



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

**HER2(+) METASTATİK MEME KANSERİNDE
LAPATİNİB CEVABINI PREDİKTE EDEN
FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Sema SEZGİN GÖKSU

Antalya, 2013



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

**HER2(+) METASTATİK MEME KANSERİNDE
LAPATİNİB CEVABINI PREDİKTE EDEN
FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Sema SEZGİN GÖKSU

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Burhan SAVAŞ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŐEKKÜR

BaŐta tez danıŐmanım Prof. Dr. Burhan SAVAŞ olmak üzere, eğitim sürecimin her aŐamasında olduğu gibi tezimin hazırlanması sürecinde de emeklerini esirgemeyen hocalarım Prof.Dr. Hakan BOZCUK'a, Prof.Dr. Hasan Őenol COŐKUN'a, Prof.Dr. Mustafa ÖZDOĞAN'a; beraber çalışmanın büyük Őans olduğuna inandığım çalıŐma arkadaşlarım Uzm.Dr. Mükremin UYSAL, Uzm.Dr. Murat TATLI, Uzm.Dr. Deniz ASLAN ve Uzm.Dr. Őeyda GÜNDÜZ'e teŐekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa:</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HER2	2
2.2. Trastuzumab	4
2.3. Trastuzumab Direnci	5
2.4. Progresyon Sonrasında Trastuzumab Tedavisi	6
2.5. Trastuzumab Tedavisine Yanıtın Prediktörleri	6
2.6. Lapatinib	7
2.7. Lapatinib Tedavisine Yanıtın Prediktörleri	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	10
3.1. Hastalar	10
3.2. Retrospektif olarak incelenen parametreler	10
3.3. İstatistik	11
4. BULGULAR	12
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ	27
7. ÖZET	28
8. ABSTRACT	29
9. KAYNAKLAR	30

KISALTMALAR DİZİNİ

ALND	Aksiler lenf nodu diseksiyonu
ECOG	Eastern Collaboration Oncology Group
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
ER	Östrojen reseptörü
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
FISH	Florosan in situ hibridizasyon
GSK	Genel sağkalım
HER2	Human epidermal growth faktör reseptörü 2
IGFR-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörü
LDH	Laktat dehidrogenaz
MAPK	Mitojen aktive protein kinaz
MKC	Meme koruyucu cerrahi
MRM	Modifiye radikal mastektomi
MPV	Ortalama platelet hacmi
MUC4	Membran ilişkili glikoprotein
PI3K	Fosfaditil 3 kinaz
PSK	Progresyonsuz sağkalım
PTEN	Fosfotaz ve tensin homoloğu
p95 HER2	HER2 reseptörünün ekstraselüler kısmını kaybetmiş hali
TGFα	Transforme edici büyüme faktörü alfa
TTP	Progresyona kadar geçen süre

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	HER2 reseptörünün yapısı	2
2.2.	HER2'nin karsinogenezdeki yeri	3
4.1.	Beyin metastazına kadar geçen sürenin lapatinib cevabı ile ilişkisi	17
4.2.	Histolojik subtip ve progresyonsuz sağkalım ilişkisi	19
4.3.	Lapatinib öncesi karaciğer metastazı varlığının progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	19
4.4.	Histolojik subtip – Genel sağkalım ilişkisi	21
4.5.	Lapatinib tedavisi altında progresyon yeri - Genel sağkalım ilişkisi	21

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
4.1.	Hastaların genel özellikleri	14
4.2.	Hastaların daha önce metastatik hastalık için aldığı tedaviler	14
4.3.	Hastaların lapatinib tedavisi öncesi CA 15-3, LDH, hemogram değerleri	15
4.4.	Lapatinib tedavisine yanıt, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım	15
4.5.	Lapatinib cevabı (klinik yanıt oranı) üzerine etki eden faktörler	16
4.6.	Lapatinib tedavisi ile progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler	18
4.7.	Lapatinib tedavisi ile genel sağkalıma etki eden faktörler	20

1. GİRİŞ

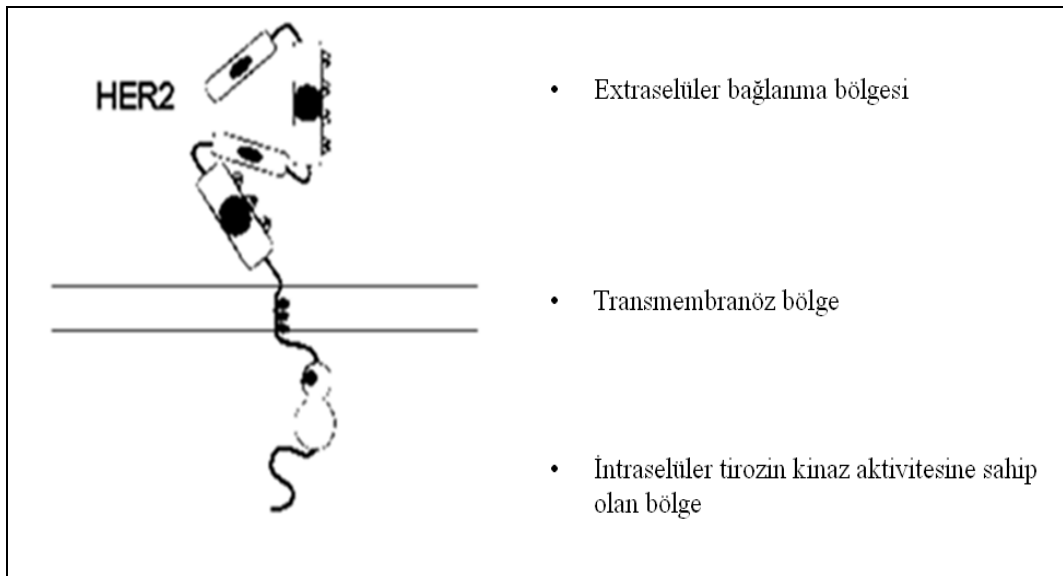
Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser türüdür (1). Meme kanserlerinin %20-25'inde HER2'nin (Human Epidermal Growth Factor Reseptörü 2) artmış ekspresyonu mevcuttur (2). Bu tümörler HER2(-) tümörlere göre daha agresif bir seyir gösterirler ve prognozları daha kötüdür. Hem hastaliksız sağkalım hem de genel sağkalım HER2(-) hastalara göre daha kısadır (3,4). Karsinogeneizde HER2'nin aktive ettiği yolların daha iyi anlaşılması HER2'yi tedavinin önemli bir hedefi haline getirmiş, HER2'ye karşı geliştirilen tedaviler ile prognozda önemli iyileşme sağlanmıştır (5).

Trastuzumab HER2'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur ve HER2(+) meme kanserinde neoadjuvant, adjuvant tedavide ve metastatik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (6-8). HER2(+) metastatik meme kanserinin tedavisinde trastuzumabın taksanlarla kombinasyonu standart tedavidir (9). Trastuzumab altında progresyon gelişen hastalarda, kombinasyondaki sitotoksik ajanı değiştirerek trastuzumab tedavisine devam edilmesi sıklıkla kullanılan bir tedavi seçeneğidir (10). Bir diğer seçenek ise tedaviye HER2 tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinibin kapesitabin ile kombinasyonu ile devam etmektir (11). Her iki seçeneğinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber; hangi hastada hangi tedavinin seçilmesi gerektiğine dair bir görüş birliği yoktur. Trastuzumab tedavisi altında progresyona kadar geçen sürenin 2. basamak tedavide yanıtı predikte ettiğini gösteren yayınlar olmasına (10,12) rağmen lapatinib cevabını gösteren klinik parametreler yoktur. Bu çalışmada amacımız lapatinib tedavisi alan hastaların özelliklerini ve tedavi yanıtlarını gözden geçirerek, lapatinibden fayda görecektir ve erken dönemde lapatinib kullanması gereken hastaları belirleyebilmektir.

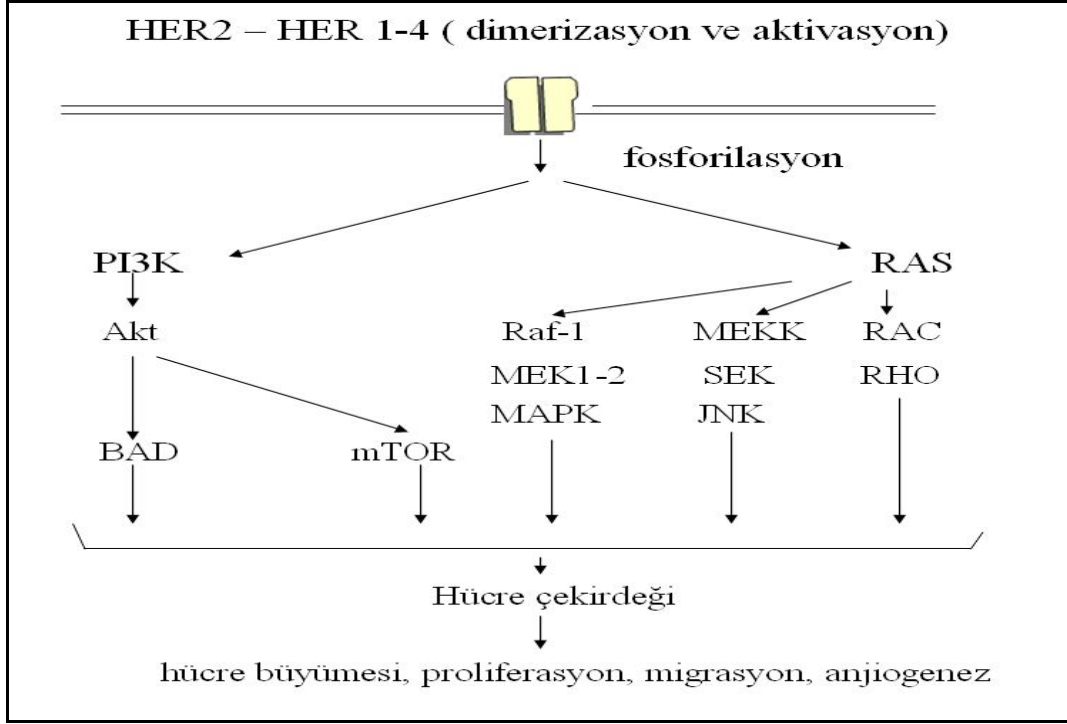
2. GENEL BİLGİLER

2.1. HER2

HER2 geni 17. kromozom kısa kolunda yer alır ve transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Bu reseptör epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ile aynı grupta yer alır (EGFR /HER1, HER2, HER3, HER4). Bu reseptörlerin ligand ile bağlanan bir ekstraselüler (hücre dışı) bağlanma bölgesi, membran boyunca uzanan transmembranöz kısmı ve tirozin kinaz aktivitesine sahip, hücre içi sinyalizasyonu aktive eden bir intraselüler (hücre içi) bölgesi bulunmaktadır (Şekil 2.1). HER2 reseptörü bağlanmak için liganda ihtiyaç göstermez, membrandaki diğer reseptörler ile homo veya heterodimerizasyonu ve otofosforilasyon yoluyla aktive olur. Aktivasyon sonrasında karsinogenezde önemli olan yollar aktive olur (Şekil 2.2). Bunlardan en önemlileri fosfoditil 3 kinaz (PI3K)-Akt ve mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yollarıdır. Bu yolların aktivasyonu hücre büyümesi ve çoğalmasını, migrasyonu (hücre göçü), anjiogenezi ve apoptozisin inhibisyonunu düzenler. HER2'nin artmış ekspresyonu bu yolların sürekli aktif halde olmasına ve durdurulamayan hücre büyümesine yol açar. Bu da HER2'yi kanser tedavisi için önemli bir hedef haline getirmiştir (13,14).



