

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

HER 2 POZİTİF ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARIN
ADJUVAN TEDAVİSİNDE 9 VE 52 HAFTALIK TRASTUZUMAB
UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN VE TOKSİSİTESİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖNDER TONYALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. UĞUR COŞKUN

ANKARA

EKİM 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**HER 2 POZİTİF ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARIN
ADJUVAN TEDAVİSİNDE 9 VE 52 HAFTALIK TRASTUZUMAB
UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN VE TOKSİSİTESİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖNDER TONYALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. UĞUR COŞKUN

ANKARA

EKİM 2011

TEZ TUTANAĞI

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Adı ve Soyadı:	Önder Tonyalı
Baba Adı:	Mehmet Haldun
Doğum Yeri -Tarihi:	Eynesil - 01.06.1979
Diploma Tarihi - Diploma No:	01.08.2002 - 10303
Mezun Olduğu Fakülte:	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Türkçe Tıp
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı - Bilim Dalı:	İç Hastalıkları Anabilim Dalı - Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
İhtisas Süresi:	Yıl: 3 yıl: Ay:0
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

TEZ SINAV TUTANAĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Her 2 Pozitif Erken Evre Meme Kanseri Hastalarının Adjuvan Tedavisinde 9 ve 52 Haftalık Trastuzumab Uygulamasının Etkinliğinin ve Toksisitesinin Karşılaştırılması

JÜRİ KARARI: Başarılı

JÜRİ ÜYELERİ:

Prof. Dr. Süleyman Büyükberber
BAŞKAN

7.10.2011

Prof. Dr. Uğur Coşkun
ÜYE/ TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aytuğ Üner
ÜYE

ÖNSÖZ

Tıbbi Onkoloji yan dal uzmanlık öğreniminde deneyim ve bilgileri ile bana her zaman yardımcı olan Prof. Dr. Süleyman Büyükberber, Prof. Dr. Aytuğ Üner, Prof. Dr. Deniz Yamaç, Prof Dr. Ahmet Özet, Prof. Dr. Uğur Coşkun ve Prof. Dr. Mustafa Benekli'ye;

Bu tezin hazırlanmasında katkıda bulunan başta tez danışmanım Prof. Dr. Uğur Coşkun'a, hasta dosya verilerini benimle paylaşan değerli hocalarıma ve hasta verilerinin toplanmasında yardımları olan bilim dalımızda çalışan Anadolu Tıbbi Onkoloji Derneği sekreterlerine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ TUTANAĞI.....	II
ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR	V
TABLO VE ŞEKİLLER	VI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
Meme Kanseri:	4
Epidemiyoloji:.....	4
Meme Kanseri Risk Faktörleri:.....	5
Meme Kanseri Histolojik Tipleri:	7
Meme Kanseri Prognozuna Etki Eden Faktörler ve Meme Kanseri Evrelemesi:	9
Erken Evre Meme Kanseri Tedavisi:	13
Meme Kanserinde HER 2 ve HER 2 Pozitif Erken Evre Meme Kanseri Tedavisi:.....	18
Human Epidermal Growth Faktör Reseptör 2:	18
Trastuzumab:.....	19
Meme kanseri adjuvan tedavisinde faz 3, prospektif ve randomize trastuzumab çalışmaları:	22
HER 2 Pozitif Meme Kanseri Tedavisinde Adjuvant Trastuzumab Kullanımı:.....	34
Trastuzumab Yan Etkileri:	35
GEREÇ VE YÖNTEM	38
BULGULAR	41
TARTIŞMA	54
SONUÇ	66
KAYNAKLAR.....	67
ÖZET.....	88
SUMMARY	90
ÖZGEÇMİŞ:	92

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri	AC: Doksorubisin-Siklofosfamid
Cr: Karboplatin	akt: Ak transforming faktör enzimi
CTCAE: Terminology Criteria for Adverse Events	DC: Dosetaksel-Siklofosfamid
İDK: İnfiltratif (İnvazif) duktal karsinom	DCIS: Duktal karsinoma in situ
ER: Östrojen reseptörü	İHK: İmmünohistokimya
LCIS: Lobüler karsinoma in situ	PR: Progesteron reseptörü
EF: Ejeksiyon fraksiyonu	ED: Epirubisin-Dosetaksel
EGFR: Epidermal growth faktör reseptörü	FEC: Florourasil-epirubisin-siklofosfamid
FİSH: Florosan in situ hibridizasyon	G: Gemsitabin
GA: Güven aralığı	HS: Hastalıklı sağkalım
HER 2: Human epidermal growth faktör reseptörü 2	kDa: Kilo dalton
L: Lapatinib	Let: Letrozol
LHRH: Lüteinleştirici hormon releasing hormon	LVİ: Lenfovasküler invazyon
MAPK: Mitojen-aktivatör protein kinaz	MEK: Mitojen extraselüler sinyal kinaz
MKC: Meme koruyucu cerrahi	mTOR: Mamalian target of rapamisin
NFKB: Nükleer faktör kapa B	P: Paklitaksel
NSABP-B 31: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protect trial B- 31	PI3K: Fosfotidil 3 kinaz
RAF: Reseptör aktivasyon faktör	PTEN: Fosfataz ve tensin homolog
RO: Risk oranı	RAS: Rat sarcoma enzim
RT: Radyoterapi	RR: Relatif risk
SOS: Mammalian homologue of the son of sevenless	SİSH: Silver in situ hibridizasyon
SLNB: Sentinal lenf nodu biyopsisi	T: Trastuzumab
TK: Trozin kinaz	TS: Toplam sağkalım
X: Kapesitabin	V: Vinorelbin
	VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

TABLO VE ŞEKİLLER

Sayfa

Tablo 1: Meme kanseri riskini artıran faktörler.	7
Tablo 2: Meme kanseri TNM sınıflandırması.	12
Tablo 3: Meme kanseri evrelemesi.	13
Tablo 4: Meme kanseri adjuvan tedavisinde faz 3 randomize trastuzumab çalışmaları.	33
Tablo 5: Dokuz ve 52 haftalık trastuzumab gruplarındaki hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri.	44
Tablo 6: Metastaz veya nüks gelişen hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri. ..	50
Tablo 7: Hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları.	53
Tablo 8: Adjuvan trastuzumab çalışmalarındaki ve bu çalışmadaki hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri.	60
Şekil 1: Epidermal growth faktör reseptör ailesi ve HER 2 sinyal yolağı.	21
Şekil 2: Trastuzumab alt gruplarına göre hastalıksız (A) ve toplam sağkalım (B) hızları.	45
Şekil 3: Trastuzumab gruplarının 0- 3 lenf nodu pozitifliği (A) ve 3'ten fazla lenf nodu pozitifliğindeki (B) hastalıksız sağkalım grafiğı (P= 0,560).	47

GİRİŞ

Kadınlarda meme kanseri tüm dünyada büyük bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kadınlarda tüm maligniteler arasında %30 sıklıkla en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra mortalitesi en fazla olan malignitedir (1). Ülkemizde ise kadınlarda tüm maligniteler içerisinde %23,8 sıklıkla ilk sıradadır (2). Tarama programları ve etkili tedavi yöntemlerinin uygulanmasına bağlı olarak meme kanseri nedeniyle ölüm oranı giderek azalmaktadır (1, 3, 4). Human epidermal growth faktör reseptörü 2 (HER 2) overekspresyonu veya amplifikasyonu bütün meme kanserlerinin %20- 25'inde tespit edilmektedir. Meme kanserinde HER 2 pozitifliği kötü prognoz, standart tedavilere direnç, erken nüks riski, daha kısa hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalımla ilişkilidir (5, 6). Trastuzumab HER 2 proteinine bağlanan, HER 2 pozitif erken evre ve metastatik meme kanserlerinde klinik yarar sağlayan bir insan monoklonal antikorudur (7- 14).

Trastuzumabın adjuvan kemoterapiye eklendiğinde hastalıksız sağkalımı ve/veya toplam sağkalımı artırdığını gösteren beş randomize klinik çalışmanın sonuçlarının 2005 yılında açıklanması ile beraber trastuzumab meme kanseri adjuvan tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda trastuzumab, adjuvan kemoterapi rejimlerinin, trastuzumab kullanım sürelerinin ve trastuzumab uygulama şemalarının farklılık göstermesine rağmen etkili bulunmuştur (9- 13). Bir randomize klinik çalışmada ise trastuzumabın adjuvan tedavide kullanılması anlamlı klinik fayda sağlamamıştır (15).

Meme kanseri adjuvan tedavisinde trastuzumabın etkin kullanılması ile ilgili halen çözülmemiş problemler mevcuttur. Çalışmalar genellikle lenf nodu pozitif veya yüksek riskli lenf nodu negatif hastalar ile yapıldığı için özellikle 1 cm'den küçük tümörlü, koltuk altı lenf nodu negatif hastalarda trastuzumab etkinliği bilinmemektedir. Trastuzumabın adjuvan tedavide ne kadar süre ile kullanılacağı kesin değildir. Genelde 1 yıl kullanma yönünde eğilim vardır. Daha küçük bir çalışma olan FİNER çalışmasında 9 hafta kullanılmasına rağmen, trastuzumab etkinliğini korumuştur (13). HERA çalışmasında ise 2 yıl süre ile trastuzumab uygulanan ve henüz sonuçları açıklanmayan bir kol mevcuttur (9). Ayrıca trastuzumabın kemoterapi ile birlikte mi yoksa kemoterapi tamamlandıktan sonra mı başlanacağı kesin değildir. Kemoterapi olmaksızın tek başına trastuzumab uygulamasının yararı hakkında da veri yoktur. Trastuzumabla beraber adjuvan tedavide kullanıldığında etkinliği en fazla artıracak kemoterapi rejimi net değildir.

Açıklanan faz 3 randomize çalışmalarının sonuçlarına göre Türkiye'deki hekimler HER 2 pozitif erken evre meme kanserlerinde kendi değerlendirmelerine göre trastuzumabı daha yüksek riskli hastalarda 52 hafta, daha düşük riskli hastalarda ise 9 hafta kullanma eğiliminde olmuşlardır. Düşük riskli hastalarla yüksek riskli hastalar arasında kesin bir ayırım olmadığı için sonuçta bu çalışmanın temelini oluşturan farklı tedavi grubunda karışık tümör özelliklerine sahip hastalar gözlemlenmiştir.

Bu tek merkezli retrospektif çalışmada erken evre meme kanseri adjuvan tedavisinde 9 haftalık trastuzumab ile 52 haftalık trastuzumab uygulamasının

etkinliği ve toksisitesi karşılaştırıldı. Trastuzumab tedavisi “ne kadar süre ile uygulanmalıdır?” sorusuna yanıt aranmaya çalışıldı. Ayrıca trastuzumab uygulanan hastalarda hastalıksız ve toplam sağkalımı etkileyen faktörler araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Meme Kanseri:

Epidemiyoloji:

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2011 yılında 230.480 kadında yeni meme kanseri tanısı konulacağı, 39.520 kadının ise meme kanseri nedeni ile öleceği tahmin edilmektedir. Erkeklerde ise meme kanseri tüm kanserlerin %0,26'ını ve kansere bağlı ölümlerin %0,14'ünü oluşturmaktadır. Meme kanseri insidansının 1990 yıllarına kadar 40 yıl boyunca artarak, 2001 yılından itibaren 2004'e kadar %3,5 oranında düştüğü gözlenmiştir (1). Meme kanserine bağlı ölüm sıklığı tüm dünyada 1990 yıllarından itibaren yaklaşık %24 oranında azalmıştır (3, 4). Bu değişiklikler ortalama yaşam süresinin uzaması, meme kanseri tarama programlarının sağlık politikası haline getirilmesi ile erken tanının kolaylaşması ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerden kaynaklanmaktadır. Meme kanseri insidansı coğrafi yerlere göre değişmektedir. Afrika Kıtası'nda insidansı 4-6/100.000 ve Japonya'da 29/100.000 iken ABD'de ve Avrupa'da 126/100.000'dir (16). Coğrafi farklılıkların beslenme alışkanlıkları, erken mens, geç yaşta çocuk sahibi olma, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi kullanma, geç menapoz, uzun yaşam ve alkol kullanımı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (17).

Etkili tarama yöntemleri ve tedavideki gelişmelere bağlı olarak meme kanserinde 5 yıllık sağkalım ABD'de 1975'ten 2006'ya kadar %75'ten %90'a

yükselmiştir. Tanı anında ABD'deki hastaların %60'ı lokalize, %33'ü lokal ileri ve %8'i metastatik evrede tespit edilirken, buna karşılık Latin Amerika ve gelişmekte olan ülkelerde meme kanserli hastaların yarısına evre 3 veya 4 iken tanı konulur (1, 18).

Meme Kanseri Risk Faktörleri:

Meme kanseri gelişimi için birçok ailesel ve çevresel risk faktörleri belirlenmiştir (Tablo 1). Ancak bu risk faktörlerinden yaş ve cinsiyet haricinde diğerleri meme kanseri riskinde çok küçük bir artışa neden olur. Yeni tanı konulan meme kanserli hastaların yarısında bilinen bir risk faktörü yoktur (19). Kadınlarda meme kanseri riski erkeklerden 100 kat fazladır (16). Yaşlanma ile birlikte meme kanseri riski artar. Otuz dokuz yaş altında meme kanseri gelişme riski %0,48 iken 70 yaş üzerinde %12,8'dir (20). Yüksek gelirli kadınlarda meme kanseri riski yükselir. Bu beslenme şekli, ilk doğum yaşı, alkol tüketimi ve hormonal tedavi kullanımı ile ilişkilidir (21). Siyah ırkta meme kanseri sıklığı diğer ırklardan fazladır (1). Birinci derece akrabasında meme kanseri olan bir kadında meme kanseri gelişme riski 1,5- 3 kat artar (22). Bütün meme kanserlerinin %5-10'undan sorumlu olan BRCA 1 ve BRCA 2 gen mutasyonu pozitifliğinde meme kanseri riski %26 ile %85 oranında artar (23). On iki yaşından önce mens olması daha sonra olmasına göre ve 54 yaşından sonra menapoz olması 45 yaşından önce menapoz olmasına göre meme kanseri gelişme riskini 2 kat artırır (24). On sekiz

yaşından önce ilk doğumu yapmak 35 yaşından sonra yapmaya göre meme kanseri riskini 1/3 oranında azaltır. Her bir doğum meme kanseri riskini %7 düşürür (25). Hormon replasman tedavisi 5 yıl veya daha uzun kullanmak meme kanseri riskini %35 artırır. Kombine progesteron ve östrojen preparatları tek başına östrojen preparatlarından daha fazla meme kanseri gelişme riskini artırır (26). Oral kontraseptifler %24 oranında meme kanseri riskini artırır. Bu artış tedaviyi kestikten 10 yıl sonra normale döner (27). Adelosan dönemde egzersiz meme kanseri riskini azaltır (28). Postmenapozal obezite, alkol kullanımı ve tedavi amaçlı göğse yapılan radyoterapiler meme kanseri gelişme riskini artırır (29- 31). Bir memeye tedavi için uygulanan radyoterapi diğer memede kanser gelişme riskini %30 artırır (32). Non proliferatif benign meme hastalıkları (adenosis, apokrin değişiklikler, duktal ektazi ve atipisiz hafif epitel hiperplazisi) kanser riskini artırmaz. Sklerozan adenozis, orta derecede hiperplazi, papilloma 1,5- 2 kat; atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi 4- 5 kat; duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) 8- 10 kat kanser riskini artırır (33). Mamografik incelemede tespit edilen meme yoğunluğu %75'den yüksek olanlarda meme kanseri riski 4,7 kat artar (34).

Kadınlarda meme kanseri riskini belirlemek için bazı istatistik modelleri geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanları Gail Modeli ve Claus Modelidir (35, 36). Yüksek riskli kadınlarda meme kanseri riskini düşürmek için sık aralıklı takip, selektif östrojen modülatörü kullanımı ve profilaktik cerrahi uygulanan yöntemlerden bazılarıdır (37- 39).

Tablo 1: Meme kanseri riskini artıran faktörler.

Azaltanlar	Hafif artıranlar	Orta derecede artıranlar	Çok artıranlar
20 yaşından önce bebek doğurma	Erken menarş	Meme kanseri öyküsü	BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonu
Birden çok hamilelik	Geç menapoz	Birinci derece akrabada meme veya over kanseri öyküsü	Li- Fraumeni sendromu (40)
45 yaşından önce ooferektomi	Nulliparite	Postmenapozal obezite	Yaşlılık
Adelolan veya erken erişkin dönemde düzenli egzersiz	Östrojen ve progesteron içeren hormon replasman tedavisi	Mamografide yüksek meme dansitesi	Atipik hiperplazi, 45 yaşından önce lobüler karsinoma in situ
Emzirme	Alkol kullanımı	Uterus, over veya kolon kanseri öyküsü	30 yaşından önce RT'ye mazruz kalma
	On yıldan uzun oral kontraseptif kullanımı	35 yaşından sonra ilk doğum	

RT: Radyoterapi.

Meme Kanseri Histolojik Tipleri:

İnfiltratif duktal karsinom (İDK) meme kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Sıklıkla koltuk altı lenf nodu metastazı yapar ve kötü prognozludur. Meme kanserlerinin yarısı pür İDK'dir (41). Duktuslardan kaynaklanan meduller kanser meme kanserlerinin %1'ini meydana getirir. Prognozu İDK'den daha iyidir (42). Tubuler karsinom meme kanserlerinin %1- 2'sini oluşturur. Nükleer grade'i düşüktür. Genelde östrojen reseptörü (ER) pozitif ve HER 2 negatiftir. Prognozu iyidir (43). Müsinöz veya kolloid kanser meme kanserlerinin %1- 2'sini oluşturur. Çok yavaş büyür, bulky tümör oluşturabilir. Müsinöz komponenti fazla ise prognozu daha iyidir (44). Paget hastalığı meme kanserli hastaların %1-4'ünde ortaya çıkar. Memede uzun süre seyreden egzematoid deri değişiklikleri ile belirti verir. Altta yatan invazif veya noninvazif meme kanseri ile ilişkilidir. Prognozu

ilişkili olduğu kanserin özelliklerine bağıdır (45). İnflamatuvar meme kanserleri invazif meme kanserlerinin %1- 6'sını oluşturur. Klinik olarak sınırları belirgin meme derisinde hiperemi, sıcaklık artışı ve ödem ile karakterizedir. Üç aydan kısa bir sürede ortaya çıkar. Prognozu kötüdür (46). Papiller kanser meme kanserlerinin %0,5'inden sorumludur. Yavaş büyür, koltuk altı lenf nodu metastazı geç dönemde ortaya çıkar (47).

Diğer az görülen karsinomlar meme kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. Adenoid kistik kanser, karsinosarkom, skuamöz hücreli kanser, metaplastik kanser, bazal hücreli kanser ve lipid zengin benzeri kanser bazılarıdır (43).

Non invazif meme kanserleri meme kanserlerinin %20'sini meydana getirir. Lobüler karsinoma in situ (LCIS) non invazif tümörlerin %60'ını tüm meme kanserlerinin %12'sini oluşturur. Küçük duktus sonlarından kaynaklanır. Lobülleri doldurur ve iter. Bilateral meme kanseri riskini artırır. On yıllık takipte invazif meme kanseri gelişme riski %7'dir (48). Lobül veya kaynaklandıkları duktusların sınırlarını invaze ettiklerinde lobüler kanser meydana gelir. Tipik olarak ER ve progesteron reseptörü (PR) pozitif, HER 2 negatiftir. E kaderin negatifliği LCIS'i DCIS ve İDK'den ayırır (49). Duktal karsinoma in situ (DCIS) duktuslardan kaynaklanır. Işık mikroskopisinde bazal membran infiltrasyonu olmadığı görülür. Atipik hiperplazi ile DCIS ayırımı ve LCIS ile DCIS ayırımı yapmak bazen zor olabilir. Komedo, papiller, solid ve mikropapiller alt tipleri vardır. Komedo tip DCIS'ın lokal nüks ve invazif kansere dönüşme ihtimali yüksektir. Komedo tipte HER 2 pozitifliği görülürken diğer tiplerde olmaz (50).

