

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Yılmaz SELÇUK

Antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi uygulanmış olan metastatik meme kanserli hastalarda intravenöz sisplatin ve oral etoposid'in etkinliği.

Yan Dal UZMANLIK TEZİ

Dr Lokman KORAL

Tez Danışmanı

Doç Dr M. Cem BÖRÜBAN

KONYA

2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	I
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	III
ŞEKİLLER.....	V
TABLolar.....	V
1. GİRİŞ.....	1
2. GENELBİLGİLER.....	2
2.1 Meme kanserinde insidans	2
2.2 Meme kanserinde etiyolojik faktörler	2
2.3 Meme kanserinde sınıflandırma.....	2
2.3.1 Luminal A	2
2.3.2 Luminal B	2
2.3.3 Normal memeye benzeyen tümörler.....	2
2.3.4 HER-2 amplifiye eden tümörler	3
2.3.5 Bazal like tümörler	3
2.4 Meme kanserinde prognostik faktörler.....	3
2.4.1 Tümör gradı	3
2.4.2 Patolojik evre	3
2.4.3 Hormon reseptör durumu	3
2.4.4 HER 2 aşırı ekspresyonu.....	4
2.4.5 Ki 67 indeksi	4

2.5. Meme kanserinde teşhis ve tedavi seçenekleri	4
2.5.1 Antrasiklin ve taksan kullanmış olan hastalarda yapılan çalışmalar...	4
2.5.2 Sisplatin ve etoposid bazlı tedavi uygulanan çalışmalar.....	6
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
3.1. Hastalar.....	10
3.2 Hasta özellikleri	10
3.3 Tedaviye ait veriler	13
3.4 İstatistiksel analiz	14
4. BULGULAR	15
5 . TARTIŞMA VE SONUÇ	22
6. ÖZET	26
7. ABSTRACT	28
8. KAYNAKLAR	29

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC	: Doksorubisin-Siklofosfamid,
ARK.	: Arkadaşları
AT	: Doksorubisin-Dosetaksel / Doksorubisin-Paklitaksel
BRCA 1	:Breast Cancer 1
BRCA 2	: Breast Cancer 2
CAF/FAC	: Siklofosfamid-Doksorubisin-Fluorourasil
FEC/CEF	: Fluorourasil-Epirubisin-Siklofosfamid
EC	: Epirubisin-Siklofosfamid
CMF	: Siklofosfamid-Metotrexat-Fluorourasil
CERBB-2 / HER-2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü - 2
CAF	: Siklofosfamid-Doksorubisin-Fluorourasil
CEF	: Siklofosfamid-Epirubisin-Fluorourasil
ER	: Östrojen Reseptörü
ER / PR	: Östrojen Reseptörü / Progesteron Reseptörü
GT	: Gemsitabin-Paklitaksel
GA / CI	: Güven Aralığı / Confidence Interval
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
İ.V.	: İntravenöz

PR	: Progesteron Reseptörü
PFS	: Progresyon Free Survival (Progresyonsuz Sağkalım)
OS	: Overall Survival (Tüm Sağkalım)
VEGF	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü / Vasküler Endotelyal Growth Faktör

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1: Sisplatin-etoposid sonrası hastaların medyan progresyonsuz sağkalımları	15
Şekil 2: Sisplatin-etoposid sonrası tripl (-) olan ve tripl (-) olmayan hastaların medyan progresyonsuz sağkalımları.....	16
Şekil 3 : Tripl (-) olan ve tripl (-) olmayan hastaların medyan tüm sağkalımları	17
Şekil 4 : Sisplatin-etoposid sonrası beyin metastazı olan ve olmayan hastaların medyan progresyonsuz sağkalımları	18
Şekil 5 : Beyin metastazı olan ve olmayan hastaların medyan tüm sağkalımları	19
Şekil 6 : ER/PR (+) ve ER/PR (-) hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım.....	20
Şekil 7 : ER/PR (+) ve ER/PR (-) hastalarda medyan tüm sağkalım	21

TABLolar

	sayfa
Tablo 1 . Antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi uygulanmış metastatik meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalar	5
Tablo 2 Tedavi alan hastaların karakteristikleri	12

