans proteinleri için substrattırlar (115). Bu taşıyıcı proteinlere bağlanmaları da taksanların beyine olan kısıtlı etkisinin nedenlerinden biridir (115).

Beyin metastazı olan meme kanserlerinin tedavisinde paklitakselin kullanıldığı beş faz 2 çalışmanın review / gözden geçirilmesinde 152 hastanın 78'inde (%51) sistemik yanıt alınmış olsa da beyin metastazlarında görülür bir etki saptanmamıştır (116). Elli iki hastada ilk başta görülen bir sistemik yanıtın sonra hastalıkta progresyon saptanmış olup, bu 52 hastanın 6 sında sistemik yanıtı rağmen santral sinir sisteminde progresyon saptanmıştır. Başka bir çalışmada, epirubisin ve docetaxel ile tedavi edilen 92 hastanın 28'inde (%30) de novo beyin metastazları görülmüş, ve kemoterapinin başlangıcından beyin metastazının ortaya çıkışına kadar geçen ortalama süre 15 ay olarak bildirilmiştir. Bu 28 hastanın 11'inde ise beyin metastazı ekstrakraniyel hastalıkta progresyon olmaksızın görülmüştür (117). Lipozomal doksorubisin ve paklitaksel verilen başka bir çalışmada MMK lı hastalarda görülen toplam beyin metastazı oranından (%10-15) fazla olarak %24 oranında beyin metastazı gelişimi bildirilmiştir (118).

Bu çalışmalar göz önüne alındığında, taksanlar anlamlı sistemik yanıtlara rağmen meme kanseri hastalarında beyin metastazı progresyonunu engellemektedir, ayrıca literatürdeki meme kanserinin beyin metastazı oranı göz önüne alındığında, taksanlarla tedavi edilen meme kanseri hastalarındaki beyin metastazı oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu da taksanların kan-beyin bariyerini yeteri kadar geçemeyerek, tedavinin başlangıç aşamasında santral sinir sisteminde muhtemelen in-situ olarak bekleyen tümör hücrelerinin büyümesini engellemede yetersiz kaldığı savını desteklemektedir. Bu nedenle taksanlarla

tedavi edilen hastalarda nörolojik semptomların gelişimi açısından dikkatli olunması önerilmektedir.

2.8.5.5. Trastuzumab

Trastuzumabın ilaç piyasasına sunulması meme kanserinin tedavisini önemli ölçüde değiştirmiştir. Trastuzumab Her2/neu reseptörüne bağlanan rekombine bir insan monoklonal antikorudur, ve tümör hücrelerinin büyümesini engeller (119). Trastuzumab anti-tümör etkisini Her2/neu reseptörünün hücre içine alınıp yıkılmasıyla, hücre döngüsünün G1 fazında tutulmasını sağlayıp proliferasyonu azaltarak, apoptozisi artırarak, ve vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunu azaltıp anjiogenezi baskılayarak yapar (120). Trastuzumabın yüksek molekül ağırlığı (14 kDa) kan beyin bariyerini geçmesine izin vermez. Meme kanseri beyin metastazı hastalarının beyin omurilik sıvısındaki trastuzumab konsantrasyonu plasmadakinden 300 kat daha düşük bulunmuştur (121).

Her2/neu proto-onkogeninin fazla ekspresyonu (over-expression) invaziv meme kanserli hastaların %30'unda saptanmıştır, ve bu hastalarda daha agresif bir seyir ve daha kısa sağkalım saptanmıştır (74,122). Dörtüüz altmış dokuz hastayı kapsıyan geniş bir randomize çalışmadan elde edilen bilgilere göre, paklitakseli veya doksorubisin siklofosfamid kombinasyonlu standart kemoterapi alan hastaların tedavisine trastuzumab eklendiğinde progresyonsuz geçen sürede uzama (7.4, 4.6 ay) ve daha uzun sağkalım saptanmıştır (25.1 20.3 ay) (83). Trastuzumab dünyanın her yerinde ileri evre meme kanseri için standart tedavidir; erken evre meme kanseri tedavisindeki kullanımı için de çalışmalar yapılmaktadır (123).

Trastuzumab tedavisi hakkındaki birçok olumlu bulguyu gölgeleyen veri ise, trastuzumabla tedavi edilen hastalarda görece olarak yüksek oranda beyin metastazı görülme sıklığıdır. Yapılan bazı çalışmalarda bu oran %50'ye yakın bulunmuştur (48). Bu gözlemler trastuzumab içeren kemoterapilerin beyin metastazı riskini artırdığı yargısına yol açmıştır (124). Beyin metastazının gelişmesinde muhtemel bir olumsuz etkiye rağmen trastuzumab beyin metastazı olan hastalarda dahi yararlı etkiye sahiptir. İki veya üç beyin metastazı olan hastaları kapsıyan bir çalışmada ortanca sağkalımın trastuzumab öncesinde

9.4 ay iken trastuzumab sonrasında 22.4 aya çıktığı bildirilmiştir (124). Trastuzumaba bağlı artmış sağkalım asıl olarak sistemik yanıtla bağlıdır; yine aynı çalışmada, her iki grupta da benzer oranda beyin metastazı gelişen hasta olmasına rağmen (%25-30), kontrol grubunda %90 kemik metastazı gelişirken bu oran trastuzumab alanlarda %15'tir (124). Büyük ihtimalle trastuzumab kullanımına rağmen beyin metastazlarının gelişimi, bu ilacın kan beyin bariyerini geçememesine bağlıdır. Bundan dolayı, trastuzumab başlandıktan sonra görülen beyin metastazları tedavi de bir başarısızlık olarak görülmemelidir, ve vücuttaki başka bir bölgedeki tümör için verilen trastuzumaba olumlu yanıt veren hastalarda, SSS hastalığı için ayrı tedavi verilmelidir. Bu tedavi tek lezyonu olanlar için cerrahi, iki veya dört lezyonu olanlar için radyocerrahi, veya dörtten fazla veya büyük lezyonu olanlar için TBRT dir. Bu ilaçlar sıklıkla intrakraniyel hastalığı kontrol altına alırken, kan beyin bariyerini de hasarladıkları için teorik olarak trastuzumabın penetrasyonuna izin vermektedirler (125). Ayrıca beyin metastazı geliştirmiş meme kanseri hastalarında hiperosmolar ajanlarla kan-beyin bariyerinin ozmotik yıkımı, ve profilaktik kraniyel radyoterapi trastuzumab tedavisi ile kombine olarak önerilmektedir (126).

Her2/neu nun antikor aracılı inhibisyonundan ayrı olarak, Her2/neu inhibisyonunun farklı yolları geliştirilmiştir. Bunun bir örneği Her2/neu uyu hedef alan oral tirozin kinaz inhibitörü lapatinib dir (127). Bu ilaç refrakter MMK hastalarında etkili bir ilaçtır, ve beyin metastazları için de yararlı bir potansiyel etkisi vardır. Trastuzumabın aksine (Hastaların %11'inde grad 3 toksisite bildirilmiştir (128)) lapatinibde çok düşük oranda kardiyotoksisite saptanmıştır [85]. Ayrıca Grad 3 ve grad 4 yan etkilerin sıklığı da oldukça düşüktür (129). Kombinasyon tedavilerinde ve adjuvan çalışmalarda, lapatinibin faz III çalışmalarının sonuçları beklenmektedir (130).

Kemoterapötik ajanların verilmesi için birçok yeni teknik üzerinde çalışılmaktadır. Örneğin cerrahi sırasında rezeksiyon alanına BCNU (karmustin) yerleştirilmesi fikri incelenmektedir. BCNU is an impregnated polymer wafer that can protect hydroxylating cell and allow slow releasing of chemotherapeutic agents. Bu tekniğin primer beyin tümörlerinde başarılı olduğu gösterilmiştir, ve şimdi metastatik kanserlerde kullanımı için araştırmalar yapılmaktadır (131,132). Diğer yeni geliştirilen teknik ise direk intraserebral mikroinfüzyondur (convection-enhanced delivery). Bu yaklaşım hayvanlarda test edilmiş ve başarılı bulunmuştur (133). İnsanlar üzerinde ise henüz çalışmalar tamamlanmamıştır.

2.8.6. Radyosensitizerler

Beyin metastazlı hastalarda radyosensitizerlerin etkisi geniş bir şekilde araştırılmıştır. TBRT ile kombine olan Misonidazol ve 5-bromodeoksiüridin sağkalıma etki etmede başarısız bulunmuşlardır (134,135). Tümör hücrelerini hedefleyen redoksaktif ilaç olan moteksafin-gadolinyum (136) ile yapılan çalışmada meme kanserinde yararı olmadığı saptanmıştır. Başka bir radyosensitizer olan efaproksiral ise hemoglobini allosterik olarak modifiye eden efaproksiral dir. Efaproksiral hemoglobinin oksijene bağlanma affinitesini azaltarak hemoglobinin beyin dahil tüm dokulara daha hızlı bir şekilde bırakılmasına sebep olur (137,138). Genel olarak tümör hücreleri hipoksiktir, ve bu nedenle radyasyona rölatif olarak duyarlıdırlar. Efaproksiral verilmesinden sonra artan oksijenizasyon nedeniyle tümör hücreleri radyasyona karşı daha hassas olur iken, büyük ihtimalle normal dokunun radyosensitivitesi bundan etkilenmemektedir. Efaproksiralin sık kullanılan bir protokolü TBRT den en geç 30 dakika önce bitecek şekilde 75-100 mg/kg 30 dakikalık infüzyondur (139). Meme kanseri beyin metastazı hastalarında efaproksiralin TBRT ile kombine edildiğinde, sadece TBRT alan gruba göre ortanca sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (131,136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde 2000-2009 yılları arasında meme kanseri tanısı olan ve beyin metastazı tespit edilen 38 hasta analiz edildi. Meme kanseri tanısı meme tümöründen kalın iğne biyopsisi veya eksizyonel biyopsi ile konuldu. Santral sinir sistemi metastazı parankimal veya leptomeningeal tutulum olarak tanımlandı. Tanı bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya beyin omurilik sıvısının sitolojik incelenmesi ile konuldu. Hastanın yaşı, menapoz durumu, tümör tipi, evresi, gradı, hormonal ve HER2 özellikleri, lokal ve sistemik aldığı tedaviler, tanı ile beyin metastazına kadar geçen süre ve genel sağkalımı hasta dosyalarından ve hastane kayıtlarından alınarak kaydedildi. Hasta ve tümör özelliklerinin hastaların sağkalım sürelerini etkileyip etkilemediği belirlenmeye çalışıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yaş ve beyin metastazı yaşı için ortalama \pm standart sapma, aldığı kemoterapi sayısı, takip süreleri için ortanca (minimum - maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Olası kategorik risk faktörlerinin beyin metastazsız yaşam ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Risk faktörlerine ilişkin kaba sağkalım, 1-3 ve 5 yıllık sağkalım oranları, beklenen yaşam süresi ve bu süreye ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı. Sürekli sayısal değişkenlerin beyin metastazı ve genel sağkalım üzerindeki etkisi Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi kullanılarak değerlendirildi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda beyin metastazı ve genel sağkalım üzerinde etkili bulunan değişkenler ile klinik olarak etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin birlikte etkilerini incelemek üzere Çoklu Geriye Dönük Adımsal Cox-Regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi. Her bir değişkene ait rölatif risk ve %95 güven aralığı hesaplandı. $P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta grubu