Nonepitelyal meme kanserleri fibrosarkom, lemyosarkom, rabdomyosarkom, anjiosarkom ve lenfomalardan oluşur (51, 52). Pylloides tümör epitelyal ve mezenkimal hücrelerden kaynaklanır. Cerrahi olarak çıkarılması tedavi için yeterlidir. Metastaz yapma ihtimali vardır (53).

Meme Kanseri Prognozuna Etki Eden Faktörler ve Meme Kanseri Evrelemesi:

Tümör büyüklüğü arttıkça lokal tedaviye rağmen hem nod negatif hem de nod pozitif hastalarda nüks ve metastaz riski artar. Koltuk altı lenf nodu negatif, tümör çapı 2 cm'den küçük hastalarda 20 yıl içerisindeki nüks veya metastaz gelişme oranı %25- 30 civarındadır. Etkili adjuvan tedavi olmaksızın tümör çapı 1 cm'den küçük hastalarda 10 yıllık nüks oranı %15'tir. Tümör çapı 1 cm'den küçük lenf nodu negatif hastalarda 5 yıllık mortalite %1,25 ve tümör çapı 5 cm'den büyük lenf nodu negatif hastalarda 5 yıllık mortalite %17,8'dir (54). Tümörü çok küçük iyi prognostik faktörleri olan hastalarda adjuvan tedaviye gerek yoktur. Tümör çapı 1 cm'den küçük ancak tümör grade'i yüksek ve lenfovasküler invazyonu olan hastalarda 10 yıllık nüks riski %25'tir. Bu hastalarda adjuvan tedavi uygulanması önerilir (55).

Meme kanseri prognozunu etkileyen en önemli özellik lenf nodu pozitifliğidir (56). Etkilenen lenf nodu sayısı ile hastalıksız ve toplam sağkalım arasında ters bağıntı vardır. On yıllık hastalıksız sağkalım lenf nodu negatif

hastalarda %83 iken, 3'ten fazla lenf nodu pozitif olan hastalarda %17'dir (57). Koltuk altı lenf nodu pozitifliği en önemli prognostik faktör olmasına rağmen koltuk altı lenf nodu pozitifliği olmayan hastaların %30'u hastalık nüksü nedeni ile ölmektedir (58). Lenf nodu metastazı olan hastaların %25- 30'unda hastalık nüksü olmamaktadır (59). Yetmiş gen testi nod negatif veya 1- 3 lenf nodu pozitif hastalarda prognozu belirlemede kullanılabilecek etkili bir yöntemdir (60, 61).

Tubuler, müsinöz, meduller, papiller ve noninvazif kanserler lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda iyi prognoza sahiptir (62). Yüksek tümör grade'i tümör büyüklüğü ve lenf nodu metastazından bağımsız olarak nüks ve metastaz riskini artırır (63). Tümör grade'i arttıkça kemoterapiye yanıt ve hormon reseptör negatifliği oranı yükselirken, tümör grade'i azaldıkça kemoterapiye yanıt ve hormon reseptör pozitifliği artar (41). Lenfovasküler invazyon (LVI) invazif meme kanserlerinin %5- 50'sinde bildirilmiştir. Özellikle nod negatif invazif meme kanserlerinde LVI kötü prognozla ilişkilidir. İlk 3 yıl içerisinde 3 kat lokal nüks riski artışına neden olur (64). Bir memede bir kadranda birden çok alanda tümör olması (multifokalite) veya bir memenin farklı kadranlarında tümör olması (multisentrisite) nod pozitifliğini artırırken, hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalımı etkilemez (65).

Diğer faktörlere göre menapoz ve yaşın meme kanseri prognozuna etkisi önemini yitirmektedir. Ancak 35 yaş altında ve 75 yaş üstünde meme kanseri prognozu kötü seyreder (66, 67).

Tümör anjiogenezindeki artış, meme kanseri prognozunu kötüleştirir. Vasküler endotelial growth faktör (VEFG) 1 pozitifliği metastaz ve nüks ile ilişkilidir (68). Mitotik aktivite indeksindeki artış sağkalımı azaltır (69). Meme kanserinde ER ve PR pozitifliği iyi prognoz belirteçlerdir. Hormonal tedaviden fayda görecektir hastaları belirlediği için prediktif değeri de vardır (70). Östrojen reseptörü (ER) pozitif tümörlerle negatif tümörler arasındaki prognoz farklılığı zamanla ortadan kalkar. Progesteron reseptörü (PR) pozitifliğinin daha iyi bir prognostik gösterge olduğunu gösteren çalışmalar vardır (71). Meme kanserlerinin %25- 30'unda HER 2 amplifikasyonu veya overekspresyonu tespit edilir. Human epidermal growth faktör reseptörü 2 (HER 2) pozitifliği olan tümörler daha hızlı gelişirler, erken dönemde metastaz yaparlar. Östrojen reseptörü (ER) negatifliği ve kötü tümör diferansiasyonu ile ilişkilidir (5, 6). Kemik iliğinde moleküler veya immünohistokimyasal (İHK) çalışmalar ile tümör hücrelerinin gösterilmesinin güçlü bir prognostik değeri olduğu iddia edilmiştir (72). Periferik kanda 5'ten fazla tümör hücrelerinin tespit edilmesi metastatik evredeki hastalık için kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (73).

Meme kanseri evrelemesi en son 2010 yılında güncellenmiştir. Bu güncellemede neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalar için yeni bir sınıflama yapılması ve periferik kanda veya kemik iliğinde tümör hücrelerinin veya herhangi bir dokuda 0,2 mm'yi geçmeyen tümör depozitlerinin tespit edildiği hastalar için M0(i+) kategorisi düzenlenmesi en önemli değişikliklerdir (74). Meme kanseri TNM sınıflaması tablo 2'de ve meme kanseri evrelemesi tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2: Meme kanseri TNM sınıflandırması.

<u>Tümör evrelemesi</u>	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez.
T0	Primer tümör kanıtı yok.
Tis	Karsinoma in situ. Tis: DCIS Tis: LCIS Tis (paget): İnvazif veya noninvazif meme kanseri ile ilişkisi olmayan meme başının paget hastalığı.
T1	Tümör ≤ 2 cm T1mi: Tümör ≤ 1 mm T1a: 1 mm < tümör ≤ 5 mm T1b: 5 mm < tümör ≤ 10 mm T1c: 10 mm < tümör ≤ 20 mm
T2	20 mm < tümör ≤ 50 mm
T3	Tümör > 50 mm
T4	Tümör boyutuna bakılmaksızın göğüs duvarı ve/veya deri tutulumu (ülser veya deri nodülü). T4a: Pektoral kas invazyonu veya tutulumu haricinde göğüs duvarına yayılım. T4b: Meme derisinde ülser ve/veya ipsilateral satellit nodül ve/veya ödem (peau d'orange dahil). T4c: T4a+ T4b T4d: İnflamatuvar meme kanseri.
<u>Klinik lenf nodu evrelemesi</u>	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	İpsilateral koltuk altı seviye 1 ve 2 hareketli lenf nodu metastazı.
N2	N2a: Klinik olarak ipsilateral koltuk altı seviye 1 ve 2 yapışık ve hareketsiz lenf nodu metastazı. N2b: Klinik olarak aşikâr lenf nodu metastazı olmaksızın ipsilateral internal mamarian lenf nodu metastazı.
N3	N3a: İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı. N3b: İpsilateral internal mamarian ve koltuk altı lenf noduna metastaz. N3c: İpsilateral supraklavikuler lenf noduna metastaz.
<u>Patolojik lenf nodu evrelemesi</u>	
pNx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez.
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok. pN0(i-): Histoloji ve İHK ile bölgesel lenf nodu metastazı yok. pN0(i+): Bölgesel lenf nodunda 0,2 mm'den küçük metastaz. pN0(mol-): Histolojik ve moleküler yöntemlerle lenf nodu metastazı yok. pN0(mol+): Moleküler olarak lenf nodu metastazı varken, histolojik yöntemle metastaz saptanmaması.
pN1	pN1mi: Mikrometastaz (200'den fazla tümör hücresi veya 0,2 mm ≤ tümör < 2 mm). pN1a: Koltuk altı 1-3 lenf nodunda 2 mm'den büyük metastaz. pN1b: Klinik olarak negatif internal mamarian lenf nodu bölgesinde SLNB ile mikro veya makro metastaz. pN1c: Koltuk altı 1- 3 lenf nodunda ve klinik olarak negatif ancak SLNB ile pozitif internal mamarian lenf nodunda mikro veya makro metastaz.
pN2	pN2a: Koltuk altı 4- 9 lenf nodunda 2 mm'den büyük metastaz. pN2b: Koltuk altı lenf nodu pozitifliği olmaksızın internal mamarian lenf nodunda klinik olarak metastaz .
pN3	pN3a: Koltuk altında 9'dan fazla lenf nodu pozitifliği veya infraklavikuler bölgede lenf nodu pozitifliği pN3b: Koltuk altı lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak internal mamarian lenf nodu pozitifliği veya koltuk altında 3'ten fazla lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak negatif internal mamarian lenf nodu bölgesinde SLNB ile mikro veya makro metastaz. pN3c: İpsilateral supraklavikuler lenf nodunda metastaz.
<u>Metastaz</u>	
M0	Klinik ve radyolojik olarak metastaz yok. cM0(i+): Metastaz semptom ve bulgularının klinik ve radyolojik olmadığı durumlarda moleküler veya mikroskobik olarak kanda veya kemik iliğinde veya bölgesel olmayan dokularda 0,2 mm'den küçük tümör grubunun saptanması.
M1	Klinik, radyolojik olarak metastaz saptanması veya histolojik olarak 0,2 mm'den büyük metastaz saptanması.
SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi, İHK: İmmünohistokimya, DCIS: duktal karsinomata in situ, LCIS: Lobüler karsinomata in situ.	

Tablo 3: Meme kanseri evrelemesi.

Evre 0	Tis, N0, M0	Evre 3A	T0, N2, M0
Evre 1A	T1*, N0, M0		T1*, N2, M0
Evre 1B	T0, N1mi, M0		T2, N2, M0
	T1*, N1mi, M0		T3, N1, M0
Evre 2A	T0, N1, M0		T3, N2, M0
	T1*, N1, M0	Evre 3B	T4, N0, M0
	T2, N0, M0		T4, N1, M0
Evre 2B	T2, N1, M0		T4, N2, M0
	T3, N0, M0	Evre 3C	Her T, N3, M0
		Evre 4	Her T, Her N, M1

* T1 T1mi'yi de kapsar.

Erken Evre Meme Kanseri Tedavisi:

Yeni tanı konulan meme kanseri hastaları ilk önce operabilite açısından değerlendirilir. Asemptomatik evre 1 ve 2 hastalarda detaylı metastaz taramasına gerek yoktur. Evre 1 meme kanserinde kemik sintigrafisi ile %0,5, akciğer grafisi ile %0,1 hastada, evre 2 meme kanserinde kemik sintigrafisi ile %2,4, akciğer grafisi ile %0,2 hastada metastaz saptanır. Evre 3 meme kanserli asemptomatik hastada %20 oranında metastaz saptanır. Bu hastalarda tedavi öncesi mutlaka metastaz taraması yapılmalıdır. (75). Klinik evre 1, 2 ve T3N1 hastalıkta tedavi cerrahi ile başlamalıdır. Meme koruyucu cerrahi uygulanması için veya klinik T4, N2 ve N3 tümörler için öncelikle sistemik tedavi ve arkasından cerrahi önerilmektedir (76). Cerrahi sonrası hastalar adjuvan tedavi açısından değerlendirilmelidir. Metastatik hastalıkta bazı hastalarda cerrahi uygulansa da sistemik kemoterapi tek tedavi seçeneğidir (77).

Meme koruyucu cerrahi ve arkasından radyoterapi uygulanması ile mastektomi uygulanması arasında hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım açısından fark yoktur (78). Meme koruyucu cerrahi için kontrendikasyon olması durumunda veya hastanın tercihi doğrultusunda cerrahi prosedür olarak total mastektomi uygulanmaktadır. Total mastektomiye koltuk altı lenf bezi diseksiyonu eklendiğinde işlemin adı modifiye radikal mastektomi adını alır. Tümör büyüklüğü ve metastatik koltuk altı lenf nodu pozitifliği lokal nüksü etkilemezken uzak metastaz riskini artırmaktadır. İyi bir evreleme için koltuk altı lenf diseksiyonunda en az 15 adet lenf nodu çıkartılmalıdır. Başlangıçta koltuk altı lenf nodu diseksiyonunun meme kanseri cerrahi tedavisinin ayrılmaz bir parçası olduğu düşünülürdü. Daha sonra yapılan çalışmalar klinik olarak koltuk altı lenf nodu negatif hastalara koltuk altı lenf nodu diseksiyonu uygulanmamasının toplam sağkalımda bir fark ortaya çıkarmadığını ortaya koymuştur. Ancak koltuk altı lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda koltuk altı bölgesinde daha az lokal nüks görülmüştür (79, 80). Klinik olarak lenf nodu negatif hastalarda koltuk altı lenf bezi diseksiyonu komplikasyonlarını azaltmak için sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) uygulanması yararlı bir yöntemdir (81, 82).

Neoadjuvan kemoterapi adjuvan kemoterapi uygulanması gerekli bütün hastalara ve meme koruyucu cerrahi yapılması planlanan ancak tümör büyüklüğü nedeni ile yapılamayan bütün hastalara önerilebilir. Çalışmalar preoperatif kemoterapi uygulamasının postoperatif kemoterapi uygulanmasına göre sağkalımda bir değişiklik yapmazken, lokal nüks riskinde hafif bir artışa neden olduğunu göstermiştir (83).

Evre 1 meme kanserinde modifiye radikal mastektomi lokal kontrol için yeterli koruma sağlarken, T3, T4, N2 ve N3 hastalıkta radyoterapi uygulanmadığında lokal nüks riski %20- 30 oranında yükselir. Bu hastalarda radyoterapi uygulanması hastalıksız sağkalımı ve toplam sağkalımı uzatır. Koltuk altı lenf nodu diseksiyonunda 1- 3 lenf nodu pozitifliği olanlarda tümörün özelliklerine göre radyoterapi uygulanabilir (84, 85).

Meme kanserinde adjuvan sistemik tedavinin amacı tanı anında mevcut olan mikrometastazların yok edilmesidir. Adjuvan sistemik tedavi tümörün biyolojik özelliklerine göre endokrin tedavi, sitotoksik tedavi veya hedefe yönelik tedavilerden oluşur (86). Tekli kemoterapi rejimleri hastalık nüksünü azaltırken (RO 0,86; P= 0,001) ölüm oranına etki etmez (RO 0,96; P= 0,4). Çoklu kemoterapi rejimleri hastalık nüksü yanında (RO 0,77; P= 0,00001) hastalıktan ölüm oranını da düşürür (RO 0,83; P= 0,00001). Kemoterapinin bu etkisi yaş, lenf nodu pozitifliği, östrojen reseptör pozitifliği ve hormonal tedavi alma durumlarından bağımsızdır. Antrasiklin içeren kemoterapi rejimleri antrasiklin içermeyen kemoterapi rejimlerinden üstündür (RO nüks 0,89, P= 0,001; RO ölüm 0,84, P= 0,00001) (87). Dört kür doksorubisin ve siklofosfamid (AC) ardından 4 kür paklitakselin uygulandığı 3121 lenf nodu pozitif hastanın randomize edildiği bir çalışmada tedaviye paklitaksel eklenmesi nüks riskini %17, ölüm riskini %18 azaltmıştır (88). Haftalık paklitaksel ve 3 haftada bir uygulanan dosetaksel, 3 haftada bir uygulanan paklitakselden daha iyi hastalıksız sağkalımla ilişkilidir. Ayrıca haftalık paklitaksel 3 haftada bir uygulanan paklitaksele göre toplam sağkalımı artırır (89). Taksanlarla yapılan randomize çalışmaların

değerlendirildiği 15.500 hastanın olduğu bir metaanalizde erken evre meme kanserinde taksanların hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalımı uzattığı tespit edilmiştir (90). Kemoterapilerin birlikte veya ardışık uygulanmasının hastalık nüksüne veya sağkalıma katkısı bulunmamaktadır. Kemoterapi kürleri arasındaki sürenin 2 hafta olarak düzenlenmesi 3 haftaya göre hastalıksız sağkalımı ve toplam sağkalımı artırır (91). Lenf nodu negatif veya 4'ten az pozitif hastalarda 4 kür AC ile 4 kür dosetaksel ve siklofosfamid (DC) uygulanması eşit etkinliğe sahiptir (92). Lenf nodu pozitif hastalarda ardışık 4 kür AC ve 4 kür dosetaksel uygulaması 4 kür doksorubisin, siklofosfamid ve dosetaksel uygulamasından daha etkili bulunmuştur (93). Koltuk altı lenf nodu negatif, tümörü 1 cm'den küçük hastalarda da ER durumuna bağlı olmaksızın adjuvan kemoterapi sağkalımı uzatır (94).

Hormon reseptör pozitif hastalarda 5 yıl tamoksifen kullanılması hastanın yaşından, menapoz durumundan ve kemoterapi alıp almadığından bağımsız olarak meme kanseri nüks riskini yıllık %41, meme kanserinden ölüm riskini %34 azaltır (95). Tamoksifeni 5 yıl kullanmak az süre kullanmaktan daha etkilidir. Ancak 5 yıldan daha uzun süre kullanmanın yararlı olduğunu gösteren kanıt yoktur (96). Beş yıldan uzun süreli tamoksifen kullanımı önerilmemektedir (97). Postmenapozal hastalarda aromataz inhibitörleri östrojen düzeyini %90 oranında düşürür. Postmenapozal hastalarda aromataz inhibitörlerinin 5 yıl tamoksifenden daha etkili olup olmadığını araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda aromataz inhibitörleri tek başına veya 2-3 yıl tamoksifen kullanımı sonrası ardışık veya tamoksifenden önce veya 5 yıl tamoksifen kullanımı sonrası uzatılmış olarak

denenmiştir. Ardışık veya tek başına aromataz inhibitörü kullanımı tek başına tamoksifen kullanımına göre hastalıksız sağkalımda artış, uzak metastaz, lokal nüks ve karşı memede yeni kanser gelişimi oranlarında düşüş sağlamıştır (75). Aromataz inhibitörleri ile tamoksifenin birlikte kullanılması tamoksifene göre üstünlük sağlamamıştır (98). Lenf nodu pozitif hastalarda beş yıl tamoksifen sonrası 5 yıl letrozol kullanıldığı MA 17 çalışması dışında diğer aromataz inhibitörleri çalışmalarında toplam sağkalımda uzama saptanmamıştır (99).