1. GİRİŞ : Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, kanserden ölüm nedenlerinde akciğer kanserinde sonra ikinci sırada gelir. Hastaların %10'undan daha azı tanı aşamasında metastatik olarak başvururlar. Evresine göre hastalara neoadjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapi, hormonal tedavi ve metastatik hastalarda radyoterapi, kemoterapi ve hormonal tedavi gibi palyatif tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Metastatik hastalıkta kür şansı yoktur ve uygulanacak tedavilerde amaç progresyonsuz sağ kalım (PFS) sürelerini uzatmaktır. Bu amaçla kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve hormonal tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Meme kanserli hastalarda adjuvan tedavi olarak önceki yıllarda sıklıkla antrasiklin, metotreksat, siklofosfamid bazlı kemoterapi seçenekleri kullanılmış ve yaklaşık son 10 yıldır taksanların da etkinliğinin saptanması ile adjuvan tedavide taksanlar da standart hale gelmiştir. Daha önceden antrasiklin kullanılmış olan hastalarda metastatik aşamada ilk tercihlerden biri taksan kemoterapisi olmaktadır. Metastatik meme kanserinde uygulanan tek ajan ya da kombine kemoterapi seçenekleri ile hastalıkta ortalama 5-6 ay PFS elde edilmektedir. Çalışmamızda metastatik meme kanserli, daha önceden antrasiklin ve taksan kullanılmış olan hastalarda intravenöz (İ.V.) sisplatin ve oral etoposidin ; PFS ve OS'a etkisini, hastaların östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü (ER/PR) durumuna göre etkinliğini, tripl negatif hastalıktaki etkinliğini, beyin metastazlı hastalarda PFS ve OS'a etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1 Meme kanserinde insidans : Meme kanseri tüm dünyada kadınlar arasında büyük bir sağlık sorunudur. Meme kanseri ABD’de kadınlarda en sık görülen kanserdir ve tüm görülen kanserlerin %26’sını oluşturur. Kanserden ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (1). Avrupa’da 2006 yılında kadınlarda en sık görülen kanser türü idi ve tüm kanserlerin %13.5’ini oluşturmaktaydı (2). Birleşik krallıkta kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda görülen tüm kanser türlerinin %29’unu oluşturmaktadır (3). Sağlık bakanlığı verilerine göre ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir (4). Metastatik meme kanserinde ortalama yaşam beklentisi 2-4 yıl kadar olmaktadır (5).

2.2 Meme kanserinde etiyolojik faktörler : Endojen östrojen maruziyeti (hiç doğum yapmamış olmak, ilk term gebeliğin ileri yaşta olması, 12 yaşından önce menarş, 55 yaşından sonra menopoz,) meme kanseri riskini artırır. Eksojen östrojen maruziyeti (menopozu takiben hormon replasman tedavisi [HRT] alınması) yine meme kanseri riskini artırır. Yaş ile birlikte meme kanseri sıklığı artar. Tüm meme kanserli olguların yaklaşık %75’i postmenopozal kadınlardır. Fibrokistik hastalık gibi pek çok benign meme hastalığında artmış kanser riski yoktur. Ancak atipi ile birlikte olan hiperplazi, papilloma, sklerozan adenozis, lobüler karsinoma insitu artan meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Fiziksel aktivite ile meme kanseri arasında ters ilişki saptanmıştır. İyonize radyasyona maruz kalma, meme kanseri riskini artırır. Alkol alımı ile artan meme kanseri riski arasında pozitif doğrusal ilişki vardır. Emzirme ise meme kanseri riskini azaltır (6,7,8).

2.3 Meme kanserinde sınıflandırma : Meme kanseri farklı biyolojik özellikler ve klinik sonuçlar ile 5 alt gruba ayrılmaktadır (6,9,10).

2.3.1 Luminal A : Sitokeratin 8 ve 18 eksprese ederler, en yüksek düzeyde ER ekspresyonuna sahiptirler, düşük grade eğilimlidirler, endokrin tedaviye iyi yanıt verirler ve iyi bir prognoza sahiptirler. Kemoterapiye daha az yanıt verme eğilimindedirler.

2.3.2 Luminal B : Tümör hücreleri luminal epitelyum orijinlidir. Gen ekspresyon modeli luminal A’dan farklıdır ve prognozu luminal A’ya göre biraz daha kötüdür.

2.3.3 Normal memeye benzeyen tümörler : Bu tümörler malign olmayan normal meme epitelinin anımsatan gen ekspresyon profiline sahiptir.

2.3.4 HER-2 amplifiye eden tümörler : Bu tümörler kromozom 17 q'da bulunan HER-2 (Human Epidermal Growth Faktör – 2) genin amplifikasyonuna sahiptirler. HER-2 pozitif olgular belirgin olarak azalmış ER ve PR ekspresyonuna sahiptir ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) regülasyonuna sahiptirler. Bu tümörlerin prognozu kötü olmakla birlikte trastuzumab kullanımı sonrasında HER-2 pozitif tümörlerde klinik gidiş belirgin olarak düzelmiştir.

2.3.5 Bazal like tümörler : ER, PR ve HER-2 negatif tümörlerdir. Bazal veya miyoepitelyal hücrelerin belirteçleriyle karakterizedir.

Tripl negatif hastalık meme kanseri sınıflamasında biyolojik ve klinik özelliklere göre 5 farklı gruptan biri olan bazal like grubu temsil eder. Yüksek gradlı olmaya eğilimlidirler, kemoterapiden fayda görürler ancak prognozları kötüdür (11). Tripl negatif hastalık tanım olarak ER (-), PR (-) ve HER-2 proteini negatif hastalık demektir (12). Tüm dünyada meme kanseri teşhis edilen kadınların %20'sinde tripl negatif hastalık saptanır (13). Tripl negatif hastalığın epidemiyolojisinde özellikle yaş ve ırk önemli rol oynar. BRCA 1 (Breast cancer - 1) geninde mutasyon saptanan kadınlarda baskın subtiptir. Tripl negatif hastalıkla ilişkili risk faktörleri ; african-american, premenopozal ve post menopozal kadınlarda yüksek bel-kalça oranı, ilk term gebeliğin genç yaşta oluşu, kısa süreli emzirme, premenopozal durum (14).