Şekil 2.1. HER2 reseptörünün yapısı.



Şekil 2.2. HER2'nin karsinogenezdeki rolü.

Meme kanserinde HER2 pozitifliği immunohistokimyasal yöntemlerle Cerb2'nin 3(+) saptanması veya FISH (Florosan İn Situ Hibridizasyon) yöntemi ile gen amplifikasyonunun gösterilmesiyle saptanır (15).

Meme kanserli hastaların %20- %25'inde HER2'nin aşırı ekspresyonu mevcuttur (2). Meme kanserinde HER2 hem prognostik, hem de prediktif önem taşır (16). HER2(+) hastalarda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım HER2(-) hastalara göre belirgin olarak daha kötüdür (3,4). Son 10 yılda kullanıma giren hedefe yönelik tedaviler sayesinde prognozda belirgin iyileşme sağlanmıştır (5).

HER2'yi hedef alan tedaviler iki ana grupta toplanır: Bunlar HER2'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar ve reseptörün tirozin kinaz aktivitesini inhibe eden tirozin kinaz inhibitörleridir.

2.2. Trastuzumab

Trastuzumab HER2'ye karşı geliştirilmiş ilk biyolojik ajan olup, HER2'nin ekstraselüler kısmına karşı oluşturulmuş bir monoklonal antikordur. Trastuzumab HER2'nin ekstraselüler kısmına bağlanarak dimerizasyonu ve sinyal iletimini bloklamasının ve hücre siklusunun durdurulmasının yanında, antikor bağımlı hücrel sitotoksitenin aktivasyonu, HER2 reseptörünün ekstraselüler kısmının proteolitik olarak ayrılmasının inhibisyonu, apoptozisin indüklenmesi, anjiogenezin inhibisyonu ve DNA hasarı tamirinin önlenmesi yoluyla da antitümöral etkinlik gösterir (17).

Trastuzumab meme kanseri tedavisinin tüm basamaklarında etkinliği gösterilmiş bir ajandır. Erken evre meme kanserinde adjuvan tedavide trastuzumab kullanımı ile relaps riskinde %50- 60 azalma görülmektedir (18-20). Lokal ileri evre meme kanserinde neoadjuvan kemoterapiye trastuzumab ilavesi ile patolojik tam yanıt oranlarında artma olduğu, operasyon sonrası adjuvan trastuzumab ile tedaviye devam eden hastalarda hem hastaliksız sağkalım hem de genel sağkalımın sadece kemoterapi alan kola göre belirgin artmış olduğu gösterilmiştir (6).

Metastatik meme kanserinde daha önce tedavi almamış, HER2(+) hastalarda monoterapi trastuzumab ile tedaviye yanıt oranı %20-35, daha önce kemoterapi almış hastalarda %11-18'dir (21,22). Trastuzumabı kemoterapi ile kombine eden faz III çalışmada; HER2(+) metastatik meme kanserinde tedaviye trastuzumab eklenmesinin tedaviye yanıt oranı ile beraber hastaliksız sağ kalım ve genel sağkalımı da artırdığı gösterilmiştir. Sadece kemoterapi alan grupla kıyaslandığında trastuzumab ilavesiyle tedaviye yanıt oranı %32'den %50'ye yükselmiş, hastaliksız sağ kalım 4.6 aydan 7.4 aya, genel sağkalım 20 aydan 25 aya uzamıştır (9). Bu çalışmadan sonra trastuzumab FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış, ve taksanlarla beraber kullanımı metastatik meme kanseri tedavisinde standart tedavi haline gelmiştir. Trastuzumabın sadece kemoterapi ile kombinasyonu değil, hormon reseptörleri pozitif, postmenopozal metastatik meme kanserli hastalarda aromataz inhibitörleri ile kombinasyonunun da etkin olduğu gösterilmiştir (23).

2.3. Trastuzumab Direnci

Metastatik meme kanserli hastaların çoğu trastuzumaba başlangıçta cevap vermekle beraber, çoğunlukla tedavinin ilk bir yılında hastalığın progrese olduğu görülür. Trastuzumab tedavisine direnç gelişimi ile ilgili pek çok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar trastuzumabın HER2'ye bağlanmasının bozulması, HER2 sinyalizasyon yollarındaki artmış aktivite, alternatif sinyalizasyon yollarının devreye girmesi ve immün aracılı cevabın bozulması şeklinde gruplanabilir. HER2'nin ekstraselüler kısmının kaybı ve p95 HER2 oluşumu, HER2'nin ekstraselüler kısmının membran ilişkili glikoproteinler (MUC4) tarafından maskelenmesi trastuzumabın HER2'ye bağlanmasını önleyerek trastuzumab direncine neden olur. HER2 sinyalizasyon yolundaki en önemli yollardan biri olan PI3K/Akt yolağının PTEN (fosfotaz ve tensin homoloğu) kaybı, PI3K mutasyonları yoluyla artmış aktivasyonu trastuzumab direncine yol açar. HER2 yolağının HER ailesinin diğer üyeleri, insülin benzeri büyüme faktörü, diğer bir tirozin kinaz reseptörü olan c-Met reseptörü gibi alternatif yollar aracılığıyla aktivasyonu da trastuzumab direncine neden olur. Trastuzumab etkinliğinin en önemli özelliklerinden biri olan antikor bağımlı sitotoksitenin bozulması da bu ilaca karşı direnç gelişmesine neden olabilir (24,25).

Trastuzumab direnci moleküler düzeyde oldukça iyi bilinmesine rağmen klinik olarak bu kavram henüz tam anlamıyla tanımlanmış değildir. Onkolojide genel yaklaşım tümör ilaç tedavisi altında progrese oluyorsa, o ilacın değiştirilerek tedaviye devam edilmesidir. Ancak trastuzumab altında progrese olan hastalarda kombine edilen kemoterapi ajanını değiştirerek trastuzumaba devam edilmesi yaygın olarak kullanılan bir yaklaşımdır (26). Burada hastanın ilk progresyonda mı trastuzumaba dirençli kabul edileceği, eğer progresyona rağmen trastuzumaba devam edilecekse kaç basamak tedavi veya süre sonrasında dirençli olarak değerlendirileceği tam olarak bilinmemektedir.

2.4. Progresyon Sonrasında Trastuzumab Tedavisi

Trastuzumabın progresyon sonrasında da kullanımında kısmen; meme kanseri hücrelerinin bir kısmının progresyon sonrasında da trastuzumaba karşı duyarlılığını koruduğu düşüncesi yer alır (10). Yapılan prelinik çalışmada trastuzumab dirençli kanser hücrelerinde trastuzumaba devam edildiğinde büyümenin üç kat daha yavaş olduğu görülmüştür (27). Trastuzumab dirençli kansere sahip farelerde paklitaksel veya dozetaksele trastuzumab ilave edilmesi ile tek başına taksana göre daha iyi anti-tümör aktivite elde edildiği görülmüştür (28).

German Breast Group (GBG) 26 / Breast International Group 03-05 çalışması trastuzumabın progresyon sonrasında kullanımını araştıran bir faz III çalışmadır. HER2(+), lokal ileri veya metastatik meme kanseri olan, daha önce trastuzumab almış olan hastalarda tek başına kapesitabin ile kapesitabin – trastuzumab kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kapesitabin – trastuzumab kombinasyonu ile progresyonsuz sağ kalım (kombinasyon kolunda 8.2 ay, kapesitabin kolunda 5.6 ay, $p=0.03$), tedaviye yanıt oranı (kombinasyon kolunda %48.1, kapesitabin kolunda %27, $p=0.01$), tedaviden klinik fayda görenlerin oranı (kombinasyon kolunda %75.3, kapesitabin kolunda %54.1, $p=0.006$) monoterapi kapesitabine göre üstün bulunmuştur. Trastuzumab tedavisine devam edilmesine bağlı olarak toksisitede artış görülmemiştir (29). Ancak bu çalışmada trastuzumab sonrası progrese olan hastalarda kapesitabin – trastuzumab kombinasyonu ile sağ kalım avantajı gösterilememiştir (30).

2.5. Trastuzumab Tedavisine Yanıtın Prediktörleri

Trastuzumab tedavisine yanıtın prediktörlerinin belirlenmesi için yapılan çalışmalarda p95 HER2'nin artmış ekspresyonu, fosforile HER2 ekspresyonu, PTEN kaybı, PI3K mutasyonları, IGF-1R'nün artmış ekspresyonunun trastuzumab direnci ile korele olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, bu parametreler çok sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalarda araştırılmamış ve klinik kullanıma girmemiştir (31).

İkinci basamakta trastuzumab cevabının prediktörlerini arayan çalışmalarında Bartsch ve arkadaşları yaş, tanıda evre, tümörün gradı, histolojik subtip, hormon reseptörlerinin durumu, metastaz bölgeleri ve sayısı, 1. tedavi

sonrası progresyona kadar geçen süre (TTP) ile trastuzumab cevabı arasında bir ilişki bulunamamışlardır (32). Metro ve ark. HER2(+) metastatik meme kanserinde, 1. basamak trastuzumab tedavisi ile TTP'nin 8 aydan daha uzun olduğu hastalarda 2. basamak trastuzumab tedavisi ile TTP (7.6 ay – 4.7 ay, p=0.05) ve progresyon sonrası sağkalımın (31.7 ay–21.8 ay, p=0.05) daha uzun olduğunu göstermişlerdir (10). Aynı şekilde Hayashi ve arkadaşları da progresyon sonrası trastuzumab almaya devam eden hastalarda, 1. basamak trastuzumab ile TTP'nin 8.6 ay ve daha uzun olduğu grupta progresyon sonrası sağkalımın daha uzun (24.3 ay - 15.4 ay, p=0.02) olduğunu göstermişlerdir (12).

