



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SAğLIK UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**KRANİAL METASTATİK, HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF,
HER2 NEGATİF MEME KARSİNOMLU HASTALARIN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE SAğKALIMA
ETKİYEN PARAMETRELERİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Büşra KASIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRANİAL METASTATİK, HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF,
HER2 NEGATİF MEME KARSİNOMLU HASTALARIN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIMA
ETKİYEN PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Büşra KASIM

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayşe OCAK DURAN

ANKARA-2023

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Ayşe OCAK DURAN na sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışabildiğimiz süre zarfında asistanlık eğitiminin fiziksel ve psikolojik tüm yüklerini bizimle paylaşan, insani ve ahlaki değerlerini her zaman örnek aldığım çok değerli Prof. Dr. Özgür KARA hocama,

Hayatım boyunca her durumda yanımda olduklarını bildiğim, sevgi ve desteklerini her daim hissettiğim sevgili annem Hatun KASIM'a, sevgili babam Mehmet KASIM' a, tüm ablalarıma, abime ve biricik kardeşime,

Asistanlık süreci boyunca birlikte gülüp birlikte üzüldüğüm, her türlü zorluğu birlikte atlattığım sevgili dostlarıma,

Tüm kalbimle teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Büşra KASIM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar	vii
ŞEKİLLER.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANSI	2
2.2. MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ.....	2
2.3. MEME KANSERİNDE TANI VE TARAMA.....	5
2.4. MEME KANSERİNDE KLİNİK EVRELEME.....	7
2.5. MEME KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER SINIFLAMA.....	11
2.6. MEME KANSERİNDE TEDAVİ.....	13
2.6.1. Cerrahi Tedavi.....	13
2.6.2. Radyoterapi	14
2.6.3. Sistemik Tedavi.....	15
2.6.3.1. Neoadjuvant Tedavi	15
2.6.3.2. Adjuvant Kemoterapi	15
2.6.3.3. Hormonal Tedavi	15
2.6.4. Metastatik Meme Kanserinde Tedavi	17
2.6.4.1. Metastatik Meme Kanserinde Cerrahi Ve Radyoterapi Tedavisi	17
2.6.4.2. Metastatik Meme Kanserinde Kemoterapi.....	18
2.7. MEME KANSERİNDE BEYİN METASTAZI.....	18
2.7.1. Genel Bilgiler	18
2.7.2. Beyin Kan Bariyeri ve Beyin Tümör Bariyeri	19
2.7.3. Beyin Metastazında Mikroçevre	20

2.7.4.	Beyin Metastazında Sinyal İletim	21
2.7.5.	Hormon Pozitif Meme Kanseri Tedavisi	24
2.7.5.1.	Erken evre hormon pozitif meme kanseri tedavisi.....	24
2.7.5.2.	Lokal ileri evre hormon pozitif meme kanseri tedavisi ..	25
2.7.5.3.	Metastatik evre hormon pozitif meme kanseri tedavisi ..	25
3.5.4.	Beyin Metastatik Hormon Pozitif Meme Kanseri Tedavisi	29
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1.	İSTATİKSEL ANALİZ.....	32
4.	BULGULAR.....	33
5.	TARTIŞMA	43
6.	SONUÇLAR.....	48
7.	KAYNAKLAR	49
8.	EKLER.....	62
	EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Radyoloji Koleji
AI	: Aromataz İnhibitör
AJCC	: American Joint Committee On Cancer
AMP	: Adenozin 3',5'-Monofosfat
APBI	: Hızlandırılmış Kısmi Meme Işınlaması Olarak Adlandırılır
BBB	: Kan Beyin Bariyeri
BC	: Meme Kanseri
BCBM	: Beyin Metastatik Meme Kanseri
BI-RADS	: Meme Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemini
BRCA	: Kalıtsal Meme ve Yumurtalık Kanseri Geni
BTB	: Beyin Tümör Bariyerine
CDH1	: Epitelyal kaderin 1
CDK	: Sikline Bağımlı Kinaz
cGAS-STING	: Stimülatör İnterferon Genleri
CSF1	: Koloni Uyarıcı Faktör 1
CSF1R	: Koloni Uyarıcı Faktör 1 Reseptörü
CTLA4	: Sitotoksik T lenfosit İlişkili Protein İçin Olanlar 4
CX43	: Konneksin 43
DCIS	: Duktal karsinoma in situ
ECIBC	: Avrupa Komisyonu Meme Kanseri Girişimi
EGFR/ERB/HER	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EMT	: Epitelyal Mezenkimal Geçiş
ER	: Östrojen Reseptör
ERB-2	: Erythroblastic Oncogene B-2
ET	: Endokrin tedavi
GMP	: Guanozin 3',5'-Monofosfat
Her-2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü
HR	: Hormon Reseptör
IFN-α	: İnterferon- α
IHK	: İmmünohistokimyasal

IL	: İnterlökin
ITH	: İzole Tümör Hücreleri
JAG	: Jagged Canonical Notch Ligand 1 Sikline Bağımlı Kinaz (CDK)
JAK/STAT	: Janus Akti ve Kinaz/Sinyal Dönüştürücü Transkripsiyon Aktivatörü
Ki67	: Proliferasyon Markerleri
KPS	: Karnofsky Performans Skoru
LHRH	: Lüteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon
LR	: Lokal Nüks
MG	: Mamografi
MIF	: Makrofaj Göçünü Engelleyen Faktör
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MRG	: Manyetik Rezonanslı Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
NF-κB	: Nükleer faktör-Kappa B
NST	: Neoadjuvan Sistemik Tedavi
OS	: Genel Sağlıkım
PAK1	: P21 Aktive Kinaz 1
PCDH7	: Prokaderin 7
PCP	: Düzlemsel Hücre Polaritesi
PD-L1	: Programlı Hücre Ölümü Ligandı 1
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PIK3CA	: Fosfatidilinositol-4,5-Bisfosfat 3-Kinaz Katalitik Alt Ünitesi Alfadaki
PI3K	: Fosfatidilinositol 3-Kinaz
PI3K-AKT	: Fosfatidilinositol 3-Kinaz –Aktivasyon
PIP2	: Fosfatidilinositol 4,5-Bisfosfonat 2
PLCγ/PKC	: Fosfolipaz Cγ /Protein Kinaz c
PR	: Progesteron Reseptör
PS	: Performans Skor

PTEN	: Fosfataz ve Tensin Homoloğu
RAS	: Retiküler Aktive Edici Sistem
RNA	: Ribonükleik Asit
RT	: Radyasyon Tedavisi
RTK	: Reseptör Tirozin Kinaz
SEER	: Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar
SERD	: Seçici Östrojen Reseptörü İndirgeyici
SN	: Sentinal Nod
SNLB	: Sentinel Lenf Nodu Biopsisi
SPSS	: Statistical Programme Social Sciences
STAT	: Sinyal Dönüştürücü Transkripsiyon
STK11	: Serin Treonin Kinaz 11
TAM	: Tümörle İlişkili Makrofaj
TIL	: Tümör İnfiltre Eden Lenfosit
TNBC	: Triple Negatif Meme Kanseri
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
TNM	: Tümör, Nodül, Metastaz
TP53	: Tümör Proteini 53
US	: Ultrasonografi
VKİ	: Beden Kitle İndeksi
WBI	: Tüm Meme Işınlaması
WBRT	: Tüm Beyin Radyoterapisi

TABLULAR

Tablo 1.	BI-RADS Kategorileri.....	7
Tablo 2.	Meme Kanseri TNM evrelemede klinik T Durumu Gösterir Tablo.....	8
Tablo 3.	Meme Kanseri TNM evrelemede klinik N Durumu Gösterir Tablo.....	8
Tablo 4.	Meme Kanseri TNM evrelemede patolojik N Durumu Gösterir Tablo.....	9
Tablo 5.	Meme Kanseri TNM evrelemede M Durumu Gösterir Tablo	10
Tablo 6.	Meme Kanseri Klinik Evreleme Gösterir Tablo	10
Tablo 7.	Meme Kanseri Moleküler Sınıflama	11
Tablo 8.	Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması.....	13
Tablo 9.	Karnofsky Performans Durumu Ölçeği.....	29
Tablo 10.	Meme kanseri Tanı Anında Demografik Veriler	33
Tablo 11.	Hastalık Özellikleri.....	33
Tablo 12.	Adjuvan Tedavi Özellikleri	34
Tablo 13.	Metastatik Hastalık Aşaması	35
Tablo 14.	Beyin Metastazı Anında Hastalık Özellikleri.....	36
Tablo 15.	Sağkalım Tablosu	37
Tablo 16.	Beyin Metastatik Meme Kanserinde Sağkalımı Etkileyen Faktörler	42

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Performans Skoruna Göre Sağkalım Değişimi.....	37
Şekil 2.	Beyin Metastaz Lokalizasyonuna Göre Sağkalım.....	38
Şekil 3.	Beyin Metastazı Cerrahisinin Sağkalım Etkisi.....	39
Şekil 4.	Kemik Metastazının Sağkalım Etkisi	40
Şekil 5.	Beyin Metastazda 1.Basamak Tedavi Türüne Göre Sağkalım.....	41



ÖZET

Amaç: Merkezimizde takip ettiğimiz beyin metastatik hormon reseptörü pozitif her2 negatif meme karsinomlu hastaların genel demografik, klinikopatolojik özelliklerini ve hastaların sağkalımlarına etki eden parametreleri belirleyebilmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine Nisan 2020- Kasım 2022 tarihleri arasında başvuran beyin metastazlı hormon pozitif, her2 negatif meme kanserli hastalar dâhil edildi.

Bulgular: Çalışmamıza ortalama yaşı 58,7 olan 85 kadın hasta alındı. Metastatik hastalık aşamasında 56 hasta postmenapozaldı. Hastaların beyin haricinde en sık metastaz yeri %85,9 ile kemikti. En sık tutulumu olan beyin metastaz lokalizasyonu parankimdi (%71,7). Genel sağkalım süresi 63 aydı, beyin metastatik sağkalım ise 9 aydı. Performans Skoru(PS) 0 olanda medyan sağkalım 33 ay iken PS 4 olanda 1 aydı ($p<0.001$).Parankimal metastazı olanlar diğer metastaz lokalizasyonlarıyla karşılaştırıldığında en iyi sağkalıma sahipti. Beyin metastazı nedeniyle opere olanlar opere olmayanlara göre daha uzun sağkalıma sahipti (17 vs 7 ay ($p=0,01$)).Kemik metastazı olmayanlar daha uzun sağkalıma sahipti (17 vs 8 ay ($p=0,008$)). 1.basamak tedavide kemoterapi alan grupta medyan sağkalım en iyi olup 12 aydı ($p<0,001$). Univariate cox regresyon analizinde istatistiksel anlamlı olarak metastatik hastalık durumunda postmenapozal olmak, kemik metastazı olması, leptomeningeal tutulum olması, PS kötü olması, beyin metastatik birinci basamak tedavi almamak ve beyin metastaz cerrahisi olmamak ölüm riskini arttırmaktadır. Multivariate analizde ise kemik metastazı olması beyin metastaz cerrahisi olmamak anlamlılığını kaybetti.

Sonuç: Hormon reseptörü pozitif, her2 negatif beyin metastatik meme kanserinde standart tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Beyin metastazı sonrası sağkalımı etkileyen faktörler çalışmalar arasında farklılık gösterse de moleküler alt tip, performans skorunun kötü olması, ileri yaş ve beyin harici metastaz sayısının fazla olması olumsuz faktörler olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda da çoklu faktörlü sağ

kalım analizinde; postmenopozal aşamada olmak, performnas skorunun kötü olması, beyin metastazı sonrası tedavi alamamak ve leptomeningeal metastazın olması sağ kalıma olumsuz yönde etki etmektedir. Bu alanda randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, beyin metastaz, hormon reseptör pozitif, Her2 negatif, leptomeningeal metastaz



ABSTRACT

Aim: We aimed to determine the general demographic and clinicopathological characteristics of patients with brain metastatic, hormone receptor positive, her2 negative breast carcinoma followed in our center and the parameters affecting the survival of the patients.

Materials and Methods: Patients with hormone-positive and her2-negative breast cancer with brain metastasis who applied to the Medical Oncology clinic of Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital between April 2020 and November 2022 were included.

Results: Our study included 85 female patients with a mean age of 58,7 years. In the metastatic disease stage, 56 patients were postmenopausal. The most common site of metastasis, except the brain, was bone with 85,9%. The most common localization of brain metastasis was parenchyma (71,7%). Overall survival was 63 months, and brain metastatic survival was 9 months. The median survival was 33 months in those with a Performance Score (PS) of 0, and 1 month in those with a PS of 4 ($p<0.001$). Those with parenchymal metastasis had the best survival compared to other metastasis localizations. Those who were operated on for brain metastasis had a longer survival (17 vs 7 months ($p=0.01$) and those without bone metastasis (17 vs 8 months ($p=0.008$))) than those who did not have surgery. The median survival was the best in the group that received chemotherapy in the first-line treatment, with 12 months ($p<0.001$). In the Univariate cox regression analysis, being postmenopausal, having bone metastasis, having leptomeningeal involvement, having bad PS, not receiving first-line treatment for brain metastatic and not having brain metastasis surgery increase the risk of death in case of metastatic disease. In the multivariate analysis, having bone metastasis and not having brain metastasis surgery lost its significance.

Conclusion: There is no standard treatment approach in hormone receptor positive, her2 negative brain metastatic breast cancer. Although the factors affecting survival after brain metastasis differ between studies, molecular subtype, poor performance score, advanced age and high number of non-brain metastasis stand out as negative factors. In our study, in the multivariate survival analysis; Being in the

postmenopausal stage, having a bad performance score, not being able to receive treatment after brain metastasis, and having leptomeningeal metastasis affect survival negatively. Randomized prospective studies are needed in this area.

Keywords: breast cancer, brain metastasis, hormone receptor positive, Her2 negative, leptomeningeal metastasis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanserinden sonra kranial metastaz yapan ikinci sıklıktaki kanser meme kanseridir (1). Meme karsinomunda sağkalım süreleri arttıkça beyin metastaz sıklıklarının arttığı gösterilmiştir. Bir meta analizde insan epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (Her2) pozitif grupta ve triple negatif grupta üçte bir oranında, hormon reseptörü pozitif grupta %15 oranında beyin metastazı görülebildiğinden bahsedilmektedir (2). Literatürde hormon pozitif hastalarda kemoterapinin etkin olduğunu gösterir çalışmalar (3,4) ve hormonoterapinin etkinliğini gösterir vaka bildirimler mevcuttur (5,6). Çalışmamızdaki amacımız merkezimizde takip ettiğimiz beyin metastatik hormon reseptörü pozitif her2 negatif meme karsinomlu hastaların genel demografik, klinikopatolojik özelliklerini ve hastaların sağkalımlarına etki eden parametreleri belirleyebilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANSI

Kanser dünyanın her ülkesinde en önemli ölüm nedeni ve yaşam ömrünü azaltıcı sebep olarak karşımıza çıkmaktadır. Meme kanseri, tüm kanser vakalarının %11,7 'si olan 2,3 milyon yeni vaka ile 2020 kanser insidansında akciğer kanserinin önüne geçmiş ve en ölümcül kanser sıralamasında 5. Sırada yer almaktadır. En yüksek insidans oranları Avustralya/Yeni Zelanda, Batı Avrupa'dadır. İnsidansın en düşük olduğu ülkeler ise Orta Amerika, Doğu ve Orta Afrika ve Güney Orta Asya'dır. Türkiye 2020 yılında yeni tanı olan kanser hastalarının %10,3 'ünü meme kanseri oluşturmaktadır. Bu oran kadınlarda %23,9'a kadar çıkmaktadır (5).

Amerika Birleşik Devletinde beyin metastazında akciğer kanserinden sonra ikinci en yaygın kanser metastatik meme kanseridir. İleri evre meme kanserli hastalarda yaşam ömrü uzadıkça beyin metastazı gelişme sıklığı artmaktadır. Yapılan bir çalışmada insan epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (HER-2)pozitif olan hastaların üçte biri, üçlü negatif olanların üçte birinin ve hormon pozitif HER 2 negatif metastatik meme kanseri hastaların yüzde %15 'inde beyin metastazı geliştireceğini göstermektedir (2). Gelişmiş ülkelerde insidansın yüksek olmasının nedeni üreme ve hormonal risk faktörlerinin ilişkisi, yaşam tarzı ve tarama yöntemlerinin yaygınlaşması olduğu düşünülmektedir (6).

2.2. MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanseri için tanımlanmış risk faktörleri cinsiyet, yaş, aile veya kişisel meme kanseri geçmişi, etnik köken ve erken menarş veya menopoz gibi genetik özellikler gibi değiştirilemez olabilir. Genellikle yaşam tarzı faktörleriyle ilişkili olan değiştirilebilir risk faktörleri arasında alkol ve sigara tüketimi, aşırı kilo veya obezite, fiziksel hareketsizlik, parite ve oral kontraseptifler gibi bazı ilaçların kullanımı sayılabilir (7).

Bunlara rağmen, meme kanseri için risk faktörlerine sahip kadınlar hiçbir zaman meme kanseri(BC) geliştirmeyebilir ve meme kanserli birçok kadının bilinen

hiçbir risk faktörü yoktur. Bu nedenle bireysel risk faktörlerinin meme gelişimine katkısını kesin olarak belirlemek zor olmaktadır (7).

Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veri tabanından alınan 2013-2015 verileri kullanılarak yapılan çalışmada doğumdan 49 yaşına kadar meme kanserine yakalanma olasılığı yüzde 2,1 iken 70 yaş ve üzerinde bu oran yüzde 7,0 ye kadar yükselmektedir. İlerleyen yaşla birlikte meme kanserine yakalanmak olasılığında artış gözlenmektedir (8).

BC için temel risk faktörleri değiştirilemez niteliktedir ve bunlardan en güçlüsü kadın olmaktır (7). Meme kanseri kadınlarda, erkeklere göre 100 kat daha sık görülmektedir.

Amerika Birleşik Devletinde beyaz ırkta meme kanseri görülme riski siyah ırka göre daha yüksek saptanmıştır. Bazı ırksal gruplarda bu oran fazla olsa da bunun sebebinin yaşam tarzıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (9).

Aşırı kilolu veya obez olmak, özellikle menopoza girmiş kadınlarda artmış BC riski ile ilişkilidir. Bunun nedeni, menopozda yumurtalıklar yerine vücut yağının birincil östrojen kaynağı haline gelmesidir (7). Uluslararası alanda yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, artmış beden kitle indeksi (VKİ)ne sahip menopoz sonrası kadınların %10-60 arasında artmış BC riski altında olduğunu ortaya koymuştur (10). Ayrıca, aşırı kilolu veya obez olmak insülin seviyelerini artırabilir ve daha yüksek insülin seviyeleri de artmış BC riski ile ilişkilendirilmiştir (7).

Postmenopazal ve premenopazal meme kanserli kadınlarda yapılan çalışmalarda kanser riskinin artmış östrojen ve androjen seviyeleri ile doğru ilişkili olduğu gösterilmiştir (11,12). Erken menarş ve geç menopoz, menopoz sonrası hormon replasman tedavisinin uzun süreli kullanımı fazla östrojen maruziyeti sebebiyle meme kanseri riskini arttırmaktadır (13). Çocuk sahibi olmayan veya ilk çocuğunu 30 yaşından sonra doğuran kadınların BC riski biraz daha yüksek olabilirken, çok sayıda gebelik geçirmiş olmak ve erken yaşta hamile kalmak BC riskini azaltabilir (7). Bu durum, ilk tam süreli gebeliğin 25 yaşından büyük olduğu durumlarda BC riskinin arttığı tespit edilen bazı çalışmalar tarafından desteklenmiştir. Bazı çalışmalarda ilk canlı doğum, ilk gebelik ve son gebelik/doğum yaşının daha geç olmasının da BC riskini artırdığı bulunmuştur (14–16). Tam süreli gebelik öyküsü olan

kadınlarda BC riskinin azaldığı bulunmuştur (14). Bununla birlikte, bir çalışmada artmış parite ve erken ilk doğum yaşının artmış BC nüks riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (17).