2.4 Meme kanserinde prognostik faktörler (15,16):

2.4.1. Tümör gradı : Önemli bir prognostik faktördür. Grad yükseldikçe prognoz daha kötü olmaktadır. Tümör 3 morfolojik özelliğe göre gradlandırılır; tubül formasyonu, nükleer pleomorfizm, mitoz sayısı. Her bir özellik için 1'den 3'e kadar değer tayin edilir. 3'ten 5'e kadar olan skor grad I, skor 6 ve 7 ise grad II, skor 8 veya 9 ise grad III olarak değerlendirilir.

2.4.2. Patolojik evre: Tümör boyutu; Nüks riski lenf nodu metastazı 4' den az olan hastalarda tümör boyutunun artması ile doğrusal olarak artar, lenf nodülü metastazı sayısı 4 ve 4'ten üzeri olan hastalarda prognostik faktör olarak lenf nodu metastazı tümör boyutundan daha fazla önem taşır. Lenf nodülü tutulum; Meme kanseri nüksünde en önemli prognostik belirteçtir. Uzak organ metastazı ; Evre IV hastaların çoğunda metastaz yerleri, progresyon durumu ve tedavi yanıtına göre ortalama sağkalım beklentisi 2-4 yıl kadar olmaktadır. Uzamış sağkalım hormon reseptör pozitif hastalıkla beraber sadece kemik metastazı olan hastalarda elde edilebilir.

2.4.3. Hormon reseptör durumu : Hem ER hem de PR negatif tümörlü hastalar, ER veya PR'den biri pozitif olan hastalara göre daha kötü prognoza sahiptirler.

2.4.4. HER 2 aşırı ekspresyonu: Erken metastaz yapma ve kötü prognoz eğilimindedirler.

2.4.5. Ki-67 indeksi: Protein proliferasyonu için hücresel bir belirteçtir. Ki-67 pozitif tümör hücreleri kötü klinik gidişle koreledir.

2.5 Meme kanserinde teşhis ve tedavi seçenekleri : 1990'lı yıllardan beri tarama mamografileri, yeni geliştirilen erken teşhis yöntemleri, kanserde farkındalığın artması ve kendi kendine muayene yöntemleri konusunda bilinç düzeyinin artması ile kanserde erken teşhis oranlarında artış saptanmaktadır. Yine adjuvan tedavi seçeneklerinin artması ile nüks olmadan ve metastazsız yaşam sürelerinde artışlar yıllar içinde saptanmaktadır. Diğer yandan teşhis edilen kanserli hasta sayılarındaki artış da devam etmektedir. Bütün bunlar hastaların sürekli olarak kemoterapi, hormonal tedavi ve hedefe yönelik ajanlar ile tedavi edilmeleri sonucunu doğurmaktadır ve bu konuda yapılan çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Ancak hastalığın metastatik aşamaya gelmesinden sonra uygulanacak tedavi rejimleri hasta bazında değerlendirilmektedir. Tek kemoterapötik ajan ile yapılmış çalışmalar, kombine kemoterapi modaliteleri ve yine kemoterapi ile birlikte hedefe yönelik tedavilerin birlikte kullanımı ve hormonal tedavi yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu aşamada yapılan çok sayıda çalışmada amaç hastalıksız sağ kalım ve tüm sağkalım sürelerinin uzatılması ve hastalara daha kaliteli bir yaşam süresi temin etmektir. Metastatik meme kanserinde daha önceden antrasiklin ve taksan bazlı tedavi almayan hastalarda ilk seçenek her iki ilacın kombine veya ardışık kullanılmasıdır. Antrasiklin bazlı tedavilerin ve antrasiklin ile birlikte taksan bazlı kemoterapinin birlikte kullanılması standart olarak kabul edilmiştir(17).

2.5.1 Antrasiklin ve taksan kullanmış olan hastalarda yapılan çalışmalar : Daha önceden antrasiklin ve taksan ile tedavi edilmiş metastatik meme kanserli hastaların tedavilerinde kullanılan ajanlar ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kohail H, ve arkadaşlarının yaptığı, daha önceden antrasiklin ve / veya taksan kullanılmış toplam 132 hastanın değerlendirmeye alındığı faz II çalışmada sisplatin ile birlikte gemsitabin kombinasyonu kullanılmış ve medyan PFS 5.1 ay olmuş, hastaların %73'ünde 1 yıllık sağkalım elde edilmiştir (18). Shamseddine Al'in metastatik meme kanserinde platin bazlı kemoterapilerin değerlendirildiği makalede özellikle ilk basamak ve ikinci basamak tedavide taksanlar ile birlikte sisplatin etkin bulunmuş, yine vinorelbin ile birlikte uygulandığında etkin bulunmuş ve özellikle tripl negatif hastalarda yeni geliştirilen hedefe yönelik ajanlarla birlikte

umut verici olarak değerlendirilmiştir. Platin bazlı kemoterapiler ile etoposidin kullanımı orta etkinlikte değerlendirilmiştir (19).