Hastaların genel özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 48 (aralık, 20-72) idi. Hastaların %52,6’sı pre-menopozal, %47,4’ü postmenopozal durumda idi. Beyin metastazı geliştiğinde hastaların ortalama yaşları 51 idi. Hastaların %15,8’i invaziv lobüler karsinom iken % 84,2’si invaziv duktal karsinom idi. Hastaların 17’si (%44,7) östrojen reseptörü pozitif, 19’u (%50) progesteron reseptörü pozitif, 22’si (%57,9) HER-2 pozitif idi. Hastaların 4’ü (%10,5) hem östrojen reseptörü, hem progesteron reseptörü, hem de HER-2 negatif idi (üçlü negatif). Tümörlerin 26’sı (%68,4) grad 1-2, 8’i (%21,1) grad 3 idi. Tanı anında hastaların 16’sı (%42,1) evre 1-2 iken, 22’si (%57,9) evre 3-4 idi. On hastada (%26,3) beyinde soliter metastaz tespit edildi. Altı hastada ilk metastaz bölgesi santral sinir sistemiydi. Hastaların üçünde leptomeningeal tutulum (%7,9) vardı. Hastaların tedavi seçenekleri ve sağkalımları ile ilgili analizler Tablo 4.2’de verilmiştir. Meme kanseri tanısı olup beyin metastazı gelişen hastalardan ikisine cerrahi tedavi uygulanmıştı ve ikisinde de tek metastaz vardı. Otuz hastaya (%78,9) kraniyal radyoterapi verildi. Otuz yedi hasta adjuvan-neoadjuvan (%97,4) kemoterapi almıştı. Hastaların 27’si (%71) adjuvan kemoterapisini alırken 10 hasta (%26,3) neoadjuvan kemoterapi aldı. Ortalama ve ortalama kemoterapi basamak sayısı üç (aralık, 1-5) idi. Adjuvan kemoterapi olarak 14 hastaya (%36,8) siklofosfamid-adriamisin-fluorourasil (CAF), 10 hastaya (%26,3) siklofosfamid-epirubisin-fluorourasil (CEF), 4 hastaya (%10,5) adriamisin-siklofosfamid (AC) verildi. Hastaların 20’si (%52,6) hormonoterapi, 19’u (%50) trastuzumab aldı.

Otuzsekiz hastanın 23’ü beyin metastazı tanısı sonrası kemoterapi aldı; bu kemoterapi alan hastaların leptomeningeal tutulumu da olan ikisi sistemik kemoterapiye ek olarak intratekal kemoterapi de aldı. Hastaların izlemleri süresince 14 hasta eksitus oldu.

Tablo 4.1. Beyin Metastazlı Meme Kanserli Hastaların Demografik, Klinik ve Patolojik Özellikleri

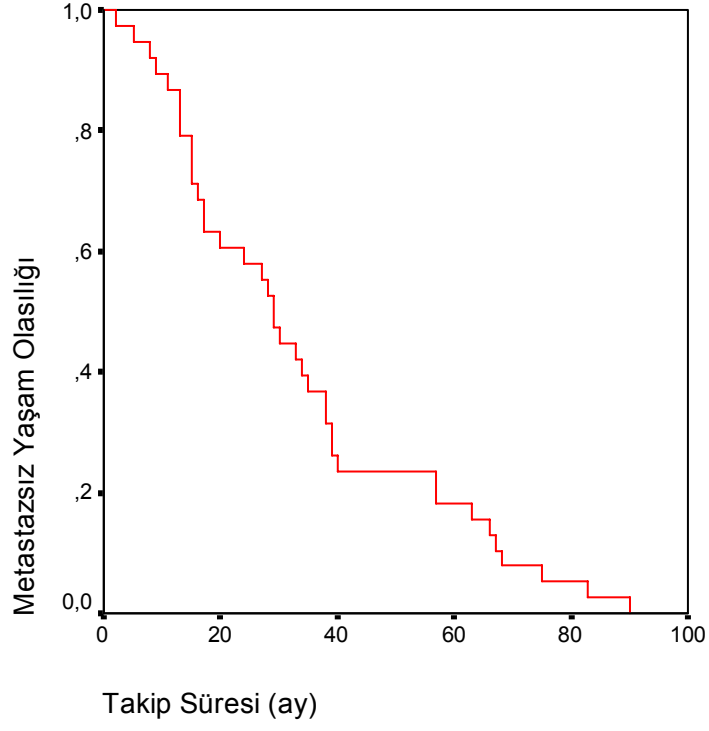
Değişkenler	n=38 (%)
Tanı anında yaş (yıl)	48,3±13,1 (20-72)
Metastaz Yaşı	51,1±13,1 (26-79)
Menopoz Durumu	
Pre-menopozal	20 (%52,6)
Post-Menopozal	18 (%47,4)
Komorbidite	11 (%28,9)
Histoloji	
Lobüler	6 (%15,8)
Duktal	32 (%84,2)
Grade	
Grad I-II	26 (%68,4)
Grad III	8 (%21,1)
Belirtilmemiş	4 (%10,5)
ER Pozitif	17 (%44,7)
PR Pozitif	19 (%50,0)
HER2 Pozitif	22 (%57,9)
Üçlü Negatif	4 (%10,5)
Evre	
I-II	16 (%42,1)
III-IV	22 (%57,9)

Tablo 4.2. Beyin Metastazlı Meme Kanseri Hastalarının Klinik ve Sağkalım ile İlgili Özellikleri

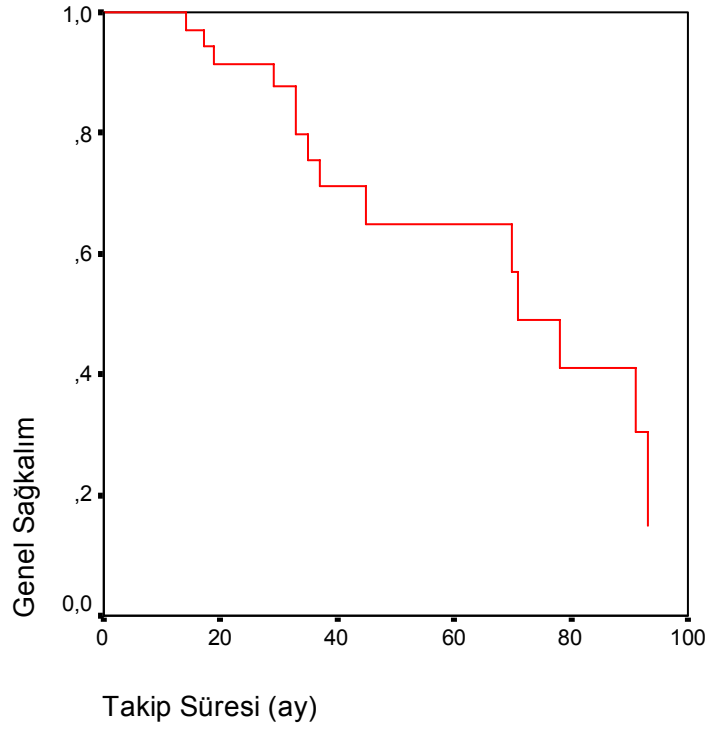
Değişkenler	n=38
Kemoterapi	37 (%97,4)
Adjuvant	27 (%73,7)
Neoadjuvant	10 (%26,3)
KT Basamak Sayısı	3 (1-5)
Birinci basamak	
CAF	14 (%36,8)
CEF	10 (%26,3)
AC	4 (%10,5)
Diğer	9 (%23,7)
Hormonoterapi	20 (%52,6)
Trastuzumab	19 (%50,0)
Kranial RT	30 (%78,9)
Cerrahi Tedavi	2 (%5,3)
Metastaza kadar geçen süre (ay)	29 (2-90)
Beyin metastazından sonra geçen süre (ay)	6,4 (1-46)
Genel Takip Süresi (ay)	34,5 (11-113)

4.2. Beyin Metastazsız Sağkalım ve Genel Sağkalım

Hastaların meme kanseri tanısı aldıktan sonra beyin metastazı gelişene kadar geçen ortalama süresi 29 ay (2-90), beyin metastazı geliştikten sonra ortalama yaşam süresi ise 6 ay olarak bulundu, ortalama toplam sağkalım süresi 34,5 (11-113 ay) ay hesaplandı . Hastaların sağkalımları ile ilgili analizler Tablo 4.2’de verilmiştir. Şekil 4.1’de tüm olgulara ait beyin metastazsız yaşam eğrisi, Şekil 4.2’de tüm olgulara ait genel sağkalım eğrisi gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Tüm Olgulara Ait Beyin Metastazsız Yaşam Eğrisi



Şekil 4.2. Tüm Olgulara Ait Genel Sağkalım Eğrisi

4.3. Beyin Metastazı Olana Kadar Geçen Süre Üzerine Etkili Olabilecek Faktörler

Beyin metastazı olana kadar geçen süre üzerine etkili olabilecek faktörler Tablo 4.3 de verilmiştir. Hastaların menopoz durumu ile beyin metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Premenopozal hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık beyin metastazsız sağkalım oranları sırasıyla %45 ve %15 iken, aynı oranlar postmenopozal grupta sırasıyla %27.8 ve %22.2 olarak bulundu ($p=0,479$).

