



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, MEDİKAL ONKOLOJİ KLİNİĞİ'NDE
TAKİPLİ OLAN MEME KANSERLİ KRANİAL METASTAZ GELİŞEN
HASTALARDA SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. CEVAHİR SUVARİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2019



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, MEDİKAL ONKOLOJİ KLİNİĞİ'NDE
TAKİPLİ OLAN MEME KANSERLİ KRANİAL METASTAZ GELİŞEN
HASTALARDA SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. CEVAHİR SUVARİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ ZUHAT URAKÇI

DİYARBAKIR-2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖNSÖZ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Meme Kanseri	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri.....	3
2.1.3. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler	6
2.1.4. Meme kanserinin histopatolojik sınıflandırılması	9
2.1.5. Meme kanserinde yeni sınıflama	10
2.1.6. Meme kanseri evrelemesi	11
2.1.7. Meme kanseri tedavisi	14
2.2. Meme Kanseri Metastazı.....	21
2.3. Meme Kanserinde Beyin Metastazı	24
2.2.1. Risk Faktörleri	25
2.2.2. Meme kanserinde beyin metastazının tedavisi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hasta Seçimi.....	31
3.2. Çalışma Planı.....	31
3.3. Etik Kurul Formu	31
3.4. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Hasta grubu.....	32
4.2. Beyin Metastazı Gelişene Kadar Geçen Süre ve Beyin Metastazı Sonrası Genel Sağkalım Üzerine Etkili Olabilecek Faktörler	35

5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	68



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, başta Sayın Anabilimdalı Başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. M. Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Dr. Öğretim Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğretim Üyesi Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Uzm. Dr. Halis YERLİKAYA, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Cihan URAL, Uzm. Dr. Fatma Yılmaz AYDIN, Uzm. Dr. Hüseyin KAÇMAZ, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ, Uzm. Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uzm. Dr. Ali Veysel KARA, Uzm. Dr. Zeynep ORUÇ, Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN'a,

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran sayın hocam Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI'ya, rotasyon eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım diğer branşların değerli öğretim üyelerine birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde tarifsiz emeği olan, her zaman benim için ellerinden gelenin en iyisini yapan anneme ve babama, varlıkları ile bana güç veren kardeşlerime,

Ve iyi ki var dediğim, sevgili eşim Goncagül SUVARİ'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

DR. CEVAHİR SUVARİ

DİYARBAKIR / 2019

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
AI:	Aromataz İnhibitörü
ARK:	Arkadaşları
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CA 15-3:	Kanser Antijeni 15-3
CEA:	Karsinoembriyonik Antijen
CMF:	Siklofosfamid/Metotreksat/Fluorourasil
DCIS:	Duktal Karsinoma in Situ
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EC:	Epirubisin/Siklofosfamid
EGFR:	Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
ER:	Östrojen Reseptörü
FEC:	Fluorourasil/Epirubisin/Siklofosfamid
GY:	Gray
HER-2 :	Human Epidermal Büyüme Faktör Reseptör 2
HR:	Hormon Reseptörü
DCIS:	Duktal Karsinom in Situ
LCIS:	Lobüler Karsinoma in Situ
KT:	Kemoterapi
MMK:	Metastatik Meme Kanseri
MRI:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PR:	Progesteron Reseptörü
RT:	Radyoterapi
SERDs:	Seçici östrojen reseptör down-regülatörü
SERMs:	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SRC:	Stereotaktik Radyocerrahi
TBRT:	Tüm Beyin Radyoterapisi

T-DM1:	Trastuzumab Emtansin
TKI:	Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TNM:	Tümör Nod Metastaz
WHO:	World Health Organisation



TABLÖLER

Tablo 1: Histolojik grade'lemede kullanılan Modifiye Bloom-Richardson sistemi

Tablo 2: Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması

Tablo 3: Meme kanserinin moleküler alt tipleri

Tablo 4: Meme kanseri evrelemesinde TNM sistemi

Tablo 5: Aromataz inhibitörlerinin sınıflandırılması

Tablo 6: Üç meme kanseri alt tipi için prevalans, prognoz ve tedavi seçenekleri

Tablo 7: Metastatik meme kanseri hastalarında metastaz yerleşim yeri sıklıkları

Tablo 8: Metastatik meme kanseri tedavisine standart yaklaşım

Tablo 9: Beyin metastazı olan meme kanseri hastalarının klinikopatolojik ve karakteristik özellikleri

Tablo 10: Meme kanseri tanısı ile beyin metastazı gelişimi arasındaki süreyi ve beyin metastazı sonrası ortalama sağkalım süresini etkileyen faktörler

Tablo 11: Beyin metastazı sonrası genel sağkalım ve tedavi yöntemleri ile beyin metastazı özellikleri arasındaki ilişki

Tablo 12: Beyin metastazı sonrası genel sağkalım ve tedavi yöntemleri ile beyin metastazı özellikleri arasındaki ilişki

Tablo 13: Genel sağkalım için Multivariate Cox Regresyon modeli

ŞEKİLLER

Şekil 1: Meme kanserinde modern neoadjuvan / adjuvan kemoterapi rejimlerinin gelişimi

Şekil 2: Performans skoruna göre gruplara ait beyin metastazsız sağkalım eğrisi

Şekil 3: Hastalığın tanı anında metastazı olan ve olmayan gruplara ait beyin metastazsız sağkalım eğrisi

Şekil 4: Adjuvan kemoterapi alan ve almayan gruplara ait beyin metastazsız sağkalım eğrisi

Şekil 5: Nörolojik defisit olan ve olmayan gruplara ait genel sağkalım eğrisi

Şekil 6: Leptomeningeal tutulumu olan ve olmayan gruplara ait genel sağkalım eğrisi

Şekil 7: Beyin metastazına yönelik lokal tedavi alan gruplara ait genel sağkalım eğrisi

Şekil 8: Beyin metastazı sonrası kemoterapi alan ve almayan gruplara ait genel sağkalım eğrisi

ÖZET

Amaç: Dünyada meme kanseri, nonmelanom deri kanseri dışında kadınlarda en sık görülen kanserdir. Meme kanserli hastalarda metastazlar, morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Meme kanseri, beyin metastazının ikinci en sık sebebidir. Beyin metastazı olan meme kanseri hastalarının prognozu çok kötüdür ve beyin metastazı gelişiminin ardından sağkalım oldukça kısadır. Çalışmamızda; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü'nde takipli olan meme kanseri tanısı alan ve beyin metastazı gelişen hastalarda sağkalımı etkileyen faktörler retrospektif olarak analiz edildi.

Yöntem: Çalışmamızda; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü'nde Ocak 2011–Şubat 2019 yılları arasında takipli meme kanseri tanısı alan 1250 hastadan beyin metastazı gelişen 130 hastada sağkalımı etkileyen faktörler retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Hastaların meme kanseri tanısı ortanca yaşı 46 (21-74), meme kanseri tanısı aldıktan beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 25 ay (0-144) ve beyin metastazı sonrası genel sağkalım 6 ay (0-64) olarak bulundu. Beyin metastazı gelişene kadar geçen süre açısından tek değişkenli analizde, hastaların tanı anında evre I-II-III olması, adjuvan kemoterapi ve adjuvan hormon tedavisi almaları iyi prognostik faktörler olarak tespit edilirken (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,004$); çok değişkenli analizde hastaların tanı anında metastatik olması ile performans skorunun 2 olması beyin metastazı gelişme süresinde kısalma, adjuvan kemoterapi almaları da beyin metastazı gelişme süresinde uzama ile ilişkilendirilerek bağımsız prognostik faktörler olarak tespit edildi. Beyin metastazı sonrası genel sağkalım açısından tek değişkenli analizde, lokal tedavi olarak radyoterapi ve cerrahinin birlikte uygulanması, hastaların metastaz sonrası kemoterapi alması, nörolojik defisit gelişmemesi, tekli beyin metastazı, Trastuzumab uygulaması ve Her-2 pozitiflik iyi prognostik faktörler olarak tespit edilirken (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,009$, $p=0,013$, $p=0,015$, $p=0,025$ ve $p=0,046$); çok değişkenli analizde leptomeningeal tutulum ile nörolojik defisit kısa sağkalımla, beyin metastazı sonrası kemoterapi alınması, radyoterapi veya cerrahi uygulaması da uzun sağkalımla ilişkilendirilerek bağımsız prognostik faktörler olarak tespit edildi.

Sonuç: Meme kanseri tanılı beyin metastazı gelişen hastalarda elde edilen veriler sonucunda, tanı anında metastatik olan ve performans skoru 2 olan meme kanserli hastalar ile leptomeningeal tutulumu olan ve nörolojik defisit gelişen beyin metastazlı hastaların daha yakın takip edilmeleri sağkalım uzamasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, Beyin metastazı, Prognostik faktör, Sağkalım



ABSTRACT

Purpose: Breast cancer is the most common cancer in women except non-melanoma skin cancer. Metastases in patients with breast cancer are the main cause of morbidity and mortality. Also, breast cancer is the second common cause of brain metastasis. Prognosis of breast cancer patients who developed brain metastasis is very poor and after developing the brain metastasis, survival is very short. In this study, factors affecting the survival were analyzed retrospectively for patients with breast cancer who developed brain metastasis and were followed up at the Medical Oncology Department, Medical Faculty of Dicle University.

Method: In this study, factors affecting the survival were analyzed retrospectively for 130 patients with breast cancer brain metastasis from 1250 patients and were followed up between January 2011 and February 2019 at the Medical Oncology Department, Medical Faculty of Dicle University.

Results: The average age of diagnosis, the average time between the diagnosis and the development of brain metastasis, and the general survival time after brain metastasis were found as 46 (21-74), 25 months (0-144) and 6 months (0-64) respectively. In terms of the time until the development of brain metastasis, in the univariate analysis, it was determined that being in phase I-II-III at the time of diagnosis, getting adjuvant chemotherapy and adjuvant hormone treatment are good prognostic factors ($p<0.001$, $p<0.001$ and $p=0.004$ respectively); also, in the multivariable analysis, it was detected that having metastatic cancer at the time of diagnosis and the performance score of 2 are related to the shorter time of developing brain metastasis; and getting adjuvant chemotherapy is related to the longer time of developing brain metastasis; and all of them were determined as the independent prognostic factors. In terms of the survival after brain metastasis, in the univariate analysis, treating with radiotherapy and surgical operation together as the local therapy, getting chemotherapy after metastasis, not developing neurological deficit, single brain metastasis, Trastuzumab administration, and Her-2 positiveness were

detected as the good prognostic factors ($p < 0,001$, $p = 0,009$, $p = 0,013$, $p = 0,015$, $p = 0,025$ and $p = 0,046$, respectively); also, in the multivariate analysis, it was determined that leptomeningeal involvement and neurological deficit are correlated to shorter survival; getting chemotherapy, radiotherapy and surgical application after brain metastasis are related to longer survival and all of these are the independent prognostic factors.

Conclusion: The data obtained from the patients with breast cancer who developed brain metastasis point out that follow up of breast cancer patients whose cancer is metastatic at the time of diagnosis and who have the performance score of 2, also, of metastatic breast cancer patients who developed leptomeningeal involvement and neurological deficit might enhance the survival.

Key Words: Breast cancer, Brain metastasis, Prognostic factor, Survival



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada meme kanseri, nonmelanom deri kanseri dışında kadınlarda en sık görülen kanserdir (1). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'ne [US National Cancer Institute (NCI)] göre, ABD'de halen 2 milyondan fazla meme kanserli hasta yaşamaktadır (2).

Meme kanserli hastalarda metastazlar, morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Meme kanseri, beyin metastazlarının en sık nedenlerinden biridir (3). Beyin metastazlarının insidansı, hem gelişmiş diagnostik teknikler hem de ileri sistemik tedavi yaklaşımları ile kanser hastalarının hayatta kalma oranının artması ile artmaktadır (4). Erken evre meme kanserinde, beyin tutulumunun 10 yıllık görülme sıklığı % 5,2'dir (5); metastatik meme kanseri hastalarının %10-15'inde beyin metastazı vardır, ancak yapılan otopsi çalışmalarında bu oran %30'lara kadar yükselmektedir (6).

Beyin metastazı, sağkalımı kuvvetle etkileyerek lokal ve sistemik kemoterapötiklere rağmen kötü prognoza neden olduğundan (7), etkin tedavi geliştirilmesi açısından gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin kullanılarak yüksek riskli hastaların tanımlanması oldukça önemlidir. Bu kapsamda meme kanseri ve beyin metastazı gelişen hastaların sağkalımını belirleyen prognostik faktörler birçok çalışmada araştırılmış ve bazı prognostik skorlama modelleri geliştirilmiştir (8).

Bu çalışmada, Ocak 2011-Şubat 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü'nde takipli olan meme kanseri tanısı alan ve beyin metastazı gelişen 130 hastada sağkalımı etkileyen faktörler analiz edilecektir. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, vs.), klinik özellikleri, sistemik ve kraniyal görüntülemeleri ile hastalara ait tümörlerin histolojik alt grubu, grade, hormon reseptör durumu, Cerb2 gibi histolojik ve immün durumuyla birlikte hastalara uygulanan tedaviler ve yanıtları retrospektif olarak değerlendirilecektir. Amacımız hastalarımızla ilgili verileri toplayarak literatür verileriyle karşılaştırarak hastalık yönetiminde güncel yaklaşımları derlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Dünyada meme kanseri, nonmelanom deri kanseri dışında kadınlarda en sık görülen kanserdir (1). 2018'de Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 250.000'den fazla yeni meme kanseri vakası teşhis edilmiş olup bu sayı tüm yeni kanser vakalarının %15,3'üne tekabül etmektedir (9). Epidemiyolojik çalışmalarda prevalansının %22-26, meme kanserine bağlı mortalite riskinin ise %18 dolayında olduğu saptanmıştır (10).

Görüntüleme yöntemlerinin ve yeni tedavi yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla meme kanserine bağlı sağkalım artmıştır. Tüm evreler için meme kanserli hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %89,7'dir (9).

2.1.1. Epidemiyoloji

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'ne [US National Cancer Institute (NCI)] göre, ABD'de halen 2 milyondan fazla meme kanserli hasta yaşamaktadır. Kadınlar için yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski yaklaşık 1/8'dir. Bu risk güçlü aile hikayesi olanlarda ve "Breast Cancer" BRCA-1 ya da BRCA-2 gen mutasyonu taşıyanlarda daha yüksektir. Meme kanseri en sık olarak ABD'de ve Kuzey Avrupa ülkelerinde görülmektedir. Bu durum, beslenme alışkanlıkları, endüstrileşmiş modern yaşamda mensturasyonun daha erken yaşta başlaması, daha ileri doğum yaşı, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi, menapoz yaşının gecikmesi, uzamış yaşam beklentisi gibi değişikliklere bağlanmaktadır (2).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi'nin açıkladığı verilere göre, tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'inin 50-69 yaş arasında olduğu, %40,6'sının ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir. Tanı alma ortanca yaşı ise 53 olarak bulunmuştur. Meme kanseri evreleri incelendiğinde vakaların %11,5'i ileri evrededir (11).

2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

Meme kanseri; moleküler düzeyde bir takım değişikliklerin meydana gelmesi sonucu oluşur. Bu değişikliklerle meme epitelyum hücreleri ölümsüzlük özelliği kazanmakta ve kontrolsüz bir biçimde çoğalarak kitle oluşturmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar meme kanseri için birçok risk faktörünü ortaya koymuştur (12).

- Cinsiyet:

Kadın cinsiyeti en büyük risk faktörüdür ve 100 kat artmış riski ifade eder (13).

- Yaş:

Yaş ilerledikçe meme kanseri görülme riski artar (12).

- Coğrafik Etkiler:

Meme kanseri teşhisinde en yüksek oranlar Batı ve Kuzey Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Kuzey Amerika'da görülürken; Asya ve Sahra Afrikası'nda daha düşük oranlar görülmektedir. Bu bölgesel farklar mamografinin taramada kullanılma sıklığı ile ilişkili olabileceği gibi üreme oranları ve hormonal farklar da etki gösterebilmektedir (13).

- Genetik Faktörler:

Bilinen herediter meme kanserlerinin çoğu BReast CAncer (BRCA) 1 ve 2 gen mutasyonları ile ilişkilidir ve ailesel meme kanserlerinin 2/3'ü veya bütün vakaların kabaca %5'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. BRCA1 mutasyonu sonucu meme kanseri gelişme riski çeşitli çalışmalarda %56-90 arasında değişirken, BRCA2 mutasyonu için risk %37-84 olarak bildirilmektedir. BRCA1 mutasyonu gösteren meme kanserli vakaların analizinde yüksek oranda tümörler medüller özellik göstermektedir. Örneğin; tümörler yüksek greydli olma eğilimindedir, mitotik indeksi yüksektir, nekroz eşlik eder ve östrojen reseptörleri negatiftir (14, 15).

Meme kanserlerinin büyük bölümü kazanılan mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Meme kanserlerinde de mutasyonlar onkogen ekspresyonunda artmakta, tümör süpresör genlerin fonksiyonlarında ise kayıplara yol açmaktadır. Bunlar arasında en karakteristik olanlarından biri epidermal büyüme faktör reseptör ailesinden olan CerbB2 geninin artmış ekspresyonudur. Meme kanser patogenezinde özellikle erken evrede ve progresyonunda önemli roller üstlendiği saptanmıştır. Aynı genin aşırı

ekspresyonunun lenf nodu pozitif meme kanserlerinde kötü prognozu simgelediği belirtilmektedir. Bunun yanı sıra, lokal rekürrensi belirlediğine ve tedaviyi yönlendirebileceğine ilişkin çalışmalar vardır. Aynı şekilde bazı meme kanserlerinde C-ras ve C-myc genlerinin amplifikasyonu gösterilmiştir (15).

İnsan meme kanserlerinde en çok değişikliğe uğrayan p53'dür. Esas olarak bu gen siklin bağımlı kinazların inhibitörlerini aktive ederek hücre siklus progresyonunu inhibe eder. Buna karşın mutant şekilleri meme kanserlerinin genelinde, özellikle ileri evrede önemli roller üstlenmiştir (15).

- Ailesel Faktörler:

Özellikle BRCA1 (17q21), BRCA2 (13q14) ve TP53 gen mutasyonlarının varlığı ile meme kanseri riskinin arttığı birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. Ailevi meme kanseri olgularının çoğunda BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları saptanmıştır. TP53 ve PTEN mutasyonları ise ailevi meme kanseri olgularının %1'inden daha az kısmından sorumludur (16).

- Hormonal ve Endokrin Faktörler:

Meme kanseri gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri kadının yaşam boyu östrojen gibi üreme hormonlarına fazla miktarda maruz kalmasıdır. Östrojenler, meme dokusunda normal ve neoplastik hücrelerin büyümesini uyarırlar, bununla birlikte replikasyon gösteren hücreler bu uyarıya daha duyarlıdır. Östrojenler mitojenik büyüme faktörlerinin salgılanmasına neden oldukları gibi tümör hücreleri üzerine direkt etkileri de mevcuttur (17).

Erken menarş (12 yaşından önce), gecikmiş menopoz (55 yaşından sonra), gecikmiş çocuk sahibi olma (30 yaşından sonra ilk tam dönem hamilelik), düşük ve kürtaj gibi kümülatif yaşam boyu östrojen maruziyetini belirleyen parametreler meme kanseri risk faktörlerindendir. İlk doğumunu 30 yaşında yapan kadınlarda, 20 yaşında yapanlara göre meme kanseri gelişme riski 2 kat daha fazladır (18).