Alkol ve sigara meme kanseri riskini arttırmaktadır, bu risk alkol tüketiminde sigaraya oranla daha yüksektir (12,18).

Uzun süre boyunca yoğun sigara kullanımı ile BC riski arasındaki bağlantıyı destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır (7).

Ailede meme kanseri öyküsü pozitif birinci derece akraba varlığı, bu sayının birden fazla olması, tanı yaşının erken olması meme kanser riskini arttırmaktadır. Aile öyküsünün varlığı, tanı yaşı ileri olan akrabalarda bile hala önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (19,20).

BC vakalarının yaklaşık %5-10'unun gen mutasyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir; kalıtsal BC'nin en yaygın nedeni kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri geni 1 (BRCA1) ve BRCA2 genlerindeki kalıtsal bir mutasyondur (7). BRCA1 mutasyonuna sahip kişilerde yaşam boyu BC riski %80'e kadar çıkabilse de, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonuna sahip kişilerde BC riski genellikle sırasıyla %55-65 veya %45 artmaktadır (21).

Meme kanseri için yüksek risk oluşturan genetik yatkınlıklar ve ilişkili genler arasında BRCA1/2 geni, Li-Fraumeni sendromu (tümör protein 53 (TP53) geni), Peutz-Jeghers sendromu (serin treonin kinaz 11 (STK11) geni), Cowden sendromu (fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) geni) ve kalıtsal yaygın mide kanseri (Epitelyal kaderin 1 (CDH1) geni) bulunur (22). Atipik proliferatif tipli iyi huylu meme lezyonları kanser riskini arttırmaktadır. Yoğun meme dokusu kanser riskini arttırmaktadır (23).

BRCA mutasyonunun olduğu kadınlarda mastektomi, uzun emzirme süresi, fiziksel olarak aktif olmak, kilo kaybı yağdan fakir beslenme, aromataz inhibitörü ve tamoksifen kullanımı meme kanserine yakalanma riskini azaltmaktadır (24,25).

2.3. MEME KANSERİNDE TANI VE TARAMA

2021 yılında meme kanseri, akciğer kanserini geride bırakarak dünyada en sık teşhis edilen kanser haline gelmiştir ve özellikle kadınlar arasında olmak üzere küresel olarak ciddi bir yük oluşturmaktadır (26). Meme kanseri taraması, erken evre hastalığı tespit etmek ve kanser hastalarının hayatta kalma oranını artırmak için etkili bir önlemdir (27,28). Nüfus meme tarama programları, tarama için davet edilen kadınlar arasında meme kanseri mortalitesini randomize kontrol çalışmalarına dayanarak yaklaşık %20 oranında azaltmaktadır (29).

Memede kitle saptanması, kadınların tıbbi yardım almak için başvurdukları en yaygın meme şikâyetidir. Tüm meme kitlelerinin yaklaşık yüzde 90'ı iyi huylu lezyonlardan kaynaklanır. Pürüzsüz ve lastiksi kitleler genellikle 20'li ve 30'lu yaşlardaki kadınlarda fibroadenom veya 30'lu ve 40'lı yaşlardaki kadınlarda kistlerle ilişkilidir. Meme ağrısı da yaygın bir başvuru sorunudur. Mastalji nadiren meme kanseri ile ilişkilidir ve genellikle menopoz öncesi kadınlarda fibro-kistik değişikliklerle ilgilidir. Östrojen replasman tedavisi alan menopoz sonrası kadınlar da fibrokistik değişikliklerin neden olduğu meme ağrısı ile başvurabilir. Fibrokistik durumların ağrısı yaygın yumrulu memelerle ilişkilidir. Deride veya meme başında eritem, ödem ve retraksiyon maligniteler ile ilişkilidir. Bir başka yaygın başvuru sorunu da meme başı akıntısıdır. Bir meme karsinomundan kaynaklanan akıntı genellikle spontan, kanlı, bir kitle ile ilişkili ve bir memede tek bir kanalda lokalizedir (30).

Düşük ve orta gelir seviyesindeki ülkeler için mamografi kullanımı yaygın olmadığı için klinik ve kendi kendine meme muayenesi taramanın önemli bir kısmını oluşturur. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından hazırlanan Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları, taramada ayda bir kez kendi kendine meme muayenesi, yılda 1 kez klinik meme muayenesi, mamografinin 40-69 yaş arası kadınlarda 2 yılda bir kez yapılmasını tavsiye etmektedir (31).

Meme kanseri tanısında yaygın olarak kullanılan prosedürler mamografi(MG), ultrasonografi (US), manyetik rezonanslı görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET)'dir. Ancak meme kanserlerinin belirli bir oranı (%11) mamografide görülmediği için fizik muayene önemini korumaktadır (32).

Avrupa Komisyonu Meme Kanseri Girişimi (ECIBC)'nin kanıta dayalı ürettiği çıkarımlara göre; mamografi taraması 50-69 yaş yaş arasında en güçlü, daha geç ve erken yaş gruplarında kısıtlı tavsiyelerde bulunulmuş (13).

Mamografi, meme dokusu yoğun olmayan kadınlarda en önemli tanı aracı olmaya devam etmektedir. Menopozdan sonra, mamografi genellikle küçük, palpe edilemeyen lezyonları keşfetmek için en iyi yöntemdir (32). Buna karşın, ultrasonografi yoğun memesi olan kadınlarda küçük tümörleri teşhis etmek ve solid lezyonları kistik lezyonlardan ayırmak için en etkili yöntemdir (33).

MRG esas olarak geleneksel tanı prosedürlerinden sonra bir sorun çözme yöntemi olarak kullanılır. Bu teknik oldukça hassastır yoğun meme dokusu olan hastalarda, meme kanseri öyküsü olanlarda ve meme kanseri açısından yüksek risk taşıyan kişilerde kullanılabilir (34).

Kanıtlanmış BRCA mutasyonları olan veya olmayan ailesel meme kanseri olan kadınlarda, mamografi ile birlikte memenin MRG ile yıllık tarama, tek başına mamografi taramasına kıyasla hastalığı daha uygun bir aşamada tespit edebilir (meme kanseri evre II veya daha yüksek tanısı alma riski %70 daha düşük). Ancak, meme kanseri mortalitesinin azalıp azalmadığı bilinmemektedir (35).

PET günümüzde herhangi bir uzak organda tespit edilmemiş metastatik odakları keşfetmek için kullanılmakta ve ameliyat öncesi evreleme sürecinde aksiller düğümlerin durumunu değerlendirebilmektedir (36).

Hastalıklı meme dokusundan ince iğne aspirasyonu, kor biyopsi veya cerrahi eksizyon ile patolojik tanı konur. Yardımcı yöntemlerden olan immünohistokimyasal ve moleküler testler, seçilmiş vakalarda belirsiz morfolojinin karakterizasyonuna yardımcı olur (37).

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), radyografik bulguları sınıflandırmak için Meme Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemini (BI-RADS) kullanır (38).

Tablo 1. BI-RADS Kategorileri

BI-RADS 0	Yetersiz görüntüleme Karşılaştırma için ek görüntüleme ile değerlendirme gerekiyor
BI-RADS 1	Negatif
BI-RADS 2	Benign
BI-RADS 3	Muhtemelen benign
BI-RADS 4	Şüpheli 4A: Malignite için düşük şüphe 4B: Malignite için orta şüpheli 4C: Malignite için yüksek şüpheli
BI-RADS 5	Yüksek derecede malignite
BI-RADS 6	Biyopsi ile kanıtlanmış malignite

BI-RADS: Meme Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemi

2.4. MEME KANSERİNDE KLİNİK EVRELEME

Meme kanseri tanısı konulan hastalar tedaviye başlamadan önce klinik olarak evrelendirilmelidir. TNM (Tümör, Nodül, Metastaz) evreleme sistemi, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından ilk olarak 1959 yılında tanımlanan, hastalığın prognozunu belirlemede ve tedavisine karar vermede kullanılan bir sistemdir. Ocak 2018'de yayımlanan AJCC 8. versiyonunda TNM evrelemesi anatomik (klinik ve patolojik) ve prognostik (klinik ve patolojik) olmak üzere iki bölümde incelenmektedir.

T: Primer invaziv tümör boyutunu gösterir. Fizik muayene ya da radyolojik görüntülemelerde (MRG, US ya da MG) elde edilen tümör boyutuna göre belirlenir.

N: Bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığını gösterir.

M: Uzak metastaz varlığını gösterir.

TNM EVRELEME

Klinik, patolojik ve anatomik TNM sınıflaması aşağıda gösterilmiştir; (Tablo 2-Tablo 3-Tablo-4, Tablo-5, Tablo-6) (39)

Tablo 2. Meme Kanseri TNM evrelemesinde klinik T Durumu Gösterir Tablo

Tx	Primer tümör saptanamamaktadır
T0	Primer tümör yok
Tis Tis (DCIS) Tis (paget)	Karsinoma in situ Duktal karsinoma in situ Meme başının kitlesiz Paget hastalığı (Paget hastalığına bağlı meme parankimindeki karsinomlar, parankimal hastalığın boyutuna ve özelliklerine göre kategorize edilir)
T1	Tümörün en büyük boyuru 20 mm veya daha az
T1mic	En büyük boyutu 1 mm veya daha az olan mikroinvazyon
T1a	En büyük boyutu 1 mm den büyük ancak 5 mm yi geçmeyen tümör
T1b	En büyük boyutu 5 mm den büyük ancak 10 mm yi geçmeyen tümör
T1c	En büyük boyutu 10 mm den büyük ancak 20 mm yi geçmeyen tümör
T2	En büyük boyutu 20 mm den büyük ancak 50 mm yi geçmeyen tümör
T3	En büyük boyutu 50 mm den büyük olan tümör
T4	Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde (ülserasyon ya da makroskopik nodüller) direkt yayılım
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
T4b	Meme cildinde ödem (peau d'orange da dahil) veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri
T4c	T4a ve T4b birlikte
T4d	Enflamatuvar karsinom

DCIS: Duktal karsinoma in situ

Tablo 3. Meme Kanseri TNM evrelemesinde klinik N Durumu Gösterir Tablo

cNx	Bölgesel lenf nodu saptanamamaktadır (örn. daha önce çıkartılmış)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (Görüntüleme ya da fizik muayene ile)
cN1 cN1mi	İpsilateral lenf nod(lar)ında fikse olmayan metastaz Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2-2.0 mm arası)
cN2	
cN2a	Birbirine veya çevre dokulara fikse ipsilateral level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz
cN2b	Klinik olarak aksiller level I,II lenf nodu metastazı olmadan sadece klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz
cN3	Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklaviküler lenf nod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nod(ları) metastazı
cN3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nod (ları) metastazı
cN3b	İpsilateral internal mammaryal lenf nod (lar)ında ve aksiller lenf nod(lar)ında metastaz
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nod (ları) metastazı

Tablo 4. Meme Kanseri TNM evrelemesinde patolojik N Durumu Gösterir Tablo

pNx	Bölgesel lenf nodları saptanamamakta (örn. patolojik inceleme için daha önce çıkartılmış veya çıkartılmamış)
pN0	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücreleri (İTH) için ek inceleme yok
pN0(i+)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok,pozitif İTH, 0,2 mm den geniş İHK kümesi yok
pN0(mol+)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler hücreler (RT-PCR)**
pN1	Mikrometastaz, 1-3 arası aksiller lenf nodlarında, ve/veya internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil***
pN1mi	Mikrometastaz (yaklaşık 200 here, 0.2-2.0 mm arası)
pN1a	1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir tanesi 2.0 mm den geniş
pN1b	İpsilateral internal mammaryal sentinel lenf nod metastazı, İTH haric
pN1c	pN1a ve pN1b birlikte
pN2	
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz, veya aksiller lenf nodu metastaz olmadığında internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin****metastaz
pN2b	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm den büyük en az bir tümör odağı) Aksiller lenf nodu metastazı yokken,internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin****metastaz
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda, veya infraklaviküler (level III aksiller) lenf nodlarında, veya 1-3 aksiller (level I,II) lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin**** ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz; veya klinik olarak negatif internal mammaryal lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan mikro veya makrometastazla birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm den büyük en az bir tümör odağı), veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz
pN3b	cN2b ile birlikte pN1a veya pN2a (internal mammaryal lenf nodu pozitifliği); veya pN1b ile birlikte pN2a
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

Not: H&E boyası ile elde edilebilen ancak sıklıkla sadece immünohistokimyasal (IHK) veya moleküler metodlarla saptanan, 0.2 mm den daha geniş olmayan tek tümör hücreleri veya 200'den daha az hücre içeren küçük hücre kümeleri 'izole tümör hücreleri (ITH)' olarak tanımlanır. * Sınıflamasentinel lenf nodu diseksiyonu uygulanan veya uygulanmayan aksiller lenf nodu diseksiyonuna göre yapılır. Aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanmayan sentinel lenf nodu diseksiyonuna dayalı yapılan sınıflama, sentinel nod için (sn) ile belirtilir, örn:pN0 (i+) (sn) ** Reverse transkriptaz/polimeraz zincir reaksiyonu *** Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanamayan metastazlarda 'klinik olarak belirgin olmayan' terimi kullanılır. ****Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanan metastazlarda 'klinik olarak belirgin' terimi kullanılır

Tablo 5. Meme Kanseri TNM evrelemesinde M Durumu Gösterir Tablo

M0	Klinik veya radyografik uzak metastaz yok
cM0 (i+)	Metastaz bulguları olmayan bir hastada kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan nodal dokularda 0,2 mm'den küçük moleküler veya mikroskopik olarak algılanan tümör hücrelerinin birikmesi
M1	Klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen ve / veya histolojik olarak 0.2 mm'den daha büyük olduğu kanatlanmış uzak metastazlar

Tablo 6. Meme Kanseri Klinik Evreleme Gösterir Tablo

Stage	T N M
0	Tis N0 M0
1A	T1 N0 M0
1B	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0
2A	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
2B	T2 N1 M0 T3 N0 M0
3A	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
3B	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
3C	T (herhangi) N3 M0
4	T (herhangi) N (herhangi) M1

2.5. MEME KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER SINIFLAMA

Moleküler sınıflama:

Meme kanseri farklı biyolojik davranışı, epidemiyolojik karakteri, doğal geçmişi, tedaviye yanıtı ve prognozu olan heterojen bir kanser tipidir (40).

İmmunohistokimyasal yöntemlerle boyanarak elde edilen östrojen reseptör(ER), progesteron reseptör (PR) ve HER-2 proteinine göre 2000 yılında Perou ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamaya göre 4 ana gruba ayrılır (41).

Tablo 7. Meme Kanseri Moleküler Sınıflama

Gen Ekspresyon Düzeylerine Göre Meme Kanserin Patolojik Alt Tipleri			
Luminal A	Luminal B	Her2 Overeksprese	Bazal Like
<ul style="list-style-type: none">•En sık görülen tiptir.•En iyi prognozlu tiptir.•ER ve/veya PR pozitifdir.•Hormonoterapiye en duyarlı olan tiptir.•Ki 67 indeksi düşüktür. Her2 Negatifdir.	<ul style="list-style-type: none">• ER ve/veya PR pozitifdir.•Hormonoterapi ve kemoterapiye duyarlıdır.•Ki 67 indeksi yüksektir.•Her2 pozitif ya da negatif olabilir.•Luminal A ya göre prognozu daha kötüdür.	<ul style="list-style-type: none">•ER ve PR negatifdir.•Her2 pozitifdir.•Luminal gruba göre daha agresiftir.•Her2 hedefli tedavilere ve kemoterapi duyarlıdır.	<ul style="list-style-type: none">•ER, PR ve HER2 negatifdir.•Kemoterapiye duyarlıdır.•En kötü prognozlu tiptir

ER: östrojen reseptör PR: progesteron reseptör HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü

ER ve PR, normal ve neoplastik meme epitelinin büyümesini uyaran nükleer seks steroid reseptörleridir. Meme kanserlerinin yaklaşık %75'inde saptanmaktadır. Saptandıklarında hormonal tedaviye yanıtın işaretidir (42).

Luminal tip (ER+ ve HER2 -) kanserler de, ER ve PR nin beraber pozitif olduğu vakalar, iyi diferansiye ve yavaş büyüyen kısımda yer alırken; düşük ER pozitifliği ve PR negatifliği kötü diferansiye ve hızlı büyüme oranına sahiptir. Östrojen bu grupta sistemi başlatan ana etkidir (43).

Proliferatif hücrelerde eksprese edilen bir nükleer antijen olan proliferasyon markerı (Ki67) göstergesi, malign tümörlerin proliferasyon oranını yansıtır. Düşük Ki67 indeksi, luminal A kanserlerinin düşük dereceli tümörlere ve en iyi prognoza sahip olmasının ana nedenidir. Ki-67 işaretleme indeksi, farklı tedavi seçenekleri gerektiren ve aynı zamanda farklı prognoza sahip olan luminal A ve luminal B (HER2-negatif) alt tipleri arasında ayırım yapmak için kullanılan ana göstergedir (44). Luminal A alt tipi kanser, düşük dereceli kanserler ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (45).

Erythroblastic oncogene B-2 (ERBB2) olarak da bilinen HER2, bir protoonkogen olan retiküler aktive edici sistem (RAS) ve fosfatidilinositol 3-kinaz – aktivasyon (PI3K-AKT) sinyal yolağını stimule ederek apoptozu ve hücre proliferasyonu tetikleyen tirozin kinaz tipindeki reseptör proteindir. HER2 pozitif bu grup meme kanserlerinin %20' sini meydana getirir (46).

HER reseptör ailesi ve bunlarla ilişkili sinyal iletim yolları hücre büyümesi ve sağkalımında baskın bir rol oynamaktadır. HER2 pozitifliğinin meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (47).

Çin'de yapılan bir başka araştırma, luminal A kanserlerinin en iyi prognoza, Her-2+ kanserlerinin ise en kötü prognoza sahip olduğunu ortaya koymuştur (48).

Triple negatif meme kanseri (TNBC) alttipi meme kanserlerinin %15' ini meydana getirir. Bu kanser tipi ve sahip oldukları basal-like gen ekspresyonu adını basal tabakaya lokalize myoepitelyal hücrelerde normalden fazla ekspresyone olan benzer genlerden almaktadır (49). Özellikle agresif bir biyolojik seyre sahip olan TNBC, diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında uzak rekürrens, viseral metastazlar ve ölümlerle güçlü bir şekilde ilişkilidir (50).

Histopatolojik Sınıflama:

Histopatolojik sınıflama tablo-8 de gösterilmiştir (51).

