

Metastatik Meme Kanserli Hastalarda Trastuzumab Tedavisinin Beyin Metastazı Gelişme Süresi ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Canfeza SEZGİN, Erhan GÖKMEN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Çalışmamızda metastatik meme kanseri (MMK) nedeni ile trastuzumab tedavisi alan ve almayan hastalardaki beyin metastazı gelişimine kadar geçen süre, beyin metastazı sonrası sağkalım ve genel sağkalım (GS) sürelerinin karşılaştırılması planlandı.

c-erbB-2 ekspresye eden ve izleminde beyin metastazı gelişmiş 16 MMK'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yedi hastaya beyin metastazı gelişmeden önce trastuzumab içeren tedaviler uygulanırken, 9 hastaya trastuzumab içermeyen tedaviler verilmişti. İlk metastaz saptanmasından beyin metastazı gelişmesine kadar geçen medyan süre ile ilk sistemik metastaz saptandıktan sonraki medyan GS süresi trastuzumab alan hastalarda almayan hastalara göre daha uzun bulundu (sırasıyla $p=0.03$ ve $p=0.0003$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, beyin metastazı gelişimi sonrası sağkalım sürelerinin trastuzumab alan hastalarda daha iyi olduğu gözlemlendi ($p=0.19$). Trastuzumab tedavisi ile metastatik meme kanserli hastalarda sistemik hastalık daha iyi kontrol altına alınmakta ve sağkalım belirgin uzatılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Beyin metastazı, Meme kanseri, Trastuzumab

ABSTRACT

The Effect of Trastuzumab Treatment on Time to Development of Brain Metastasis and Overall Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer

In this study, we aimed to compare the time to development of brain metastasis, survival times after brain metastasis and overall survival (OS) times in patients with metastatic breast cancer (MBC) treated with and without trastuzumab.

We evaluated 16 patients diagnosed as MBC with c-erbB-2 positive and developed brain metastasis during follow-up. Seven patients were treated with trastuzumab containing regimen before development of brain metastasis while 9 patients were treated with regimen containing no trastuzumab. Median time to development of brain metastasis after detection of first metastasis and median OS time after having MBC was found to be longer in patients treated with trastuzumab ($p=0.03$ and $p=0.0003$, respectively). Although patients treated with trastuzumab had longer survival after development of brain metastasis, it did not have statistical significance ($p=0.19$). By using trastuzumab in the treatment, control of systemic disease in patients with MBC is more feasible and survival rates are remarkably longer.

Key Words: Brain metastasis, Breast cancer, Trastuzumab

GİRİŞ

c-erbB-2, epidermal büyüme faktör reseptörüne benzer yapıda olup meme kanserlerinin yaklaşık olarak %25-30'unda aşırı ekspresyona edilmektedir (1). Aşırı c-erbB-2 ekspresyonunun, erken evre meme kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Trastuzumab, c-erbB-2 reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Dirençli ileri evre meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda tek başına trastuzumab'ın %11-15 civarında yanıt oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (3,4). Taksan grubu başta olmak üzere diğer kemoterapötik ilaçlarla kombine edildiğinde yüksek yanıt oranları elde edilmiştir (5-8). Ayrıca, kemoterapi ile beraber kullanılmasıyla elde edilen sağkalım sonuçlarının tek başına kemoterapi alan hastalardan daha iyi olduğu gösterilmiştir (8).

MMK nedeni ile tedavi edilen hastaların yaklaşık olarak %6-16'sında klinik yakınmalara neden olan beyin metastazı gelişmektedir (9,10). Günümüzde trastuzumab tedavisi alan ve aşırı c-erbB-2 ekspresyonu gösteren MMK'li hastalarda beyin metastazı görülme sıklığında artış olduğunu bildiren çalışmalar artmaktadır (11-13). Beyin metastazı görülme sıklığındaki artışı açıklamak için trastuzumab ile sistemik hastalığın iyi kontrol edilmesine bağlı olarak sağkalımın uzaması ile klinik seyrin değişmesi, trastuzumabın kan-beyin bariyerini iyi geçememesi ve aşırı c-erbB-2 ekspresyonu gösteren tümörlerin daha saldırgan biyolojik davranışa sahip olması gibi görüşler ileri sürülmektedir (13,14).