Hastalığın evre durumu ile beyin metastazsız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Evre 1-2 olan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık metastazsız sağkalım oranları sırasıyla %50 ve %31, 2 iken; Evre 3-4 olanlarda aynı oranlar sırasıyla %27.3 ve %9.1 idi. Daha ileri evrenin beyin metastazı gelişim süresi üzerine süreyi azaltıcı anlamlı etkisi saptandı ($p=0,018$). Evreye göre olgulara ait beyin metastazsız yaşam eğrisi şekil 4.3'de gösterilmiştir.

Hastalığın gradi ile beyin metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Grad 1-2 hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %30,8 ve %19,2 iken, aynı oranlar grad 3 grupta sırasıyla %37.5 ve %25.0 olarak bulundu ($p=0,839$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da, grad 3 hastaların 5 yıllık beyin metastazsız sağkalımının daha fazla oranda olması, grad arttıkça kemoterapiye yanıtın artmasına bağlı olabilir. Hastaların östrojen reseptörü durumu ile beyin metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Östrojen reseptörü negatif hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık beyin metastazsız sağkalım oranları sırasıyla %38,1 ve %19 iken, aynı oranlar östrojen reseptörü pozitif grupta sırasıyla %35,3 ve %17,6 olarak bulundu ($p=0,774$). Hastaların progesteron reseptörü durumu ile beyin metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Progesteron reseptörü negatif hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık beyin metastazsız sağkalım oranları sırasıyla %33,3 ve %16,7 iken, aynı oranlar östrojen reseptörü pozitif grupta sırasıyla %36,8 ve %15,8 olarak bulundu ($p = 0,323$).

Hastaların HER-2 durumu ile beyin metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. HER-2 pozitif hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık beyin metastazsız sağkalım oranları sırasıyla %31,6 ve %10,5 iken, aynı oranlar HER-2 negatif grupta sırasıyla %27,3 ve %9,1 olarak bulundu ($p = 0,351$).

Hastalar biyolojik alt tiplerine göre sınıflandırıldığında üçlü negatif (östrojen reseptörü negatif, progesteron reseptörü negatif, HER-2 negatif) olma durumu ile beyin metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Üçlü negatif olan hastaların 3 yıllık ve 5 yıllık beyin metastazsız sağkalım oranları sırasıyla %50 ve %0 iken, aynı oranlar diğer hastaların oluşturduğu grupta sırasıyla %26.9 ve %11.5 olarak bulundu ($p = 0,972$).

Hastaların beyin metastaz sayısı ile beyin metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik saptandı. Soliter beyin metastazı olan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık beyin metastazsız sağkalım oranları sırasıyla %10 ve %0 iken, aynı oranlar çoklu beyin metastazı olan hastalarda sırasıyla %48 ve %24 olarak bulundu ($p = 0,032$). Sonuçta istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuca göre, çoklu metastazı olan hastaların tekli metastazı olan hastalara göre daha uzun beyin metastazsız sağkalımı olduğu saptanmıştır. Bu çelişkili bulgu, çalışmadaki vaka sayısının azlığına bağlı olabilir.

Hastaların lezyon lokasyonu ile beyin metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Leptomeningeal metastazı olan hastalarda üç yıllık ve beş yıllık beyin metastazsız sağkalım oranları sırasıyla %33,3 ve %0 iken, aynı oranlar parankimal metastazı olan hastalarda sırasıyla %37,1 ve %17,1 olarak bulundu ($p = 0,767$).

Hastalara beyin metastazı için cerrahi yapılması ile beyin metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Cerrahi yapılan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık beyin metastazsız sağkalım oranları sırasıyla %50 ve %0 iken, aynı oranlar cerrahi yapılmayan hastalarda sırasıyla %36,1 ve %19,4 olarak bulundu ($p = 0,798$).

Hastaların kemoterapi alma durumu ile beyin metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Kemoterapi almayan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık beyin metastazsız sağkalım oranları sırasıyla %100 ve %100 iken, aynı oranlar kemoterapi alanlarda %35,1 ve %16,2 olarak bulundu ($p = 0,167$).

Hastaların hormonoterapi alma durumu ile beyin metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Hormonoterapi almayan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık beyin metastazsız sağkalım oranları sırasıyla %42,1 ve %26,3 iken, aynı oranlar hormonoterapi alanlarda %31,6 ve %10,5 olarak bulundu ($p = 0,732$).

Hastaların trastuzumab alma durumu ile beyin metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Trastuzumab almayan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık beyin metastazsız sağkalım oranları sırasıyla %22,2 ve %11,1 iken, aynı oranlar trastuzumab alanlarda %50 ve %25 olarak bulundu ($p=0,270$). Yaşın ve kemoterapi basamak sayısının beyin metastazı üzerine etkisi Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Yaşın ve kemoterapi basamak sayısının beyin metastazsız sağkalım üzerine etkisi cox-regresyon testi ile araştırıldı. Yaşın beyin metastazı gelişme hızı üzerine bir etkisi saptanmadı ($p = 0,792$). Kemoterapi basamak sayısı arttıkça beyin metastazı gelişme riskinin azaldığı belirlendi. ($p=0,003$)

Evre, kemoterapi alma durumu, kemoterapi basamak sayısı ve beyin metastaz sayısının beyin metastazı üzerine çoklu etkileri Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Evre, kemoterapi alma durumu, kemoterapi basamak sayısı ve beyin metastaz sayısının beyin metastazı gelişme hızı üzerine çoklu etkileri araştırıldığında, bu dört faktör için çoklu geriye dönük adimsal cox regression analizi yapıldı. Final modelde (model 4) beyin metastazı gelişme hızı üzerine en fazla etkili olan risk faktörünün kemoterapi basamak sayısı olduğu ortaya çıktı ($p < 0,001$)

Tablo 4.3. Beyin Metastazı Riskini Etkileyen Faktörler

Değişkenler	N	Kaba ^a	1 Yıllık ^a	3 Yıllık ^a	5 Yıllık ^a	Yaşam Beklentisi ^b	Log- Rank	P
Menopoz Durumu							0,50	0,479
Pre-menopozal	20	0,0	80,0	45,0	15,0	28 (2-54)		
Post-menopozal	18	0,0	94,4	27,8	22,2	29 (23-35)		
Evre							5,64	0,018
Evre I-II	16	0,0	93,7	50,0	31,2	34 (24-44)		
Evre III-IV	22	0,0	81,8	27,3	9,1	16 (5-27)		
Grade							0,04	0,839
Grade I-II	26	0,0	88,5	30,8	19,2	29 (22-36)		
Grade III	8	0,0	87,5	37,5	25,0	17 (2-32)		
ER							0,08	0,774
Negatif	21	0,0	90,5	38,1	19,0	29 (14-44)		
Pozitif	17	0,0	82,3	35,3	17,6	29 (16-42)		
PR							0,98	0,323
Negatif	18	0,0	88,9	33,3	16,7	24 (0-49)		
Pozitif	19	0,0	84,2	36,8	15,8	33 (23-43)		
Her -2							0,87	0,351
Negatif	11	0,0	72,7	27,3	9,1	17 (1-33)		
Pozitif	19	0,0	89,5	31,6	10,5	29 (16-42)		
Metastaz Sayısı							4,57	0,032
Tek	10	0,0	90,0	10,0	-	17 (0-36)		
Multiple	25	0,0	88,0	48,0	24,0	35 (24-46)		
Lezyon Lokasyonu							0,09	0,767
Leptomenigeal	3	0,0	66,7	33,3	0,0	28 (0-70)		
Diğer	35	0,0	88,6	37,1	17,1	29 (19-39)		
Biyolojik Alt Tip							0,00	0,972
Üçlü Negatif	4	0,0	100,0	50,0	-	28 (4-52)		
Diğer	26	0,0	80,8	26,9	11,5	20 (9-31)		

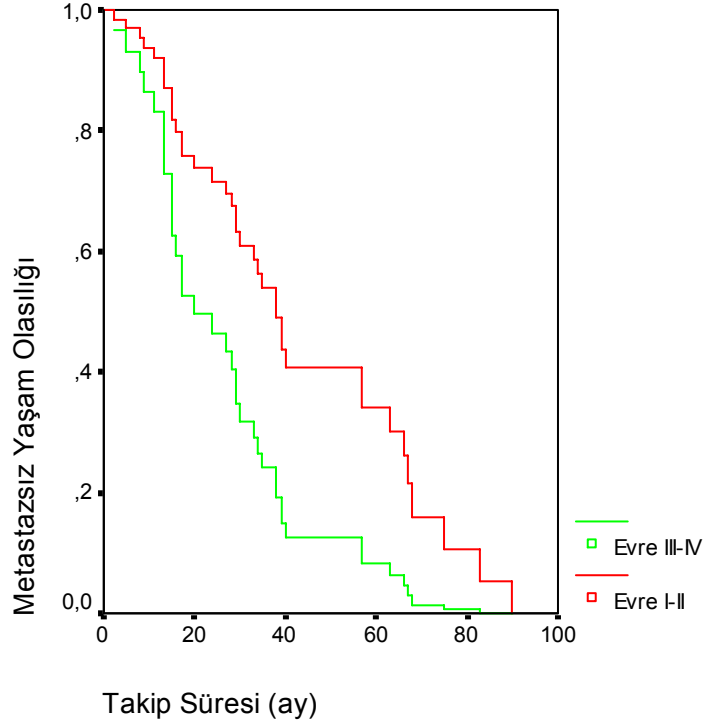
^a Sağkalım Oranı (%), ^b Ortanca (%95 Güven Aralığı).