Tek başına östrojen replasman tedavisinin meme kanseri geliştirme etkisine bakıldığında, 10 yıldan daha uzun süreli kullanımda meme kanseri gelişme riskinin çok yüksek olmamakla beraber bir miktar arttığı saptanmış olup hormon replasman tedavisi kesildikten 5 yıl sonra ise riskin ortadan kalktığı tahmin edilmektedir (19). Kombine östrojen ve progesteron replasman tedavisinde ise meme kanseri riskinde

artış saptanmış ve bu artışın da tek başına östrojen kullanımından 2-4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (20).

- Yaşamın erken döneminde meme radyasyonu:

Meme kanseri için bilinen en güçlü çevresel risk faktörü iyonizan radyasyondur. Örneğin Hodgkin hastalığı nedeniyle göğüs bölgesine iyonizan radyasyon alan hastalarda meme kanseri riski anlamlı olarak artmaktadır. Yapılan çalışmalarda Hodgkin hastalığında manto tipi ışınlama tekniğiyle tedavi edilen kadınlarda meme kanseri insidansı, BRCA mutasyonları olan kadınlara benzerdir ve bu risk göğüs radyasyonundan sekiz yıl sonra artmaya başlar ve 30 yıldan daha uzun bir süre boyunca devam eder (18).

- Egzersiz:

Haftada en az 4 saat olmak üzere düzenli yapılan egzersizin premenopozal ve postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini azalttığını gösteren çalışmalarda, fiziksel aktivitenin menarşi geciktireceği ve dolayısı ile kısa süreli östrojen maruziyeti olacağı gözlenmiştir (21).

- Diyet:

Yapılan çalışmalarda lifli gıdaların barsaktan östrojen reabsorbsiyonunu inhibe ederek meme kanserine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür. Hayvan deneylerinde de lifli gıdaların meme tümörü sıklığını azalttığı gösterilmiştir (22). Et kaynaklı yağ ve kafeinin şiddetli atipi ve insitu kanser riskini arttırdığı bildirilmektedir (23).

- Sigara ve Alkol Kullanımı:

Alkolle ilgili yapılan bir meta analizde günde 12 gr alkol tüketen kadınlarda meme kanseri riski 1,4, günde 24 gr alkol tüketenlerde ise 1,7 olarak bulunduğu saptanmıştır (24). Amerikan Kanser Topluluğu'nun yaptığı bir meta analizde de, sigara içen kadınların içmeyenlere oranla %12 daha fazla meme kanseri riskine sahip olduğu gözlenmiştir (25).

- Fibrokistik Hastalık ve Hiperplazi:

Fibrokistik hastalıkta epitel proliferasyonu geniş bir aralıkta gözlenmektedir. College of American Pathologists fibrokistik hastalığı olan vakaları gösterdikleri epitelyal proliferasyona göre dört gruba ayırmış olup gruplardaki kanser gelişme riski belirtilmiştir;

Grup 1: Hafif veya hiç hiperplazi göstermeyenlerde invaziv karsinom riski artmamaktadır (Adenozis, duktal ektazi, fibroadenom, fibrosis, mastitis, atipisiz hiperplazi, kistler, basit apokrin metaplazi, skuamöz metaplazi)

Grup 2: Orta derecede hiperplazi gösterenlerde risk 1,5-2 kat artmaktadır (Kompleks fibroadenom, atipik orta-şiddetli hiperplazi, sklerozan adenosis, soliter papillom)

Grup 3: Atipik duktal veya lobüler hiperplazi gösterenlerde risk 4-5 kat artmaktadır

Grup 4: Duktal veya lobüler karsinoma insitu olanlarda risk 8-10 kat artmaktadır (26).

2.1.3. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler

Prognostik faktör; kanser tanısı esnasında veya lokal tedavisi olan cerrahi rezeksiyon sonrası saptanan ve hastalığın seyrinin nasıl gelişeceği konusunda bilgi veren hastanın veya tümörün ölçülebilir biyolojik özellikleridir. Prediktif faktör ise; tedaviye yanıt verip vermeme ihtimali hakkında bilgi veren parametrelerdir (27).

Prognostik ve prediktif faktörlerin belirlenmesi, hastalığın biyolojik ve moleküler değişkenlere göre ayrılıp bireysel farklılıkların ortaya konmasıyla etkin tedavi geliştirilmesi amaçlanmaktadır (28).

Geleneksel morfolojik prognostik faktörler arasında tümör boyutu, tümör derecesi ve aksiller lenf nodu metastazı bulunur. Günümüzde biyolojik moleküler prognostik faktörlere daha fazla önem verilmektedir, çünkü erken evre meme kanseri olan hastaların önemli bir kısmı tanı anında mikroskobik metastaz barındırmaktadır. Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) gibi hormon reseptörleri (HR) ile insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (Her-2), meme kanseri olgularının sınıflandırılmasında yaygın olarak kullanılan en uygun klinik biyobelirteçlerdir (28).

- Tümör Çapı:

Tümör büyüklüğü, nod negatif hastalık alt grubunda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyicidir. Tümör çapı, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ile korelasyon göstermekle birlikte bağımsız olarak da önemli bir prognostik faktördür (29). Tümör çapı 1 cm ve altında olan primer meme kanserleri genellikle çok iyi prognozludur. Tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu metastazı artmakta ve sağkalım oranı düşmektedir (14).

- Aksiller Lenf Nodu Tutulumu:

Meme kanserinde aksiller lenf nodlarının tutulması hastalığın nüksünde en önemli belirteçlerden biri olup sistemik adjuvan tedavinin uygulanması için de kritik role sahiptir. Prognozu belirlemede aksiller lenf nodu tutulumu 4 grupta incelenmektedir:

- 1) Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalar
- 2) 1-3 arası lenf nodu tutulumu olan hastalar
- 3) 4-9 arası lenf nodu tutulumu olan hastalar
- 4) 10 ve üzeri lenf nodu tutulumu olan hastalar (30).

5 yıllık sağ kalım incelendiğinde, aksiller lenf nodu tutulumu olmayanlarda %82,8, 1-3 arası lenf nodu tutulumu olanlarda %73, 4-9 arası lenf nodu tutulumu olanlarda %45,7 ve 10 ve üzeri lenf nodu tutulumu olanlarda %28,4 olarak bulunmuştur. Tutulan lenf nodu sayısı ile sistemik metastaz riski ve klinik seyir arasında ilişki mevcuttur (31).

- Histolojik Tip ve Grade:

Patolojik olarak saptanmış hücre tipi prognoz açısından çok önemlidir. İnvaziv duktal karsinom en sık görülen meme kanseri olup değişik tipleri vardır; bunlardan papiller, tubuler, müsinöz ve medüller tipleri prognoz açısından daha iyi olup inflamatuvar meme kanseri prognozu en kötü olan meme kanseridir (31-33).

Grade ise tümör hücresinin normal meme hücresine ne kadar benzediğini belirleyen bir nitelemedir ve günümüzde morfolojik tipine bakılmaksızın invaziv karsinomların tümünün grade'lenmesi önerilmektedir. En çok kullanılan grade'leme sistemi modifiye Bloom-Richardson sistemidir. Bloom-Richardson sisteminde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdıkları tubulus yapılarının oranı ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlanarak elde edilen toplam skora göre grade belirlenmektedir (Tablo 2). 10 yıllık sağkalım oranı grade I tümörler için %85, grade II için %60, grade III için %15'dir (34).

Tablo 1: Histolojik grade'lemede kullanılan Modifiye Bloom-Richardson sistemi (34)

	Skor (puan)
Tubulus yapımı	
Tümörün büyük kısmında (>75)	1
Orta derecede (%10-75)	2
Minimal veya hiç yok (<10)	3
Nukleus özellikleri	
Küçük, uniform hücreler	1
Orta derecede boyut ve şekil farkı, nukleol varlığı	2
Belirgin boyut ve şekil farkı, sıklıkla çok sayıda nukleol	3
Mitoz sayısı (x25, alan çapı 0.59 mm-10 alan)	
0-9	1
10-19	2
>20	3

Toplam skor; 3-5: Grade I, 6-7: Grade II, 8-9: Grade III

- **Hormon reseptörleri (Östrojen ve Progesteron reseptörleri):**

Östrojen ve progesteron reseptör durumu meme kanseri için önemli bir prognostik faktör olduğu gibi endokrin tedaviye yanıtı belirleyen prediktif bir faktördür (35). Kadınların yaşam döngüsünde memeler önemli fizyolojik değişimlere uğrar ve östrojen bu değişimlere aktif olarak aracılık eder. Östrojen reseptörü (ER), ER α ve ER β olmak üzere iki tiptir. ER α reseptörü, meme kanserinde iyi bilinen bir prognostik ve prediktif faktördür. ER β 'nin prognostik önemi iyi tanımlanmamıştır. ER-pozitif meme kanserlerinin çoğunluğu hem ER α hem de ER β alt tiplerini içerir; Bununla birlikte, bazı kanserler sadece ER β ifadesine sahiptir. Bu, farklı klinik davranışlara ve yanıtlara yol açabilir. ER α 'nın aksine meme karsinogenezinde ER β ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir. PR, PR-A ve PR-B olmak üzere iki tiptir. Progesteron, östrojen fonksiyonunun bir modülatörü gibi davranır. PR ekspresyonu olmayan ER-pozitif meme kanserlerinin, PR pozitif olanlara göre hormonal tedaviye daha az yanıt verdiği gözlenmiştir. ER ve PR'nin stabil fenotipler olmadığı da görülmektedir. Bunlar, hastalığın doğal seyrinde veya tedavinin sonucu olarak değişebilir (28).

- **Tümör proliferasyon hızı:**

Tümör büyüme hızıyla ilişkili birkaç ölçüm, erken yineleme ile birliktedir. Flow sitometri kullanılarak S-faz analizi en doğru ölçümdür. PCNA (Ki67) gibi hücre siklusu ile ilişkili antijenler kullanan indirek S-faz değerlendirmeleri de değerlidir. S-fazındaki hücrelerin oranının yüksek olduğu tümörler daha yüksek

yineleme riskine sahiptir ve bu tümörlerde kemoterapi en yüksek yaşam avantajını sağlar. DNA içeriğinin değerlendirilmesinin yararı sınırlı düzeydedir. Nondiploid tümörler bir miktar daha kötü prognoza sahiptir (36).

- **Moleküler prognostik faktörler:**

Her-2 pozitifliği, yüksek histolojik grade, östrojen ve progesteron reseptörü negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde görülmektedir (37). Her-2 amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu, meme kanserinde onkogenik transformasyon ve tümörögenizde rol oynar. Reseptörün aşırı ekspresyonu uygun olmayan şekilde artan sinyalleşmeye neden olur ve bu durum kontrolsüz hücre proliferasyonuna, azalmış apoptozise, artmış kanser hücresi motilitesine ve anjiyogeneze ve dolayısıyla da daha kötü prognoza yol açabilir (28).

Xuan Li ve arkadaşları, daha önce çalışılmamış karsinoembriyonik antijen (CEA) ve kanser antijeni 15-3 (CA15-3) ile meme kanseri olan genç hastalara (≤ 40 yaş) ait prognozla ilgili bir ilişkiyi araştırmıştır. Bu çalışmada 699 hasta çalışmaya dahil edilerek, preoperatif CEA ve CA15-3 serum düzeyleri, meme kanseri olan genç hastalarda prognozun öngörülmesinde değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, çok değişkenli analiz CEA'nın değil, CA15-3'ün meme kanseri olan tüm genç hastalar için bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu doğrulamıştır (38).

Ayrıca klinik denemeler, p53'ün somatik mutasyonlarının Her-2 alt tiplerinin sporadik meme kanseri vakalarında daha sık tespit edildiğini, ayrıca yüksek oranda Her-2 amplifiye eden tümörlerin p53'ün germline mutasyonlarını taşıdığını bildirmiştir (39).

2.1.4. Meme kanserinin histopatolojik sınıflandırılması

Meme kanseri standart patolojik kriterlere göre yapılan histolojik bir tanıdır. En sık görülen meme kanseri histolojisi, invaziv duktal karsinomdur (hastaların %50-75'i), bunu invazif lobüler karsinom (hastaların %5-15'i) izler, kalan hastalar karışık duktal / lobüler karsinomlar ve diğer nadir histolojileri oluşturur (40).

Tümörün histopatolojik tipinin belirlenmesi tedavi planlanması açısından çok önemlidir. Günümüzde meme karsinomlarının histolojik tipleri için dünyada tek bir sınıflama sistemi bulunmamakla birlikte genelde Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sınıflaması kullanılmaktadır.

Tablo 2: Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması (32)

İnvaziv Olan	İnvaziv Olmayan
İnvaziv duktal karsinom	İnsitu duktal karsinom
İnvaziv lobuler karsinom	İnsitu lobuler karsinom
Musinöz karsinom	
Medüller karsinom	
İnvaziv papiller karsinom	
İnvaziv mikropapiller karsinom	
Sekretuar (juvenil) karsinom	
Tubuler karsinom	
Adenoid kistik karsinom	
Apokrin karsinom	
Metaplastik karsinom	
Nöroendokrin karsinom	
İnflamatuar karsinom	
Skiröz karsinom	
İnvaziv kribriform karsinom	
Metaplastik karsinom	

2.1.5. Meme kanserinde yeni sınıflama

Meme kanseri, farklı histolojik, moleküler ve klinik fenotipler içeren heterojen bir hastalıktır. Klinikopatolojik ve birkaç moleküler belirteç kullanan geleneksel sınıflandırma sistemleri iyi kurulmuş ve onaylanmış olsa da, meme kanserinin çeşitli biyolojik ve klinik heterojenliğini yansıtmak için yetersiz kalmaktadırlar. Yüksek verimli moleküler teknikler ve biyoinformatikteki ilerlemeler, meme kanseri biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve bu sayede yeni prognostik ve prediktif moleküler analizlerin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur (41).

İlk kez 2000 yılında Perou ve ark. gen ekspresyon çalışmaları ışığında ER varlığına göre meme kanserlerinin alt tiplerini tanımlamışlardır ve günümüzde de geçerliliğini koruyan bu sınıflamaya göre, ER pozitif tümörler; meme bezlerinin lümene bakan (luminal) hücrelerine benzer gen ekspresyonu, sitokeratin profili ve diğer luminal hücrelerle ilişkili belirleyicileri bulundurlar. ER negatif tümörlerin bir kısmı immünohistokimyasal olarak insan büyüme faktörü 2 reseptörü (CerbB2) pozitifler ya da tümör hücrelerinde insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (Her-2) gen amplifikasyonu gösterirler ve bu grup Her-2 pozitif tümörler olarak bilinir. Luminal grup dışı tümörlerin Her-2 negatif olanları ise meme bezlerinin

normal bazal hücrelerine benzer gen ekspresyonu ve immün reaktivite gösterirler. Bunlarda genellikle ER ve PR’de negatif bulunduğundan bu grup bazal-benzeri (basallike) ya da triple (üçlü) negatif tümör grubu olarak adlandırılır (42, 43).

Tablo 3: Meme kanserinin moleküler alt tipleri (42)

Luminal Hücre Benzeri	
Luminal A	ER ve/veya PR pozitif, HER-2 /neu negatif olup proliferasyon indeksi düşüktür. Meme kanserinin Luminal A kabul edilmesi için Ki-67 değeri <%14 olmalıdır.
Luminal B	ER ve/veya PR pozitifdir. HER-2 /neu negatif alt tipinde Ki-67 $\geq$ %14 iken, HER-2 /neu pozitif alt tipinde Ki-67 düzeyi yüksek ya da düşük olabilir.
Bazal Hücre Benzeri (Üçlü negatif)	ER ve PR’nin yanı sıra HER-2 /neu da negatiftir ve prognozları kötüdür. Tümör, hücre gelişiminde hiçbir diferansiye özellik ortaya çıkmadan önce gelişmeye başlamıştır ve kök hücre özellikleri gösterirler. Tedaviye en düşük yanıt gösteren alt tipi oluşturur.
Her-2 /neu Pozitif Grup	HER-2 /neu gen ekspresyonu yüksektir ancak ER ve PR negatiftir. Çoklukla yüksek derecelidir ve Ki-67 düzeyi yüksektir. Tanı anında sıklıkla lenf bezi tutulumu vardır. Kemoterapi ve anti-HER-2 /neu tedavilere yanıt verirler.
Normal Epitelyum Benzer	İnvaziv duktal karsinomların %6-10’unu oluşturmaktadır. Bu grup tümörler genellikle iyi farklılaşma göstermekte olup ER pozitif, Her-2 /neu negatiftir. Normal meme dokusu ve fibroadenom örneklerine benzer paternde gen ekspresyonu saptanmıştır.
Null Tip / Sınıflandırılmayan Grup	

2.1.6. Meme kanseri evrelemesi

Tümör evreleme sistemleri kanserin yayılımı ve ciddiyeti hakkında belli standartlara göre bilgi edinilmesini sağlar. TNM Evreleme Sisteminde tümörleri sınıflamak için kullanılan kriterler; tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarına yayılım (N) ve uzak bölgelere yayılımdır (M). Daha önceden tanımlanmış kriterlere göre bu üç özellik belirlenip kombine edilerek, tümör için son TNM evresi hesaplanır. Tümör

evresi meme kanserli hastalarda tedaviye yön veren çok önemli bir prognostik faktördür. Yeni teknikler geliştikçe kanser evrelemesinde doğruluk artar ve hastalığın genişliği daha doğru olarak belirlenebilir (44).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) periyodik olarak evreleme standartlarını günceller.

