



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı**

**ADJUVAN TRASTUZUMAB KULLANAN HER2
POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA
HASTALIKSIZ SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Şeyda GÜNDÜZ

Antalya, 2013



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı**

**ADJUVAN TRASTUZUMAB KULLANAN HER2
POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA
HASTALIKSIZ SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Şeyda GÜNDÜZ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Burhan SAVAŞ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŐEKKÖR

Başta tez danışmanım Prof. Dr. Burhan SAVAŞ olmak üzere, eğitim sürecimin her aşamasında olduğu gibi tezimin hazırlanması sürecinde de emeklerini esirgemeyen hocalarım Prof.Dr. Hasan őenol COŐKUN'a, Prof.Dr. Hakan BOZCUK'a, Prof.Dr. Mustafa ÖZDOĞAN'a; beraber çalışmanın büyük şans olduğuna inandığım çalışma arkadaşlarım Uzm.Dr. Sema SEZGİN GÖKSU, Uzm.Dr. Deniz ASLAN, Uzm.Dr. Mükremin UYSAL, Uzm.Dr. Murat TATLI'ya ve her zaman yanımda olan eşim Umut GÜNDÜZ'e teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Her2 Reseptörü	2
2.2. Trastuzumab Etki Mekanizması	4
2.3. HER2 Pozitif Meme Kanserinde Adjuvan Trastuzumab Kullanımı	7
2.4. Meme Kanseri Tedavisinde Prognositik Ve Prediktif Markerlar	8
2.4.1. Tümöre ait özellikler	8
2.4.2. Hasta ait özellikler	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. Hastalar	12
3.2. Retrospektif Olarak İncelenen Parametreler	12
3.3. İstatistiksel Analiz	12
4. BULGULAR	13
5. TARTIŞMA	18
6. SONUÇLAR	22
7. ÖZET	23
8. ABSTRACT	24
9. KAYNAKLAR	25

KISALTMALAR DİZİNİ

ADCC	Antikor bağımlı hücrel sitotoksisite
CISH	Chromogenic in situ hybridization
ECD	Ekstraselüler bölge
EGF	Epidermal büyüme faktör
ER	Östrojen Reseptörü
Fc	Fragment constant
FcR	Fc Reseptörü
FISH	Fluorescence in situ hybridization
HER2	Human epidermal growth faktör reseptör 2
IHC	Immunohistochemistry
LDH	Laktat Dehidrojenaz
MAPK	Mitogen activated protein kinases
MKC	Meme koruyucu cerrahi
MPV	Ortalama trombosit hacmi
MRM	Modifiye radikal mastektomi
NK	Doğal öldürücü hücreler
PI3K	Fosfotidil inozitol 3 kinaz
PR	Progesteron Reseptörü
RT-PCR	Reverse-transcriptase polymerase chain reaction
SEER	Surveillance Epidemiology and Results
STATs	Sinyal transducers ve activators of transcriptions
TGFA	Transforming büyüme faktör A

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. HER2 reseptörünün yapısı	2
2.2. HER2 testi algoritmi	4
2.3. Trastuzumabın etki mekanizması	6
4.1. Hastalıksız sağ kalım	16
4.2. Tümörün derecesine göre hastalıksız sağkalım analizi	16
4.3. Trastuzumab kullanım süresine göre hastalıksız sağkalım analizi	17
4.4. Adjuvan trastuzumab sonrası 12. aydaki eozinofil sayısına göre hastalıksız sağkalım analizi	17

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Çeşitli kanser tiplerinde HER2 overekspresyonu görülme oranı	3
2.2.	Adjuvan transtuzmab tedavisi faz III çalışmalar	7
2.3.	Meme kanserinde prognositik ve prediktif faktörler	11
4.1.	Hastaların demografik özellikleri	14
4.2.	Hastalara uygulanan tedaviler	15
4.3.	Hastaların transtuzumab tedavisi öncesi, trastuzumab tedavisi sonrası 6. ay ve 12. aydaki hemogram, LDH değerleri	15

1. GİRİŞ

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık tanı alan ve kansere bağlı ölümlerde ikinci neden olan kanserdir. Total yeni kanser vakalarının %23'ünü (1.38 milyon), total kansere bağlı ölümlerin %14'ünü (458,400) oluşturur (1). Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı tarafından 2004 ile 2006 yılları arasında yapılan 8 merkezli Türkiye kanser insidansı çalışma sonuçlarına göre meme kanseri insidansı 33,7/100.000 olarak saptanmıştır (2). Günümüzde mamografi ile artmış tarama programları ve adjuvan tedaviler sayesinde batı toplumlarında ve Amerika Birleşik Devletleri'nde mortalite oranları azalmıştır. Artmış sağ kalım ve nüfusun yaşlanması bir sonucu olarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri öyküsü ile yaşayan yaklaşık üç milyon kadın vardır (3).

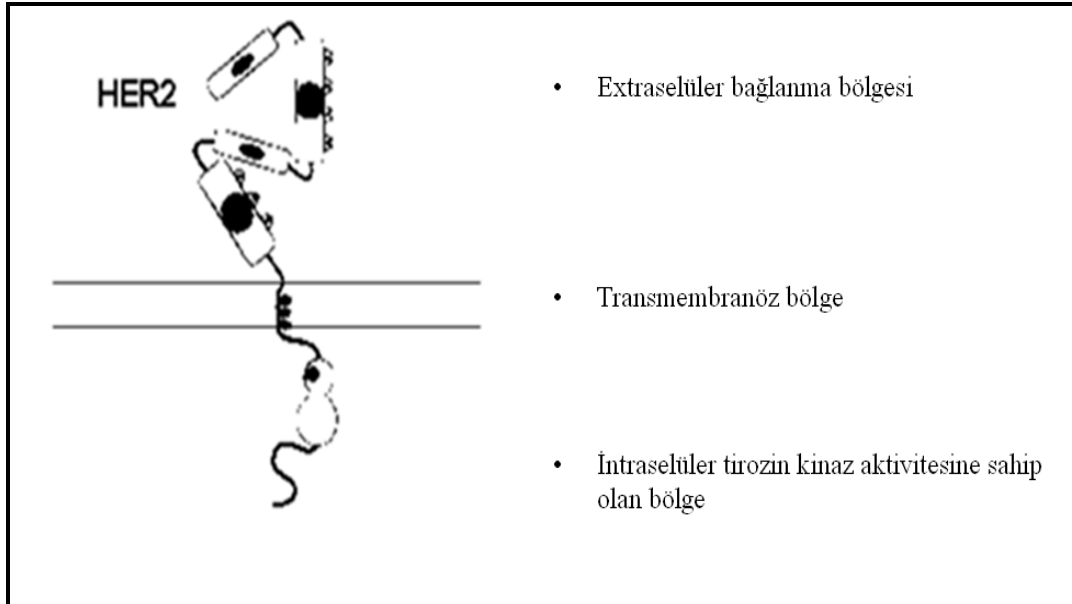
Meme kanserinin rekürrensleri çoğunlukla tanıdan sonraki ilk beş yılda gelişir; bunların büyük bir kısmını hormon reseptörü negatif veya HER2 (human epidermal growth faktör reseptör 2) pozitif hastalık grubu oluşturur. Bazı nüksler beş yıldan sonra görülebilir, özellikle indolen seyirli hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif grupta daha sık görülür. İki bin sekiz yüz otuzsekiz hastanın değerlendirildiği bir çalışmada evre I, II, III meme kanserli adjuvan tedavi almış hastalarda rekürrens riskinin retrospektif olarak 5 yıl için sırasıyla %7, %11 ve %13 olduğu belirlenmiştir (4).

T hücrelerinin tümör immünoşurvelansında kritik rol oynadığı bilinmektedir. Meme kanserinde immün cevabın rolü tam olarak anlaşılamasa da bazı çalışmalarda kemoterapinin immün yanıtı tetikleyerek tedavi cevabına katkıda bulunacağı gözlemlenmiştir. Antineoplastik tedavi ile peritümöral lenfosit infiltrasyonunun artmış cevap ve sağkalımla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu durum çeşitli malignitelerde periferik lenfosit sayısı ile prognoz, komplikasyon riski arasındaki ilişkiyi tümör gelişimindeki immün cevabın önemini açıklar. Bazı çalışmalarda tedavi öncesi lenfopeni ve kansere bağlı sağkalım veya tümör cevabı arasındaki ilişki sadece prognostik olarak değil, prediktif potansiyelinin de olduğu ortaya konmuştur (5,6,7).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HER2 Reseptörü

HER ailesi dört transmembran tirozin kinaz reseptörlerinden meydana gelir ve üç ana fonksiyonel bölgeden oluşur. Ligand bağlayıcı ekstraselüler domain, transmembran domain ve intraselüler tirozin kinaz domain ve bu intraselüler sinyal proteinleri ile etkileşim içindedir. HER2 185 kD ağırlığında tirozin kinaz reseptör ailesinden transmembran reseptörüdür (Şekil 2.1). HER1, HER 3 ve HER 4 reseptörlerinin aktivasyonu için birçok ligand tanımlanmıştır (örneğin transforming büyüme faktör A (TGFA), epidermal büyüme faktör (EGF), heregulin). HER2 reseptörü için bilinen bir ligand tanımlanmamış olup reseptör aktivasyonu için diğer reseptörlerle dimerizasyonu önemlidir. Özellikle kanserde HER2/HER3 ve HER1/HER2 heterodimerleri önemlidir. HER2 tarafından otolog sinyal iletimi sadece belirli mutasyonlarda ve HER2 overekspresyonunda oluşur. HER3 reseptörü hariç tüm HER reseptörlerinin hücre içi tirozin kinaz domaini bulunmaktadır.