Tablo 1 . Antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi uygulanmış metastatik meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalar

Çalışmalar	Kemoterapi	Progresyonsuz sağkalım Süre (ay)	Tüm sağkalım Süre (ay)
Karachaliou N (20)	Dosetaxel- Kapesitabin	9.3	25.5
Karachaliou N (21)	Dosetaxel-Gemsitabin	6.6	16.8
Dong N (22)	Gemsitabin-Vinorelbin	6.2	17.0
Jassem J (23)	Kapesitabin-İxabepilon	5.6	15.1
Wang Z (24)	Siklofosfamid-Kapesitabin	5.2	16.9
Gilabert M (25)	Kapesitabin	6.6	18.4
Antón A (26)	Vinorelbin Tegafur/Uracil	7.0	19.4
Maisano R (27)	Karboplatin-Gemsitabin	5.5	11.0
Wang T (28)	Gemsitabin-Sisplatin	5.4	13.9
Fan Y (29)	Vinorelbin-Kapesitabin	7.7	26.1
Kim JH (30)	Gemsitabin-Sisplatin	5.2	19.5
Polyzos A (31)	Oxaliplatin-Kapesitabin	4.5	10.0
Oksuzoglu B (32)	Kapesitabin-Sisplatin	6.3	11.5
Estévez LG (33)	Kapesitabin-Vinorelbin	7.6	27.2
Kim HJ (34)	Gemsitabin-Sisplatin	3.9	10.8
Ardavanis A (35)	Gemsitabin-Oral Vinorelbin	5.3	14.0
Heinemann V (36)	Sisplatin-Gemsitabin	6.0	13.5
Welt A (37)	Vinorelbin-Kapesitabin	8.0	19.2

Murad AM. yaptığı faz II çalışmada daha önce sadece antrasiklin bazlı kemoterapi alan ve yaşları 32-68 arasında değişen 29 hastaya kombinasyon tedavisi verilmiş. Toksikite, tolerabilite ve sağkalım analizleri yapılmış. Gemsitabin ve paklitaksel ortalama 4 kür uygulanmış, toksisite yönetilebilir bulunmuş ve medyan PFS 8 ay ve medyan OS 12 ay saptanmış(38).

Tablo 1'deki çalışmalarda ve yine bahsedilen diğer çalışmalarda görüldüğü gibi metastatik meme kanserli hastalarda standart bir tedavi yoktur ve amaç PFS ve OS'yi uzatmaktır. Rekürren veya metastatik meme kanseri için uluslar arası tedavi kılavuzunda çok sayıda kemoterapötik ajan ile yapılmış çalışmalar dikkate alınmış ve öneri olarak belirtilmiştir(39). Metastatik meme kanserli hastalıkta CMF (Siklofosfamid-Metotrexat-Fluorourasil) - CAF (Siklofosfamid-Adriamisin-Fluorourasil) karşılaştırıldığında (40) doksorubisin'in kombinasyonda olduğu CAF kemoterapisi lehine %82'ye %62'lik cevap oranı elde edilmiştir. CA (Siklofosfamid-Adriamisin) – CMF'nin karşılaştırıldığı çalışmada (41) CA daha üstün bulunmuş. Epirubisin-paklitaksel ile epirubisin-siklofosfamid'in karşılaştırıldığı çalışmalarda etkinlikler benzer bulunmuş (42). Nabholtz JM ve ark.larının yaptığı dosetaksel-doksorubisin ve dosetaksel-siklofosfamid'in karşılaştırıldığı çalışmalarda (43) PFS ve tüm cevap oranlarında taksan kombinasyonu lehine fark varken OS farkı izlenmemiştir. Daha önceden antrasiklin bazlı kemoterapi ile tedavi edilmiş hastalarda dosetaksel ile kapesitabin-dosetaksel karşılaştırmalı çalışmada kombinasyon rejimi lehine OS daha iyi bulunmuştur(44). Gemitabin ile gemitabin-paklitaksel kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada kombinasyon lehine sağkalım avantajı bulunmuştur(45), Trastuzumab-Karboplatin-Paklitaksel etkinliğinin gösterildiği çalışma (46), trastuzumab ve vinorelbin kombinasyonu (47), lapatinib ve kapesitabin kombinasyonu (48), kapesitabin ve trastuzumab kombinasyonu (49) etkinlikleri gösterilmiş diğer kombinasyon rejimlerine örnek çalışmalardır. Yine tek ajan olarak metastatik meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda dosetaxel(50), kapesitabin(51), gemitabin(52), vinorelbin(53), eribulin(54), adriamisin(55) etkinliği gösterilmiş ilaçlardır.

2.5.2 Sisplatin ve etoposid bazlı tedavi uygulanan çalışmalar

Sisplatin bazlı kemoterapi ajanları günümüzde mesane kanseri, over kanseri, germ hücreli kanserler, baş boyun kanserleri, akciğer kanseri, mezotelyoma, mide kanseri, pankreas ve safra yolları kanserleri gibi çok sayıda kanser türlerinde kullanılmaktadır.