Çalışmamızda, MMK tanısı ile izlenirken beyin metastazı gelişmiş ve aşırı c-erbB-2 ekspresyonu gösteren hastalar değerlendirildi. Trastuzumab alan ve almayan hasta alt gruplarında beyin metastazına kadar geçen süre, beyin metastazı sonrası sağkalım ve GS sürelerinin karşılaştırılması planlandı.

HASTALAR VE YÖNTEM

1995-2004 tarihleri arasında MMK tanısı ile izlenen ve metastaz sonrası izleminde beyin metastazı gelişen 30 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. c-erbB-2 ekspresyonunun belirlenmesi için, primer tümörden alınan doku kesitlerinde immunohistokimyasal (İHK) yöntem kullanıldı ve membranöz boyanma şiddetinin belirlenmesinde 0-3+ arasında

değişen skorlama yapıldı. Bunlardan 17 hastanın aşırı c-erbB-2 ekspresyonu gösterdiği (İHK yöntemle 3+) saptandı. İlk metastaz tanısından kısa süre sonra (bir ay) beyin metastazı gelişen bir hasta çalışmaya alınmadı. Geriye kalan 16 hasta çalışmaya alındı. Beyin metastazının tanısı klinik ve radyolojik yöntemler ile konuldu.

GS süresi, metastaz tanısı aldıktan ölüm tarihine veya hasta ile en son kurulan temas tarihine kadar geçen süre olarak değerlendirildi. Sağkalım değerlendirmeleri için Kaplan Meier testi, tek değişkenli analizler için log rank testleri kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 11.5 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Sonuçlar, $p < 0.05$ ise anlamlı olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 16 hastanın klinik ve biyolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Hastaların medyan yaşı 46 (30-57) idi. Yedi hastaya beyin metastazı gelişmeden önce MMK nedeni ile trastuzumab dahil çeşitli sistemik tedaviler uygulanırken, 9 hastaya trastuzumab içermeyen sistemik tedaviler uygulanmıştı. İlk metastaz saptanmasından beyin metastazı gelişmesine kadar geçen medyan süre, trastuzumab tedavisi alan hastalarda almayan hastalara göre daha uzundu (sırasıyla 21 ve 9 ay, $p=0.03$) (Tablo 2, Şekil 1). Ayrıca ilk sistemik metastaz saptandıktan sonraki medyan GS süreleri değerlendirildiğinde de trastuzumab tedavisi alan hastalarda almayanlara göre belirgin olarak daha uzun olduğu saptandı (sırasıyla 45 ve 15 ay, $p=0.0003$) (Tablo 2, Şekil 2). Beyin metastazı gelişiminden sonra hastaların medyan sağkalım süreleri, trastuzumab alan hastalarda daha iyi olmakla birlikte istatistik olarak anlam taşımıyordu ($p=0.19$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

İzleminde beyin metastazı gelişmiş ve aşırı c-erbB-2 ekspresyonu gösteren MMK'li hastaları kapsayan çalışmamızda trastuzumab tedavisi alanlarda, almayan hastalara göre beyin metastazına kadar geçen süre ile GS süresinin belirgin şekilde daha uzun olduğu gösterildi (sırasıyla $p=0.03$ ve $p=0.0003$). Beyin metastazı gelişmesi sonrası sağkalım süreleri arasında trastuzumab lehine

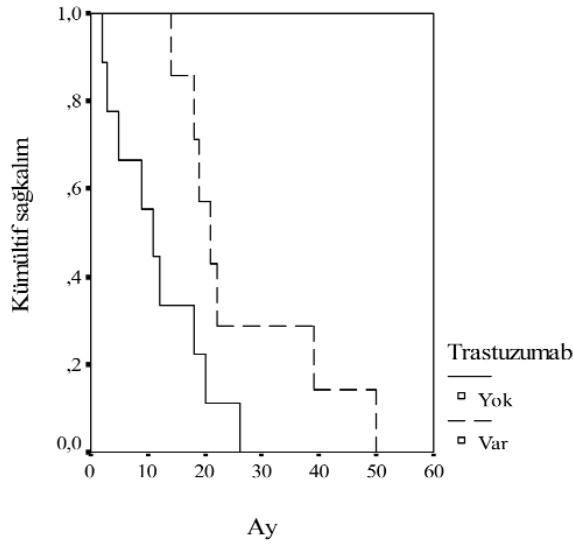
Tablo 1. Hastaların genel özellikleri.