2.6. Lapatinib

Lapatinib EGFR (HER1) ve HER2'nin intraselüler tirozin kinaz kısmına reversible olarak bağlanarak, reseptörün fosforilasyonu ve aktivasyonunu inhibe eden oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Reseptörün fosforilasyon ve aktivasyonunun inhibe olması, HER2 aracılığıyla aktiflenen PI3K/Akt ve MAPK yollarının inhibisyonuna yol açarak hücrel büyüme ve proliferasyonu durdurur, apoptozisin artmasına neden olur. HER2'ye karşı geliştirilen monoklonal antikörlerden farklı olarak dual inhibisyon yapar ve p95 HER2 olarak adlandırılan, ekstraselüler kısmını kaybetmiş reseptörlerin aktivasyonunu önler (33).

Preklinik çalışmalar trastuzumaba dirençli HER2(+) meme kanseri hücrelerinde, lapatinibin hücre siklusunu durdurduğunu ve apoptozisi indüklediğini göstermiştir (34,35). HER2(+), daha önce trastuzumab almış olan metastatik meme kanserli hastalarda monoterapi lapatinib ile tedaviye yanıt oranı %5.1, klinik fayda %9, medyan progresyonsuz sağkalım 15.3 hafta, medyan sağkalım 79 haftadır (36).

HER2(+), daha önce antrasiklin, taksan ve trastuzumab tedavileri almış olan metastatik meme kanserli hastalarda lapatinibin kapesitabinle kombinasyonunu monoterapi kapesitabin ile karşılaştıran çalışmada progresyona kadar geçen süre kombinasyon kolunda 6.2 ay, kapesitabin kolunda 4.3 aydır (p<0.001). Tedaviye yanıt oranı lapatinib – kapesitabin kolunda %23.7, kapesitabin kolunda %13.9 olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmada lapatinib kolunda genel sağkalım

monoterapi koluna göre daha uzun olmakla beraber, bu fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır (37,11). Lapatinibin erken erişim programında lapatinib - kapesitabin ile progresyona kadar geçen süre 21.1 hafta, genel sağkalım 39.6 hafta olarak bildirilmiştir. Daha önce kapesitabin tedavisi almayanlarda lapatinib - kapesitabin kombinasyonu ile progresyonsuz sağkalım (23.9 hafta) ve genel sağkalım (41.7 hafta) daha uzundur (38).

Metastatik meme kanserinde trastuzumab altında progrese olan hastalarda ikinci basamak tedavide lapatinib – kapesitabin kombinasyonunu trastuzumab – kemoterapi kombinasyonu ile direkt kıyaslayan çalışmalar bulunmamaktadır.

2.7. Lapatinib Tedavisine Yanıtın Prediktörleri

Lapatinib HER1 ve HER2’yi bloke eden dual bir tirozin kinaz inhibitörüdür. HER1-HER2 koekspresyonu meme kanserlerinin %10-36’sında görülmektedir ve bu reseptörlerin tek başlarına artmış ekspresyonlarına göre daha kötü prognozladur (39,40). HER1’in artmış ekspresyonunun lapatinib cevabı için bir prediktör olmadığı gösterilmiştir (40). İnflamatuvar meme kanseri hastalarında HER2 ve HER3 fosforillenmiş formlarının (pHER2, pHER3) koekspresyonu artmış olan tümörlerin lapatinibe daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (41).

HER2 yolağında önemli bir yola sahip olan PI3K mutasyonlarının trastuzumab cevabı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (31). Bazı yayınlarda PI3K mutasyonlarının lapatinib rezistansı ile ilişkili olduğu gösterilmişse de (42), bu ilişki diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır (43).

Rhee ve ark. serum TGF α (transforming growth faktör) düzeyinin yüksek olduğu hastalarda lapatinib cevabının kötü olduğunu göstermiştir (44).

Dave ve arkadaşları düşük PTEN düzeylerinin lapatinib cevabının bir prediktörü olduğunu göstermişlerse de (43), bu ilişki başka çalışmalarda gösterilememiştir (42).

Lapatinib cevabı üzerine etkili bir diğer faktörün hormon reseptörlerinin durumu olabileceği düşünülmektedir. Finn ve ark. HER2 durumu bilinmeyen veya HER2(-) metastatik meme kanseri hastalarında lapatinib-paklitaksel kombinasyonunu monoterapi paklitaksel ile karşılaştırmışlardır. Daha sonra yapılan incelemelerde çalışmaya alınan 493 hastanın 86’sının HER2(+) olduğu

saptanmıştır. Subgrup analizlerinde HER2(+) grupta tedaviye lapatinib eklenmesi ile progresyonsuz sağ kalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu katkı HER2(+), ER ve PR (-) olan grupta, HER2(+) ER veya PR (+) olan gruba göre daha belirgindir (45).

Görüldüğü gibi lapatinib cevabının prediktörü olarak pek çok moleküler faktör araştırılmışsa da, bu faktörlerden hiçbiri klinik kullanıma girmemiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Metastatik meme kanseri tanısıyla Akdeniz Üniversitesi, Ege Üniversitesi, Selçuk Üniversitesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniklerinde tedavi almakta olan, HER2(+), lapatinib kullanmış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

3.1. Hastalar

Metastatik meme kanseri tanısı olan, HER2(+), lapatinib tedavisi almış olan, tıbbi dosyalarına ulaşılabilen ve lapatinib tedavisine yanıt değerlendirmesi yapılmış olan 94 hasta araştırmaya dahil edildi.

3.2. Retrospektif Olarak İncelenen Parametreler

Hastanın yaşı, cinsi, tanı tarihi, opere olup olmadığı, patoloji bilgileri; histolojik alt tip, östrojen ve progesteron reseptörlerinin (ER/PR) durumu, tanıda evresi, metastazı olup olmadığı, varsa metastaz yerleri, adjuvan kemoterapi alıp almadığı, adjuvan tedavinin trastuzumab içerip içermediği, metastatik hastalık için daha önce aldığı tedaviler ve tedavi yanıtları, lapatinib tedavisi öncesindeki hemogram, CA 15-3, LDH değerleri, lapatinibe başlarken ECOG performans statusu, beden kitle indexi, lapatinib tedavisi öncesi metastaz bölgeleri, beyin metastazı olup olmadığı, beyin metastazı varsa tanıdan ne kadar süre sonra geliştiği, lapatinib tedavisine yanıt, lapatinib altında progresyon tarihi, hastanın son görüldüğü tarih ve bu tarihteki son durumu kayıt edildi. Patoloji bilgileri incelenirken invaziv duktal karsinom dışındaki lobüler, medüller, mikst duktal-lobüler, tübüler, papiller gibi subtipler diğerleri olarak kaydedildi, reseptörlerin durumu pozitif veya negatif olarak değerlendirildi.

Lapatinib tedavisine yanıt değerlendirilirken ilk 2. veya 3. aydaki görüntüleme raporları veya klinik progresyon durumunda 3 aydan önce çekilen görüntülemeler dikkate alındı.

Lapatinib tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için tedaviye yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım hesaplanarak, bunlar üzerine etki eden

parametreler değerlendirildi. Tedavi yanıtı= tedaviye tam yanıt verenler + parsiyel yanıt verenler olarak hesaplandı. Klinik yanıt= tam yanıt + parsiyel yanıt + hastalığın stabil kaldığı hastalar olarak tanımlandı.

3.3. İstatistik

Lapatinib cevabına etki eden faktörlerin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. Lapatinib tedavisi ile klinik yanıt, hastalısız sağkalım ve genel sağkalıma etki eden faktörlerin değerlendirilmesinde; önce test edilen parametreler univariate Cox- regresyon analizi ile değerlendirildi. Burada p değeri <0.10 olan değişkenler multivariate Cox- regresyon analizi ile değerlendirildi. Burada forward step-wise seçim metodu kullanıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 4 merkezden toplam 94 hasta dahil edildi. Hastaların tümü kadındı. Yaş ortalaması 52,76 idi. Hastaların %19,1'i opere olmamıştı, %71,3'üne modifiye radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon, %7,4'üne meme koruyucu cerrahi ve aksiler diseksiyon, %2,1'ine mastektomi yapılmıştı. Hastaların %73,7'sinde invaziv duktal karsinom mevcuttu. Tümörlerin %46,7'si grade 2, %48'i grade 3 tümörlerdi. Hormonal reseptör durumu bilinen 90 hastanın %51,1'inde ER(+), %52,2'sinde PR(+) idi. Tanıda hastaların %40'ında evre 3, %26,3'ünde evre 4, %22,1'inde evre2, %2,1'inde evre1 meme kanseri mevcuttu (Tablo 4.1).

Hastaların %19,1 (18 hasta) adjuvan tedavide trastuzumab kullanmıştı. Metastatik hastalık için 1. sıra tedavide trastuzumab kullanan hastaların oranı %74,5'di (70 hasta). Hastaların %67,4'ü 1. basamak tedavide taksan içeren rejimler kullanmıştı. Hastaların %56,4'ü 1. basamak tedaviye yanıt vermişti. Trastuzumabın kullanıldığı ilk basamakta tedaviye yanıt verenlerin oranı %59,8'di (Tablo 4.2).

Hastalar lapatinib tedavisini ortalama 3,2.ci basamak tedavi olarak aldı (1-7). İkinci basamak tedavide lapatinib alanların oranı %32,3'tü.

Lapatinib başlanırken hastaların %50'sinde ECOG performans skoru 0-1 idi, %48,9'unda 2 idi. Hastaların yalnız 1 tanesinde ECOG performans skoru 3 idi. Lapatinib tedavisi öncesinde hastaların %62,7'sinde kemik, %45,3'ünde akciğer, %44,7'sinde karaciğer, %44,7'sinde beyin metastazı mevcuttu. Hastaların lapatinib öncesi laboratuvar değerlerine bakıldığında CA 15-3 değeri ortalama 319,15 U, LDH 372,36 U/L, hemoglobin 12,54 g/dl, beyaz küre $6,57 \times 10^3/\text{mm}^3$, nötrofil $4,38 \times 10^3/\text{mm}^3$, lenfosit $2,89 \times 10^3/\text{mm}^3$, mean platelet hacmi (MPV) 13,7 fL, platelet $258,91 \times 10^3/\mu\text{l}$ idi (Tablo 4.3).