Şekil 2.1. HER2 reseptörünün yapısı.

Hücre içinde HER reseptörlerinin sinyal iletiminde fosfotidil inozitol 3 kinaz (PI3K), mitogen activated protein kinases (MAPK) yolları ile sinyal transducers ve activators of transcriptions (STATs)'lar önemli yer tutar. Bu sinyal iletiminin sonunda hücreye büyüme, farklılaşma, adhezyon, migrasyon, angiogenez ve apoptoz gibi hayati mesajlar tanımlamaktadır (8,9,10).

HER1, HER2 ve HER3 epitel kökenli malignitelerde, özellikle kanser gelişimi ve ilerlemesinde sorumlu tutulmuştur. Çeşitli tümör tiplerinde HER yolağı ligandın overekspresyonuna reseptörün yapısal aktivasyon veya overekspresyonu gibi mekanizmalara bağlı olarak anormal aktivite göstermektedir. Çeşitli kanser tiplerinde görülme oranı Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Çeşitli kanser tiplerinde HER2 overekspresyonu görülme oranı.

	Neoplazm Tipi	IHC HER2 overekspresyonu (%)
Slamon ve ark (11)	Meme kanseri	30
Slamon ve ark (5)	Over kanseri	25-30
Hofmann M ve ark (12)	Mide kanseri	7-34
Santin ve ark (13)	Endometrial kanser	10
Liu ve ark (14)	Akciğer kanseri	9
Langner ve ark (15)	Üriner tract değişici hücreli kanser	0-10

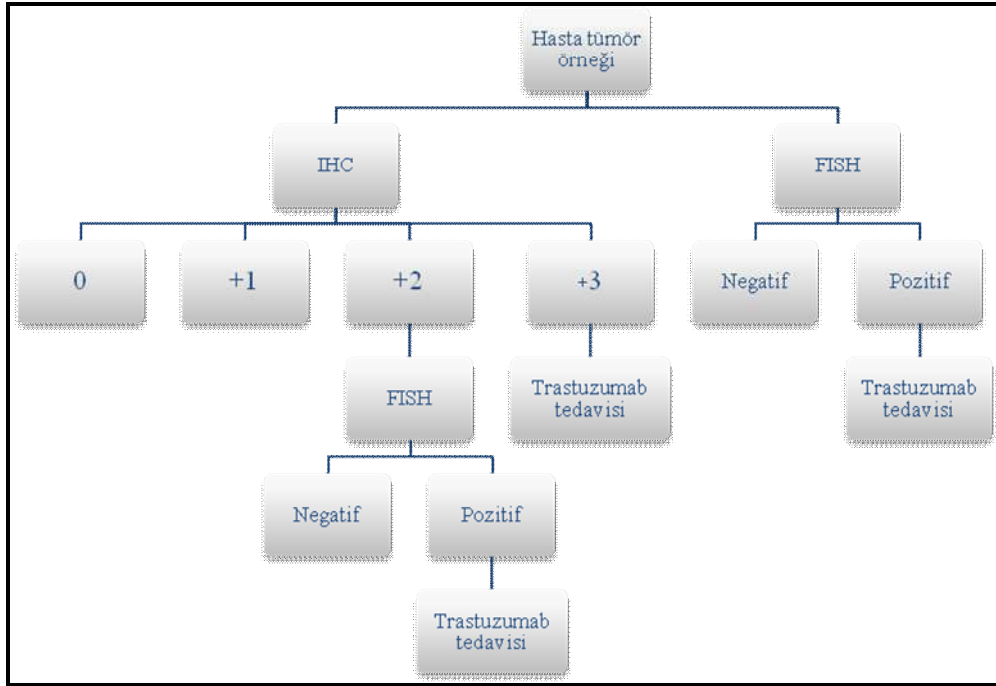
HER2 overekspresyonu meme kanserlerinin %25'inde görülebilmektedir ve bu önemli ölçüde kısa genel sağkalım ve kısa relapsa kadar geçen süre ile ilişkilidir(10,16).

HER2 çeşitli metodlarla belirlenebilir (Şekil 2.2). Genellikle yaygın olarak kullanılan metodlar:

- Fluorescence in situ hybridization (FISH), tümör hücrelerindeki HER2 gen kopya sayısının ölçülmesiyle yapılan, gen amplifikasyonunun belirlenmesi
- Immunohistochemistry (IHC), hücre yüzeyindeki HER2 reseptör sayılarının ölçülmesi böylece reseptör overekspresyonunun belirlenmesi (10)

Klinik çalışmalarla artan sıklıkta kullanılan diğer yöntemler;

- Chromogenic in situ hybridization (CISH), gen amplifikasyonunu ölçer, floresan mikroskobu yerine ışık mikroskobu kullanılır
- Reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR), HER2 gene amplifikasyonunu belirler (16,17).



Şekil 2.2. HER2 testi algoritmi.

2.2. Trastuzumab Etki Mekanizması

Meme kanserinin standart tedavisi tümörün klinik, patolojik ve biyoloji karakterine göre cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedaviyi içerir. Trastuzumab HER2 reseptörünün ekstraselüler alanın jukstamembran kısmına bağlanan iki antijen spesifik bölge içerir ve reseptörün intraselüler tirozin kinaz aktivitesini önler. Antikoru geri kalan kısmını insan IgG'nin Fc (fragment constant) kısmını içerir. 1998'de FDA onayı alması ile birlikte klinik kullanıma girmiştir.

Trastuzumabın anti tümör aktivitesinin yolları tamamen açıklanabilmiş değildir. Ama ekstraselüler ve intraselüler mekanizması büyük ölçüde tanımlanabilmiştir (Şekil 2.3) (19).

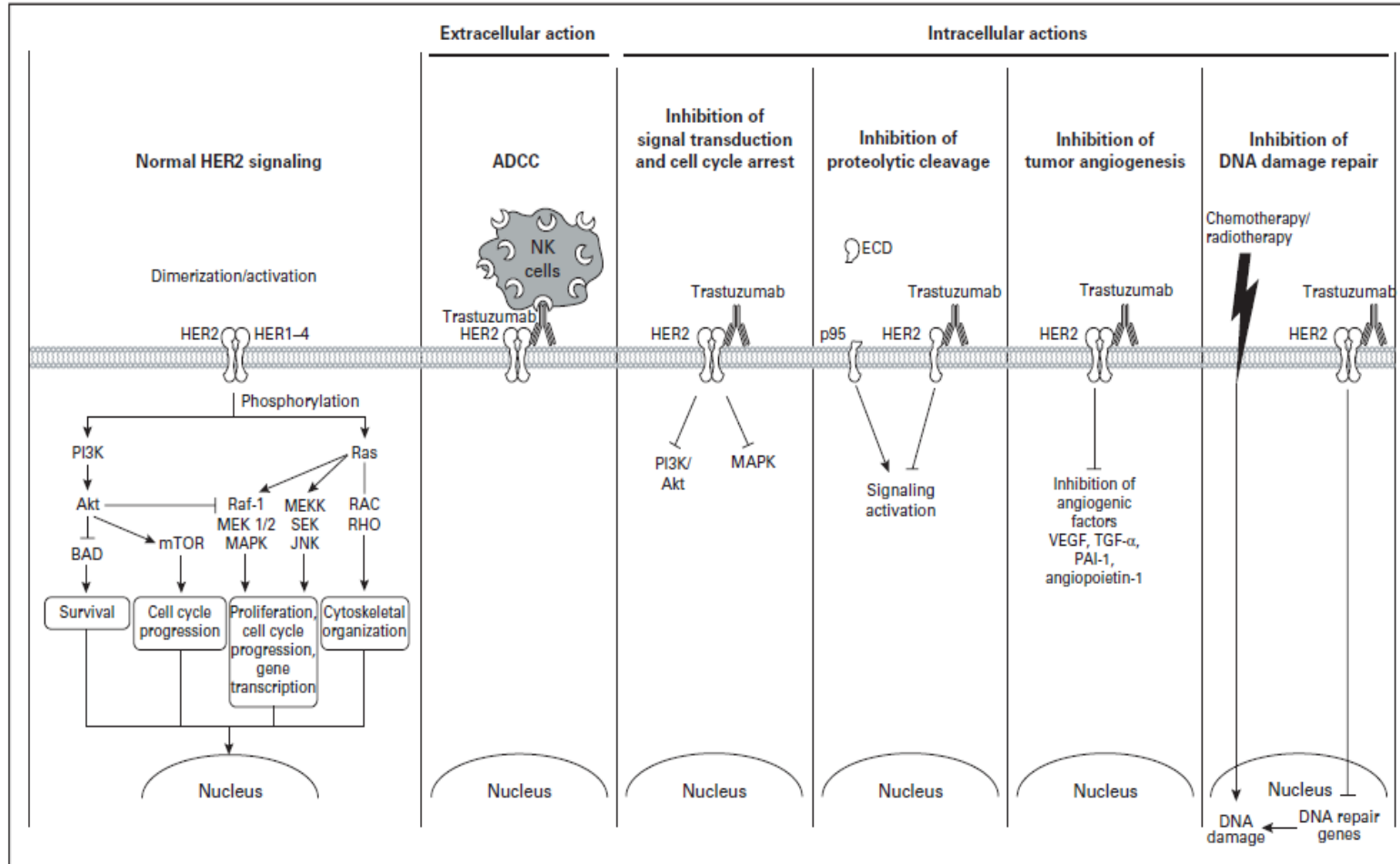
Antikor bağımlı hücrel sitotoksitenin aktivasyonu: Trastuzumab IgG'nin Fc kısmını içerir. İmmün efektör hücrelerdeki FcR (Fc Reseptörü) algılandığında, özellikle doğal öldürücü hücreler tarafından (NK), hedef hücreye bağlı antikorun Fc kısmı saptanır immün efektör hücreler hedef hücrelere saldırır. Bu süreç antikor bağımlı hücrel sitotoksite olarak adlandırılır (ADCC). Preklinik ve pilot klinik çalışmaların ikisinde de immün efektör hücrelerdeki Fcy reseptör bağlayıcı trastuzumabın rolünü desteklemektedir. Bu mekanizma trastuzumab için anahtar mekanizmadır (19).