Meme kanserinde kullanımı yaygın değildir. Ancak gerek tek ajan sisplatin ve gerekse sisplatin ve etoposid kombinasyonu ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. İlk olarak 1972'de Rossof ve arkadaşları tarafından refrakter meme kanserinde sisplatinin etkinliği gösterilmiştir(56).

Tek ajan etoposid, tek ajan sisplatin ve kombine sisplatin etoposid kemoterapileri uygulanan hastalarla ilgili çalışmalar aşağıda değerlendirilmiştir.

Kolariç K. ve Roth A'nın (57) yaptığı ve 35 hastanın değerlendirildiği faz II çalışmada daha önceden sitotoksik tedavi almamış metastatik meme kanserli hastalarda sisplatinin etkinliği değerlendirilmiştir. Beyin metastazı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmada 30 mg/m²/gün i.v. 21-28 günde bir 4 gün süre ile uygulanan tek ajan sisplatinin etkinliğine bakılmış. Hastaların %54'ünde antitümör etki saptanmıştır, bunların %37'sinde komplet yanıt, %17'sinde parsiyel yanıt elde edilmiştir. En iyi cevap %68 (13/19) ile yumuşak doku metastazı olan hastalarda, %40 (4/10) ile visseral organ metastazı olan hastalarda ve %33 (2/6) ile kemik metastazı olan hastalarda saptanmıştır. Ortalama PFS 4.6 ay ve komplet cevap süresi 6.8 ay bulunmuş. Bu çalışmada genellikle iki siklus uygulandıktan sonra yumuşak doku metastazı olan hastalarda çok hızlı remisyon geliştiği ve özellikle deri, subkutan doku ve lenf nodları metastazlarında sisplatinin etkinliğinin çok iyi olduğu ortaya konmuştur.

Sledge GW. ve ark.larının yaptığı (58) çalışmada metastatik meme kanserinde birinci basamak tedavi verilen 19 hasta değerlendirilmiş. Hastalardan 8 tanesi daha önce adjuvan kemoterapi (CMF veya CAF) almış ve 6 hasta metastatik aşamada hormonal tedavi görmüş. 19 hastanın 9'unda %47 parsiyel cevap gözlenmiş. Daha önceden tedavi almamış 11 hastanın 6'sında sisplatin tedavisine cevap etkisi gözlenirken, önceden tedavi almış 8 hastanın 3'ünde tedavi cevabı görülmüş. Daha önce adjuvan tedavi görmüş hastalarda sisplatin etkinliği düşük bulunmuştur. Medyan PFS 5 ay olarak saptanmıştır. Daha önce alınan hormonal tedavinin kemoterapiye cevabı etkilemediği saptanmış. Sonuç olarak bu çalışmada sisplatinin etkinliği gösterilmiş ve metastatik meme kanserinde tedavi basamaklarında kullanılabilir bir ajan olarak değerlendirilmiş .

Sledge GW. Jr'ın 9 çalışmayı analiz ettiği makalesinde toplam 363 hastanın sonuçları değerlendirilmiş ve daha önce çeşitli kemoterapötik ajan kullanılan metastatik meme kanserli hastalarda etoposidin etkinliği %6 bulunmuştur. Düşük cevap oranı nedeni ile etoposidin metastatik meme kanserinde etkinliği minimal olarak değerlendirilmiştir. Hiç tedavi almamış hastalardaki etkinliği de %15 olarak bulunmuştur (59).

Krook JE. ve ark.ları (60) metastatik meme kanserli 44 hastayı çalışmaya almış. Daha önceki kemoterapi rejimi ile progresyon gelişen ya da adjuvan tedaviden sonra 1 yıl içinde relaps olan hastalarda etoposid 130mg/m²/gün 3 ardışık gün sürekli infüzyon şeklinde uygulanmış ve etoposid infüzyonunun tamamlanmasından 48 saat sonra sisplatin 45mg/m²/gün 3 gün süre ile sürekli infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Kürler 28 günde bir uygulanmıştır ve bu tedavi ile %25 (11/44) hastada kısmi cevap gözlenmiş olup tedavi yanıtı hastalarda PFS ortalama 4 ay olmuştur. Tüm hastalar değerlendirildiğinde PFS 3 ay

ve OS 7 ay olarak saptanmış. Toksik bir rejim olarak değerlendirilmesine rağmen metastatik meme kanserinde tercih edilebilecek rejimlerden biri olabileceği görüşü savunulmuştur.

Cocconi G. ve ark.nın çalışmasında (61) beyin metastazı olan meme kanserli 22 hastaya sisplatin 100mg/m²/gün ve etoposide 100 mg/m²/gün 4,6,8. günlerde ve her 3 haftada bir uygulanmış. Tedavi sonrası 5 (%23) komplet cevap ve 7 (%32) kısmi cevap gözlenmiş. Medyan OS 58 hafta olarak bulunmuş ve hastaların %55'i 1. yılın sonunda hayattaymış. Bu çalışmada beyin metastazı nedeni ile kemoterapi planlanan hastalarda sisplatin ve etoposidin etkinliğinin oldukça iyi olduğu gösterilmiştir.