Tablo 4.4. Yaşın ve KT Basamak Sayısının Beyin Metastazı ve Genel Sağkalım Üzerine, Metastaz Yaşının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Değişkenler	Relatif Risk	p değeri	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş				
Beyin Metastazı	1,003	0,792	0,981	1,026
Genel Sağkalım	1,011	0,566	0,974	1,049
Beyin Metastaz Yaşı				
Genel Sağkalım	1,005	0,798	0,969	1,042
KT Basamak Sayısı				
Beyin Metastazı	0,604	0,003	0,433	0,844
Genel Sağkalım	0,562	0,039	0,325	0,971

Tablo 4.5. Evre, KT, KT Basamak Sayısı ve Beyin Metastaz Sayısının Beyin Metastazı Üzerine Çoklu Etkileri

Bağımsız Değişkenler	Relatif Risk	p değeri	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Model I				
Evre III-IV	1,528	0,305	0,680	3,434
Multiple Beyin Metastazı	0,524	0,128	0,228	1,205
KT Almak	0,939	0,938	0,194	4,553
KT Basamak Sayısı	0,576	0,005	0,394	0,843
Model II				
Evre III-IV	1,514	0,294	0,697	3,287
Multiple Beyin Metastazı	0,526	0,128	0,230	1,204
KT Basamak Sayısı	0,577	0,004	0,396	0,842
Model III				
Multiple Beyin Metastazı	0,508	0,111	0,221	1,168
KT Basamak Sayısı	0,554	0,002	0,380	0,806
Model IV				
KT Basamak Sayısı	0,537	<0,001	0,368	0,782



Şekil 4.3. Evreye Göre Olgulara Ait Beyin Metastazsız Yaşam Eğrisi

4.4. Genel Sağkalım Üzerine Etkili Olabilecek Faktörler

Genel sağkalım üzerine etkili olabilecek faktörler tablo 4.6'da gösterilmiştir. Hastaların menopoz durumu ile genel sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Premenopozal hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %86,9 ve %74,5 iken, aynı oranlar postmenopozal grupta sırasıyla %63,2 ve %54,1 olarak bulundu ($p = 0,983$).

Hastalığın evre durumu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik saptanmadı. Evre 1-2 olan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık metastazsız sağkalım oranları sırasıyla %83,3 ve %72,9 iken; evre 3-4 olanlarda aynı oranlar sırasıyla %69,5 ve %61,8 idi ($p=0,800$).

Hastalığın gradi ile genel sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Grad 1-2 hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %66,4 ve %53,2 iken, aynı oranlar grad 3 grupta sırasıyla %100 ve %100 olarak bulundu ($p = 0,250$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da, grad 3 hastaların genel sağkalımının daha fazla oranda olması, grad arttıkça kemoterapiye yanıtın artmasına bağlıdır.

Hastaların östrojen reseptörü durumu ile genel sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Östrojen reseptörü negatif hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %62,3 ve %53,4 iken, aynı oranlar östrojen reseptörü pozitif grupta sırasıyla %93,7 ve %83,3 olarak bulundu ($p = 0,370$).

Hastaların progesteron reseptörü durumu ile genel sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Progesteron reseptörü negatif hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %59,9 ve %59,9 iken, aynı oranlar östrojen reseptörü pozitif grupta sırasıyla %90 ve %66,7 olarak bulundu ($p = 0,368$).

Hastaların HER-2 durumu ile genel sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. HER-2 pozitif hastalarda üç yıllık ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %76,0 ve %63,4 iken, aynı oranlar HER-2 negatif grupta sırasıyla %65,6 ve %52,5 olarak bulundu ($p = 0,339$).

Hastalar biyolojik alt tiplerine göre sınıflandırıldığında üçlü negatif (östrojen reseptörü negatif, progesteron reseptörü negatif, HER-2 negatif) olma durumu ile genel sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Üçlü negatif olan hastaların 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %50 ve %0 iken, aynı oranlar diğer hastaların oluşturduğu grupta sırasıyla %77,7 ve %60,1 olarak bulundu ($p=0,413$).

Hastaların beyin metastaz sayısı ile genel sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik saptanmadı. Tek beyin metastazı olan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %47,2 ve %0 iken, aynı oranlar çoklu beyin metastazı olan hastalarda sırasıyla %89,5 ve %75,5 olarak bulundu ($p = 0,053$).

Hastaların lezyon lokalizasyonu ile genel sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Leptomeningeal metastazı olan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %50 ve %50 iken, aynı oranlar parankimal metastazı olan hastalarda sırasıyla %77,2 ve %66,1 olarak bulundu ($p=0,339$).

Hastalara beyin metastazı için cerrahi yapılması ile genel sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Cerrahi yapılan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100 ve %0 iken, aynı oranlar cerrahi yapılmayan hastalarda sırasıyla %74,1 ve %63,4 olarak bulundu ($p=0,445$).

Hastaların kemoterapi alma durumu ile genel sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Kemoterapi almayan hastalarda üç yıllık ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100 ve %100 iken, aynı oranlar kemoterapi alanlarda %74,5 ve %63,7 olarak bulundu ($p=0,330$).

Hastaların beyin metastazı teşhisi sonrası kemoterapi alma durumu ile genel sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Beyin metastazı sonrası kemoterapi almayan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %71,6 ve %71,6 iken, aynı oranlar kemoterapi alanlarda %77,5 ve %62,2 olarak bulundu ($p = 0,980$).

Hastaların hormonoterapi alma durumu ile genel sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulundu. Hormonoterapi almayan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %49,2 ve %49,2 iken, aynı oranlar hormonoterapi alanlarda %94,7 ve %77,7 olarak bulundu ($p = 0,035$). Hormonoterapi almayan ve alan gruplara ait genel sağkalım eğrisi şekil 4.4’de gösterilmiştir.

Hastaların trastuzumab alma durumu ile genel sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı. Trastuzumab almayan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %80,1 ve %72,1 iken, aynı oranlar kemoterapi alanlarda %70,0 ve %56,0 olarak bulundu ($p = 0,380$).

Yaşın, metastaz yaşının ve kemoterapi basamak sayısının genel sağkalım üzerine etkileri Tablo 4.4’de gösterilmiştir. Yaşın, metastaz yaşının ve kemoterapi basamak sayısının genel sağkalım üzerine etkisi cox – regression ile araştırıldı. Yaşın ve beyin metastazı yaşının genel sağkalım üzerinde etkisiz olduğu (sırasıyla $p = 0,56$ ve $p = 0,80$), kemoterapi basamak sayısı arttıkça genel sağkalımın arttığı saptandı ($p=0,039$). Beyin metastaz sayısı, kemoterapi basamak sayısı ve hormonoterapinin genel sağkalım üzerine çoklu etkileri Tablo 4.7 de gösterilmiştir. Beyin metastaz sayısı, kemoterapi basamak sayısı ve hormonoterapinin genel sağkalım üzerine çoklu etkileri çoklu geriye dönük adimsal cox-regression analizi ile araştırıldı. Sonuçta kemoterapi basamak sayısında artış ve hormonoterapi almak genel sağkalımı en çok artıran faktörler olarak saptandı. (sırasıyla, $p = 0,03$ ve $p = 0,04$)

Tablo 4.6. Genel Sağlık Üzerinde Etkili Olabilecek Faktörler

Değişkenler	N	Kaba ^a	1 Yıllık ^a	3 Yıllık ^a	5 Yıllık ^a	Yaşam Beklentisi ^b	Log- Rank	P
Menopoz Durumu							0,00	0,983
Pre-menopozal	20	70,0	100,0	86,9	74,5	70 (47-93)		
Post-menopozal	18	55,6	100,0	63,2	54,1	78 (14-142)		
Evre							0,06	0,800
I-II	16	50,0	100,0	83,3	72,9	70 (56-84) ^c		
III-IV	22	72,7	100,0	69,5	61,8	80 (59-102) ^c		
Grad							1,32	0,250
I-II	26	50,0	100,0	66,4	53,2	61 (46-76) ^c		
III	8	87,5	100,0	100,0	100,0	91 (91-91) ^c		
ER							0,80	0,370
Negatif	21	52,4	100,0	62,3	53,4	71 (19-123)		
Pozitif	17	76,5	100,0	93,7	83,3	91 (57-125)		
PR							0,81	0,368
Negatif	18	55,6	100,0	59,9	59,9	71 (2-140)		
Pozitif	19	68,4	100,0	90,0	66,7	70 (19-121)		
HER-2							0,92	0,339
Negatif	11	63,6	100,0	65,6	52,5	46 (33-59) ^c		
Pozitif	19	63,2	100,0	76,0	63,4	66 (49-83) ^c		
Metastaz Sayısı							3,74	0,053
Soliter	10	60,0	100,0	47,2	-	35 (28-41) ^c		
Multiple	25	68,0	100,0	89,5	75,5	78 (62-93) ^c		
Lezyon Lokasyonu							0,91	0,339
Leptomeningeal	3	33,3	100,0	50,0	50,0	54 (5-102) ^c		
Diğer	35	65,7	100,0	77,2	66,1	71 (57-86) ^c		
Biyolojik Alt Tip							0,67	0,413
Üçlü Negatif	4	50,0	100,0	50,0	-	39 (24-54) ^c		
Diğer	26	65,4	100,0	77,7	60,1	64 (49-79) ^c		

^a Sağlık Oranı (%), ^b Ortanca (%95 Güven Aralığı), ^c Ortalama (%95 Güven Aralığı).