Kemoterapi sonrası amenore gelişmeyen 35 yaş altındaki kadınlarda, amenore gelişen kadınlara göre meme kanseri daha kötü prognoza sahiptir (100). Over süpresyonunun premenapozal kadınlarda adjuvant tedaviye eklenmesinin klinik yararı tam olarak bilinmemektedir. Meme kanseri adjuvan tedavisinde Lüteinleştirici hormon releasing hormon (LHRH) analogları ile yapılan toplam 11.906 hastanın olduğu 16 randomize çalışmanın metaanalizinde LHRH analogunun tek başına kullanıldığında hastalık nüksü ve ölüm oranlarında bir farklılık olmadığı, kemoterapi ve tamoksifene veya ikisine birden eklendiğinde hem nüks hem de ölüm oranında anlamlı düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir. Şimdiye kadar kemoterapi, tamoksifen ve LHRH analoguna karşı kemoterapi ve tamoksifeni kıyaslayan bir çalışma yapılmamıştır. Over süpresyonunun ne kadar süre devam ettirileceği net değildir (101).

Meme Kanserinde HER 2 ve HER 2 Pozitif Erken Evre Meme Kanseri

Tedavisi:

Human Epidermal Growth Faktör Reseptör 2:

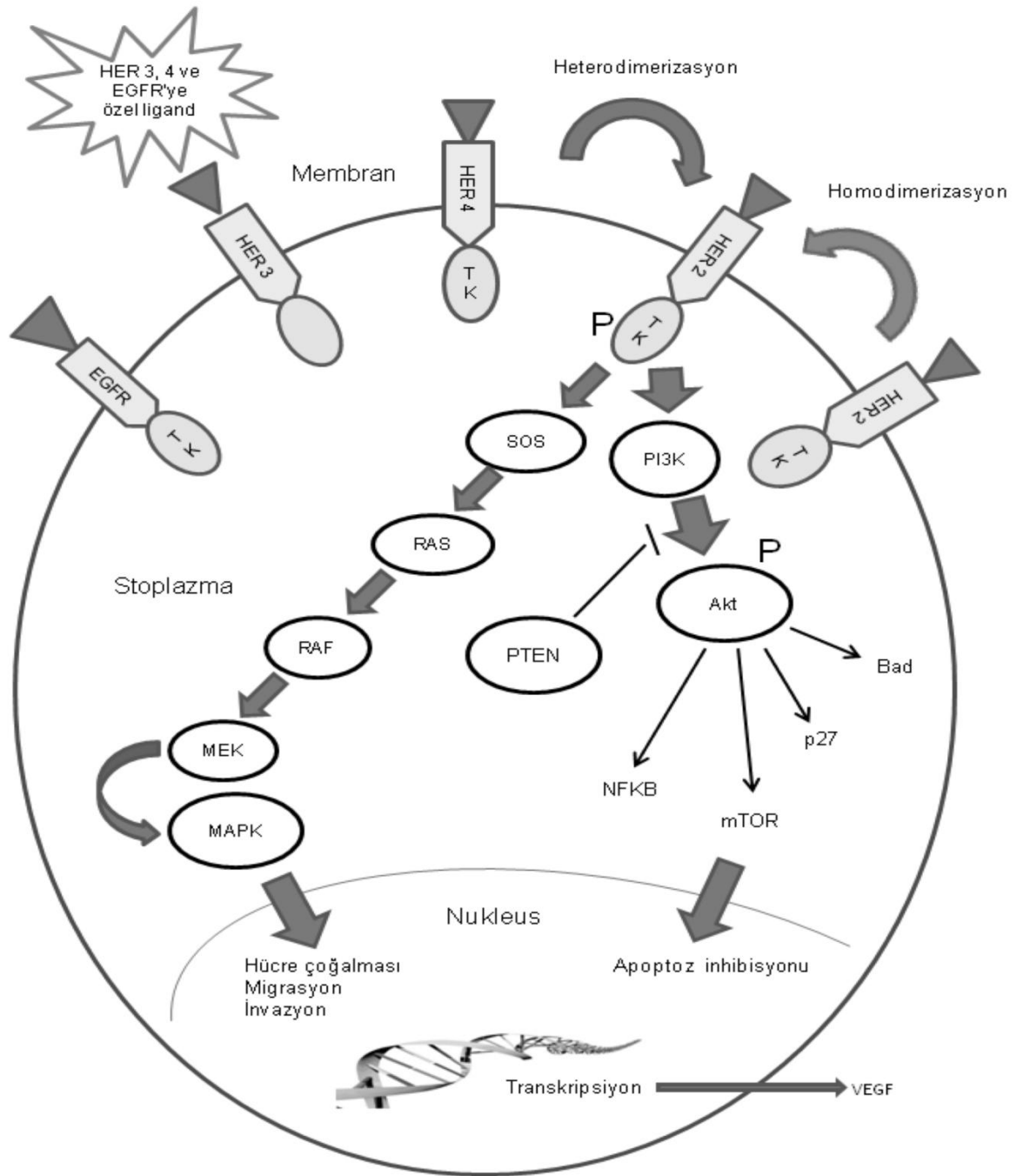
Epidermal growth faktör reseptör (EGFR) ailesinden, 185 kDa ağırlığında bir glikoprotein olan HER 2 meme kanserinde ilk kez 1985 yılında tespit edildi (102). Daha sonraki zamanlarda mide, kolon, mesane, over, endometium, akciğer, serviks, özafagus ve baş-boyun kanserlerinde de mevcut olduğu görüldü. İnvazif meme kanserlerinin %20- 25'inde HER 2 pozitifliğine rastlanılır (103). Epidermal growth faktör reseptör ailesi 4 üyeden oluşur: EGFR (Erb B 1/ HER 1), Erb B 2 (HER 2), Erb B 3 (HER 3) ve Erb B 4 (HER 4). Bu reseptörlerin hepsi bir tane ekstraselüler ligand bağlayan parça, bir tane transmembran lipofilik parça ve HER 3 haricinde tamamı bir tane intraselüler trozinkinaz aktivitesine sahip bir parça içerir (104). Geni kromozom 17'nin kısa kolu üzerinde bulunur. Normal koşullarda EGFR ailesi hücre çoğalmasını, adhezyonunu, migrasyonunu, farklılaşmasını ve apoptozisini düzenler. Epidermal growth faktör, HER 2 için bir ligand değildir ve bu zamana kadar HER 2 için diğer EGFR üyelerinden farklı olarak bir ligand tespit edilmemiştir. Homodimerizasyon ve heterodimerizasyon olmak üzere HER 2 aktivasyonu iki şekilde meydana gelir (105, 106). Homodimerizasyonda HER 2, reseptör overekspresyonu veya mutasyonu olduğunda kendiliğinden dimerize olur ve trozinkinaz aktivasyonu meydana gelir. Heterodimerizasyonda ise diğer EGFR ailesi üyeleri bir uyararla uyarıldığında HER 2 ile dimerize olurlar ve trozinkinaz aktiflenir. Trozinkinaz aktiflendiğinde hücre içinde meydana gelen olaylar ligandın ve dimerin farklılığına göre hücrenin

çoğalmasını, farklılaşmasını, adhezyonunu, apoptozisini ve migrasyonunu etkiler (107). En güçlü aktivasyonu sağlayan heterodimer HER 2 ile HER 3'ün heterodimerizasyonudur (108). Epidermal growth faktör reseptör (EGFR) ailesi ve HER 2 aktivasyonu şekil 1'de gösterilmiştir.

Trastuzumab:

Meme kanserinde HER 2 tayini için hücrede overekspresyonu saptayan İHK yöntemleri veya gen amplifikasyonunu saptayan floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya silver in situ hibridizasyon (CISH) yöntemleri kullanılır. Amplifikasyon tespit edilen her hasta HER 2 pozitif kabul edilir. İmmünohistokimya (İHK) yöntemleri ile amplifikasyon yöntemlerinin sonuçları arasında %90 oranında uyumluluk bulunmaktadır (109). İmmünohistokimya (İHK) yöntemleri ile 2+ tümörlerin ancak %25'inde HER 2 amplifikasyon saptanılır (110). Bu nedenle İHK 2+ tümörlerde amplifikasyon araştırılmalıdır. Trastuzumab, İHK 3+ boyanan veya amplifikasyon tespit edilen tümörlerde etkilidir. Trastuzumab HER 2'nin ekstraselüler parçasına karşı geliştirilmiş bir insan IgG₁ monoklonal antikorudur. Adjuvan ve neoadjuvan meme kanseri tedavisinde, metastatik meme, metastatik mide ve gastroözafagial kanserleri tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır (111). Trastuzumabın HER 2 pozitif meme kanserinde etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Trastuzumab birden çok mekanizma ile etkinliğini gösterir.

1. HER 2'nin ekstraselüler parçasına bağlanarak, ekstraselüler parçanın membrandan ayrılmasını engeller (112).
2. Antikor bağımlı hücrel sitotoksisteyi uyararak naturel killer hücreler tarafından tümör hücresinin yok edilmesini sağlar (113). Trastuzumab etkisini gösterebilmesi için antikor bağımlı sitotoksistenin çalışabilir olması gerekir (114).
3. Proanjionejik faktörleri azaltarak, neovaskülarizasyonu normale döndürerek ve tümör ilişkili mikrodamar dansitesini azaltarak birçok basamakta tümör anjiogenezini azaltır (115).
4. Trastuzumab özellikle ras/raf/MEK/MAPK ve PI3K/AKT yollarını kısmi olarak inhibe ederek sinyal akışını durdurur (116). Bu basamakların başka reseptörler yoluyla uyarılması, PTEN kaybı veya PI3K mutasyonu trastuzumab direnci gelişmesine neden olmaktadır (117).



Şekil 1: Epidermal growth faktör reseptör ailesi ve HER 2 sinyal yolağı.

HER: Human epidermal büyüme faktörü reseptörü, EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü, TK: Trozinkinaz, PI3K: Fosfotidil 3 kinaz, SOS: Mammalian homologue of the son of sevenless, RAS: Rat sarcoma enzim, RAF: Reseptör aktivasyon faktör, MAPK: Mitojen-aktivat protein kinaz, MEK: Mitojen extraselüler sinyal kinaz, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, mTOR: Mamalian target of rapamisin, PTEN: Fosfataz ve tensin homolog, NFKB; Nükleer faktör kapa B, akt: Ak transforming faktör enzimi.

Meme kanseri adjuvan tedavisinde faz 3, prospektif ve randomize trastuzumab çalışmaları:

Erken evre meme kanseri adjuvan tedavisinde yapılan faz 3 randomize çalışmaların sonuçları tablo 4'te özetlenmiştir.

1. Herceptin adjuvan (HERA) çalışması:

Herceptin Adjuvan (HERA) çalışması cerrahisi yapılmış, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi ile radyoterapi tedavileri tamamlanmış, HER 2 pozitif meme kanserli kadın hastaların alındığı; uluslararası, faz 3, çok merkezli, randomize, açık etiketli, üç kollu bir çalışmadır. Çalışmada gözlem, 1 yıllık trastuzumab tedavisi ve 2 yıllık trastuzumab tedavisi olmak üzere üç kol bulunmaktadır. Trastuzumab 8 mg/kg yükleme dozunu takiben 6 mg/kg dozunda 3 haftada bir uygulanmıştır. Çalışmanın primer son noktası hastalıksız sağkalımdır (9).

İmmünohistokimya (İHK) metodu ile HER 2 overekspresyonu 3+ veya İHK ile 2+ olup FISH ile HER 2 amplifikasyonu saptanan hastalar çalışmaya alınmıştır. İnflamatuvar meme kanseri, T4 tümör, supraklavikuler lenf nodu tutulumu, ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonu %55 altında olan hastalar hariç tutulmuştur. Aralık 2001 Mart 2005 tarihleri arasında 1694 hasta bir yıllık trastuzumab koluna, 1693 hasta gözlem koluna alınmıştır. Hastaların üçte biri nod

negatif ve %48'i hormon reseptörü negatiftir. Meme kanseri tanısından trastuzumab başlangıcına kadar geçen ortalama süre 8,4 (7,1- 9,6) ay olarak saptanmış (9).

Ekim 2005'te medyan 1 yıllık (0- 36 ay) takip sonuçları açıklandığında trastuzumab kolunda 127 (%7,5), gözlem kolunda 220 (% 13) hastada hastalıksız süre olayı meydana gelmişti. Trastuzumab kolunda gözlem koluna göre hastalıksız süre olayı risk oranı 0,54 (%95 GA, 0,43- 0,67, $P < 0,0001$) tespit edilmişti. Uzak metastaz riskinde de anlamlı düşüş görülmüştü (RO 0,49, %95 GA, 0,38- 0,63). Aynı süre içerisinde trastuzumab kolunda 29 (%1,7) ve gözlem kolunda 37 (%2,2) ölüm olmuştu. Her iki grupta ölüm açısından istatistiksel fark saptanmamıştı (9).

Trastuzumab kolunda daha fazla grade 3- 4 yan etki gözlenmişti (%7,9'a karşı %4,4, $P < 0,001$). Fetal yan etki trastuzumab kolunda 6 (%0,4), gözlem kolunda 3 (%0,2) hastada meydana gelmişti ($P > 0,05$). Trastuzumab kolunda kardiyak yan etki nedeni ile ölüm olmamıştı. Ciddi konjestif kalp yetersizliği (%0,54'e karşı %0, $P = 0,002$), semptomatik kalp yetersizliği (%1,73'e karşı %0,06, $P < 0,001$) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüş (%7,08'e karşı, %2,21, $P < 0,001$) trastuzumab kolunda gözlem koluna göre daha fazla oluşmuştu (9).

Ortalama 1 yıllık takip sonuçları açıklandığında gözlem kolundaki hastaların 1 yıllık veya 2 yıllık trastuzumab kollarına geçiş izni verilmişti. Mayıs 2006'a kadar gözlem kolundaki 861 hasta trastuzumab koluna geçmişti. Ocak

2007’de ortalanca 23,5 (0- 48) aylık takip süresi sonuçları açıklanmış. Otuz altı ay sonunda trastuzumab grubunda %80,6, gözlem kolunda %74,3 hasta hastalıksız olarak takip edilmekteymiş. Trastuzumab kolunda gözlem koluna göre hastalıksız süre olayları anlamlı olarak daha düşükmüş (RO 0,64, %95 GA, 0,54- 0,76, $P < 0,0001$). Aynı süre içerisinde trastuzumab kolunda %7,6 ve gözlem kolunda %10,3 hasta kaybedilmiş (RO 0,66, %95 GA 0,47- 0,91, $P = 0,0115$) (118).

Mart 2011’de ortalanca 48,4 ay (0- 56,5) ay takip sonuçları açıklanmış. Gözlem kolundaki hastaların 885 (%52)’i trastuzumab koluna geçmişti. Trastuzumab kolundaki hastaların %78,6’sı, gözlem kolundaki hastaların %72,2’si hastalıksız olarak takip edilmekteymiş (RO 0,76, %95 GA 0,66- 0,87, $P < 0,0001$). Trastuzumab ve gözlem kolunda sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamış (%89,3’e karşı, %87,7; RO 0,85; %95 GA 0,7- 1,04; $P = 0,11$). Gözlem kolundaki 885 hastanın tanıdan itibaren trastuzumab tedavisine ortalanca başlama süresi 22,8 (4,5- 52,7) aymış. Gözlem kolunda trastuzumab alan hastalarda hastalıksız süre olayları trastuzumab almayan hastalara göre daha azmış (RO 0,68; %95 GA 0,51- 0,9; $P = 0,0077$) (119).

2. Finher Çalışması:

Ekim 2000 ve Eylül 2003 tarihleri arasında tümör büyüklüğüne bakılmaksızın koltuk altı lenf nodu pozitifliği olan veya progesteron reseptörü negatif ve tümör çapı 2 cm’den büyük lenf nodu negatif 1010 hasta çalışmaya

alınmıştır. Human epidermal growth faktör reseptör 2 (HER 2) amplifikasyonu olmayan 778 hasta 3 kür dosetaksel sonrası 3 kür fluorourasil, epirubisin ve siklofosfamid (FEC) veya 3 kür vinorelbin sonrası 3 kür FEC tedavilerine randomize edilmiştir. Human epidermal growth faktör reseptör 2 (HER 2) amplifikasyonu olan 232 hasta ise 3 kür dosetaksel takiben 3 kür FEC (n= 58) veya 3 kür dosetaksel ile beraber 9 hafta trastuzumab takiben 3 kür FEC (n= 54) ve 3 kür vinorelbin takiben 3 kür FEC (n= 58) veya 3 kür vinorelbin ile beraber 9 hafta trastuzumab takiben 3 kür FEC (n=62) tedavilerine randomize edilmiştir. Trastuzumab 4 mg/kg yükleme dozunu takiben 2 mg/kg dozunda haftada bir uygulanmıştır. Human epidermal growth faktör reseptörü 2 (HER 2) amplifikasyonu olan grupta 3 yıllık hastalıksız sağkalım trastuzumab kolunda %89 iken diğer kolda %78 tespit edilmişti (RO 0,42; %95 GA 0,21- 0,83; P= 0,01). Uygulanan kemoterapiler ve koltuk altı lenf nodu pozitifliği dikkate alındığında trastuzumab uygulanan kolda hastalıksız sağkalım anlamlı olarak daha iyi bulunmuş. Trastuzumab uygulanan hastalarda daha az uzak metastaz saptanmış (P= 0,002). Aynı süre içerisinde trastuzumab kolunda 8, diğer kolda 26 hasta kaybedilmiş (P= 0,07). Trastuzumab uygulanan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüş gözlenmemiş (120).

Altmış iki (2- 81) aylık ortalama takip süresinde trastuzumab kolunda 22 (%19,1), diğer kolda 31 (%26,7) hastada uzak metastaz veya kanser ilişkili olmayan ölüm meydana gelmiş (RO 0,65; %95 GA 0,38- 1,12; P= 0,12). Koltuk altı lenf nodu pozitifliği olan hastalarda trastuzumab daha etkili bulunmuş (RO 0,57; %95 GA 0,33- 0,99; P= 0,047). Trastuzumab kolunda 12 (%10,4), yalnız

kemoterapi kolunda 21 (%18,1) hasta meme kanseri nedeni ile kaybedilmiş (RO 0,55, %95 GA 0,27- 1,11; P= 0,094). Uzak metastaza kadar geçen süre trastuzumab, dosetaksel ve FEC kemoterapisi alanlarda hem dosetaksel sonrası FEC (RO 0,32; %95 GA 0,12- 0,89; P= 0,029), hem de vinorelbinle beraber trastuzumab sonrası FEC (RO 0,31; %95 GA 0,11- 0,83; P= 0,02) kemoterapisi alanlara göre daha uzun saptanmış. Koltuk altı lenf nodu pozitifliğinde dosetaksel ve trastuzumab uzak metastaza kadar geçen süreyi yalnız kemoterapi uygulanan hastalara göre uzatırken (RO 0,27; %95 GA 0,1- 0,75; P= 0,012), vinorelbin ve trastuzumab (RO 0,86; %95 GA 0,43- 1,7; P= 0,65) aynı etkiyi göstermemiş. Dosetaksel, trastuzumab ve FEC kemoterapisi alanlarla, yalnız dosetaksel ve FEC kemoterapisi alanların sağkalım oranları açısından fark saptanmamış (%94,4'e karşı %82, RO 0,42, %95 GA 0,13- 1,33, P= 0,14) (13).

3. FNCLCC-PACS 04 Çalışması:

Şubat 2001 ve Ağustos 2004 tarihleri arasında koltuk altı lenf bezi pozitif 18- 65 yaş arası 528 meme kanserli kadın hasta çalışmaya alınmıştır. HER 2 overekspresyonu 3+ ve HER 2 overekspresyonu 2+ olup FISH ile HER 2 amplifikasyonu olan hastalar HER 2 pozitif kabul edilmiş. Trastuzumab tedavisi 3 haftada bir HERA çalışmasındaki dozlarda 1 yıl süre ile uygulanmak üzere kemoterapi ve radyoterapi tamamlandıktan sonra başlanmış. Hastalara kemoterapi olarak 6 kür FEC veya epirubisin ve D (ED) uygulanmış. Hastalıksız sağkalım

birincil sonlanım noktasıymış. Trastuzumab koluna 260, gözlem koluna 268 hasta randomize edilmiş. Menapoz, tümör özellikleri ve uygulanan adjuvan tedaviler her iki grupta benzermiş. Çeşitli nedenlerle 26 hasta trastuzumab tedavisini alamamış. En az 6 ay tedavi alan hasta sayısı 196, 16 kez tedavi alan hasta sayısı 176 imiş (15).