İlk değerlendirmede hastaların %74,5'inin lapatinib tedavisinden klinik fayda gördüğü saptandı. Lapatinib tedavisi ile tam yanıt sağlanan hastalar %7,4 (7 hasta), parsiyel yanıt verenler %27,7 (26 hasta), hastalığın stabil kaldığı hastalar %39,4 (37 hasta) idi. Hastaların %25,5'inde (24 hasta) ilk değerlendirmede progresyon saptandı (Tablo 4.4).

Lapatinib tedavisinden klinik fayda gören hastalar değerlendirildiğinde univariate analizlerde; histoloji (invaziv duktal ya da diğer), metastatik hastalık için 1. sıra tedavi yanıtı, 1. sıra tedavide trastuzumab kullanımı, trastuzumaba ilk basamakta verdiği yanıt, lapatinib öncesi kaç sıra trastuzumab aldığı, trastuzumablı ilk tedavide TTP, lapatinib öncesi kullanılan son tedavi rejimi ile TTP, lapatinib öncesi ECOG performans statusu, beyin metastazı olan hastalarda tanıdan beyin metastazına kadar geçen süre, lapatinib öncesi karaciğer metastazı varlığı, lapatinib öncesi nötrofil sayısı ve metastazdan lapatinib başlangıcına kadar geçen süre tedaviden klinik fayda ile ilişkili iken, multivariate analizlerde bu parametrelerin hiçbiri anlamlılığını korumadı. Yalnızca tanıdan beyin metastazına kadar geçen süre için anlamlılığa yakın bir trend mevcuttu ($p=0,052$) (Tablo 4.5, Şekil 4.1).

Lapatinib tedavisi ile progresyonsuz sağkalım (PSK) 9,1 ay olarak hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım üzerine etki eden faktörler incelendiğinde univariate analizlerde histoloji (invaziv duktal ya da diğer), metastatik hastalık için 1. sıra tedavi yanıtı, 1. sıra tedavide trastuzumab kullanımı, lapatinib öncesi karaciğer metastazı varlığı anlamlı iken, multivariate analizlerde histoloji ($p=0,01$) ve lapatinib öncesi karaciğer metastazı varlığı ($p=0,02$) anlamlılığını korudu (Tablo 4.6). İnvaziv duktal karsinom dışındaki histolojiye sahip hastalarda ve karaciğer metastazı olanlarda PSK daha kısa idi (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3).

Lapatinib tedavisi ile genel sağkalım (GSK) 22,1 ay olarak hesaplandı. Genel sağkalıma etki eden parametreler değerlendirildiğinde univariate analizlerde histoloji (invaziv duktal ya da diğer), metastatik hastalık için 1. sıra tedavi yanıtı, trastuzumaba ilk basamakta verdiği yanıt, lapatinib öncesi ECOG performans statusu, lapatinib öncesi CA 15- 3 değeri, lapatinib öncesi beyaz küre sayısı, lapatinib öncesi nötrofil sayısı ve lapatinib altında progresyon yeri (SSS ya da diğer) anlamlı iken, multivariate analizlerde sadece histoloji ($p=0,02$) ve lapatinib altında progresyon yeri ($p=0,004$) anlamlılığını korudu (Tablo 4.7, Şekil 4.4. ve Şekil 4.5). Lapatinib altında SSS de progresyon görülen hastalarda, SSS dışında progrese olanlara göre genel sağkalım daha kötü idi (Şekil 4.5).

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri.

	n	%
Hasta sayısı	94	
Yaş (medyan)	52	
Patoloji		
Histolojik subtip		
İnvaziv	70	73,7
Diğer	21	22,1
Bilinmiyor	3	4,2
ER (+)	46	51,1
PR (+)	47	52,2
Operasyon		
MRM+ALND	67	71,3
MKC+ALND	7	7,4
Simple mastektomi	2	2,1
Opere değil	18	19,7
Tanıda evre		
1	2	2,1
2	21	22,1
3	38	40
4	25	26,3
Bilinmiyor	8	9,5
Adjuvan trastuzumab		
Var	18	19,1
Yok	76	80,9

ER: Östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, MRM: modifiye radikal mastektomi, MKC: meme koruyucu cerrahi, ALND: aksiler lenf nodu diseksiyonu

Tablo 4.2. Hastaların daha önce metastatik hastalık için aldığı tedaviler.

	n	%	medyan	mean	Std.d.
1. basamakta trastuzumab					
Var	70	74,5			
Yok	24	25,5			
1. basamakta taksanlı rejim					
Var	60	32,6			
Yok	29	67,4			
Lapatinib kaçınıcı basamak ?			3	3,2	
İlk trastuzumabla TTP (ay)			9,56		1,35
Lapatinib öncesi son tedavide TTP (ay)			7,50		0,85

TTP: progresyona kadar geçen süre

Tablo 4.3. Hastaların lapatinib tedavisi öncesinde CA 15-3, LDH, hemogram değerleri.

	n	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
CA15_3 (U)	78	7	12000	319,15	1430,28
LDH (U/L)	84	140	2008	372,36	313,09
Hemoglobin (g/dl)	90	7,30	98,00	12,54	9,21
Lökosit	89	2,42	16,81	6,57	2,75
Lenfosit	85	,09	33,00	2,89	5,02
Nötrofil	88	1,03	14,78	4,38	2,49
MPV	84	6,40	108,00	13,79	21,28
Platelet	90	79,00	530,00	258,91	94,26

LDH: laktat dehidrogenaz, MPV: mean platelet volume

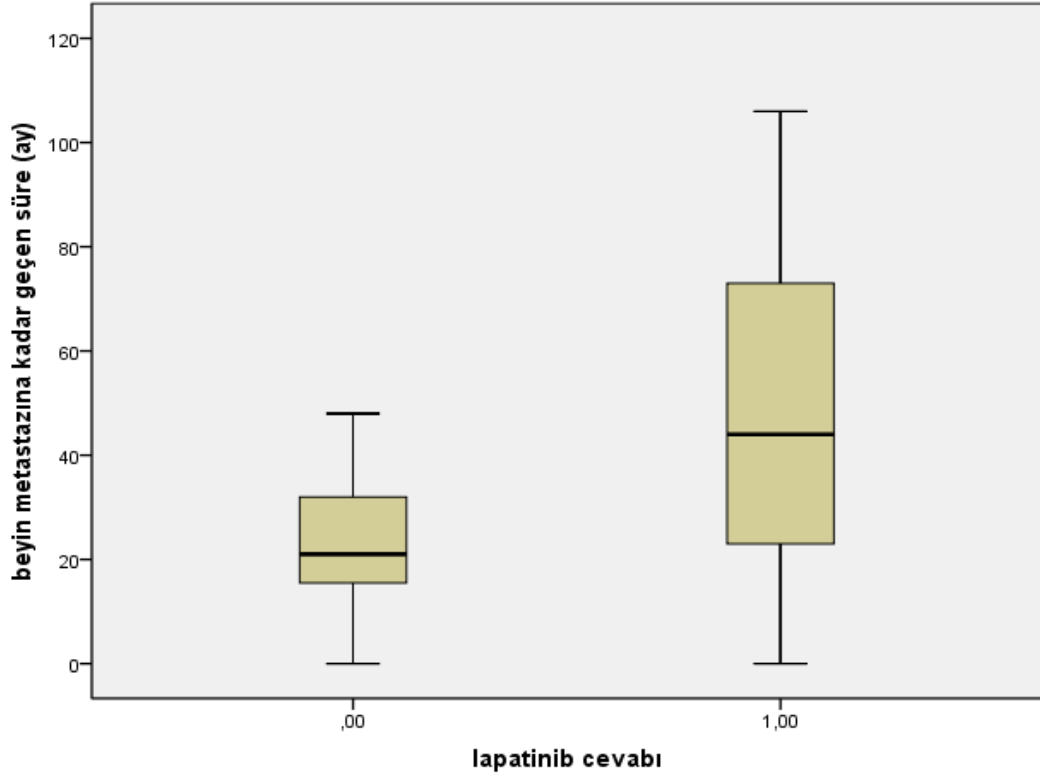
Tablo 4.4. Lapatinib tedavisine yanıt, hastalısız sağ kalım ve genel sağkalım.

	n	%	Minimum	Maximum	Medyan	Std. Deviation
Lapatinib cevabı						
CR	7	7,4				
PR	26	27,7				
SD	37	39,4				
Progresyon	24	25,5				
ORR	33	35,1				
CBR	70	74,5				
PSK (ay)			6,62	11,57	9,10	1,26
GSK (ay)			17,37	26,89	22,13	2,42

CR: komplet remisyon (tam yanıt) , PR: parsiyel remisyon (parsiyel yanıt), SD: stabil hastalık, ORR: tedaviye yanıt oranı (tam yanıt+ parsiyel yanıt) , CBR: klinik yanıt (tam yanıt+ parsiyel yanıt+ stabil hastalık)

Tablo 4.5. Lapatinib cevabı (klinik yanıt oranı) üzerine etki eden faktörler.