Tablo 8. Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması

Non-invaziv Lobüler Neoplazi
Atipik lobüler hiperplazi Lobiler karsinoma in situ Klasik lobüler karsinoma in situ Florid lobüler karsinoma in situ Pleomorfik lobüler karsinoma in situ
Duktal Karsinoma in Situ (DCIS)
İnfiltrasyon göstermeyen intraduktal karsinom DCIS, düşük nükleer dereceli DCIS, orta nükleer dereceli DCIS, yüksek nükleer dereceli
İnvaziv Meme Karsinomları
İnfiltratif duktal karsinom Onkositik karsinom Lipidden zengin karsinom Glikojenden zengin karsinom Sebase karsinom Lobüler karsinom Tubuler karsinom Kribriform karsinom Müsinöz adenokarsinom Müsinöz kistadenokarsinom Memenin invaziv mikropapiller karsinomu Apokrin adenokarsinom Metaplastik karsinom

2.6. MEME KANSERİNDE TEDAVİ

2.6.1. Cerrahi Tedavi

Lokal ve bölgesel meme kanseri ilk seçenek cerrahi olarak devam etmektedir. Yirminci yüzyılın ilk yarısında, meme kanseri teşhisi konan kadınlar, ilk kez 1894 yılında William Stewart Halsted tarafından tanımlandığı gibi, sıklıkla olarak radikal mastektomi ile tedavi edilmiştir. Meme koruyucu cerrahi memenin bütünlüğünü korumayı ve tümörün tam eksizyonu için çevre sağlam dokunun bir kısmını içine alan bir cerrahi prosedürü içerir. Meme koruyucu cerrahinin gelişmesi ve sık tercih edilmesindeki en büyük etken hastaların mastektomiye tercih etmemesidir. Sonrasında

uygulanacak kemoterapi ve radyasyon tekniklerinin gelişmesi de buna destek sağlamaktadır. Meme koruyucu cerrahi (MKC), erken meme kanseri tedavisinde lumpektomi ve radyasyon ile sağkalımın mastektomi ile eşdeğer olarak kabul görmektedir (50,52).

2.6.2. Radyoterapi

Radyasyon tedavisi (RT), meme kanseri tedavisinde hastanın evresine, risk durumuna, hastanın uygulamak istediği tedavi seçeneklerine göre özelleşmiş tekniklerle tedavide önemli bir yere sahiptir. MKC sonrası RT, lokal nüks (LR) riskini %50-60 oranında azalttığı için duktal karsinoma in situ'da (evre 0) endikedir. Erken evre (evre I-II) invaziv meme kanserinde RT, MKC'yi takiben standart bir tedavi olmaya devam etmektedir; ancak evre I, hormon reseptörü pozitif tümörü olan yaşlı (≥ 70 yaş) hastalarda RT olmaksızın hormonal tedavi alternatif tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir. Bazı meme kanseri hastalarında, MKC'yi takiben tüm memenin RT'si gerekli değildir ve tümör yatağının ve çevre dokuların RT'si (hızlandırılmış kısmi meme ışınlaması olarak adlandırılır; APBI) bunun yerine kullanılabilir. Mastektomiye takiben RT, 1 ila 3 (pN1a) veya ≥ 4 (pN2a, pN3a) pozitif aksiller lenf nodu olan hastalarda LR riskini önemli ölçüde azaltır ve genel sağkalımı iyileştirir. Pozitif lenf nodları olan hastalar için, randomize bir klinik çalışmadan elde edilen kanıtlar radikal mastektomiye ve ardından göğüs duvarı, aksiller apeks ve supraklaviküler bölgenin hipofraksiyone RT'sini desteklemektedir. Yapılan çalışmalara göre, bir ila iki pozitif sentinel lenf nodu olan seçilmiş vakalarda tamamlayıcı aksiller diseksiyona gerek yoktur. Ancak mikrometastazlar (pN1mi) haricinde, aksiller lenf nodlarının veya bireysel riske bağlı olarak diğer nodal bölgelerdeki lenf nodlarının ışınlanması önerilmektedir. Neoadjuvan sistemik tedavi (NST) ve ardından MKC sonrasında tüm meme ışınlaması (WBI) zorunlu iken, NST ve ardından mastektomi sonrasında, başlangıçta evre III-IV ve $\geq ypN1$ aksiller durum vakalarında postoperatif RT verilmelidir (53).

2.6.3. Sistemik Tedavi

2.6.3.1. Neoadjuvant Tedavi

Neoadjuvan tedavi için çeşitli endikasyonlar vardır: meme koruma isteyen bir hastada 5 cm'den büyük bir tümör, göğüs duvarına sabitlenmiş bir tümör, lokal olarak ilerlemiş hastalık ve inflamatuvar meme kanseri. Seçilecek neoadjuvan kemoterapi seçenekleri reseptör alt tipine bağlıdır; çoğu bir antrasiklin ve bir taksan içerir. HER2-pozitif hastalık için trastuzumab ve pertuzumab taksan ile eş zamanlı olarak verilmelidir (54,55). Kemoterapinin çok toksik olacağı ancak hala tedavi edilebilir meme kanseri olan lokal ileri hastalığı olan hastalar için neoadjuvan endokrin tedavisi de akla gelmelidir.

Bu durumlarda başlangıç sistemik tedavide neoadjuvan tedavi ilk seçenektir. Bu sayede tümör hacmi küçültülüp hasta ameliyata hazır hale getirilmiş olur (56).

2.6.3.2. Adjuvant Kemoterapi

Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi yüksek risk faktörlerini barındıran hasta grubu için uygun görülmektedir. TBNC; HER2 pozitif; büyük tümör boyutu; pozitif lenf nodu bu grup için endikasyon oluşturur. Lenf nodları ve ER-pozitif tümörler için negatif sonuçları olan hastalar için, uzak nüks riskini daha iyi tahmin etmenin yanı sıra kemoterapiden en fazla fayda sağlayacak hastaları belirlemek için ribonükleik asit (RNA) tabanlı genomik test kullanılabilir (57). Genomik test, kemoterapinin endike olup olmadığını belirlemek için Sentinel Lenf Nodu Biopsisi (SNLB) veya aksiller diseksiyondan sonra sınırlı sayıda pozitif lenf nodu olan hastalar için de düşünülebilir (58). Bu yüksek riskli gruba verilecek adjuvan sitotoksik tedavi hem taksan grubu ilaç hem de antrasiklin grubu ilaç içerisinde barındırılmalıdır. Verilecek kemoterapi kararı hastanın ek hastalıklarına, oluşabilecek olası yan etkilere, yaşam süresine bağlı olarak göre değişmektedir (37).

2.6.3.3. Hormonal Tedavi

ER veya PR pozitif olan tüm meme kanserli hastalara endokrin tedavi önerilmektedir. Tamoksifen, seçici bir ER modülatörüdür. Tamoksifenin kanser hücreleri üzerindeki tedavi edici etkisi, ER' nün translokasyonunun ve nükleer

bağlanmasının inhibisyonuyla oluşur (59). Tamoksifenin faydası; yaş, nodal durum veya adjuvan kemoterapiden bağımsızdır (60).

Aromataz inhibitörleri, adrenal bezler tarafından üretilen androjenik substratlardan östrojen sentezinden sorumlu olan enzimleri inhibe ederek dolaşımdaki östrojen seviyelerini düşürerek etki eder. Steroidal olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılır. Steroidal yapıda olanlar enzimi geri dönüşümsüz inhibe ederken steroidal olmayanlar geri dönüşümlü inhibisyon sağlar. Birinci nesil aromataz inhibitörlerinin parenteral uygulamasının yan etkileri ve uygunsuzluğu nedeniyle anastrozol, formestan ve letrozol gibi ikinci ve üçüncü nesil aromataz inhibitörleri çıkarılmıştır (61). Östrojen temel olarak overlerde üretildiği için premenopozal dönemde tek başına aromataz inhibitör kullanımı önerilmez.(62)

Eğer hastada artmış osteoporoz riski veya aromataz inhibitörüne karşı bir direnç yoksa aromataz inhibitörlerinden biri; varsa tamoksifen olması önerilmektedir. SOFT çalışmasına göre, sadece kemoterapi alan meme kanserli hastalarda ovaryan supresyon ve eksemestan tamoksifenden daha üstün bulunmuştur (63). Premenopozal kemoterapi almayan hastalarda tek başına tamoksifen tedavi olarak kabul görmektedir. Endokrin tedavi en az 5 yıl önerilir; ancak randomize ATLAS çalışmasının sonuçları, 5 yerine 10 yıllık tamoksifen ile meme kanseri mortalitesinde %3'lük ek bir iyileşme olduğunu göstermiştir (64).

Güncel tedavi protokolünde tamoksifen, ER (+) ve ER (-) olan postmenapozal hastalarda nodal duruma bakılmaksızın verilebilir. Aynı şekilde nod negatif veya nod pozitif premenapozal hastalar eğer ER(+) ise tamoksifen adaydırlar. Günümüz tedavi protokollerinde sadece ER(-) premenapozal hastalara tamoksifen verilmemektedir (65). Son zamanlarda ER(-) olup PR (+) hastalara da tamoksifen tedavisi uygulanmaktadır.Son zamanlarda tamoksifene karşı gelişen direncin sebebi net olarak bilinmemekle birlikte bu hasta grubunda nükleer p21 aktive kinaz 1 (PAK1) ve Siklin D1 ekspresyonunun tespit edilmiş, araştırmalar bu yönde şekillenmektedir (66,67).

Yumurtalık baskılaması herhangi bir kanser türü için ilk sistemik tedavi ve hormon reseptörü pozitif meme kanseri için en eski endokrin tedavi Yumurtalık baskılaması, lüteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) analogları veya goserlin,

leuprolid, buserelin ve triptorelin gibi agonistlerle medikal ooforektomi ile yapılır (68,69).

Erken evre HER 2 pozitif meme kanserli hastalarda en az bir yıl süre ile kemoterapiye ek olarak HER 2 spesifik bir monoklonal antikor olan transtzumab sağkalımı artırıcı etkisinden dolayı verilmelidir (70,71). Bunun yerine HER 2 üzerine farklı bir yoldan etki eden başka bir monoklonal antikor olan pertuzumab da tercih edilebilir (37).

2.6.4. Metastatik Meme Kanserinde Tedavi

Metastaz tedavisinin amacı sağkalımı arttırmak, semptomları hafifletmek veya gidermek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktır (68,72). Metastatik meme kanseri tedavisi, toksisite riski, hastanın tercihleri, tümörün yükü, HER2 durumu ve hormon reseptör durumu gibi tümörün karakterizasyonu, yaş, önceki tedavi öyküsü, eşlik eden hastalıklar, tümörle ilişkili semptomların derecesi ve metastaz bölgeleri gibi belirli faktörlere göre tedavi seçeneklerinde farklılık olabilir. Metastatik meme kanserinde tedavinin temeli cerrahi, kemoterapi ve hormonal terapi gibi üç şekilde kategorize edilebilir (73). Metastatik meme kanseri kombinasyon tedavileri ile yaşam kalitesini artırabilir ve tek tedavi kullanımıyla ilişkili yan etkileri indirgenebilir.

2.6.4.1. Metastatik Meme Kanserinde Cerrahi Ve Radyoterapi Tedavisi

Cerrahi tedavinin tercih edilmesi hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Özellikle lokorejyonel ve sentinel lenf nodu vakaları için nodal diseksiyonda MKC hastalığın yaygın tedavilerinden biridir. Cerrahi tek başına veya kemoterapi veya hormon tedavisi ile birlikte tercih edilebilir (74). Kanseri rezeke etmenin yanı sıra ileride gelişebilecek komplikasyonları (medüller kompresyon, patolojik kırıklar) önlemede, metastazları çıkarmada, vücut da tümör ya da tümör dışı başka bir lezyonu çıkarıp olası tanıları ekarte ederek sağ kalımı arttırıp, ölüm oranını azaltabilir (74,75).

Cerrahi tedavi sonrası beraberinde RT kullanılır. Bu tedaviye rağmen nüks gelişmemesi için tümör boyutu 1 santimetreden büyük olan hastalarda tedaviye hormonal tedavi eklenir (76–78).

2.6.4.2. Metastatik Meme Kanserinde Kemoterapi

Metastatik evre meme kanseri, tedavide tamamen kür şansı olmasa da kullanılan sistemik kemoterapi, hedefe yönelik endokrin ve biyolojik tedavi seçenekleri ile son on yılda büyük oranda gelişmeler sağlanmıştır. Metastatik meme kanser tanılı hastalarda yaş, performans durumu, eşlik eden komorbid hastalıklar, metastazın yeri, büyüklüğü, biyolojik alt tipine göre medyan sağkalım 18 ila 36 ay arasında değişmektedir. Bu sağkalım süresi birkaç aydan yıllara kadar değişen bir zamanı kapsamaktadır (79–83). Doksorubisin, lipozomal doksorubisin, paklitaksel, kapesitabin, gemitabin, vinorelbin, eribulin sıklıkla monoterapi veya kombinasyon tedavisi daha önce antrasiklinler ve taksanlarla tedavi edilmiş hastalardakullanılabilir.(84)HER-2 pozitif hastalarda ise tedaviye hedefe yönelik ajanlar (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab, emtansin, lapatinib) eklenebilir (85).

2.7. MEME KANSERİNDE BEYİN METASTAZI

2.7.1. Genel Bilgiler

Meme kanseri, beyin metastazlarının en önemli ikinci nedenidir. Meme kanseri tanısı alan her üç hastadan birinde ilerleyen dönemlerde beyin metastazı teşhisi konmuştur (1,3,86).

Meme kanserinde beyin metastazına bağlı ölümler daha ileri nörogörüntüleme teknolojilerinin gelişmesi ve meme kanserinin iyileştirilmesine yönelik tedavilerin ortaya çıkmasıyla sağkalımın uzamasına bağlı olarak artmaktadır. Beyin metastazlı meme kanserinde prognoz kötüdür ve medyan sağkalım 6-7 ay ve 1 yıllık sağkalım oranı %20, 2 yıllık sağkalım oranı %2 dir (87,88).

Primer tümörden kaynaklanan kanser hücreleri kan yoluyla beyne ulaşır ve beynin herhangi bir yapısını tutar. Tutulum daha çok basınç etkiyle semptom oluştursa da tutulan bölgeye göre farklı semptomlar görülür. Basınç etkisiyle mide bulantı,kusma, baş ağrısı; tuttuğu bölgeye göre epileptik nöbetler, baş dönmesi, ekstremitelerde felç, görme ve konuşma bozuklukları görülür (89).

İmmunohistokimyasal yöntemlerle boyanarak elde edilen ER, PR ve HER-2 proteinleri 2000 yılında Perou ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamaya göre 4 ana gruba

ayrılan profillemede her alt grubun farklı gen havuzlarına sahip olduğu bulunmuş, bundan dolayıdır ki kanser hücreleri metastaz için farklı sinyal yollarını ve metastaz bölgelerini tercih ettiği saptanmıştır (41,90).

Hormon-reseptör-pozitif (HR+) alt tipi tüm meme kanserlerinin %60-70'ini meydana getirir ve %15 oran ile en düşük beyin metastazı insidansına sahiptir. (2,91) Beyin metastazı sonrası HR+ hastalarda genel sağkalım (OS), beyin metastatik meme kanseri (BCBM)'nin yaklaşık 5-10 aydır. HER2+ alt tipi tüm meme kanserlerinin %20-%30'unu oluşturur, ancak en yüksek beyin metastazı insidansı %31-%50 ile metastatik HR-/HER2+ meme kanseri olan ve BCBM gelişen hastalardadır. BCBM geliştikten sonraki OS bazı yeni HER2 hedefli tedavilerle birlikte 11-18 aydır. HR+/HER2+ olan hastaların yaklaşık üçte biri meme kanseri BCBM geliştirecektir. Bu üçlü-pozitif hasta grubu, sağkalım ile daha olumlu bir prognoza sahiptir ve bu süre 16-19 aydır. TNBC tüm meme kanserlerinin %15'ini oluşturur. TNBC beyin kanserli hastaların OS metastazları 4-5 aydır ve BCBM'nin başlangıcı metastatik hastalık tanısından sonraki en erken dönemdir (92).

Beyin metastazlı meme kanserinde temel tedavi lokal cerrahi, tüm beyne radyasyon veya stereotaktik radyocerrahi; tamamlayıcı olarak da kemoterapi ve biyolojik tedavi şeklindedir. Fakat beyin kan bariyerinin koruyucu etkisinden dolayı sistemik tedavi sınırlıdır (93).

2.7.2. Beyin Kan Bariyeri ve Beyin Tümör Bariyeri

Beyin metastazlı meme kanserli bir hasta için en uygun tedaviyi belirlerken, beyin vaskülaritesinin özelleşmiş fizyolojisini göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Kan-beyin bariyeri (BBB), serebral mikrovaskülatürü kaplayan özelleşmiş endotel hücreleri, perisitler ve astrositik perivasküler uç yapraklar tarafından oluşturulan vasküler yapı ve beyin parankimi arasındaki fizyolojik bir bariyerdir (94,95).

Merkezi sinir sistemi (MSS) sıkı bağlantılar ile oluşturduğu seçici geçirgen BBB sayesinde belirli maddelerin beyne girişi engellenmiş, zararlı metabolitlerin ve atıkların beyinden uzaklaştırılması sağlanmış olur (96,97).

Meme kanseri hücrelerinin beyne metastazında birincil bölgedeki hücrelerin bir kısmı epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) ile invazif özellikler kazanmıştır. İnvaziv kanser hücreleri kan dolaşımına intravazasyon yapar, hayatta kalır ve dolaşım sisteminde durur. Daha sonra bu hücreler transendotelyal göç yoluyla ekstrasvazasyon yapar, kolonize olur ve metastatik beyin lezyonları meydana getirir. BBB, normal beyin fonksiyonunun sağlanmasında kritik bir role sahiptir. Beyinde primer veya metastatik tümörlerin gelişmesiyle birlikte, BBB bozulur ve Beyin tümör bariyerine (BTB) dönüşmüş olur. BTB, BBB 'ye göre daha heterojen ve geçirgen bir yapıya sahiptir. Bu sayede beyin metastatik hastalarda beyne geçiş daha fazladır (98–100).

BBB geçirgenliğini etkileyen faktörler vardır. Bunlar yük, lipofiliklik, plazma proteinlerine bağlanma afinitesi ve molekül boyutudur. Tedavide kullandığımız birçok sitotoksik ve moleküler hedefli ajanı içeren büyük hidrofilik moleküller, reseptör aracılı transsitoz ile aktif olarak taşınmadıkları sürece MSS alınmazlar (95).

Buna ek olarak, BBB'yi oluşturan endotel hücreleri, çeşitli kemoterapötik ajanlara dirençle ilişkili bir ilaç efluks proteini olan P-glikoproteini yüksek oranda eksprese eder (101). Herhangi bir ajan BBB'yi geçse bile, beyin metastazını çevreleyen reaktif astrositler tümörü aktif olarak savunabilir. BBB, başarılı bir şekilde tedavi edilmiş sistemik hastalığı olan hastaların metastazları için bir sığınak görevini üstlenebilir (102).

2.7.3. Beyin Metastazında Mikroçevre

Kanser metastazı, primer tümörün çevre dokuya lokal invazyonunu, intravazasyonunu ve tümörün çevre dokuya yayılması oradan dolaşıma geçmesi, dolaşımda varlığını sürdürebilmesi, uzak bölgelere ekstrasvazasyonunu ve organda kolonize olmasını içeren çok aşamalı bir süreçtir. Bu sürecin sonunda mikro sonrasında makro metastazlar meydana gelir (103,104). Kolonizasyon kanser hücresinin yanında stromal hücreleri, hücre dışı matriksi ve immun hücreleri de içerir. Bu yüzden kolonizasyon organdan organa hücre çeşitliliğinden dolayı farklı mekanizmaları içerir (105). Bu mekanizmalar tümörün davranışlarını ve tümör mikroçevresini belirlemiş olur (106).