Trastuzumab HER2 ekstraselüler bölgenin (ECD) proteolitik bölünmesini bloke eder: HER2 ECD hastada primer tümörden sirkülasyona salınır, serumda miktarı belirlenebilir. Fosforillenmiş p95 ECD bölünmesi sinyal ileti yollarının aktivasyonuna neden olur. Preklinik çalışmalarda trastuzumab hem bazal hem de indüklenmiş HER2 ECD'ini inhibe ettiğini ve böylece p95 fosforilasyonunu önlemiş olduğu gösterilmiştir (20).

İntraselüler sinyal iletiminin inhibisyonu: HER2 overekspresyonu programlı hücre siklus progresyonunu ve apoptozu bozar.

Trastuzumab tümöre bağlı angiogenezi inhibe eder: Gen ekspresyon analizlerinde VEGF, transforming growth faktör A, plasminojen aktivatör inhibitör 1 ve anjiopietin 1 gibi angiogenezde rol alan faktörleri yaklaşık %50 down regüle ettiği; buna karşın antianjiogenik faktör, trombospondin 1'i upregüle ettiği gösterilmiştir (21).

Kanser tedavisine bağlı DNA hasar tamirinin inhibisyonu: Kemoterapi ve radyoterapinin indüklediği DNA hasarına karşılık hücre siklusunu dinlenmeye sokan, DNA onarım ve apoptoz genleri aktive olur. HER2 tamir genlerinin indüksiyonunda önemli rol oynar. HER2 sinyal yolağının inhibisyonuyla tamir genlerinde inhibisyonla sonuçlanır. Trastuzumab kemoterapi sonrası hasara bağlı gelişen programsız DNA sentezini önemli ölçüde azaltır (19).



Şekil 2.3. Trastuzumabın etki mekanizması (19).

2.3. HER2 Pozitif Meme Kanserinde Adjuvan Trastuzumab Kullanımı

Sistemik adjuvan tedavi tanı anında var olan mikrometastaz odaklarının ortadan kaldırılması aracılığıyla meme kanserinin tekrarlamasını önlemeyi hedefleyen bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım temelde meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğu, tümör hücrelerinin erken dönemden itibaren vücudun diğer bölgelerine gitmiş olduğu hipotezine dayanmaktadır. Meme kanserinde son dönemde mortalitedeki azalmanın yarısının adjuvan sistemik tedavilere bağlı olduğu düşünülmektedir (22). Metastatik hastalıkta trastuzumabın etkinliğinin gösterilmesinden sonra yapılan adjuvan çalışmalarda da etkinliği ortaya konmuştur (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Adjuvan trastuzumab tedavisi faz III çalışmaları.

	Tedavi Rejmleri	Hasta Sayısı	Progresyon riski HO (%95GA), p	Ölüm riski HO (%95GA), p
N9831 ²³	AC->P vs AC->P->H AC->P->H vs AC->P+H	3133	0,67(0,55-0,82), p=0,0005 0,75(0,60-0,94), p=0,019	0,86(0,56-1,13), p=0,28 0,79(0,59-1,08), p=0,13
NSABPB-31/ N9831 ²⁴	AC->P->H vs AC->P+H	3968	0,48(0,41-0,57), p<0,00001	0,65(0,51-0,84), p=0,007
BCIRG 006 ²⁵	AC->D vs AC->D+H AC->D vs DCaH	3222	0,64(0,53-0,78), p<0,001 0,75(0,63-0,90), p=0,004	0,63(0,48-0,81), p<0,001 0,77(0,60-0,99), p=0,038
FinHER ²⁶	D->FEC vs D+H->FEC	232	0,32(0,12-0,89), p=0,029	0,42(0,31-1,33), p=0,14
PACS-04 ²⁷	FEC/ED vs FEC/ED->H	528	0,86(0,61-1,22), p=0,41	1,27(0,68-2,38), p yok
HERA ²⁸	İzlem vs 1 yıl trastuzumab	3401	0,76(0,66-0,87), p<0,0001	0,85(0,70-1,04), p=0,108

HO: Hazard oranı, GA: Güven Aralığı, H: Trastuzumab(herceptin), AC: Adriamisin siklofosfamid, P: Paklitaksel, D:Dosetaksel, FEC: fluorourasil epirubicin siklofosfamid, ED: epirubisin dosetaksel, DCa: Dosetaksel karboplatin

2012 yılında, 12.000 hastada yapılan Cochrane meta analizinde trastuzumab'ın adjuvan kemoterapi ile birlikte kullanılması hastalıksız sağkalımı %40 (HR:0.60, 95% CI 0.5-0.71) ve genel sağkalımı %34 (HR:0.66, 95% CI 0.57-0.77) artırdığı gösterilmiştir (29).

2.4. Meme Kanseri Tedavisinde Prognositik Ve Prediktif Markerlar

Meme kanserinde tanı sonrası doğal seyir hastalar arasında farklılık göstermektedir. Adjuvan sistemik tedavi ile amacımız uzak mikrometastatik depozitleri yok etmektir. Bu nedenle ortaya konan prognostik faktörler kullanarak klinik olarak sessiz mikrometastatik hastalığı barındıran bir hastanın bireysel riskini tahmin edebilmek mümkündür. Ayrıca kurulan prediktif faktörlere dayalı bir hasta için optimal adjuvan tedavi seçmek mümkün faydalıdır. Prognostik faktörler bu nedenle prediktif faktörü ayırt edilmelidir.

Prognositik faktörler cerrahi ile eş zamanlı olarak hastalıksız sağ kalım veya genel sağ kalımın sistemik adjuvan tedavi olmaksızın hastalığın doğal gidişi ile ilişkili olan ölçümleridir. Buna karşın prediktif faktör verilen tedavinin yanıtı ile ilişkilidir. Bazı faktörler, örneğin hormon reseptörleri ve HER2 overekspresyonu, hem prognositik, hem de prediktiftir (30).

2.4.1. Tümöre ait özellikler

Aksiller lenf nodu tutulum: Bütün bu belirteçler arasında en önemli prognostik faktör aksillar metastaz varlığıdır. Aksilla metastazı saptanan olgular, kendi aralarında tutulan lenf nodu sayısı bakımından prognostik farklılık gösterir ve bu sayı gerek hastalıksız sağkalım, gerekse toplam sağkalım süreleri ile oldukça yakın korelasyon göstermektedir. Aksilla negatif olgularda 10 yıllık sağkalım ihtimali %65-83 arasında değişirken, bu oran 1-3 pozitif lenf nodu varlığında %38-54'e, 4 pozitif lenf nodu varlığında ise %13-26'lara gerilemektedir (31).

Tümör boyutu: Tümör çapı ve sağkalım arasında ters bir ilişki vardır. SEER (Surveillance Epidemiology and Results) verilerine göre 13.000 node negatif kadın hastanın 5 yıllık genel sağ kalımının 1 cm'den küçük tümörde %99, 1-3 cm'de %89, 3-5 cm tümörde %86 olarak belirlenmiştir. Tümör çapı, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ile korelasyon göstermekle birlikte bağımsız olarak da önemli prognostik faktördür (32).

Tümör derecesi: Tümörün histolojik gradı, prognostik markır olarak kullanılan diğer bir belirteçtir. Bugün için sıklıkla kullanılan gradlama sistemleri

Scarff-Bloom-Richardson, Fisher ve Nottingham histolojik evreleme sistemleri olup Nottingham sistemi tavsiye edilen sınıflama sistemidir (33). Gradlama sisteminde tümörler farklılaşma özelliklerine göre 3 gruba ayrılırlar:

Grad 1: İyi differansiye tümörler,

Grad 2: Orta derecede differansiasyon gösteren tümörler,

Grad 3: Kötü differansiye tümörler.

Grad 1 tümörler en iyi prognoza sahip tümörler olup, bazı serilerde 2 cm'in altında ve grad 1 olan tümörlerde nüks oranının sadece %2 civarında olduğu bildirilmektedir. İyi differansiye tümörlerde 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %97'ler civarındayken aynı süre kötü differansiye tümörlerde %78'lere gerilemektedir (34).