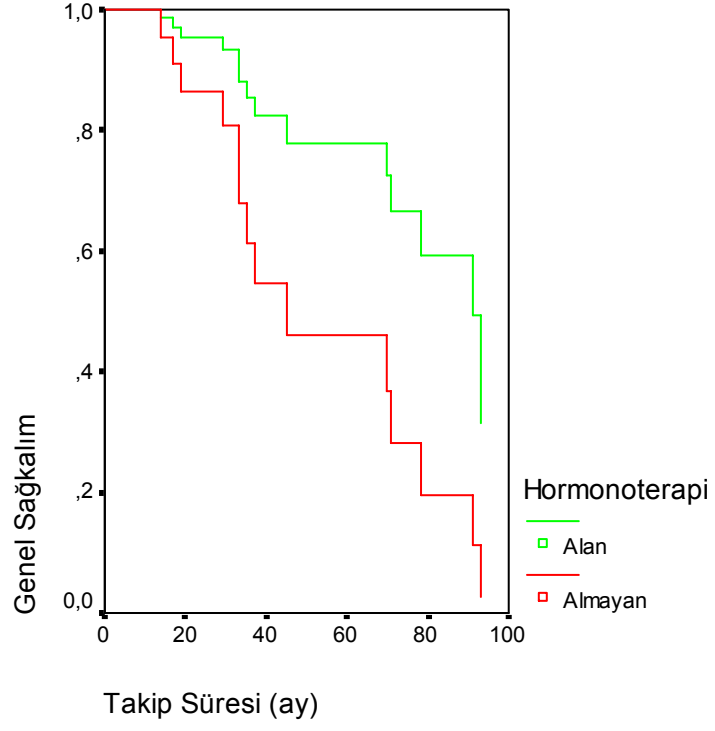
Tablo 4.6. Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Olabilecek Faktörler – Devamı

Değişkenler	N	Kaba ^a	1 Yıllık ^a	3 Yıllık ^a	5 Yıllık ^a	Yaşam Beklentisi ^b	Log- Rank	P
Cerrahi							0,58	0,445
Yapılmamış	36	61,1	100,0	74,1	63,4	71 (59-83)		
Yapılmış	2	100,0	100,0	100,0	-	-		
KT							0,95	0,330
Yapılmamış	1	100,0	100,0	100,0	100,0	77 (67-87)		
Yapılmış	37	62,2	100,0	74,5	63,7	71 (40-102)		
Met. Sonrası KT							0,00	0,980
Yok	15	66,7	100,0	71,6	71,6	70 (36-104)		
Var	23	60,9	100,0	77,5	62,2	71 (32-110)		
Hormonoterapi							4,46	0,035
Almayan	18	50,0	100,0	49,2	49,2	35 (0-78)		
Alan	20	75,0	100,0	94,7	77,7	91 (51-131)		
Trastuzumab							0,77	0,380
Almayan	19	68,4	100,0	80,1	72,1	91 (50-132)		
Alan	19	57,9	100,0	70,0	56,0	71 (20-122)		
GENEL	38	63,2	100,0	75,4	65,3	71 (59-83)	-	-

^a Sağkalım Oranı (%), ^b Ortanca (%95 Güven Aralığı), ^c Ortalama (%95 Güven Aralığı).

Tablo 4.7. Beyin Metastaz Sayısı, KT Basamak Sayısı ve Hormonoterapinin Genel Sağkalım Üzerine Çoklu Etkileri

Bağımsız Değişkenler	Relatif Risk	p değeri	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Model I				
Multiple Beyin Metastazı	0,332	0,159	0,072	1,538
KT Basamak Sayısı	0,449	0,034	0,214	0,942
Hormonoterapi Almak	0,294	0,066	0,080	1,084
Model II				
KT Basamak Sayısı	0,445	0,031	0,214	0,928
Hormonoterapi Almak	0,268	0,043	0,075	0,958



Şekil 4.4. Hormonoterapi Almayan ve Alan Gruplara Ait Genel Sağkalım Eğrisi

5. TARTIŞMA

Meme kanseri santral sinir sistemi metastazlarının ikinci en sık sebebidir (10,11). Meme kanserinde beyin metastazı oranı %14-20 iken, otopsi serileri klinik olarak belirlenmemiş metastazları da sayarak, bu orana ekstra bir %10 daha eklemektedir (12). Meme kanserinin beyin metastazındaki prognostik ve prediktif parametreler günümüzde en çok merak edilen ve çalışma yapılan konulardandır. Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde 2000-2009 yılları arasında meme kanseri tanısı alan ve beyin metastazı tespit edilen 38 hasta analiz edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek meme kanserinin beyin metastazındaki prediktif ve prognostik parametreler araştırıldı.

Önceki çalışmalarda bildirilen Karnofsky performans skoru, genç yaş, östrojen reseptörü pozitifliği, progesteron reseptörü pozitifliği, HER2 pozitifliği, duktal histoloji, sistemik tümör kontrolü, kortikosteroid tedavisine yanıt gibi anlamlı prognostik faktörlerin aksine; bu çalışmada beyin metastazsız sağkalım üzerine evre ve metastaz sayısı, kemoterapi basamak sayısı; genel sağkalım üzerine de hormonoterapi alma, kemoterapi basamak sayısı anlamlı faktörler olarak bulundu.

Pestalozzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tutulan lenf nodu durumu (>3 nod), patolojik tümör boyutu (>2 cm.) gibi tümör özellikleri de beyin metastazı için bildirilen diğer risk faktörleriydi (27). Yaptığımız çalışma retrospektif olduğundan ve tüm dosyalarda tümör boyutu, tutulan lenf nodu sayısı gibi parametrelere ulaşamadığından; TNM sınıflamasına göre bu parametreler kullanılarak yapılan evreleme sisteminin beyin metastazı gelişimi üzerine etkisi araştırıldı. Önceki çalışmalar ile uyumlu olarak artan evre ile beyin metastazı olasılığında artış saptandı.

Beyin metastazı geliştiğinde hastaların ortanca yaşları 51 idi. Bu bulgu, daha önce diğer araştırmacılar tarafından belirtildiği gibi, meme kanseri hastalarının sistemik metastazlarının normalde görüldüğü ortanca yaştan 5 yaş düşüktür (140). De La Monte ve arkadaşlarının çalışmasında, artan yaş ile santral sinir sistemi metastazı hızında azalma ve 40 yaş altı beyin metastazlı hastalarda daha kısa sağkalım bildirilmiştir (141). Fakat bizim

çalışmamızda yaşın beyin metastazı gelişim hızı ve genel sağkalım üzerine, veya beyin metastazı yaşının da genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların meme kanseri tanısı almalarından beyin metastazı gelişene kadar geçen ortalama süre 29 ay olarak bulunmuştur. Di Stefano ve arkadaşlarının MD Anderson'da izlenen 101 hastayı kapsayan ve 1979'da yayınlanan çalışmasında da bizim bulgumuza benzer olarak ilk meme kanseri teşhisi ve beyin metastazının teşhisi arasındaki ortalama süre 34 ay olarak saptanmıştır (142). Dikkate değer başka bir konu ise, adı geçen çalışmada beyin metastazı saptandıktan sonraki ortalama sağkalım 4 ay iken, çalışmamızda bu süre 6,4 ay, Altundağ ve arkadaşlarının 2007 de yayınladığı çalışmada ise bizim sonucumuza benzer olarak 6,8 ay bulunmasıdır (142,143). Bu süredeki artış bu çalışmada daha iyi görüntüleme tekniklerinin kullanılmasına ve kemoterapi ve radyoterapi gibi daha efektif tedavi modaliteleri ile tedavi imkanının sağlanmasına bağlı olabilir.

Beyin parankimine metastazlar hematogen yolla olmaktadır. Beyin metastazları tek, çoklu, veya leptomeningeal metastaz şeklinde olabilir. Soliter beyin metazı olan olguların daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (90). Bu sağkalımın artışı tek beyin metastazlı hastalarda tam beyin radyoterapisi, stereotaktik radyocerrahi, ve de özellikle lezyonun cerrahi olarak çıkarımı ile artmıştır. Çalışmamızda % 65,7 oranında çoklu beyin metastazı saptanmıştır. Hastaların %26,3'ünde soliter beyin metastazı saptanmıştır. Bu oran Lentzsch ve arkadaşlarının ve Altundağ ve arkadaşlarının çalışmalarında bulunan sırasıyla %30 ve %26,4 oranları ile benzerdir (143,144). Bizim çalışmamızda hastaların beyin metastaz sayısı ile beyin metastazsız sağkalım arasında anlamlı bir birliktelik saptandı. İstatiksel olarak anlamlı bulunan sonuca göre, çoklu metastazı olan hastaların soliter metastazı olan hastalara göre daha uzun beyin metastazsız sağkalımı olduğu saptandı. Aynı ilişki genel sağkalım açısından araştırıldığında, hastaların beyin metastaz sayısı ile genel sağkalım arasında sınırda anlamlı bir birliktelik saptandı ($p = 0,053$). Sonuçta istatiksel olarak anlamlı olmasa da, bulunan sonuca göre, çoklu metastazı olan hastaların tekli metastazı olan hastalara göre daha uzun genel sağkalımı olduğu saptanmıştır. Bu çelişkili bulgu, çalışmadaki vaka sayısının azlığına bağlı olabilir.