Cocconi G. ve ark.larının çalışmasında (62) metastatik meme kanserinde ilk basamak tedavide sisplatin-etoposid etkinliği CMF kombine kemoterapisi ile karşılaştırılmış. Her iki grup için 65'er hasta alınmış. Her iki rejim arasında PFS, OS ve komplet ve/veya parsiyel cevap oranlarında farklılıklar saptanmamış. Sisplatin-etoposid kemoterapisinin etkinlik bakımından CMF kemoterapisine üstünlüğüne işaret eden trend vurgusu yapılmış. Ancak sisplatin etoposid kemoterapisi daha toksik geçmiştir. Sisplatin i.v. 1 gün 100 mg/m² dozunda ve etoposid 100 mg/m² dozunda 1, 3, 5. günlerde uygulanmış ve her 3 haftada bir siklus tekrarlanmış. Hastalara 6-10 siklus sisplatin-etoposid kemoterapisi uygulanmış ve PFS 31 hafta, cevap süresi 39 hafta ve OS 76 hafta saptanmıştır.

Martin M. ve ark.larının yaptığı çalışmada (63), 28 günde bir 21 gün süre ile kullanılan 50 mg/gün oral etoposidin etkinliği değerlendirilmiş. Bu hastalara daha önce adjuvan ya da metastatik aşamada kemoterapi uygulanmış. Hastalarda ortalama PFS 7 ay imiş. Toksik etkiler görülmesine rağmen kronik oral etoposid bu çalışma ile metastatik meme kanserli hastalarda tek ajan olarak ya da kombine kemoterapilerde kullanılabilir görülmektedir.

Polombo H. ve ark.larının yaptığı (64) 18 hastalık çalışmada oral etoposid 50 mg/m²/gün dozunda daha önceden kemoterapi ve hormonal tedavi alan 5 hasta ve yalnızca kemoterapi alan 13 hastada 21 gün süre ile kullanılmış ve 1 hafta süre ile hastalar kemik iliği rezervinin yerine gelmesi için dinlendirilmiş. Böylece 28 günde bir uygulanan sikluslar halinde hastalara 2-6 siklus tedavi uygulanmış. Hastalarda %22 oranında cevap elde edilmiş. Bu faz I çalışmada oral etoposidin etkinliği ve toksik etkileri değerlendirilmiş olup PFS ya da OS ile ilgili analiz yapılmamıştır. Tek ajan yada kombine kemoterapi seçenekleri ile metastatik meme kanserinde kullanılabilir ajan olarak değerlendirilmiştir.

Ceci G. ve ark.larının yaptığı çalışmada (65) 95 hasta 2 kola randomize edilmiş ve 1 kola 60 mg/m² 1. gün diğer kola 100 mg/m² 1. gün sisplatin ve her iki kola 100 mg/m²/gün i.v. etoposid 4, 6, 8. günlerde uygulanmış. Her siklus 3 haftada bir tekrarlanmış. Sırasıyla

PFS, A kolunda 14 hafta ve B kolunda 10 hafta olmuştur, ortalama remisyondan progresyona kadar geçen süre A kolunda 28 hafta ve B kolunda 34 hafta, OS A kolunda 36 hafta ve B kolunda 35 hafta saptanmıştır. Her iki kol arasında PFS ve OS açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmamış ancak 100mg/m²/gün sisplatin kullanılan kolda toksik etkiler çok daha fazla görülmüştür.

Ferrebo B. ve ark.larının yaptığı (66) 40 hastalık faz II çalışmada metastatik meme kanserli hastalarda 1. sıra kemoterapi sonrasında sisplatin ve etoposidin etkinliği araştırılmış. Sisplatin 80 mg/m²/ gün 1. gün ve etoposid 100 mg/m²/gün i.v. 1-3. gün 28 günde bir uygulanmış. Hastalarda toksik etkiler yönetilebilir olarak bulunmuş. OS 10.2 ay bulunmuş, ancak hastaların yarısı tedaviye rağmen progrese olmuş.

Remick SC. ve ark.larının 26 metastatik meme kanserli kadın hasta (67) ile yaptığı 72 saat sürekli infüzyon sisplatin ve etoposid kemoterapisinde medyan OS 7 ay bulunmuştur.

Franciosi V. ve ark.larının yaptığı çalışmada (68) beyin metastazı olan 56 meme kanserli hasta sisplatin 100 mg/m²/gün 1. gün ve etoposid 100 mg/m²/gün 1,3,5 veya 2,4,6. günlerde uygulanmış. Toplam 2-6 siklus tedavi verilen hastalarda %13 komplet yanıt, %26 parsiyel yanıt elde edilmiştir. Medyan OS 31 hafta bulunmuştur. Bu çalışma da beyin metastazı olan metastatik meme kanserli hastalarda sisplatin etoposid etkinliği gösterilmiştir.