	Univariate			Multivariate		
	W	Exp(B)	p	W	exp(B)	p
Yaş	0,18	1,01	0,66			
Histoloji	5,95	3,63	0,015	0,00	1,31	0,99
Grade	0,85	1,44	0,35			
ER	0,36	1,33	0,54			
PR	0,48	0,71	0,49			
Tanıda metastaz varlığı	1,87	2,29	0,17			
Tanıda kemik metastazı	0,28	0,69	0,59			
Tanıda akciğer metastazı	0,00	0,00	0,99			
Tanıda karaciğer metastazı	0,33	0,52	0,56			
Tanıda metastaz bölgeleri (sayı)	1,10	1,50	0,29			
Adjuvant trastuzumab kullanımı	2,02	2,20	0,15			
1.sıra tedaviye yanıt	6,01	1,89	0,014	3,93		0,27
1.sıra tedavide trastuzumab kullanımı	6,55	0,27	0,01	0,00	0,00	0,99
ilk trastuzumab tedavisine yanıt	8,31	2,32	0,004	1,7		0,61
kaç sıra trastuzumab aldığı	1,01	1,32	0,31			
Lapatinib tedavisi kaçınıcı basamak	0,00	0,99	0,98			
İlk trastuzumab tedavisi ile TTP	5,07	1,00	0,02	0,49		0,48
Lapatinib öncesi son tedavide TTP	3,38	1,00	0,06	2,82		0,09
Lapatinib öncesi ECOG	8,72	0,24	0,003	0,00	0,00	0,99
Lapatinib öncesi BMI	1,96	1,08	1,61			
Lapatinib öncesi kemik metastazı	0,19	1,27	0,65			
Lapatinib öncesi akciğer metastazı	1,66	2,00	0,19			
Lapatinib öncesi karaciğer metastazı	5,97	0,29	0,014	0,00	4,22	0,99
Lapatinib öncesi beyin metastazı	0,38	1,33	0,54			
Beyin metastazına kadar geçen süre	5,12	1,04	0,02	3,77		0,052
Lapatinib öncesi CA 15-3	0,35	1,00	0,55			
Lapatinib öncesi LDH	0,11	1,00	0,73			
Lapatinib öncesi hemoglobin	2,17	1,28	0,14			
Lapatinib öncesi beyaz küre sayısı	1,71	0,89	0,19			
Lapatinib öncesi nötrofil sayısı	2,92	0,85	0,08	0,61		
Lapatinib öncesi lenfosit sayısı	0,16	1,02	0,68			
Lapatinib öncesi MPV	0,24	1,00	0,62			
Lapatinib öncesi PLT	0,95	1,00	0,32			
Metastazdan lapatinibe kadar geçen süre	2,75	1,02	0,09			

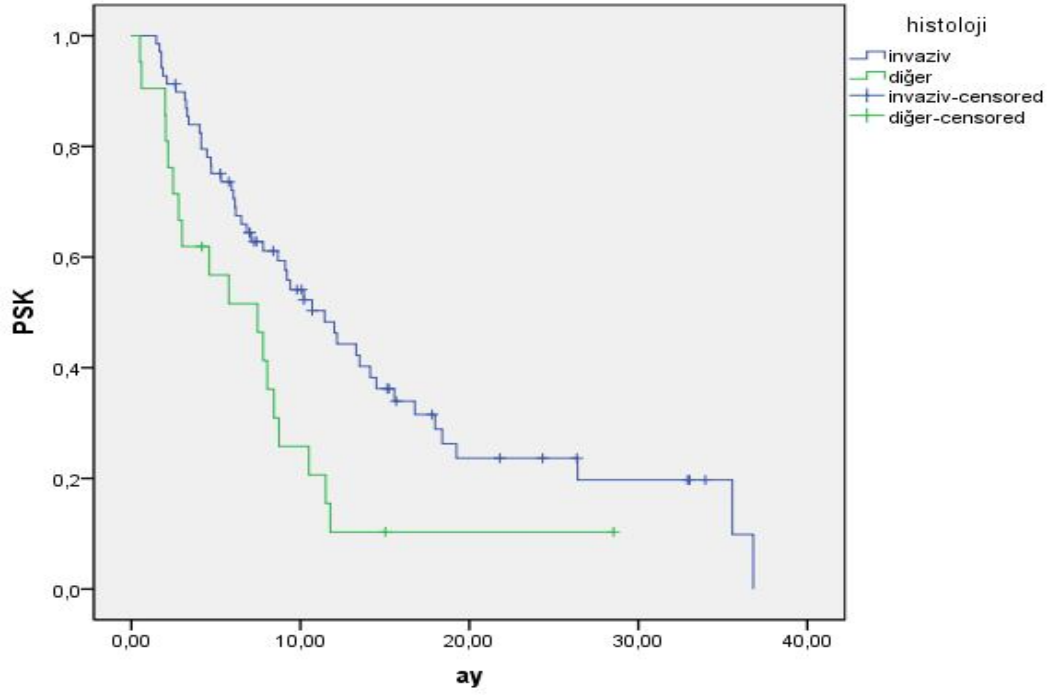


Şekil 4.1. Beyin metastazına kadar geçen sürenin lapatinib cevabı ile ilişkisi.

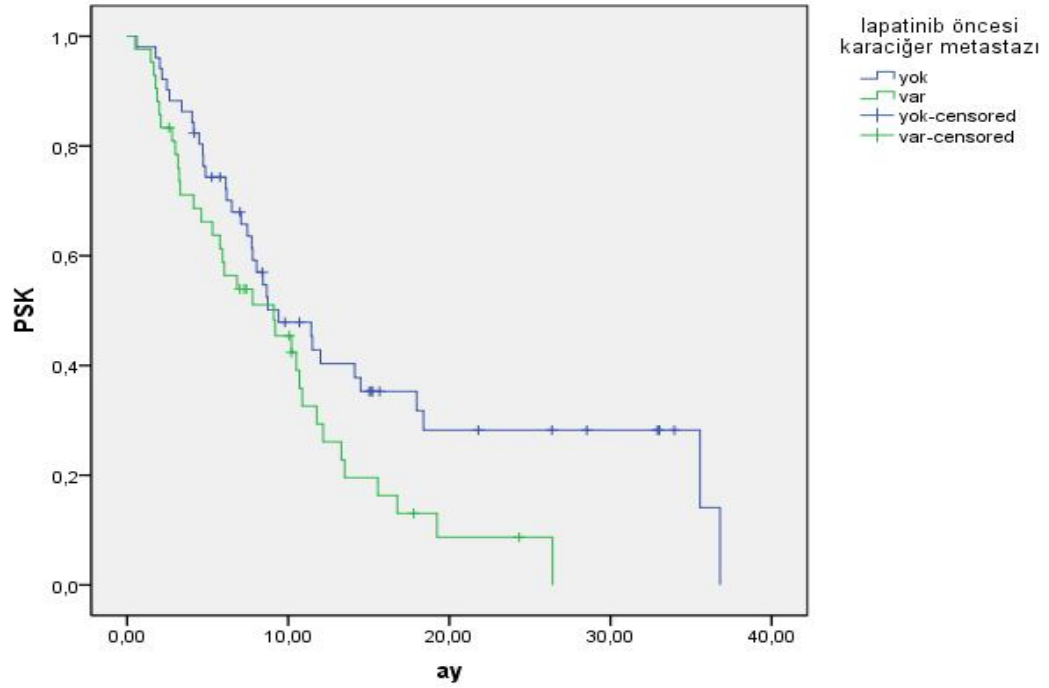
Tablo 4.6. Lapatinib tedavisi ile progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler.

	<u>Univariate</u>			<u>Multivariate</u>		
	W	Exp(B)	p	W	Exp(B)	p
Yaş	0.39	1.00	0.84			
Histoloji	6.58	0.48	0.01	6,38	0,48	0,01
Grade	0.08	0.94	0.78			
ER	2.23	0.69	0.14			
PR	1.93	0.70	0.17			
Tanıda metastaz varlığı	1.61	0.71	0.20			
Tanıda kemik metastazı	0.01	0.962	0.90			
Tanıda akciğer metastazı	0.55	0.70	0.46			
Tanıda karaciğer metastazı	0.49	0.76	0.49			
Tanıda metastaz bölgeleri (sayı)	1,66	1,19	0,19			
Adjuvant trastuzumab kullanımı	1.66	1.20	0.20			
1.sıra tedaviye yanıt	5.31	0.76	0.02	4,25		0,23
1.sıra tedavide trastuzumab kullanımı	2.72	1.57	0.10	2,60		0,10
İlk trastuzumab tedavisine yanıt	1.99	0.85	0.16			
kaç sıra trastuzumab aldığı	0.28	0.94	0.60			
Lapatinib tedavisi kaçınıcı basamak	0.59	1.07	0.44			
İlk trastuzumab tedavisi ile TTP	0.27	1.00	0.61			
Lapatinib öncesi son tedavide TTP	1.68	0.10	0.20			
Lapatinib öncesi ECOG	1.12	1.24	0.30			
Lapatinib öncesi BMI	0.08	1.01	0.78			
Lapatinib öncesi kemik metastazı	0.20	1.13	0.65			
Lapatinib öncesi akciğer metastazı	0.60	0.82	0.45			
Lapatinib öncesi karaciğer metastazı	4.26	0.59	0.04	5,14	0,55	0,02
Lapatinib öncesi beyin metastazı	0.41	1.17	0.52			
Beyin metastazına kadar geçen süre	0.12	1.00	0.78			
Lapatinib öncesi CA 15-3	0.03	1.00	0.87			
Lapatinib öncesi LDH	0.62	1.00	0.43			
Lapatinib öncesi hemoglobin	1,58	1,01	0,22			
Lapatinib öncesi beyaz küre sayısı	2,66	1,09	0,10	0,063		0,80
Lapatinib öncesi nötrofil sayısı	2.34	1.08	0.13			
Lapatinib öncesi lenfosit sayısı	0.48	0.98	0.49			
Lapatinib öncesi MPV	0.90	0.99	0.34			
Lapatinib öncesi PLT	0,55	0,99	0,45			
Progresyon yeri (SSS vs diğer)	0,55	1,22	0,45			
Metastazdan lapatinibe kadar geçen süre	0.19	1.00	0.67			

p=0,10'a kadar olanlar multivariate analize alındı.



Şekil 4.2. Histolojik subtip (invaziv duktal ya da diğer) ve progresyonsuz sağkalım ilişkisi.

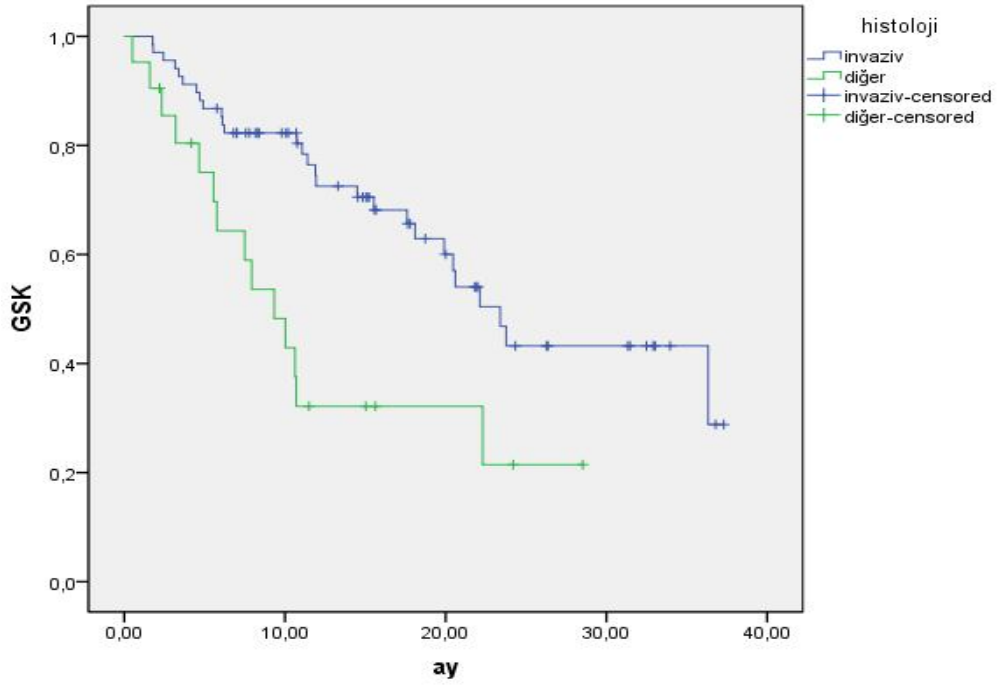


Şekil 4.3. Lapatinib öncesi karaciğer metastazı varlığının progresyonsuz sağ kalm ile ilişkisi.