Tablo 4: Meme kanseri evrelemesinde TNM sistemi (44)

Primer Tümör (T) - Klinik ve Patolojik

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme başının, altta yatan meme dokusunun invaziv karsinomu ve/veya karsinoma in situ (DCIS) tanısıyla ilişkili olmayan Paget hastalığı. Altta yatan parenkimin Paget hastalığı ile ilişkili karsinomları, boyuta göre sınıflandırılmalı ancak Paget hastalığının varlığı işaret edilmelidir.
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm
T1mi	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm
T1a	Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm
T1b	Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤ 10 mm
T1c	Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük çapı >20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük çapı >50 mm
T4	Herhangi bir boyuttaki tümörün direkt göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu vardır; tek başına dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilmez
T4a	Yalnızca pektoral kas yapışıklığını/invazyonunu içermeyen göğüs duvarı tutulumu vardır
T4b	Ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik uydu nodülleri ve/veya ciltte inflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan ödem
T4c	Hem T4a hem de T4b mevcut
T4d	İnflamatuvar karsinom (Altta palpabl kitle olsun veya olmasın ciltte ortaya çıkan endurasyon ve eritematöz değişiklikler)

Bölgesel Lenf Nodları (N) – Klinik Olarak

cNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış, vs.)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	İpsilateral mobil level I, II aksiller lenf nod(lar)a metastaz
cN1mi	Mikrometastazları vardır (0.2 mm'den büyük ve/veya hiçbirisi 2.0 mm'den daha büyük olmayan 200'den fazla hücre)
cN2	İpsilateral, klinik olarak fikse veya yığın yapmış level I, II aksiller lenf nodu metastazı veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp ipsilateral internal mammarian nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz
cN2a	İpsilateral birbirlerine veya diğer yapılara fikse (yığın yapmış) veya yapışık level I,II aksiller lenf nodu metastazı

cN2b	Klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp sadece ipsilateral internal mammarian nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz
cN3	Level I, II aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikular (level III aksiller) lenf nod(lar)a metastaz, veya klinik olarak level I, II aksiller lenf nodu metastazı kanıtı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nod(lar)da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklavikular nod(lar)a metastaz
cN3a	İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)a metastaz
cN3b	İpsilateral internal mammarial nod(lar)a ve aksiller lenf nod(lar)a metastaz
cN3c	İpsilateral supraklavikular nod(lar)a metastaz

Bölgesel Lenf Nodları (N) – Patolojik Olarak

PNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir
PN0	Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak tanımlanmamıştır
PN0(i+)	Histolojik olarak bölgesel nod tutulumu yok, pozitif IHC, IHC pozitif küme < 0,2 mm
PN0(mol+)	Histolojik olarak bölgesel nod tutulumu yok, moleküler bulgular pozitif (RT-PCR) ^a
PN1	Mikrometastazlar veya 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanmış ancak klinik olarak saptanmamış internal mammarian lenf nodu metastazı vardır
PN1mi	Mikrometastazları vardır (0.2 mm'den büyük ve/veya hiçbir 2.0 mm'den daha büyük olmayan 200'den fazla hücre)
PN1a	1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı, 2.0 mm'den daha büyük olan en az bir adet metastazı vardır
PN1b	İpsilateral internal mammarian sentinel nodlarında metastazlar
PN1c	PN1a ve PN1b kombine edilir
PN2	4-9 adet aksiller lenf nodu veya aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarial lenf nodu metastazı vardır
PN2a	4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı (2.0 mm'den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti) vardır
PN2b	Aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarial lenf nodu metastazı vardır
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu veya infraklavikular (level III aksiller) lenf nodu veya bir veya daha fazla pozitif level I, II aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu veya 3'ten daha fazla aksiller lenf nodu mikrometastazı veya sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazları vardır
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu (2.0 mm'den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti) veya infraklavikular (level III aksiller) lenf nodu metastazı vardır
pN3b	cN2b varlığında pN1a veya pN2a veya pN1b varlığında pN2a
pN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazları vardır

Uzak Metastaz (M)

M0	Uzak metastazın klinik veya radyografik kanıtı yok
cM0(i+)	Klinik veya radyografik uzak metastaz kanıtı yoktur fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri vardır
cM1	Klinik veya radyografik olarak saptanan uzak metastazlar
pM1	Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış herhangi bir metastaz, veya bölgesel olmayan nodlarda 0,2 mm'den büyük metastazlar

Evre Grupları

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
Evre IB	T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
Evre IIA	T1	N1	M0
Evre IIA	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
Evre IIB	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
Evre IIIA	T1	N2	M0
Evre IIIA	T2	N2	M0
Evre IIIA	T3	N1	M0
Evre IIIA	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
Evre IIIB	T4	N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

a)RT-PCR, Ters transkriptaz/polimeraz zincir reaksiyonu

*IHK: immünohistokimyasal, RT-PCR: Real time Polimerase chain reaction

2.1.7. Meme kanseri tedavisi

Meme kanseri tanısından sonra çok iyi bir klinik değerlendirme yapılarak tedavi planı belirlenmelidir. Hastalarda prognostik faktörler saptanmalıdır. Meme kanserli hastalar uzun sağ kalım gösterebilmekte ve hatta metastaz geliştikten sonra bile uzun süre yaşamaktadır, bazı hastalarda ise daha agresif ve kötü prognoz görülebilmektedir. DCIS ve LCIS noninvaziv özellik gösteren meme kanserleri olup genellikle lokal tedavi yeterlidir. İnvaziv karsinomlar arasında ise tübüler karsinom, saf papiller form ve müsinöz karsinom daha az sistemik yayılım gösterir (45).

Meme kanseri tedavisi; lokal hastalığın cerrahi, radyasyon veya her ikisi ile tedavisinden oluşan bölgesel tedavi ile sitotoksik kemoterapi, biyolojik tedavi, endokrin tedavi veya bunların kombinasyonlarını kapsayan sistemik tedaviden oluşmaktadır. Lokal ve sistemik tedavilerin seçimine duyulan ihtiyaç temel olarak çeşitli klinik, patolojik ve moleküler özelliklere bağlıdır (46).

2.1.7.1. Lokal tedavi

2.1.7.1.1. Cerrahi yöntem

Hastalığın lokal olarak kontrol altına alınması ve evrelendirilmesi amacıyla gerçekleştirilen cerrahi yöntemi meme kanseri tedavisinde en sık uygulanan tedavi şeklidir. Günümüzde meme kanseri tedavisinde radikal işlemler daha az uygulanmakta olup genellikle meme koruyucu cerrahi tercih edilmektedir. Meme kanserinin cerrahi tedavisinde meme koruyucu girişimler lumpektomi, tümör alanının geniş eksizyonu, parsiyel mastektomi ve kadranektomidir. Diğer girişimler ise subkutan mastektomi, basit mastektomi, modifiye radikal mastektomi ve radikal mastektomidir (47).

2.1.7.1.2. Radyoterapi

Kanserin tarihsel anlayışı, çok hızlı çoğalan hücrelerin x-ray ışınları ile bölgesel tedavisini barındırır ve ilk tümör cevabı bu tedavinin geliştirilmesini teşvik eder. Radyoterapi sırasında malignant hücreler, eksternal ya da yerleştirilmiş radyasyon kaynağından iyonize radyasyona maruz kalırlar ve bu bölünen hücrelerin ölümüne neden olan hasarla sonuçlanır. Bu tümör kitlesinde dereceli redüksiyonu sağlar, bu yüzden tanımlayıcı adı sitotoksik terapi ya da sitoredüktif terapidir. Radyoterapi bölgesel bir terapidir, radyasyon alanı olarak adlandırılan bölgeye radyasyon odaklandırılır. Radyasyon alanının dışında kalan kanserli hücre bakiyeleri ise hasar almayacaktır. Ayrıca radyoterapi, cerrahi rezeksiyonun büyük kan damarlarının veya başka kritik doku bölgelerinin tümör bağlantısından kaynaklanan potansiyel komplikasyonlardan dolayı başarısız olduğu durumlarda, lokalize hastalığın kontrolünde oldukça yararlıdır (48).

Radyoterapide kanser hücrelerinin bölünmesini engellemek amacıyla iyonizan radyasyon (yüksek enerjili fotonlar ya da hızlandırılmış subatomik partiküller) kullanılır. Absorbe edilen radyasyonun birimi geçmişte 'rad' olarak

tanımlanmaktaydı. Bu tanımlama yaklaşık son 30 yıldır GRAY -Gy- olarak değiştirilmiştir. 1 Gy, 1 kg dokuda absorblanan 1 joule'lük enerji miktarıdır ve 100 rad'a eşdeğerdir. Radyoterapi gören bir hasta tedavi süresine göre 40-70 Gy'lik radyasyon dozuna maruz kalacaktır (48).

Radyoterapi meme kanserinde adjuvan tedavi olarak önemli bir yer tutmaktadır. Radyoterapinin lokal kontrolü artırarak genel sağkalımı uzattığı bildirilmektedir. Meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlaması standart bir uygulamadır. Cerrahi uygulanamayan erken evre meme kanserli hastalarda cerrahinin alternatifi olarak radikal radyoterapi uygulanabilmektedir. Ayrıca beyin ve kemik metastazlı meme kanserli hastalarda radyoterapi tedavinin vazgeçilmezidir (27).

2.1.7.2. Sistemik tedavi

2.1.7.2.1. Hormon Tedavisi

Hormon tedavisindeki amaç, hormon duyarlı meme kanseri tiplerindeki hormonun etkisini elimine ederek kanser gelişimini önlemektir. Premenapozal ve postmenapozal kadınlarda östrojen kaynakları farklıdır; premenapozal kadınlarda östrojen kaynağı overler iken postmenapozal kadınlarda sürrenal bezlerdir (49, 50). Kadınlarda hormon bağımlı ER pozitif meme kanseri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %75'ini oluşturur. Bu nedenle, hormon bağımlı meme kanseri tedavisinde etkili ilaçların geliştirilmesi araştırmacıların yoğun ilgisini çekmiştir (51). Bu grup ilaçlar içerisindeki önemli sınıflar aşağıda verilmiştir.

1) Aromataz inhibitörleri (AI): Bu yöntem en sık kullanılan hormonal terapi yöntemidir. Aromatizasyon, Sitokrom P-450 enzimi yolu ile sürrenal androjenlerden östrojen türevi elde edilmesidir. AI, aromataz enzimini inhibe ederek östrojen sentezini engeller (51).

Son 15-20 yıl içerisinde birçok AI geliştirilmiştir. AI esas olarak postmenapozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiştir. AI, 1., 2. ve 3. kuşak; steroid ve nonsteroid; reversibl ve irreversibl olmak üzere farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Bunlardan en başarılı ve tercih edilen 3. kuşak AI'dır (52).

Tablo 5: Aromataz inhibitörlerinin sınıflandırılması (52)

Jenerasyon	Nonsteroidal/ Reversible	Steroidal/İrreversible
1. jenerasyon	Aminoglutetimid	-
2. jenerasyon	Fadrozol	Formestan
3. jenerasyon	Anastrozol Letrozol	Eksemestan

Son kuşak AI; aromataz enzimini çok spesifik olarak potent bir şekilde inhibe etmeleri, oral kullanılabilmesi, vücuttan atılımlarının hızlı olması, önemli bir kontrendikasyonlarının olmaması, daha güvenli ve ucuz olmalarıyla diğer AI'lara göre üstünlüklere sahiptir (53).

2) Seçici östrojen reseptör down-regülatörü (SERDs): Fulvestrant, östrojen reseptörüne estradiol ile karşılaştırılabilir afiniteyle rekabetçi bir şekilde bağlanan bir östrojen reseptör antagonistidir ve önceki endokrin terapiden sonra relaps veya ilerleme gösteren postmenopozal kadınlar için metastatik veya lokal olarak gelişmiş meme kanserinde etkili ikinci basamak tedaviyi sağlar (51).

3)Seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERMs): Östrojen reseptörü seviyesinde östrojeni kompetitif olarak antagonize eden tamoksifen bu gruba en iyi örnektir ve sıklıkla klinikte kullanılır (54).

2.1.7.2.2. Kemoterapi

Kemoterapi hormon reseptör negatif meme kanserlerinde, hormon tedavisinin efektif olmadığı durumda, hızlı ilerleyen yaygın hastalıkta, visseral metastaz ve tümör ile ilgili semptomları olan hastalarda tercih edilir (55). Kemoterapi tek başına ya da diğer tedavilere ek olarak verilebilir. Planlanmış uygulama durumuna göre çeşitli kemoterapiler vardır (56).

Meme kanserinde kemoterapi ilk kez metastatik hastalıkta monoterapi ile başlamış ve daha sonra kombinasyon tedavileri ve metastatik hastalıktan adjuvan tedaviye geçiş olmuştur (46).

Neoadjuvan tedavi: Neoadjuvan kemoterapi, cerrahi öncesi uygulanan kemoterapi protokolüdür ve primer kemoterapi ya da indüksiyon kemoterapisi olarak isimlendirilmektedir. Neoadjuvan kemoterapinin adjuvan kemoterapiye avantajları;

cerrahi operasyon öncesi vaskülarizasyonu bozulmamış tümör hücrelerine kemoteropötik ajanın daha kolay ulaşabilmesi, tümörün kemosensitivitesinin in-vivo olarak değerlendirilebilmesi ve gerekirse buna bağlı olarak tedavi protokolünün erken dönemde değiştirilebilmesi, yapılacak biyopsilerle neoadjuvan kemoterapi sırasında markerların araştırılabilmesi ve tümör boyutunun küçültülerek meme koruyucu cerrahinin yapılabilir hale getirilmesi olarak sıralanabilir (57).

Neoadjuvan kemoterapi protokolleri başlıca antrasiklin bazlı (florourasil, doksorubisin veya epirubisin, siklofosfomid) ve taksan bazlı (paklitaksel ya da doksataksel) kemoterapiler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Tedavi periyodundaki en önemli husus verilecek ilaç veya ilaçlara yanıtın değerlendirilmesidir. Günümüzde neoadjuvan kemoterapiye tedavi yanıtı Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ve WHO kriterleri ile değerlendirilmektedir. Tümör boyutundaki değişiklik kemoterapötik ilaçların tümör üzerindeki etkisini ve başarısını değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (57).

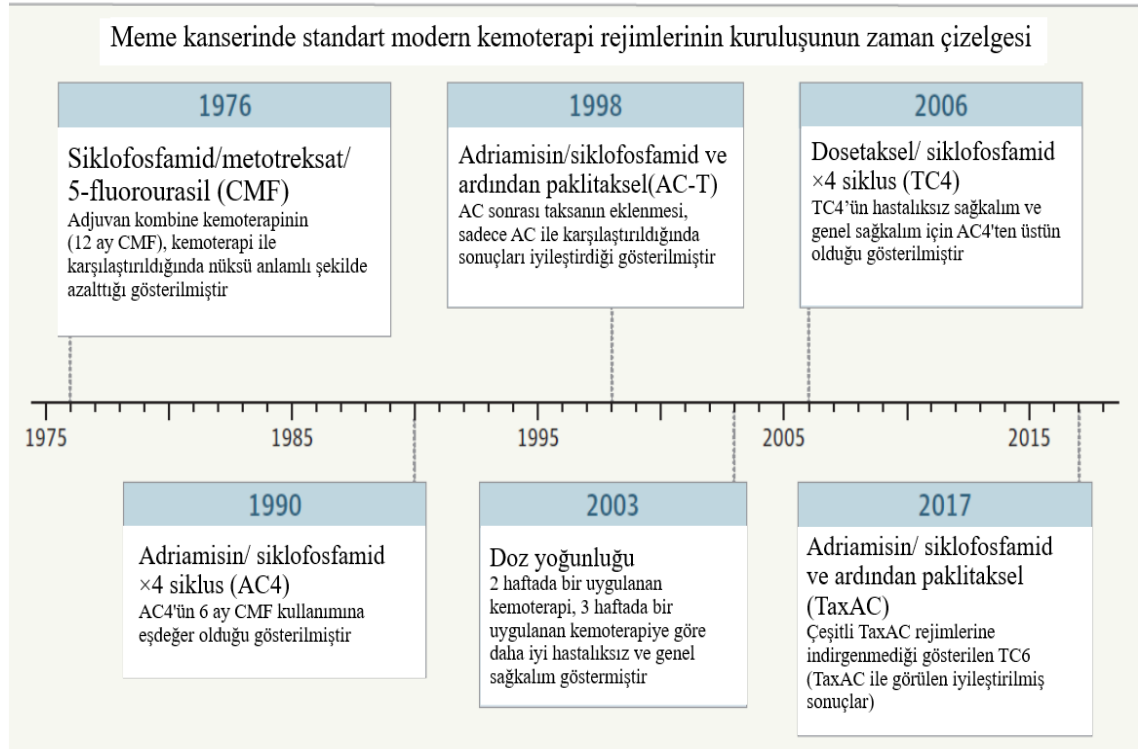
Neoadjuvan sistemik tedaviler, primer ameliyat edilebilir meme kanserinde rutin olarak verildiğinden, ameliyat edilebilir Her-2 pozitif meme kanserli hastalarda anti-Her-2 ajanları içeren neoadjuvan kemoterapinin kullanılması giderek daha popüler hale gelmektedir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2. 2017, Her-2 pozitif hastaların neoadjuvan protokolünde en az 9 hafta boyunca trastuzumab içeren sistemik tedavi ile tedavi edilmesini önermekte, ayrıca preoperatif $\geq T2$ veya $\geq N1$ olan Her-2 pozitif erken evre meme kanserli hastalara pertuzumab içeren rejimin uygulanabileceğini de eklemektedir (58).

Adjuvan tedavi: Cerrahi veya radyoterapiden sonra kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmek için kullanılır ve tercihen operasyon sonrası ilk 6 haftada verilmesi uygundur. Adjuvan kemoterapi ile klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskobik hastalığın yok edilmesi amaçlanmaktadır (59). Lenf nodu pozitif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla yarar görmektedir. Her-2 durumu da kemoterapi etkinliğinde önemli rol oynamaktadır. Triple negatif (ER-, PR-, Her-2 -) meme karsinomlu hastalarda tümör çapının $> 0,5$ cm olması veya patolojik lenf nodu invazyonu (boyuta bakılmaksızın) bulunması adjuvan kemoterapiyi gerektirmektedir (60, 61).

Adjuvan kemoterapinin başarısı 1976'da CMF (siklofosfamid-metotreksat-fluorourasil) ile başlamış ve CMF ile yaklaşık %4'lük sağkalım 1980'lerde antrasiklinlerin kullanıma girmesiyle %8'e yükselmiştir (62). Günümüzde çoğu meme kanserli hastaya antrasiklin ve taksan grubu kemoterapötik ajanları içeren şemalar uygulanmaktadır. Bazı yüksek riskli hasta gruplarında kemoterapi ajanlarının kombinasyonlar halinde granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) eşliğinde uygulanması veya konvansiyonel 3 haftada bir uygulama yerine 2 haftada bir doz yoğun uygulamalar bu başarıyı getiren faktörler olarak görünmektedir (63).

Taksanlar, hücre içinde mikrotübüllere yüksek afiniteyle bağlanarak, tubulin polimerizasyonunu ve mikrotübül stabilitesini artırır, bu sayede hücre mitozu önlenmiş olur. Paklitaksel ve dosetaksel rutin olarak kullanılan taksanlardır. Taksanlar, nod pozitif meme kanseri adjuvan tedavisinde standart tedavi olarak kabul edilirler (64).

Bazı durumlarda uygun adjuvan kemoterapi veya hormon tedavisinin seçimi oldukça tartışmalıdır. Meta analizler tedavi için sınırları tanımlamada yararlıdır ancak en uygun rejimlerin seçiminde veya belirli alt grup hastalara bir rejimin tercihinde yardımcı olmazlar (36).



Şekil 1: Meme kanserinde modern neoadjuvan / adjuvan kemoterapi rejimlerinin gelişimi (40)

2.1.7.2.3. Hedefe yönelik tedavi

Meme kanseri hastalarının yaklaşık %30'unda aşırı ekspresyonu gözlenen Her-2 /neu yüzey reseptörüne karşı geliştirilmiş olan trastuzumab, rekombinant insan anti-Her-2 monoklonal antikordur ve reseptöre bağlandıktan sonra antikora (ADCC) veya komplemana bağlı (CDC) sitotoksikite etkisinin yanı sıra, Her-2 dimerizasyonunun engellenmesi, reseptör düzeyinin azalması, p27 proteini indüklenmesi ve yeni neoplastik damar oluşumunun engellenmesi gibi çeşitli mekanizmalarla antitümör etki göstermektedir. İlacın onaylanmasına temel oluşturan klinik çalışmada, Her-2 aşırı ekspresyonu olan 469 metastatik meme kanseri hastasında kombinasyon kemoterapisine trastuzumab eklenmesi yanıt oranlarını arttırırken anlamlı sağkalım avantajı sağlaması, ilacın bu grup hastalarda standart tedavi olmasını sağlamıştır (24).

Her-2 pozitif hastalarda hedeflenmiş tedavi kullanımı ile ilgili rehber ASCO (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği) tarafından Temmuz 2018'de güncellenmiştir. Önerilen; eğer bir hastanın Her-2 pozitif ileri evre meme kanseri ikinci hatta veya daha yüksek Her-2 hedefli tedavi sırasında veya sonrasında ilerlemişse ve pertuzumab ve T-DM1 almışsa, klinisyenler üçüncü sıraya veya daha yüksek Her-2 hedefli tedaviye dayalı tedaviyi önermelidirler. Seçenekler arasında lapatinib artı kapesitabin ve diğer kemoterapi kombinasyonları ile trastuzumab, lapatinib ve trastuzumab veya hormonal tedavi seçenekleri yer almaktadır (65).

Aşağıdaki tabloda meme kanseri alt tiplerinin vaka ve prognoz yüzdeleri ile tipik sistemik tedavi protokolleri özetlenmiştir.