Fried G. ve ark.larının yaptığı faz II çalışmada (69) daha önce antrasiklin bazlı kemoterapi almış metastatik meme kanserli hastalarda sisplatin ve uzun süreli oral etoposidin etkinliği değerlendirilmiş. Sisplatin 50 mg/m²/gün 1. gün ve etoposid 50mg/m²/gün 1-17. günlerde verilmiş ve siklus 29 günde bir tekrarlanmış. Toplam 2-6 siklus uygulama yapılmış ve hastaların medyan OS 7 ay olarak bulunmuş. Komplet cevap ve parsiyel cevap veren hastaların oranı %50 olarak saptanmış ve bu çalışma ile daha önceden antrasiklin almış olan metastatik meme kanserli hastalarda i.v. sisplatin ve oral etoposid etkili bir kombinasyon olarak değerlendirilmiştir.

İntravenöz sisplatin ve oral etoposid kombinasyonunun meme kanserli hastalarda etkinliği ile ilgili İçli F. ve ark.ları tarafından (70,71) lokal ileri evre operabl meme kanserli hastalarla yapılan prospektif randomize çalışmada antrasiklin bazlı kemoterapi sonrası i.v. sisplatin ve oral etoposid verilmesinin relaps oranlarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir .

3. GEREÇ VE YÖNTEM : Daha önceden antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi almış olan metastatik meme kanserli hastalarda i.v. sisplatin ve oral etoposid etkinliğinin değerlendirileceği retrospektif çalışmaya girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunun 04.05.2012 tarih 2012/132 sayılı kararı ile onay verilmiş ve çalışma yapılmıştır.

3.1 Hastalar : 2004-2012 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takip edilmiş ve edilmekte olan i.v. sisplatin ve oral etoposid uygulaması yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın homojen olması için erkek meme kanserli hastalar çalışma dışı tutuldu. Dosya verileri değerlendirme için yeterli olan toplam 50 hasta değerlendirmeye alındı. Bu hastalardan 2 tanesinin taksan bazlı kemoterapi, 4 tanesinin antrasiklin bazlı kemoterapi almadığı saptandı ve söz konusu altı hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Diğer 44 hasta ise adjuvan ya da metastatik aşamada antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi verilmesi sonrasında progresyon göstermiş ve sonrasında değişik basamaklarda i.v. sisplatin ve oral etoposid uygulanan hastalardı. Hastalara sisplatin i.v. olarak 70 mg/m²/gün 1. gün ve etoposid 50mg oral olarak 2*1 7 gün süre ile 21 günde bir verilen sikluslar halinde uygulandı. Toplam uygulanan siklus aralığı 2-10 siklus olup ortalama 6 kür tedavi verilmiştir.

3.2 Hasta özellikleri : Hastaların yaş ortalaması 50.4 yıl idi. 9 hasta tanı anında metastatik olarak değerlendirildi ve 35 hastaya adjuvan tedavi (kemoterapi veya hormonal tedavi) uygulanmıştı 26 hasta premenopozal ve 18 hasta postmenopozal idi. 23 hastanın ER/PR (-), 21 hastanın ER/PR (+) , 10 hastanın CERBB2 si (+) , 31 hastanın CERBB2'si (-) saptandı. 2 hastanın CERBB2'si bilinmiyordu ancak bu hastaların 2'sinin de ER/PR (-) idi. 13 hasta tripl (-) saptandı. 16 hastanın yapılan metastaz biyopsisinde 7 hastada ER/PR (+), 9 hastada ER/PR (-) ve 5 hastada CERBB2 (+) saptandı. Bu hastalar tanı anındaki ilk patolojilerin hormon reseptör durumları ile karşılaştırıldığında 13 hastanın ER/PR sonucu ilk patoloji ile uyumlu idi. 2 hastanın ilk ER/PR (+) iken metastaz biyopsisinde (-) bulundu. 1 hastada ilk patolojide ER/PR (-) iken metastaz biyopsisinde (+) bulundu. CERBB-2 sonucu 10 hastanın ilk patoloji CERBB-2 sonucu ile uyumlu idi. 4 hastanın CERBB-2 sonucu ilk patolojide (-) iken metastaz biyopsisinde (+) bulunmuştur. 1 hastanın hem ilk patoloji hem de metastaz biyopsisinde CERBB-2 sonucu bilinmiyor. 1 hastanın ilk patolojisinde CERBB-2 durumu bilinmiyor iken metastaz patolojisinde (-) saptanmıştır. Hastaların operasyon durumu değerlendirildiğinde 1 hastaya meme koruyucu cerrahi (MKC) + Lenf Nodu

Diseksiyonu (LND) ve 34 hastaya Modifiye Radikal Mastektomi (MRM) + LND uygulanmıştı. 4 hastaya neoadjuvan kemoterapi uygulaması yapılmıştı. 1 hasta CMF, 1 hasta CEF ve 2 hasta CAF kemoterapisi uygulanmış. 1 hasta progresyon, 1 hasta parsiyel yanıt ve 2 hasta stabil hastalık sonrasında opere edilmiş. İ.v. sisplatin ve oral etoposid kullanılan hastaların kemoterapi öncesinde metastaz alanları řu şekilde idi; kemik 31, beyin 22, akciğer 23, karaciğer 17, LAP 14, diğer 11 (plevra, lokal nüks, yumuşak doku, v.b.).