Değişken	Trastuzumab alanlar n (%)	Trastuzumab almayanlar n (%)
Hasta sayısı	7 (100)	9 (100)
Yaş (medyan)	51	42
Hormonal tedavi	3 (43)	4 (44)
Uygulanan KT sayısı (medyan)	3.4	2.4
Kraniyal Radyoterapi	6 (86)	9 (100)
Performans durumu		
0-1	7 (100)	8 (89)
2	-	1 (11)
Viseral metastaz		
Var	5 (71)	6 (67)
Yok	2 (29)	3 (33)
Hormon reseptörü		
Pozitif	2 (29)	4 (44)
Negatif	5 (71)	5 (56)

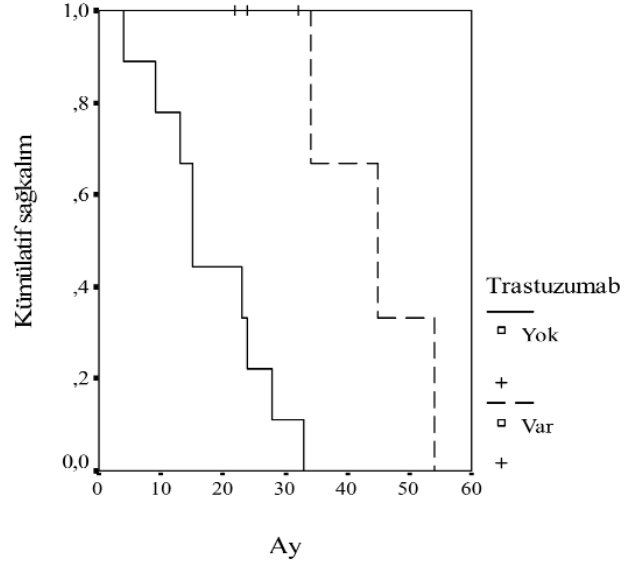
Tablo 2. Tek değişkenli analiz ile trastuzumab alan ve almayan hastalardaki sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması.

Değişken	Medyan sağkalım (ay)	%95 GA* (ay)	P değeri (log-rank test)
Beyin metastazına kadar geçen süre			
Trastuzumab var	21	15,87-26,13	0.03
Trastuzumab yok	11	5,15-16,84	
Beyin metastazı sonrası sağkalım			
Trastuzumab var	10	3,27-16,73	0.19
Trastuzumab yok	3	1,54-4,46	
Genel sağkalım			
Trastuzumab var	45	27,40-62,60	0.0003
Trastuzumab yok	15	12,08-17,92	

*GA: Güven aralığı.



Şekil 1. Trastuzumab alan (n = 7) ve trastuzumab almayan (n = 9) hasta gruplarının beyin metastazı gelişme süresi açısından karşılaştırılması: bu süre trastuzumab alan hastalarda daha uzun bulundu (p: 0.03).



Şekil 2. Trastuzumab alan (n = 7) ve trastuzumab almayan (n = 9) hasta gruplarının genel sağkalım sonuçları açısından karşılaştırılması: genel sağkalım trastuzumab alan hastalarda daha iyi bulundu (p: 0.0003).

farklılık olmakla birlikte anlam taşımıyordu (p=0.19). Tablo 2’de gösterildiği gibi her iki grup arasında ortalama yaş faktörü açısından belirgin farklılık bulunmaktadır. Trastuzumab tedavisi almayan grubun yaş ortalaması 41 olup, diğer gruptan belirgin derecede daha düşüktür. Gençlerde meme kanserinin klinik seyri daha agresif olabilmektedir. Ayrıca trastuzumab almayan ve izleminde beyin metastazı gelişen hasta grubunda, beyin metastazı sonrası sağkalım sonuçlarının beklenenden kötü olduğu gözlemlendi (15). Bu farklılıkların sonuçlarımızı kısmen etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Daha önceden yapılmış çalışmalarda akciğer metastazı bulunması ile hormon reseptör negatifliğinin, metastatik meme kanserli hastalarda beyin metastazı gelişmesi riskini arttıran en önemli faktörler olduğu gösterilmiştir (16,17). Bu çalışmalarda c-erbB-2 değerlendirilmediği için bu konuda net bir yorum yapılamamıştır. Kliniğimizde izlediğimiz 174 MMK’ li hasta grubunda, takip esnasında 30 (%17) hastada beyin metastazı geliştiği saptanmıştır (yayımlanmamış veri). Alt grup analizlerinde c-erbB-2’ nin beyin metastazı gelişim riskini anlamlı derecede arttırmadığını saptadık (beyin metastazı gelişme riski; aşırı c-erbB-2 ekspresyonu