Ortanca 47 aylık takip süresi içerisinde gözlem kolunda 70 (%26), trastuzumab kolunda 59 (%23) hastada hastalıksız süre olayları meydana gelmiş. Üç yıllık hastalıksız sağkalım trastuzumab kolunda %77,9, gözlem kolunda %80,9 tespit edilmiş (RO 0,86; %95 GA 0,61- 1,22; P= 0,41). Aynı takip süresi içerisinde 22 hasta trastuzumab kolunda ve 18 hasta gözlem kolunda kaybedilmiş. Üç yıllık toplam sağkalım kollar arasında farklı değilmiş (Trastuzumab kolunda %96, gözlem kolunda %95). Kardiyak toksisite nedeni ile en az 1 kez trastuzumab uygulanan 234 hastanın 41 (%17,5)'i tedaviyi bırakmak zorunda kalmış. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü trastuzumab kolundaki 260 hastanın 92 (%39,3)'sinde tespit edilirken, gözlem kolundaki 268 hastanın 38 (%14,2)'inde gözlenmiş (15).

4. NSABP-B 31 ve N9831 Çalışması:

The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protect trial B- 31 (NSABP-B 31) ve The North Central Cancer Treatment Group trial N9831 çalışmaları ayrı olarak başlamış ve sonradan birleştirilmiştir. NSABP-B 31 4 kür

AC ardından 4 kür paklitaksel ile aynı kemoterapiye paklitakselin ilk dozuyla beraber başlanan 52 haftalık trastuzumab tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmadır. N9831 üç kollu bir çalışmadır. A kolunda 4 kür AC ardından 12 hafta paklitaksel kemoterapisi, B kolunda 4 kür AC ardından 12 hafta paklitaksel tamamlandıktan sonra 52 hafta trastuzumab tedavisi, C kolunda 4 kür AC kemoterapisi ardından 12 hafta paklitaksel kemoterapisi ile aynı anda uygulanan 52 haftalık trastuzumab tedavisi karşılaştırılmış. B kolu iki çalışma birleştirildikten sonra çalışmadan çıkartılmış (10).

Çalışmada HER 2 over ekspresyonu İHK yöntemi ile 3 + veya HER 2 amplifikasyonu FISH ile pozitif hastalar HER 2 pozitif kabul edilmiş. Koltuk altı lenf nodu pozitif veya yüksek riskli koltuk altı lenf nodu negatif hastalar çalışmaya alınmıştır. Radyoterapi uygulanırken trastuzumab tedavisine devam edilmiş (10).

Ekim 2005'te 2 yıllık ortanca takip süresi tamamlandığında N9831 çalışmasında 808 hasta trastuzumab ve 807 hasta kontrol kollarına, NSABP B- 31 çalışmasında 864 hasta trastuzumab ve 872 hasta kontrol kollarına alınmış. Çalışmanın birinci son noktası hastalıksız sağkalım imiş. Üç yıllık hastalıksız sağkalım trastuzumab kolunda %87,1, kontrol kolunda %75,4'müş. Trastuzumab kolunda 133, kontrol kolunda 261 hastalıksız sağkalım olayı meydana gelmiş (RO 0,48; %95 GA 0,39- 0,59; P< 0,0001). Aynı süre içerisinde trastuzumab kolunda 62, kontrol kolunda 92 ölüm olmuş (RO 0,67; %95 GA 0,48- 0,93; P= 0,015). Üç yıllık sağkalım trastuzumab kolunda %94,3, kontrol kolunda %91,7'imiş. Uzak metastaz trastuzumab kolunda 96, kontrol kolunda 193 hastada tespit edilmiş. Üç

yıllık uzak metastazsız sağkalım trastuzumab kolunda %90,4, kontrol kolunda %81,5 saptanmış (RO 0,47; %95 GA 0,37- 0,61; $P < 0,0001$) (10).

NSABP B- 31 çalışmasında New York Heart Association 3 ve 4. Derece kalp yetersizliği veya kardiyak sorun nedenli ölüm kontrol kolunda %0,8 (4 kalp yetersizliği ve 1 ölüm) iken trastuzumab kolunda %4,1 (31 kalp yetersizliği)'dir. Bu 31 hastadan yalnızca 1 tanesinin 6 aydan sonra devam eden kalp yetersizliği semptomları olmuş. N9831 çalışmasında kontrol kolunda 3 ve 4. derece kalp yetersizliği olmazken, trastuzumab kolunda %2,9 (20 kalp yetersizliği ve 1 ölüm) hastada saptanmış (10).

Çalışmalar 2007'de güncellendiğinde toplam 3969 hasta içerisinde trastuzumab kolunda 619, kontrol kolunda 397 hastalıksız sağkalım olayı meydana gelmiş. Hayatta olan 3711 hastanın ortanca takip süresi 2,9 yıla yükselmiş. Dört yıllık hastalıksız sağkalım trastuzumab kolunda %85,9, kontrol kolunda %73,1 (RO 0,49; %95 GA 0,41- 0,58; $P < 0,0001$)'miş. Dört yıllık toplam sağkalım ise trastuzumab kolunda %92,6, kontrol kolunda %89,4 (RO 0,63; %95 GA 0,49- 0,81; $P = 0,0004$) olarak saptanmış (121).

Aralık 2009'da N9831 çalışması sonuçları tek başına açıklanmış. B kolu A koluna göre 5 yıllık hastalıksız sağkalımı %72'den %80'e yükseltmiş (RO 0,7; %95 GA 0,57- 0,86; $P = 0,0005$). C kolu B koluna göre hastalıksız sağkalımı %80'den %84'e çıkarmış ($P = 0,019$). Her iki karşılaştırmada tümör büyüklüğü, pozitif lenf nodu sayısı ve östrojen reseptörü durumu dikkate alındığında trastuzumab uygulaması trastuzumab uygulanmamasına üstün bulunmuş.

Taksanla beraber trastuzumab uygulamasının tek başına trastuzumab uygulamasından daha iyi olduğu yönünde eğilim tespit edilmiş (12).

5. BCIRG 006 Çalışması:

Bu çalışma üç kollu olarak düzenlenmiştir. Çalışmanın birincil son noktası hastalıksız sağkalımdır. Koltuk altı lenf nodu pozitif veya yüksek riskli (tümör çapı 2 cm'den büyük, östrojen ve progesteron reseptörü negatif, tümör grade'i 2 veya 3 olan hastalar veya tanı yaşı 35'ten küçük hastalar) lenf nodu negatif 3222 hasta çalışmaya alınmış. Nisan 2001 ve Mart 2004 tarihleri arasında hastalar 4 kür 3 haftada bir AC ardından 4 kür 3 haftada bir dosetaksel (AC-D) (n= 1073) veya 4 kür 3 haftada bir AC sonrası 4 kür 3 haftada bir dosetaksel ile beraber 1 yıl trastuzumab (AC-DT) (n= 1074) veya 6 kür 3 haftada bir dosetaksel ve karboplatin ile beraber 1 yıl trastuzumab (DCrT) (n= 1075) tedavi kollarına ayrılmış. Hastaların HER 2 pozitifliği FISH ile değerlendirilmiş (11).

Ortanca takip süresi 23 ay iken 2005 yılında ilk sonuçları açıklanmış. İki yıllık hastalıksız sağkalım yalnız kemoterapi kolunda %86, karboplatinli kolda %91 ve doksorubisinli kolda %93 tespit edilmiş. Trastuzumab içeren kollar yalnız kemoterapi kollarına göre daha üstün bulunmuş (AC-DT/AC-D: RO 0,49; P< 0,0001; DCrT/AC-D: RO 0,61; P< 0,0001). Bu sonuçlar açıklandıktan sonra yalnız kemoterapi kolundaki 23 hasta AC-DT koluna geçmiş. Aralık 2009'da ortanca 65 aylık takip süresi sonuçları açıklanmış. AC-DT kolunda 185, DCrT

kolunda 214, AC-D kolunda 257, hastaliksız sağkalım olayları gözlenmiş. Altmış aylık hastaliksız sağkalım AC-DT kolunda %84, DCrT kolunda %81, AC-D kolunda %75 saptanmış (AC-DT/AC-D: RO 0,64; %95 GA 0,53- 0,78; $P < 0,0001$; DCrT/AC-D: RO 0,75; %95 GA 0,63-0,9; $P = 0,04$). AC-DT ile DCrT arasında hastaliksız sağkalım olayları açısından anlamlı fark tespit edilmemiş ($P = 0,21$). Aynı süre içerisinde AC-DT kolunda 94, DCrT kolunda 113 ve AC-D kolunda 141 hasta ölmüş. Altmış aylık sağkalım AC-DT kolunda %92, DCrT kolunda %91 ve AC-D kolunda %87 tespit edilmiş (AC-DT/AC-D: RO 0,63; %95 GA 0,48- 0,81; $P < 0,001$; DCrT/AC-D: RO 0,77; %95 GA 0,6- 0,99; $P = 0,038$). Hastaliksız sağkalım olayları açısından AC-DT ve AC-D arasında anlamlı fark saptanmamış ($P = 0,14$). Koltuk altı lenf nodu negatif hastalarda hastaliksız süre olayları açısından AC-DT AC-D'ye göre anlamlı olarak daha etkiliymiş (RO 0,38; %95 GA 0,17- 0,87; $P = 0,02$). DCrT'de böyle bir anlamlı fark tespit edilmemiş ($P = 0,11$). Lenf nodu pozitif hastalarda 60 aylık hastaliksız sağkalım AC-DT kolunda %80 (162 olay), DCrT kolunda %78 (182 olay) ve AC-D kolunda %71 (211 olay) saptanmış (AC-DT/AC-D: RO 0,68; %95 GA 0,56- 0,84; $P = 0,0003$; DCrT/AC-D: RO 0,78; %95 GA 0,64- 0,95; $P = 0,013$). Dörtten fazla lenf nodu pozitif hastalarda ise AC-DT ve DCrTH AC-D'ye göre benzer hastaliksız süre olayları ortaya koymuş (RO; 0,66; %95 GA 0,51- 0,86; $P = 0,002$) (12).

Takip süresi içerisinde hiçbir hasta kardiyak yan etki nedeni ile kaybedilmemiş. AC-DT kolunda 21, DCrT kolunda 4 ve AC-D kolunda 7 hastada grade 3-4 sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişmiş (AC-DT/AC-D: $P = 0,0121$; DCrT/AC-DT: $P < 0,001$; DCH/AC-D $P = 0,39$). AC-DT kolunda 194 (%19),

DCrT kolunda 97 (%9) ve AC-D kolunda 114 (%11) hastada %10'dan fazla ejeksiyon fraksiyonu düşüşü görülmüş (AC-DT/AC-D: $P < 0,001$; DCrT/AC-DT: $P < 0,001$; DCrT/AC-D $P = 0,19$) (12).

Tablo 4: Meme kanseri adjuvan tedavisinde faz 3 randomize trastuzumab çalışmaları.

Çalışma	Çalışma planı	Hasta sayısı, n	Ortanca takip süresi (ay)	Hastalıksız sağkalım olayı, n, (%)	Hastalıksız sağkalım, RO, %95 GA, P değeri	Ölüm, n, %	Toplam sağkalım, RO, %95 GA, P değeri
HERA (118) (2001-2005)	En az 4 kür (Neo)adj KT±RT → Gözlem	1698	23,5	321(%19)	RO 0,64; %95 GA 0,54- 0,76; P< 0,0001	90 (%5)	RO 0,66; %95 GA 0,47- 0,91; P= 0,0115
	En az 4 kür (Neo)adj KT±RT → 1 yıl 3 haftada bir H	1703		218 (%13)		59 (%3)	
NCCTG N9831 (12) (2000-2005)	4 kür AC → 12 hf P → Gözlem	1087	66	386 (%17,6)	RO 0,7; %95 GA 0,57- 0,86; P= 0,0005	220 (%10,1)	RO 0,86; %95 GA 0,65- 1,13; P= 0,281
	4 kür AC → 12 hf P → 52 hf T	1097					
	4 kür AC → 12 hf P → 52 hf T	954	63,6	312 (%16,4)	RO 0,75; %95 GA 0,6- 0,94; P= 0,019*	168 (%8,8)	RO 0,79; %95 GA 0,59- 1,08; P= 0,135
	4 kür AC → 12 hf P + 52 hf H	949					
NCCTG N9831 ve NSABP- B 31 (121) (2000-2005)	4 kür AC → 4 kür P veya 12 hf P → Gözlem	1679	34,8	397 (%23,6)	RO 0,49; %95 GA 0,41- 0,58; P< 0,0001	258 (%7,6)	RO 0,63; %95 GA 0,49- 0,81; P= 0,0004
	4 kür AC → 4 kür P veya 12 hf P + 52 hf T	1672		222 (%13,2)			
BCIRG 006 (11) (2001- 2004)	4 kür AC → 4 kür D → Gözlem	1073	65	257 (%23,9)	RO 0,64; %95 GA 0,53-0,78; p< 0,001	141 (%13,1)	RO 0,63; %95 GA 0,48- 0,81; P< 0,001
	4 kür AC → 4 kür D + 12 hf H → 3 haftada bir 13 x T	1074		185 (%17,2)		94 (%8,7)	
	4 kür AC → 4 kür D → Gözlem	1073	65	257 (%23,9)	RO 0,75; %95 GA 0,63-0,9; P= 0,04	141 (%13,1)	RO 0,77; %95 GA 0,6- 0,99; P= 0,038
	6 kür D + Cr + 18 hf T → 3 haftada bir 11 x T	1075		214 (%19,9)		113 (%10,5)	
FNCLCC-PACS 04 (15) (2001- 2004)	6 kür FEC veya 6 kür ED → Gözlem	268	47	70 (26)	RO 0,86; %95 GA 0,61- 1,22; P= 0,41	22 (%8,2)	RO 1,27; %95 GA 0,68- 2,38; P> 0,05
	6 kür FEC veya 6 kür ED → 1 yıl 3 haftada bir T	260		59 (%23)		18 (%6,9)	
FİNER (13) (2000- 2003)	3 kür D → 3 kür FEC → Gözlem	58	62	15 (%25,8)	RO 0,32; %95 GA 0,12- 0,89; P= 0,029	10 (%17,2)	RO 0,42; %95 GA 0,13- 1,33; P= 0,14
	3 kür D + 9 hf T → 3 kür FEC	54		5 (%9,2)		4 (%7,4)	

* Anlamlılık için sınır değeri 0,00116'dır, n: Hasta sayısı, GA: Güven aralığı, RO:Risk oranı, FEC: Florourasil, epirubisin, siklofosamid, D: dosetaksel, T: Trastuzumab, AC: Doksorubisin, siklofosamid, P: Paklitaksel, Cr: Karboplatin, adj: Adjuvan

HER 2 Pozitif Meme Kanseri Tedavisinde Adjuvant Trastuzumab

Kullanımı:

Amerika Gıda ve İlaç Bakanlığı HERA, BCIRG 006 ve NSABP B 31/N9832 çalışmalarının sonuçlarına göre trastuzumabın HER 2 + lenf nodu pozitif ve lenf nodu negatif yüksek riskli erken evre meme kanseri tedavisinde adjuvan kemoterapi sonrası veya adjuvan kemoterapi ile birlikte 52 hafta uygulanmasını onaylamıştır (122). Bu sonuçlara rağmen meme kanserinde adjuvan trastuzumab kullanımı konusunda halen birçok tartışmalı konular mevcuttur. Trastuzumabın adjuvan meme kanserindeki etkinliğini araştıran çalışmaların primer son noktası hastalıksız sağkalımdır. Toplam sağkalım üzerine etkileri farklı sonuçlar vermiştir. HERA çalışmasında 24 aylık veriler açıklandığında hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım trastuzumab kolunda anlamlı olarak daha iyi iken, 4 yıllık veriler açıklandığında toplam sağkalımdaki farklılık ortadan kalkmıştı. Gözlem kolundan trastuzumab koluna geçişin uzun dönemde çalışmanın sonuçlarını etkilediği sonucuna varılmıştı (118, 119). Buna karşılık PACS 04 ve Finher çalışmalarında gözlem kolundan trastuzumab koluna geçiş olmamasına rağmen toplam sağkalımda bir yarar sağlanılamamıştır (13,15). Trastuzumab kullanımının 52 hafta olması genel kabul görmesine rağmen 9 haftalık tedavi de hastalıksız sağkalımda etkili bulunmuştur. Trastuzumab tedavisinin uygulanış biçimi de çalışmalarda farklılık göstermektedir. Taksanlarla beraber tedaviye başlanması daha etkili görünse de istatistik olarak anlamlı değildir (121). Lenf nodu negatif düşük riskli hastalarda trastuzumabın etkisi bilinmemektedir.

Bu 6 prospektif, randomize çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde trastuzumab lokal nüks ve uzak metastazda azalma ($P < 0,001$) ve toplam sağkalımda artış sağlamıştır ($P < 0,001$). Diğer memede kanser gelişimi üzerine etkisizken ($P = 0,737$), beyin metastazı gelişme riskini artırmıştır (OR 1,58; %95 GA 1,08- 2,3; $P = 0,018$). Pozitif lenf nodu sayısı negatif, 1-3 ve 3'ten fazla pozitif olarak gruplara ayrıldığında trastuzumab yalnız kemoterapiye göre daha yararlı bulunmuştur (123).

NCCN klavuzunda HER 2 pozitif hastalara lenf nodu (en büyük metastaz > 2 mm) pozitifliği varsa veya lenf nodu negatif tümörü 1 cm den büyükse adjuvan trastuzumab ve adjuvan kemoterapi kategori 1 olarak önerilmektedir. Tümör 0,5 cm'den küçükse adjuvan trastuzumab ve adjuvan kemoterapi önerilmemektedir. Diğer hastalarda trastuzumab tedavisi kategori 2A seviyesinde önerilmektedir (124).

Trastuzumab Yan Etkileri:

Trastuzumab tek başına kullanıldığında myelosupresyon, bulantı ve kusma nadirdir. Trastuzumaba bağlı alopesi tespit edilmemiştir. Akut hipersensitivite reaksiyonları hastaların %10'undan azında görülür ve antihistaminik, kortikosteroid ve analjezikler uygulandığında düzelirler. Trastuzumab kemoterapi ile birlikte kullanıldığında nötropeni, febril nötropeni, anemi, diyare ve infeksiyon riskini yalnız kemoterapiye göre artırır. Pulmoner toksisite ve tromboembolizm

gelişme riskini artırır. Bu yan etkiler tedaviye ara verilmesi ve uygun tedaviler ile kendiliğinden düzelir (125).