Lenfovasküler invazyon: Peritumoral vasküler invazyonun prognostik önemi gösterilmiştir. Vasküler dokularda peritumoral invazyon hemotoksilen-eozin veya IHC ile saptanabilir. Neville ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1275 node negatif meme kanserli hastada peritumoral vasküler invazyon olanlarda 5 yıllık rekürrens riskinin %15 arttığı saptanmıştır. Bu nedenle bağımsız prognositik faktör olarak değerlendirilmiştir (35). Başka bir çalışmada ise kötü sağkalım ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (36).

Östrojen ve progesteron reseptörleri (ER, PR): Meme kanserinde hem prognostik, hem de prediktif değeri olan belirteçlerdir. Gen ekspresyon patternleri incelendiğinde gerek östrojen pozitif gerekse negatif tümörlerin de kendi içerisinde prognostik farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. NSABP B06 çalışması erken evre meme kanserli adjuvan sistemik tedavi almamış hastaların ER pozitif tümörde 5 yıllık hastaliksız sağ kalım %74, genel sağkalım %92 iken ER negatif tümörde %66 ve %82 olarak saptanmıştır. Bu çalışma prognositik önemini ortaya koymaktadır (37).

ER veya PR'nin tümörde varlığı adjuvan tamoksifen tedavisinin yararıyla güçlü bir prediktördür. Cancer Trialist Collaborative grubun adjuvan tamoksifen kullanan meme kanserli 37.000 kadın hastanın alındığı çalışmasında; ER pozitif hastalarda adjuvan tamoksifen ile 5 yıllık rekürrens riskinde %47, mortalite riskinde %26 azalma saptandı. Hormon reseptörü negatif olan grupta bir yarar sağlamadığı ortaya konmuştur (38).

HER-2: HER2, tirozin kinaz aktivitesi gösteren epidermal büyüme faktörü reseptörüne benzer bir protein üreten bir onkogen olup, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde bu onkogenin artmış üretimi saptanmıştır. HER-2, 17. kromozomda lokalizedir ve hücre proliferasyon ve farklılaşma kaskadının çeşitli basamaklarında rol oynamaktadır. Meme kanserlerinde HER2 sunumunun artmış oranda tesbiti gerek prediktif, gerekse prognostik önem taşımaktadır. İmmunhistokimyasal olarak 3+ özellikte veya fluorescence in situ hybridization [FISH] yöntemiyle artmış gen kopyasının saptanması adjuvan ve metastatik aşamada trastuzumab, lapatinib, antrasiklin temelli kemoterapiler, endokrin tedaviye rezistans gibi çeşitli tedavi yaklaşımlarına yanıtı tahmin etmede oldukça faydalıdır. Diğer yandan, yapılan çalışmalar göstermiştir ki meme kanserleri arasında prognozu en kötü olan gruplardan birisi HER2 sunumunun fazla olduğu gruptur (39,40).

Proliferasyon markerları: Mitotik indeks, timidin işaretleme indeksi, akım sitometrisi ile S faz fraksiyon ölçümü, Ki-67, proliferen hücre nükleer antijeni gibi ölçümlerin prognostik önemi vardır (41).

Histolojik alt grup: Tümörün biyolojik davranışını tahmin etmede yol göstericilerimiz arasında yer alır. En sık olarak gözlenen meme kanserleri invaziv duktal ve invaziv lobüler kanserlerdir. Meme kanserinde histopatolojik alt gruplar prognostik öneme göre üç grupta toplanabilir:

İyi prognostik grup: müsinöz, tübüler, papiller, sekretuar.

Orta derecede iyi prognostik grup: medüller, invaziv, lobüler

Kötü prognostik grup: infiltratif duktal, atipik medüller, metaplastik, taşlı yüzük hücreli, inflamatuvar.

Özellikle nod negatif hastalarda invaziv duktal veya lobüler karsinomaya göre daha az rastlanılan müsinöz, medüller ve tübüler karsinoma gibi tümörlerde daha iyi klinik seyir gözlenmektedir. Yaklaşık 45.000 meme kanserli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, tübüler ve müsinöz karsinomaların sıklıkla daha yaşlı bireylerde gözlendiği, daha az sıklıkla aksilla metastazı yaptıkları, S faz fraksiyonunun daha düşük olduğu, HER2 ekspresyonu göstermedikleri ve toplumdaki yaş denk bireylerle karşılaştırıldıklarında 5 yıllık toplam sağkalım sürelerinin benzer oldukları saptanmıştır (42,43).

2.4.2. Hastaya ait özellikler

Yaş: Albain ve arkadaşlarının bir analizinde yine 35 yaş altı hastalarda meme kanserinin kötü prognoz gösterdiği; ayrıca bu hastalarda daha sık nodal tutulum, artmış tümör boyutu ve daha sık steroid hormon negatifliği gözlemlendiği bildirilmiştir (44).

Etnik özellikler: Siyah ırkta ve hispaniklerde meme kanseri prognozu daha kötüdür. Elledge ve arkadaşlarının çalışmasında beyaz kadınların daha yaşlı, tümör boyutunun daha küçük, nodal tutulumun daha az olduğu saptanmıştır. Tüm evreler değerlendirildiğinde beyaz kadınlar en yüksek sağkalım sürelerine sahipken, bu süre zenci kadınlarda en az olarak saptanmıştır (45).

Tablo 2.3. Meme kanserinde prognositik ve prediktif faktörler.

Faktör	Prognositik	Prediktif
Lenf nodu durumu	Evet	
Tümör çapı	Evet	
Lenfovasküler invazyon	Evet	
Proliferasyon markerları	Evet	
Yaş	Evet	
ER/PR durumu	Evet	Evet
HER2/neu	Evet	Evet
UPA/PAI	Evet	Evet
Genetik profil	Evet	Evet
Etnik özellik	Olabilir	

Anti-neoplastik tedavi ile peritümöral lenfosit infiltrasyonunun artmış cevap ve sağkalımla ilişkili olduğu bazı çalışmalarla ortaya konmuştur. Çeşitli malignitelerde periferik lenfosit sayısı ile prognoz, komplikasyon riski arasındaki ilişki tümör gelişimindeki immün cevabın önemini açıklar. Bazı çalışmalarda tedavi öncesi lenfopeni ile kansere bağlı sağkalım veya tümör cevabı arasındaki ilişki sadece prognositik olarak değil prediktif potansiyelinin de olduğu ortaya konmuştur (46,47,48). Özellikle transtuzumab etkinliğinin önemli ölçüde antikor bağımlı hücrel toksisite (ADCC) ile ilişkili olması akyuvar altgruplarından herhangi biri ile transtuzumab etkinliği arasında ilişki olup olmadığının ortaya konmasını önemli kılmaktadır. Çalışmamızda adjuvan trastuzumab tedavi alan hastalardaki hastalıksız sağkalım süresini ve bu süreyi etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Meme kanseri tanısıyla Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde Ocak 2008 - Ağustos 2010 tarihleri arasında tedavi almış HER2 (+), adjuvan trastuzumab kullanmış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

3.1. Hastalar

Meme kanseri tanısı olan, HER (+), adjuvan trastuzumab tedavisi almış tıbbi dosyalarına ulaşılabilen 47 hasta araştırmaya dahil edildi.

3.2. Retrospektif Olarak İncelenen Parametreler

Hastanın yaşı, kilosu, vücut yüzey alanı, tanı tarihi, operasyon tipi, patolojik bilgileri; histolojik altgrubu, hormon reseptörlerinin durumu, adjuvan kemoterapi tipi, takiplerinde nüks gelişip gelişmediği, trastuzumab tedavisi öncesindeki hemogram, Laktat Dehidrojenaz (LDH), CRP değerleri incelendi. Hastanın son görüldüğü tarih ve bu tarihteki son durumu kayıt edildi. Patoloji bilgileri incelenirken invaziv duktal karsinom ve lobüler karsinom olarak kaydedildi, tümörün derecesi, evresi değerlendirildi, reseptörlerin durumu östrojen reseptörü ve/veya progesteron reseptörü pozitif veya negatif olarak değerlendirildi.

Adjuvan trastuzumab tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için hastalıksız sağ kalım, bunlar üzerine etki eden parametreler değerlendirildi. Trastuzumab tedavisinin süresi 9 hafta veya 52 hafta kullanımının hastalıksız sağ kalıma etkisine bakıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Trastuzumab tedavisi ile hastalıksız sağ kalıma etki eden faktörlerin değerlendirilmesinde; hasta grupları chi-square testi ile karşılaştırıldı. Hastalıksız sağ kalım Kaplan Meier yaşam analizi ile belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 47 hasta dahil edildi. Hastaların tümü kadındı. Yaş ortalaması 51,1 (24-73); median yaş 51 idi. Hastaların 21'i (%44,7) premenapozal, 26'sı (%55,3) postmenapozal dönemdeydi. Hastaların 11'ine (%23,4) meme koruyucu cerrahi, 36'sına (%76,6) modifiye radikal mastektomi yapılmıştı. Hastaların %76,6'sında invaziv duktal karsinom mevcuttu. Tümörlerin %8,7'si grade 1, %43,5'i grade 2, %47,8'i grade 3 tümördü. Hastaların tümör hormon reseptör durumu %55,3'ü pozitif. Tanıda hastaların evresi %10,9'u evre I, %50'si evre II, %39,1'i evre III meme kanseri idi. Kırkyedi hastanın 20'sinde (%42,6) hastalık nüksü gelişmişti (Tablo 4.1).