Lenfositlerin beyin parankiminde nadir bulunduğu bilinmektedir. Yapılan retrospektif bir çalışmada, beyin metastazlı meme kanserli hastaların parankiminde

>%90 üzerinde tümör infiltre eden lenfosit (TIL) görülmüş. TIL 'de beyin metastazı gelişiminde önemli bir faktör olarak görülmüştür. Bu da bize göstermiştir ki beyin de bulunan immun hücre tipleri farklı olsa da primer beyin tümörlü ve beyin metastazlı hastalarda immunoterapi önemli bir tedavi seçeneği olmaya adaydır (107–109).

Astrositler BBB tümünü kaplayan ve distroglikan gibi proteinler içeren polarize uç yaprakları olan beyinde en çok bulunan glial hücrelerdir. Distrofin ve aquaporin-4 ile BBB oluşturur. Dolaşımda bulunan kanser hücrelerinin beyne geçip çoğalabilmeleri için bu astrosit hücre bariyerini aşması gerekmektedir. Dolaşıma çıkan kanser hücrelerinin çoğu ölse de bir kısmı beyin kılcal damarlarının dış yüzeyine bağlanıp bir kılıf olarak büyürler (110). Görülmüştür ki astrositler hem primer ve metastatik kanser hücrelerini öldürücü hem de tümör hücrelerinin teşvik edici özelliklere sahiptir. Bu durum astrositlerin farklı işlevlere sahip alt tiplere sahip olduğunu göstermiştir (111). Örnek olarak; astrositler kanser hücrelerinin apoptozunu indükleyen plazminojen üretirken, astrosit türevli siklik GMP-AMP sentaz ise beyin metastazının gelişmesini teşvik eder.(112)A1 Ve A2 olarak adlandırılan iki farklı alt tip astrosit beyinde nöroinflamasyon ve iskemi ile ilişkili bulunmuştur (113,114). Tümörle ilişkili astrositlerin çoğunun A2 alt tipinde olduğu düşünülmele beraber bu iki alt tipin birbirine dönüşüp dönüşmediği ve farklı tiplerinin olup olmadığı henüz net bilinmemektedir (115).

Hem primer hem metastatik beyin tümörlerinin kendine özgü anatomik yapısı, hücre tipleri, geçirgenlikleri, bağışıklık özellikleri ve sahip olduğu diğer özelliklerden dolayı kendine has bir mikroçevresi bulunmaktadır. Bu özellikler göze alındığında beyne metastaz da, tedaviye yanıtta, tümör hücrelerinin birbiri ile olan ilişkilerinin belirlenmesinde tüm bu özelliklerinin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir. Aşağıda birkaç sinyal iletim molekülü tanımlanacaktır (89).

2.7.4. Beyin Metastazında Sinyal İletim

STAT3 sinyal yolu: Janus kinaz (JAK)-sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yolu, sitokinlerin etkileşimi ile aktive olan önemli bir sinyal mekanizmasıdır (114). STAT3 ve nükleer faktör (NF) κ B sinyal yolları, beyin metastazlarında tümörle ilişkili astrositlerde anahtar rol oynar. Reaktif astrositler, STAT3'ün fosforilasyonunu ve CD8+ T hücre fonksiyonunun baskılanmasına katkıda

bulunabilecek programlı hücre ölümü-ligandı 1(PD-L1)'in ekspresyonunu gösterir. STAT3 aktivasyonu için pozitif olan reaktif astrositler, CD74 ligand makrofaj göçünü engelleyen faktör (MIF) üretimi ve bunun sonucunda MIF-CD74 ekseninin aktivasyonu yoluyla beyin metastazlarındaki CD74+ mikroglia-makrofaj sayısını artırır. NF- κ B yolu, CD74+ mikroglia-makrofajlarda aktive edilir (111). Mikroglia-makrofajlar ve astrositler arasındaki çapraz etkileşim, primer beyin tümörlerinde immünosupresif bir ortamın oluşmasına katkıda bulunur. Kanser hücreleri, siklik guanozin 3', 5'-monofosfat (GMP)- adenozin 3',5'-monofosfat (AMP) (cGAMP)'i konneksin 43 (Cx43) prokaderin 7 (PCDH7) boşluk bağlantıları yoluyla astrositlere aktarır ve bu sonraki hücrelerde stimülatör interferon genleri (cGAS-STING) yolunun aktivasyonu ile sonuçlanır. Astrositler tarafından interferon- α (IFN- α) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) üretimi, kanser hücrelerinde sinyal dönüştürücü transkripsiyon 1 (STAT1) ve Nükleer faktör-Kappa B (NF- κ B) yollarının aktivasyonunu indükler ve böylece beyin metastazını destekler (116,117).

PI3K-Akt sinyal yolu: Beyin metastazlı meme kanserli hastaların %70 inde fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) yolağının aktive olduğu gösterilmiştir (89). PI3K, lipid kinaz ailesinin bir üyesidir. PI3K, yapısal özelliklerine ve lipid substrat tercihlerine göre üç sınıfa bölünmüştür (118). Sınıf I PI3K, özellikle de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat 3-kinaz katalitik alt ünitesi alfadaki (PIK3CA), meme kanseri gelişimi ile ilgili bulunmuştur. Meme kanseri hastalarının yaklaşık %30-40'ı PIK3CA mutasyonlarına sahiptir ve sıcak nokta mutasyonları çoğunlukla ekzon 9 ve 20'de bulunur (119). Beyin metastatik meme kanseri hastaların dahil edildiği bir derlemede yapılan örneklemelerde PIK3CA'nın (%22) tümör proteini 53 (TP53)'den (%52) sonra en sık rapor edilen ikinci gen olduğunu tespit edilmiş (120). PIK3CA değişiklikler, HER2-pozitif meme kanseri de dâhil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin oluşumu, ilerlemesini ve tedavi direncini desteklediği gösterilen PI3K/protein kinaz B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) yolağının aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu yolağın aktivasyonu hücre çoğalması, büyüme, metabolizma, anjiyogenez, invazyon, migrasyon ve apoptoz gibi birçok işlevi olduğu bilinmektedir. PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağı MSS metastazının düzenlenmesinde önemli bir rol aldığı gösterilmiştir. PI3K-Akt sinyal yolağı, PD-L1, sitotoksik T lenfosit-ilişkili protein için olanlar 4 (CTLA4), koloni uyarıcı faktör 1 (CSF1) ve Kanser

hücrelerindeki CSF1 reseptörü (CSF1R) gibi immunsupresif ve metastazı teşvik eden genlerin artmasına sebep olmaktadır. PI3K aktivitesinin farmakolojik inhibisyonunun bu genlerin ekspresyonunu ve farelerin beyindeki metastatik meme kanseri hücrelerinin infiltrasyonunu azalttığı bulunmuştur. Tümörle ilişkili makrofajlarda (TAM'lar) PI3K γ sinyalinin baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomunda immün baskılamayı teşvik ederek tümör büyümesini desteklediği gösterilmiştir. TAM'lardaki CSF1 sinyali meme kanseri hücrelerinin hem invazivliğini hem de intravazasyonunu arttırdığı gösterilmiş ve bu sinyalin inhibisyonu, TAM'ların sayısını azaltarak ve CD8+ T hücrelerinin faredeki infiltrasyonunu artırarak tümör büyümesini zayıflamasına katkıda bulunmuştur (93). Fosfotidilinozitol 4,5-bisfosfonat 2 (PIP2) ve PIP3'ten 3-fosfatı ortadan kaldıran bir lipid fosfataz olan PTEN, PI3K/AKT yolunu negatif yönde tetikler. Ten'in ortadan kalkması PIP2 ve PIP3'ün bozunmasını azaltarak PI3K/AKT sinyal kaskadını harekete geçirir. Yapılan çalışmalarda PTEN kaybının triple negatif beyin metastaz alt tipinin HR + ve HER + alt tipinine oranla daha yaygın olduğu saptanmıştır (121,122). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanserli hücrelerdeki PTEN miktarının beyne göç ettikten sonra azaldığını, beyin mikroçevresini terk ettikten sonra tekrar eski seviyelerine döndüğünü tespit etmişlerdir. Astrositlerden salınan eksozomal miRNA bu kaybın sebebi olarak gösterilmektedir (123).

HER2-HER3 Sinyal Yolu: EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü, ERBB1/HER1 olarak da bilinir), ERBB2 (HER2), ERBB3 (HER3) ve ERBB4 (HER4), ERBB reseptör tirozin kinaz (RTK) ailesinin üyeleridir (124). ERBB ailesi üyeleri, PI3K/Akt, tirozin kinaz yolağı (Ras/MEK/ERK), Janus-aktive kinaz/sinyal dönüştürücü transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT) ve fosfolipaz C γ /protein kinaz c ((PLC γ)/PKC) gibi aşağı akış sinyal yollarını aktive ederek hücre farklılaşması, çoğalması, anjiyogenez, göç, hayatta kalma, apoptoz ve metabolizma dâhil olmak üzere hayati biyolojik süreçlerin planlanmasında önemli role sahiptir (125). Reseptörlerdeki sinyal aktarımı ligandın hücre dışı alana bağlanması ve reseptör dimerizasyonuna izin vermek için dimerizasyon alanını açığa çıkarmasıyla olur. Daha sonra her bir reseptör, dimer parçasının tirozin kinaz bölümü transaktivasyonu eşliğinde fosforilasyon yoluyla partnerini aktive eder. Sonunda, fosforilasyon olayı aşağı yönlü sinyal yollarını aktive eder (126). Yapılan çalışmalar HER2-pozitifliğinin

BCBM gelişiminde önemli bir prognostik ve prediktif faktör olduğunu teyit etmişlerdir. Meme kanserli hastaların %30 unda HER 2 pozitifliği gelişebilir ve bu kötü sağkalımla ilişkilendirilmektedir (127). HER2+ meme kanserli hastaların yaklaşık %50'sinde beyin metastazı meydana gelmekte ve tanıdan sonra medyan sağkalım süresi 7 ila 18 ay arasında değişmektedir (91,128,129).

WNT VE NOTCH Sinyal Yolakları: Wnt ve Notch yolakları hem normal kök hücrelerde hem de tümör hücrelerinin metastaz yolakları ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. WNT yolağı üç farklı yolla etki gösterir, bunlar;: beta-Catenin bağımlı yollar (kanonik WNT yolu), düzlemsel hücre polaritesi (PCP) yolları ve Wnt/Ca²⁺'dir. Wnt sinyal yolağının tipik olmayan alt tipinin meme kanserinin bazal benzeri alt tipinin invaziv davranışıyla ilişkili olduğu gösterilmiş (130,131). Smid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu yolakların bazal benzeri meme kanserinde ve beyne özgü nüks de yüksek derece de görüldüğü tespit edilmiş (131). Çalışmalar Notch sinyal yolağının kanser hüclerinde hem tümör baskılıyıcı hem de onkojenik etki ettiğini göstermiştir. Klasik NOTCH yolakları dört NOTCH reseptöründen (NOTCH1-4) ve bunlara karşılık gelen ligandlardan (Delta benzeri 1, 3 ve 4 ve Jagged 1 ve 2) oluşur. Nam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Jagged-2 ligandının yüksek ekspresyonun Notch yolağını harekete geçirdiğini ve bu sayede tümör hücrelerinin metastazının gerçekleştiği görülmüştür. Bu aktive yolağın merkezi sinir sistemi metastazında önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür (132). Xing ve arkadaşları metastatik beyin hücrelerinde tesbit ettikleri yüksek miktardaki interlökin (IL)-1 β 'nın tümör anjiyogenezi, büyümesi ve invazyonu ile ilişkili olduğunu, astrositlerde Notch ligandı JAG1'in ekspresyonunu arttırarak beyin metastazında önemli bir yeri olduğunu göstermişlerdir (133).

2.7.5. Hormon Pozitif Meme Kanseri Tedavisi

2.7.5.1. Erken evre hormon pozitif meme kanseri tedavisi

Erken evre meme kanseri öncelikli olarak meme ve bölgesel lenf bezlerine operasyon geçirirler. Operasyon sonrası alınan örnekten hastanın östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerinin durumu ve insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) reseptörünün ifadesi ve beraberinde tümörün boyutu, derecesi, tutulan lenf bezi sayısı belirlenir. Bu sonuçlar neticesinde hastaya uygulanabilecek adjuvan tedavi

rejimleri değerlendirilir. Uygulanan cerrahi yöntemlerde biri olan MKC; lumpektomi ve radyasyon tedavisini içerir. MKC amaç hastalığın tedavisinin yanı sıra memeyi kozmetik olarak da kabul edilebilir bir seviyede tutmaktır. MKC uygulanamayan veya tercihi bu yönde olan hastalarda da mastektomi uygulanmaktadır. Opere olabilen meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda, mastektomi ve meme koruyucu tedavi arasında eşdeğer hastalıksız ve genel sağkalımı göstermiştir (134–137). Erken evre meme kanserli hormon reseptörü pozitif olan hastalar endokrin tedavisi almalıdır, beraberinde adjuvan kemoterapi alıp almayacağı hastalığın risk durumuna göre belirlenir. Yüksek dereceli tümör, büyük tümör boyutu (≥ 2 santimetre), patolojik olarak tutulmuş lenf düğümleri ve/veya yüksek 21-gen nüks skoru gibi yüksek riskli özelliklere sahip erken evre hormon reseptörü pozitif kanserli hastalara kemoterapi verilmektedir (138).

2.7.5.2. Lokal ileri evre hormon pozitif meme kanseri tedavisi

Lokal ileri evre hormon pozitif meme kanserli hastalarda operasyon öncesinde bir tümör yanıtı oluşturabilmek için neoadjuvan tedavi verilmektedir. Hormon pozitif lokal ileri evre meme kanserinde neoadjuvan tedavide komorbidite, yan etki ve diğer sebepler gibi bir neden yoksa ilk tercih kemoterapiden yana olur. Sonrasında hastaya operasyon uygulanır. Operasyon sonrası hastaya uygulanacak adjuvan tedavi hastanın klinik ve tümör durumuna göre belirlenir. Planlanan neoadjuvan kemoterapi tamamlanmış tüm hastalarda menopoz durumuna göre hastalığa bağlı sağ kalımı arttırmak ve hastalığın ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak için endokrin tedaviye başlanır (138).

2.7.5.3. Metastatik evre hormon pozitif meme kanseri tedavisi

Metastatik hormon pozitif meme kanserli hastalarda tedavi seçeneği pek mümkün olmasa da sağ kalımı arttırmak ve nüksü önlemek için endokrin tedavide dahil sistemik tedavilerdeki gelişmeler yüz güldürücüdür. Verilecek endokrin tedavi tek başına veya hedeflenen ajanlarla kombinasyon halinde tedaviye iyi yanıt verir. Verilen bu tedavi kemoterapiye nazaran daha az yan etki ve toksisiteye sahiptir. Bu sayede oluşan semptomlar daha az olduğu için hasta uyumu da daha kolay olmaktadır (138). Metastatik hastalık gelişen organda biyopsi alınır. Alınan biyopside hastalığın erken evre olup olmadığına bakılmaksızın tiplendirme yapılır. Metastatik organdan

biyopsi alınmamasının sebebi, primer organla karşılaştırıldığında %15 kadar uyumsuz ER sonuçları elde edilmesidir (139).

Metastaz sonrası ilk tedavi tek başına veya kombinasyon tedavilerle olası yan etkilerden dolayı endokrin tedavidir. Oligometastazı olan hormon pozitif meme kanserli hastalarda kemoterapi endokrin tedaviye alternatiftir. Fakat üstünlüğüne dair herhangi bir çalışma sonucu yoktur bu konuda (140).

Adjuvan endokrin tedavi bitiminde 12 ve üzeri ay sonrasında hastalıkta ilerleme veya başka bir uzak organ metastazı ile başvuran hastalarda tedavi seçeneğimiz, sikline bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörü artı birinci basamak endokrin tedavi (ET) veya ET önerilmektedir. Tercik edilen ET aromataz inhibitör (AI)'dür. Premenopozal meme kanserli kadın hastada, AI kullanırken yumurtalık supresyonu/ablasyona yapılmalıdır. AI letrozol ile CDK 4/6 inhibitörlerinin (palbociclib, ribociclib veya abemaciclib) kombinasyonları tercih edilmektedir (141). Tedavilerde ilaç seçilirken oluşabilecek yan etki profillerine göre tercih yapılır. Palbosiklib ve ribosiklib, abemaciclib'den daha yüksek nötropeni oranları ile ilişkilendirilirken, abemaciclib daha sık ishale sebebiyet verir. Ribosiklib, diğer ajanlara göre daha yüksek karaciğer fonksiyon testi anormalliklerine ve QTc uzamasına sebebiyet verir ve bu sebeple bazı hastalarda (örn. QTc uzatıcı ajanlar kullananlar) gruplarında daha az kullanılır. Abemaciclib beyin metastazı olan hastalarda tercih edilebilir bir seçenektir (141,142). Yapılan bir çalışmada eksemestan ve anastrozol benzer bir objektif yanıt oranı (her iki grupta yüzde 15) ve OS (sırasıyla 31 ve 33 ay) elde etmiştir (143).

AI'ler artı CDK 4/6 inhibitörlerine kabul edilebilir alternatifler; tek başına fulvestrant, fulvestrant artı CDK 4/6 inhibitörü, fulvestrant artı anastrozol, tek başına AI'dir. Kanser, belirli bir ET hattına veya hedeflenen bir ajana yanıt vermediğinde veya yanıt vermeyi durdurduğunda, başka bir ET hattına (hedefli bir ajanla veya onsuz) devam edilip edilmeyeceği veya kemoterapiye geçilip geçilmeyeceği önemlidir. Dokudaki rölatif ER seviyesi (yüzde 1 ila 9'a karşı ≥ 10), önceki ET'ye veya hedefe yönelik tedaviye yanıtın süresi, hastanın önceki tedaviye toleransı ve hızla ilerleyen visseral hastalığın varlığı veya yokluğu, başka bir ET/hedefli tedavi hattına devam etme veya kemoterapiye geçme kararında önemlidir. Adjuvan ET'yi

tamamlandıktan sonraki 12 ay içinde ilerleme kaydedenler, metastatik hastalık için birinci basamak ET'de ilerleyen hastalar, sonraki basamak tedavilerine geçilir. Sonraki basamak tedavide bir AI artı CDK 4/6 inhibitöründe progresyon yaşayan PIK3CA ve ESR1 vahşi tip tümörlü hastalar için, rapamisin (mTOR) inhibitörü everolimusun mekanik hedefi olsun ya da olmasın seçici östrojen *reseptörü* indirgeyici (SERD) fulvestrant verilmektedir. Anastrozol veya letrozol alan hastalar için başka bir seçenek de everolimus artı eksemestandır. Everolimus mukozit, döküntü, yorgunluk, diyare ve pnömoniti içeren yan etki profiline sahiptir. Nefes darlığı gelişen veya öksürüğü artan hastalarda everolimus kesilmeli ve ileri tetkik edilmelidir. Fulvestrant kas içi uygulandığı için tedavi alternatifleri değerlendirilebilir (138).Yapılan çalışmalar göre everolimusun, AI'ye dirençli, ilerlemiş, ER-pozitif meme kanserinin tedavisi için bir tamoksifenle etkili bir tedavi sunduğu görülmüştür (144).

Bir AI tedavisi sırasında veya sonrasında kanserleri ilerleyen tümör *PIK3CA* mutasyonları olanlar için, alfa izoforma özgü PI3K inhibitörü alpelisib ve fulvestrant kombinasyonu tercih edilmektedir.. Alpelisib, stomatit, ishal, döküntü ve hiperglisemi dahil olmak birkaç önemli yan etkiye sebep olmaktadır. Fulvestrant artı bir CDK 4/6 inhibitörü, daha önce tek başına bir AI ile tedavi edilen hastalar için genellikle bir sonraki basamak tedavi olarak seçilir veya bir adjuvan AI üzerinde veya bir adjuvan AI tamamlandıktan sonraki 12 ay içinde nüks yaşayan hastalarda tercih edilir. Adjuvan ortamda tamoksifen ile tedavi edilenler için, metastatik hastalık için CDK 4/6 inhibisyonuna sahip bir AI tercih edilen başlangıç tedavisidir (138).