Tablo 6: Üç meme kanseri alt tipi için prevalans, prognoz ve tedavi seçenekleri (40)

	Hormon Reseptör (HR) + / ERBB2–	ERBB2+ (HR+ or HR–)	Triple-Negatif
Meme kanseri vakalarının yüzdesi	70	15-20	15
Prognoz %			
Stage I (5 yıllık meme kanseri-spesifik sağkalım) %	≥99	≥94	≥85
Metastatik (ortanca genel sağkalım)	4-5 yıl	5 yıl	10-13 ay
Metastatik olmayan hastalık için tipik sistemik tedaviler (ajanlar, izlenecek yol ve süre)	•Endokrin tedavisi (tüm hastalara): - Tamoksifen, letrozol, anastrozol, veya eksemestan - Oral tedavi 5-10 yıl •Kemoterapi (bazı hastalara): - Adriamisin/siklofosfamid (AC) - Adriamisin/siklofosfamid/ paklitaksel (AC-T) - Dosetaksel/ siklofosfamid (TC) - Intravenöz tedavi 12-20 hafta	•Kemoterapi artı ERBB2-hedefli tedavi (tüm hastalara): - Paklitaksel/trastuzumab (TH) - Adriamisin/ siklofosfamid/ paklitaksel /trastuzumab ± pertuzumab (AC-TH±P) - Dosetaksel/karboplatin/trastuzumab ± pertuzumab (TCH±P) - Intravenöz tedavi 12-20 hafta kemoterapi; 1 yıl ERBB2-hedefli tedavi •Endokrin tedavisi (ayrıca hormon reseptörü pozitifse) - Tamoksifen, letrozol, anastrozol, veya eksemestan - Oral tedavi 5-10 yıl	•Kemoterapi (tüm hastalara): - AC - AC-T - TC - Intravenöz tedavi 12-20 hafta

2.2. Meme Kanseri Metastazı

Meme kanseri metastazı en sık kemik, akciğer, karaciğer, beyin ve lenf nodlarında gerçekleşme eğilimindedir. Gelişen teknoloji beraberinde yeni erken tarama yöntemlerini de getirirse de tanı anında %1-5, ilerleyen dönemlerde ise %1-30 metastatik bölgenin tespiti yapılabilmektedir (66).

Primer tümörden ayrılan metastatik hücrenin başka bir dokuya ulaşarak kolonize olabilmesi için birçok etkenin elverişli olması gerekmektedir. Uzak organlara gitmek için dolaşıma katılan hücrelerin ilk karşılaşacağı engel endotelial hat- vasküler duvarıdır. Trombositler, lökositler, L ve P selektinleri ile tümör hücreleri metastazı kolaylaştıran bir kompleks oluşturur. Bu sayede damar duvarında emboli gibi bir tutuklanma meydana gelir. Bu sebepten dolayı selektin ligandlarının ekspresyonundaki artış metastatik gelişimle ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (67, 68).

Yayılan kanser hücrelerinin metastatik kolonizasyonu için ikinci önemli engel de yabancı dokuya adapte olabilmeleridir. Fizyolojik olarak normal hücreler kendilerinin spesifik orijinal dokularında sağ kalabilir, proliferer olurlar ve o dokunun dışında yaşayamazlar. Aksine yayılan kanser hücreleri genellikle orijinlerinden çok farklı doku ve organlarda büyüebilme kapasitesi kazanabilirler. Önemli bir etken olan mikroçevre, tümör hücresinin etrafını kuşatan damarlar, moleküller ve hücrelerden oluşmaktadır. Tümör hücresi hedef organlarda mikroçevresiyle uyumlu olabildiği ölçüde büyür ve proliferer olur. Bu kavram ilk olarak Stephen Paget tarafından 1989'da toprak ve tohum (Soil and Seed) hipotezi olarak önerilmiştir. Paget'e göre ikincil organa başarılı bir kolonizasyon, tümör hücresinin kendi iç özelliklerine (tohum) ve mikroçevrenin (toprak) destekleyici özelliğine bağlıdır. Bu karşılıklı işbirliği hayatta kalmayı ve proliferer olmayı sağlar (69, 70).

Tümör hücreleri, tümör gelişiminin başlarında etrafını kuşatan stroma ile çift yönlü bir ilişki kurarak tümör-stroma etkileşimleri ile metastaza doğru tümör gelişimine sebep olur. Bükülme ve kutuplaşma, immün yanıtın baskılanması, anjiyogenezis, büyüme, hayatta kalma ve motilite faktörlerinin salımı ile tümör hücreleri kendi lehine etkiler ortaya çıkarır (71).

Tablo 7'de metastatik meme kanseri hastalarının organlara özgü metastaz sıklıkları verilmiştir.

Tablo 7: Metastatik meme kanseri hastalarında metastaz yerleşim yeri sıklıkları (72)

Nüks Yeri	Beyin (%)	Kemik (%)	Akciğer (%)	Karaciğer(%)	Plevra (%)
Tüm alttipler	12–17	48–62	23–32	15–27	7–31
Luminal A	8–15	65–67	6–7	12 –29	15–28
Luminal B	11	58–71	24–30	4–32	11–35
TNBC/Basal	25–27	17–39	40–43	13–21	3–29
Her-2 pozitif	11–20	61–62	15–42	22–44	0–32

Metastatik meme kanseri için, tedavinin ana amaçları, tümörü meme ve bölgesel lenf düğümlerinden yok etmek ve metastatik nüksü önleyerek sağ kalım süresini uzatmak, semptomları baskılamak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Metastatik meme karsinomlu hastalarda sağ kalım tümörün tipine, metastatik invazyonun olduğu bölgelere ve tümör yüküne göre değişse de ortalama 18-24 ay civarındadır. Prospektif randomize çalışmalarda kullanılan kemoterapötik ilaçlardan herhangi birisinin en iyi yöntem olduğu ispatlanamasa da; taksanlar, aromataz inhibitörleri ve trastuzumab gibi kemoterapötiklerin etkisi ile sağ kalım sürelerinde iyileşmeler olduğu görülmüştür (24).

Tablo 8: Metastatik meme kanseri tedavisine standart yaklaşım (40)

Meme kanseri reseptörü alt tipi	Terapötik yaklaşım		Notlar
Hormon reseptörü pozitif (HR+) ve ERBB2-	Hastalık endokrine tedavisine dirençli olana kadar seri endokrin tedavisi temelli rejimler, sonra tek ajan kemoterapisine geçiş		Genel olarak, HR + metastatik meme kanserli premenopozal kadınların tıbbi veya cerrahi menopoza girmeleri için tedavi görmeleri gerekir.
	İlk tedavi basamağı -Aromataz inhibitörü artı CDK4/6 inhibitörü Ortanca ilerlemesiz sağkalım = 24.8 ay Genel yanıt oranı =% 53 -% 59 -Bazı hastalarda ikinci basamak tedavi için CDK4/6 inhibitörü	Sonraki tedavi basamakları - Hormonal ve / veya hedefe yönelik tedavi Fulvestrant ± everolimus Exemestan + everolimus Tamoksifen Abemasiklib Olaparib veya talazoparib - Birden fazla hormonal tedavi hattına dirençli ise, tek ajan kemoterapisine geçiş	

ERBB2+	ERBB2 hedefli ajan kemoterapi ile birlikte veya HR + ise endokrin tedavisi ile birlikte		ERBB2 + beyin metastazı yaygındır (metastatik hastalığı olan hastaların % 50'sinde ortaya çıkar) ve hem lokal (radyasyon, cerrahi) hem de sistemik tedavilerle tedavi edilir.
	İlk tedavi basamağı - Taksan + trastuzumab + pertuzumab Ortanca ilerlemesiz sağkalım = 18.5 ay Genel yanıt oranı =%80 - HR + / ERBB2 + hastalığı olan seçilmiş hastalar endokrin tedavi artı ERBB2 hedefli tedavi alabilirler. - Ado-trastuzumab emtansine Ortanca ilerlemesiz sağkalım = 9.6 ay Genel yanıt oranı =%47	Sonraki tedavi basamakları -ERBB2 hedefli ajan artı kemoterapi veya HR + ise endokrin tedavisi Trastuzumab + kemoterapi Trastuzumab + endokrin tedavisi Lapatinib + kapesitabin	
Triple-negatif	Tek ajan kemoterapi		Tavsiye edilen ilk basamak kemoterapi rejimi yoktur
	İlk tedavi basamağı -Tek ajan kemoterapi -Taksan Ortanca ilerlemesiz sağkalım = 4.5 ay Genel yanıt oranı =%36 -Platinum Ortanca ilerlemesiz sağkalım = 43.1 ay Genel yanıt oranı =%31 -Antrasiklin	Sonraki tedavi basamakları - Tek ajan kemoterapi Kapesitabin Eribulin Vinorelbin Gemsitabin Olaparib veya talazoparib (germline BRCA1/2 mutasyonu varsa)	

2.3. Meme Kanseriinde Beyin Metastazı

Beyin metastazları yetişkinlerde en sık görülen merkezi sinir sistemi tümörleridir. Beyin metastazlarının insidansı, hem gelişmiş diagnostik teknikler (örn. Manyetik rezonans görüntüleme: (MRI)) hem de ileri sistemik tedavi yaklaşımları ile kanser hastalarının hayatta kalma oranının artması (örneğin metastatik Her-2 meme kanseri) ile artmaktadır (4).

Beyine en sık akciğer kanseri, sonra sırasıyla meme kanseri, malign melanom ve renal hücreli karsinom metastaz yapar (72). Beyin metastazlarının prognozu kötüdür ve nörolojik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak yaşam kalitesi önemli derecede etkilenir. Beyin metastazlı hastalarda kafa içi basıncının artmasına bağlı

semptomlar ve fokal nörolojik yetersizlikler, baş ağrısı, kusma, güçsüzlük ve nöbetler görülür. Total sağkalım, tümör tiplerine ve tümör alt tiplerine göre 3 ila 25 ay arasında değişmektedir (73). Meme kanserli hastalarda beyin metastazı insidansı ortalama %10-16 arasındadır; ancak yapılan otopsi çalışmalarında bu oran %30'lara kadar yükselmektedir (6).

Beyin metastazlarının patogenezi bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamıştır. Tümör hücreleri primer tümörden ya da metastatik lezyondan yayılır ve lokal invazyon, kan dolaşımına intravazasyon, kan-beyin bariyerinden beyin parankimi içine ekstrasvazasyon ve merkezi sinir sistemi mikroçevresi ile etkileşim gibi çeşitli biyolojik süreçlerden geçerek beyin parankimini kolonize eder (74).

2.2.1. Risk Faktörleri

Hastaların tanı sırasındaki yaşı beyin metastazı gelişmesi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kümülatif 5 yıllık beyin metastazı insidansı 35 yaş ve altı meme kanserli hastalar için %20,5 iken, 36-59 yaş aralığındaki hastalarda %7,5 ve 60 yaş ve üzeri hastalar için ise %7,8'dir (5).

Menopoz durumu, erken meme kanseri tanılı hastalarda beyin metastazı gelişimi için bir diğer risk faktörüdür. Premenopozal kadınlarda meme kanseri tanısını takiben beyin metastazı gelişimi riski daha yüksektir (5).

Tutulan lenf nodu durumu (>4 nod), tümör grade (grade 3) ve patolojik tümör boyutu (>2 cm) gibi primer meme tümörlerinin bazı spesifik histopatolojik özellikleri, beyin metastazı gelişimindeki diğer risk faktörlerindendir (5).

Ayrıca DSÖ tarafından özel bir tip karsinom olarak sınıflandırılmayan infiltrate edici duktal karsinom beyin metastazı gelişimi açısından lobüler karsinoma oranla daha yüksek risk faktörü oluşturmaktadır (75).

Meme kanserinin alt tiplerinde metastatik davranış ve genel sağkalım değişkenlik gösterir; örneğin ER+ ve/veya PR+ için meme kanseri beyin metastazı insidansı %14 ve ortalama 9-10 aylık sağkalım görülürken, HER-2 pozitif meme kanseri olan hastaların yaklaşık %34'ünde beyin metastazı gelişir ve ortalama 11-18 aylık sağkalım izlenir (76). HER-2 pozitif ve üçlü negatif meme kanseri hastaları, luminal kanser hastaları ile karşılaştırıldığında daha yüksek beyin metastazı riskine

sahiptir. Her-2 pozitif ve üçlü negatif meme kanseri hastalarında, beyin metastazının %30-40 gibi yüksek insidansları tanımlanmıştır (77).

Serebral metastaz sonrası sağkalım oranları prognostik faktörlere, tümör alt tipine, Karnofsky performans durumuna ve tedaviye bağlı olarak değişmektedir. Primer tümör ortamında olduğu gibi, üçlü negatif tümörü olan hastalar en kötü prognoza sahiptir. Niikura ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada beyin metastazı tanısı alan 1256 hasta ile ortalama genel sağkalım 8,7 ay olarak bildirilmiş olup; kohort tümör alt tipine göre katmanlandığında ise luminal tümörü olan hastalar 9,3 ay, Her-2 pozitif tümörleri olanlarda 16,5 ay ve üçlü negatif tümörleri olan hastalar için ortalama genel sağkalım sadece 4,9 ay olarak tespit edilmiştir (78).

2.2.2. Meme kanserinde beyin metastazının tedavisi

2.2.2.1. Lokal tedavi

2.2.2.1.1. Tüm beyin radyoterapi (TBRT)

Tüm beyin radyoterapisi (TBRT), beyin metastazı tedavisi için 50 yıldan uzun bir süredir kullanılmaktadır. Toksisitesinden kaynaklanan kaygılarla beraber stereotaktik radyocerrahinin gelişimi sınırlı beyin metastazlı hastalarda TBRT kullanımını azaltmış olsa da, TBRT çoklu beyin metastazlı hastalar için standart tedavi olmayı sürdürmektedir. TBRT için standart doz-fraksiyonasyon programı, 10 fraksiyonda 30 Gray (Gy) 'dir. Hastalar için kısa bir yaşam beklentisi öngörülüyor ise, TBRT toplamda 20 Gy ile 5 fraksiyonda da verilebilir (79-81).

Cerrahi rezeksiyon sonrası yüksek nüks oranı nedeniyle, postoperatif radyasyon genellikle intrakraniyal kontrol için bir destek olarak önerilmektedir. Adjuvan TBRT, postoperatif alanda standart tedavidir. Çoklu çalışmalar, postoperatif TBRT'nin lokal nüks, uzak beyin rekürrensi ve nörolojik ölüm nedenlerini önemli ölçüde azaltabildiğini, ancak genel sağkalım için fayda sağlamadığını göstermiştir (81).

2.2.2.1.2. Cerrahi

Cerrahi rezeksiyon, iyi prognozlu ve özellikle de büyük bir soliter lezyonu (3-4 cm'den fazla) olan hastalarda uzun süreli kontrol elde etmek için standart bir tedavidir (81). Yapılan randomize kontrollü çalışmalar, soliter beyin metastazlı hastalarda cerrahi rezeksiyon uygulanmasının önemli bir sağkalım faydası

gösterdiğini bildirmektedir (82, 83). Cerrahi rezeksiyon sonrası nüks oranının yüksek olması nedeniyle, lokal kontrolü iyileştirmek için postoperatif radyasyon önerilmektedir (84).

2.2.2.1.3. Stereotaktik radyocerrahi

Stereotaktik radyocerrahi (SRC), çevredeki normal dokulara en az hasarla ablatif etki yaratmak için yüksek bir radyasyon dozu vermek üzere kesişen ışınları kullanan ve hedefe yüksek düzeyde uyumlu bir radyasyon terapisi tekniğidir. SRC genellikle tek bir fraksiyonda verilir, ancak çoklu fraksiyonlarda da uygulanabilir [Fraksiyone stereotaktik radyoterapi (FSRT)]. BM'nin lokal kontrolü için SRC tek başına bir tedavi, TBRT sonrası destek veya ameliyat öncesi veya ameliyat sonrası bir adjuvan tedavi olarak kullanılabilir (85).

Gamma Knife® (GK) ve CyberKnife (CK) da dahil olmak üzere stereotaktik radyocerrahi için farklı teknikler mevcuttur. SRC için standart cihaz GK'dir. Kobalt-60 kaynakları ile birleştirilen bir invazif kafa çerçeve sistemine dayanır. Esas olarak intrakranial endikasyonlar için kullanılırken, CK kafa çerçevesi olmayan lineer hızlandırıcı sisteme dayanır ve hem intrakranial hem de ekstrakranial lezyonlar için kullanılabilir (86-88). Kafa çerçevesi takılmaması ve fraksiyone olarak uygulanarak daha geniş endikasyon yelpazesine sahip olması ile CK son birkaç dekatta giderek daha popüler hale gelmiştir (89).

Kondziolka ve ark., Andrew ve ark. ve Chougule ve ark. tarafından gerçekleştirilen üç randomize çalışma sonuçlarına göre, tek metastazı olan hastalarda SRC ek dozun sağkalıma yararı olduğunu göstermektedir. Bir-dört metastatik lezyonu olanlarda lokal kontrol katkısı olmasına rağmen, birden fazla metastazı olan hastalarda SRC ek dozun belirgin katkısı gösterilememiştir (80).

Cerrahi, 4 cm'nin üzerindeki lezyonlarda veya kritik yapılara bitişik lezyonların tedavisinde avantajlara sahiptir. SRC ise kısıtlı beyin metastazı olan ve 4 cm veya daha küçük lezyonu olan inoperabl hastalar için alternatif bir tedavi yöntemidir ve birkaç lezyonu aynı anda tedavi edebilmesi ve cerrahi olarak erişilemeyen derin bölgelerdeki lezyonları tedavi edebilmesiyle cerrahiye göre üstünlüklere sahiptir (90).

Birincil tedavi olarak tek başına SRC veya SRC ile kombine edilen TBRT'nin, sınırlı beyin metastazı olan hastalar için mükemmel bir lokal kontrol

oranına sahip olduğu gösterilmiştir. TBRT ile ilişkili nörokognitif fonksiyonun ve yaşam kalitesinin (QoL) azalmasından dolayı, sınırlı beyin metastazı olan hastalar için SRC'den sonra TBRT'nin ihmal edilip edilemeyeceğini belirlemek için birkaç çalışma yapılmış olup, bunların çoğunda TBRT'nin SRC'ye eklenmesinin lokal kontrolü önemli ölçüde artırdığını, ancak sağkalım üzerinde herhangi bir yararlı etkisi olmadığı gösterilmiştir (81). Bu bulgulara dayanarak, Eylül 2014'te Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği [American Society for Radiation Oncology (ASTRO)] sınırlı beyin metastazı olan hastalarda adjuvan TBRT'nin rutin olarak SRC'ye eklenmemesi gerektiğini önermiştir (91).

2.2.2.2. Sistemik tedavi

2.2.2.2.1. Kemoterapi

Meme kanserinden kaynaklanan beyin metastazlı hastalarda siklofosamid, 5-FU, metotreksat, vinkristin, sisplatin ve etoposid'i birleştiren kemoterapi rejimleri aktif olarak uygulanmaktadır (92). Floropirimidinler sınıfına ait kapesitabin aktif bir ilaçtır (93). Benzer şekilde tekrarlayan beyin metastazlarında yüksek doz metotreksat etkilidir, ancak TBRT'den sonra uygulandığında lökoensefalopati riski vardır (94).

2.2.2.2.2. Hedefe yönelik tedavi

Çoğu sitotoksik ajan, kan-beyin bariyerini geçemez (BBB) ve beyin metastazı varlığı, metastatik meme kanserinde neredeyse tedaviye yönelik tüm klinik denemeler için bir dışlama kriteri olmuştur. Kemoterapi rejimlerini inceleyen çalışmalar genellikle solid tümörlere yöneliktir ve %4-38 arasında yanıt oranları bildirilmiştir. Bu nedenle, mevcut tedavilerin beyin metastazlı hastalarda nasıl işlediğinin büyük ölçüde belirsiz olduğu ve ideal tedavi stratejisi ile ilgili küresel bir fikir birliği olmadığı söylenbilir (72).