Kemoterapi rejimi olarak hastaların 32'si (%68,1) CAF-dosetaksel, 7'si (%14,9) CEF-dosetaksel, 4'ü (%8,5) CA-dosetaksel, 1'i (%2,1) CMF, 1'ine (%2,1) TAC rejimi uygulanmıştı. Hastaların %87,2'sine 52 hafta, %12,8'ine 9 hafta trastuzumab tedavisi uygulanmıştı (Tablo 4.2.). Adjuvan trastuzumab tedavisi hastalara tanıdan sonra ortalama 3,9 ay sonra başlanmıştı.

Hastaların tedavisi öncesi laboratuvar değerlerine bakıldığında ortalama değerler: LDH 406 U/L, hemoglobin 11.7 g/dl, beyaz küre 7519 /mm³, nötrofil 4814 /mm³, lenfosit 1685 /mm³, eozinofil 105 /mm³, Ortalama trombosit hacmi (MPV) 8.2 fL, platelet 322 X10³/mm³, RDW 16.6 %'ydi. Hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ay ve 12. ay değerleri Tablo 4.3'de özetlenmiştir.

Hastaların ortalama takip süresi 46 aydı. Araştırılan 47 hastanın 20'sinde (%42,5) nüks gelişmişti. Bu hastaların 3'ünde lokal nüks gözlenirken, 3 hastada sadece beyin metastazı, 14 hastada sistemik metastaz (karaciğer, akciğer ve kemik metastazı) saptandı.

Kaplan Mayer Sağkalım Analizi ile hesaplanan hastaların hastalıksız sağkalım süresi median 54.5 ay [%95 CI (42.8-66.1)] olarak belirlendi (Şekil 4.1).

Hastalıksız sağ kalımı etkileyen faktörlere bakıldığında tanıda lenf nodu metastazının varlığı (p= 0.002), tümör grade'i (p= 0,05), trastuzumab süresinin (p= 0.025), verilen kemoterapinin türü (p=0.028), trastuzumab tedavisi öncesi Hemoglobin değeri, trastuzumab tedavisi sonrası 6. ay lenfosit sayısı, 12. ay eozinofil ve RDW değerlerinin anlamlı olduğu saptandı. Buna karşın hastanın

yaşı, vücut yüzey alanı, hastanın menapoz durumu, tümörün histolojik yapısı, hormon reseptör durumu, LDH değeri, trastuzumab öncesi ve sonrası bakılan hemogramdaki diğer parametrelerde anlamlılık saptanmadı (Şekil 4.2 ve 4.3).

Hastaliksız sağkalımla ilişkili olarak hastaların hemogram değeri 11.7 g/dl'nin altında olanların sürvisi daha iyi olduğu belirlendi ($p= 0.03$). 6. ay lenfosit sayısı $1620 /\text{mm}^3$ 'ün altında olanlarda ($p= 0.043$), adjuvan trastuzumab sonrası 12. ay eozinofil sayısı $188 /\text{mm}^3$ 'ün altında olanlarda ($p= 0.01$) hastaliksız sağkalımın daha iyi olduğu gözlemlendi (Şekil 4.4).

Kemoterapi rejimleri kıyaslandığında CEF-Dosetaksel alan grupta ($p= 0.028$) ve transtuzmab tedavisinin 52 hafta verilmesinin 9 hafta verilmesine göre daha iyi hastaliksız sağkalımı sağladığı ($p= 0.025$); buna karşın lenf nodu metastazı varlığı ve yüksek gradeli tümörü olan hastalarda hastaliksız sağ kalımın azaldığı gösterildi.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.

		n	%
Hasta Sayısı		47	
Yaş	Median	51 (24-73)	
Menapoz	Premenapoz	21	44.7
	Postmenapozal	26	55.3
Operasyon	MKC	11	23.4
	MRM	36	76.6
Histoloji	İnvaziv duktal kanser	36	76.6
	İnvaziv lobüler kanser	11	23.4
Grade	1	4	8.5
	2	20	43.5
	3	22	47.8
	Bilinmeyen	1	
Hormon Reseptörü	Pozitif	26	55.3
	Negatif	21	44.7
Evre	Evre I	5	10.9
	Evre II	23	50
	Evre III	18	39.1
	Bilinmeyen	1	
Tümör Çapı	≤ 2 cm	14	30.5
	2-5 cm	26	56.5
	> 5 cm	6	13
	Bilinmeyen	1	
Nüks	Var	20	42.6
	Yok	27	57.4

MKC: Meme koruyucu cerrahi, MRM: Modifiye radikal mastektomi

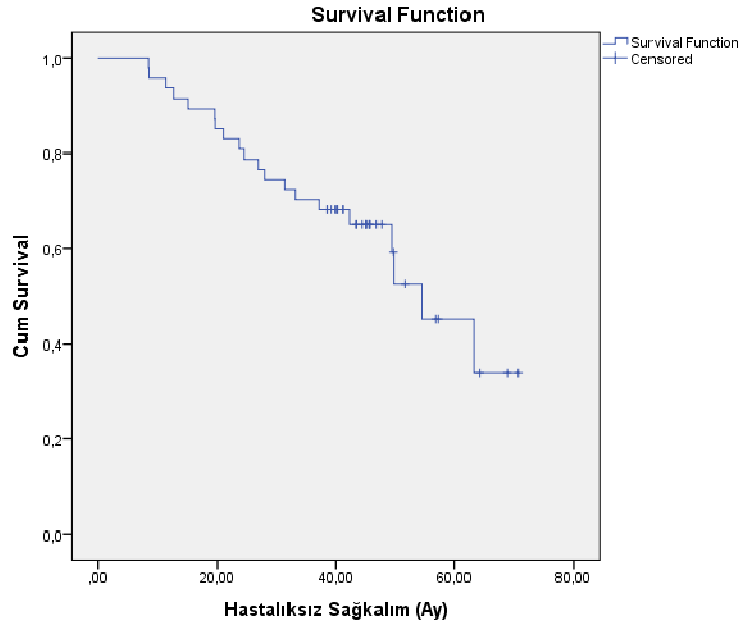
Tablo 4.2. Hastalara uygulanan tedaviler.

		n	%
Kemoterapi	CAF-Dosetaksel	32	68.1
	CEF-Dosetaksel	7	14.9
	CA-Dosetaksel	4	8.5
	TAC	1	2.1
	CMF	1	2.1
	Adriamisin-Paklitaksel	1	2.1
	Bilinmeyen	1	2.1
Trastuzumab süresi	9 hafta	6	12.8
	52 hafta	41	87.2
Adjuvan Endokrin Tedavi	Yok	21	45.7
	SERM	5	19.6
	Aromataz inhibitörü	11	23.9
	LHRH analogu+SERM	9	10.9

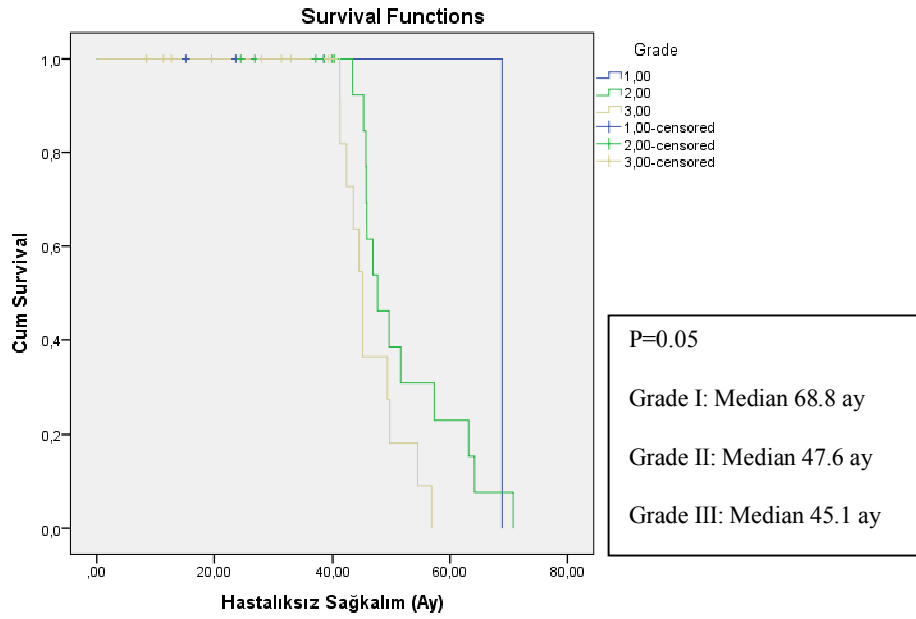
CAF: Siklofosfamid, Adriamisin, Florourasil; CEF: Siklofosfamid, Epirubicin, Florourasil;
CA: Siklofosfamid, Adriamisin; TAC: Dosetaksel; SERM: selektif östrojen reseptör modülatörü

Tablo 4.3. Hastaların transtuzmab tedavisi öncesi, trastuzumab tedavisi sonrası 6. ay ve 12. aydaki hemogram, LDH değerleri.