ET dirençli veya tedaviye refrakter hasta gruplarında sitotoksik kemoterapi tercih edilebilir. Kemoterapinin önerildiği hastalar için, tek bir ajan veya kombinasyon rejimi arasındaki seçim yapmak için birçok faktörü ele almak gerekmektedir. Metastatik meme kanserini tedavi etmek için birçok ajan vardır. Bunlara karar vermek için belirli bir algoritma yoktur. Metastatik hastalığa sahip hasta ilerleyen süreçlerde hepsi olmasa da tedavilerin birçoğunu deneyimlemektedir hastalığın progresyonundan dolayı. Tedaviye karar verirken hastanın tümör yükü, performans durumu, komorbiditeleri ve önceki aldığı tedaviler sebebiyle oluşabilecek olası yan etkiler, gen mutasyonları, hasta tercihleri değerlendirilerek tedavi seçimi yapılmalıdır. Taksanlar ve kapesitabin, özellikle metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavide en sık uygulanan seçeneklerdir. Docataksel karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma,

myelosupresyon, ateşli nötropeni, ödem ve gastrointestinal toksisiteleri, miyalji, nöropati; paklitaksel miyalji, nöropati gibi yan etki profillerine sahiptir. Nabpaklitaksel diğerlerinin aksine premedikasyon olarak steroid gerektirmez, yan etki profiline göre paklitakselle eşdeğerdir. Tek ajan kapesitabin özellikle kemik-predominantlı, östrojen reseptör-pozitif metastatik hastalık için birinci basamak tedavi sık tercih edilen bir kemotepatik ajandır (138).

Kapesitabin BBB iyi geçtiği için merkezi sinir sistemi metastazlı hastalarda tercih edilmektedir (145). Kapesitabin, anti-metabolit fluorourasil'in bir ön ilacıdır. Kemotepatik ajanlar içerisinde nöropati ve saç dökülme yan etkisini en az olan ajan kapesitabindir ve oral yolla verilir. En sık yan etkisi el-ayak sendromu ve ishaldir. Hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu durumlarında kullanılabilir. Bununla birlikte, hafif böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında kapesitabin dozunu ayarlanmak gerekmektedir. İlk basamak kemoterapiye alternatif ya da ilerlemiş hastalık da tek ajanlı kemoterapiler antrasiklin, erubulin, vinorelbin, gemstabin, ixabepilone, etoposid, platin ajanları kullanılmaktadır. Antrasiklinler hafif ila orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz modifikasyonu ile kullanılabilir. Kümülatif kardiyak toksisite riski açısından tedavi süresini dikkatli izlemek gerekmektedir. Erubulin hafif ila orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu için doz ayarlaması ile uygulanabilir. Vinorelbin çok az mide bulantısı, kusma ve saç dökülmesine sebebiyet vermektedir (138).

Gemstabin BBB iyi geçmesinden dolayı merkezi sinir sistemi metastazlarında tercih edilebilir (146). Yan etki olarak hafif Alopesi ve gastrointestinal toksisite yapmaktadır. İxabepilon hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olduğunda dozları ayarlanmalıdır (138). Epotilon BBB geçmesi sebepli merkezi sinir sistemi metastazlarında tercih edilmektedir (147).

Kombinasyon kemoterapisi mevcut veya hızla ilerleyen hastalık yükünden kaynaklanan yaklaşan organ disfonksiyonuna ilişkin endişeler nedeniyle, daha yüksek yanıt şansının daha yüksek tedavi toksisitesi potansiyelinden daha önemli olduğu değerlendirildiğinde tercih edilebilir. Antrasiklin içeren kombinasyon rejimleri; doksorubisin artı siklofosfomid, siklofosfomid artı fluorourasil artı epirubisin, doksorubisinartı dosetaksel artı siklofosfomid, doksorubisin artı paklitaksel veya

dacatakseldir. Antrasiklin olmayan taksan bazlı rejimler; kapesitabin artı dosetaksel, gemitabin artı dosetaksel veya paklitaksel'dir. Diğer rejimler; ixabepilon artı kapesitabin, siklofosfomid artı metotreksat artı fluorourasil, platin tuzları artı taksan veya vinorelbin veya gemitabindir (138).

3.5.4. Beyin Metastatik Hormon Pozitif Meme Kanseri Tedavisi

Prognozu iyi olan hasta grubu için (örn., Karnofsky Performans Skoru [KPS] 70 veya daha yüksek (tablo 1), <65 yaş, kontrollü primer tümör ve kontrollü veya ekstrakraniyal metastaz yok), agresif lokal tedavi endikedir. Cerrahi, tüm beyin radyoterapisi (WBRT) ve stereotaktik radyocerrahi arasındaki seçim yapılmaktadır.

Dikkate alınması gereken önemli faktörler arasında beyin metastazlarının sayısı, boyutu ve yeri; kitle etkisi ve ödem derecesi; semptomların varlığı veya yokluğu, fonksiyonel durum ve sistemik hastalığın derecesi; ve invaziv tedaviye ilişkin hasta tercihleridir. Prognozu kötü olan hastalar için (örnek KPS <70), WBRT veya en iyi destekleyici bakımın değerlendirilmesi yapılmaktadır. Beyin metastazı olan hastalarda semptom kontrolü birincil öneme sahiptir. Peritümöral ödemin kontrolü ve kafa içi basıncın artması, venöz tromboembolik hastalığın yönetimi ve önlenmesi, özellikle önceden nöbet geçirmemiş olanlar için, rutin nöbet profilaksisi endike değildir (138).

Tablo 9. Karnofsky Performans Durumu Ölçeği

Değer	Fonksiyonel kapasite seviyesi	Tanım
100	Normal, şikâyet yok, hastalık belirtisi yok	Normal aktivitelerini sürdürebilme ve çalışabilme: özel bir bakıma gerek yok
90	Normal aktivite, küçük hastalık belirtileri veya semptomlarını sürdürebilir.	
80	Çaba ile normal aktivite, bazı hastalık belirtileri veya semptomları	
70	Kendine bakıyor, normal aktivitelerini sürdüremiyor veya aktif is yapamıyor	Çalışmıyor: evde yasayabilir ve kişisel ihtiyaçlarının çoğunu karşılayabilir; çeşitli derecelerde yardım gerekli
60	Ara sıra yardıma ihtiyaç duyar, ancak çoğu ihtiyacı karşılayabilir	
50	Önemli ölçüde yardım ve sık tıbbi bakım gerektirir	
40	Engelli, özel bakım ve yardıma ihtiyaç duyar	
30	Ağır engelli, olum yakın olmasa da hastaneye yatış endikedir	
20	Hastaneye yatış gerekli, çok hasta, aktif destekleyici tedavi gerekli	Kendine bakamama; kurumsal veya hastane bakımı eşdeğerini gerektirir, hastalık hızla ilerliyor olabilir
10	Can çekişen, ölümcül süreçler hızla ilerliyor	
0	Ölü	

Sistemik Terapi:

Ekstrakraniyal hastalık kanıtı olmayan ve beyin metastazları için lokal tedaviden (yani cerrahi ve/veya RT) sonra mükemmel bir klinik yanıt elde eden hastalar için, sistemik tedavinin faydası hakkında bir çalışma yoktur. Hormon reseptörü pozitif beyin metastatik meme kanseri olan hastalarda endokrin tedavinin rolü önceki tedavilere ve hastanın tercihine göre şekillenmelidir. Hem yeni/ilerleyen intrakraniyal hastalığı hem de ekstrakraniyal hastalığı ilerlemesi olan hastalar için, beyin metastazlarına lokal tedavi uygulandıktan sonra sistemik tedavileri değiştiriyoruz. Bir hastanın ilerleyici intrakraniyal hastalığı varsa, ancak uygulanabilir bir lokal tedavi seçeneği yoksa veya acil lokal tedaviye ihtiyaç duymuyorsa hem intrakraniyal hem de ekstrakraniyal hastalığı tedavi etmek amacıyla sistemik tedaviye geçiş düşünülebilir. İlerleyici kafa içi hastalığı olan hastalarda sistemik tedavi ile RT'yi doğrudan karşılaştıran hiçbir çalışma yoktur (138).

Yeni veya progresif intrakraniyal lezyonu ve stabil veya yanıt veren ekstrakraniyal hastalığı olan hastalarda, iyi tolere edilmiş olması ve hastanın intrakraniyal hastalığını ele almak için makul bir lokal tedavi seçeneği olması koşuluyla mevcut sistemik tedavi hattına devam ediyoruz. Uygulanabilir bir lokal tedavi seçeneği yoksa, bir sonraki sistemik tedaviye geçilir. Hormon pozitif beyin metastazlı meme kanserinde terapi seçenekleri; hem parankimal hem de leptomeningeal metastazların yanıtları, tamoksifen, megestrol asetat ve aromataz inhibitörleri dahil olmak üzere çoklu hormonal tedavilere yönelik vaka raporlarında vardır (148–150). Ancak genel olarak hormon reseptörü pozitif meme kanserinden kaynaklanan beyin metastazlarının tedavisi için tek başına endokrin tedavisi uygun değildir ve lokal tedaviler gereklidir. Lokal tedavinin tamamlanmasının ardından sonraki basamak sistemik tedavi, önceki tedavilerin yanı sıra tümör *PIK3CA* durumuna bağlıdır. CDK 4/6 inhibitörleri abemaciclib ve palbociclib faz çalışmalarında merkezi sinir sistemi metastazlarında etki göstermiştir(151–153).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine Nisan 2020 ile Kasım 2022 tarihleri arasında başvuran beyin metastazlı hormon pozitif, her 2 negatif meme kanserli hastalar dâhil edildi. Toplamda bu yıllar arasında tanı alan 85 adet beyin metastazlı hormon pozitif, her 2 negatif meme kanserli hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- * 18 yaş ve üzerinde olan
- * Meme Karsinom tanısı biyopsi ile kranial metastazı beyin görüntüleme ile kanıtlanmış
- * Biyopsi raporunda Hormon reseptör pozitif her 2 negatif belirtilen vakalar

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- * 18 yaş altında olan
- * Beyin görüntülemesinde kranial metastazı olmayan vakalar
- * Beyin görüntülemesinde kranial metastazı olup her 2 pozitif olan veya hormon reseptör negatif olan vakalar

Etik

Çalışma protokolü Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (protokol kodu: 2022-05/1839). Çalışmamız retrospektif dosya taraması yöntemiyle yapıldığından Bilimsel Araştırma fonu başvurusuna veya bireysel hasta onamına ihtiyaç duyulmadı.

Veri toplama

Dahil edilme kriterlerini taşıyan 85 hastanın verileri retrospektif olarak SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesinin bilgisayar otomasyon sisteminden elde edildi.

Hastaların demografik bilgileri, tanı, metastaz, beyin metastazı anındaki hastalık bilgileri seyri, aldığı tedaviler, tedavi yanıtları, progresyon özellikleri, son durumu, öldüyse exitus tarihi, exitusun beyin progresyonuna bağlı olup olmadığı, genel sağ kalım, metastasız sağ kalım, beyin metastatik sağ kalım, BRCA mutasyonu değerlendirildi.

Hastaların sağ kalımlarını hesaplayabilmek için kimlik paylaşım sistemi kullanılmıştır. Hesaplanan tüm sağkalımlar ay cinsinden hesaplanarak kaydedildi. Sağ olan hastaların sağ kalım süresindeki sonlanım noktası kişinin yaşadığı bilinen son tarih olarak kabul edildi.

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz SPSS 26.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır. Normal dağılan verilerin tespitinde, kolmogrow smirrov testi veya shapiro wilk testi uygulanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde nitel veriler için frekansları ve yüzdeleri verilirken nicel veriler için normal dağılım gösterenlerde tanımlayıcı istatistiksel methodlardan aritmetik ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenlerde medyan ve minimum maksimum değerler verilmiştir. Toplam sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalımı etki eden risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon analizi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza beyin metastatik, hormon pozitif ve Her-2 negatif meme kanseri olan 85 kadın hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 58,7 (\pm 12,2) saptandı. 31 hastanın (%36,5) tanı anında denova metastazı vardı. Hastaların %54,1 ine adjuvan tedavi olarak kemoterapi, %58.8 ine hormonoterapi verilmişti. Hastaların demografik verileri, hastalık özellikleri ve adjuvan tedavileri tablo-10, tablo-11 ve tablo-12 de özetlenmiştir.

Tablo 10. Meme kanseri Tanı Anında Demografik Veriler

Parametreler	N=85, %100, mean(\pm sd)
Kadın/ Erkek	85/0
Yaş	58.7 (\pm 12,2)
Sigara kullanımı (Var/Yok)	10/75 (% 11,8/%88,2)
Ailede meme kanseri öyküsü (Var/Yok)	5/80 (%5,9/%94,1)
Komorbiditeler	
• Diyabetes Mellitus (Var/Yok)	9/76 (%10,6/%89,4)
• Hipertansiyon (Var/Yok)	15/70 (%17,6/%82,4)
Menapoz durumu (Pre/Post)	
• Premenapoz	40 (%47,1)
• Postmenapoz	45 (%52,9)

N: Toplam hasta sayısı, sd: standart sapma

Tablo 11. Hastalık Özellikleri

Parametreler	N=85, %100, medyan(min-max)
Evrelendirme	
• Evre-1	5 (%5,9)
• Evre-2	16 (%18,8)
• Evre-3	28 (%32,9)
• Evre-4	31 (%36,5)
• Bilinmeyen	5 (%5,9)
Denova metastaz	31 (%36,5)

Tablo 11. (Devamı) Hastalık Özellikleri

Parametreler	N=85, %100, medyan(min-max)
ER (Negatif/ Pozitif)	7/77 (%8,2/%90,6)
ER pozitiflik(N=75)	90 (1-100)
PR (Negatif/ Pozitif)	10/74 (%11,8 /87,1)
PR pozitiflik (N=76)	40(1-100)
Ki-67 yüzdesi (N=60)	30 (0-90)
CerB2 (N=80)	
• Negatif	53 (%66,2)
• Skor1	10 (%12,5)
• Skor2	17 (%21,3)
Grade (N=49)	
• Grade-1	4 (%8,2)
• Grade-2	20 (%40,8)
• Grade-3	25 (%51)
Moleküler Sınıflama(N=76)	
• Luminal A	16(%18,8)
• Luminal B	60(%70,6)

ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, min: minimum, max: maksimum
Ki67: Proliferasyon markerleri

Tablo 12. Adjuvan Tedavi Özellikleri

Parametreler	N=85, %100
Kemoterapi (Yok/Var)	39/46 (%45,9/ %54,1)
Hormonoterapi (Yok/Var)	35/50 (%41,2/ %58,8)
• Süre (yıl)	4 (1-8)
Hormonoterapi- LHRH (Yok/Var)	74/11 (%87,1/ %12,9)

LHRH: Gonodotropin salıcı hormon

Metastatik hastalık aşamasında hastaların 29'u(%34,1) premenapozal, 56'sı (%65,9) postmenapozal gruptaydı. Hastaların beyin haricinde en sık metastaz yeri %85,9 (73 hasta) ile kemikti. Metastatik hastalık aşamasında beyin metastazsız sağkalım süresi 26 aydı (1-102). Metastatik hastalık aşaması veriler tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. Metastatik Hastalık Aşaması

Parametreler	N=85, %100, medyan(min-max)
Menapoz Durumu	
• Premenapoz	29 (%34,1)
• Postmenapoz	56 (%65,9)
ECOG Performans skoru	
• 0	6 (%7,1)
• 1	69 (%81,2)
• 2	19 (%11,8)
Beyin Harici Metastaz Lokalizasyonları	
• Karaciğer	45 (%52,9)
• Kemik	73 (%85,9)
• Akciğer	54 (%63,5)
• Lenf nodu	49 (%57,6)
Beyin metastaz öncesi KT basamak sayısı	2 (1-8)
Metastatik aşamada beyin metastazsız sağkalım süresi (ay)*	26 (1-102)

ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu, KT: Kemoterapi, min: minimum, max: maksimum
*: Metastaz anından beyin metastazına kadar geçen süre

Beyin metastaz anında hastaların %83,5 i (71 hasta) semptomatikti ve hastaların %17,6 sı (15 hasta) antiepileptik tedavi almaktaydı. En sık tutulumu olan beyin metastaz lokalizasyonu %71,7 (61 hasta) ile parankimdi. Hastaların 11'ine (%12,9) metastaz cerrahisi uygulanmıştı ve hastalara ilk basamak tedavi olarak en sık %51,8 (44 hasta) ile kemoterapi uygulandı. En sık uygulanan ilk 3 rejim sırayla 17 hasta (%20) kapesitabin, 13 hasta (%15,3) paklitaksel ve 9 hasta (%10,6) letrozol+ribosiklib kombinasyonudur. Beyin metastaz anında hastalık özellikleri tablo 14'de özetlenmiştir.

Tablo 14. Beyin Metastazı Anında Hastalık Özellikleri

Parametreler	N=85, %100, medyan(min-max)
ECOG Performans skoru	
• 0	5 (%5,9)
• 1	56 (%65,9)
• 2	16 (%18,8)
• 3	5 (%5,9)
• 4	3 (%3,5)
Semptom (Var/ Yok)	71/14 (%83,5 /%16,5)
Antiepileptik Kullanımı (Var/ Yok)	15/70 (%17,6 /%82,4)
Beyin Metastaz Lokalizasyon	
• Parankimal	61 (%71,7)
• Dural	11 (%12,9)
• İzole Leptomeningeal	1 (%1,2)
• Parankimal ve Leptomeningeal	10 (%11,8)
• Dural ve Leptomeningeal	2 (%2,4)
Beyin Metastaz Cerrahisi Öyküsü (Var/ Yok)	11/74 (%12,9/ %87,1)
Beyin Metastaz Radyoterapi Öyküsü (Var/ Yok)	66/19 (%77,6/ %22,4)
Beyin Metastaz Sonrası İlk Basamak Tedavi	
• Kemoterapi	44 (%51,8)
➤ Kapesitabin,	17 (%20)
➤ Paklitaksel	13(%15,3)
➤ Letrozol+ribosiklib	9 (%10,6)
• Hormonoterapi	20 (%23,5)
• Tedavi Alamayan	21 (%24,7)
Beyin metastaz sonrası KT basamak sayısı	2 (1-6)

ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu, KT: Kemoterapi, min: minimum, max: maksimum

Kohortumuzun genel sağkalım süresi 63 (2-262) aydı, medyan hastalısız sağkalım süresi 32 (1-211) aydı. Beyin metastatik grubumuzda ise 9 (1-55) aydı. Sağkalım verileri tablo 15’de sunulmuştur.