Kardiyotoksisite trastuzumaba bağlı gelişen en ciddi yan etkidir. Altı adjuvan, 1 neoadjuvan ve 3 palyatif amaçlı trastuzumabın kullanıldığı toplam 10 randomize klinik çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde trastuzumab uygulanan hastalarda kalp yetersizliği sıklığı %1,9, asemptomatik ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü %7,5 saptanmış. Kontrol grubuna göre trastuzumab anlamlı olarak kalp yetersizliği riskini 4,19 ($P < 0,00001$) kat, asemptomatik ejeksiyon fraksiyonu düşme riskini 2,1 ($P = 0,003$) kat artırmış. Alt gruplar incelendiğinde antrasiklin kemoterapisi alan hastalarda trastuzumab kolunda kalp yetersizliği sıklığı %3 iken kalp yetersizliği riskini anlamlı olarak 4,27 ($P < 0,00001$) kat artırmış. Trastuzumabın kardiyotoksik etkisi antrasiklin almayan hastalarda anlamlı bulunmamış ($P = 0,36$). Kardiyotoksisite sıklığı trastuzumab, antrasiklin ile beraber kullanıldığında sıklığı %13,9'a riski 5,43 kata yükselmiş ($P = 0,001$). Erken evre meme kanserinde trastuzumaba bağlı kardiyotoksisite sıklığı %1,6, kardiyotoksisite gelişme riski 4,05 ($P < 0,00001$) bulunmuş (126).

Başka bir derlemede ise kardiyak disfonksiyon trastuzumab antrasiklinlerle beraber kullanıldığında %27, paklitakselle beraber kullanıldığında %13 ve tek başına kullanıldığında %3- 7 oranında tespit edilmiş. Bu hastaların %75'i semptomatikken %79'u uygun tedavi ile düzelmiş (127).

Trastuzumaba bağlı kardiyotoksisite antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisiteden farklıdır. Trastuzumaba bağlı kardiyotoksisitede myosit kaybı

olmaz. Doz ilişkisi yoktur. Myositler histolojik olarak normal görünürken, myosit hasarı yalnızca elektron mikroskopisinde görülür. Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitede myosit kaybı gelişir ve myosit hasarı geri dönüşümsüzdür. Kanıtlar trastuzumabın HER 2 dimerizasyonunu engellemesi sonucu hücre yaşamını sürdürmek için gerekli büyüme faktörlerinin azalmasının kardiyotoksisiteye sebep olduğunu göstermektedir (128).

Meme kanseri tedavisine başlamadan önce bazı yöntemler uygulamak trastuzumaba bağlı kardiyotoksisiteyi azaltabilir. Sitotoksik kemoterapiden önce hastanın kardiyovasküler sistem muayenesi yapılmalı, EKG'si ve ekokardiyografisi değerlendirilmeli ve bazal veriler elde edilmelidir. Hipertansiyon, angiotensin konverting enzim inhibitörleri ile kontrol altına alınmalı, sigara bırakılmalı ve alkol gibi kardiyoksik ürünlerden uzak durulmalıdır. Trastuzumab tedavisi başlamadan önce aynı tetkikler yeniden yapılmalı. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu (EF) %50 ve üzerinde ise veya 45 ile 49 arasında ve düşüş 10'dan küçükse trastuzumab tedavisine devam edilmelidir. Ejeksiyon fraksiyonu 50'den küçük ve düşüş 10'dan büyükse 3 hafta sonra hasta yeniden değerlendirilir. Ejeksiyon fraksiyonu 45 ve üzerinde ve düşüş 10'dan küçükse trastuzumab başlanır. Trastuzumab tedavisi sırasında 4 ve 8 aylarda ekokardiyografi kontrol önerilmektedir. Tedavi sırasında bir problem olmuşsa tedavi sonrası da bir kez ekokardiyografi çekilmelidir (129).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından 16/08/2006- 31/12/2010 tarihleri arasında meme kanseri nedeni ile cerrahi tedavisi tamamlanmış, adjuvan tedavide trastuzumab uygulanan, HER 2 pozitif meme kanserli 184 kadın hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. İmmünohistokimya (İHK) boyama yöntemi ile 3+ ya da FISH veya CISH yöntemiyle HER 2 amplifikasyonu tespit edilen tümörler HER 2 pozitif olarak kabul edildi. Hastaların demografik özellikleri, meme kanseri tedavisi için uygulanan cerrahi, neoadjuvan ve adjuvan tedaviler, invazif tümörün patolojik özellikleri hasta dosyasından kaydedildi.

Çalışmaya neoadjuvan tedavide trastuzumab uygulanmış hastalar, bilateral meme kanseri nedeni ile opere edilen hastalar, operasyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği olan hastalar, trastuzumab tedavisi başladıktan sonra takipsiz kala hastalar, trastuzumab tedavisi başlamadan önce kalp yetersizliği olan hastalar, erkek meme kanserli hastalar ve metastatik evrede trastuzumab uygulanan hastalar dâhil edilmedi.

Evreleme yapılırken tümör çapı değerlendirilmesinde birden çok odakta tümör tespit edilmişse en büyük tümörün çapı evrelendirmeye alındı. Meme kanseri evrelemesinde “American Joint Committee on Cancer Staging 2010” kullanıldı (74).

Tedavi:

Hastalar uygulanan adjuvan trastuzumab tedavisinin süresine göre 9 ve 52 haftalık tedavi gruplarına ayrıldı. Trastuzumab 4 mg/kg yükleme dozunu takiben 2 mg/kg idame haftada bir veya 8 mg/kg yükleme dozunu takiben 6 mg/kg idame 3 haftada bir uygulandı. Hekimlerin bireysel kararlarına göre trastuzumab tedavisi 18 hafta veya daha önce kesilen 3 hasta 9 haftalık tedavi grubuna alındı. Trastuzumab tedavisi altında iken metastaz gelişmesi veya herhangi bir toksisite nedeni ile trastuzumab tedavisi kesilen hastalar başlangıçta planlanan tedavi gruplarına alındı.

Çalışmada, hastalıksız sağkalım meme kanseri nedeni ile cerrahi operasyon uygulanan tarihten lokal nüksün, diğer memede invazif kanserin veya uzak metastazın tespit edildiği tarihe kadar geçen zaman; toplam sağkalım meme kanseri nedeni ile cerrahi operasyon uygulanan tarihten hastanın meme kanseri nedeniyle öldüğü tarihe kadar geçen zaman olarak kabul edildi. Aynı memede veya diğer memede noninvazif tümör gelişmesi nüks olarak kabul edilmedi. Toksisite değerlendirmesinde “Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0” (CTCAE Version 3) kriterleri uygulandı (130).

İstatistik:

İstatistiksel analizlerde “SPSS 15 for Windows Evaluation Version” paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Dokuz ve 52 hafta trastuzumab gruplarındaki demografik, klinik ve patolojik özellikler çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri (hücrelerde gözlenen değerlerin Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumda) kullanılarak karşılaştırıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Çok değişkenli analizde tek değişkenli analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak hastalıksız sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler “backward” (geriye doğru) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Tip 1 hata düzeyinin %5’in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Dokuz haftalık trastuzumab grubunda 88 (%47,8), 52 haftalık trastuzumab grubunda 96 (%52,2) hastanın verileri incelendi. Bütün hastaların ortalama takip süresi 27,82 ay (6,6- 61,57)'di. Ortalama takip süresi dokuz haftalık trastuzumab grubunda 52 haftalık trastuzumab grubuna göre daha uzundu [30,8 (6,6- 61,57) aya karşı 25,57 (7,79- 59,56)'ay ($P= 0,02$)]. Bütün hastaların performans skoru 0'dı. Çalışmanın analizi yapıldığı sırada 20 (%10,9) hasta trastuzumab tedavisine devam ediyordu. Trastuzumab tedavisi devam eden hastaların hepsi 52 haftalık trastuzumab grubundaydı. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri tablo-5'te gösterilmiştir.

Elli iki haftalık trastuzumab grubunda 9 haftalık trastuzumab grubuna göre hastaların ortalama yaş daha küçüktü ($P= 0,04$). Ancak postmenopozal dönem ve 36 yaş altındaki hasta sayıları benzerdi. Uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri her iki grupta benzerdi. Tümör çapı, pozitif lenf nodu sayısı, patolojik evre ve tümör lenfovasküler invazyonu olan hasta sayısı 9 haftalık trastuzumab grubunda anlamlı olarak daha küçüktü. Hormon reseptörleri pozitifliği ve tümör grade'i gruplar arasında farklı değildi. On bir (%6) hastada tümör grade'i belirtilmemişti. Dokuz haftalık trastuzumab grubunda 1 hastada tümör epidermis invazyonu yapmıştı. Her iki grupta 2 (%2)'şer hastada internal mamarian lenf nodu pozitifliği saptandı. İnvazif duktal kanser sıklığı her iki grupta aynı oranda saptandı. On yedi (%9) hastada daha az görülen histolojiler tespit edildi. Dokuz

hafta trastuzumab grubunda 1 müsinöz adenokarsinom, 1 meduller kanser, 1 invazif papiller kanser, 1 mikst invazif duktal ve lobüler kanser, 1 mikst invazif kribriform ve duktal kanser, 1 tubulolobüler kanser, 1 paget hastalığı (invazyon +) olmak üzere 7 taneydi. Elli iki haftalık trastuzumab grubunda ise 3 tane invazif lobüler kanser, 1 müsinöz kanser, 1 metaplastik karsinom, 1 apokrin kanser, 1 mikst invazif duktal ve lobüler kanser, 1 invazif mikropapiller kanser, 1 invazif duktal ve taşlı yüzük hücreli kanser, 1 apokrin kanser olmak üzere 10 taneydi. Patolojik inceleme sonucunda hastaların evre 0 (n= 1, %0,5), evre 1A (n=29, %15,8), evre 2A (n=47, %25,5), evre 2B (n=38, %20,7), evre 3A (n=45, %24,5), evre 3B (n=2, %1,1) ve evre 3C (n=22, %12) meme kanserine sahip olduğu anlaşıldı. Diğer tümör özellikleri gruplar arasında farklılık göstermiyordu.

Neoadjuvan kemoterapi 9 haftalık trastuzumab grubunda 3 (%3,4) ve 52 haftalık trastuzumab grubunda 9 (%9,4) hastaya verilmişti (P= 0,102). İki hastanın neoadjuvan kemoterapi öncesi klinik evre bilgilerine ulaşamadı. Klinik evresi 2A olan neoadjuvan kemoterapi uygulanan 9 haftalık trastuzumab grubundaki 1 hastada patolojik tam yanıt elde edildi. Diğer neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastaların 6 tanesi 3A, 1 tanesi 3B, 1 tanesi 3C ve 1 tanesi 2B klinik evreye sahipti. Adjuvan kemoterapi 52 haftalık trastuzumab grubunda her hastaya uygulanırken 9 haftalık trastuzumab grubunda hastaların 83 (%94,3)'üne uygulanmıştı (P= 0,024). Neoadjuvan veya adjuvan olarak uygulanan kemoterapilerin içeriği de gruplar arasında farklılık oluşturmaktaydı. Antrasiklinli ve taksanlı kemoterapi rejimleri 52 haftalık trastuzumab grubunda 9 haftalık trastuzumab grubuna göre daha fazla uygulanmıştı. Antrasiklin 9 haftalık

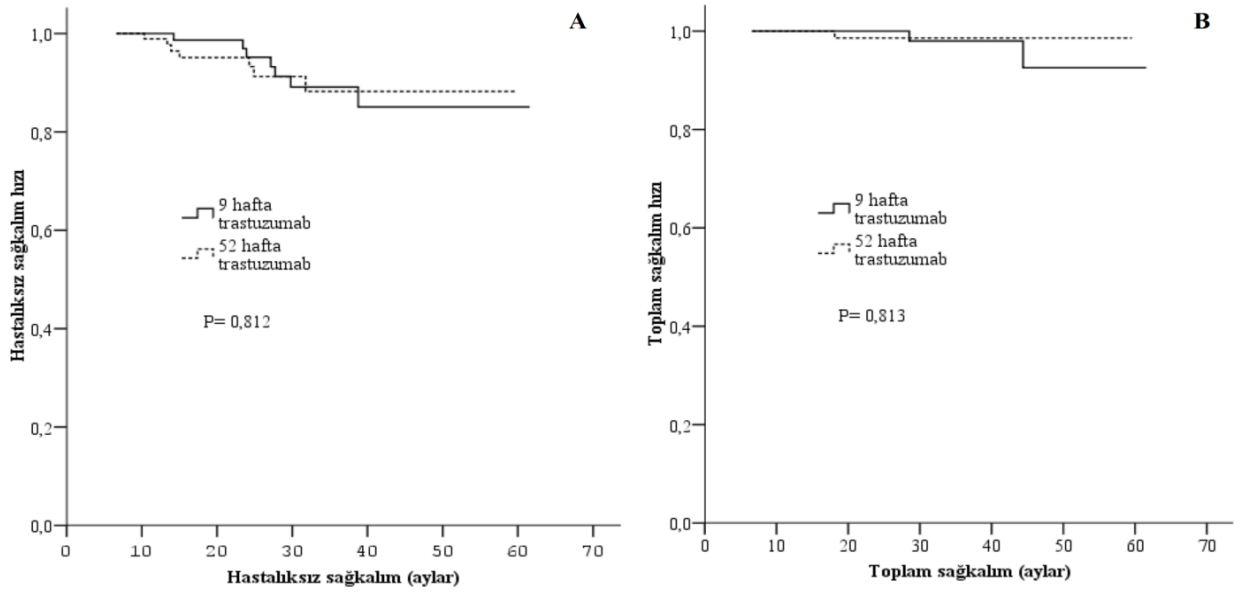
trastuzumab grubunda 78 (%88,6), 52 haftalık trastuzumab grubunda 93 (%96,9) hastaya (P= 0,029) ve taksanlı kemoterapi 9 haftalık trastuzumab grubunda 45 (%51,1), 52 haftalık trastuzumab grubunda 91 (%94,8) hastaya uygulanmıştı (P= 0,0001). Antrasiklin ve taksan kemoterapisi 52 haftalık trastuzumab grubunda daha sık kullanılmıştı [88 (%91,7)'e karşı 41 (%46,6), P= 0,0001]. Östrojen veya progesteron reseptörleri pozitif 136 (%73,9) hastaya kemoterapi ve radyoterapi tamamlandıktan sonra uygun adjuvan hormonal tedavi uygulandı. İlk hormonal tedavi olarak 58 (%31,5) hastaya aromataz inhibitörü ve 78 (%42,4) hastaya tamoksifen başlandı. Premenapozal dönemde hormon reseptörü pozitif kemoterapi sonrası menstruasyon gelişen veya menstruasyon gelişmeyen hormon düzeyleri yüksek olan 38 (%20,7) hastaya tıbbi over supresyon tedavisi uygulandı. Operasyon tarihinden trastuzumab tedavisinin başlangıç tarihine kadar geçen ortalama süre 9 haftalık trastuzumab grubunda 4,22 ay (0,62- 16,59 ay), 52 haftalık trastuzumab grubunda 3,32 ay (0,07- 14,3 ay) olarak saptandı (P=0,051).

Tablo 5: Dokuz ve 52 haftalık trastuzumab gruplarındaki hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri.

Parametre	9 hafta trastuzumab 88 (%47,8) [#]	52 hafta trastuzumab 96 (%52,2)	χ^2	P değeri
Yaş (ortanca, aralık)	50 (28- 83)	48,5 (24- 76)		0,04
Postmenapoz (n, %)	47 (%53,4)	46 (%47,9)	0,554	0,457
Yaş ≤ 35 (n, %)	7 (%8)	11 (%11,5)	0,639	0,424
Operasyon (n, %)				
Mastektomi	76 (%86,4)	84 (%87,5)	0,052	0,819
Meme koruyucu cerrahi	12 (%13,6)	12 (%12,5)		
Koltuk altı diseksiyonu	78 (%88,6)	88 (%91,7)	0,478	0,489
SLNB	10 (%11,4)	8 (%8,3)		
Tümör çapı (ortanca, aralık), (n, %)	2,4 (0- 8)	3,15 (0,5- 9)		0,002
≤20 mm	36 (%40,9)	22 (%22,9)	7,367	0,025
>20 mm- ≤50 mm	45 (%51,1)	67 (%69,8)		
>50 mm	7 (%8)	7 (%7,3)		
Multifokalite (n, %)	12 (%13,6)	10 (%10,4)	0,452	0,501
Çıkan lenf nodu (ortanca, aralık)	18,5 (2-54)	21 (1- 44)		0,154
Pozitif lenf nodu (n, %)				
0	54 (%61,4)	15 (%15,6)	45,891	0,0001
1-3	13 (%14,7)	38 (%39,6)		
4-9	18 (%20,5)	25 (%26)		
>9	3 (%3,4)	18 (%18,8)		
Makroskopik lenf nodu (n, %)	4 (%4,5)	15 (%15,6)	6,087	0,014
İnvazif duktal kanser (n, %)	81 (%92)	86 (%89,6)	0,332	0,565
HER 2 (n, %)				
İHK 3 +	70 (%79,5)	90 (%93,7)	8,168	0,004
FİSH veya CİSH +	18 (%20,5)	6 (%6,3)		
Grade (n, %)				
Grade 1	4 (%4,5)	1(%1)	2,35	0,125 [§]
Grade 2	41 (%46,6)	43(%44,8)		
Grade 3	35 (%39,8)	49 (%51)		
Bilinmeyen	8 (%9,1)	3(%3,2)		
Hormon reseptörleri (n, %)				
ER+	57 (%64,8)	69 (%71,9)	1,073	0,3
PR+	53 (%60,2)	66 (%68,8)	1,46	0,227
ER ve PR -	27 (%30,7)	21 (21,9)	1,847	0,174
LVI (n, %)	14 (%15,9)	35 (%36,5)	9,923	0,002
Patolojik evre (n, %)				
0 veya 1	27 (%30,7) ^{**}	3 (%3,2)	26,459	0,0001
2	37 (%42)	49 (%51)		
3	24 (%27,3)	44 (%45,8)		
Tedavi (n, %)				
Neoadjuvan KT	3 (%3,4)	9 (%9,4)	2,680	0,102
Adjuvan KT	83 (%94,3)	96 (%100)	5,607	0,024 [*]
Antrasiklinli KT	78 (%88,6)	93 (%96,9)	4,746	0,029
Taksanli KT	45 (%51,1)	91 (%94,8)	45,380	0,0001
Taksan+ Antrasiklin	41 (%46,6)	88 (%91,7)	44,515	0,0001
Adjuvan RT	43 (%48,9)	81 (%84,4)	26,347	0,0001
Adjuvan hormonoterapi	61 (%69,3)	75 (%78,1)	1,847	0,174
Taksanla beraber	28 (%31,8)	73 (%76)	36,264	0,0001
RT ile beraber	8 (%9,1)	36 (%37,5)	20,366	0,0001
(Neo)Adjuvan KT sayısı (ortanca, aralık)	6 (0- 8)	8 (4- 10)		0,0001
Trastuzumaba kadar geçen süre (ortanca, aralık, ay)	4,22 (0,62- 16,59)	3,32 (0,07- 14,3)		0,051

1 hasta 12 hafta, 2 hasta 18 hafta trastuzumab kullanmış, * Fisher testi, ** Neoadjuvan kemoterapi sonrası 1 hastada patolojik tam yanıt sağlandı, § Grade 3 ile diğerleri karşılaştırıldı, SLNB: Sentinal lenf nodu biyopsisi, LVI: Lenfovasküler invazyon, İHK: İmmünohistokimya, FİSH: Florosan in situ hibridizasyon, CİSH: Silver in situ hibridizasyon, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü.