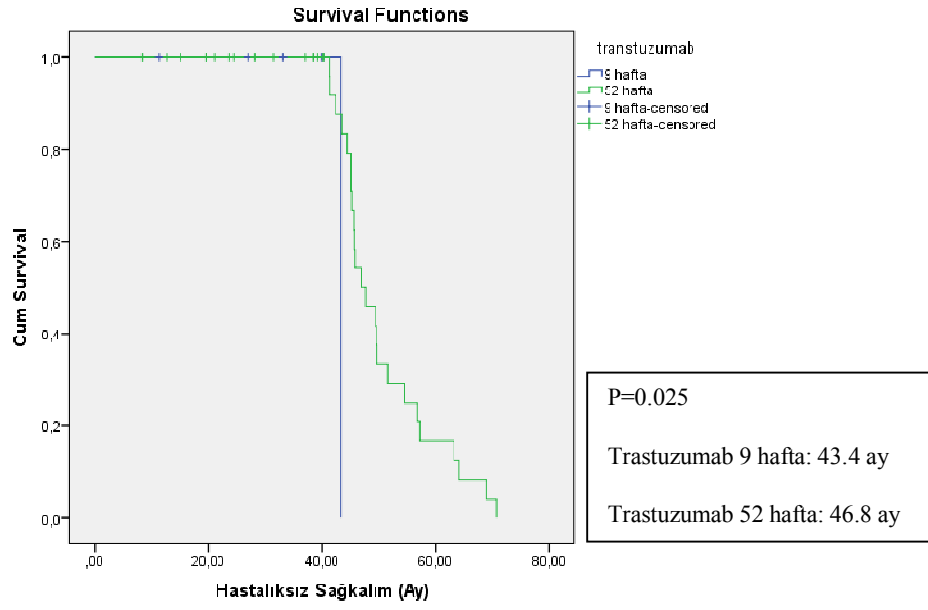
	Tedavi Öncesi Ortalama/Aralık	6. Ay Ortalama/Aralık	12.Ay Ortalama/Aralık
LDH (U/L)	406 (183-780)	333 (137-566)	283 (146-507)
Hemoglobin (g/dl)	11.7 (9.1-15.5)	12.2 (8.7-14.3)	12.5 (9.5-14.9)
Lökosit (/mm³)	7519(2900-19300)	6333(4010-10800)	6747(3040-13530)
Nötrofil (/mm³)	4814(1600-16400)	3981(2110-7540)	4116(1540-10540)
Lenfosit (/mm³)	1685 (740-2800)	1626(110-3220)	1859 (590-3340)
Eozinofil (/mm³)	105(10-680)	213(10-1080)	187 (20-680)
Monosit (/mm³)	618(30-1625)	394(220-1000)	413 (70-800)
Trombosit (Bin/mm³)	322(184-322)	252(147-426)	251 (95-437)
MPV (fL)	8,2 (6.6-12.3)	8.1 (6-10.3)	8.4 (6.4-11.7)
RDW (%)	16,6 (13.1-25,3)	12.6 (12.6-22.7)	14.7 (11.9-21.3)



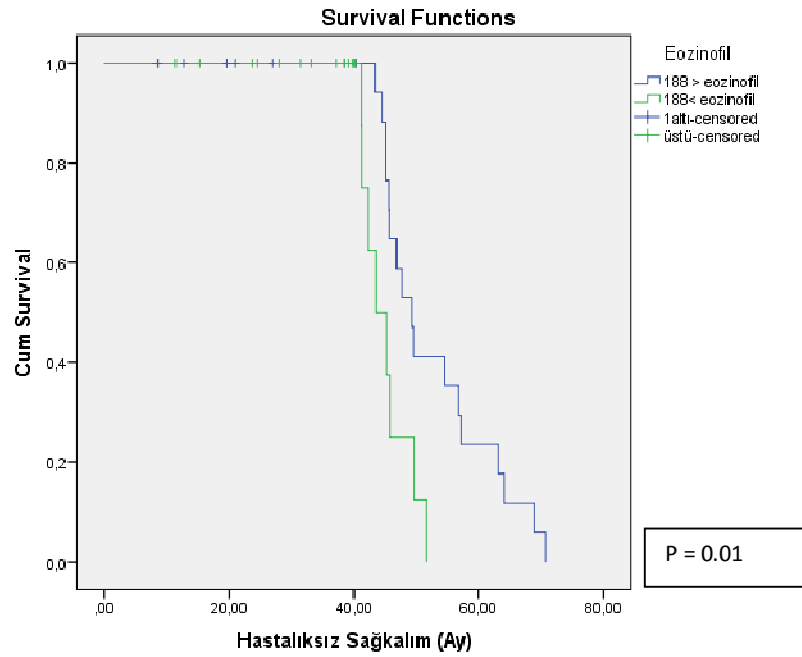
Şekil 4.1. Hastaliksız sağ kalım.



Şekil 4.2. Tümörün derecesine göre hastaliksız sağkalım analizi.



Şekil 4.3. Trastuzumab kullanım süresine göre hastaliksız sağkalım analizi.



Şekil 4.4. Adjuvan trastuzumab sonrası 12. aydaki eozinofil sayısına göre hastaliksız sağkalım analizi.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlar arasında en sık kanser nedeni ve kansere bağlı ölümlerde ikinci nedendir. Erken evre meme kanserinde HER2 reseptörünün overekspresyonu %20-25'dir. HER2 overekspresyonu yüksek tümör derecesi, erken sistemik metastaz, azalmış hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımı içeren agresif klinik fenotiple birliktedir. Erken evre meme kanserinde rekürrens oranı %20 ile %30 arasında değişmektedir. Erken evrede kanser tedavisinin amacı mikrometastazların elimine edilmesi ve böylece hastalığın nüksünün engellenmesidir. Trastuzumab tedavisinin rekürrens ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir. Meme kanseri rekürrens riskini %50 azaltırken sağkalım oranını yaklaşık %30 düzeltir. Trastuzumab alan HER2 over eksprese erken evre meme kanserinde en yaygın progresyon yeri izole santral sinir sistemidir (28,29,49,50). Bunun mikrometastatik hastalıkta kan beyin bariyerini transtuzumabın geçememesi veya beyne göç eden meme kanser hücrelerinin HER2 ekspresyonunu kaybetmesiyle ilişkili olmasına bağlanmaktadır. Buna karşın trastuzumabın santral sinir sistemi dışındaki kontrolünün çok iyi olması ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (51). Bizim çalışmamızda adjuvan trastuzumab tedavisi alan 3 (%6,3) hastamızda izole beyin metastazı gelişmiştir. Olson E.M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran %2.56'dır.

Nüks meme kanseri saptandığı zaman hormon reseptör durumu, hastalıksız sağkalım, yaş ve menapozal durum başlangıçta değerlendirilmelidir. Yapılan çalışmalarda ER'nin ve PR'nin ilk nüks sonrası sağ kalım için bağımsız prediktör olduğu ortaya konmuştur (52). Clark ve ark ile Insa ve ark. nüks sonrası hasta sağ kalımının bağımsız prediktörü olduğunu saptarken Koenders ve ark. bir ilişki saptayamamıştır (53,54,55). Çalışmamızda hormon reseptör durumu ile hastalıksız sağ kalım arasında bir ilişkisi saptamadık ($p=0.92$). Metastatik meme kanserli hastaların alındığı başka bir çalışmada ise yaygın kullanılan biyomarkerlar olan ER, PR ve Ki67 durumunun hasta sağ kalımı ile ilişkisi saptanmazken; p53 overekspresyonunun progresyon sonrası trastuzumab bazlı tedavinin devam ettirildiği hastalarda prognositik faktör olduğu ortaya konmuştur.

P53 overekspresyonu aynı zamanda konvansiyonel kemoterapilere zayıf cevabı gösteren prediktif bir faktör olduğu bilinmektedir (56).

Tümör derecesi prognositik öneme sahiptir. Grad 1 tümörler en iyi prognoza sahip tümörler olup, bazı serilerde 2 cm'in altında ve grad 1 olan tümörlerde nüks oranının sadece %2 civarında olduğu bildirilmektedir. İyi differansiye tümörlerde 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %97'ler civarındayken aynı süre kötü differansiye tümörlerde %78'lere gerilemektedir (30). Bizim hastalarımızda grad 1, 2 ve 3 tümörlerde sırasıyla hastalıksız sağ kalım 68.8 ay, 47.6 ay, 45.1 ay olarak belirlenmiştir ($p=0.05$).

Gennari ve ark. primer opere edilebilen meme kanseri hastalarına operasyon öncesi trastuzumab tedavisi vererek tedavi yanıtını değerlendirmişler. Operasyon sonrası patolojik preparatlardaki artmış lenfosit infiltrasyonunun tedavi cevabıyla ilişkili olduğu saptanarak; sitotoksik aktivite ve klinik cevabın birbiriyle ilişkili olduğu trastuzumabın tedavi edici etkisinde ADCC'nin temel rol oynadığı belirlenmiştir (57). Doğal öldürücü (NK) hücreler ADCC'in temel immün hücre tipindendir. Fc gamma reseptör eksprese eder, trastuzumab IgG1 bağlayıcı NK hücre aracılı lizisi aktive eder. Fare BT474 taşıyan HER2 overeksprese eden ksenograftalarda trastuzumab ile tedavi edildiği zaman tümörün %96 regrese olduğu gözlemlenmiş, buna karşın NK Fc reseptör taşımayanlarda tümör büyümesinin inhibisyonu %29 olarak gözlemlenmiştir (58). Trastuzumabın klinik cevabında farklı immün hücrelerin tümör cevabındaki rolünü saptamak amacıyla yapılan diğer bir çalışmada; neoadjuvan trastuzumab ve dosetaksel verilen hastaların operasyon öncesi ve sonrası meme doku örnekleri incelenmiş. Trastuzumab bazlı tedavi ile tümörde kontrol grubuna göre önemli ölçüde artmış NK hücreleri ve lenfosit aktivitesi saptanmış (59). Onbir hastalık küçük bir çalışmada HER2 pozitif, erken meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavisine cevap verenlerde vermeyenlere göre 3,8 kat daha fazla ADCC aktivitesi olduğu gösterilmiş. Bu çalışma tümör çapındaki azalma ile trastuzumab ile hücrel sitotoksisite arasındaki önemli korelasyonu göstermiştir (57).