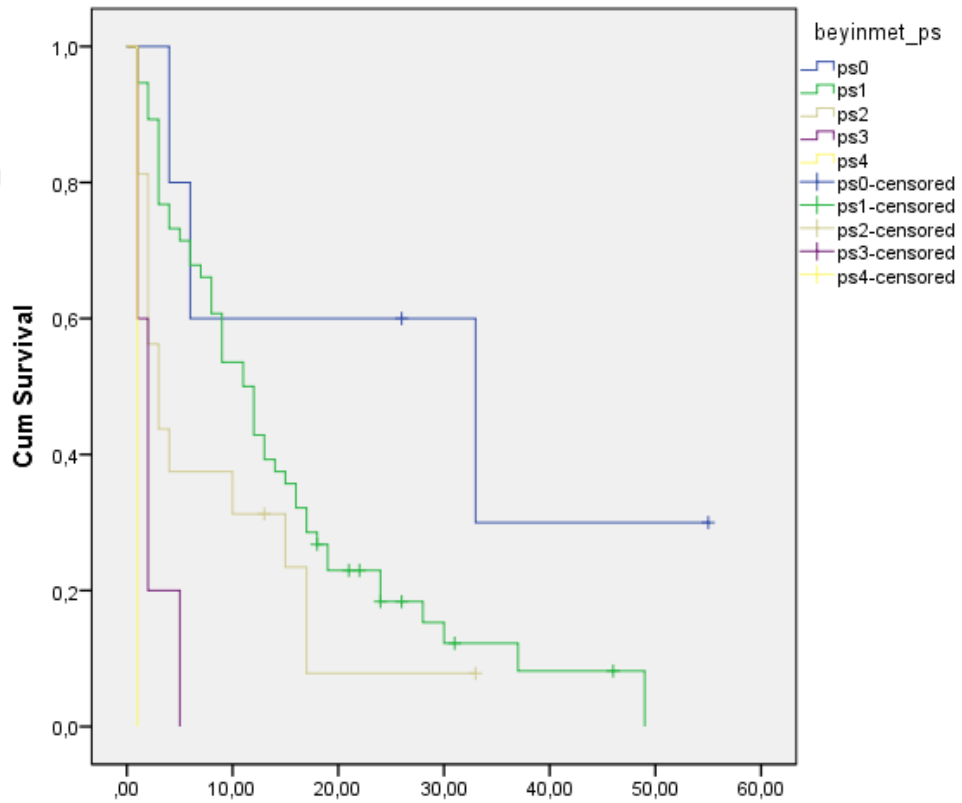
Tablo 15. Sağkalım Tablosu

Parametreler*	ay, medyan(min-max)
Hastaliksız sağkalım süresi	32 (1-211)
Genel sağkalım süresi	63 (2-262)
Metastatik hastalıkta sağkalım süresi	28 (2-124)
Beyin metastatik hastalıkta sağkalım süresi	9 (1-55)

Min: minimum, max: maksimum

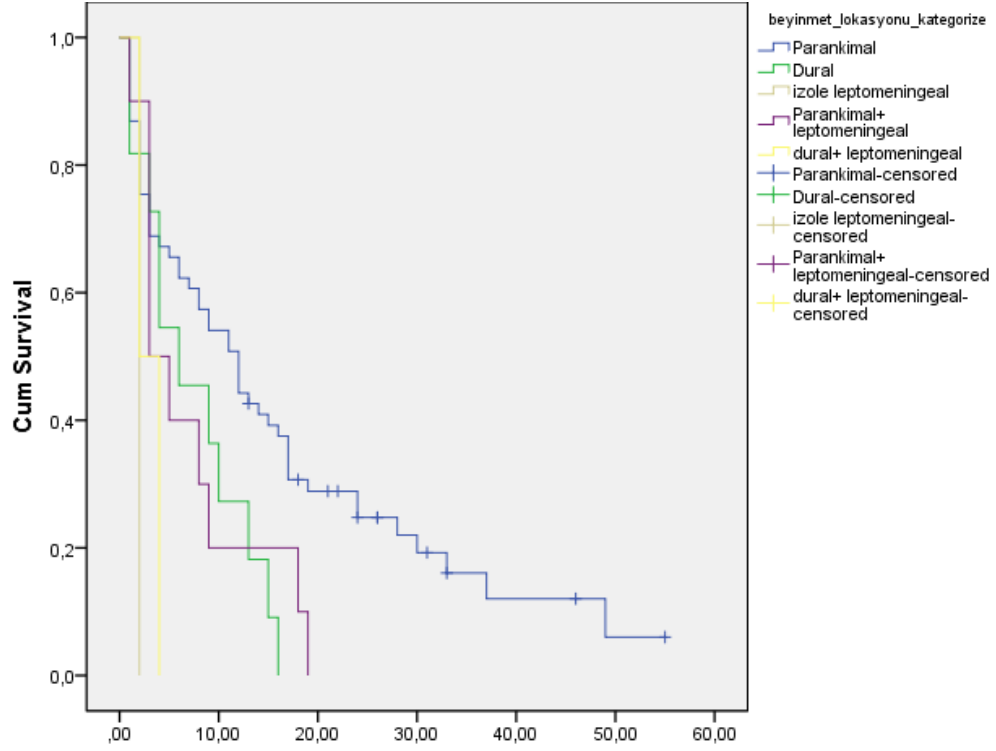
*: Hastaliksız sağkalım süresi: Tanı anından nükse kadar geçen süre, Genel sağkalım süresi: Tanı anından ölüme kadar olan süre, Metastatik hastalıkta sağkalım süresi: Metastaz anından ölüme kadar olan süre, Beyin metastatik hastalıkta sağkalım süresi: Beyin metastazından ölüme kadar geçen süre

Performans skoru kötüleştikçe sağkalım istatistiksel olarak anlamlı azalmaktaydı. PS 0 olanda beklenen medyan sağkalım 33 ay iken (%95 güven aralığında 4-ulaşamadı) PS 4 olanda 1 aydı. (%95 güven aralığında 1-1) ($p < 0.001$). Detaylar şekil 1’de özetlenmiştir.



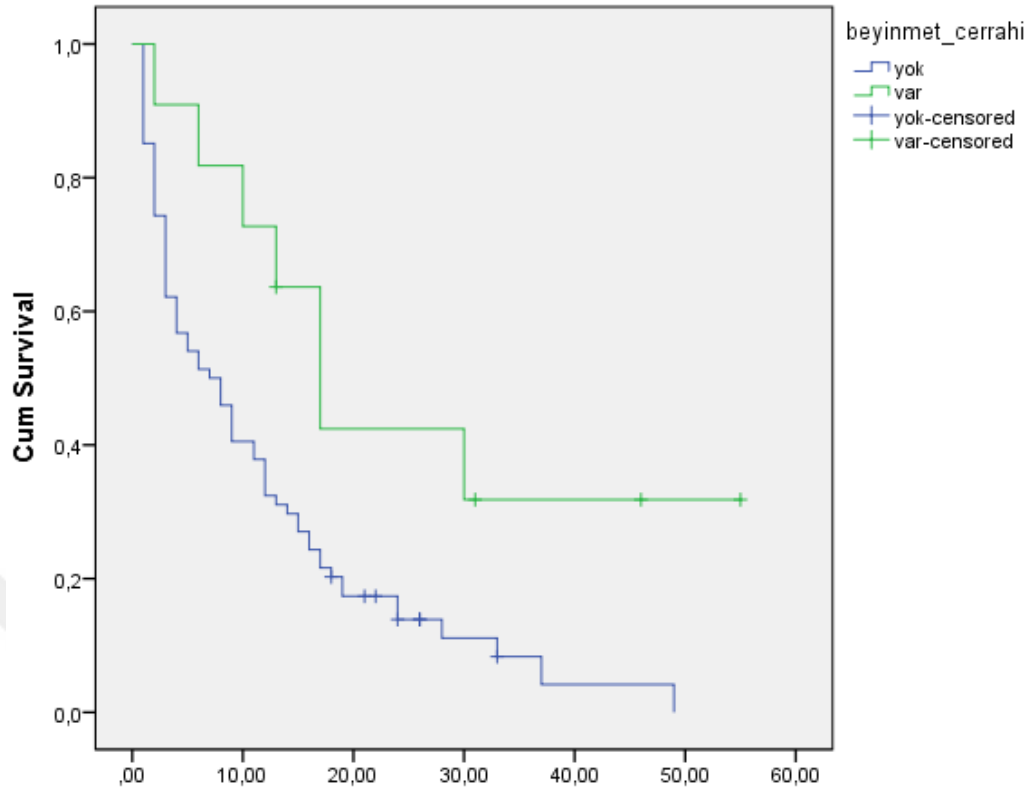
Şekil 1. Performans Skoruna Göre Sağkalım Değişimi

Parankimal metastazı olanlar diğer metastaz lokalizasyonlarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı en iyi sağkalıma sahipti. Parankimal metastazda sağkalım 12 aydı (%95 güven aralığında 8,2-15,8) (p=0,015). Detaylar şekil 2’de özetlenmiştir.



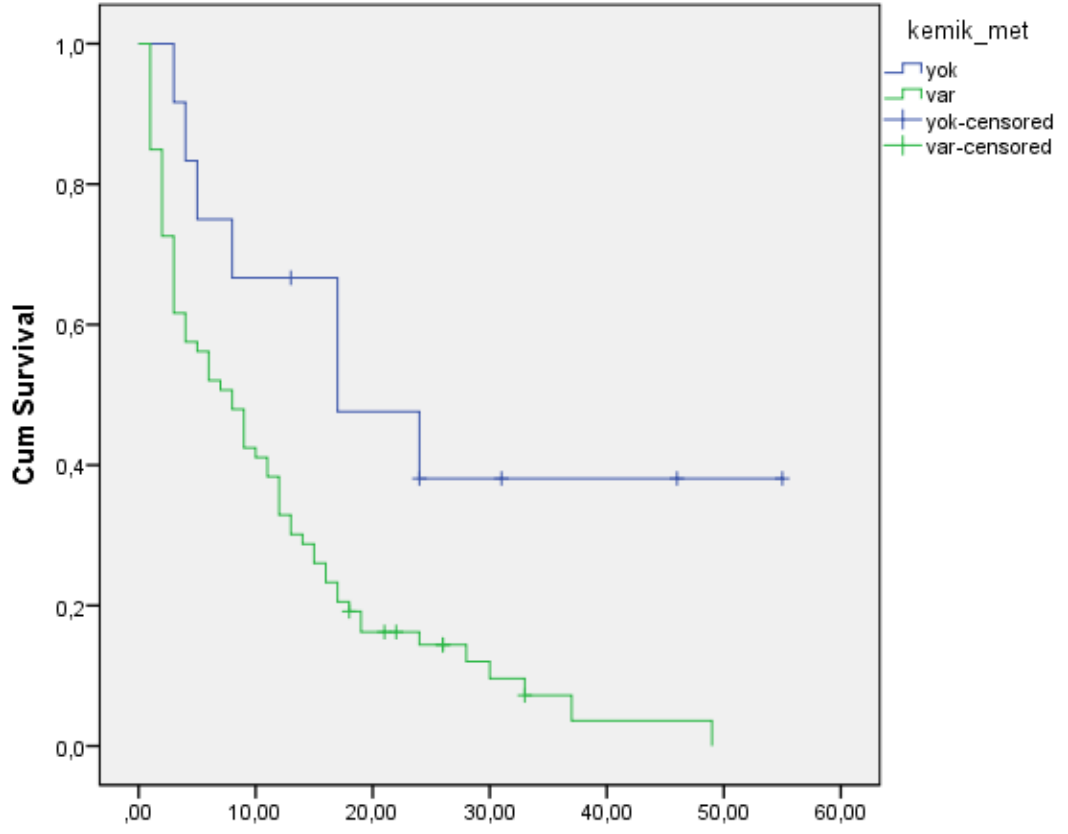
Şekil 2. Beyin Metastaz Lokalizasyonuna Göre Sağkalım

Beyin metastazı nedeniyle opere olanlar opere olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha uzun sağkalıma sahipti. Opere olanlarda medyan sağkalım 17 aydı(%95 güven aralığında 11,2-22,7), opere olmayanlarda ise 7 aydı (%95 güven aralığında 3,5-10,5) (p=0,01). Detaylar şekil-3 de özetlenmiştir.



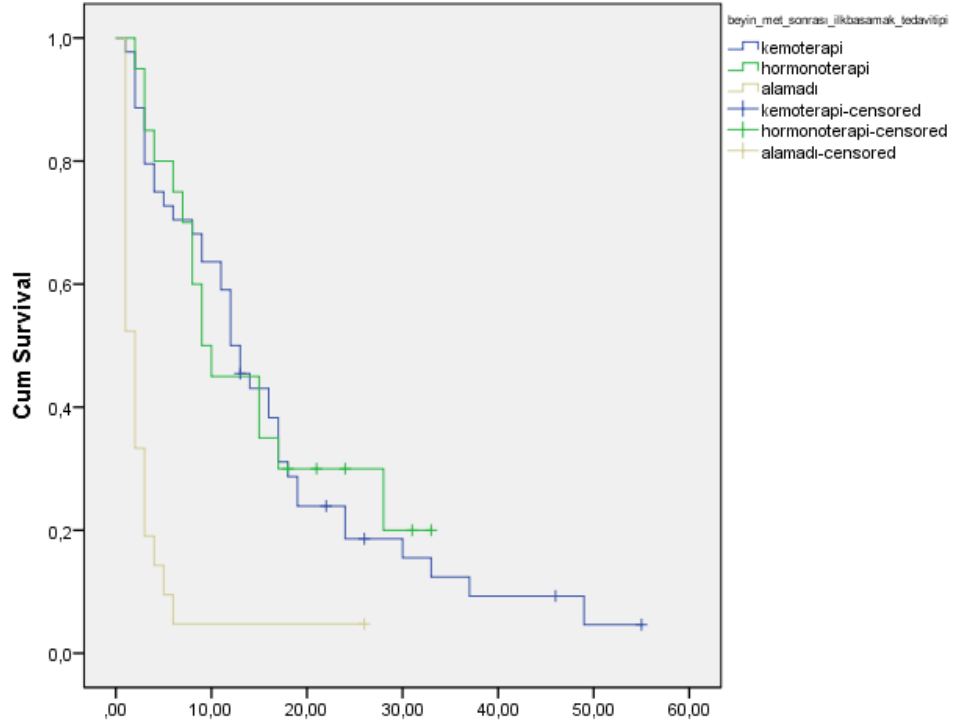
Şekil 3. Beyin Metastazı Cerrahisinin Sağkalım Etkisi

Kemik metastazı olmayanlar olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha uzun sağkalıma sahipti. Kemik metastazı olmayanlarda medyan sağkalım 17 aydı (%95 güven aralığında 0,5-33,4), kemik metastazı olanlarda 8 aydı (%95 güven aralığında 4,6-11,3) ($p=0,008$). Detaylar şekil-4 de özetlenmiştir.



Şekil 4. Kemik Metastazının Sağkalım Etkisi

1.basamak tedavide kemoterapi alanlar hormonoterapi ve tedavi almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha uzun sağkalıma sahipti. Kemoterapi alan grupta medyan sağkalım 12 ayken (%95 güven aralığında 9,2-14,7),hormonoterapi alan grupta medyan 9 ay (%95 güven aralığında 6,07-11,92) ve tedavi alamayan grupta ise medyan 2 aydı ($p < 0,001$). Detaylar şekil-5 de özetlenmiştir.



Şekil 5. Beyin Metastazda 1.Basamak Tedavi Türüne Göre Sağkalım

Univariate cox regresyon analizinde istatistiksel anlamlı olarak metastatik hastalık durumunda postmenapozal olmak premenapozal olmaya göre 1,7 kat, kemik metastazı olması 2,7 kat ölüm oranını artmıştır. Beyin metastazında birinci basamakta tedavi almayanlar kemoterapi alanlara göre 4,44 kat daha fazla ölüm riskine sahipti. Performans skoru 2 ve üzeri olanlar 1 ve 0 olanlara göre ölüm oranı artmaktadır. Beyin metastaz cerrahisi olanlar olmayanlara göre ölüm oranı 0.4 kat azalmıştır. Dural ve leptomeningeal lokalizasyonunda metastazı olanlar parankimal metastaza göre 2,03 kat daha fazla ölüm riskine sahipti. Tablo-16’da özetlendiği gibi diğer değerlendirilen parametreler istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Univariate cox regresyon analizinde istatistiksel anlamlı olanlar multivariate analizde değerlendirildi ve metastatik hastalık durumunda postmenapozal olmak premenapozal olmaya göre 1,88 kat (1,06-3,32) ölüm oranını artmıştır. Beyin metastazında birinci basamakta tedavi almayanlar kemoterapi alanlara göre 3,68 (1,72-7,9) kat daha fazla ölüm riskine sahipti. Performans skoru 2 ve üzeri olanlar 1 ve 0 olanlara göre ölüm oranı artmaktadır. Leptomeningeal lokalizasyonunda metastazı

olanlar parankimal metastaza göre 2,23 kat daha fazla ölüm riskine sahipti. Kemik metastazı ve beyin metastaz cerrahisi olanlar multivariate analizde anlamlı saptanmamıştır. Univariate analizde diğer anlamlı bulgular multivariate analize alındığında anlamlılıklarını kaybettiği gözlemlendi. Beyin metastazında sağkalımı etkileyen faktörler tablo-16 da özetlenmiştir.

Tablo 16. Beyin Metastatik Meme Kanserinde Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Parametreler	p1*	HR (%95, CI)	p2*	HR
Metastazda menapoz durumu	0,04	1,7 (1,02-2,78)	0,03	1,88(1,06-3,32)
Beyin metastazı cerrahisi	0,02	0,4 (0,18-0,87)	0,19	0,53(0,2-1,37)
Kranial RT öyküsü	0,22	0,7 (0,4-1,2)		
Beyin metastaz 1.basamak tedavi tipi	<0,001	4,44 (2,46-8,02)	0,01	3,68 (1,72-7,9)
Beyin metastaz lokalizasyonu	0,04	2,03(1,03-4)	0,04	2,23(1,02-4,87)
Cerb-2	0,59	1,61(6,8-13,1)		
ER pozitifliği	0,21	0,6 (0,28-1,32)		
PR pozitifliği	0,75	0,9 (0,45-1,76)		
Grade	0,25	2,36 (0,54-10,24)		
Ki-67	0,47	1 (1-1,02)		
Denova metastaz	0,67	0,9 (0,56-1,45)		
Kemik metastazı	0,01	2,7 (1,2-5,9)	0,24	1,75(0,68-4,45)
Karaciğer metastazı	0,4	1,22 (0,77-1,93)		
Akciğer metastazı	0,25	1,34 (0,82-2,21)		
Lenf nodu metastazı	0,26	1,31 (0,82-2,1)		
Beyin metastazında PS	0,03	3,92 (1,09-14)	0,01	12,25(1,75-85,8)
Luminal Altıtip	0,38	1,31(0,71-2,43)		

ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, HR: Hazard Ratio, RT: Radyoterapi PS: Performans Skoru, CI: Güven Aralığı, p1:Cox Regresyon Univariate Analiz, p2:Cox Regresyon Multivariate Analiz
*p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Akciğer kanserinden sonra kranial metastaz yapan ikinci sıklıktaki kanser meme kanseridir (1). Meme karsinomunda sağkalım süreleri arttıkça beyin metastaz sıklıklarının arttığı gösterilmiştir. Bir meta analizde her2 pozitif grupta ve triple negatif grupta üçte bir oranında, hormon reseptörü pozitif grupta %15 oranında beyin metastazı görülebildiğinden bahsedilmektedir (2). Çalışmamızdaki amacımız merkezimizde takip ettiğimiz beyin metastatik hormon reseptörü pozitif her2 negatif meme karsinomlu hastaların genel demografik, klinikopatolojik özelliklerini ve hastaların sağkalımlarına etki eden parametreleri belirleyebilmektir.