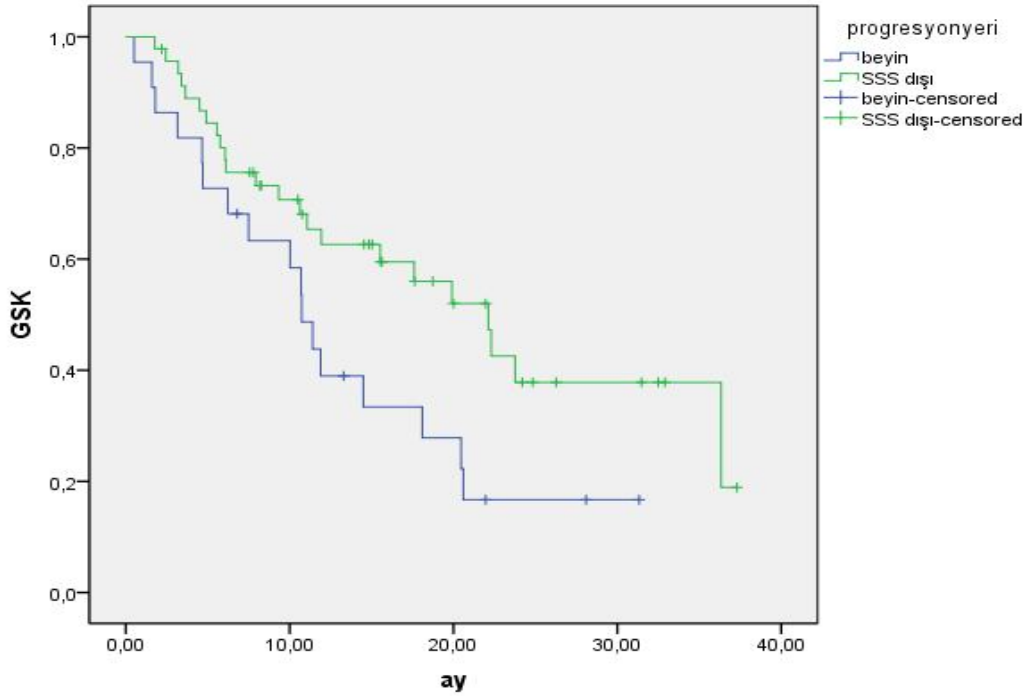
Tablo 4.7. Lapatinib tedavisi ile genel sağ kalım üzerine etki eden faktörler.

	Univariate			Multivariate		
	W	Exp(B)	p	W	Exp(B)	p
Yaş	1,03	0,98	0,31			
Histoloji	8,40	0,38	0,006	5,33	0,42	0,02
Grade	0,35	0,86	0,56			
ER	0,09	1,16	0,76			
PR	0,35	0,74	0,55			
Tanıda metastaz varlığı	0,83	1,35	0,36			
Tanıda kemik metastazı	0,45	1,34	0,50			
Tanıda akciğer metastazı	0,12	0,75	0,72			
Tanıda karaciğer metastazı	0,35	0,67	0,55			
Tanıda metastaz bölgeleri (sayı)	0,81	1,17	0,37			
Adjuvant trastuzumab kullanımı	0,40	0,77	0,53			
1.sıra tedaviye yanıt	3,52	0,78	0,06	0,81		0,84
1.sıra tedavide trastuzumab kullanımı	2,19	1,65	0,14			
ilk trastuzumab tedavisine yanıt	3,87	0,73	0,05	2,51		0,42
kaç sıra trastuzumab aldığı	2,11	0,76	0,15			
Lapatinib tedavisi kaçınıcı basamak	0,039	0,98	0,84			
İlk trastuzumab tedavisi ile TTP	2,22	0,99	0,14			
Lapatinib öncesi son tedavide TTP	1,06	0,99	0,30			
Lapatinib öncesi ECOG	8,43	2,42	0,04	3,40		0,06
Lapatinib öncesi BMI	0,13	0,99	0,14			
Lapatinib öncesi kemik metastazı	0,64	0,75	0,42			
Lapatinib öncesi akciğer metastazı	0,65	1,31	0,41			
Lapatinib öncesi karaciğer metastazı	0,49	1,24	0,48			
Lapatinib öncesi beyin metastazı	1,97	0,64	0,16			
Beyin metastazına kadar geçen süre	0,64	0,99	0,42			
Lapatinib öncesi CA 15-3	2,96	0,99	0,08	2,19		0,13
Lapatinib öncesi LDH	0,54	1,00	0,46			
Lapatinib öncesi hemoglobin	1,11	0,87	0,29			
Lapatinib öncesi beyaz küre sayısı	5,61	1,13	0,02	3,08		0,07
Lapatinib öncesi nötrofil sayısı	6,76	1,15	0,009	2,25		0,13
Lapatinib öncesi lenfosit sayısı	0,14	1,01	0,71			
Lapatinib öncesi MPV	0,01	1,00	0,91			
Lapatinib öncesi PLT	0,04	1,00	0,84			
Progresyon yeri (SSS vs diğer)	4,50	0,49	0,03	8,29	2,86	0,004
Metastazdan lapatinibe kadar geçen süre	1,38	1,00	0,23			

p=0,10'a kadar olanlar multivariate analize alındı.



Şekil 4.4. Histolojik subtip (invaziv versus diğer) - Genel sağkalım ilişkisi.



Şekil 4.5. Lapatinib tedavisi altında progresyon yeri – Genel sağkalım ilişkisi.

5. TARTIŞMA

HER2(+), metastatik meme kanserinde trastuzumab ile progresyon sonrasında lapatinibin kapesitabinle kombinasyonu önemli bir tedavi seçeneğidir. Bizim çalışmamızda HER2(+), metastatik meme kanseri hastalarında lapatinib - kapesitabin tedavisi ile progresyonsuz sağkalım 9,1 ay, genel sağkalım 22,1 ay olarak hesaplanmıştır. Lapatinib – kapesitabin kombinasyonunu monoterapi kapesitabin ile karşılaştıran faz III çalışmada progresyonsuz sağ kalım 6,2 ay, genel sağkalım 15,6 ay olarak bildirilmiştir (37). Progresyonsuz sağkalım üzerine etki eden faktörler incelendiğinde histolojik alt tipin ve karaciğer metastazı varlığının etkili olduğu görüldü.

Histolojik olarak invaziv duktal karsinoma sahip hastalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım daha uzundu (PSK; invaziv duktal karsinomda 11,4 ay, diğer histolojik tiplerde 7,5 ay, GSK invaziv duktal karsinomda 23.4 ay, diğer subtiplerde 9.3 ay). İnvaziv duktal karsinom dışında histolojiye sahip olan grupta lobuler, medüller, mikst tip, mikropapiller histolojiye sahip hastalar yer almaktaydı. Literatürde bu histolojik alt tiplerin prognozunun invaziv ductal karsinoma göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (46-49). Oysa bizim çalışmamızda lapatinib tedavisi altında invaziv duktal karsinoma sahip hastalarda prognoz daha iyidir. Bu farklılık invaziv duktal karsinomun lapatinib tedavisine daha iyi yanıt veriyor olmasından kaynaklanabilir. Histolojik alt tiplerin lapatinib tedavisi ile ilişkisini gösteren bir veri bulunmamaktadır.

Karaciğer metastazı meme kanseri hastalarında sık görülen bir metastaz bölgesidir, sağkalım üzerine negatif etkili olan bir prognostik faktördür (50,51). Karaciğer metastazı olan metastatik meme kanserli hastalarda genel sağkalımın karaciğer metastazı olmayanlara göre belirgin olarak daha kısa olduğu gösterilmiştir (52). HER2(+) tümörlerde adjuvan tedavi sonrasında ilk relapsta en sık uzak metastaz bölgelerinden birinin karaciğer olduğu gösterilmiştir (53). Çalışmamızda lapatinib tedavisine başlarken karaciğer metastazı olan hastalarda progresyonsuz sağkalımın daha kısa olduğu görülmüştür (lapatinib öncesi karaciğer metastazı olanlarda 9.1 ay, karaciğer metastazı olmayanlarda 9.4 ay). HER2(+), metastatik meme kanserli hastalarda lapatinib - kapesitabin

kombinasyonunu monoterapi kapesitabin ile karşılaştıran faz III çalışmanın son yayımlanan sağkalım analizlerinde karaciğer metastazına sahip hastalarda genel sağkalımın daha kısa olduğu bildirilmiştir, ancak lapatinib tedavisi alan grupta karaciğer metastazı olanlarda yapılmış bir subgrup analizi yoktur (11). Aynı çalışmanın daha önce yayımlanan sonuçlarında da karaciğer metastazı varlığı ile tedaviye yanıt, progresyonsuz sağ kalım arasında bir ilişki bildirilmemiştir. Visseral organ tutulumu ile progresyonsuz sağkalım arasında da bir ilişki gösterilememiştir (37). Literatürde karaciğer metastazına sahip, HER2(+) meme kanserinde lapatinib- kapesitabin tedavisine iyi yanıt alınan vaka raporları da bildirilmiştir (54,55). Çalışmamızda lapatinib - kapesitabin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda karaciğer metastazı varlığının hastaliksız sağkalım ile negatif ilişkide olması, karaciğer metastazı olanlarda lapatinib cevabının daha kötü olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ancak karaciğer metastazı varlığı daha agresif seyirli hastalığın da göstergesi olduğu için lapatinibin bu subgrupta etkinliğini araştıran daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

HER2'nin artmış ekspresyonu beyin metastazlarının gelişimi için bir risk faktörüdür (56). Trastuzumab tedavisi genel anlamda HER2(+) hastaların prognozunun iyileşmesinde büyük katkı sağlamışsa da, trastuzumab tedavisi ile beyin metastazı gelişme riski arasında bir ilişki mevcuttur (57). Trastuzumab moleküler yapısı nedeniyle kan-beyin bariyerini geçemez (58). Trastuzumabla tedavi edilen HER2(+) metastatik meme kanseri hastalarının yaklaşık üçte birinde tedavi altında beyin metastazı geliştiği görülmüştür. Beyin metastazı gelişen hastaların yaklaşık yarısı trastuzumab ile ekstrakranial hastalığın yanıtı veya stabil olduğu hastalardır (59,60,61). Bu sonuçlar trastuzumabın kan-beyin bariyerini geçemediği için beyin metastazlarında etkinliğinin kısıtlı olduğu fikrini desteklemiş, bilim adamlarını etkin olabilecek başka tedavi seçenekleri aramaya yöneltmiştir.