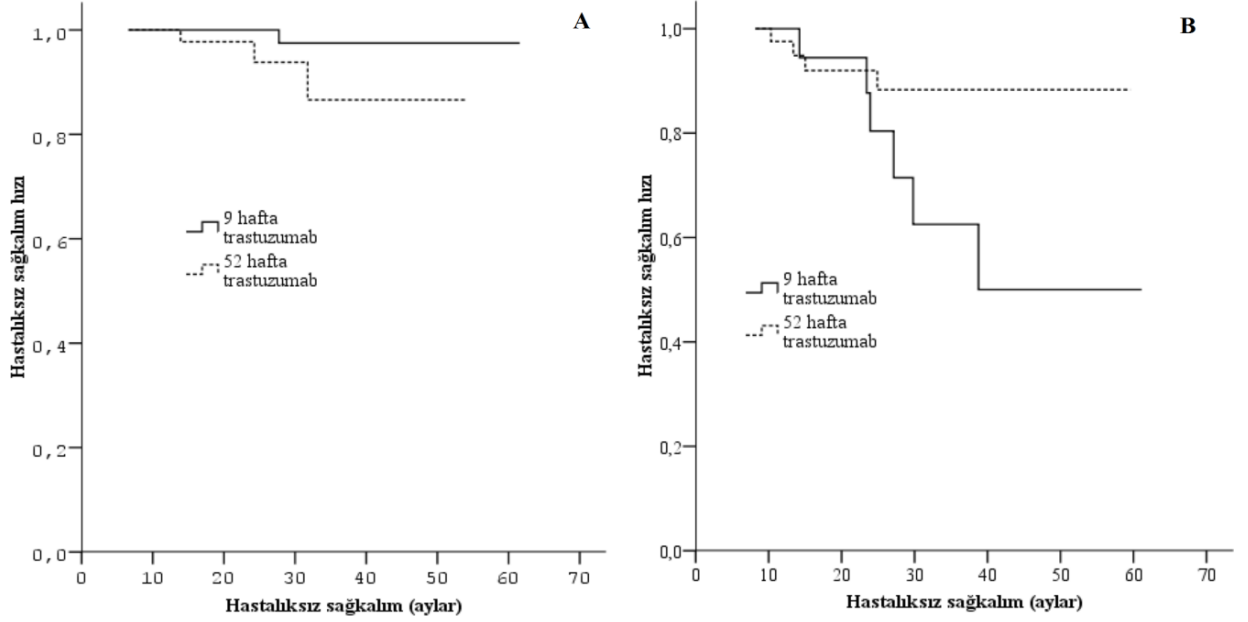
Ortanca 27,8 aylık takip süresi içerisinde 9 haftalık trastuzumab grubunda 7 (%8) ve 52 haftalık trastuzumab grubunda 7 (%7,3) hastada bölgesel veya uzak metastaz saptandı ($P= 0,865$). Aynı süre içerisinde 9 haftalık trastuzumab grubunda 2 (%2,3) ve 52 haftalık trastuzumab grubunda 1 (%1) hastada ölüm gözlemlendi ($P= 0,607$). Her iki grupta da ortalama hastalıksız süreye ve toplam sağkalım süresine ulaşılmadı. Hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım hızları açısından gruplar arasında fark yoktu (hastalıksız sağkalım için $P= 0,812$ ve toplam sağkalım için $P= 0,813$) (Şekil 2).



Şekil 2: Trastuzumab alt gruplarına göre hastalıksız (A) ve toplam sağkalım (B) hızları.

Otuz altı aylık hastalıksız sağkalım 9 haftalık trastuzumab grubunda %89, 52 haftalık trastuzumab grubunda %88; 36 aylık toplam sağkalım 9 haftalık

trastuzumab grubunda ve 52 haftalık trastuzumab grubunda %98 saptandı. Tümör çapı (0-2 cm, 2,1- 5 cm, 5 cm'den büyük; $P= 0,795$), lenf nodu pozitifliği (0-3, 3'ten büyük; $P= 0,560$), evre (3 ve diğerleri; $P=0,628$) ve lenfovasküler invazyon pozitifliği ($P=0,933$) değişkenlerinin 9 ve 52 haftalık trastuzumab gruplarının hastalıksız sağkalım hızına etkisi Log Rank testi ile ayrı ayrı incelendiğinde gruplar arasında fark oluşturmamıştır. Lenf nodunun 0- 3 ve 3'ten fazla pozitif oluşuna göre trastuzumab gruplarının Kaplan-Meier grafiği Şekil 3'te gösterilmiştir. Trastuzumabın taksanla beraber ($P= 0,786$) veya radyoterapi ile beraber ($P= 0,813$) verilmesi hastalıksız sağkalımı etkilememiştir. Operasyon tarihinden trastuzumab başlangıcına kadar geçen sürenin 6 aydan uzun olması hastalıksız sağkalım için bir dezavantaj yapmamıştır ($P= 0,837$). Neoadjuvan veya adjuvan olarak uygulanan kemoterapi sayısının 6 veya daha düşük olması trastuzumab etkinliğini değiştirmemiştir ($P= 0,445$).



Şekil 3: Trastuzumab gruplarının 0- 3 lenf nodu pozitifliği (A) ve 3'ten fazla lenf nodu pozitifliğindeki (B) hastalksız sağkalım grafiği (P= 0,560).

Metastaz gelişen hastaların özellikleri tablo 6'da gösterilmiştir. Tanı anında 5 (%35,7) hasta 35 yaş ve altında, 4 (%28,6) hasta postmenapozaldi. Trastuzumab başlangıç tarihine kadar geçen süre 6,01 (2,43- 12,91) aydı. Hastaların 12 (%85,7)'si mastektomi, 2 (%14,3)'si meme koruyucu cerrahi geçirmişti. Lenf nodu örnekleme hastaların tamamında koltuk altı lenf nodu diseksiyonu ile yapılmıştı. Metastaz gelişen hastaların 2 tanesine neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştı. Uygulanan ortanca neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi sayısı 8 (6-10)'di. Metastaz gelişen hastaların tamamına neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi olarak antrasiklin ve taksan verilmişti. Pozitif lenf nodu sayısı 1 olan 2

hasta adjuvan radyoterapi almamıştı. Trastuzumab 6 hastaya taksanla beraber, 4 hastaya radyoterapiyle beraber uygulanmıştı. Tümör çapı 3 (%21,4) hastada 2 cm veya daha küçük, 8 (%57,1) hastada 2- 5 cm, 3 hastada 5 (%21,4) cm'den büyüktü. Lenf nodu negatif hastaların hiç birinde metastaz gelişmemişti. Dört (%28,6) hastada 1-3, 5 (%35,7) hastada 4-9 ve 5 (%35,7) hastada 9'dan fazla lenf nodu pozitifliği mevcuttu. Evre, 5 (%35,7) hastada 3C, 1 (%7,1) hastada 3B, 5 (%35,7) hastada 3A, 2 hastada (%14,3) 2B ve 1 (%7,1) hastada 2A idi. Tümör histolojisi bütün hastalarda invazif duktal karsinom olarak belirlendi. Bir hastada 2 cm büyüklüğünde, 1 hastada 3,2 cm büyüklüğünde makroskopik lenf nodu ve 1 hastada meme derisinde tümör invazyonu mevcuttu. Bir hastanın memesinde birden çok odakta tümör vardı. Östrojen ve progesteron reseptörü 8'er (%57,1) hastada, hem ER hem de PR 7 (%50) hastada negatifti. Grade, 10 (%71,4) hastada 3 ve 4 (%28,6) hastada 2'ydi. Lenfovasküler invazyon (LVI) 5 (%35,7) hastada tespit edildi. İlk metastaz bölgeleri lokal 2, karşı meme 1, karaciğer 2, akciğer 4, beyin 4, lenf nodu 5, kemik 4 ve plevra 2 hastada saptandı. Beyin metastazı gelişen hastaların 3 (%3,1)'ü 52 haftalık, 1 (%1,1)'i 9 haftalık trastuzumab grubunda idi (P= 0,622). Dört (%28,6) hastada trastuzumab tedavisi altında iken metastaz gelişti. Bu hastalarda trastuzumab başlangıcından metastaz gelişinceye kadar geçen ortalama süre 10,48 (4,63- 12,29) aydı. Takip süresi içerisinde uygulanan ortalama kemoterapi basamağı sayısı 1 (0-4)'di. Ayrıca 9 haftalık trastuzumab grubunda 1 hastada diğer memede duktal karsinoma in situ gelişti. Ancak bu nüks olarak kabul edilmedi. Meme kanseriyle ortaya çıkan ölümler incelendiğinde 1 hastanın 9 hafta, 1 hastanın 18 hafta ve 1 hastanın da 52 hafta

trastuzumab kullandığı ortaya çıktı. Elli iki hafta grubunda ölen 1 hastanın trastuzumab uygulanırken beyin metastazı geliştiği, kranial radyoterapi sonrası sitotoksik ilaç verilemeden hastanın kısa sürede kaybedildiği tespit edildi.

Tablo 6: Metastaz veya nüks gelişen hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri.

	Grup	Yaş	Tümör çapı (cm)	Pozitif lenf nodu	Evre	Grade	Lvi	ER/PR	Neoadj KT	Adj KT	R T	Tr'a kadar geçen süre (ay)	T altında metastaz	İlk metastaz	Paly. KT	HS	TS	Ölüm
1	9 hafta	40	5,0	25	3C	3	+	-/-	-	4CAF+4D	+	7,1	-	lenf nodu, kemik	TPX→ XL	14,2	28,5	+
2	9 hafta	34	2,5	7	3A	3	+	+/+	-	6DAC	+	4,2	-	kemik, akciğer, karaciğer, plevra	HD	38,7	39,6	
3	9 hafta	33	3,7	1	2B	3	-	+/+	-	4AC+4D	-	6,3	-	karaciğer	TPX→ XL	27,7	48,8	
4	9 hafta	28	7,0	6	3A	2	-	+/+	-	4AC+4P	+	6,9	-	akciğer, lenf nodu, kemik	TPX→ Tr	27,1	49,2	
5	9 hafta	40	5,0	7	3A	2	-	-/-	-	6ED	+	12,9	-	lokal, plevra, diğer meme,	TPX→ TVXLet	29,8	59,7	
6	9 hafta	52	4,0	7	3A	3	+	-/-	-	4AC+4P	+	2,8	-	beyin	TD	23,4	49,5	
7	18 hafta ^{\$}	55	1,5	27	3C [#]	3	-	-/+	3ED	4ED	+	6,4	-	akciğer, lenf nodu	TPX→ HV → XL→ G	23,9	44,3	+
8	52 hafta	40	1,5	9	3A	3	-	+/-	-	4AC+2D	+	5,6	+	kemik, akciğer	TV → XL	10,3	15,1	
9	52 hafta	52	3,1	14	3C	3	-	+/+	-	4FAC+4D	+	3,8	+	Beyin	-	13,3	18,1	+
10	52 hafta	33	6,0	11	3C	2	+	-/-	-	4AC+4P	+	2,7	+	lenf nodu, lokal,	XL → TD	15,0	26,9	
11	52 hafta	33	3,5	2	2B	3	+	-/-	-	4AC+4P	+	2,4	+	Beyin	XL	13,9	31,6	
12	52 hafta	37	5,0	1	3B [*]	3	-	-/-	-	4AC+4D	-	4,2	-	Akciğer	XL	24,2	34,4	
13	52 hafta	54	3,0	12	3C	3	-	-/-	-	4FEC+4D	+	7,9	-	karaciğer, lenf nodu	XV → HG → CrP → XL	24,9	43,2	
14	52 hafta	60	2,0	3	2A [#]	2	-	+/+	4FEC	2FEC+4D	+	7,3	-	Beyin	XL	31,7	46,3	

* Meme derisi invazyonu mevcut. # Neoadjuvan evresi 3A. \$ Hesaplamalarda 9 haftalık trastuzumab grubuna alındı. HS: Hastalıksız sağkalım, TS: Toplam sağkalım, LVI: Lenfovasküler invazyon, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, Adj: Adjuvan, Neoadj: Neoadjuvan, T: Trastuzumab, X: Kapesitabin, V: Vinorelbin, P: Paklitaksel, D: Dosetaksel, A: Doksorubisin, E: Epirubisin, C: Siklofamid, G: Gemitabin, L: Lapatinib, Cr: Karboplatin, Let: Letrozol,

Çalışmamızda meme kanseri hastalıksız sağkalımına etki eden değişkenler trastuzumabtan bağımsız olarak Log Rank analizi ile ayrı ayrı değerlendirildi. Hastanın 35 yaş ve altında olması, tümörün evre 3 olması, koltuk altı lenf nodu pozitifliğinin 3'ten büyük olması ve tümör grade'inin 3 olması hastalıksız sağkalımı tek değişkenli analizde anlamlı olarak etkilediği belirlendi. Log Rank analizinde anlamlı çıkan değişkenler ve anlamlılığı 0,25'ten küçük olan değişkenler çok değişkenli analize alındı. Çok değişkenli analiz sonucu yaşı 35 ve 35 altında olmasının 7,4 (%95 GA 2,108- 26,161, P= 0,002) kat, 3'ten fazla lenf nodu pozitifliğinin 5,1 (%95 GA 1,575- 16,362, P= 0,007) kat ve progesteron reseptör negatifliğinin 4,7 (%95 GA 1,381- 15,891; P= 0,013) kat hastalıksız sağkalımı azalttığı ortaya çıktı (Tablo 7).

Trastuzumab her iki grupta da iyi tolere edildi. İki (%1,08) hastada ilk kürde trastuzumab uygulaması sırasında steroid ve antihistaminikle düzelen ürtiker benzeri deri döküntüsü ve hipotansiyonla belirti veren grade 3 alerjik reaksiyon gelişti. Bu hastalar sonraki tedavilerine devam ettiler. Elli iki haftalık trastuzumab grubunda 1 (%0,54) hastada grade 3 ve 1 (%0,54) hastada grade 2 kardiyotoksisite gözlemlendi. Dokuz haftalık trastuzumab grubunda kardiyotoksisite gelişmedi. Grade 3 kardiyotoksisite hastaların birinde 46 hafta trastuzumab sonrası taşikardi, nefes darlığı ve halsizlik şeklinde ortaya çıktı. Ejeksiyon fraksiyonu bazal %72'den %51'e düşmüştü. Diğer hastada ise grade 2 kardiyotoksisite ise asemptomatik olarak 40 hafta trastuzumab sonrası ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonunun %63'ten %52'ye düştüğünün ve kalpte global hipokinezi varlığının tespit edilmesi ile ortaya çıktı. Bu 2 hastanın

trastuzumab tedavileri tamamen kesildi. Tıbbi tedavi ile kardiyak problemleri düzeldi.

Çalışmamızda trastuzumab tedavisi 101 (%54) hastaya taksanlarla, 44 (%23) hastaya radyoterapi ile eş zamanlı olarak verilmiştir. Trastuzumabın taksanlarla veya radyoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanmasının ilave bir toksisiteye yol açtığına dair bulgu saptanılmamıştır.

Tablo 7: Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları.

Etken		Tek değişkenli analiz	Çok değişkenli analiz		
		P değeri	RR	%95 GA	P Değeri
Menapoz	Premenapoz Postmenapoz	0,133			
Yaş	0-35 yaş >35	0,005	7,425 1	2,108- 26,161	0,002
Neoadjuvan KT	Var Yok	0,506			
Operasyon	MKC Mastektomi	0,978			
Tümör çapı	>5 cm 2-5 cm 0-2 cm	0,036*			
Tümör odağı	>1 1	0,524			
Pozitif lenf nodu	>3 0-3	0,004	5,077 1	1,575- 16,362	0,007
Evre	3 0-1-2	0,006#			
ER	Negatif Pozitif	0,088			
PR	Negatif Pozitif	0,109	4,684 1	1,381- 15,891	0,013
ER ve PR	Negatif Veya pozitif	0,079			
Grade	3 Diğerleri	0,039			
LVI	Var Yok	0,324			
Taksanla	Beraber Tek başına	0,96			
RT ile	Beraber Tek başına	0,692			
T başlama süresi	>6 ay 0-6 ay	0,08			

Cox regresyon analizi ile yaşı 35 ve altında olması, pozitif lenf nodu sayısının 3'ten fazla olması ve progesteron reseptör negatifliliğinin olması hastaliksız sağkalımı kısalttığı tespit edildi.

* 0,017'den küçük değer istatistiki olarak anlamlıdır, # lenf nodu sayısı ile evre arasında çok iyi bir korelasyon olduğu için, evre çok değişkenli analize alınmadı, MKC: Meme koruyucu cerrahi, RR: Relatif Risk, GA: Güven aralığı, H: Trastuzumab, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, LVI: Lenfovasküler invazyon, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ortalama 27,8 aylık takip süresinde nüks 9 haftalık trastuzumab grubunda 7 (%8) ve 52 haftalık trastuzumab grubunda 7 (%7,3) hastada, ölüm ise 9 haftalık trastuzumab grubunda 2 (%2,3) ve 52 haftalık trastuzumab grubunda 1 (%1) hastada saptandı. Otuz altı aylık hastalıksız sağkalım 9 haftalık trastuzumab grubunda %89 ve 52 haftalık trastuzumab grubunda %88 iken 36 aylık toplam sağkalım her iki grupta da %98'di. Hastalıksız ve toplam sağkalım hızları gruplar arasında farklı değildi (hastalıksız sağkalım için $P=0,812$, toplam sağkalım için $P=0,813$). Kardiyotoksisite 9 haftalık trastuzumab grubunda görülmezken 52 haftalık trastuzumab grubunda 2 (%2) hastada tespit edildi. Bu bulgular HER 2 pozitif erken evre meme kanseri adjuvan tedavisinde 9 haftalık trastuzumab tedavisi ile 52 haftalık trastuzumab tedavisinin hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalıma etkisinin benzer olduğunu, 52 haftalık trastuzumab kullanımının kardiyotoksisite eğilimine neden olduğunu göstermiştir.

Ayrıca bu çalışma ile HER 2 pozitif meme kanserinde trastuzumab ile adjuvan tedaviye rağmen hastalıksız sağkalımın meme kanseri tanı yaşının 35 ve altında olması (RR 7,425, %95 GA 2,108- 26,161, $P=0,002$), 3'ten fazla pozitif lenf nodu olması (RR 5,077, %95 GA 1,575- 16,362, $P=0,007$) ve PR negatifliği olması (RR 4,684, %95 GA 1,381- 15,891, $P=0,013$) durumlarında kısaldığı tespit edildi. Şimdiye kadar 9 haftalık trastuzumab tedavisi ile 52 haftalık trastuzumab tedavisini başa baş karşılaştıran yayınlanmış bir çalışma

bulunmamaktadır. Halen prospektif çalışmalar devam etmektedir. Bu retrospektif çalışma HER 2 pozitif erken evre meme kanseri adjuvan tedavisinde 9 haftalık trastuzumab ile 52 haftalık trastuzumab tedavileri arasında fark olmadığını gösteren ilk değerlendirmedir.

Erken evre meme kanseri adjuvan tedavisinde trastuzumabın etkili olduğunu gösteren prospektif çalışmaların sonuçları açıklandıktan sonra ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu 2006 yılından itibaren trastuzumabın erken evre meme kanseri adjuvan tedavisindeki onayını yalnızca 9 hafta kullanılmak üzere özel izinle verdi. Daha sonraki zamanlarda 52 haftalık kullanımına da izin verildi. Çalışmaların trastuzumabtan fayda görecektir hasta özelliklerini tam ortaya koyamamasından dolayı hekimler de kendi klinik deneyimlerine göre yüksek riskli hastalarda 52 hafta düşük riskli hastalarda 9 hafta kullanma eğiliminde oldular. Bu nedenle çalışmamızda 9 haftalık trastuzumab grubundaki hastaların ortanca takip süresi 52 haftalık trastuzumab grubundaki hastaların ortanca takip süresinden uzun tespit edilmiştir [30,8 (6,6- 61,57) aya karşı, 25,5 (7,79- 59,56) ay, $P= 0,02$]. Ayrıca çalışmamızda meme kanseri prognozunu etkileyen tümör çapı ($P= 0,025$), pozitif lenf nodu sayısı ($P= 0,0001$), tanı evresi ($P= 0,0001$) ve lenvasküler invazyon ($P= 0,002$) 9 haftalık trastuzumab grubu ile 52 haftalık trastuzumab grubu arasında 9 haftalık lehine farklılık gösterdiği, uygulanan adjuvan veya neoadjuvan sitotoksik kemoterapi içeriği (antrasiklin için $P= 0,029$, taksan için $P= 0,0001$, antrasiklin ve taksan için $P= 0,0001$) ve sayısı ($P= 0,0001$) 52 haftalık trastuzumab grubu lehine farklılık gösterdiği saptanmıştır. Ancak

analizler bu değişkenlerin trastuzumab tedavi gruplarının hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım üzerine etkisinin anlamlı olmadığını ortaya çıkardı.