Çalışmamızda hastaların postmenapozal olması (ileri yaş) premenapozal olmasına göre sağkalımı olumsuz yönde etkilediğini saptadık. M.A. Franzoi ve arkadaşlarının leptomenigenal beyin metastatik meme kanserli hastalarda yaptığı derlemede de tanı yaşının ileri olması sağkalımı olumsuz yönde etkilemiştir (154). Darlix ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise beyin metastatik meme kanserinde prognostif faktörleri incelediklerinde hastaların 50 yaş altında medyan sağkalımı 10,5 ay, 50-70 yaş arasında 7,5 ay iken 70 yaş üzerinde 4,5 ay olarak saptadılar (155). D'hondt ve arkadaşlarının yaptığı tek merkez beyin metastatik meme kanseri hastalarında yaptığı çalışmada da hastaların 50 yaş üzerinde olması sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir (156). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Luminal A grubu beyin metastatik meme kanseri alt grubunda hastaların 40 yaş altında medyan sağkalım 35 ay iken, 40-59 yaş arasında 15 ay ve 60 yaş üzerinde 10 ay saptanmış olup artan yaşla sağkalım azalmaktadır (157). Bizim çalışmamızda da multivariate analizde literatürle uyumlu olarak sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir.

Çalışmamızda beyin harici en sık metastaz lokalizasyonu %85,9 ile kemik saptandı. Darlix ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da en sık beyin harici metastaz lokalizasyonu %59,2 ile kemik olarak saptanmıştır. Kemik metastazının sağkalıma etkisinden bahsedilmemiştir (155). Kim ve arkadaşları yaptığı çalışmada da en sık beyin harici metastaz lokalizasyonu %76,1 kemik metastazı saptanmıştır. Kemik metastazının genel sağkalım üzerine beyin metastatik meme kanseri tüm moleküler alttiplerin de tek başına prognozu etkileyen faktör olarak saptanmamıştır (157). C

Aversa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 115 beyin metastaz geliştiren meme kanseri incelendi. Bu çalışmada beyin metastazı olan hastaların en sık metastaz lokalizasyonu %64 ile kemik saptanmıştı ancak kemik metastazının sağkalıma etkisinden bahsedilmemiştir (91). Bizim çalışmamızda kemik metastazının olması univariate analizde istatistiksel olarak anlamlı sağkalımı olumsuz etkilemekle iken multivariate analizde anlamlılığını kaybetmiştir.

Çalışmamızda performans skorunun kötü olması sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerden biri olarak saptanmıştır. M.A. Franzoi ve arkadaşları yaptığı derlemede performans skorunun kötüleşmesi sağkalımı olumsuz etkileyen faktör olarak tespit etmiştir (154). Yine Darlix ve arkadaşlarının, Freeman ve arkadaşlarının ve Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda benzer olarak performans skorunun kötüleşmesi sağkalımı olumsuz etkileyen faktör olarak saptanmıştır (88,155,158). Bizim çalışmamızda da performans skorunun kötü olması multivariate analizde literatürle uyumlu olarak sağkalımı olumsuz yönde etkilemekteydi.

Çalışmamızda leptomeningeal tutulum olması sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerden biri olarak saptanmıştır. Ajay Dhakal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada leptomeningeal tutulumun prognozu olumsuz etkilediğini saptanmıştır (159). M.A. Franzoi ve arkadaşlarının yaptığı derlemede leptomeningeal tutulum olan hastaların ortalama yaşam ömrü yaklaşık 4 hafta olup bazen agresif tedavi modelleri ile 4 aya kadar uzamaktadır (154). Bizim çalışmamızda da leptomeningeal tutulumun medyan sağkalımı 2 ay saptanmış olup literatürle uyumlu saptanmıştır.

Çalışmamızda beyin metastaz sonrası tedavi almamanın kemoterapi almaya göre sağkalımı olumsuz yönde etkilediğini saptadık. Ajay Dhakal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise leptomeningeal tutulumu olan meme kanseri hastalarında sistemik kemoterapi, radyoterapi ve intratekal tedavi seçenekleri karşılaştırıldığında en iyi sonuçların sistemik tedavi alan hasta grubunda olduğu saptanmıştır (159). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla benzer şekilde radyoterapinin ek bir faydası gösterilememiş olup, sistemik kemoterapi alan hastaların sağkalım sonuçları daha iyi bulunmuştur. Lee ve arkadaşlarının beyin metastatik meme kanserinde prognostik faktörleri incelediği çalışmada sağkalımı predikte eden faktörler incelendiğinde tedavi modaliteleri ve sistemik kemoterapi anlamlı bulunmuştur (88). Minetta C. Liu ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada hormon reseptör pozitif, Her2 negatif meme kanseri hastalarında yaptığı çalışmada radyoterapinin intrakraniyal progresyonu uzattığını ancak genel sağkalımı etkilemediğini saptadılar (160). Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer olarak radyoterapinin sağkalımı predikte etmediği saptanmıştır. Yine sistemik tedavi alan hastaların sağkalım süresi lokal tedavi alanlara göre daha iyi saptanmış ve yan etki açısından daha güvenilir bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da multivariate analizde literatürle uyumlu olarak sistemik tedavi alamamak sağkalımı olumsuz yönde etkilemekteydi.

Beyin metastatik meme karsinomlarını değerlendiren K I Cao ve arkadaşlarının yaptığı Faz2 çalışmada temozalamidin radyoterapi tedavisine eklenmesinin metastatik beyin kanseri hastalarında sağkalımı artırmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada medyan sağkalım 9,4 ay saptanmış olup bizim çalışmamızda da medyan sağkalım bu çalışmayla benzer olarak 9 ay saptanmıştır (161). Çalışmamızda beyin metastatik hormon pozitif Her2 negatif meme kanserli hastalarda medyan 9 ay (1-55) saptanmıştır.

Lee ve arkadaşlarının beyin metastatik meme kanserinde prognostik faktörleri incelediği çalışmada medyan sağkalım 5,6 ay olarak saptanmıştır. Sağkalımı predikte eden faktörler incelendiğinde performans skoru, beyin metastaz sayısı, tedavi modaliteleri ve sistemik kemoterapi anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda da performans skoru ve beyin metastaz sonrası sistemik kemoterapi alması sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptanmıştır. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışma hastaları moleküler alt tip olarak ayırmadığından, kötü prognozlu her2 pozitif ve triple negatif hasta grubu bilinmediğinden dolayı çalışmamızda bu çalışmaya göre sağkalım farklılığı olabilir (88). Bizim çalışmamızda bulunan medyan 9 ay sağkalım farkı tedavi yaklaşımlarının farklılığı ile beraber moleküler alt tip olarak tek bir grubu incelediğimizden kaynaklanıyor olabilir.

C Aversa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 115 kranial metastaz geliştiren meme kanseri incelendi. Hastalar dört gruba gruba ayrılmıştır. Luminal %14, luminal/Her2+ %35, izole Her2+ %49 ve triple negatif grup %22 dir. Bu grupların sağkalımı incelendiğinde Luminal grupta medyan sağkalım 7,4 ay, luminal/Her2+ grupta 19,2 ay, izole Her2+ grupta 7 ay ve triple negatif grupta ise 4,9 ay saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda luminal grup alınmış olup bu çalışmayla benzer olarak medyan sağkalım 9 ay saptanmıştır. Yine bu çalışmada beyin metastazı olan hastaların en sık metastaz lokalizasyonu %64 ile kemik saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak en sık metastaz lokalizasyonu %85,9 ile kemikti.

Darlix ve arkadaşları beyin metastatik meme kanseri hastalarında prognostik faktörleri incelediği çalışmada hastaların ileri yaş olması, performans skorunun kötü olması, hastaların semptomatik olması, tümör biyolojisi (en kötü alt grup triple negatif, en iyi alt grup Her2 pozitif, hormon pozitif grup), metastaz sayısının fazla olması, beyin metastaz öncesinde alınan kemoterapi basamak sayısının fazla olması sağ kalımı olumsuz yönde etkilemektedir. Bu çalışmada bizim çalışmamızla aynı tümör biyolojisinde olan hormon pozitif Her2 negatif grupta medyan sağkalım 7,1 ay olarak saptanmıştır (155). Bu sonuçlar çalışmamızla benzerdir. D'hondt ve arkadaşlarının yaptığı tek merkez çalışmasında 169 metastatik meme kanseri incelendi. Bu çalışmada luminal alt tip meme kanseri, genç yaş, metastazsız sürenin fazla olması ve düşük grade daha iyi sonuçlara sahipti. Bu çalışma alt grubunda 48 metastatik beyin kanseri hastası vardı ve medyan sağkalım 7,1 ay olarak bulundu. Bizim çalışmamızda bu süre 9 aydı. D'hondt ve arkadaşlarının çalışmasında grade metastatik meme kanserinde olumlu faktör olarak bulunmuştu ancak bizim çalışmamızda grade sağkalımı predikte eden bir faktör olarak saptanmadı. Bu farklılık D'hondt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm metastatik meme kanserlerinin çalışmaya alınmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızda beyin metastatik hormon reseptör pozitif Her2 negatif meme kanseri alt grup biyolojisi alınmıştı. Ayrıca bizim çalışmamızda hasta sayısı 85 iken bu çalışmada tüm beyin metastatik meme kanseri sayısı 48'dir. Hasta sayımızın hormon reseptör pozitif Her2 negatif moleküler alt grupta daha çok veri içermesi nedeni ile bu konuda daha anlamlı kabul edilebilir (156).

Kim ve arkadaşları yaptığı çalışmada moleküler alt tipin beyin metastatik meme kanserinde insidansı ve prognozu nasıl etkilediğini inceledi. Luminal A (hormon reseptör pozitif Her2 negatif), Luminal B (hormon reseptör pozitif Her2 pozitif), Her2 pozitif ve triple negatif olmak üzere hastalar dört alt grupta incelendi. Bizim çalışmamızla aynı alt grupta olan Luminal A hastalarında medyan sağkalım 12 ay olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise medyan sağkalım 9 ay olarak bulundu. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında 339 hastanın %68,7 si radyoterapi aldı, %42,5 i

kemoterapi aldı ve %15,9 u metastaz cerrahisi olmuştur ayrıca hastaların %30,4 karaciğer metastaz, %76,1 kemik metastazı, %41 akciğer metastazı vardı. Bizim çalışmamızda ise 85 hastanın %77,6 si radyoterapi aldı, %75,3 i kemoterapi aldı ve %12,9 u metastaz cerrahisi olmuştur ayrıca hastaların %52,9 karaciğer metastaz, %85,9 kemik metastazı, %63 akciğer metastazı vardı. İki çalışma arasında olan 3 aylık medyan sağkalım farkı hastalara uygulanan tedavi seçenek oranlarının farklı olmasıyla beraber bizim çalışmamızda hastaların daha fazla oranda beyin dışı solid organ metastazı olmasından kaynaklanıyor olabilir (157). Martin ve arkadaşlarının 2010-2013 yılları arasındaki Amerika SEER veritabanından elde edilen bilgiler ile yaptıkları tanı anında beyin metastazı olan meme kanseri hastaları üzerinde yaptığı çalışmada, Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ki gibi dört alt grupta inceledi. Bizim çalışmamızla aynı grupta olan 361 hormon pozitif Her2 negatif hasta grubunda medyan sağkalım 14 ay olarak bulundu (162). Bizim çalışmamızda medyan sağkalım 9 aydı. Bu farklılık hem Martin ve arkadaşlarının aldığı kohortta hastaların yeni tanı olmasından hem de çalışma alt grubunda tanı anında beyin metastatik hastaların %51,8 inin (502/968) 0 ya sadece 1 ekstrakranial metastaza sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. Mevcut çalışmada tanı anında beyin metastazı olan hastaların alınmasına karşın çalışmamızda hasta grubumuzun yaklaşık %10'u tanıda beyin metastik meme karsinomuydu, hastalarımızın çoğunluğunda takipte beyin metastazı saptanmıştı ve dolaylı olarak da tedavi opsiyonlarında daralmıştı. Çalışmamızda ki hastaların akciğer, karaciğer gibi viseral organ metastazları da fazlaydı. Sağkalım farkı öncelikle mevcut denova metastazlı hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığı düşünülmele birlikte, hastalarımızın visseral hastalık yükünün fazla olması ve tek merkezli daha kısıtlı sayıdaki hastayı değerlendirmiş olmamızda da kaynaklı da olabilir.

6. SONUÇLAR

Hormon reseptör pozitif, Her2 negatif, beyin metastazının daha nadir olduğu bu meme karsinomu alt tipinde, beyin metastazını irdeleyerek literatüre katkı sağlaması çalışmamızın pozitif yanıdır. Retrospektif dizaynda olması, tek merkez kısıtlı hasta deneyimini sunması, klinik takip verilerine her hastada istenilen düzeyde ulaşamaması, takip ve tedavi seçeneklerinin standart olmaması çalışmamızın limitasyonudur.

Hormon reseptörü pozitif, her2 negatif beyin metastatik meme kanserinde net standart tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Beyin metastazı sonrası sağkalımı etkileyen faktörler çalışmalar arasında farklılık gösterse de moleküler alt tip, performans skorunun kötü olması, ileri yaş ve beyin harici metastaz sayısının fazla olması olumsuz faktörler olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda da çoklu faktörlü sağ kalım analizinde; postmenopozal aşamada olmak, performans skorunun kötü olması, beyin metastazı sonrası tedavi alamamak ve leptomeningeal metastazın olması sağ kalıma olumsuz yönde etki gösterdiği tespit edildi. Bu alanda daha geniş serilerde randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 15 Temmuz 2004;22(14):2865-72.
2. Kuksis M, Gao Y, Tran W, Hoey C, Kiss A, Komorowski AS, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 01 Haziran 2021;23(6):894-904.
3. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 01 Eylül 2004;22(17):3608-17.
4. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer.* 15 Şubat 1992;69(4):972-80.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin.* Mayıs 2021;71(3):209-49.
6. Cancer Epidemiology and Prevention | International Journal of Epidemiology | Oxford Academic [İnternet]. [a.yer 16 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/ije/article/47/6/2097/5061529>
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
8. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* Ocak 2021;71(1):7-33.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* Ocak 2020;70(1):7-30.
10. Tahergorabi Z, Khazaei M, Moodi M, Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. *Cell Biochem Funct.* Aralık 2016;34(8):533-45.
11. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women - PubMed [İnternet]. [a.yer 15 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15601642/>
12. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, vd. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* Eylül 2013;14(10):1009-19.
13. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2011;1.

14. Pei XH, Yang Z, Lv XQ, Li HX. Genetic variation in ERCC1 and XPF genes and breast cancer risk. *Genet Mol Res.* 31 Mart 2014;13(1):2259-67.
15. Huang Z, Beeghly-Fadiel A, Gao YT, Zheng Y, Dai Q, Lu W, et al. Associations of reproductive time events and intervals with breast cancer risk: a report from the Shanghai Breast Cancer Study. *Int J Cancer.* 01 Temmuz 2014;135(1):186-95.
16. Bhadoria AS, Kapil U, Sareen N, Singh P. Reproductive factors and breast cancer: a case-control study in tertiary care hospital of North India. *Indian J Cancer.* 2013;50(4):316-21.
17. Lee JS, Oh M, Korean Breast Cancer Society, Korean Breast Cancer Society. Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2: a register-based study from Korea. *Clin Breast Cancer.* Aralık 2014;14(6):426-34.
18. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. *Am J Epidemiol.* 01 Aralık 2015;182(11):917-25.
19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 27 Ekim 2001;358(9291):1389-99.
20. Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, Demb J, Trentham-Dietz A, Sprague B, et al. Family History and Breast Cancer Risk Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. *JAMA Intern Med.* 01 Nisan 2018;178(4):494-501.
21. Youn HJ, Han W. A Review of the Epidemiology of Breast Cancer in Asia: Focus on Risk Factors. *Asian Pac J Cancer Prev.* Nisan 2020;21(4):867-80.
22. Bevers TB, Ward JH, Arun BK, Colditz GA, Cowan KH, Daly MB, et al. Breast Cancer Risk Reduction, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* Temmuz 2015;13(7):880-915.
23. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Haziran 2006;15(6):1159-69.
24. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 20 Temmuz 2002;360(9328):187-95.
25. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer.* Ocak 2016;52:138-54.
26. Cancer today [Internet]. [a.yer 21 Temmuz 2023]. Erişim adresi: <http://gco.iarc.fr/today/home>

27. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. Eylül 2015;16(9):1123-32.
28. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*. 16 Şubat 2016;164(4):244-55.
29. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 11 Haziran 2013;108(11):2205-40.
30. Apantaku LM. Breast Cancer Diagnosis and Screening. *afp*. 01 Ağustos 2000;62(3):596-602.
31. Akyolcu N, Özhanlı Y, Kandemir D. Meme Kanserinde Güncel Gelişmeler. *HSP*. 01 Ekim 2019;6(3):583-94.
32. Benson SRC, Blue J, Judd K, Harman JE. Ultrasound is now better than mammography for the detection of invasive breast cancer. *Am J Surg*. 01 Ekim 2004;188(4):381-5.
33. Helvie MA, Chan HP, Adler DD, Boyd PG. Breast thickness in routine mammograms: Effect on image quality and radiation dose. *American Journal of Roentgenology*. 1994;163(6):1371-4.
34. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 19 Kasım 2011;378(9805):1804-11.
35. Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ*. 22 Kasım 2011;183(17):1991-2001.
36. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective Multicenter Study of Axillary Nodal Staging by Positron Emission Tomography in Breast Cancer: A Report of the Staging Breast Cancer With PET Study Group. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 21 Eylül 2016 [a.yer 21 Temmuz 2023]; Erişim adresi: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2004.04.148>
37. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med*. Şubat 2016;57 Suppl 1:9S-16S.
38. Breast Imaging Reporting & Data System [Internet]. [a.yer 21 Temmuz 2023]. Erişim adresi: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>
39. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, vd. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(4):290-303.
40. Liu Y hua, Xu L. [The current status in diagnosis and treatment of breast cancer]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 15 Aralık 2010;48(24):1841-6.

41. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, vd. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 Ağustos 2000;406(6797):747-52.
42. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 01 Haziran 2010;28(16):2784-95.
43. Russnes HG, Lingjærde OC, Børresen-Dale AL, Caldas C. Breast Cancer Molecular Stratification: From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters. *Am J Pathol*. Ekim 2017;187(10):2152-62.
44. 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*. Kasım 1991;19(5):403-10.
45. El-Hawary AK, Abbas AS, Elsayed AA, Zalata KR. Molecular subtypes of breast carcinoma in Egyptian women: clinicopathological features. *Pathol Res Pract*. 15 Temmuz 2012;208(7):382-6.
46. Heng YJ, Lester SC, Tse GM, Factor RE, Allison KH, Collins LC, et al. The molecular basis of breast cancer pathological phenotypes. *J Pathol*. Şubat 2017;241(3):375-91.
47. 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*. 09 Ocak 1987;235(4785):177-82.
48. Jia WJ, Jia HX, Feng HY, Yang YP, Chen K, Su FX. HER2-enriched tumors have the highest risk of local recurrence in Chinese patients treated with breast conservation therapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(1):315-20.
49. Geyer FC, Pareja F, Weigelt B, Rakha E, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. The Spectrum of Triple-Negative Breast Disease: High- and Low-Grade Lesions. *Am J Pathol*. Ekim 2017;187(10):2139-51.
50. Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer*. Haziran 2009;9 Suppl 2(Suppl 2):S73-81.
51. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica*. Mart 2020;112(1):25.
52. Alexanian AA, Scorpiglione N, Apolone G, Fossati R, Liberati A, Grilli R, et al. Breast cancer surgery in 30 Italian general hospitals. *Eur J Surg Oncol*. 01 Nisan 1993;19(2):123-9.
53. Shah C, Al-Hilli Z, Vicini F. Advances in Breast Cancer Radiotherapy: Implications for Current and Future Practice. *JCO Oncology Practice*. Aralık 2021;17(12):697-706.
54. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early

- HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* Ocak 2012;13(1):25-32.
55. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of Oncology.* 01 Eylül 2013;24(9):2278-84.
 56. Leal F, Liutti VT, Antunes dos Santos VC, Novis de Figueiredo MA, Macedo LT, Rinck Junior JA, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* Ağustos 2015;24(4):406-12.
 57. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, vd. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 30 Aralık 2004;351(27):2817-26.
 58. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* Ocak 2010;11(1):55-65.
 59. Rossi L, Pagani O. Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Evolving Paradigms in Premenopausal Women. *Curr Treat Options Oncol.* Mayıs 2017;18(5):28.
 60. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 09 Mart 2020;50(3):225-9.
 61. Tanaka K, Tokunaga E, Yamashita N, Taketani K, Akiyoshi S, Morita M, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist plus an aromatase inhibitor as second-line endocrine therapy in premenopausal females with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Surg Today.* Eylül 2014;44(9):1678-84.
 62. Matsen CB, Neumayer LA. Breast cancer: a review for the general surgeon. *JAMA Surg.* Ekim 2013;148(10):971-9.
 63. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 10 Temmuz 2014;371(2):107-18.
 64. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 09 Mart 2013;381(9869):805-16.
 65. Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, Gelber RD. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 04 Ekim 1995;87(19):1441-5.