Lapatinib kan - beyin bariyerini geçebilen, küçük molekül yapısına sahip bir ajandır. HER2(+) metastatik meme kanserinde lapatinib - kapesitabin kombinasyonu ile yapılan faz III çalışmada lapatinib alan grupta beyin metastazı ile progresyon monoterapi grubuna göre belirgin olarak daha azdır (lapatinib-kapesitabin kolunda %2, kapesitabin kolunda %6, p=0.045) (37). Beyin metastazı

olan, daha önce trastuzumab tedavisi almış hastalarda monoterapi lapatinibin etkinliğini araştıran 2 tane faz II alışma vardır. Bu çalışmalarda lapatinib ile beyin metastazlarında volümetrik küçölme olduğu gösterilmiştir (62,63). Monoterapi lapatinib ile beyin metastazlarında progresyon görölün hastalarda lapatinib tedavisine kapesitabin eklenmesi ile beyin metastazlarında %20 oranında yanıt elde edilmiştir (63). Metro ve ark. trastuzumab tedavisi altında beyin metastazı ile progrese olan, HER2(+), metastatik meme kanseri hastalarında lapatinib - kapesitabin kombinasyonu ile %31.8 parsiyel yanıt, %27.3 stabilizasyon bildirmişlerdir. Bu hastaların intrakranial progresyon sonrasında trastuzumab ile tedavisine devam edilen bir kohort ile karşılaştırılmasında, lapatinib - kapesitabin ile tedavi edilen hastalarda genel sağkalımın tedavisine trastuzumab ile devam edilen hastalara göre belirgin olarak daha üstün olduğunu göstermişlerdir (Genel sağkalım lapatinib - kapesitabin kolunda 27.9 ay, trastuzumabla tedaviye devam edilenlerde 16.7 ay, $p=0.01$) (64).

Bizim alışmamızda ise lapatinib - kapesitabin ile tedavi edilen hastalarda lapatinib öncesi beyin metastazı varlığının tedaviye klinik yanıt oranı, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisi gösterilememiştir. Tanı ile beyin metastazının gelişmesi arasındaki süre ile tedaviye klinik yanıt arasında anlamlılığa yakın bir ilişki olduğu görölmüştür. Bu sürenin daha uzun olduğu hastalarda tedaviye klinik yanıt oranları artmıştır. Metastatik meme kanserinde tanı sonrası ilk relapsa kadar geçen sürenin genel sağ kalım ile ilişkili olduğu, bu sürenin kısa olduğu hastalarda prognozun kötü olduğu bilinmektedir (51).

Kim ve ark. beyin metastazına sahip 400 meme kanseri hastasının incelendiği serilerinde; ilk tanıdan santral sinir sistemi metastazına kadar geçen sürenin 36 aydan fazla olduğu hastalarda genel sağ kalımın daha iyi olduğunu göstermiştir (tanı - beyin metastazı arasındaki sürenin >36 ay olduğu hastalarda 9.8 ay, ≤ 36 ay olduğu hastalarda 5.5 ay, $p=0.02$) (65).

Çalışmamızda lapatinib tedavisi altında progresyon yeri ile genel sağkalımın ilişkili olduğu göröldü. Santral sinir sisteminde progresyonu olan hastalarda, santral sinir sistemi dışı progresyonu olanlara göre genel sağkalım daha kötüydü (GSK: beyin metastazı ile progrese olanlarda 10.7 ay, SSS dışında progrese olanlarda 22,1 ay). Literatürde beyin metastazı olan hastalarda genel sağkalım 6-

10 ay olarak bildirilmiştir (65,66). Her ne kadar lapatinib - kapesitabin kombinasyonu ile tedavi edilen ve beyin metastazı olan hastalarda genel sağkalım trastuzumab kombinasyonu ile devam edilen hastalardan daha iyi ise de (64), bizim çalışmamızda progresyon yerinin de önemli olduğu, lapatinib - kapesitabin altında santral sinir siteminde progresyon olan hastalarda prognozun daha kötü olduğu görülmüştür.

Trastuzumab tedavisi ile progresyon sonrasında kombinasyondaki sitotoksik ilacın değiştirilerek trastuzumab tedavisine devam edilmesi pratikte sıklıkla tercih edilen bir yaklaşımdır (10). Bu hastalarda 1.basamak trastuzumab tedavisi ile progresyona kadar geçen sürenin (TTP) 2. basamak trastuzumab cevabını predikte ettiği görülmüştür. Metro ve ark. HER2(+) metastatik meme kanserinde, 1. basamak trastuzumab tedavisi ile TTP'nin 8 aydan daha uzun olduğu hastalarda 2. basamak trastuzumab tedavisi ile TTP (7.6 ay – 4.7 ay, p=0.05) ve progresyon sonrası sağkalımın (31.7 ay – 21.8 ay, p=0.05) daha uzun olduğunu göstermişlerdir (10). Aynı şekilde Hayashi ve arkadaşları da progresyon sonrası trastuzumab almaya devam eden hastalarda, 1. basamak trastuzumab ile TTP'nin 8.6 ay ve daha uzun olduğu grupta progresyon sonrası sağkalımın daha uzun (24.3 ay - 15.4 ay, p=0.02) olduğunu göstermişlerdir (12). Bizim çalışmamızda da hastanın aldığı ilk trastuzumab tedavisi ile TTP ve lapatinib öncesi son trastuzumab tedavisi ile TTP'nin lapatinib tedavisine yanıt üzerindeki etkinliği araştırılmış, ancak bir ilişki gösterilememiştir.

Lapatinib cevabı üzerine etkili bir diğer faktörün hormon reseptörlerinin durumu olabileceği düşünülmektedir. Finn ve ark. HER2 durumu bilinmeyen veya HER2(-) metastatik meme kanseri hastalarında lapatinib-paklitaksel kombinasyonunu monoterapi paklitaksel ile karşılaştırmışlardır. Daha sonra yapılan incelemelerde çalışmaya alınan 493 hastanın 86'sının HER2(+) olduğu saptanmıştır. Subgrup analizlerinde HER2(+) grupta tedaviye lapatinib eklenmesi ile progresyonsuz sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu katkı HER2(+), ER ve PR (-) olan grupta, HER2(+) ER veya PR (+) olan gruba göre daha belirgindir (45). Bizim çalışmamızda ise hormon reseptörlerinin durumu ile lapatinib tedavisine yanıt arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarından yola çıkarak gelecekte metastatik meme kanserli hastalarda şu çalışmalara ihtiyaç vardır:

- 1- HER2(+), karaciğer metastazı olan hastalarda trastuzumab ile lapatinibin karşılaştırılması
- 2- HER2(+), beyin metastazı olan hastalarda trastuzumab ile lapatinibin karşılaştırılması
- 3- HER2(+), invaziv duktal karsinomu olan hastalarda trastuzumab ile lapatinibin karşılaştırılması
- 4- HER2(+), invaziv ductal karsinom dışı histolojiye sahip olan hastalarda trastuzumab ile lapatinibin karşılaştırılması

6. SONUÇ

HER2 (+) metastatik meme kanserinin 2. basamak tedavisinde lapatinib tedavisine etki eden faktörleri araştıran çalışmamızda invaziv duktal karsinom dışındaki histolojik subtiplerin ve karaciğer metastazı olanların progresyonsuz sağ kalımlarının daha kısa olduğu, invaziv duktal karsinom dışındaki histolojilerde bu farkın genel sağkalıma da yansıdığı görülmüştür. Lapatinib tedavisine geçilirken histolojik subtip ve metastaz bölgeleri göz önünde bulundurulmalıdır.

7. ÖZET

HER2(+) METASTATİK MEME KANSERİNDE LAPATİNİB CEVABINI PREDİKTE EDEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Trastuzumab altında progresyon gelişen HER2(+) metastatik meme kanseri hastalarında, kombinasyondaki sitotoksik ajanı değiştirerek trastuzumab tedavisine devam edilmesi veya diğer bir anti-HER2 ajan olan lapatinib tedavisine geçilmesi gerekir. Her iki seçeneğinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber; hangi hastada hangi tedavinin seçilmesi gerektiğine dair bir görüş birliği yoktur. Bu çalışmada amacımız lapatinib tedavisi alan hastaların özelliklerini ve tedavi yanıtlarını gözden geçirerek, lapatinibden fayda görecektir. Bu amaçla HER2(+) metastatik meme kanseri olan ve lapatinib ile tedavi edilen toplam 94 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiş, hastaların patolojik özellikleri, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları, metastaz bölgeleri, laboratuvar sonuçları incelenmiştir.

Lapatinib tedavisi alan hastalarda tedaviden fayda ile ilişkili bir faktör bulunamadı, yalnızca beyin metastazına kadar geçen süre ile klinik fayda oranı arasında anlamlılığa doğru giden bir ilişki mevcuttu. Progresyonsuz sağkalım (PSK) 9,1 ay olarak hesaplandı. İnvaziv duktal karsinom dışı histolojiye sahip olanlarda ve karaciğer metastazı olanlarda PSK daha kısa idi. Genel sağkalım 22,1 ay olarak hesaplandı. İnvaziv Duktal karsinom dışı histolojiye sahip olanlarda ve beyin metastazı ile progrese olan hastalarda genel sağkalımın daha kötü olduğu görüldü.

Lapatinib tedavisine geçilirken histolojik subtip ve metastaz bölgeleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Lapatinib, tedaviye yanıt prediktörleri, trastuzumab direnci, HER2(+) meme kanseri.