Antineoplastik tedavi ile peritümöral lenfosit infiltrasyonunun artmış cevap ve sağkalımla ilişkili olduğu bazı çalışmalarla ortaya konmuştur. Çeşitli malignitelerde periferik lenfosit sayısı ile prognoz, komplikasyon riski arasındaki ilişkiyi tümör gelişimindeki immün cevabın önemini açıklar. Bazı çalışmalarda

tedavi öncesi lenfopeninin varlığının, kansere bağlı kötü sağkalım veya tümör cevabı ilişkili olduğu; bunun sadece prognositik olarak değil prediktif potansiyelinin de olduğu ortaya konmuştur (46,47,48). RTOG'un yaptığı bir çalışmada beyin metastazlı meme kanserli hastalarda lenfopeni ve HR negatifliğinin kötü sağ kalımı belirleyen bağımsız prognositik faktörler olduğu saptanmıştır (60). Aynı grubun daha güncel bir çalışmasında ise lenfosit sayısının ve LDH değerinin genel sağ kalımı predikte ettiği sonucuna varılmıştır (61). Kombinasyon kemoterapilerle hastalarda periferik lenfosit sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular tedaviye bağlı gelişen lenfopeninin tümör cevabında artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Metastatik malign melanomlu hastalarda ipilimumab tedavisi alan hastalarda ikinci kürden itibaren gelişen lenfositoz ve eozinofilinin hastalarda artmış genel sağkalımla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (62). Göktaş ve ark. yaptığı tez çalışmasında metastatik kolon karsinomlu bevasizumab tedavisi alan hastalarda başlangıçta 6. ayda ve 9. ayda yüksek eozinofil sayısına sahip olan hastalarda hastalıksız sağkalımın arttığı saptanmıştır (63). Çalışmamızda literatür bilgilerinin aksine hastalarımızda kemoterapi sonrası, trastuzumab tedavisinin 6. ayında lenfosit sayısı $1620/\text{mm}^3$ 'ün altında olanlarda hastalıksız sağkalımın daha iyi olduğu ($p= 0.043$); 12. aydaki eozinofil sayısının $188/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalarda hastalıksız sağkalımın daha iyi olduğu ($p= 0.01$); buna karşın LDH düzeyiyle bir ilişkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Hastalarda periferik lenfosit sayısından çok tümöral dokudaki lenfosit sayısı önemlidir. Tüm lenfositlerden ziyade NK aktivitesi önem kazanmaktadır ve bu belirteçler progresyonsuz sağkalımdan ziyade genel sağ kalım ile ilişkilidir. Bizim sonuçlarımız çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ve hasta takip süresinin kısa olması, lenfosit alt gruplarının incelenememesi ile ilişkili olabilir.

Adjuvan sistemik tedavi ile amacımız uzak mikrometastatik depozitleri yok etmektir. Bu nedenle bu konudaki prognostik faktörlerin bulunması klinik olarak sessiz mikrometastatik hastalığı barındıran bir hastanın bireysel risk tahmin edebilmek için gereklidir. Ayrıca kurulan prediktif faktörlere dayalı hasta için optimal adjuvan tedaviyi seçmek mümkündür. Yapılan çalışmalarda hormon reseptörleri ve HER2 overekspresyonunun adjuvan tedavilerde hem prognositik hem de prediktif olduğu ortaya konmuştur (22,41). Erken evre lenf nodu pozitif ve

yüksek riskli lenf nodu negatif hastaların alındığı FinHer çalışmasında adjuvan 9 hafta trastuzumab kullanımının önemli klinik çalışmalarla benzer etkinliğe ulaştığı belirlenmiştir (26). Trastuzumabın kullanım süresinin değerlendirildiği 5102 HER2 pozitif meme kanserli hastaların alındığı faz III HERA çalışmasında; hastalar cerrahi, kemoterapi radyoterapi sonrası takip kolu, 1 yıl trastuzumab alan kol ve 2 yıl transtuzmab tedavisi alan kol olmak üzere üç kola ayrılmış. 1 yıl ve 2 yıl trastuzumab kullanımının takip koluna göre hastalık sağ kalımda ve genel sağ kalımda önemli ölçüde katkı sağlandığı görülürken 1 ve 2 yıl kullanımının önemli bir farklılık sağlamadığı ortaya konmuştur (64). Trastuzumab süresi ile ilgili yapılan diğer bir çalışma da PHARE çalışmasıdır. HER2 pozitif 3382 hastanın alındığı transtuzmabın 6 ay kullanımı ile 12 ay kullanımını karşılaştıran bir çalışmadır. Ortalama takip süresi 47,2 ay olan çalışmada 6 ay transtuzmab alan hastalarda hastalıksız sağ kalımda %2 mutlak azalma saptanmıştır (65). 2012 yılında yayınlanan bu iki çalışmanın sonunda transtuzmabın 1 yıl kullanımı standart yaklaşım olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın 41'i (%87.2) 1 yıl trastuzumab tedavisi almıştır ve 1 yıl adjuvan trastuzumab tedavisi alan hastalarda 9 hafta kullanımına göre daha iyi hastalıksız sağkalım elde edilmiştir ($p= 0.025$).

Çalışmamızdaki kullanılan kemoterapi kombinasyonlarından CEF-Dosetaksel kullanan grupta hastalıksız sağkalım daha iyi olarak belirlense de bu durum hasta dağılımının eşit olmaması ve hasta takip süresinin kısa olması ile ilişkili olabilir ($p= 0.028$).

Adjuvan trastuzumab tedavisi alan hastalarımızın hastalıksız sağkalım süresi median 54.5 ay [%95 CI (42.8-66.1)] olarak belirlendi. İncelediğimiz faktörlerden; hastanın yaşı, vücut yüzey alanı, menapoz durumu, operasyon şekli, tümör histolojisi, hormon reseptör durumu, tedavi öncesi ve sonrası 12 ayda lökosit, nötrofil, lenfosit, eozinofil sayısı, LDH, CRP değerleri ile ilişkisinde bir anlamlılık saptanmazken; tümör derecesi, trastuzumab süresi, trastuzumab tedavisi öncesi hemoglobin değeri, trastuzumab tedavisi sonrası 6. ay lenfosit sayısı, 12. ay eozinofil ve RDW değerlerinin anlamlı olduğu saptandı.

6. SONUÇLAR

HER2 pozitif meme kanserinde hastalıksız sağ kalım üzerine etki eden faktörler incelendiğinde; tümör derecesinin, adjuvan transtuzumab süresinin 1 yıl verilmesinin önemli olduğu; hastaların trastuzumab tedavisi öncesi hemoglobin değeri 11.7'nin altında olan, trastuzumab tedavisi sonrası 6. ay lenfosit sayısı $1620/\text{mm}^3$ 'ün altında olan ve 12. ay eozinofil sayısı $188/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalarda hastalıksız sağkalımın daha iyi olduğu ortaya kondu.

7. ÖZET

ADJUVAN TRASTUZUMAB KULLANAN HER2 POZİTİF MEME KANSERLİ HASTALARDA HASTALIKSIZ SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Giriş: Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık tanı alan ve kansere bağlı ölümlerde ikinci neden olan kanserdir. Meme kanserinin rekürrensleri çoğunlukla tanıdan sonraki ilk beş yılda gelişir; Erken evre meme kanserinde rekürrens oranı %20 ile %30 arasında değişmektedir. Trastuzumab meme kanseri rekürrens riskini %50 azaltırken sağkalım oranını yaklaşık %30 düzeltir. Çalışmamızda adjuvan trastuzumab tedavisi sonrası hastalıksız sağkalım süresini ve bu süreyi etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Metot: Erken evre ve lokal ileri evre meme kanseri tanılı kırkyedi hasta çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak patoloji, tedavi ve tedavi cevabı, laboratuvar verileri toplandı.

Bulgular ve Sonuç: tümör derecesi, trastuzumab süresi, verilen kemoterapinin türü, trastuzumab tedavisi öncesi Hemogloblin değeri, trastuzumab tedavisi sonrası 6. ay lenfosit sayısı, 12. ay eozinofil ve RDW değerlerinin anlamlı olduğu saptandı. Adjuvan trastuzumab tedavisi alan hastaların hastalıksız sağkalım süresi median 54.5 ay [%95 CI (42.8-66.1)] olarak belirlendi.