Şimdiye kadar adjuvan tedavide trastuzumab etkinliğini araştıran 6 prospektif randomize çalışma bildirilmiştir. Çalışmaların tamamının birincil son noktası hastalıksız sağkalımdır. Bunlardan HERA, NSABP B 31, NCCTG N9831, BCIRG 006 ve FİNER çalışmaları meme kanseri adjuvan tedavisinde trastuzumabın etkin olduğunu gösterirken, FNCLCC-PACS 04 çalışmasında trastuzumabın etkinliği gösterilememiştir. Trastuzumab uygulama süresi FİNER çalışmasında 9 hafta iken diğerlerinde 52 haftadır (9- 11, 15, 116). Bu çalışmalarda trastuzumab tedavisi uygulanan kolların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 8’de verilmiştir.

HERA Çalışması üç kollu bir çalışmadır ve adjuvan kemoterapisi tamamlanmış toplam 5102 hasta çalışmaya alınmıştır. Gözlem koluna 1698, 1 yıllık trastuzumab koluna 1703 ve 2 yıllık trastuzumab koluna 1701 hasta randomize edilmiştir (119). İki yıllık trastuzumab tedavi sonuçları henüz açıklanmamıştır. Bir yıllık trastuzumab tedavi kolunun sonuçları Ekim 2005’te açıklanmış. On iki aylık ortanca takip süresi içerisinde hastalıksız sağkalımda %46 iyileşme sağlarken ($P < 0,001$), toplam sağkalımda anlamlı fark sağlamamış (9). Ocak 2007’de ortanca 23,5 ay takip süresinde trastuzumab hastalıksız sağkalımda %36 ($P < 0,0001$), toplam sağkalımda %34 ($P=0,01115$) avantaj göstermiş (118). Mart 2011’de ortanca 48,4 aylık takipte hastalıksız sağkalımdaki %24 ($P < 0,0001$)’lük avantaj devam ederken, toplam sağkalımdaki fark ortadan kalkmış. Yazarlar sağkalımdaki avantaj kaybının nedeni olarak 1 yıl sonuçları

açıklandıktan sonra gözlem kolundaki hastaların 1 yıllık trastuzumab koluna geçişine izin verilmesini gerekçe göstermişler (119).

Toplam 3222 hastanın alındığı BCIRG 006 çalışmasında hastalar AC-D, AC-DH, ve DCrH kollarına randomize edilmişler. Aralık 2009'da 65 aylık tedavi sonuçları açıklandığında trastuzumab uygulanan kollarda yalnız kemoterapi uygulanan kola göre hem hastalıksız sağkalım hem de toplam sağkalım anlamlı olarak daha iyi tespit edilmiş (12) (Tablo 4). NSABP-B 31 ve N9831 çalışmasında 3969 hasta 4 kür AC sonrası 4 kür paklitaksel veya 12 haftalık paklitaksel koluna ve 4 kür AC sonrası paklitaksel ile başlayan 1 yıllık trastuzumab koluna randomize edilmiş. Ortanca takip süresi 34 ay iken trastuzumab verilen kolda yalnız kemoterapi koluna göre hastalıksız sağkalımda %51 ($P < 0,0001$), toplam sağkalımda %37 ($P = 0,0004$) düzelme saptanmış (10). Aralık 2009'da N9831 çalışmasının tek başına sonuçları bildirilmiş. Bu çalışmada hastalar AC sonrası paklitaksel, paklitaksel sonrası başlayan trastuzumab (AC-P-T) ve paklitaksel ile başlayan (AC-PT) kollarına randomize edilmiş. AC-P-T AC-P ile karşılaştırıldığında (2184 hasta) hastalıksız sağkalım olaylarında %30 düşüş gösterirken ($P = 0,0005$) toplam sağkalımda istatistiksel anlamlı yarar sağlamamış. AC-PT'nin AC-P-T ile karşılaştırılmasında (1903 hasta) trastuzumabın paklitaksel ile beraber kullanılması hastalıksız sağkalımda daha fazla yarar sağlayacağı yönünde bulgular vermiştir (12).

Dokuz haftalık trastuzumab tedavisinin uygulandığı tek çalışma olan FINDER Çalışması'nda 62 aylık ortanca takip süresinde uzak metastaza kadar geçen süre dosetaksel, trastuzumab ve FEC verilen kolda, hem dosetaksel ve FEC

verilen koldan (HR= 0,32, %95 GA 0,12- 0,89, P= 0,029), hem de vinorelbin, trastuzumab ve FEC verilen koldan (HR= 0,31, %95 GA 0,11- 0,83, P= 0,02) daha üstün bulunmuş. Sağkalımda istatistik anlamlı bir uzama sağlamamış (13).

FİNER Çalışması'nın bu pozitif sonucuna rağmen çalışmada trastuzumab etkinliği için randomize edilen hasta sayısı azdır (13). Buna karşılık 52 haftalık trastuzumab tedavisinin uygulandığı, toplam 428 hastanın randomize edildiği PACS 04 Çalışması'nda ise hastalıksız sağkalım trastuzumab uygulanan kolda trastuzumab uygulanmayan kola göre bir fark yaratmamıştır (P= 0,41). PACS 004 çalışmasında trastuzumab kolundaki hastaların %10'u hiç trastuzumab alamamış ve %25 hasta da 1 yıllık tedaviyi tamamlayamamış. Yazarlar da çalışmanın sonucunun negatif çıkmasını tedaviyi alamayan ve 1 yıllık tedaviyi tamamlayamayan hasta sayısının çokluğuna bağlamaya çalışmışlar (15).

Gerçekte PACS 004 çalışmasının negatif sonucu daha kısa süre trastuzumab alan hasta sayısına bağlı ise FİNER çalışması ile çatışmaktadır. Elli iki haftalık trastuzumabın kullanıldığı diğer çalışmalarda hastalıksız sağkalım trastuzumab uygulanmayan kola göre anlamlı olarak daha iyiydi (11, 12, 118, 121). N 9831 çalışması haricinde HERA, NSABP B 31- N9831 ve BCIRG 006 toplam sağkalımda da trastuzumabın anlamlı üstün olduğunu gösterdi (12). Bu 4 çalışmadaki hasta sayıları daha önce belirtilen 2 çalışmanın hasta sayılarından çok daha fazlaydı.

Adjuvan trastuzumab tedavisi çalışmalarının değerlendirildiği bir metaanalizde trastuzumab lokal nüks ve uzak metastazda azalma (P< 0,001) ve

toplam sağkalımda artış sağlamıştır ($P < 0,001$) (123). Ancak şimdiye kadar 9 hafta ile 52 hafta trastuzumab tedavisini karşılaştıran çalışma olmadığı için HER 2'nin uzun süreli baskılanmasının faydalı olabileceği düşünülerek trastuzumab tedavisinin 52 hafta verilmesi yönünde eğilim oluşmuş durumdadır.

Tablo 8: Adjuvan trastuzumab çalışmalarındaki ve bu çalışmadaki hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri.

Parametre		HERA (9) (n= 1694)	FİNHER (120) (n= 116)	BCIRG 006 (11) (n=2149)	B31 ve N9831 (10) (n=1672)	PACS 04 (15) (n=260)	Bu çalışma (n=184)
Yaş	Ortanca (aralık)	49	51,4 (25,5- 65,8)			48 (24- 65)	50 (24-83)
	<35 (n, %)	128 (%7,6)					
	≤39 (n, %)				269 (%16,1)		
	< 50 (n, %)			1138 (%52,9)			
	≤ 35 (n, %)						18 (%9,8)
Postmenapoz (n, %)		779 (%46)				88 (%44)	93 (%50,5)
Lenf nodu	0 (n, %)	543 (%32,1)	12 (%10)	622 (%29,9)	89 (%11)	0	70 (%38)
	1-3 (n, %)	482 (28,5)	64 (%55)	827 (%39,7)	899 (%53,7)	156 (%60)	50 (%27,2)
	> 3 (n, %)	480 (%28,3)	40 (%34)	708 (%34,1)	684 (%40,9)	104 (%40)	64 (%34,8)
	Kayıp (n, %)	3 (%0,2)	0	0	-	0	0
Tümör çapı	0-2 cm (n, %)	664 (%39,2)	46 (%40)	838 (40,3)	629 (%37,6)	106 (%40,9)	58 (%31,5)
	>2 – 5 cm (n, %)	756 (%44,6)		1170 (%56,3)			112 (%60,9)
	2 – 4 cm (n, %)				768 (%45,9)		
	> 5 cm (n, %)	75 (%4,4)		139 (%6,7)			14 (%7,6)
	> 4 cm (n, %)				259 (% 15,5)		
	> 2 cm (n, %)		69 (%59)			153 (%59,1)	
	Kayıp (n, %)	13 (%0,8)	1 (%1)	0	16 (%0,9)	1 (%0,3)	0
İnvazif duktal kanser (n, %)			106 (%91)			246 (%95)	167 (%90,8)
ER ve PR	Negatif (n, %)	798 (%47,1)				109 (%42)	48 (%26,1)
	Pozitif (n, %)			1159 (%55,7)			136 (%73,9)
	ER+ (n, %)	772 (%45,6)	58 (%50)		862 (% 51,5)		126 (%68,5)
	PR+ (n, %)	595(%36,4)	45 (%39)		655 (% 39,2)		119 (%64,7)
Grade 3 (n, %)		1015 (%59,9)	73 (%63)		1153 (%68,9)	170 (%66)	84 (%45,7)
Mastektomi (n, %)		972 (57,4)		1321 (%63,5)		99 (%38)	160 (%87)
RT (n, %)		1308 (%77,2)		1460 (%70,2)			124 (%64,3)
KT	Antrasiklin (n, %)	1591 (%93,9)	116 (%100)	1074 (%51,6)	1672 (%100)	260 (%100)	171 (%92,9)
	Taksan (n, %)	440 (%26)	54 (%46,5)	2079 (%100)	1672 (%100)	125 (%48)	136 (%73,9)
	Taksan beraber (n, %)	0	54 (%46,5)	2079 (%100)	1672 (%100)	0	101 (%54,9)
	Yok (n, %)	0	0	0	0	0	5 (%2,7)

ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi.

Tedavi gruplarına bakılmaksızın çalışmamızdaki hastaların demografik, patolojik ve tedavi özellikleri daha önce sonuçları açıklanan HERA, BCIRG 006, N9831 ve NSABP B 31, FINDER ve PACS 004 çalışmalarındaki trastuzumab kolları ile kıyaslandığında, çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının diğer çalışmalara benzediği, lenf nodu negatif hasta oranının (%38) diğer çalışmalardan daha büyük, 2 cm'den küçük tümörlü hasta oranının (%31,5), ER ve PR negatif hasta oranının (%26,1) ve grade 3 tümörlü hasta oranının (%45,7) diğer çalışmalardan daha az olduğu görülmektedir (Tablo 8). Ancak diğer çalışmalarda birbirinden oldukça farklıdır. Sonucunda trastuzumab yararını kanıtlayamayan PACS 004 Çalışmasında lenf nodu negatif hasta sayısı 0'ken HERA Çalışması'nda %32,1'dir. Adjuvan tedavide çalışmamızdaki hastaların %92,9'u antrasiklin ve %73,9'u taksan, HERA Çalışması'nda hastaların %93,9'u antrasiklin ve %26'sı taksan kullanmıştır. BCIRG 006 çalışması'nda ise hastaların %49,4'ü antrasiklin almamıştır.

Çalışmamızda ortalama takip süresi 9 haftalık trastuzumab grubunda 30,8 ay (6,6- 61,57) ve 52 haftalık trastuzumab grubunda 25,5 ay (7,79- 59,56) aydır (P= 0,02). Daha uzun süreli takipte 9 ve 52 haftalık trastuzumab tedavileri arasında bir fark ortaya çıkabilir. Bununla birlikte HERA ilk sonuçlarını ortalama 12 ay, BCIRG 006 ortalama 23 ay, NSABP B 31 ve N9831 ise 24 ay takip sürelerinde açıklamıştır (9, 10, 12). Daha sonraki takip sürelerinde ise trastuzumabın etkinliği devam etmiştir.

Bizim çalışmamız ile diğer randomize çalışmalarının trastuzumab kollarının hastalıksız ve toplam sağkalım oranları birbirine yakın sonuçlara

sahipti. Trastuzumab kollarında 3 yıllık hastalıksız sağkalım HERA'da %80,6, BCIRG 006'da %83, NSABP B 31 ve N9831'de %87,1, FİNER'de %90,4, PACS 04'te %80,9 ve bizim çalışmamızda %88 saptanmıştır (11, 10, 13, 15, 118). Trastuzumab kollarında 3 yıllık toplam sağkalım ise HERA'da %92,4, NSABP B 31 ve N 9831'de %94,3, FİNER'de %95,7, PACS 004'te %95 ve bizim çalışmamızda %98 saptandı (10, 13, 15, 118). BCIRG 006'da ise 5 yıllık sağkalım %91,5 tespit edilmiştir (11).

Çalışmamızdaki hasta sayısının adjuvan meme kanseri tedavisinde iki grup arasında karşılaştırma yapmak için ilk bakışta düşük olduğu söylenilebilir. Ancak 9 haftalık trastuzumab tedavisinin klinik kullanıma girmesine yol açan FİNER çalışmasında trastuzumab ve gözlem kolunda 116'sar hasta mevcuttu (13). Bizim çalışmamızda ise 96 hasta 52 hafta trastuzumab grubunda ve 88 hasta da 9 haftalık trastuzumab grubunda bulunmaktadır.

Çalışmamızda 101 (%54,8) hasta trastuzumabı taksanlarla beraber kullanmıştır. Trastuzumabın taksanlarla beraber kullanılması trastuzumab etkinliğinde bir farka yol açmamıştır ($P= 0,786$). Taksan sonrası 52 hafta trastuzumab ve taksanla beraber 52 hafta trastuzumab tedavisinin etkinliğinin karşılaştırıldığı N9831 çalışmasında 5 yıllık hastalıksız sağkalım beraber kullanılan kolda %84,2, ardışık kullanılan kolda %79,8 olarak saptanmış ($P= 0,019$). İlk sonuçlar açıklandıktan sonra gruplar arasında geçiş olduğu için istatistik anlamlılık sınırı 0,00116 kabul edildiğinden bu fark anlamlı kabul edilmemiştir. Ancak trastuzumabın taksanlarla beraber kullanılması hastalıksız sağkalım olaylarında %25 oranında risk azalması yönünde faydalı olduğu

sonucuna varılmış (12). FİNHER Çalışması'nda ise vinorelbine trastuzumab eklenmesinin hastalıksız sağkalımda avantaj sağlamaması trastuzumabın taksanlarla beraber daha etkili olabileceği yönünde kanıtlar vermektedir (13). Metaanaliz trastuzumabın hastalıksız sağkalımı taksanlarla beraber kullanıldığında %36 ve taksanlardan sonra kullanıldığında %27 oranında uzattığını ortaya çıkıştır. Ayrıca trastuzumabın taksanlardan sonra uygulanması toplam sağkalımı etkilemediği, taksanlarla beraber uygulanması toplam sağkalımı %31 oranında uzattığı metaanalizde ortaya çıkmıştır (123).

Adjuvan trastuzumab tedavisinin ne zaman başlanılacağı kesin değildir. Çalışmamızda trastuzumab tedavisine ortalanca başlama süresi 3,54 (0,07- 16,59) ay olarak saptandı. Trastuzumab tedavisinin operasyon tarihinden 6 ay sonra veya daha önce uygulanması hastalıksız sağkalımda bir etki oluşturmamıştır. Adjuvan trastuzumab çalışmalarında trastuzumab etkinliği kanıtlandıktan sonra gözlem kolundaki hastaların trastuzumab koluna geçişlerine izin verilmiştir. Bu geçişlerin güncellenen sonuçlarda toplam sağkalım farkının azalmasına yol açtığı iddia edilmiştir. HERA Çalışması'nda trastuzumab etkinliği kanıtlandıktan sonra gözlem kolundaki 1354 hastanın 885 (%65)'i bir yıllık trastuzumab koluna geçmiştir. Bu hastalar ilk randomizasyondan itibaren ortalanca 22,8 (4,5- 52,7) ay sonra trastuzumab almaya başlamışlar. Trastuzumab koluna geçen hastalarda hastalıksız sağkalım geçmeyenlere göre daha iyi saptanmıştır (RO 0,69, %95 GA 0,52- 0,92, P= 0,011) (119). Bu sonuç trastuzumabın HER 2 pozitif meme kanseri adjuvan tedavisinde etkinliğinin klasik bilinen adjuvan kemoterapilerden farklı olduğunu göstermektedir.

Trastuzumab tedavisinin en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir (131). Çalışmamızda 2 (%1,08) hastada kardiyotoksisite saptandı. Kardiyotoksisite yalnızca 52 haftalık trastuzumab grubunda meydana geldi. Kardiyotoksisite bu hastalardan 1 tanesinde grade 2 değerinde ise grade 3 olarak gelişti. Bu 2 hastanın adjuvan tedavide antrasiklin ve taksan kullanımı öyküsü mevcuttu. Erken evre meme kanserinde trastuzumab kullanımının kardiyoksik etkilerini değerlendiren bir metaanalizde kalp yetersizliği sıklığı %1,6 asemptomatik ejeksiyon fraksiyonu düşüşü %7,2 olarak saptanmıştır. Eğer hastalar daha önce antrasiklin kullanmışsa kalp yetersizliği riski (%3) daha artar. Ancak antrasiklin kullanmamışsa kalp yetersizliği riski ve asemptomatik ejeksiyon fraksiyonu düşüş riski artmaz (126).

Sonuçları pozitif çıkan 5 çalışmanın değerlendirildiği başka bir metaanalizde ise bir yıllık trastuzumab tedavisi sonrası grade 3- 4 kalp yetersizliği gelişme ihtimali % 1,61 ve bir yıl trastuzumab tedavisi ile elde edilen sağkalım avantajı %1,96 tespit edilmiştir (131). Kardiyotoksisite FİNHER çalışmasında gözlem koluyla trastuzumab kolunda benzer oranlarda idi (13). BCIRG 006 çalışmasında ise DCrT kullanılan kolda antrasiklin kullanılmayan koldan daha az oranda ve gözlem koluyla benzer oranda kardiyotoksisite görüldü (11). Bu bilgilere göre trastuzumabın 9 hafta uygulanması, trastuzumabın kardiyotoksik etkisini azaltacaktır. Ancak bu sorunun cevabı henüz devam etmekte olan “SOLD” ve “Short-HER” çalışmalarının sonuçları açıklandığında ortaya çıkacaktır (132). Bizim çalışmamız retrospektif yapıldığı için asemptomatik ejeksiyon fraksiyonu düşüşü kaydedilmemiş olabilir. Ancak belirtilen kalp yetersizliği oranı literatürle uyumludur.