8. ABSTRACT

PREDICTORS OF LAPATINIB RESPONSE IN HER2(+) METASTATIC BREAST CARCINOMA: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

In patients with HER2(+) metastatic breast carcinoma, there are two options after progression on trastuzumab. First one is changing the cytotoxic agent in the combination and to continue with trastuzumab, the other is changing the treatment with another anti- HER2 agent lapatinib. There are studies in the literature suggesting that both options are effective but there is no consensus on which one or which patient. In this study we aimed to evaluate factors effecting on lapatinib response, to choose patients who will get benefit from lapatinib.

Ninety-four patients treated with lapatinib for metastatic breast carcinoma was included in our study. Retrospective data including pathology, treatments and treatment results, metastatic sites and laboratory tests were collected.

There were no factors associated with response to lapatinib, but time to first brain metastasis had a trend to significance. Progression free survival (PFS) was 9,1 months. Histologic subtypes other than invasive ductal carcinoma and liver metastasis was inversely related with PFS. Overall survival (OS) was 22,1 months, and patients with histologic subtypes other than invasive ductal carcinoma and who progress with brain metastasis had a worse prognosis.

Clinicians should give attention to histologic subtype and metastatic sites when choosing patients for lapatinib treatment.

Key words: Lapatinib, predictors of response, trastuzumab resistance, HER2(+) breast carcinoma.

9. KAYNAKLAR

- 1- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(1):10-29.
- 2- Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(1): 63-9.
- 3- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785): 177-82.
- 4- Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11(10): 1936-42.
- 5- Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 92-8.
- 6- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375(9712): 377-84.
- 7- Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(3): 236-44.
- 8- Tokuda Y, Suzuki Y, Saito Y, Umemura S. The role of trastuzumab in the management of HER2-positive metastatic breast cancer: an updated review. *Breast Cancer* 2009; 16(4): 295-300.
- 9- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783-92.

- 10- Metro G, Giannarelli D, Gemma D, Lanzetta G, Ciccarese M, Papaldo P, et al. Time to first tumor progression as outcome predictor of a second trastuzumab-based therapy beyond progression in HER-2 positive metastatic breast cancer. *Breast J* 2010; 16(1): 66-72.
- 11- Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010; 15(9): 924-34.
- 12- Hayashi M, Okumura Y, Osako T, Toyozumi Y, Arima N, Iwase H, Nishimura R. Time to first tumor progression as a predictor of efficacy of continued treatment with trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2011; 16(6): 694-700.
- 13- Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM, Balsari A, Ménard S. The HER2 World: Better Treatment Selection for Better Outcome. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2011; 2011(43): 82-5.
- 14- Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009; 14(4): 320-68.
- 15- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(1): 118-45.
- 16- Ferretti G, Felici A, Papaldo P, Fabi A, Cognetti F. HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19(1): 56-62.
- 17- Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 9(1): 16-32.
- 18- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29(25): 3366-73.
- 19- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1273-83.

- 20- Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5685-92.
- 21- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 719-26.
- 22- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2639-48.
- 23- Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5529-37.
- 24- Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM, Ménard S, Balsari A. Activity and resistance of trastuzumab according to different clinical settings. *Cancer Treat Rev* 2012; 38(3): 212-7.
- 25- Fiszman GL, Jasnis MA. Molecular Mechanisms of Trastuzumab Resistance in HER2 Overexpressing Breast Cancer. *Int J Breast Cancer* 2011; 352182.
- 26- Huober J, Baumann M, Rochlitz C, Aebi S, Güth U, von Moos R, et al. Trastuzumab treatment beyond progression in advanced breast cancer: patterns of care in six Swiss breast cancer centers. *Oncology* 2011; 81(3-4): 160-6.
- 27- Tripathy D, Hassan S, Verma U, Gurnani P, Nandi A, Rosenblatt K. Phenotypic and proteomic alterations of acquired trastuzumab resistance. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 3121.
- 28- Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Mori K. Preclinical study of continuous administration of trastuzumab as combination therapy after disease progression with trastuzumab monotherapy. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2005; 46: 5062.
- 29- von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1999-2006.

- 30- von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T, et al. GBG 26/BIG 03-05 study group and participating investigators. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47(15): 2273-81.
- 31- Esteva FJ, Yu D, Hung MC, Hortobagyi GN. Molecular predictors of response to trastuzumab and lapatinib in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(2): 98-107.
- 32- Bartsch R, De Vries C, Pluschnig U, Dubsy P, Bago-Horvath Z, Gampenrieder SP, et al. Predicting for activity of second-line trastuzumab-based therapy in her2-positive advanced breast cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 367.
- 33- Giampaglia M, Chiuri VE, Tinelli A, De Laurentiis M, Silvestris N, Lorusso V. Lapatinib in breast cancer: clinical experiences and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 Suppl 3: 72-9.
- 34- Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, Finn R, Yang G, Rahmeh M, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66(3): 1630-9.
- 35- Nahta R, Yuan LX, Du Y, Esteva FJ. Lapatinib induces apoptosis in trastuzumab-resistant breast cancer cells: effects on insulin-like growth factor I signaling. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(2): 667-74.
- 36- Blackwell KL, Pegram MD, Tan-Chiu E, Schwartzberg LS, Arbushites MC, Maltzman JD, et al. Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first- or second-line trastuzumab-containing regimens. *Ann Oncol* 2009; 20(6): 1026-31.
- 37- Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(3): 533-43.
- 38- Capri G, Chang J, Chen SC, Conte P, Cwiertka K, Jerusalem G, et al. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(3): 474-80.
- 39- Osaki A, Toi M, Yamada H, Kawami H, Kuroi K, Toge T. Prognostic significance of co-expression of c-erbB-2 oncoprotein and epidermal growth factor receptor in breast cancer patients. *Am J Surg* 1992; 164: 323-6.

- 40- Bouchalova K, Cizkova M, Cwiertka K, Trojanec R, Friedecky D, Hajduch M. Lapatinib in breast cancer - the predictive significance of HER1 (EGFR), HER2, PTEN and PIK3CA genes and lapatinib plasma level assessment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2010; 154(4): 281-8.
- 41- Johnston S, Trudeau M, Kaufman B, Boussen H, Blackwell K, LoRusso P, et al. Phase II study of predictive biomarker profiles for response targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in advanced inflammatory breast cancer with lapatinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26(7): 1066-72.
- 42- Eichhorn PJ, Gili M, Scaltriti M, Serra V, Guzman M, Nijkamp W, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase hyperactivation results in lapatinib resistance that is reversed by the mTOR/phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor NVP-BEZ235. *Cancer Res* 2008; 68(22): 9221-30.
- 43- Dave B, Migliaccio I, Gutierrez MC, Wu MF, Chamness GC, Wong H, et al. Loss of phosphatase and tensin homolog or phosphoinositol-3 kinase activation and response to trastuzumab or lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29(2): 166-73.
- 44- Rhee J, Han SW, Cha Y, Ham HS, Kim HP, Oh DY, et al. High serum TGF- α predicts poor response to lapatinib and capecitabine in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125(1): 107-14.
- 45- Finn RS, Press MF, Dering J, Arbushites M, Koehler M, Oliva C, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and epidermal growth factor receptor expression and benefit from lapatinib in a randomized trial of paclitaxel with lapatinib or placebo as first-line treatment in HER2-negative or unknown metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(24): 3908-15.
- 46- Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93(9): 1046-52.
- 47- Li CI, Moe RE, Daling JR. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. *Arch Intern Med* 2003; 163(18): 2149-53.
- 48- Liu GF, Yang Q, Haffty BG, Moran MS. Clinical-pathologic features and long-term outcomes of tubular carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma treated with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(5): 1304-8.
- 49- Sullivan T, Raad RA, Goldberg S, Assaad SI, Gadd M, Smith BL, et al. Tubular carcinoma of the breast: a retrospective analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93(3): 199-205.

- 50- Duan XF, Dong NN, Zhang T, Li Q. The prognostic analysis of clinical breast cancer subtypes among patients with liver metastases from breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2011.
- 51- Jung SY, Rosenzweig M, Sereika SM, Linkov F, Brufsky A, Weissfeld JL. Factors associated with mortality after breast cancer metastasis. *Cancer Causes Control* 2012; 23(1): 103-12.
- 52- Liu MT, Huang WT, Wang AY, Huang CC, Huang CY, Chang TH, et al. Prediction of outcome of patients with metastatic breast cancer: evaluation with prognostic factors and Nottingham prognostic index. *Support Care Cancer* 2010; 18(12): 1553-64.
- 53- Sihto H, Lundin J, Lundin M, Lehtimäki T, Ristimäki A, Holli K, et al. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Res* 2011; 13(5): R87.
- 54- Nakamura Y, Aono T, Nomura M, Iwase K, Tanaka Y. Two cases of HER2-positive advanced or metastatic breast cancer, responding to lapatinib and capecitabine. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37(11): 2165-8.
- 55- Sato T, Nakagawa T, Kuwayama T, Oda G, Sugimoto H, Ishiba T, Sugihara K. A case of breast cancer liver metastases responding to lapatinib and capecitabine therapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38(12): 2180-2.
- 56- Gabos Z, Sinha R, Hanson J et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5658–63.
- 57- Pinder MC, Chang H, Broglio KR. Trastuzumab treatment and the risk of central nervous system (CNS) metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25: abstract 1018.
- 58- Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2349–51.
- 59- Park YH, Park MJ, Ji SH. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Br J Cancer* 2009; 24(100): 894–900.
- 60- Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97(12): 2972-7.

- 61- Gori S, Rimondini S, De Angelis V, Colozza M, Bisagni G, Moretti G, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *Oncologist* 2007; 12(7): 766-73.
- 62- Lin NU, Carey LA, Liu MC, Younger J, Come SE, Ewend M, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 1993-9.
- 63- Lin NU, Diéras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler HJ, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(4): 1452-9.
- 64- Metro G, Foglietta J, Russillo M, Stocchi L, Vidiri A, Giannarelli D, et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol* 2011; 22(3): 625-30.
- 65- Kim HJ, Im SA, Keam B, Kim YJ, Han SW, Kim TM, et al. Clinical outcome of central nervous system metastases from breast cancer: differences in survival depending on systemic treatment. *J Neurooncol* 2012; 106(2): 303-13.
- 66- Berghoff A, Bago-Horvath Z, De Vries C, Dubsky P, Pluschnig U, Rudas M, et al. Brain metastases free survival differs between breast cancer subtypes. *Br J Cancer* 2012; 106(3): 440-6.