66. Holm C, Rayala S, Jirström K, Stål O, Kumar R, Landberg G. Association between Pak1 expression and subcellular localization and tamoxifen resistance in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 17 Mayıs 2006;98(10):671-80.
67. Rayala SK, Molli PR, Kumar R. Nuclear p21-activated kinase 1 in breast cancer packs off tamoxifen sensitivity. *Cancer Res.* 15 Haziran 2006;66(12):5985-8.
68. Mansel RE, Fodstad O, Jiang WG, editörler. *Metastasis of Breast Cancer* [İnternet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2007 [a.yer 22 Temmuz 2023]. (Ablin RJ, Jiang WG. *Cancer Metastasis – Biology and Treatment*; c. 11). Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4020-5867-7>
69. Cruz Jurado J, Richart Aznar P, García Mata J, Fernández Martínez R, Peláez Fernández I, Sampedro Gimeno T, vd. Management of patients with metastatic breast cancer. *Adv Ther.* Eylül 2011;28 Suppl 6:50-65.
70. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, vd. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 20 Kasım 2014;32(33):3744-52.
71. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakotoulas P, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Annals of Oncology.* 01 Temmuz 2015;26(7):1333-40.
72. Stein S, DeMichele A, Domchek S, Fox K. Gemcitabine and trastuzumab combinations for patients with metastatic breast cancer overexpressing HER2/neu. *Clin Breast Cancer.* Ocak 2004;4 Suppl 3:S117-120.
73. O'Shaughnessy J, McIntyre K, Schwartzberg L, Wilks S, Puhalla S, Berrak E, et al. Impact of prior anthracycline or taxane use on eribulin effectiveness as first-line treatment for metastatic breast cancer: results from two phase 2, multicenter, single-arm studies. *Springerplus.* 2015;4:532.
74. Matter M, Dusmet M, Chevalley F. [The place of surgery in the treatment of advanced localized, recurrent and metastatic breast cancer]. *Rev Med Suisse Romande.* Haziran 2000;120(6):485-90.
75. Matsunaga S, Shuto T, Kawahara N, Suenaga J, Inomori S, Fujino H. Gamma Knife surgery for metastatic brain tumors from primary breast cancer: treatment indication based on number of tumors and breast cancer phenotype. *J Neurosurg.* Aralık 2010;113 Suppl:65-72.
76. Feys L, Descamps B, Vanhove C, Vral A, Veldeman L, Vermeulen S, et al. Radiation-induced lung damage promotes breast cancer lung-metastasis through CXCR4 signaling. *Oncotarget.* 29 Eylül 2015;6(29):26615-32.

77. Yu L, Yang Y, Hou J, Zhai C, Song Y, Zhang Z, et al. MicroRNA-144 affects radiotherapy sensitivity by promoting proliferation, migration and invasion of breast cancer cells. *Oncol Rep. Ekim 2015;34(4):1845-52.*
78. Murphy CT, Li T, Wang LS, Obeid EI, Bleicher RJ, Eastwick G, et al. Comparison of Adjuvant Radiation Therapy Alone Versus Radiation Therapy and Endocrine Therapy in Elderly Women With Early-Stage, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Treated With Breast-Conserving Surgery. *Clin Breast Cancer. Ekim 2015;15(5):381-9.*
79. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer - PubMed [İnternet]. [a.yer 15 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17647245/>
80. Increased life expectancy as a result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis - PubMed [İnternet]. [a.yer 15 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28288388/>
81. Dawood S, Haaland B, Albaracin C, Gupta S, Cortes J, Sim YY, et al. Is the Proportion of Patients Diagnosed with Synchronous Stage IV Breast Cancer Who Survive More than Two Years Increasing over Time? *Oncology. 2015;89(2):79-87.*
82. Gobbi E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer. Haziran 2018;96:17-24.*
83. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast. Ağustos 2017;34:122-30.*
84. Moreno-Aspitia A, Perez EA. Anthracycline- and/or taxane-resistant breast cancer: Results of a literature review to determine the clinical challenges and current treatment trends. *Clinical Therapeutics. 01 Ağustos 2009;31(8):1619-40.*
85. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet. 08 Mayıs 2021;397(10286):1750-69.*
86. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer. 15 Aralık 1983;52(12):2349-54.*
87. Quigley MR, Fukui O, Chew B, Bhatia S, Karlovits S. The shifting landscape of metastatic breast cancer to the CNS. *Neurosurg Rev. 01 Temmuz 2013;36(3):377-82.*
88. Lee SS, Ahn JH, Kim MK, Sym SJ, Gong G, Ahn SD, et al. Brain metastases in breast cancer: Prognostic factors and management. *Breast Cancer Research and Treatment. 2008;111(3):523-30.*
89. Hosonaga M, Saya H, Arima Y. Molecular and cellular mechanisms underlying brain metastasis of breast cancer. *Cancer Metastasis Rev. 01 Eylül 2020;39(3):711-20.*

90. Bode AM, Dong Z. Recent advances in precision oncology research. *npj Precision Onc.* 16 Nisan 2018;2(1):11, s41698-018-0055-0.
91. Aversa C, Rossi V, Geuna E, Martinello R, Milani A, Redana S, et al. Metastatic breast cancer subtypes and central nervous system metastases. *Breast. Ekim* 2014;23(5):623-8.
92. Schlam I, Gatti-Mays ME. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer Brain Metastases. *Oncologist.* 22 Mayıs 2022;27(7):538-47.
93. Sun H, Xu J, Dai S, Ma Y, Sun T. Breast cancer brain metastasis: Current evidence and future directions. *Cancer Med.* 13 Temmuz 2022;12(2):1007-24.
94. Rogers LR. *Neurologic Complications of Cancer*, 2nd ed. Contemporary Neurology Series. Neuro Oncol. Şubat 2009;11(1):96-7.
95. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, Loeffler JS, Fukumura D, Jain RK. The biology of brain metastases-translation to new therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* Haziran 2011;8(6):344-56.
96. Terstappen GC, Meyer AH, Bell RD, Zhang W. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier. *Nat Rev Drug Discov.* Mayıs 2021;20(5):362-83.
97. Hajal C, Le Roi B, Kamm RD, Maoz BM. Biology and Models of the Blood-Brain Barrier. *Annu Rev Biomed Eng.* 13 Temmuz 2021;23:359-84.
98. De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer.* Şubat 2013;13(2):97-110.
99. Liu SJ, Dang HX, Lim DA, Feng FY, Maher CA. Long noncoding RNAs in cancer metastasis. *Nat Rev Cancer.* Temmuz 2021;21(7):446-60.
100. Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer.* Ocak 2020;20(1):26-41.
101. Gerstner ER, Fine RL. Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm. *J Clin Oncol.* 01 Haziran 2007;25(16):2306-12.
102. Fidler IJ. The role of the organ microenvironment in brain metastasis. *Semin Cancer Biol.* Nisan 2011;21(2):107-12.
103. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer.* Ağustos 2002;2(8):563-72.
104. Saxena M, Christofori G. Rebuilding cancer metastasis in the mouse. *Mol Oncol.* Nisan 2013;7(2):283-96.
105. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiatti R, Ahluwalia MS, Nayak L, vd. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers.* 17 Ocak 2019;5(1):5.

106. Quail DF, Joyce JA. The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors. *Cancer Cell*. 13 Mart 2017;31(3):326-41.
107. Berghoff AS, Fuchs E, Ricken G, Mlecnik B, Bindea G, Spanberger T, et al. Density of tumor-infiltrating lymphocytes correlates with extent of brain edema and overall survival time in patients with brain metastases. *Oncoimmunology*. 2016;5(1):e1057388.
108. Immune response in breast cancer brain metastases and their microenvironment: the role of the PD-1/PD-L axis - PubMed [İnternet]. [a.yer 15 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117582/>
109. Sampson JH, Gunn MD, Fecci PE, Ashley DM. Brain immunology and immunotherapy in brain tumours. *Nat Rev Cancer*. Ocak 2020;20(1):12-25.
110. Valiente M, Obenauf AC, Jin X, Chen Q, Zhang XHF, Lee DJ, et al. Serpins promote cancer cell survival and vascular co-option in brain metastasis. *Cell*. 27 Şubat 2014;156(5):1002-16.
111. Priego N, Zhu L, Monteiro C, Mulders M, Wasilewski D, Bindeman W, et al. STAT3 labels a subpopulation of reactive astrocytes required for brain metastasis. *Nat Med*. Temmuz 2018;24(7):1024-35.
112. Heterogeneity of reactive astrocytes - PubMed [İnternet]. [a.yer 15 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24361547/>
113. Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. 26 Ocak 2017;541(7638):481-7.
114. Liddel SA, Barres BA. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential. *Immunity*. 20 Haziran 2017;46(6):957-67.
115. Author Correction: STAT3 labels a subpopulation of reactive astrocytes required for brain metastasis - PubMed [İnternet]. [a.yer 15 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29921958/>
116. Henrik Heiland D, Ravi VM, Behringer SP, Frenking JH, Wurm J, Joseph K, vd. Tumor-associated reactive astrocytes aid the evolution of immunosuppressive environment in glioblastoma. *Nat Commun*. 11 Haziran 2019;10(1):2541.
117. Chen Q, Boire A, Jin X, Valiente M, Er EE, Lopez-Soto A, et al. Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer. *Nature*. 26 Mayıs 2016;533(7604):493-8.
118. Dey N, De P, Leyland-Jones B. PI3K-AKT-mTOR inhibitors in breast cancers: From tumor cell signaling to clinical trials. *Pharmacol Ther*. Temmuz 2017;175:91-106.
119. Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu II, Badoiu SC, Stefani C, Greabu M. PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *Int J Mol Sci*. 26 Aralık 2020;22(1):173.

120. Morgan AJ, Giannoudis A, Palmieri C. The genomic landscape of breast cancer brain metastases: a systematic review. *Lancet Oncol.* Ocak 2021;22(1):e7-17.
121. Lee JJ, Loh K, Yap YS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in breast cancer. *Cancer Biol Med.* Aralık 2015;12(4):342-54.
122. Hohensee I, Lamszus K, Riethdorf S, Meyer-Staeckling S, Glatzel M, Matschke J, et al. Frequent genetic alterations in EGFR- and HER2-driven pathways in breast cancer brain metastases. *Am J Pathol.* Temmuz 2013;183(1):83-95.
123. Zhang L, Zhang S, Yao J, Lowery FJ, Zhang Q, Huang WC, et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. *Nature.* 05 Kasım 2015;527(7576):100-4.
124. Hsu JL, Hung MC. The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* Aralık 2016;35(4):575-88.
125. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* Şubat 2001;2(2):127-37.
126. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer.* Temmuz 2009;9(7):463-75.
127. Moasser MM. Targeting the function of the HER2 oncogene in human cancer therapeutics. *Oncogene.* 11 Ekim 2007;26(46):6577-92.
128. Niikura N, Hayashi N, Masuda N, Takashima S, Nakamura R, Watanabe K ichi, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat.* Ağustos 2014;147(1):103-12.
129. Brosnan EM, Anders CK. Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies. *Ann Transl Med.* Mayıs 2018;6(9):163.
130. Klemm F, Bleckmann A, Siam L, Chuang HN, Rietkötter E, Behme D, et al. β -catenin-independent WNT signaling in basal-like breast cancer and brain metastasis. *Carcinogenesis.* Mart 2011;32(3):434-42.
131. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JGM, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res.* 01 Mayıs 2008;68(9):3108-14.
132. Nam DH, Jeon HM, Kim S, Kim MH, Lee YJ, Lee MS, et al. Activation of notch signaling in a xenograft model of brain metastasis. *Clin Cancer Res.* 01 Temmuz 2008;14(13):4059-66.
133. Xing F, Kobayashi A, Okuda H, Watabe M, Pai SK, Pandey PR, et al. Reactive astrocytes promote the metastatic growth of breast cancer stem-like cells by activating Notch signalling in brain. *EMBO Mol Med.* Mart 2013;5(3):384-96.

134. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 17 Ekim 2002;347(16):1227-32.
135. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, Møller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol.* 2008;47(4):672-81.
136. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* Nisan 2012;13(4):412-9.
137. 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.* 17 Ekim 2002;347(16):1233-41.
138. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 01 Haziran 2023;21(6):594-608.
139. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression - PubMed [Internet]. [a.yer 15 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22711854/>
140. McAndrew NP, Finn RS. Management of ER positive metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* Ekim 2020;47(5):270-7.
141. Rugo HS, Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, et al. 169P Overall survival with first-line palbociclib plus an aromatase inhibitor (AI) vs AI in metastatic breast cancer: A large real-world database analysis. *Annals of Oncology.* 01 Mayıs 2022;33:S202.
142. Hafner M, Mills CE, Subramanian K, Chen C, Chung M, Boswell SA, et al. Multiomics Profiling Establishes the Polypharmacology of FDA-Approved CDK4/6 Inhibitors and the Potential for Differential Clinical Activity. *Cell Chem Biol.* 15 Ağustos 2019;26(8):1067-1080.e8.
143. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer EP, Cameron DA. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer.* Şubat 2009;9(1):39-44.
144. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol.* 01 Ağustos 2012;30(22):2718-24.

145. Kopf B, De Giorgi U, Zago S, Carminati O, Rosti G, Marangolo M. Innovative therapy for patients with brain metastases: oral treatments. *J Chemother.* Kasım 2004;16 Suppl 5:94-7.
146. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Rossi A, Barletta E, Barzelloni ML, et al. Single-agent gemcitabine as second-line treatment in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a phase II trial. *Anticancer Res.* 1999;19(5C):4535-8.
147. Brunden KR, Ballatore C, Lee VMY, Smith AB, Trojanowski JQ. Brain-penetrant microtubule-stabilizing compounds as potential therapeutic agents for tauopathies. *Biochem Soc Trans.* Ağustos 2012;40(4):661-6.
148. Stewart DJ, Dahrouge S. Response of brain metastases from breast cancer to megestrol acetate: a case report. *J Neurooncol.* 1995;24(3):299-301.
149. Salvati M, Cervoni L, Innocenzi G, Bardella L. Prolonged stabilization of multiple and single brain metastases from breast cancer with tamoxifen. Report of three cases. *Tumori.* 31 Ekim 1993;79(5):359-62.
150. Madhup R, Kirti S, Bhatt MLB, Srivastava PK, Srivastava M, Kumar S. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer--a case report. *Breast.* Haziran 2006;15(3):440-2.
151. O'Sullivan CC, Davarpanah NN, Abraham J, Bates SE. Current challenges in the management of breast cancer brain metastases. *Semin Oncol.* Nisan 2017;44(2):85-100.
152. Tolaney SM, Sahebjam S, Le Rhun E, Bachelot T, Kabos P, Awada A, vd. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 15 Ekim 2020;26(20):5310-9.
153. Brastianos PK, Kim AE, Wang N, Lee EQ, Ligibel J, Cohen JV, et al. Palbociclib demonstrates intracranial activity in progressive brain metastases harboring cyclin-dependent kinase pathway alterations. *Nat Cancer.* Mayıs 2021;2(5):498-502.
154. Franzoi MA, Hortobagyi GN. Leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* Mart 2019;135:85-94.
155. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, Jacot W, Brain E, Debled M, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer.* Aralık 2019;121(12):991-1000.
156. D'hondt R, Spoormans I, Neyens N, Mortier N, Van Aelst F. Survival of patients with metastatic breast cancer: a single-centre experience. *Acta Clin Belg.* Haziran 2014;69(3):194-9.
157. Kim YJ, Kim JS, Kim IA. Molecular subtype predicts incidence and prognosis of brain metastasis from breast cancer in SEER database. *J Cancer Res Clin Oncol.* Eylül 2018;144(9):1803-16.

158. Freeman M, Ennis M, Jerzak KJ. Karnofsky Performance Status (KPS) ≤ 60 Is Strongly Associated With Shorter Brain-Specific Progression-Free Survival Among Patients With Metastatic Breast Cancer With Brain Metastases. *Front Oncol.* 2022;12:867462.
159. A D, Aed VS, R O, Ck A. Systemic Therapy Approaches for Breast Cancer Brain and Leptomeningeal Metastases. *Current treatment options in oncology* [Internet]. Ekim 2022 [a.yer 14 Ağustos 2023];23(10). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36136177/>
160. Liu MC, Cortés J, O’Shaughnessy J. Challenges in the treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer with brain metastases. *Cancer Metastasis Rev.* Haziran 2016;35(2):323-32.
161. Cao KI, Lebas N, Gerber S, Levy C, Le Scodan R, Bourgier C, et al. Phase II randomized study of whole-brain radiation therapy with or without concurrent temozolomide for brain metastases from breast cancer. *Ann Oncol.* Ocak 2015;26(1):89-94.
162. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Warren LE, Bellon JR, Punglia RS, et al. Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer: A Population-Based Study. *JAMA Oncol.* 01 Ağustos 2017;3(8):1069-77.

8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Kranial Metastatik, Hormon Reseptörü Pozitif, Her2 Negatif Meme Karsinomlu Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri Ve Sağkalıma Etkiyen Parametrelerin Değerlendirilmesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTARSLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No 56 Yenimahalle-06200/ANKARA			
	TELEFON	0 312 336 09 09 -3220			
	FAKS				
	E-POSTA	etikkurulonkoloji@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ayşe OCAK DURAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları – Tıbbi Onkoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUŞAL <input type="checkbox"/>	ULUŞLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Lütü DOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kranial Metastatik, Hormon Reseptörü Pozitif, Her2 Negatif Meme Karsinomlu Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri Ve Sağlık İlaçlarına Etkiyen Parametrelerin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10.05.2022	0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	10.05.2022	0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama	
		SIGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	10.05.2022 imza tarihi
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022-05 / 1839	Tarih: 11.05.2022
-----------------	--------------------------	-------------------

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Lütfi DOĞAN
---------------------------------	-----------------------

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Lütfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji/Anestezi	Gazi Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. F. Nur BARAN AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ	Radyoterapi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK	Üroloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Bahar UNCU ULU	Hematoloji	SBC Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe OCAK DURAN	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Recep ÖZTÜRK	Ortopedi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Dilek KALAYCI	Anestezi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Seda DUR	Avukat	Ankara İl Sağlık Md.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Fiz. Müh. Dinçer YEĞEN	Mühendis	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Lütfi DOĞAN
İm

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.