Östrojen ve progesteron durumundan ayrı olarak, Her-2 ekspresyonunun primer ve beyin metastatik tümörler arasında yüksek derecede olduğu bildirildiğinden; Her-2 pozitif meme kanserli beyin metastazı olan hastaları tedavi etmek için hedeflenmiş tedaviye yönelinmiştir (95). Her-2 pozitif meme kanseri olan hastalarda trastuzumab kullanımında genel sağkalımda önemli ölçüde iyileşme görülmesine rağmen, bu hastalarda beyin metastazı insidansı son yıllarda

artmaktadır. Bunun başlıca nedenlerinden biri, kan beyin bariyerinin (KBB) MSS'yi tümör hücreleri için mükemmel bir sığınak haline getirmesidir. KBB, beyin ekstrasellüler ortamının sıkı bir şekilde düzenlenmesini sağlayan seçici-geçirgen bir sistemdir. Büyük bir molekül (145,531 Da) olan trastuzumab, bozulmamış KBB'ye nüfuz edemez, fakat metastatik tümörler, cerrahi ve radyoterapi gibi faktörler KBB'yi bozabilir ve bu da daha sonra büyük moleküler ajanların MSS'ye girişini kolaylaştırır (91). Stemmler ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, TBRT öncesi serumdaki median trastuzumab seviyesinin beyin omurilik sıvısına oranı 420: 1 iken, TBRT sonrası indüklenen BBB geçirgenliği ile bu oranın 76: 1 olduğu bildirilmiştir (96).

- Trastuzumab monoterapisi

Park ve arkadaşları ile Rostami ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, sınırlı kan-beyin geçirgenliğine rağmen, Her-2 pozitif meme kanserinin tedavisi için tek başına trastuzumabın beyin metastazında daha uzun sağkalım süresi sağladığı gösterilmiştir (97, 98).

- Trastuzumab, pertuzumab ve taksan

Pertuzumab ve Trastuzumab (CLEOPATRA) çalışmasının klinik değerlendirmesinde, Trastuzumab ve dosetaksel tedavisine pertuzumab eklendikten sonra önemli ölçüde uzamış progresyonsuz sağkalım ve uzamış genel sağkalım sağlandığı bildirilmiştir (99). Mevcut kılavuzlar Her-2 pozitif metastatik hastalık için pertuzumab ve trastuzumab artı taksan ile dual anti-Her-2 blokajını önermektedir (100).

- Trastuzumab emtansin (T-DM1)

Trastuzumab emtansin (T-DM1), antimikrotübül ajanı maytansine derivatives DM1 ile trastuzumabın bir antikör-ilaç konjugatıdır. T-DM1'in trastuzumab dirençli hastalarda total sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı uzattığı kanıtlanmıştır (100).

- Tirozin kinaz inhibitörleri

Küçük moleküler tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), Her-2 pozitif meme kanserli beyin metastazı olan hastalar için umut verici antikanser ajanlardır. TKI'lar,

kan-beyin bariyerini geçiş açısından antikorlarla karşılaştırıldığında gelişmiş bir kabiliyete sahiptir ve ERBB2 ailesinin birden fazla reseptörünü aynı zamanda bloke edebilir. Lapatinib artı kapesitabin'in Her-2 pozitif meme kanserli beyin metastazı olan hastalarda yarar sağladığı gösterilmiştir (81).

Lapatinib: 2007 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan Lapatinib, EGFR-1 ve Her-2 reseptörlerinin hücre içi fosforilasyonunu engelleyerek, sinyal iletisini engelleyen dual etkili bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Başlangıçta hasta seçmeksizin yapılan çalışmalarda çok yüksek yanıt oranları sağlanamamasına karşın, alt grup analizleri sonucunda Her-2 pozitif hastalıkta daha etkili olduğu saptanmıştır (101).

Her-2 pozitif meme kanserli beyin metastazı olan hastalarda trastuzumab ile lapatinibin karşılaştırıldığı birçok çalışma vardır. Yap ve arkadaşları, tek başına lapatinib ve yine tek başına trastuzumab ile tedavi edilen Her-2 pozitif meme kanserli beyin metastazı olan hastalarda beyin metastazından sonraki tüm sağkalımın sırasıyla 21,4 ve 10,5 ay olduğunu; trastuzumab ve lapatinib ile tedavi edilen hastalarda ise en iyi sağkalımın (25,9 ay) olduğu bildirilmiştir (102). Benzer şekilde, Kaplan ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, lapatinib artı kapesitabin ile tedavi edilen hastalarda medyan tüm sağkalımın, trastuzumab bazlı tedaviler ile tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı olarak arttığını bildirmiştir (103).

- mTOR inhibitörü

Hücre büyümesi, çoğalması, protein sentezi ve transkripsiyondan sorumlu bir serin/treonin kinaz olan mTOR'un (mammalian target of rapamycin) baskılanmasının kontrolsüz büyüme ve çoğalmanın önüne geçebildiği bilinmektedir. HR-pozitif postmenopozal meme kanseri hastalarının tedavisi için onaylanmış bir mTOR inhibitörü olan Everolimus, steroid yapılı bir aromataz inhibitörü (eksemestan) ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır (104).

Abemasiklib (CDK 4/6 inhibitörü) gibi diğer küçük moleküllu inhibitörler, meme kanseri beyin metastazı tedavisi için değerlendirilmektedir (105). PARP inhibitörleri de triple negatif meme kanseri beyin metastazlı hastalar açısından araştırılmaktadır (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamızda Ocak 2011-Şubat 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü'nde takipli olan meme kanseri tanısı alan 1250 hastadan beyin metastazı gelişen 130 hastada sağ kalımı etkileyen faktörler analiz edildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, vs.), klinik özellikleri, sistemik ve kraniyal görüntülemeleri ile tümörlerin histolojik alt grubu, grade, hormon reseptör durumu, Cerb2 gibi histolojik ve immün durumuyla birlikte hastalara uygulanan tedaviler ve yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

3.2. Çalışma Planı

Hastane kayıt sisteminde mevcut, patolojik preparatlar ile meme kanseri tanısı konulmuş olan ve BT, MR veya BOS sitolojik incelemesiyle santral sinir sistemi metastazı tanısı alan hastalar incelendi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, vs.), klinik özellikleri, sistemik ve kraniyal görüntülemeleri ile hastalara ait tümörlerin histolojik alt grubu, grade, hormon reseptör durumu, Cerb2 gibi histolojik ve immün durumuyla birlikte hastalara uygulanan tedaviler ve yanıtlarının retrospektif olarak sağkalım sürelerine olan etkileri belirlenmeye çalışıldı.

3.3. Etik Kurul Formu

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/09/2018 tarihli ve 253 nolu kararı ile onaylanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) (USA) programı kullanıldı. Sürekli veriler ortanca ve min-maks olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Sağ kalım analizlerinde Kaplan-Meier yaşam analizi, sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesinde univariate cox proportional hazard ve multivariate cox regresyon modeli kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta grubu

Çalışmamızda meme kanseri tanısı alan 1250 hastadan beyin metastazı gelişen 130 (%10,4) hastada sağ kalımı etkileyen faktörler analiz edildi. Hasta grubunu oluşturan 130 beyin metastazı olan meme kanseri hastanın genel özellikleri Tablo 9'da özetlenmiştir. Meme kanseri tanısı ortanca yaşı 46 (21-74) olup, bunların 7'sinde (%5,4) aile öyküsü mevcuttu. ECOG performans skorları; 16 (%12,3) hastada 0, 85 (%65,4) hastada 1, 25 (%19,2) hastada 2 ve 4 (%3,1) hastada da 3 olarak saptandı. 130 hastadan 125'inin meme lokalizasyonu biliniyordu; 60 (%48) hastada sağ memede ve 59 (%47,2) hastada sol memede iken 6 (4,8) hastada ise bilateral olarak tespit edildi. Hastalardan 101'inde (%77,7) invaziv duktal karsinom, 7'sinde (%5,4) invaziv lobüler karsinom, 3'ünde (%2,3) inflamatuvar iken 19'unda (14,6) da diğer histolojik tipler mevcuttu. Hastaların 62'si (%47,7) östrojen reseptörü pozitif, 52'si (%40) progesteron reseptörü pozitif, 66'sı (%50,8) HER-2 pozitif. Ki 67 durumu 130 hastadan 24'ünde (%18,5) $< \%20$, 36'sında (%27,7) $\geq \%20$ olup 70 (%53,8) hastanın ise saptanmadı. Hastalar moleküler alt tiplerine göre sınıflandırıldığında; luminal A sayısı 21 (%16,2), luminal B sayısı 45 (%34,6), sadece Her-2 pozitif sayısı 37 (%28,5) iken triple negatif sayısı da 27 (%20,8) olarak saptandı. 130 hastanın 84'ü (%64,6) hormonal tedavi almamış iken 16'sı (12,3) tamoksifen, 15'i (%11,5) aromataz inhibitörü, 6'sı tamoksifen–aromataz inhibitörü, 1'i (0,8) fulvestran, 2'si (%1,5) tamoksifen-fulvestran, 2'si (%1,5) aromataz inhibitörü-fulvestran ve 3'ü (%2,3) de tamoksifen–aromataz inhibitörü- fulvestran almıştır. Hastaların 63'üne (%48,5) trastuzumab uygulandı. Neo-adjuvan tedavi alan hasta sayısı da 24 (%18,5) olarak saptandı. 130 hastadan 30'unun grade'i biliniyordu; grade 1 sayısı 1 (%0,8), grade 2 sayısı 11 (%8,5) ve grade 3 sayısı da 18 (%13,8) olarak tespit edildi. 20 hastanın da lenfovasküler invazyon durumu biliniyordu; bunlarında 17'sinin (%13,1) invazyonu varken 3'ünün (%2,3) yoktu. 130 hastadan 101'ine (%77,6) cerrahi uygulanmış olup, 40'ında (%30,8) lenf nodu pozitif, 6'sında (%13) lenf nodu negatif olduğu bilinirken 84 (%64,6) hastanın da lenf nodu durumu bilinmemekteydi. Cerrahi uygulanan 101 hastadan post-op adjuvan kemoterapi alan

hasta sayısı 98 (%75,4) olup olmayan sayısı 3 (%2,3)'tü. Meme kanseri tanısı alan 12 (%9,2) hastanın tanı anında beyin metastazı da mevcuttu.

Meme kanseri tanısından beyin metastazı tanısı arası ortalama ay 25 (0-144 ay) olarak saptandı. Beyin metastazlarının 31'i (%23,8) tekli metastaz iken 99'u (%76,2) multiple metastaz şeklindeydi. Hastalardaki beyin metastazı lokalizasyonlarından serebellar tutulum sayısı 9 (%6,9), frontal tutulum sayısı 16 (%12,3), parietal tutulum sayısı 8 (%6,2), oksipital tutulum sayısı 3 (%2,3), temporal tutulum sayısı 1 (%0,8), kemik tutulumu sayısı 5 (%3,8), multiple tutulum sayısı 79 (%60,8) iken diğer tutulumlar da 9 (%6,9) olarak saptandı. Hastaların 20'sinde (%15,4) leptomeningeal tutulum saptandı ve bunların 12'sine (%9,2) intratekal tedavi uygulandı. 14 (%10,8) hastada nörolojik defisit gelişmişti. Hastalarda beyin metastazı dışındaki metastaz gelişmiş olan 91 (%70) hastadan kemik metastazı olanların sayısı 46 (%35,4), viseral metastazı olanların sayısı 11 (%8,5) iken hem kemik hem de viseral metastazı olanların sayısı 34 (%26,2) olarak tespit edildi. Beyin metastazı gelişen 88 (%67,7) hastaya sadece radyoterapi verilirken 14 (%10,8) hastaya cerrahi ve radyoterapi uygulandı. 28 (%21,5) hastaya da lokal tedavi uygulanmadı. Beyin metastazı sonrası kemoterapi alan hasta sayısı 64 (%49,2) olarak saptandı ve bunlardan 1 basamak kemoterapi alanların sayısı 42 (%32,3) iken 2 basamak kemoterapi alanların sayısı 22 (%16,9) olarak tespit edildi. Hastaların izlemleri süresince 120 (%92,3) hasta eksitus oldu.

Tablo 9: Beyin metastazı olan meme kanseri hastalarının klinikopatolojik ve karakteristik özellikleri

	n:49
Yaş, median (min-maks)	46 (21-74)
Aile Öyküsü	7 (5,4)
ECOG PS	
0	16 (12,3)
1	85 (65,4)
2	25 (19,2)
3	4 (3,1)
Meme lokalizasyon	
Sağ	59 (47,2)
Sol	60 (48)
Bilateral	6 (4,8)
Histoloji	
Duktal Karsinom	101 (77,7)
Lobüler Karsinom	7 (5,4)
İnflamatuvar	3 (2,3)

Diğer	19 (14,6)
ER	62 (47,7)
PR	52 (40)
Her-2	66 (50,8)
Ki 67	
<%20	24 (18,5)
≥%20	36 (27,7)
Bilinmiyor	70 (53,8)
Moleküler Alt Tip	
Luminal A	21 (16,2)
Luminal B	45 (34,6)
Her-2	37 (28,5)
Triple Negatif	27 (20,8)
Hormonal tedavi	
Almamış	84 (64,6)
TMX	16 (12,3)
AI	15 (11,5)
TMX + AI	6 (4,6)
Fulvestran	1 (0,8)
TMX + Fulvestran	2 (1,5)
AI + Fulvestran	2 (1,5)
TMX + AI + Fulvestran	3 (2,3)
LHRH	30 (23,1)
Grade	
1	1 (0,8)
2	11 (8,5)
3	18 (13,8)
Bilinmiyor	100 (76,9)
Lenfovasküler İnvazyon	
Var	17 (13,1)
Yok	3 (2,3)
Bilinmiyor	110 (84,6)
Trastuzumab	63 (48,5)
Neoadjuvan tedavi	24 (18,5)
LN	
Pozitif	40 (30,8)
Negatif	6 (13,0)
Bilinmiyor	84 (64,6)
Cerrahi, n (%)	101 (77,6)
Postop Adj KT	
Almış	98 (75,4)
Almamış	3 (2,3)
Opere olmamış	29 (22,3)
Tanı Anında Beyin Met	12 (9,2)
Tanı Beyin Met arası ortalama ay	25 (0-144)
Başka Metastaz	
Yok	39 (30)
Kemik	46 (35,4)
Kemik ve Viseral	34 (26,2)
Viseral	11 (8,5)
Metastaz Sayısı	
Tek	31 (23,8)

Multipl	99 (76,2)
Met lokalizasyonu	
Serebellar	9 (6,9)
Frontal	16 (12,3)
Parietal	8 (6,2)
Oksipital	3 (2,3)
Temporal	1 (0,8)
Multipl	79 (60,8)
Kemik	5 (3,8)
Diğer	9 (6,9)
Leptomeningeal tutulum	20 (15,4)
Nörolojik defisit	14 (10,8)
Lokal Tedavi	
Yok	28 (21,5)
RT	88 (67,7)
Cerrahi + RT	14 (10,8)
Intratekal Tedavi	12 (9,2)
Beyin met sonrası KT	64 (49,2)
KT basmak	
0	66 (50,8)
1	42 (32,3)
2	22 (16,9)
Exitus	120 (92,3)

4.2. Beyin Metastazı Gelişene Kadar Geçen Süre ve Beyin Metastazı Sonrası Genel Sağkalım Üzerine Etkili Olabilecek Faktörler

Hastalara ait beyin metastazı gelişene kadar geçen süre ve beyin metastazı sonrası genel sağkalım ile ilgili analizler Tablo 10'da verilmiştir.

Hastaların meme kanseri tanısı aldıktan beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 25 ay (0-144) olarak saptandı. Beyin metastazı sonrası genel sağkalım 6 ay (0-64) olarak bulundu.

İnvaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom ve diğer histolojik tip meme kanserli hastalarda hem beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için ($p=0,701$) hem de beyin metastazı sonrası genel sağkalım için ($p=0,286$) anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Östrojen reseptörü durumuna göre; hem beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için ($p=0,299$) hem de beyin metastazı sonrası genel sağkalım için ($p=0,527$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Progesteron reseptörü durumuna göre; 52 progesteron reseptörü pozitif hastada beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 44 ay, 48 progesteron reseptörü

negatif hastada beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 25 ay olarak saptanarak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken ($p=0,017$), beyin metastazı sonrası genel sağkalım için ($p=0,471$) anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Her-2 durumuna göre; beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için ($p=0,315$) anlamlı bir ilişki bulunamazken, 66 Her-2 pozitif hastada beyin metastazı sonrası genel sağkalım 7 ay, 64 Her-2 negatif hastada beyin metastazı sonrası genel sağkalım 4 ay saptanarak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,046$).

Ki 67 durumu saptanan 60 hastanın hem beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için ($p=0,609$) hem de beyin metastazı sonrası genel sağkalım için ($p=0,622$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Luminal A, luminal B, triple negatif ve Her-2 durumuna göre moleküler alt tiplerine sınıflandırılan hastalarda; hem beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için ($p=0,135$) hem de beyin metastazı sonrası genel sağkalım için ($p=0,388$) anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hastalığın tanı anında evre I-II-III olan 99 hastada beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 35 ay, hastalığın IV. evresinde olan 31 hastada ise beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 13 ay olarak saptanarak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken ($p<0,001$), beyin metastazı sonrası genel sağkalım için ($p=0,986$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hastaların adjuvan kemoterapi almasına göre; adjuvan kemoterapi alan 98 hastada beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 34 ay, adjuvan kemoterapi almayan 3 hastada ise beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 7 ay olarak saptanarak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken ($p<0,001$), yine adjuvan kemoterapi alan hastalarda beyin metastazı sonrası genel sağkalım 7 ay, adjuvan kemoterapi almayan hastalarda beyin metastazı sonrası genel sağkalım 1 ay ($p=0,003$) saptanarak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Hastaların neo-adjuvan kemoterapi almasına göre; hem beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için ($p=0,211$) hem de beyin metastazı sonrası genel sağkalım için ($p=0,949$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hastaların adjuvan hormon tedavisi almasına göre; adjuvan hormon tedavisi alan 45 hastada beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 45 ay, adjuvan hormon tedavisi almayan 85 hastada ise beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 24 ay

olarak saptanarak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken ($p=0,004$), beyin metastazı sonrası genel sağkalım için ($p=0,197$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hastalarda lenf nodu pozitifliği olup olmamasına göre; hem beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için ($p=0,683$) hem de beyin metastazı sonrası genel sağkalım için ($p=0,246$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Meme lokalizasyonuna göre; hem beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için ($p=0,645$) hem de beyin metastazı sonrası genel sağkalım için ($p=0,411$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hastalarda aile öyküsü olup olmamasına göre; hem beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için ($p=0,631$) hem de beyin metastazı sonrası genel sağkalım için ($p=0,235$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hastaların ECOG performans skorlarına göre; hem beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için ($p=0,078$) hem de beyin metastazı sonrası genel sağkalım için ($p=0,714$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Trastuzumab uygulanan 63 hastada beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 26 ay, trastuzumab uygulanmayan 67 hastada beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 35 ay saptanarak anlamlı bir ilişki bulunamazken ($p=0,406$), trastuzumab uygulanan hastalarda beyin metastazı sonrası genel sağkalım 8 ay, trastuzumab uygulanmayan hastalarda beyin metastazı sonrası genel sağkalım 4 ay saptanarak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,025$).