Tartışma: Bizim çalışmamızda trastuzumab tedavisi sonrası periferik lenfosit sayısında azalmanın prognozla ilişkili olduğu gösterildi. Trastuzumabın oluşturduğu hastalıksız sağ kalım ile ilişkili faktörler genelde literatürle ve çalışma başlangıç hipotezlerimizle uyumlu olmasına karşın periferik lenfosit sayısındaki azalma çalışma hipotezimizin beklentisinin aksineydi.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, trastuzumab, lenfosit sayısı.

8. ABSTRACT

THE FACTORS THAT AFFECT DISEASE FREE SURVIVAL IN HER2 POSITIVE BREAST CANCER PATIENTS WHO USE ADJUVANT TRASTUZUMAB

Background: Breast cancer is the most frequently diagnosed in women in the world. Furthermore it is the second cause of cancer-related deaths in the cancer. The patients who have early-stage breast cancer develops recurrence 20%-30% in the first five years after diagnoses. Trastuzumab significantly improves overall survival and disease free survival HER2-positive women with early and locally advanced breast cancer. This study aimed to define factors that affect disease free survival after adjuvant transtuzumab therapy.

Methods: Fourty-seven patients treated with trastuzumab for early and locally advanced breast cancer was included in our study. Retrospective data including pathology, treatments and treatment results, rate of recurrence and laboratory tests were collected.

Results: Tumor grade, trastuzumab duration, the type of chemotherapy, hemoglobin value before the treatment with trastuzumab, lymphocyte count after 6 months the treatment with trastuzmab were found to be statistically significant. The median disease-free survival time of patients treated with adjuvant trastuzumab 54.5 months [95% CI (42.8-66.1)]

Discussion: Our data showed the prognostic relevance of decrease the peripheral blood lymphocyte count after trastuzumab therapy in breast cancer. Although most of the results in this report are harmony with our working hypothesis and literature, the prognostic relevance of decrease in the number of peripheral blood lymphocyte number after adjuvant trastuzumab therapy in breast cancer in somewhat unexpected.

Key words: Breast cancer, trastuzumab, lymphocyte count.

9. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
2. Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakiling H, Özalan S, Marshall SF ve ark. Cancer incidence rates Turkey in 2006: A detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(6): 1731-9.
3. Siegel R, DeSantis C. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(4): 220.
4. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, Kau SW, Santa-Maria CA, Arun B ve ark. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(16): 1179.
5. Vicente Conesa MA, Garcia-Martinez E, Billalabeitia EG. Predictive value of peripheral blood lymphocyte count in breast cancer patients treated with primary chemotherapy *The Breast* 2012; 21: 468-74.
6. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, Magrath IT, Shad AT, Horowitz ME, ve ark. Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. *Blood* 1994; 84: 2221e8.
7. Ray-Coquard I, Ghesquiere H, Bachelot T, Borg C, Biron P, Sebban C ve ark. Identification of patients at risk for early death after conventional chemotherapy in solid tumours and lymphomas. *Br J Cancer* 2001; 85: 816e22.
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001; 344 (11): 783-92.
9. Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ, Linette GP, Stec J, Symmans WF ve ark. Targeted therapy in breast cancer: HER2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3(4): 379-98.
10. Ménard S, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol* 2000; 182: 150-62.
11. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.

12. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W ve ark. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797-805.
13. Santin AD, Bellone S, Van Stedum S, Bushen W, De Las Casas LE, Korourian S, ve ark. Determination of HER2/neu status in uterine serous papillary carcinoma: Comparative analysis of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 24-30.
14. Liu L, Shao X, Gao W, Bai J, Wang R, Huang P ve ark. The role of human epidermal growth factor receptor 2 as a prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis of published data. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1922-32.
15. Langner C, Gross C, Rehak P, Ratschek M, Rüschoff J, Zigeuner R. HER2 protein overexpression and gene amplification in up-per urinary tract transitional cell carcinoma: systematic analysis applying tissue microarray technique. *Urology* 2005; 65: 176-80.
16. Sliwkowski MX., Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, Diseases of the Breast. 3. baskı Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins 2004; 415-26.
17. Vinatzer U, Dampier B, Streubel B, Expression of HER2 and the coamplified genes GRB7 and MLN64 in human breast cancer: quantitative real-time reverse transcription-PCR as a diagnostic alternative to immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8348-57.
18. Todorović-Raković N, Jovanović D, Nešković-Konstantinović Z, Nikolić-Vukosavljević D. Prognostic value of HER2 gene amplification detected by chromogenic in situ hybridization (CISH) in metastatic breast cancer. *Exp Mol Pathol* 2007; 82: 262-8.
19. Neil L. Spector and Kimberly L. Blackwell Understanding the Mechanisms Behind Trastuzumab Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5838-47.
20. Clifford J, Hudis A. Trastuzumab Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2007; 357: 39-51.
21. Izumi Y, Xu L, di Tomasco E, et al. Tumor biology: Herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature* 2002; 416: 279-80.
22. Berry DA. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(17): 1784-92.

23. Perez EA, Suman VJ. NCCTG N9831, May 2005 update. Presented at the 45th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando 2005; FL 16.
24. Perez EA. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29(25): 3366-73.
25. Slamon D, Eiermann W, Robert N. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her-2neu positive early breast cancer patients. In: *Proceedings of the 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*, San Antonio, TX, 2006. abstract.
26. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-20.
27. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6129-34.
28. Smith I, Procter M, Gelber RD, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, et al. 2-Year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
29. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
30. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer *The Oncologist* 2004; 9: 606-16.
31. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. *Clinical Oncology* 3. Basım; 2369-471.
32. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2090-100.
33. De Vita VT, Jr, Hellmann S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology* 7. Basım; 1415-34.

34. Lundin J, Lundin M, Holli K, Kataja V, Elomaa L, Pylkkänen L, et al. Omission of histologic grading from clinical decision making may result in overuse of adjuvant therapies in breast cancer: results from a nationwide study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 28-36.
35. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Sävje-Söderbergh J, Davis BW, Reed R, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 696-705.
36. Lauria R, Perrone F, Carlomagno C, De Laurentiis M, Morabito A, Gallo C, et al. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 1772-8.
37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
38. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node-negative breast cancer patients. Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1076-87.
39. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
40. Paik S, Hazan R, Fisher ER, Sass RE, Fisher B, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 103-12.
41. Deepa S, Subramaniam and Claudine Isaacs. Utilizing Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer Current Treatment Options in Oncology 2005; 6: 147-59.
42. Ingle JN. Prognostic factors in women with node negative breast cancer. In: A SCO Educational Book 1991.
43. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1442-8.
44. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 35-42.

45. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 705-12.
46. Papatestas AE, Lesnick GJ, Genkins G, Aufses Jr AH. The prognostic significance of peripheral lymphocyte counts in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1976; 37: 164e8.
47. Pattison CW, Woods KL, Morrison JM. Lymphocytopenia as an independent predictor of early recurrence in breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55: 75e6.
48. Ray-Coquard I, Cropet C, Van GM, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res* 2009; 69: 5383e91.
49. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1273–83.
50. EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687–717.
51. Olson EM, Abdel Rausoul M, Maly J Wu CS, Lin NU, Shapiro CL. Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients in with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Annals of Oncology* 2013; 24: 1526-33.
52. Tsuji W, Teramukai S, Ueno M, Toi M, Inamoto T. Prognostic factors for survival after first recurrence in breast cancer: a retrospective analysis of 252 recurrent cases at a single institution. *Breast Cancer* 2012.
53. Clark GM, Sledge GW Jr, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 5(1): 55–61.
54. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 56(1): 67–78.
55. Koenders PG, Beex LV, Kloppenborg PW, Smals AG, Benraad TJ. Human breast cancer: survival from first metastasis. Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21(3): 173–80.

56. Hayashi M, Okumura Y, Osako T, Toyozumi Y, Arima N, Iwase H, et al. Time to first tumor progression as a predictor of efficacy of continued treatment with trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 694–700.
57. Gennari R, Menard S, Fagnoni F, Ponchio L, Scelsi M, Tagliabue E, et al. Pilot Study of the Mechanism of Action of Preoperative Trastuzumab in Patients with Primary Operable Breast Tumors Overexpressing HER2 *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5650-5.
58. Nahta R, Esteva FJ. Molecular mechanisms of trastuzumab resistance *Breast Cancer Research* 2006; 8: 215.
59. Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, Benoit L, Bonnetain F, Migeon C, et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer* 2006; 94(2): 259–67.
60. Le Scodan R, Massard C, Mouret-Fourme E, Guinebretiere JM, Cohen-Solal C, De Lalande B, et al. Brain Metastases from breast carcinoma: validation of the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification and proposition of a new prognostic score. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 69(3): 839–45.
61. Le Scodan R, Massard C, Jouanneau L, Coussy F, Gutierrez M, Kirova Y. Brain metastases from breast cancer: proposition of new prognostic score including molecular subtypes and treatment. *J Neurooncol* 2012; 106(1): 169-76.
62. Delyon J, Mateus C, Lefeuvre D, Lanoy E, Zitvogel L, Chaput N et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Annals of Oncology* 2013; 24: 1–6.
63. Göktaş İ. Bevacizumab kemoterapisi almış metastatik kolorektal karsinomlu hastaların hemogram parametrelerindeki değişikliğin sağkalım ile ilişkisi *Uzmanlık Tezi*, 2012
64. Goldhirsch A, Piccart M, Procter M. HERA Trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: ix2.
65. Pivot X, Romieu G, Bonnefoi H. PHARE trial results comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: ix2.