Leptomeningeal metastaz hastaların %7,8'inde saptanmıştır ve bu hastaların üçünde de lobuler karsinom tanısı mevcuttur. Hasta sayısı her ne kadar az olsa da, bu bulgu Lamovec ve arkadaşlarının meme kanserli 261 hastayla yapılan otopsi çalışması sonucunda

bildirilen invaziv lobüler kanserlerde leptomeningeal metastaza meyil olduğu yönündeki bulguyu destekler niteliktedir (145).

Tek beyin metastazlı veya seçilmiş çoklu metastazlı hastalarda lezyonların cerrahi olarak çıkarımının sağkalımı anlamlı olarak artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (89,146). Çalışmamıza dahil ettiğimiz 38 hastanın sadece ikisine cerrahi yapılmış olup, cerrahi yapılamayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır. Bu sonuç büyük ihtimalle cerrahi yapılan hasta sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanmaktadır.

Beyin metastazlı meme kanseri olgularında kemoterapinin rolü tartışmalıdır. Kan-beyin bariyeri birçok kemoterapötik ajanın santral sinir sistemine geçişini engellemektedir. Kan beyin bariyerini geçtiği gösterilen temozolamid ve idarubisin gibi ajanlar da meme kanserinde sınırlı miktarda etkiye sahiptir. Tümörün kendisi veya radyoterapi nedeniyle bozulmuş kan-beyin bariyeri bazı kemoterapötiklerin geçişine izin vermektedir. Bu şekilde tek ajan veya kombine kullanıldıklarında cisplatin, etoposid, carboplatin, siklofosfamid, antrasiklinler, temozolomid gibi ajanlarla %40-60 a varan yanıtlar alınmaktadır (96,147) .

Altundağ ve arkadaşlarının çalışmasında kemoterapi sağkalım için prognostik faktör olarak belirtilmiş olsa da bizim çalışmamızda kemoterapi değil ama kemoterapi basamak sayısı yani bir anlamda dolaylı olarak kemoterapi, hem beyin metastazsız sağkalım hem de genel sağkalım için anlamlı bir faktör olarak saptanmıştır (143). Yaptığımız çalışmada kemoterapinin sağkalım için prognostik faktör olarak anlamlı bulunmaması ise hastaların biri hariç diğer hepsinin kemoterapi almış olması, kemoterapi almayan hasta grubunu oluşturan tek hastanın ise beyin metastazı tanısı aldıktan sonraki hiçbir dönemde kemoterapi kabul etmeyen ve 83 aylık hormonoterapi izlemi sonrasında beyin metastazı saptanan bir olgu olmasından kaynaklanabilir.

Meme kanserlerinin ve bu kansere bağlı metastazların çoğu, büyüme ve yaşamın devamı için östrojene bağımlıdır. Bu nedenle endokrin tedavi hormon duyarlı meme kanserlerinde sistemik ve hedefe yönelik tedavinin temel taşı olmuştur.

Çalışmamızda hormonoterapi alan olguların çoğunda ajan olarak tamoksifen kullanılmıştır. Tamoksifenin dolaylı olarak da hormonoterapinin beyin metastazları üzerine etkisi genel olarak sınırlı bulunmaktadır. Yine de Salvati ve arkadaşları tarafından üç

vakada tamoksifen ile stabilize edilen soliter ve çoklu beyin metastazları olan olgu sunumları yayınlamıştır (148). Bizim çalışmamızda da bu görüşle uyumlu olarak hormonoterapi uygulanan beyin metastazlı meme kanseri olgularında sağkalımın arttığı gösterilmiştir.

Solid tümörlerin beyin metastazlarının tedavisinde radyoterapinin etkin olduğu kuvvetli bir şekilde ispatlanmış bir bulgudur. Yapılan birçok retrospektif çalışmada radyoterapinin ortanca sağkalımı 3-6 ay uzattığı gösterilmiştir (149). Radyoterapi ispatlanmış bir tedavi şekli olduğundan, çalışmamıza katılan her hastaya radyoterapi uygulanmıştır, bu nedenle bu çalışmada radyoterapinin sağkalım üzerine etkisi, radyoterapi almayan hasta grubu olmadığından araştırılmamıştır.

HER-2, (Epidermal Growth Factor Receptor-2, Cerb-B2) büyüme faktörü olup meme kanseri için prognostik ve prediktif özelliği vardır. Her2/neu proto-onkogeninin fazla ekspresyonu invaziv meme kanserli hastaların %30'unda saptanmıştır ve bu hastalarda daha agresif bir seyir ve daha kısa sağkalım saptanmıştır (74,75). Trastuzumab Her2/neu reseptörüne bağlanan rekombine bir insan monoklonal antikordur, ve tümör hücrelerinin büyümesini engeller (119). Trastuzumabın yüksek molekül ağırlığı (14 kDa) kan beyin bariyerini geçmesine izin vermez. Meme kanseri beyin metastazı hastalarının beyin omurilik sıvısındaki trastuzumab konsantrasyonu plasmadakinden 300 kat daha düşük bulunmuştur (121).

Slamon ve arkadaşları tarafından yayınlanmış olan 469 hastayı kapsıyan geniş bir randomize çalışmadan elde edilen bilgilere göre, standart kemoterapi alan hastaların tedavisine trastuzumab eklendiğinde progresyonsuz geçen sürede uzama ve daha uzun sağkalım saptanmıştır (83). Trastuzumab tedavisi hakkındaki birçok olumlu bulguyu gölgeleyen veri ise, trastuzumabla tedavi edilen hastalarda görece olarak yüksek oranda beyin metastazı görülme sıklığıdır. Bendell ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bu oran %50'ye yakın bulunmuştur (48). Bu gözlemler trastuzumab içeren kemoterapilerin beyin metastazı riskini artırdığı yargısına yol açmıştır. Büyük ihtimalle trastuzumab kullanımına rağmen beyin metastazlarının gelişimi, bu ilacın kan beyin bariyerini geçememesine ve trastuzumab tedavisi ile bu tedavi olmaksızın daha kısa sağkalım ile daha agresif seyredecek olan hastalığın doğal seyrinin uzamasına bağlıdır. Hem HER-2 pozitifliğinin beyin metastazını artırıp artırmadığı, hem de trastuzumab tedavisinin

sağkalıma olan katkısı bu çalışmada incelenmiş olup, her iki önermeyi de destekler anlamlı sonuç saptanmamıştır.

Bu çalışmayı kısıtlandıran faktör, çalışmanın alt gruplarındaki hasta sayılarının azlığıdır, ve bu durum çalışma sonuçlarında bazı hatalara yol açmış olabilir. Ek olarak hasta kayıtlarının çoğunda hastaların performans durumuna ait veri saptanamadığından bu faktörün sağkalıma etkisi değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak beyin metastazlı meme kanseri olgularının prognozu hala kötü olmakla beraber, geçmişle kıyaslandığında yine de önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yaptığımız çalışmada daha önce anlamlı prognostik faktörler oldukları bildirilen Karnofsky performans skoru, genç yaş, östrojen reseptörü pozitifliği, progesteron reseptörü pozitifliği, HER2 pozitifliği yerine evre ve metastaz sayısı, kemoterapi basamak sayısı beyin metastazsız sağkalım üzerine; hormonoterapi alma, kemoterapi basamak sayısı da genel sağkalım üzerine anlamlı faktörler olarak bulundu.

Meme kanserinde beyin metastazının patofizyolojisinin anlaşılması, yeni moleküler tedavi hedeflerinin seçimi, santral sinir sistemine ilaçların ulaştırılması için yeni yolların bulunması, radyocerrahi ve cerrahi gibi lokal tedavi yöntemlerinin olgunlaştırılması, sistemik tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ve hasta alt gruplarına göre daha özelleşmiş tedavilerin seçimi ile bu hastaların umutsuz seyri değiştirilebilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde 2000-2009 yılları arasında meme kanseri tanısı alan ve beyin metastazı tespit edilen 38 hasta analiz edildi. Hastanın yaşı, menapoz durumu, tümör tipi, evresi, gradı, hormonal ve HER2 özellikleri, lokal ve sistemik aldığı tedaviler, tanı ile beyin metastazına kadar geçen süre ve genel sağkalımı hasta dosyalarından ve hastane kayıtlarından alınarak kaydedildi. Hasta ve tümör özelliklerinin hastaların sağkalım sürelerini etkileyip etkilemediği belirlenmeye çalışıldı.

Aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Hastaların ortanca yaşı 48 (20-72) idi. Beyin metastazı geliştiğinde hastaların ortanca yaşları 51 idi.
2. Hastaların %52,6'sı pre-menopozal, %47,4'ü postmenopozal durumda idi.
3. Hastaların %15,8'i invaziv lobüler karsinom iken % 84,2'si invaziv duktal karsinom idi.
4. Hastaların 17'si (%44,7) östrojen reseptörü pozitif, 19'u (%50) progesteron reseptörü pozitif, 22'si (%57,9) HER-2 pozitif idi. Hastaların 4'ü (%10,5) hem östrojen reseptörü, hem progesteron reseptörü, hem de HER-2 negatif idi (üçlü negatif).
5. Tümörlerin 26'sı (%68,4) grad 1-2, 8'i (%21,1) grad 3 idi. Tanı anında hastaların 16'sı (%42,1) evre 1-2 iken, 22'si (%57,9) evre 3-4 idi.
6. On hastada (%26,3) beyinde soliter metastaz tespit edildi. Hastaların üçünde leptomeningeal tutulum (%7,9) vardı.
7. Meme kanseri tanısı olup beyin metastazı gelişen hastalardan ikisine cerrahi tedavi uygulanmıştı ve ikisinde de tek metastaz vardı. Otuz hastaya (%78,9) kraniyal radyoterapi verildi. Hastaların 27'si (%71) adjuvan 10'u (%26,3)

neoadjuvan olmak üzere toplam 37 (% 97.4) hasta kemoterapi almıştı. Ortalama ve ortanca kemoterapi basamak sayısı üç (1-5) idi.