Meme kanseri tanı yaşı, ortalanca yaş olan 46'dan küçük ya da büyük olmasına göre; hem beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için ($p=0,807$) hem de beyin metastazı sonrası genel sağkalım için ($p=0,180$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo 10: Meme kanseri tanısı ile beyin metastazı gelişimi arasındaki süreyi ve beyin metastazı sonrası ortalama sağkalım süresini etkileyen faktörler

	n (%)	Beyin metastazı gelişene kadar geçen süre (ay)	P	Beyin metastazı sonrası genel sağkalım (ay)	P
Toplam	130		-	6	-
Histoloji					
Duktal Karsinom	101	29	0,701	6	0,286
Lobüler Karsinom	7	10		8	
Diğer	22	28		5	
ER					
Pozitif	62	34	0,299	7	0,527
Negatif	68	25		6	
PR					
Pozitif	52	44	0,017	5	0,471
Negatif	78	25		6	
Her-2					
Pozitif	66	26	0,315	7	0,046
Negatif	64	36		4	
Ki 67					
<20	24	24	0,609	6	0,622
≥20	36	24		7	
Moleküler Subgrup					
Luminal A	21	36	0,135	4	0,388
Luminal B	45	34		6	
Triple Negatif	37	28		6	
Her-2	27	24		7	
Tanı anı Evre					
I-II-III	99	35	<0,001	6	0,986
IV	31	13		6	
Adjuvan KT					
Evet	98	34	<0,001	7	0,003
Hayır	3	7		1	
Neoadjuvan KT					
Evet	24	24	0,211	6	0,949
Hayır	78	35		6	
Adjuvan HT					
Evet	45	45	0,004	8	0,197
Hayır	85	24		6	
LN					
Pozitif	40	31	0,683	6	0,246
Negatif	6	25		8	
Meme					

Sağ	59	44	0,645	7	0,411
Sol	60	25		6	
Bilateral	6	24		2	
Aile Öyküsü					
Var	7	24	0,631	10	0,235
Yok	123	29		6	
ECOG PS					
0	16	45	0,078	8	0,714
1	85	34		6	
2	29	12		4	
Trastuzumab					
Evet	63	26	0,406	8	0,025
Hayır	67	35		4	
Yaş					
≤46	67	28	0,807	5	0,180
>47	63	31		8	

Beyin metastazı sonrası genel sağkalım ve tedavi yöntemleri ile beyin metastazı özellikleri arasındaki ilişki Tablo 11’de verilmiştir.

Hastalarda beyin metastaz sayısına göre; 31 hastada görülen tekli metastazda beyin metastazı sonrası genel sağkalım 11 ay iken 99 hastada görülen multiple metastazda beyin metastazı sonrası genel sağkalım 4 ay saptanarak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,015$).

Hastalardaki beyin metastazının leptomeninks veya parankim lokalizasyonunda olması beyin metastazı sonrası genel sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,133$).

Hastalarda beyin dışında metastaz olamaması ya da kemik, viseral, hem kemik hem de viseral bölgelerde metastaz olmasına göre; beyin metastazı sonrası genel sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,173$).

Beyin metastazının lokal tedavisi olarak radyoterapi uygulanan 88 hastada beyin metastazı sonrası genel sağkalım 7 ay, cerrahi ve radyoterapi birlikte uygulanan 14 hastada beyin metastazı sonrası genel sağkalım 13 ay, herhangi bir tedavi uygulanmayan 28 hastada beyin metastazı sonrası genel sağkalım 1 ay saptanarak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$).

Nörolojik defisit gelişen 14 hastada beyin metastazı sonrası genel sağkalım 3 ay, nörolojik defisit gelişmeyen 116 hastada beyin metastazı sonrası genel sağkalım 7 ay saptanarak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,013$).

İntratekal tedavi uygulanan 12 hastada beyin metastazı sonrası genel sağkalım 7 ay, intratekal tedavi uygulanmayan 118 hastada beyin metastazı sonrası genel sağkalım 6 ay saptanarak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,677).

Beyin metastazı sonrası kemoterapi uygulanan 64 hastada beyin metastazı sonrası genel sağkalım 8 ay, kemoterapi uygulanmayan 66 hastada beyin metastazı sonrası genel sağkalım 3 ay saptanarak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p=0,009).

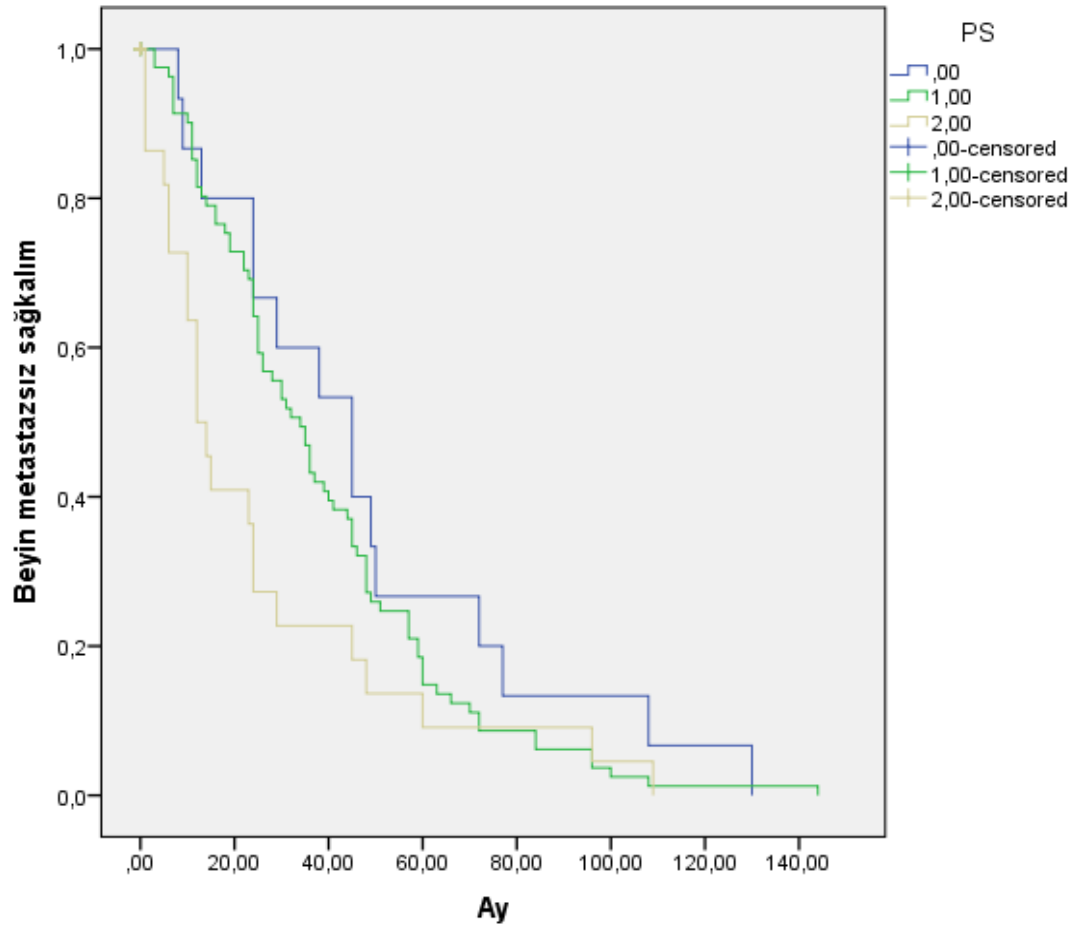
Tablo 11: Beyin metastazı sonrası genel sağkalım ve tedavi yöntemleri ile beyin metastazı özellikleri arasındaki ilişki

	n (%)	Beyin metastazı sonrası genel sağ kalım (ay)	P
Toplam	130	-	
Beyin met			
Tek	31	11	0,015
Multipl	99	4	
Beyin met lokalizasyonu			
Leptomeningeal	20	2	0,133
Parankim	110	6	
Beyin dışında Metastaz Bölgeleri			
Yok	37	9	0,173
Kemik	46	6	
Kemik ve viseral	34	4	
Viseral	11	3	
Beyin metastazına yönelik lokal tedavi			
Yok	28	1	<0,001
RT	88	7	
Cerrahi + Rt	14	13	
Nörolojik defisit			
Evet	14	3	0,013
Hayır	116	7	
IT tedavi			
Evet	12	7	0,677
Hayır	118	6	
Beyin met sonrası KT			
Evet	64	8	0,009
Hayır	66	3	

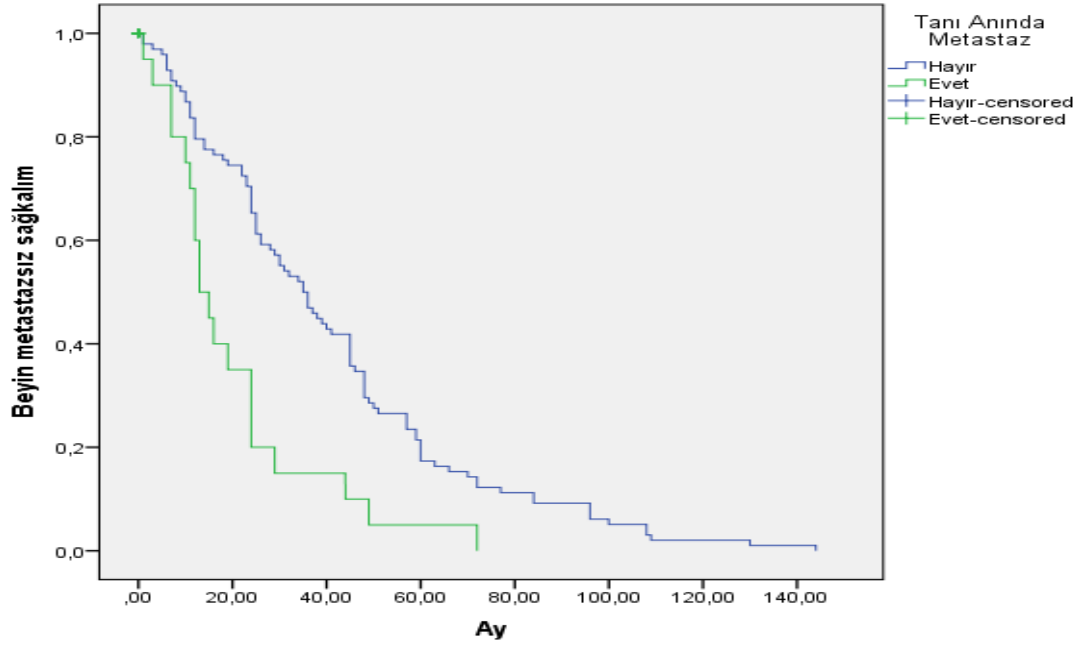
Tablo 12’de de görüleceği üzere beyin metastazı gelişene kadar geçen süre açısından Multivariate Cox Regresyon Modeli ile çok değişkenli analizde; hastaların tanı anında metastatik olması ile performans skorunun 2 olması beyin metastazı gelişme süresinde kısalma, adjuvan kemoterapi almaları da beyin metastazı gelişme süresinde uzama ile ilişkilendirilerek bağımsız prognostik faktörler olarak tespit edildi. Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4’te hastaların tanı anında metastatik olup olmaması, performans skoru ve adjuvan kemoterapi alıp almamaları açısından beyin metastazsız sağkalım eğrileri gösterilmiştir.

Tablo 12: Beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için Multivariate Cox Regresyon Modeli

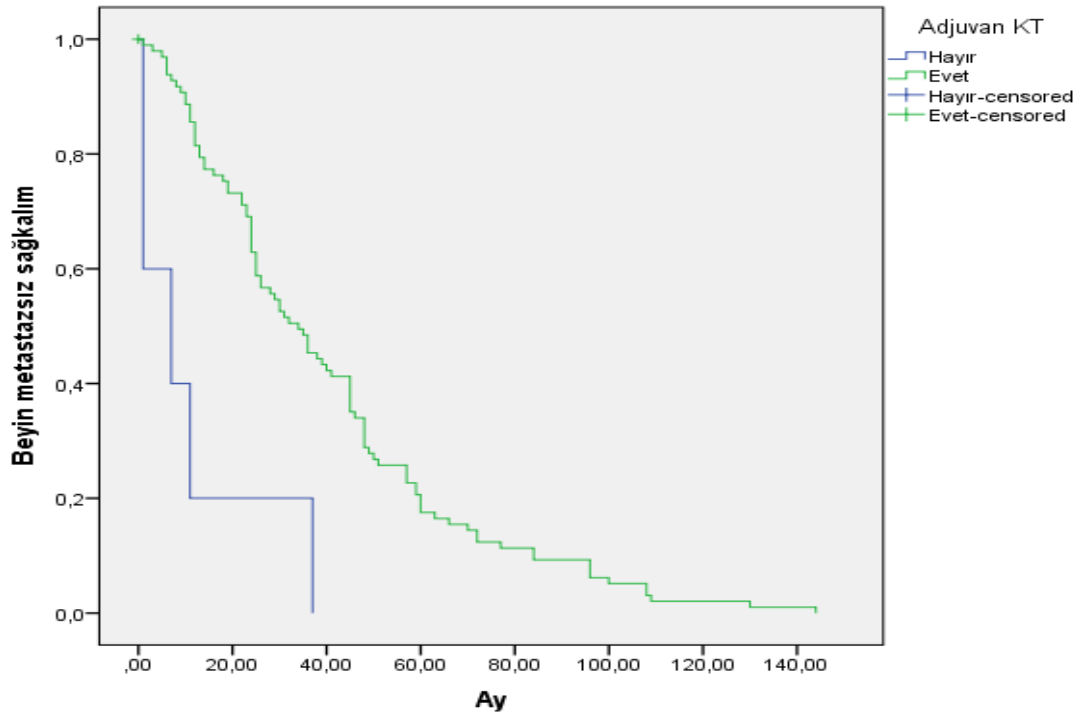
	HR	Güven Aralığı	p
Adjuvan KT	0,145	(0,045-0,465)	0,001
PR	0,516	(0,251-1,057)	0,071
Moleküler Subgrup			
Luminal A	1,000		
Luminal B	1,520	(0,773-2,989)	0,225
Triple Negatif	0,717	(0,263-1,957)	0,516
Her-2	1,106	(0,408-2,999)	0,843
Tanı anında metastatik	4,926	(1,923-12,618)	0,001
Hormonal Tedavi	0,776	(0,371-1,624)	0,502
ECOG PS			
0	1,000		
1	1,434	(0,753-2,729)	0,273
2	2,405	(1,127-5,129)	0,023



Şekil 2: Performans skoruna göre gruplara ait beyin metastazsız sağkalım eğrisi



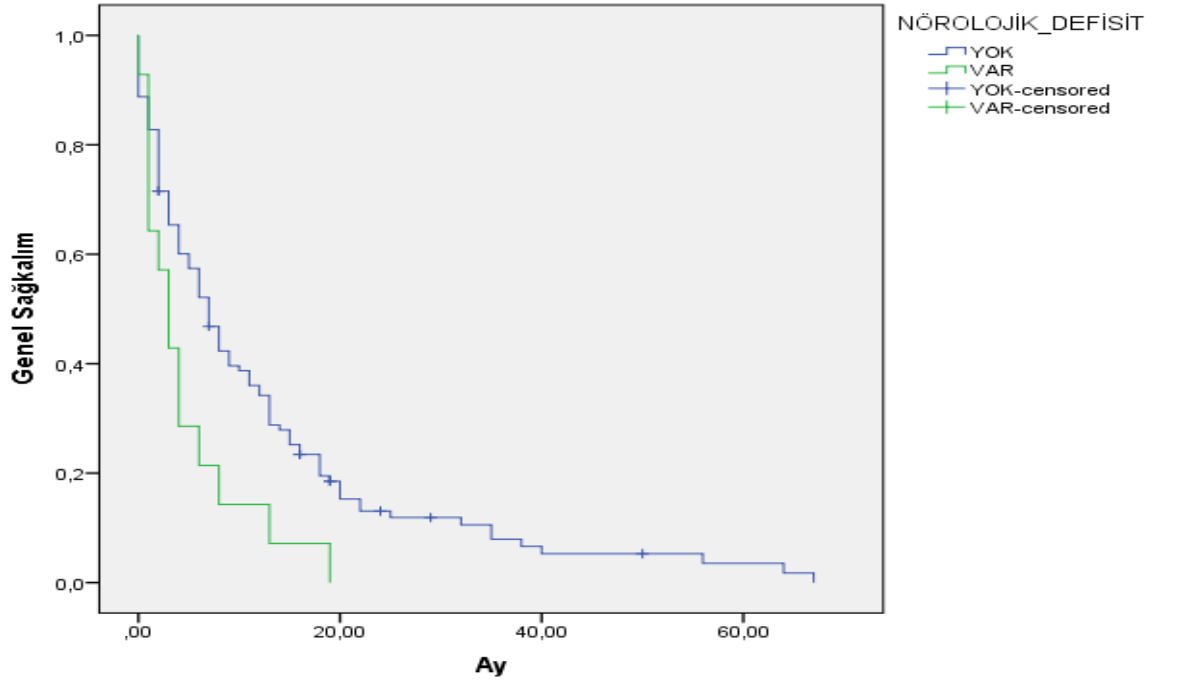
Şekil 3: Hastalığın tanı anında metastazlı olan ve olmayan gruplara ait beyin metastazsız sağkalım eğrisi



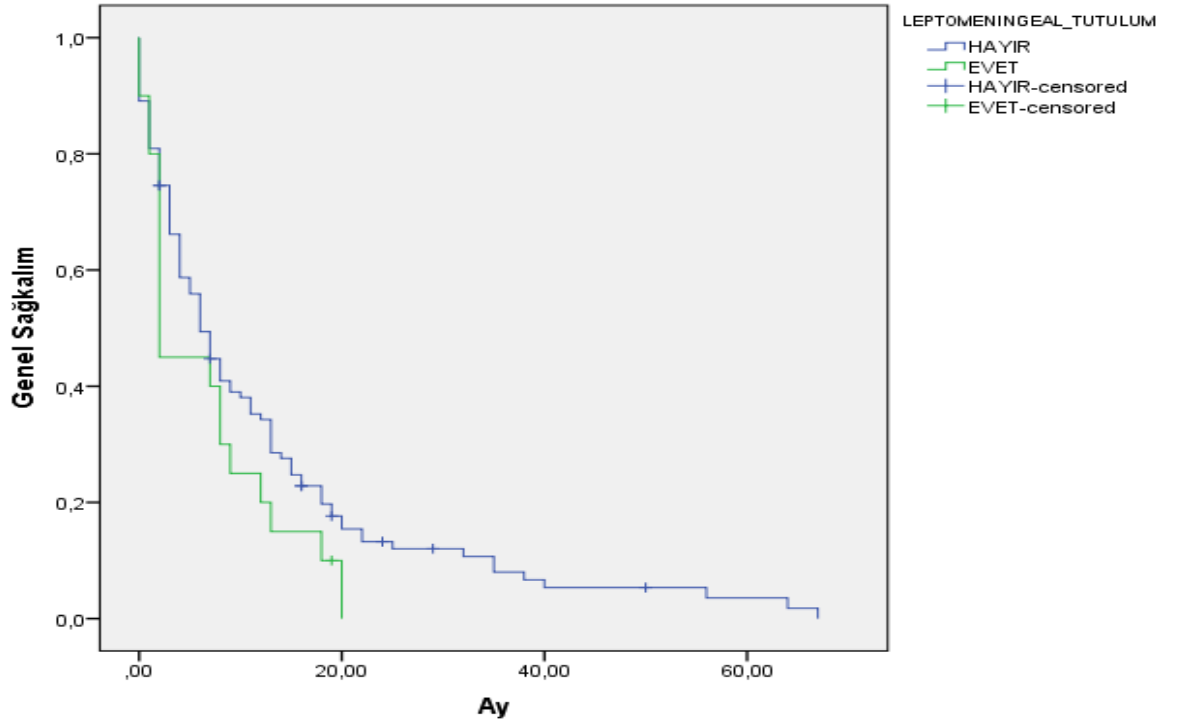
Şekil 4: Adjuvan kemoterapi alan ve almayan gruplara ait beyin metastazsız sağkalım eğrisi

Tablo 13'te de görüleceği üzere genel sağkalım açısından Multivariate Cox Regresyon Modeli ile çok değişkenli analizde; leptomeningeal tutulum ile nörolojik defisit kısa sağkalımla, beyin metastazı sonrası kemoterapi alınması, radyoterapi veya cerrahi uygulaması da uzun sağkalımla ilişkilendirilerek bağımsız prognostik faktörler olarak tespit edildi. Şekil 5, Şekil 6, Şekil 7 ve Şekil 8'de hastaların leptomeningeal tutulum ve nörolojik defisitlerinin olup olmaması, beyin metastazına yönelik lokal tedavi ve beyin metastazı sonrası kemoterapi alıp almamaları açısından genel sağkalım eğrileri gösterilmiştir.