Çalışmamızda HER 2 pozitif erken evre meme kanseri adjuvan tedavisinde 9 hafta trastuzumab kullanımının 52 hafta trastuzumab kullanımı kadar etkin olduğu, ancak trastuzumabın yüksek riskli hastalarda trastuzumab süresinden bağımsız olarak hastalığı tam olarak kontrol edemediği ortaya çıkmıştır. Yüksek riskli hastaların 52 haftalık trastuzumab grubunda daha fazla olması bu çalışmanın en önemli negatif yönüdür. Halen devam etmekte olan 1 yıl trastuzumab tedavisi ile 9 hafta, 3 ay ve 6 ay trastuzumab tedavilerinin etkinliği karşılaştıran çalışmalar devam etmektedir (133). Bu çalışmalar trastuzumab süresinin ne kadar olması gerektiği konusunda bilgiler verse bile HER 2 pozitif erken evre meme kanserli bütün hastalarda trastuzumab kullanılmalı mıdır sorusunun yanıtları uzun bir süre cevaplandırılmayacaktır.

SONUÇ

- ❖ Meme kanseri adjuvan tedavisinde 9 hafta trastuzumab kullanmak ile 52 hafta trastuzumab kullanmak arasında hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım açısından fark bulunmamaktadır. Ancak 52 haftalık trastuzumab grubunda 9 haftalık trastuzumab grubuna göre daha fazla yüksek riskli hastalar bulunmaktadır. Bu durum çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir.
- ❖ Kardiyotoksisite 9 haftalık trastuzumab grubunda görülmezken 52 haftalık trastuzumab grubunda %2,1 saptanmıştır.
- ❖ HER 2 pozitif meme kanseri adjuvan tedavisinde trastuzumab kullanılsa dahi yaşı 35 ve altında olması, pozitif lenf nodu sayısının 3'ten fazla olması ve progesteron reseptör negatifliği hastalıksız sağkalımı kısaltmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *Cancer J Clin* 2011; 61(4): 212-36.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı. 2004- 2006 Yılları Arası Kanseri İnsidansı. www.kanser.gov.tr/folders/file/8il-2006-SON.pdf (09 Temmuz 2011’de erişildi).
3. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; (37 supp 8):4- 66.
4. Ries L, Eisner M, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2001. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2004.
5. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785):177-82.
6. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244(4905):707-12.
7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783- 92,.

8. Marty M, Cogne F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265- 74,.
9. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659- 72.
10. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673- 84.
11. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Rolski J, et al. Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (AC→T) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (AC→TH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in Her2neu Positive Early Breast Cancer Patients: BCIRG 006 Study. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9- 13, 2009; (abstract 62).
12. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow J, Kaufman PA, Ingle JN, et al. Results of Chemotherapy Alone, with Sequential or Concurrent

Addition of 52 Weeks of Trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-Positive Adjuvant Breast Cancer Trial. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9- 13, 2009; (abstract 80).

13. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(34): 5685-92.
14. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, Bauerfeind I, Hilfrich J, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C, Kühn T, du Bois A, Blohmer JU, Thomssen C, Dan Costa S, Jackisch C, Kaufmann M, Mehta K, von Minckwitz G. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2024-31.
15. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6129-34.
16. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, et al. Global Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.
17. Iwasaki M, Tsugane S. Risk factors for breast cancer: epidemiological evidence from Japanese studies. *Cancer Sci* 2011; 102(9): 1607-14.

18. Coughlin SS, Ekwueme DU. Breast cancer as a global health concern. *Cancer Epidemiol* 2009; 33(5): 315-8.
19. Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 2005; 51(1): 83-97.
20. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene* 2004; 23(38): 6379-91.
21. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(7): 519-27.
22. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71 (5): 800- 9.
23. Song M, Lee KM, Kang D. Breast cancer prevention based on gene-environment interaction. *Mol Carcinog.* 2011; 50(4): 280-90.
24. Vatten LJ, Kvinnsland S. Pregnancy-related factors and risk of breast cancer in a prospective study of 29,981 Norwegian women. *Eur J Cancer.* 1992; 28A(6-7): 1148- 53.
25. Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvale G. Breast cancer incidence before age 55 in relation to parity and age at first and last births: a prospective study of one million Norwegian women. *Epidemiology.* 1994; 5(6): 604-11.
26. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in

- healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(3): 321-33.
27. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, ICRF Cancer Epidemiology Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1996; 347(9017): 1713-27.
28. Bernstein L. Exercise and breast cancer prevention. Curr Oncol Rep. 2009; 11(6): 490- 6.
29. Carroll KK. Obesity as a risk factor for certain types of cancer. Lipids. 1998; 33(11): 1055-9
30. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: Review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. JAMA 2001; 286 (17): 2143- 51.
31. Goss PE, Sierra S. Current perspectives on radiation-induced breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 338- 47.
32. Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Moller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. Br J Cancer 2004; 91: 868- 72.
33. Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. Am J Surg Pathol 2003; 27(6): 836- 41.

34. Boyd NF, Melnichouk O, Martin LJ, Hislop G, Chiarelli AM, Yaffe MJ, et al. Mammographic Density, Response to Hormones, and Breast Cancer Risk. *J Clin Oncol*. 2011; 29(22): 2985-92.
35. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(24): 1879- 86.
36. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73(3): 643- 51.
37. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351(5): 427- 37.
38. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 1055- 62.
39. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(22): 1652-62.

40. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48 (18): 5358- 62.
41. Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz TA. Neoplasms of the Breast. In Hong WK, Bast RC, Hait WN, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E, editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 8th Ed. PMPH-USA, Ltd. 2010; 1393- 458.
42. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L, Lakhani SR, Penault-Llorca F, Denoux Y, et al. European Working Group for Breast Screening Pathology; Breast Cancer Linkage Consortium. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J Pathol*. 2005; 207(3): 260-8.
43. Holland DW, Boucher LD, Mortimer JE. Tubular breast cancer experience at Washington University: a review of the literature. *Clin Breast Cancer* 2001; 2(3): 210- 4.
44. Barkley CR, Ligibel JA, Wong JS, Lipsitz S, Smith BL, Golshan M. Mucinous breast carcinoma: a large contemporary series. *Am J Surg*. 2008; 196(4): 549-51.
45. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 112(3): 513-21.

46. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992; 10(6): 1014- 24.
47. Pal SK, Lau SK, Kruper L, Nwoye U, Garberoglio C, Gupta RK, et al. Papillary carcinoma of the breast: an overview. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(3):637-45.
48. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F,et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5534- 41.
49. Contreras A, Sattar H Lobular neoplasia of the breast: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(7): 1116-20.
50. Estévez LG, Alvarez I, Seguí MÁ, Muñoz M, Margelí M, Miró C, et al. Current perspectives of treatment of ductal carcinoma in situ. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(7): 507-17.
51. Adem C, Reynolds C, Ingle JN, Nascimento AG. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer* 2004; 91(2): 237-41.
52. Young JL Jr, Ward KC, Wingo PA, Howe HL. The incidence of malignant non-carcinomas of the female breast. *Cancer Causes Control* 2004; 15(3): 313- 9.
53. Barrio AV, Clark BD, Goldberg JI, Hoque LW, Bernik SF, Flynn LW, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(10): 2961-70.

54. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1): 181-7.
55. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2113-22.
56. Beenken SW, Urist MM, Zhang Y, Desmond R, Krontiras H, Medina H, et al. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer. *Ann Surg* 2003;237(5):732- 8.
57. Yang JH, Slack NH, Nemoto T. Effect of axillary nodal status on the long-term survival following mastectomy for breast carcinoma: nodal metastases may not always suggest systemic disease. *J Surg Oncol* 1987; 36(4): 243- 8.
58. Bonadonna G. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52(8): 2127- 37.
59. Joensuu H, Pylkkänen L, Toikkanen S. Long-term survival in node-positive breast cancer treated by locoregional therapy alone. *Br J Cancer*. 1998; 78(6): 795- 9.
60. Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, Wesseling J, Nuyten DS, van Krimpen C, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(3): 483- 95.

61. Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, Floore A, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(2): 295- 302.
62. Northridge ME, Rhoads GG, Wartenberg D, Koffman D. The importance of histologic type on breast cancer survival. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(3): 283- 90.
63. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5): 403- 10.
64. Hoda SA, Hoda RS, Merlin S, Shamonki J, Rivera M. Issues relating to lymphovascular invasion in breast carcinoma. *Adv Anat Pathol* 2006; 13(6): 308- 15.
65. Cabioglu N, Ozmen V, Kaya H, Tuzlali S, Igci A, Muslumanoglu M, et al. Increased lymph node positivity in multifocal and multicentric breast cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 208(1): 67- 74.
66. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004; 4: 82.
67. Bastiaannet E, Portielje JE, van de Velde CJ, de Craen AJ, van der Velde S, Kuppen PJ, et al. Lack of survival gain for elderly women with breast cancer. *Oncologist* 2011; 16(4): 415-23.

68. Meunier-Carpentier S, Dales JP, Djemli A, Garcia S, Bonnier P, Andrac-Meyer L, et al. Comparison of the prognosis indication of VEGFR-1 and VEGFR-2 and Tie2 receptor expression in breast carcinoma. *Int J Oncol* 2005; 26(4): 977- 84.
69. Keyomarsi K, Tucker SL, Buchholz TA, Callister M, Ding Y, Hortobagyi GN, et al. Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(20): 1566-75.
70. Pichon MF, Broet P, Magdelenat H, Delarue JC, Spyrtos F, Basuyau JP, et al. Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers. *Br J Cancer* 1996; 73(12): 1545- 51.
71. Costa SD, Lange S, Klinga K, Merkle E, Kaufmann M. Factors influencing the prognostic role of oestrogen and progesterone receptor levels in breast cancer-results of the analysis of 670 patients with 11 years of follow-up. *Eur J Cancer* 2002; 38(10): 1329- 34.
72. Berger U, Bettelheim R, Mansi JL, Easton D, Coombes RC, Neville AM. The relationship between micrometastases in the bone marrow, histopathologic features of the primary tumor in breast cancer and prognosis. *Am J Clin Pathol* 1988; 90(1): 1- 6.
73. Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ, Stopeck A, Borden E, Miller MC, et al. Terstappen LW, Hayes DF. Circulating tumor cells versus imaging-predicting overall survival in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(21): 6403- 9.

74. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual Springer, 2010.
75. Bustein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant Tumors of The Breast. In Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer Principles and Practice of Oncology. 9 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011; 1401-46.
76. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. J Clin Oncol 2003; 21(13): 2600- 8.
77. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. J Clin Oncol 2006; 24(18): 2743- 9.
78. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002; 347(16): 1233-41.
79. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med 2002; 347(8): 567- 75.

80. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 97-101.
81. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006; 7(12): 983-90.
82. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(13): 2553-9.
83. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(3): 188-94.
84. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1539-69.
85. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Locoregional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer- risk and

- prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 2006; 79(2): 147- 55.
86. Greenberg S, Stopeck A, Rugo HS. Systemic Treatment of Early Breast Cancer—A Biological Perspective. *J Surg Oncol* 2011; 103(6): 619-26.
 87. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365(9472): 1687- 717.
 88. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 976-83.
 89. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(16):1663- 71.
 90. Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006;106(11): 2337- 44.
 91. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of

- Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1431-9.
92. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1177-83.
93. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(22): 2053-65.
94. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher ER, Wittliff JL, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(2): 112-20.
95. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687- 717.
96. Bryant J, Fisher B, Dignam J. Duration of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001; (30):56- 61.
97. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement:

- adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; (30): 5-15.
98. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002; 359(9324): 2131- 9.
 99. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst 2005; 97(17): 1262-71.
 100. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, et al. Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. J Clin Oncol 2002; 20(24): 4628- 35.
 101. Cuzick J, Ambrosine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 2007; 369(9574): 1711-23.

- 102.King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985; 229(4717): 974-6.
- 103.Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006; 366(1): 2- 16.
- 104.Normanno N, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, De Luca A,et al. The ErbB receptors and their ligands in cancer: an overview. *Curr Drug Targets*. 2005 May;6(3):243-57. Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; 357(1): 39- 51.
- 105.Baeckström D, Alford D, Taylor-Papadimitriou J. Morphogenetic and proliferative responses to heregulin of mammary epithelial cells in vitro are dependent on HER2 and HER3 and differ from the responses to HER2 homodimerisation or hepatocyte growth factor. *Int J Oncol* 2000; 16(6): 1081- 90.
- 106.Cho HS, Mason K, Ramyar KX, Stanley AM, Gabelli SB, Denney DW Jr, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature* 2003; 421(6924): 756- 60.
- 107.Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer*. 2001; 37 Suppl 4: S3-8.
- 108.Pinkas-Kramarski R, Soussan L, Waterman H, Levkowitz G, Alroy I, Klapper L, et al. Diversification of Neu differentiation factor and

- epidermal growth factor signaling by combinatorial receptor interactions. EMBO J 1996; 15(10): 2452- 67.
- 109.Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. J Clin Oncol 1999; 17(7): 1983-7.
 - 110.Fornier M, Risio M, Van Poznak C, Seidman A. HER2 testing and correlation with efficacy of trastuzumab therapy. Oncology (Williston Park). 2002; 16(10): 1340- 8.
 - 111.Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Trastuzumab. Oncologist 2011; 16(6): 800-10.
 - 112.Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. Ann Oncol 2007; 18(6): 977-84..
 - 113.Gennari R, Menard S, Fagnoni F, Ponchio L, Scelsi M, Tagliabue E, et al. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. Clin Cancer Res 2004; 10(17): 5650-5.
 - 114.Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. Nat Med 2000;6(4): 443- 6.
 - 115.Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med 2007; 357(1): 39- 51.

116. Albanell J, Codony J, Rovira A, Mellado B, Gascón P. Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies: scientific update on trastuzumab and 2C4. *Adv Exp Med Biol* 2003; 532: 253- 68.
117. Hynes NE, Dey JH. PI3K inhibition overcomes trastuzumab resistance: blockade of ErbB2/ErbB3 is not always enough. *Cancer Cell* 2009; 15(5): 353- 5.
118. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9555): 29- 36.
119. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(3): 236- 44.
120. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(8): 809- 20.
121. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J, Davidson NE, Geyer CE, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): Abstract 512.

- 122.Costa RB, Kurra G, Greenberg L, Geyer CE. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer *Ann Oncol* 2010; 21(11): 2153- 60.
- 123.Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2011; 6(6): e21030.
- 124.NCCN Guidelines Version 2. 2011 Breast Cancer http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (20 Temmuz 2011'de erişildi.)
- 125.Genentech. <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/herceptin-prescribing.pdf>. (21 Temmuz 2011'de erişildi).
- 126.Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2011; 37(4): 312- 20.
- 127.Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1215- 21.
- 128.Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006; 24(25): 4107-15.

129. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009; 100(5): 684-92.
130. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Publish Date: August 9, 2006. www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae3.pdf. (29 Temmuz 2011'de erişildi.).
131. Bria E, Cuppone F, Fornier M, Nisticò C, Carlini P, Milella M, et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(2): 231-9.
132. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011; 37(4): 300- 11.
133. ClinicalTrials.gov. [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=trastuzumab & cond= breast + cancer & phase= 2 & map= ME](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=trastuzumab&cond=breast+caner&phase=2&map=ME). (31 Temmuz 2011'de erişildi).

HER 2 POZİTİF ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARIN ADJUVAN TEDAVİSİNDE 9 VE 52 HAFTALIK TRASTUZUMAB UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN VE TOKSİSİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Giriş: Human epidermal growth faktör reseptörü 2 (HER 2) meme kanserlerinin %15- 20'sinde pozitifdir ve kötü prognozla ilişkilidir. Trastuzumabın etkinliği erken ve metastatik evre meme kanserinde kanıtlanmıştır. Trastuzumabın meme kanseri adjuvan tedavisinde ne kadar süre ile kullanılacağı net değildir. Bu retrospektif çalışmada HER 2 pozitif meme kanserinde adjuvan tedavide 9 ve 52 haftalık trastuzumab tedavilerinin etkinliği ve toksisitesi karşılaştırıldı.

Gereç ve yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından takipli, HER 2 pozitif erken evre meme kanseri adjuvan tedavisinde 16/08/2006 ve 31/12/2010 tarihleri arasında trastuzumab uygulanan 184 kadın hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Dokuz haftalık trastuzumab grubunda 88, 52 haftalık trastuzumab grubunda 96 hasta mevcuttu. İstatistik analizlerde “SPSS 15 for Windows Evaluation Version” kullanıldı.

Bulgular: Ortanca 27,82 (6,6- 61,7) aylık takip süresinde 9 haftalık trastuzumab grubunda 7 (%8) nüks ve 2 (%2,3) ölüm, 52 haftalık trastuzumab grubunda 7 (%7,39) nüks ve 1 (%1) ölüm gözlemlendi. Otuz altı aylık hastalıksız ve toplam sağkalım 9 haftalık trastuzumab grubunda %89 ve %98, 52 haftalık trastuzumab

grubunda %88 ve %98'di. Gruplar arasında fark yoktu (Hastaliksız sağkalım için $P=0,812$, toplam sağkalım için $P=0,813$). Kardiyotoksisite 9 haftalık trastuzumab grubunda saptanmazken, 52 haftalık trastuzumab grubunda 2 (%2,8) hastada gözlendi.

Sonuç: Dokuz ve 52 haftalık trastuzumab tedavilerinin etkinliği HER 2 pozitif meme kanseri adjuvan tedavisinde benzerdir Kardiyotoksisite 52 haftalık trastuzumab tedavisinde daha fazla olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Trastuzumab, erken evre meme kanseri, adjuvan.

COMPARISION OF ACTIVITY AND TOXICITY OF 9- AND 52- WEEK TRASTUZUMAB TREATMENT IN PATIENTS WITH HER 2 POSITIVE EARLY STAGE BREAST CANCER

SUMMARY

Introduction: Human epidermal growth factor receptor 2 (HER 2) related to poor prognosis is positive in 15- 20% of breast cancers. Activity of trastuzumab was proven in treatment of early and advanced stage of breast cancer. It is not clear how long trastuzumab will be continued in adjuvant treatment of early breast cancer (EBC). In this retrospectiv study we compared the activity and the toxicity of 9-and 52- week trastuzumab therapies in adjuvant setting in EBC.

Materials and methods: We evaluated 184 female patients who received trastuzumab in adjuvant treatment of EBC between 16th August 2006 and 31st December.2010 in Gazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology retrospectively. Nine and 52 weeks trastuzumab groups had 88 and 96 patients respectively. “SPSS 15 for Windows Evaluation Version” was used for statistical analysis.

Findings: After 27.82 (6.6- 61.7) months follow up, 7 (8%) recurrences and 2 (2.3%) deaths in the 9 weeks group and 7 (7.39%) recurrences and 1 (1%) death in the 52 weeks group were observed. Thirty six- month disease free survival (DFS) rates were 89% and 88% in the 9 and 52 weeks groups respectively (P= 0,812). Overall survival (OS) rates were 98% in both groups (P= 0.813). No statistical significant differences were determined between groups Cardiotoxicity

occured in 2 (2.8%) patients in the 52 weeks group and was not identified in the 9 weeks group.

Conclusion: Activities of 9 and 52 weeks trastuzumab in treatment of EBC are similar. In 52 weeks group cardiotoxicity is more common.

Key Words: Trastuzumab, early stage breast cancer, adjuvant.

ÖZGEÇMİŞ:

Adı ve Soyadı: Önder Tonyalı

Doğum Yeri ve Tarihi: Eynesil, 01.06.1979

Öğrenim Durumu:

2008- 2011: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tıbbi onkoloji yan dal uzmanlık eğitimi.

2002- 2007: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda iç hastalıkları uzmanlık eğitimi.

1996- 2002: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Türkçe Tıp Bölümü'nde tıp doktorluğu eğitimi.

1993- 1996: Eynesil Lisesi'nde lise eğitimi.

Yabancı Dili: İngilizce