gösteren meme kanserli hastalarda %21, c-erbB-2 ekspresyon etmeyen meme kanserli hastalarda %14, p=0.19, ki-kare testi). Literatürdeki çalışmalarda daha çok trastuzumab alan ve aşırı c-erbB-2 ekspresyon eden hastalarda beyin metastazı gelişme riski ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda beyin metastazı gelişme riskinin %25-34 arasında olduğu gösterilmiştir (11-13). Bu oran kendi hasta serimizde bulduğumuz %21 oranı ile literatürde genel MMK’ li hastaların izleminde saptanan %6-16 oranından daha yüksektir (9,10). Araştırmacılar, trastuzumab alan hastalarda saptanan yüksek beyin metastazı oranlarını açıklamak için bazı görüşler öne sürmüştür. Bunlardan birincisi aşırı c-erbB-2 ekspresyonu gösteren tümörlerin daha agresif seyirli olması nedeni ile daha yüksek oranda beyin metastazına neden olduklarıdır (14). Diğer görüş ise, trastuzumab sistemik kontrolü daha iyi sağlamakta ve sağkalım süresini uzatmaktadır; fakat, kan-beyin bariyerini geçişi iyi olmadığı için beyin üzerine olan tedavi edici özelliği belirgin derecede azalmaktadır (13,14). Bu da hastalığın doğal seyrini değiştirerek daha önceden az sıklıkta görülen bölgelerde metastaz sıklığında artış olmasına yol açmaktadır. Bu görüşü otopsi serilerinde beyin metastazı oranının %30 saptanması

desteklemektedir (18). Yaşam süresi uzadıkça beyindeki okült metastazlar klinik olarak aşikar hale gelmekte ve radyolojik olarak saptanabilmektedir.

Sonuç olarak, trastuzumab alan hasta grubumuzda genel sağkalım ve beyin metastazı gelişmesine kadar geçen sürenin, trastuzumab almayan hastalardan daha iyi olduğu saptandı. Literatürde trastuzumab alan ve aşırı c-erbB-2 ekspresyonu gösteren MMK'li hastalarda beyin metastazı gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Trastuzumab tedavisinin meme kanserinin doğal seyrini değiştirdiği ve kan-beyin bariyerini iyi geçmemesi nedeni ile beyin metastazı görülme sıklığında artışa neden olduğu görüşü doğru gibi görünmektedir. Bununla birlikte, hasta sayımızın az olması nedeni ile bu sonuçların daha büyük çalışmalarda araştırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Benz CC, O'Hagan RC, Richter B, et al. HER2/neu and the Ets transcription activator PEA3 are coordinately upregulated in human breast cancer. *Oncogene* 15: 1513-1525,1997.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science* 235: 177-182, 1987.
3. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p 185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 737-744, 1996.
4. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17: 2639-2648, 1999.
5. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19:2722-2730, 2001.
6. Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 1800-1808, 2002.
7. Crown JP. The platinum agents: a role in breast cancer treatment? *Semin Oncol* 20(1 Suppl 3): 28-37, 2001.
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 from metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 11: 783-792,2001.
9. Takakura K, Sano K, Hojo S, et al. Metastatic tumors of the central nervous system. Tokyo: Igaku-Shoin, 1982.
10. DiStefano A, Yap HY, Hortobagyi GN, et al. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 44: 1913-1918, 1979.
11. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, et al: Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab fro metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 91:639-643, 2004.
12. Lower EE, Drosick DR, Blau R, et al: Increased rate of brain metastasis with trastuzumab therapy not associated with impaired survival. *Clin Breast Cancer* 4:114-119, 2003.
13. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 97(12):2972-7, 2003.
14. Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol* 11: 2349-2351, 2000.
15. Fokstuen T, Wilking N, Rutqvist LE, et al. Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 62:211-21, 2000.
16. Stewart JF, King RJ, Sexton SA, et al. Oestrogen receptors, sites of metastatic disease and survival in recurrent breast cancer. *Eur J Cancer* 17: 449-453, 1981.
17. Slimane K, Andre F, Delaloge S, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 15(11):1640-4, 2004.
18. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 52:2349-2354, 1983.

Yazışma Adresi:

V. Canfeza Sezgin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı 5. Kat

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

35100 Bornova, İZMİR

Tel: 532 4160515

Faks: 232 4635219

e-mail: canfeza@med.ege.edu.tr