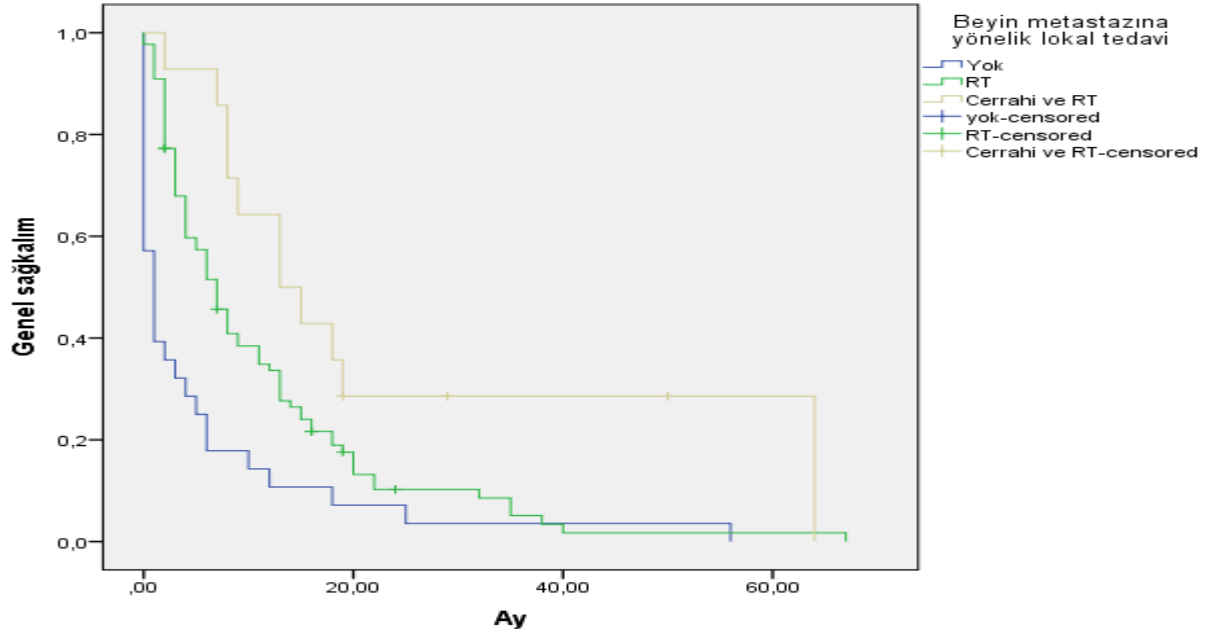
Tablo 13: Genel sağkalım için Multivariate Cox Regresyon modeli			
	HR	Güven Aralığı	p
Adjuvan KT	0,699	(0,246-1,987)	0,502
Beyin met sonrası KT	0,487	(0,293-0,808)	0,005
Lokal Tedavi			
Yok	1,000		
RT	0,460	(0,235-0,900)	0,023
Cerrahi + RT	0,216	(0,078-0,598)	0,003
Met Sayısı	1,495	(0,779-2,871)	0,227
Her-2	1,843	(0,392-8,664)	0,439
Trastuzumab	0,584	(0,125-2,738)	0,834
Yaş (47 ve üzeri)	0,881	(0,534-1,453)	0,620
Leptomeninks tutulumu	2,255	(1,081-4,704)	0,030
Nörolojik Defisit	2,358	(1,192-4,666)	0,014
Hormonal Tedavi	0,626	(0,378-1,039)	0,070



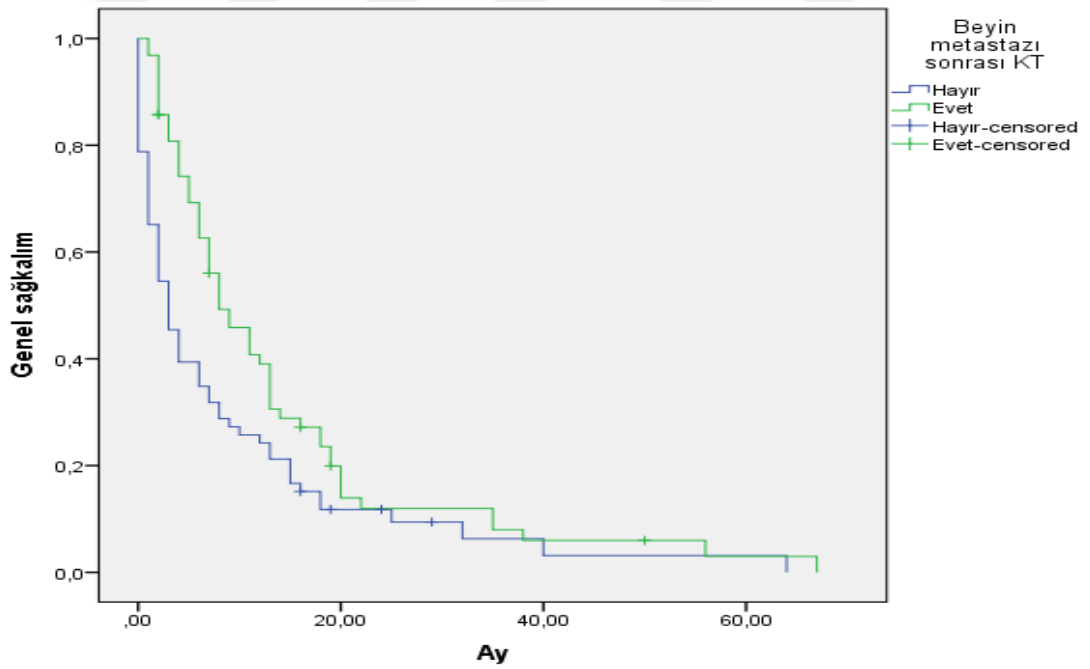
Şekil 5: Nörolojik defisit olan ve olmayan gruplara ait genel sağkalım eğrisi



Şekil 6: Leptomeningeal tutulumu olan ve olmayan gruplara ait genel sağkalım eğrisi



Şekil 7: Beyin metastazına yönelik lokal tedavi alan gruplara ait genel sağkalım eğrisi



Şekil 8: Beyin metastazı sonrası kemoterapi alan ve almayan gruplara ait genel sağkalım eğrisi

5. TARTIŞMA

Meme kanseri metastazı en sık kemik, akciğer, karaciğer, beyin ve lenf nodlarında gerçekleşme eğilimindedir (66). Meme kanserli hastalarda metastazlar morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Beyin metastazları yetişkinlerde en sık görülen merkezi sinir sistemi tümörleridir. Beyine en sık akciğer kanseri, sonra sırasıyla meme kanseri, malign melanom ve renal hücreli karsinom metastaz yapar (72).

Beyin metastazı, hastalarda genel durum bozukluğu ile birlikte ciddi sağkalım azalmasına neden olduğu için, beyin metastazı gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin kullanılarak beyin metastazı gelişimi açısından yüksek riskli hastaların tanımlanması oldukça önemlidir. Beyin metastazı ile meme kanseri hastalarının sağkalımını belirleyen prognostik faktörler birçok çalışmada araştırılarak prognostik skorlama modelleri geliştirilmiştir (8).

Genel olarak, çalışma populasyonumuzun özellikleri diğer çalışmalarda bildirilenlerle benzerdir.

Çalışmamızdaki beyin metastazlı meme kanseri hastalarımızın tamamı kadın olup, meme kanseri için ortalama yaş 46 (21-74) olarak saptandı. Arslan ve ark.nın 259 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada ortalama yaş 43 (22-78) olarak bildirilmiştir (107). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi'nin açıkladığı verilere göre, ülkemizde meme kanseri kadınların tanı alma ortalama yaşı ise 53 olarak bildirilmiştir (11).

Hastaların meme kanseri tanısı aldıktan beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 25 ay (0-144) olarak saptandı. Beyin metastazı sonrası genel sağkalım 6 ay (0-64) olarak bulundu. 2015 yılında Yamamura ve ark. tarafından 75 meme kanseri hastasıyla yapılan retrospektif çalışmada meme kanseri tanısından beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 24 ay olarak bildirilmiştir (108). Harputluoğlu ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan çalışmada beyin metastazı sonrası genel sağkalım 6,8 ay, Ghali ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada 6,5 ay olarak bildirilmiştir (109, 110).

Çalışmamızda, hastaların %65,4'ünde beyin metastazı tanısı sırasında ECOG performans skoru 1 olarak, %12,3'ünde de 0 olarak bulundu; benzer şekilde, meme kanseri kaynaklı beyin metastazı ile ilgili literatür incelemelerinde Rostami ve ark, çoğu hastanın (>%70) daha yüksek bir KPS skoru (ECOG 0-1'e eşdeğer) sunduğunu ortaya koymuştur (98).

Çalışmamızda beyin metastazı gelişene kadar geçen süre açısından çok değişkenli analizde; hastaların performans skorunun kötü olması (ECOG=2) beyin metastazı gelişme süresinde kısalma ile ilişkilendirilerek bağımsız prognostik faktör bulundu. Benzer şekilde Crozier ve ark. kötü ECOG durumunun beyin metastazı gelişme süresinde kısalma ile ilişkili olduğunu (111), Hansen ve ark. da çok değişkenli analizde, ECOG performans skorunun 0-1 olmasının daha iyi sağkalımla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (112).

İnvaziv duktal karsinom hastalarımızda %77,7 ile en sık görülen histolojik tanı iken invaziv lobüler karsinomun ise hastaların %5,4'ünü oluşturduğu bulundu. Benzer bir çalışma, özel patolojik materyalde invaziv duktal karsinomun %81'i ve invaziv lobüler karsinomun %7'sini oluşturduğunu bildirmiştir (113). Tham ve ark. tarafından yapılan çalışmada invaziv duktal karsinomun beyin metastazı gelişimi açısından lobüler karsinoma oranla daha yüksek risk faktörü oluşturduğu bildirilse de (75), çalışmamızda invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom ve diğer histolojik tip meme kanserli hastalarda beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için için anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu durum, çalışmadaki vaka sayısının azlığına bağlı olabilir.

Grade 2 ve 3 tümörler, Rostami ve ark. tarafından bildirilen %73'ten daha yüksek olarak popülasyonumuzun %96'sını oluşturuyordu (98). Bunun sebebi, çalışmadaki 130 vakadan sadece 30'unun Grade'inin bilinmesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda, meme kanseri tanı anında Evre I-II-III olan hastalarda beyin metastazı gelişene kadar geçen süre 35 ay, evre IV olanlarda da 13 ay olarak saptandı. Saraf ve ark. tarafından 121 hasta grubuyla yapılan retrospektif çalışmada da; meme kanseri tanı anında Evre I, II, III ve IV olan hastalarda beyin metastazı gelişene kadar geçen süre sırasıyla 70, 54, 29 ve 24 ay olarak bildirilmiştir (114).

Pestalozzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tutulan lenf nodu durumu (>3 nod) ve patolojik tümör boyutu (>2 cm) beyin metastazı için bildirilen risk

faktörlerindendir (5). Yaptığımız çalışma retrospektif olduğundan ve tüm dosyalarda tümör boyutu, tutulan lenf nodu sayısı ve lenfovasküler invazyon gibi parametrelere ulaşamadığından herhangi bir yorumda bulunulamadı.

Beyin metastazlı hastaların %50'inde Her-2 aşırı ekspresyonu gözlemleyen Ghali ve ark.nın çalışmasıyla benzer olarak (110), bu çalışmadaki hastaların yarısında (%50,8) hormon reseptör durumuna bakılmaksızın Her-2 pozitif bulundu.

Melisko ve ark. tarafından, Her-2 pozitif hastalarda beyin metastazı gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (115). Bizim çalışmamızda Her-2 pozitifliğin beyin metastazı gelişme riski açısından anlamlı bir ilişki bulunamazken, Her-2 pozitif hastalarda beyin metastazı sonrası genel sağkalım 7 ay, Her-2 negatif hastalarda ise 4 ay saptandı. Bu da, Nieder ve ark. tarafından Her-2 pozitif hastalarda beyin metastazı sonrası genel sağkalımın Her-2 negatif hastalara göre uzun olduğunu bildirildiği çalışmaya benzerdir (116).

Niikura ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada; kohort tümör alt tipine göre katmanlandığında luminal tümörü olan hastalarda ortalama genel sağkalım 9,3 ay, Her-2 pozitif tümörleri olanlarda 16,5 ay ve üçlü negatif tümörleri olanlarda sadece 4,9 ay olarak tespit edilmiştir (78). Diğer taraftan Polivka ve ark. tarafından, HER-2 pozitif ve üçlü negatif meme kanseri hastaları, luminal kanser hastaları ile karşılaştırıldığında daha yüksek beyin metastazı riskine sahip olduğu, Her-2 pozitif ve triple negatif meme kanseri hastalarında, beyin metastazının %30-40 gibi yüksek insidansları bildirilmiştir (77). Ancak çalışmamızda luminal A, luminal B, triple negatif ve Her-2 durumuna göre moleküler alt tiplerine sınıflandırılan hastalarda; hem beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için hem de beyin metastazı sonrası genel sağkalım için anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bizim çalışmamız Nam ve ark.nın çalışmasında da benzer olarak, beyin metastazı gelişiminden sonra luminal A ve triple negatif tümörler, luminal B ve Her-2+/ER- tümörlerle karşılaştırıldığında eşit derecede kısa sağkalım süreleri gözlenmiştir (117).

Nam ve ark. progesteron reseptörü pozitif hastaların, progesteron reseptörü negatiflere kıyasla beyin metastazından sonra anlamlı olarak daha uzun yaşadıklarını bildirmiştir (7,3 aya karşılık 3,8 ay) (117). Çalışmamızda ise beyin metastazı gelişene kadar geçen süre, progesteron reseptörü pozitif hastalarda negatiflere kıyasla anlamlı olarak daha uzun bulundu (44 aya karşılık 25 ay).

Yuan ve ark, Her-2 pozitif meme kanseri olan hastalarda trastuzumab kullanımında genel sağkalımda önemli ölçüde iyileşme görülmesine rağmen, bu hastalarda beyin metastazı insidansının son yıllarda arttığını bildirmiştir (81). Çalışmamızda da Trastuzumab uygulanan hastalarda beyin metastazı gelişene kadar geçen süre için anlamlı bir ilişki bulunamazken, beyin metastazı sonrası genel sağkalım üzerinde etkili olduğu saptandı. Benzer şekilde; Park ve ark. ile Rostami ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, sınırlı kan-beyin geçirgenliğine rağmen, Her-2 pozitif meme kanserinin tedavisi için tek başına trastuzumabın beyin metastazında daha uzun sağkalım süresi sağladığını göstermiştir. (97, 98).

Salvati ve arkadaşları tarafından uzun sağkalıma sahip üç vaka (ikisi 5 yıl ve biri 6 yıl boyunca) için yayınlanan çalışmalarında, tamoksifenin etkisi bildirilmiştir (118). Bizim çalışmamızda da bu görüşle uyumlu olarak adjuvan hormon tedavisinin beyin metastazı gelişene kadar geçen süreyi uzattığına dair etkisi bulundu.

Cerrahi veya radyoterapiden sonra kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmek için tercihen operasyon sonrası ilk 6 haftada adjuvan kemoterapi verilmesi uygundur. (59). Çalışmamızın çok değişkenli analizinde; hastaların adjuvan kemoterapi alması beyin metastazı gelişme süresinde kısalma ile ilişkilendirilerek bağımsız prognostik faktör olarak tespit edildi.

Martin ve ark, ilk tanı anında beyin metastazı varlığının, başlangıçta beyin tutulumu olmayan de novo metastatik hastalığı olan hastalarla karşılaştırıldığında daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (119). Çalışmamızın çok değişkenli analizinde; hastaların tanı anında metastatik olması beyin metastazı gelişme süresinde kısalma ile ilişkilendirilerek bağımsız prognostik faktör olarak tespit edildi. Benzer şekilde Jung ve ark. da; kemik ve karaciğer metastazlarının varlığının, beyin metastazlı hastaların sağkalımını istatistiksel olarak etkileyen prognostik faktör olduğunu bildirmiştir (120).

Beyin metastazları tekli, çoklu veya leptomeningeal metastaz şeklinde olabilir. Yapılan çalışmalarda soliter beyin metastazı olan hastalarda daha iyi sağkalımın görüldüğü bildirilmiştir (82). Hansen ve ark. tek değişkenli analiz çalışmalarında, 1-3 beyin metastazları ve ekstra-serebral metastazların bulunmamasının uzun süreli sağkalım ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir (121). Çalışmamızdaki tekli beyin metastazlı hastaların sağkalımının multiple

metastazlılara oranla daha iyi olduğu bulundu ancak ekstra-serebral metastazların olmasına göre genel sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Çalışmamızın çok değişkenli analizinde; hastalarda leptomeningeal tutulum kısa sağkalımla ilişkilendirilerek bağımsız prognostik faktör olarak tespit edildi. Uyumlu olarak, leptomeningeal tutulumun, beyin metastazı başlangıcından sonra kötü sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu Nam ve ark. tarafından da bildirilmiştir (117).

Cerrahi rezeksiyon, iyi prognozlu ve özellikle de büyük bir soliter lezyonu (3-4 cm'den fazla) olan hastalarda uzun süreli kontrol elde etmek için standart bir tedavidir (81). Yapılan randomize kontrollü çalışmalar, soliter beyin metastazlı hastalarda cerrahi rezeksiyon uygulanmasının önemli bir sağkalım faydası gösterdiğini bildirmektedir (82, 83). Cerrahi rezeksiyon sonrası yüksek nüks oranı nedeniyle, genellikle intrakraniyal kontrol için, adjuvan TBRT postoperatif alanda standart tedavidir. Çalışmamızın çok değişkenli analizinde; radyoterapi veya cerrahi uygulamasının uzun sağkalımla ilişkilendirilerek bağımsız prognostik faktörler olarak tespit edildi. Benzer şekilde Yamamura ve ark. tarafından da beyin metastazı gelişiminden sonra intrakraniyal lezyonların lokal tedavisinin beyin metastazı gelişiminden sonra genel sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir (108).

Çalışmamızın çok değişkenli analizinde; hastalarda beyin metastazı sonrası kemoterapi alımının uzun sağkalımla ilişkilendirilerek bağımsız prognostik faktör olarak tespit edildi. Altundağ ve arkadaşlarının 2007'de yaptıkları çalışmada uzun sağkalım için prognostik faktör olarak kemoterapi belirtilmiştir (122).

Ayrıca çalışmamızın çok değişkenli analizinde; hastalarda nörolojik defisit gelişiminin kısa sağkalımla ilişkilendirilerek bağımsız prognostik faktör olarak tespit edildi.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda beyin metastazı gelişene kadar geçen süre açısından; çok değişkenli analizde hastaların tanı anında metastatik olması ile performans skorunun 2 olması beyin metastazı gelişme süresinde kısalma, adjuvan kemoterapi almaları da beyin metastazı gelişme süresinde uzama ile ilişkilendirilerek bağımsız prognostik faktörler olarak tespit edildi.