8. Hastaların meme kanseri tanısı aldıktan sonra beyin metastazı gelişene kadar geçen ortanca süresi 29 ay (2-90), beyin metastazı geliştikten sonra ortanca yaşam süresi ise 6 ay (1-46) olarak bulundu, ortanca toplam sağkalım süresi 34,5 (11-113) ay hesaplandı
9. Daha ileri evrenin beyin metastazı gelişim süresi üzerine süreyi azaltıcı anlamlı etkisi saptandı ($p=0,018$).
10. Beyin metastazı gelişim süresi üzerine metastaz sayısının süre artırıcı etkisi saptandı ($p = 0,032$).
11. Kemoterapi basamak sayısı arttıkça beyin metastazı gelişme riskinin azaldığı belirlendi. ($p=0,003$) Beyin metastazı gelişme hızı üzerine en fazla etkili olan risk faktörünün kemoterapi basamak sayısı olduğu ortaya çıktı ($p < 0,001$).
12. Yaşın ve beyin metastazı yaşının genel sağkalım üzerinde etkisiz olduğu (sırasıyla $p = 0,56$ ve $p = 0,80$) saptandı.
13. Hormonoterapi almanın genel sağkalım üzerine süreyi artırıcı anlamlı etkisi bulundu ($p = 0,035$).
14. Kemoterapi basamak sayısı arttıkça genel sağkalımın arttığı saptandı ($p=0,039$).
15. Sonuçta kemoterapi basamak sayısında artış ve hormonoterapi almak genel sağkalımı en çok artıran faktörler olarak saptandı (sırasıyla, $p = 0,031$ ve $p = 0,043$).

7. KAYNAKLAR

1. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
2. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafour A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54: 8
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001; 94: 153-156.
4. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2: 133
5. National Cancer Institute of Canada (NCIC) (2006) Canadian cancer statistics 2006. NCIC, www.ncic.cancer.ca
6. American Cancer Society (ACS) (2006) Cancer facts and figures. www.acs.org X American Joint Committee on Cancer (2002) Chapter on breast. In *AJCC Cancer Staging Manual*, Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M (eds) *AJCC 6th edn*, pp 221–240. Lippincott-Raven: Philadelphia
7. Vorobiof DA, Sitas F, Vorobiof G (2001) Breast cancer incidence in South Africa. *J Clin Oncol* 19(No 18S): 125s–127s
8. Contents of the SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. 2005.
9. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU: Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 2197-205, 1996

10. Kesari S, Batchelor TT. Leptomeningeal metastases. *Neurol Clin* 2003 Feb; 21 (1): 25-66
11. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981 Jul 15; 48 (2): 384-94
12. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW. Central nervous system metastases from breast carcinoma: Autopsy study. *Cancer* 1983;52: 2349-54.
13. Gusterson A.B, Ross T.D, Heath J.V, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast cancer research* 2005,7: 143-148.
14. World Health Organization. Histological typing of breast tumours. 2nd edition. Geneva, Switzerland: 1981
15. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. Current perspectives on BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers. *Intern Med J* 2001;31: 349
16. Kumar V, Cotran RS, Stanley L. *Basic Pathology*. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2003; 191-192.
17. Tavassoli FA. *Pathology of the Breast*. 2nd edition. Connecticut, Appelton and Lange, 1999
18. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, IARC Press, 2003;9-113.
19. Dupont WD, Page DL, Rogers LW. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985 Jan 17;312(3): 146-51.
20. Evans JS, Wennberg JE, McNeil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med* 1986;315: 810.

21. Wohlfahrt J, Melby M. Age at any birth is associated with breast cancer risk. *Epidemiology*. 2004; 12: 68-73.
22. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15.
23. Cancer Research UK. Epidemiology unit, University of Oxford UK. Endogenous sex hormone and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *J Natl. Cancer Inst.* 2002. Apr. 17;94 (8): 606-16
24. Vogel PM, Georgiade NG, et al. The correlation of histologic changes in human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol*1981;104: 23-24.
25. Stenberg SS. *Diagnostic Surgical Pathology*, 3rd ed. Vol I Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins,1999;319-379.
26. Gabos, Z., Sinha, R., Hanson, J., Chauhan, N., Hugh, J., Mackey, J. R., et al. (2006). Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 5658–5663.
27. Pestalozzi, B. C., Zahrieh, D., Price, K. N., Holmberg, S. B., Lindtner, J., Collins, J., et al. (2006). Identifying breast cancer patients at risk for central nervous system (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Annals of Oncology*, 17, 935–944.
28. Hicks, D. G., Short, S. M., Prescott, N. L., Tarr, S. M., Coleman, K. A., Yoder, B. J., et al. (2006). Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *American Journal of Surgical Pathology*, 30, 1097–1104.

29. Tham, Y. L., Sexton, K., Kramer, R., Hilsenbeck, S., & Elledge, R. (2006). Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer*, 107, 696–704.
30. Stemmler, H. J., Kahlert, S., Siekiera, W., Untch, M., Heinrich, B., & Heinemann, V. (2006). Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast*, 15, 219–225.
31. Chang, J., Clark, G. M., Allred, D. C., Mohsin, S., Chamness, G., & Elledge, R. M. (2003). Survival of patients with metastatic breast carcinoma: Importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer*, 97, 545–553.
32. Souglakos, J., Vamvakas, L., Apostolaki, S., Perraki, M., Saridaki, Z., Kazakou, I., et al. (2006). Central nervous system relapse in patients with breast cancer is associated with advanced stages, with the presence of circulating occult tumor cells and with the HER2/neu status. *Breast Cancer Research*, 8, R36.
33. Ünal H, Ünal G. *Meme Hastalıkları*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti, 2001.
34. Rogers LR. Cerebrovascular complications of cancer. *Neurol. Clin* 2003; 21 (1): 167-92
35. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 May 23; 54 (10): 1886-93
36. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993 Sep; 43 (9): 1678-83
37. Christiaans MH, Kelder JC, Arnoldus EP, et al. Prediction of intracranial metastases in cancer patients with headache. *Cancer* 2002 Apr 1; 94 (7): 2063-8

38. Herman MA, Tremont-Lukats I, Meyers CA, et al. Neurocognitive and functional assessment of patients with brain metastases: a pilot study. *Am J Clin Oncol* 2003 Jun; 26 (3): 273-9
39. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, et al. Survival and neuro-logic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 2003 Jul 1; 21 (13): 2529-36
40. Regine WF, Scott C, Murray K, et al. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Nov 1; 51 (3): 711-7
41. Rivas E, Sanchez-Herrero J, Alonso M, et al. Miliary brain metastases presenting as rapidly progressive dementia. *Neuro pathology* 2005 Jun; 25 (2): 153-8
42. William C. Wood, Hyman B. Muss, Lawrence J. Solin, Olufunmilayo I. Olopade. *Cancer of the Breast: Section 2: DeVita V T. Cancer, Principles and Practice of Oncology. 7th. Edition, Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1399-1487*
43. Cianfrocca M, Goldstein J L. Prognostic and predictive marker of early stage breast cancer. *The Oncologist*. 2004;9: 606-616
44. Shaffrey, M. E., Mut, M., Asher, A. L., Burri, S. H., Chahlavi, A., Chang, S. M., et al. (2004). Brain metastases. *Current Problems in Surgery*, 41, 665–741.
45. Engel, J., Eckel, R., Aydemir, U., Aydemir, S., Kerr, J., Schlesinger-Raab, A., et al. (2003). Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 55, 1186–1195.

46. Gaspar, L., Scott, C., Rotman, M., Asbell, S., Phillips, T., Wasserman, T., et al. (1997). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 37, 745–751.
47. Lagerwaard, F. J., & Levendag, P. C. (2001). Prognostic factors in patients with brain metastases. *Forum (Genova)*, 11, 27–46.
48. Bendell, J. C., Domchek, S. M., Burstein, H. J., Harris, L., Younger, J., Kuter, I., et al. (2003). Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 97, 2972–2977.
49. Chia SK, Speers CH, D’Yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110: 973 -9
50. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1284 -91
51. Vollenweider-Zerargui L, Barrelet L, Wong Y, et al. The predictive value of estrogen and progesterone receptors’ concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women. Clinical correlation on 547 patients. *Cancer* 1986; 57: 1171 -80
52. Kufe DW, Bast RC, Hait WN, et al. *Cancer Medicine* 7. BC Decker Inc. Hamilton, London, 2006
53. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758 -67

54. Milla-Santos A, Milla L, Portella J, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, Phase III study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 317 -22
55. Deshmane V, Krishnamurthy S, Melemed AS, et al. Phase III double-blind trial of arzoxifene compared with tamoxifen for locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4967 -73
56. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, et al. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 119 -24
57. Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2556 -66
58. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, et al. Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. *Br J Cancer* 2006 94: 1789 -96
59. Goss PE, Gwyn KM. Current perspectives on aromatase inhibitors in breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2460 -70
60. Saphner T, Troxel AB, Tormey DC, et al. Phase II study of goserelin for patients with postmenopausal metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1529 -35
61. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer . V.2. 2008 . Available from: www.nccn.org
62. Howell A, Robertson JF, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1605 -13

63. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003; 98: 229 -38
64. Lundgren S. Progestins in breast cancer treatment. A review. *Acta Oncol* 1992; 31: 709 -22
65. Allegra JC, Kiefer SM. Mechanisms of action of progestational agents. *Semin Oncol* 1985; 12: 2003 -5
66. Ingle JN. Estrogen as therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 133 -6
67. Dizdar O, Altundag K. Emerging drugs in metastatic breast cancer. *Expert Opin. Emerging Drugs* (2008) 14 (1): 85-98
68. Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1: 776 -86
69. George SL, Hoogstraten B. Prognostic factors in the initial response to therapy by patients with advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1978; 60: 731 -6
70. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588-92
71. Carrick S, Parker S, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003372
72. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812 -23

73. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3950 -7
74. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177 -82
75. Hynes NE. Amplification and overexpression of the erbB-2 gene in human tumors: its involvement in tumor development, significance as a prognostic factor, and potential as a target for cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 1993; 4: 19 -26
76. Dawood SS, Kristine B, Hortobagyi GN, et al. Prognosis of women with stage IV breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional based review. *ASCO Meeting Abstracts. J Clin Oncol* 2008; 26: 1018
77. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639 -48
78. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized Phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265 -74
79. Gori S, Colozza M, Mosconi AM, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 36 -40
80. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3246 -50

81. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter Phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2889 -95
82. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, et al. Results of two open-label, multicenter Phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 759 -69
83. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783 -92
84. Vecht VJ, Hovestadt A, Verbiest HB et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4,8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994 Apr; 44 (4): 675-80
85. Sirven JL, Wingerchuk DM, Dratzkowski JF, et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2004 Dec; 79 (12): 1489-94
86. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between anti-epileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003 Jul; 2 (7): 404-9
87. Wagner GL, Wilms EB, Van Donselaar CA, et al. Levetiracetam: preliminary experience in patients with primary brain tumors. *Seizure* 2003;12 (8): 585-6
88. Horton J, Baxter DH, Olson KB . The management of metastases to the brain by irradiation or corticosteroids. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971 Feb; 111 (2): 334-6
89. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993 Jun; 33 (6): 583-90

90. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastasis to the brain. *N Eng J med* 1990 Feb 22; 322 (8): 494-500
91. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996 Oct 1; 78 (7): 1470-6
92. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastasis to the brain. A randomized trial. *JAMA* 1998 Nov 4; 280 (17): 1485-9
93. Boyd TS, Mehta MP. Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Oncology (Huntingt)* 1999 Oct; 13 (10): 1397-409
94. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one or three brain metastases. Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial *Lancet* 2004 May 22; 363 (9422): 1665: 72
95. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986 Aug 15; 58 (4): 832-9
96. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, et al. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992 Feb 15; 69 (4): 972-80
97. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer* 1999 Apr 1; 85 (7): 1599-605
98. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2000 Jul; 6 (7): 2585-97

99. Ostermann S, Csajka C, Buclin T, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res* 2004 Jun 1; 10 (11): 3728-36
100. Abrey LE, Olson JD, Raizer JJ, et al. A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J Neurooncol* 2001 Jul; 53 (3): 259-65
101. Friedman HS, Evans B, Reardon D, et al. Phase II trial of temozolomide for patients with progressive brain metastases [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 102
102. Christodoulou C, Bafaloukos D, Kosmidis P, et al. Phase II study of temozolomide in heavily pretreated cancer patients with brain metastases. *Ann Oncol* 2001 Feb; 12 (2): 249-54
103. Trudeau ME, Crump M, Charpentier D, et al. Temozolomide in metastatic breast cancer (MBC): a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada – Clinical Trials Group (NCIC- CTG). *Ann Oncol* 2006 Jun; 17 (6): 952-6
104. Antonadou D, Paraskevaïdis M, Sarris G, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002 Sep 1; 20 (17): 3644-50 2000 Jun; 18 (11): 2349-51
105. Verger E, Gil M, Yaya R, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Jan 1; 61 (1): 185-91 177-82
106. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H, et al. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. *J Neurooncol* 2005 Jan; 71 (1): 61-5

107. Omuro AMP, Raizer JJ, Abrey LE. A phase I trial of temozolomide and vinorelbine in patients with recurrent brain metastasis [abstract]. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14S): 1567
108. Caraglia M, Addeo R, Costanzo R, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus temozolomide in the salvage treatment of brain metastasis: the update [abstract]. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14S): 1576
109. Maki DD, Grossman RI. Patterns of disease spread in metastatic breast carcinoma: influence of estrogen and progesterone receptor status. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000 Jun; 21 (6): 1064-6
110. Pors H, von Eyben FE, Sorensen OS, et al. Longterm remission of multiple brain metastases with tamoxifen. *J Neurooncol* 1991 Apr; 10 (2): 173-7
111. van der Gaast A, Alexieva-Figusch J, Vecht C. Complete remission of a brain metastasis to third-line hormonal treatment with megestrol acetate. *Am J Clin Oncol* 1990 Dec; 13 (6): 507-9
112. Stewart DJ, Dahrouge S. Response of brain metastases from breast cancer to megestrol acetate: a case report. *J Neurooncol* 1995; 24 (3): 299-301
113. Ringel I, Horwitz SB. Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst* 1991 Feb 20; 83 (4): 288-91
114. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999 Aug; 17 (8): 2341-54
115. Fellner S, Bauer B, Miller DS, et al. Transport of paclitaxel (Taxol) across the blood-brain barrier in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 2002 Nov; 110 (9): 1309-18

116. Freilich RJ, Seidman AD, DeAngelis LM. Central nervous system progression of metastatic breast cancer in patients treated with paclitaxel. *Cancer* 1995 Jul 15; 76 (2): 232-6
117. Crivellari D, Pagani O, Veronesi A, et al. High incidence of central nervous system involvement in patients with metastatic or locally advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel. *Ann Oncol* 2001 Mar; 12 (3): 353-6
118. Schwonzen M, Kurbacher CM, Mallmann P. Liposomal doxorubicin and weekly paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2000 Oct; 11 (9): 681-5
119. Pietras RJ, Pegram MD, Finn RS, et al. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs. *Oncogene* 1998 Oct 29; 17 (17): 2235-49
120. Nahta R, Esteva FJ. Herceptin: mechanisms of action and resistance. *Cancer Lett* 2006 Feb 8; 232 (2): 123-38
121. Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol* 2000 Jun; 18 (11): 2349-51
122. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. 1989 May 12; 244 (4905): 707-12
123. Littlejohns P. Trastuzumab for early breast cancer: evolution or revolution? *Lancet Oncol* 2006 Jan; 7 (1): 22-3
124. Lower EE, Drosick DR, Blau R, et al. Increased rate of brain metastasis with trastuzumab therapy not associated with impaired survival. *Clin Breast Cancer* 2003 Jun; 4 (2): 114-9
125. Stemmler HJ, Schmitt M, Willems A, et al. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2- positive breast cancer patients with brain

metastases and impairment of blood-brain barrier. *Anticancer Drugs* 2007 Jan;18 (1): 23-8

126. Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS, et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J Clin Oncol* 2005 Mar; 20; 23 (9): 2114-6
127. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001 Dec; 1 (2): 85-94
128. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006 Sep; 24 (25): 4107-15
129. Burris HA, Hurwitz HI, Dees EC, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 2005 Aug 10; 23
130. Moy B, Goss PE. Lapatinib: current status and future directions in breast cancer. *Oncologist* 2006; 11 (10): 1047-57
131. Peacock, K. H., & Lesser, G. J. (2006). Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Current Treatment Options in Oncology*, 7, 479–489.
132. Valtonen, S., Timonen, U., Toivanen, P., Kalimo, H., Kivipelto, L., Heiskanen, O., et al. (1997). Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: A randomized doubleblind study. *Neurosurgery*, 41, 44–48 (discussion 48–49).

133. Grossi, P. M., Ochiai, H., Archer, G. E., McLendon, R. E., Zalutsky, M. R., Friedman, A. H., et al. (2003). Efficacy of intracerebral microinfusion of trastuzumab in an athymic rat model of intracerebral metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 9, 5514–5520.
134. Komarnicky LT, Phillips TL, Martz K, et al. A randomized phase III protocol for the evaluation of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 Jan; 20 (1): 53-8
135. Phillips TL, Scott CB, Leibel SA, et al. Results of a randomized comparison of radiotherapy and bromodeoxyuridine with radiotherapy alone for brain metastases: report of RTOG trial 89-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Sep 30; 33 (2): 339-48
136. Young SW, Sidhu MK, Qing F, et al. Preclinical evaluation of gadolinium (III) texaphyrin complex: a new paramagnetic contrast agent for magnetic resonance imaging. *Invest Radiol and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic* 1994 Mar; 29 (3): 330-8
137. Sneed PK. Efaproxiral: should we hold our breath? *J Clin Oncol Oncol* 2006 Jan 1; 24 (1): 13-5
138. Hou H, Khan N, O'Hara JA, et al. Increased oxygenation of intracranial tumors by efaproxyn (efaproxiral), an allosteric hemoglobin modifier: in vivo EPR oximetry study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Apr 1; 61 (5): 1503-9
139. Suh, J. H., Stea, B., Nabid, A., Kresl, J. J., Fortin, A., Mercier, J. P., et al. (2006). Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 106–114.
140. Boogerd W, Vos VW, Hart AA, Baris G. Brain metastases in breast cancer; natural history, prognostic factors and outcome. *J Neurooncol.* 1993;15: 165–174.

141. De La Monte S, Hutchins GM, Moore GW. Influence of age on the metastatic behavior of breast carcinoma. *Human Pathol* 1988, 19, 529±534
142. Di Stefano A, Yap HY, Hortobagyi GN, et al. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 1979, 44, 1913±1918.
143. Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ, et al. (2007) Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. *Cancer* 110: 2640–2647
144. *Lentzsch S*, Reichardt P, Weber F, Budach V, and Dörken B. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Eur J Cancer*. 1999. 35: 580-5.
145. Lamovec J, Zidar A. Association of leptomeningeal carcinomatosis in carcinoma of the breast with infiltrating lobular carcinoma. An autopsy study. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115: 507–510.
146. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME et al. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993; 79: 210-216
147. Kaal CA, Vecht J CNS Complications of Breast Cancer Current and Emerging Treatment Options, *CNS Drugs* 2007; 21 (7): 559-579
148. Salvati M, Cervoni L, Innocenzi G, et al. Prolonged stabilization of multiple and single brain metastases from breast cancer with tamoxifen. Report of three cases. *Tumori*. 1993;79: 359-362.
149. Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980, 7, 529±541