Beyin metastazı sonrası genel sağkalım açısından; çok değişkenli analizde leptomeningeal tutulum ile nörolojik defisit kısa sağkalımla, beyin metastazı sonrası kemoterapi alınması, radyoterapi veya cerrahi uygulaması da uzun sağkalımla ilişkilendirilerek bağımsız prognostik faktörler olarak tespit edildi.

Meme kanseri tanılı beyin metastazı gelişen hastalarda elde edilen veriler sonucunda, tanı anında metastatik olan ve performans skoru 2 olan meme kanserli hastalar ile leptomeningeal tutulumu olan ve nörolojik defisit gelişen beyin metastazlı hastaların daha yakın takip edilmeleri sağkalım açısından önemli olduğu dikkati çekmiştir.

Mevcut çalışmamızın göreceli olarak küçük bir örneklem grubunu içeren retrospektif olması çalışmanın sınırlayıcı faktörü olmakla beraber bizim hasta grubumuzda ilk defa böyle bir çalışmanın yapılmış olması bakımından önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz TA. Neoplasm of the breast. In: Holland JF, Frei E (Eds.). *Cancer Medicine*. 7th ed. London: BC Decker Inc 2006; 1584-643.
3. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973-2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004; 22(14): 2865-2872.
4. Tabouret E, Chinot O, Metellus P. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res.* 2012; 32: 4655–4662.
5. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J. Identifying breast cancer patients at risk for central nervous system (CNS) metastases in trials of the International breast cancer study group (IBCSG). *Ann Oncol.* 2006; 17(6):935-944.
6. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(17):3608-3617.
7. Cho SY, Choi HY. Causes of death and metastatic patterns in patients with mammary cancer. Ten-year autopsy study. *Am J Clin Pathol.* 1980; 73(2):2322-344.
8. Sperduto PW, Kased N, Roberge D. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012; 30(4): 419–425.

9. National Institutes of Health; National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: female breast cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Erişim: 30/01/2019.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(1):5-29.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı 2015 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db / istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf. Erişim: 30/01/2019.
12. Kken A. Trastuzumab tedavisi alan Her-2 pozitif metastatik meme kanseri hastalarında başlangıç anındaki vücut kitle indeksinin ortalama yaşam süresi ve progresyona kadar geçen süre üzerindeki etkisi ve diğer prognostik faktörlerle ilişkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2015.
13. Koçak S, elik L, zbaş S, Dizbay Sak S, Tkn A, Yalçın B. Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. *The Journal of Breast Health* 2011; 7: 47-67.
14. Yılmaz S. Meme kanseri metabolik sendrom ilişkisi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Kayseri 2015.
15. Güveç Gıynaş N. Meme kanserinde prognostik faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve mamografide mikrokalsifikasyonların prognostik ve kemik metastazı gelişiminde prediktif değerinin araştırılması. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Konya 2010.
16. Fackenthal J, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet*. 2001; 38:159-64.

17. Miller W. Oestrogens and breast cancer: biological considerations. British medical bulletin. 1991;47 (2):470-83.
18. Watson AP, Peterson B, Lee C, Baxstrom K, Turcotte L, Vogel R, Blaes A. A pilot study evaluating chemotherapy tolerability for breast cancer patients who have received prior treatment and chest radiation for Hodgkin Lymphoma. Cancer Treatment and Research Communications, 2018; 15:1-6.
19. Ross RK, Paganini Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. J Natl Cancer Inst 2000; 92:328-32.
20. Salman MC, Gültekin M, Taşkiran Ç, Ayhan A. Hormon ve meme. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2005;8:37-53.
21. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: doseresponse and cancer, all sites and site-specific. Med Sci Sports Exerc, 2001. 33: 530-550.
22. Cohen L, Kendall M, Zang E, Meschter C, Rose D. Modulation of Nnitrosomethylurea-induced mammary tumor promotion by dietary fiber and fat. Journal of the National Cancer Institute. 1991;83 (7):496-501.
23. Hislop TG, Band PR. Diet and histologic types of benign breast disease defined by subsequent risk of breast cancer. Am J Epidemiol. 1990;131(2): 263-270.
24. Erdal H. Yeni tanı opere meme kanseri hastalarında biyoelektriksel empedans analizi sonuçlarının tümörün prognostik faktörleri ve hasta kan gruplarıyla ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara (2018).
25. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2013:djt023.

26. Eroğlu M. Memenin invaziv duktal karsinomlarında HIF ve STAT'ların, tümör gelişiminde- prognozu-hormon reseptörleri- Cerb-B2 ile olan ilişkisi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Uzmanlık Tezi Malatya 2010.
27. Page DL. Prognosis and Breast Cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. Am J Surg Pathol. 1991; 15:334-349.
28. Chand P, Garg A, Singla V, Rani N. Evaluation of immunohistochemical profile of breast cancer for prognostics and therapeutic use. Niger J Surg. 2018; 24(2):100-106.
29. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. Cancer. 1997;79:1918–1922.
30. Hafiz A, Adeniji-Sofoluwe A, Ademola AF, Obajimi MO. Sonographic evaluation of axillary lymph nodes in women with newly diagnosed breast cancer at the university college hospital Ibadan, Nigeria. Niger Postgrad Med J. 2018; 25(2):79-86.
31. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. Cancer. 1983;52 (9):1551-7.
32. Çayırıcı MT. Memenin invaziv duktal karsinomlarında Siklin D1 ve P21 WAF1'in prognostik faktörler ve tamoksifen direnci ile ilişkisi. Sağlık Bakanlığı Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul 2007.
33. Zekioğlu O, Erhan Y, Ciris M. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. Histopathology 2004; 44:18-23.

34. İlvan Ş. Meme karsinomu patolojisi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. 2006;54: 65-71.
35. Turna ZH. Meme kanserinde prognostik faktörlerin nüks şekli ve sağkalım üzerine olan etkileri: 1624 memekanseri olgusunun retrospektif analizi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Tezi, İstanbul 2003.
36. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine . Ed: Lippman ME, Meme kanseri. pp. 567, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2013.
37. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D. CerbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst, 1998; 90 (18): 1361-1370.
38. Li X, Dai D, Chen B, Tang H, Xie X, Wei W. Determination of the prognostic value of preoperative CA15-3 and CEA in predicting the prognosis of young patients with breast cancer. Oncology Letters. 2018; 16(4):4679-4688.
39. Román-Rosales AA, García-Villa E, Herrera LA, Gariglio P, Díaz-Chávez J. Mutant p53 gain of function induces Her-2 over-expression in cancer cells. BMC Cancer. 2018; 18(1):709.
40. Adrienne G.Waks, Eric P. Breast cancer treatment a review. Jama. 2019; 321(3): 288-300.
41. Rakha EA, Green AR. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. Pathology. 2017; 49(2):111-119.
42. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 406 (6797):747-752.

43. Ünçel M, Aköz G, Yıldırım Z, Pişkin G, Değirmenci M, Solakoğlu Kahraman D, Ayaz D, Akbulut G, Diniz G. Meme kanserinin klinikopatolojik özelliklerinin moleküler alt tipe göre değerlendirilmesi. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi 2015; 25(3):151-156.
44. AJCC Cancer Staging System, 8th Edition: UPDATE. <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Breast%20Cancer%20Staging%20System.pdf>. Erişim: 05/01/2019.
45. Network NCC. Breast cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Erişim: 05/01/2019.
46. Tan W, Yang M, Yang H, Zhou F, Shen W. Predicting the response to neoadjuvant therapy for early-stage breast cancer: tumor-, blood-, and imaging-related biomarkers. Cancer Manag Res. 2018; 10:4333-4347.
47. Bayraktar N. Meme kanserinde cerrahi tedavi ve bakım. Türkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics 2015; 1(1):7-12.
48. Weinberg RA, The Biology of Cancer, Garland Science, Taylor & Francis Group, United States of America, 2007, 0-8153-4078-8.
49. Yiğit M. Beş ve üzerinde aksiller nod tutulumu olan çok yüksek riskli erken evre meme kanseri olguları: 5 yılın üzerinde sağkalım elde edilenler ile nüks ve/veya metastaz gelişen olguların prediktif ve prognostik faktörler ile tedavi özelliklerinin karşılaştırılmalı retrospektif analizi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Aydın 2013.
50. Burstein H. J, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz T. A, Davidson N. E, Gelmon K. E, Giordano S. H, Hudis C. A, Solky A. J, Stearns V, Winer E. P, Griggs J. J. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology

Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. J Clin Oncol. 2016; 34(14):1689.

51. Sharma D, Kumar S, Narasimhan B. Estrogen alpha receptor antagonists for the treatment of breast cancer: a review. Chem Cent J. 2018;12(1):107.
52. Carpenter R, Miller W. Role of aromatase inhibitors in breast cancer. British journal of cancer. 2005;93:1-5.
53. Karahan H, Kelicen EP. Aromatase inhibitors in breast cancer therapy. Journal of Breast Health. 2011;7(2).
54. Xiong H, Jin X, You C. Expression of the CD59 glycoprotein precursor is upregulated in an estrogen receptor-alpha (ER- α)-negative and a tamoxifen-resistant breast cancer cell line in vitro. Med Sci Monit. 2018; 24:7883-7890
55. Boğa S. Beyin metastazı olan meme kanseri hastalarının klinopatolojik özellikleri. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2010.
56. Chia S. K, Speers C. H, D'yachkova Y. 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.
57. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol. 2002; 20(17):3628-36.
58. Nakashoji A, Hayashida T, Yokoe T, Maeda H, Toyota T, Kikuchi M, Watanuki R, Nagayama A, Seki T, Takahashi M, Abe T, Kitagawa Y. The updated network meta-analysis of neoadjuvant therapy for HER-2 positive breast cancer. Cancer Treat Rev. 2018;62:9-17.

59. Erdoğan B. Meme kanseri hastalarında vücut kitle indeksinin klinik özellikler ve sağkalım ile ilişkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2015.
60. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117:199.
61. Paik S, Tang G, Shak S. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3726.
62. Öksüzoğlu ÖB. Meme kanserinde adjuvan kemoterapi. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*. 2012;5(2):47-54.
63. Gökmen N. M, Gökmen E. Adjuvan kemoterapi alan erken evre meme kanserli hastalarda lenfosit alt tiplerinin flow sitometrik analizi. *Ege Journal of Medicine*. 2011; 50(1): 33-38.
64. Sürmeli ZG. Her-2 Negatif Lenf Nodu Pozitif Meme Kanseri Hastalarında Adjuvan Dosetaksel-Adrimisin-Siklofosfamid (TAC) Kemoterapisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Ankara 2011.
65. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, Krop IE, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP, Davidson NE. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36:2736-2740.
66. Group EBCTC. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005; 365(9472): 1687-1717.

67. Muller A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*. 2001; 410(6824): 50-56.
68. Wang J, Loberg R, Taichman RS. The pivotal role of CXCL12 (SDF1)/CXCR4 axis in bone metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2006; 25(4):573-587.
69. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3(6): 453-458.
70. Massague J. New concepts in tissue-specific metastases. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2003; 1(10): 576-577.
71. Lorusso G, Ruegg C. New insights into the mechanisms of organspecific breast cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2012; 22(3): 226-233.
72. Witzel I, Oliveira-Ferrer L, Pantel K, Müller V, Wikman H. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res*. 2016; 18(1):8.
73. Taillibert S, Le Rhun É. Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. *Cancer/Radiothérapie* 2015; 19: 3–9.
74. Kotecki N, Lefranc F, Devriendt D, Awada A. Therapy of breast cancer brain metastases: challenges, emerging treatments and perspectives. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10:1–10.
75. Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer*. 2006; 107:696–704.
76. Brosnan EM, Anders CK. Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies. *Ann Transl Med*. 2018; 6(9):163-177.
77. Polivka J Jr, Kralickova M, Polivka J, Kaiser C, Kuhn W, Golubnitschaja O. Mystery of the brain metastatic disease in breast cancer patients:

improved patient stratification, disease prediction and targeted prevention on the horizon? EPMA J. 2017; 8(2):119-127.

78. Niikura N, Hayashi N, Masuda N, Takashima S, Nakamura R, Watanabe K. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147:103–112.
79. Tsao MN, Lloyd N, Wong R, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (3):CD003869.
80. Ülger Ş. Metastatik meme kanserlerinde radyoterapi. *Global Media Journal.* 2013; 24: 102-107.
81. Yuan P, Gao SL. Management of breast cancer brain metastases: Focus on human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Chronic Diseases and Translational Medicine.* 2017; 3(1):21-32.
82. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322:494-500.
83. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer.* 1996;78:1470-1476.
84. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998;280:1485-1489.
85. Badiyan SN, Regine WF, Mehta M. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. *J Oncol Pract.* 2016;12:703-712.
86. Coffey RJ, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery using the 201 cobalt-60 source gamma knife. *Neurosurg Clin N Am.* 1990;1:933-954.

87. Mack A, Czempiel H, Kreiner HJ, Dürr G, Wowra B. Quality assurance in stereotactic space. A system test for verifying the accuracy of aim in radiosurgery. *Med Phys*. 2002;29:561-568.
88. Adler JR, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1997;69:124-128.
89. Chang SD, Main W, Martin DP, Gibbs IC, Heilbrun MP. An analysis of the accuracy of the CyberKnife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system. *Neurosurgery*. 2003;52:140-147.
90. Fontanella C, De Carlo E, Cinausero M, Pelizzari G, Venuti I, Puglisi F. Central nervous system involvement in breast cancer patients: is the therapeutic landscape changing too slowly. *Cancer Treat Rev*. 2016;46:80-88.
91. Hahn C, Kavanagh B, Bhatnagar A. Choosing wisely: the American Society for Radiation Oncology's top 5 list. *Pract Radiat Oncol*. 2014;4:349-355.
92. Soffietti R, Rudà R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol*. 2008; 20(6):676–684.
93. Rivera E, Meyers C, Groves M, Valero V, Francis D, Arun B. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer*. 2006; 107(6):1348–1354.
94. Lassman AB, Abrey LE, Shah GD, Panageas KS, Begemann M, Malkin MG. Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. *J Neurooncol*. 2006; 78(3):261.
95. Shen Q, Sahin AA, Hess KR. Breast cancer with brain metastases: clinicopathologic features, survival, and paired biomarker analysis. *Oncologist*. 2015;20:466–473.

96. Stemmler HJ, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in Her-2 positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. *Anticancer Drugs*. 2007;18:23–28.
97. Park YH, Park MJ, Ji SH. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in Her-2 overexpressing breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2009;100:894-900.
98. Rostami R, Mittal S, Rostami P, Tavassoli F, Jabbari B. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *J Neurooncol*. 2016;127:407–414.
99. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in Her-2 positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:724–734.
100. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R. Invasive breast cancer version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14:324–354.
101. Eralp Y. Metastatik Her-2 /neu pozitif meme kanserinde trastuzumab sonrası progresyon: ikinci seçim ve ötesinde trastuzumab-bazlı tedavilerin etkinliği. *Meme Sağlığı Dergisi*. 2009; 5(1):3-8.
102. Yap YS, Cornelio GH, Devi BC. Brain metastases in Asian Her-2 positive breast cancer patients: anti-Her-2 treatments and their impact on survival. *Br J Cancer*. 2012;107:1075–1082.
103. Kaplan MA, Işıkdoğan A, Koca D. Biological subtypes and survival outcomes in breast cancer patients with brain metastases (study of the Anatolian Society of Medical Oncology) *Oncology*. 2012;83:141–150.

104. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol.* 2014; 25(12):2357–2362.
105. Leone JP, Leone BA. Breast cancer brain metastases: the last frontier. *Exp Hematol Oncol.* 2015; 4:33.
106. Franchino F, Rudà R, Soffietti R. Mechanisms and therapy for cancer metastasis to the brain. *Front Oncol.* 2018;8:161.
107. Arslan UY, Öksüzoğlu B, Aksoy S, Harputluoğlu H, Türker I, Özışık Y, Dizdar O, Altundağ K, Alkis N, Zengin N. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *Breast.* 2011;20(6):562-567.
108. Yamamura J, Masuda N, Yasojima H, Mizutani M, Kuriyama K, Nakamori S, Sekimoto M, Mano M, Tanaka E, Nonaka M. Clinicopathological factors related to the prognosis of metastatic breast cancer patients after development of brain metastasis. *Breast Care (Basel).* 2015;10(6):387-392.
109. Harputluoğlu H, Dizdar O, Altundag K. Prognostic factors in breast cancer patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 2008; 87(2):193.
110. Ghali R, Gaballah A, Saleh E, Arif A. Prognostic factors in breast cancer patients with brain metastases: retrospective analysis. *Research in Oncology.* 2018; 14(2):64-69.
111. Crozier JA, Cornell LF, Rawal B, Perez EA. Breast cancer brain metastases: Molecular subtype, treatment and survival. *Breast Dis.* 2016;36(4):133-141.
112. Hansen HC, Janssen S, Thieme C, Perlov A, Schild SE, Rades D. Potential impact of the interval between imaging and whole-brain radiotherapy in patients with relatively favorable survival prognoses. *Anticancer Res.* 2019;39(3):1343-1346.

113. Farouk O, Ebrahim MA, Senbel A, et al. Breast cancer characteristics in very young Egyptian women ≤ 35 years. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2016; 8:53-58.
114. Saraf A, Grubb CS, Hwang ME, Tai CH, Wu CC, Jani A, Lapa ME, Andrews JIS, Vanderkelen S, Isaacson SR, Sonabend AM, Sheth SA, McKhann GM, Sisti MB, Bruce JN, Cheng SK, Connolly EP, Wang TJC. Breast cancer subtype and stage are prognostic of time from breast cancer diagnosis to brain metastasis development. *J Neurooncol*. 2017;134(2):453-463.
115. Melisko ME, Moore DH, Sneed PK, De Franco J, Rugo HS. Brain metastases in breast cancer: clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival. *J Neurooncol*. 2008; 88(3): 359-365.
116. Nieder C, Spanne O, Bilberg I, Dalhaug A. Primary tumour characteristics as potential prognostic factors in brain metastases from breast cancer. *J Cancer Sci Ther*. 2010; 2:70-73.
117. Nam BH, Kim SY, Han HS, Kwon Y, Lee KS, Kim TH, Ro J. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res*. 2008; 10(1):20.
118. Salvati M, Cervoni L, Innocenzi G, Bardella L. Prolonged stabilization of multiple and single brain metastases from breast cancer with tamoxifen. Report of three cases. *Tumori*. 1993; 79(5):359-362.
119. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Warren LE, Bellon JR, Punglia RS1, Claus EB, Lee EQ, Wen PY, Haas-Kogan DA, Alexander BM, Lin NU, Aizer AA. Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: a population-based study. *JAMA Oncol*. 2017; 3(8):1069-1077.
120. Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, et al. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(3): 219-236.
121. Hansen HC, Janssen S, Thieme C, Perlov A, Schild SE, Rades D. Whole-Brain Radiotherapy (WBRT) for brain metastases: Does the

Interval Between Imaging and Treatment Matter? *Anticancer Res.* 2018;38(12):6835-6840.

122. Altundağ K, Bondy ML, Mirza NQ. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. *Cancer.* 2007; 110: 2640–2647.



ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Diyarbakır'da tamamladım. 2005 - 2011 yılları arasında tıp eğitimimi tamamlayarak 2011 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 26.08.2011 – 15.11.2011 tarihlerinde Şırnak Cizre Dr. Selahattin Cizrelioğlu Devlet Hastanesi, 16.11.2011 – 07.06.2013 tarihlerinde Şırnak Silopi'de Aile Sağlığı Merkezi, 09.10.2013 – 23.01.2015 tarihlerinde Özel Universal Aksaray Hastanesi'nde çalıştım. 21.04.2015 tarihinden bu yana Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.