Tablo 2 Tedavi alan hastaların karakteristikleri

Yaş	
Ortalama :	50.4
Aralık :	33-80
Menapozal durum	
Premenopoz	26
Postmenopoz	18
Adjuvan kemoterapi	
Var	32
Yok	12
Hormonal tedavi	
Yok	24
Adjuvan	3
Adjuvan + palyatif	11
Palyatif	6
Radyoterapi	
Yok	6
Adjuvan	12
Adjuvan + palyatif	11
Palyatif	15
ER / PR (+)	21
ER / PR (-)	23
CERBB-2 (+)	10
CERBB-2 (-)	31
CERBB-2 (bilinmiyor)	2
Tripl (-)	13
Metastaz yerleri	
Kemik	31
Beyin	22
Akciğer	23
Karaciğer	17
LAP	14
Diğer (plevra, lokal,yumuşak doku)	11

3.3 Tedaviye ait veriler: İ.v. sisplatin ve oral etoposid kemoterapisinin 12 hastada beyin metastazı gelişiminden önce, 10 hastada ise beyin metastazı sonrası ilk sıra tedavi olarak verildiği saptandı. 22 hastada ise beyin metastazı saptanmaksızın i.v. sisplatin ve oral etoposid kullanılmıştır.

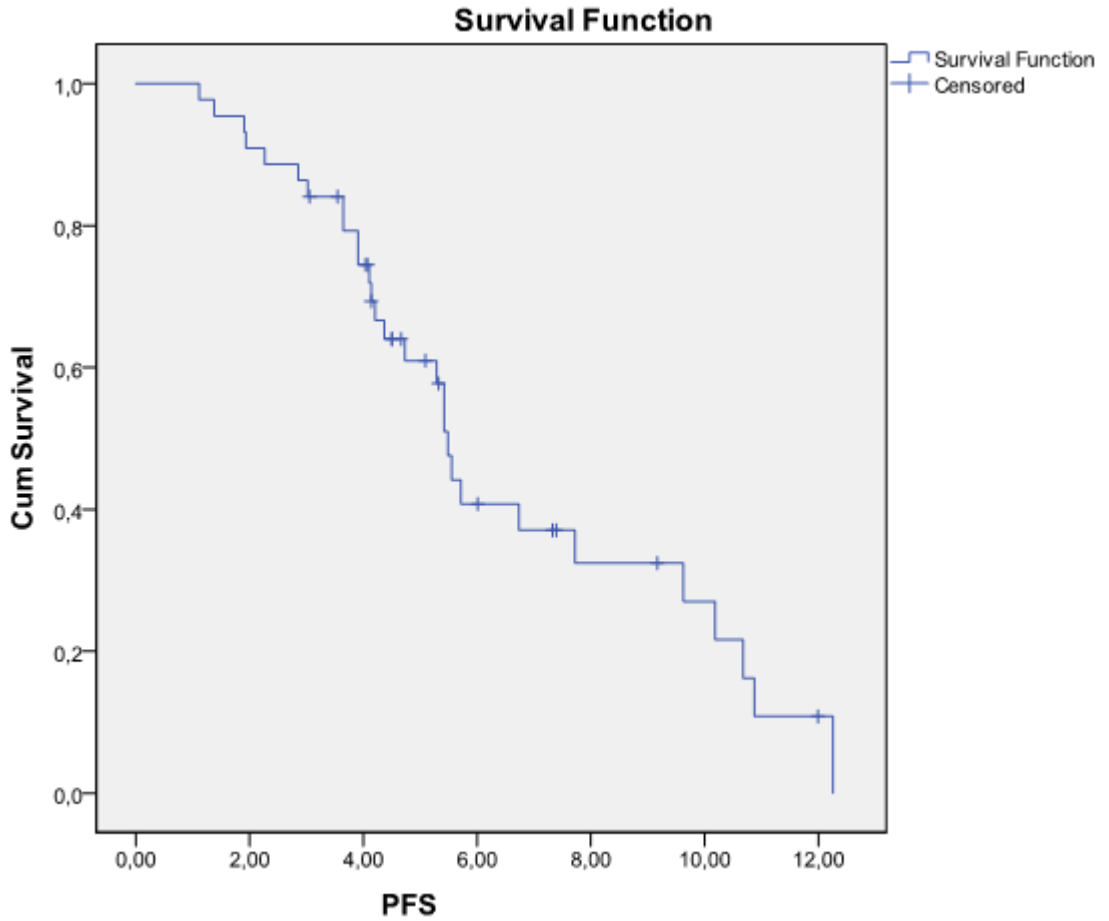
Sisplatin etoposid kemoterapisi 2-10 kür aralığında olmak üzere ortalama 6 kür uygulanmıştır. Kürlerin tamamlanmasından sonra yapılan değerlendirmede 29 hastada progresyon saptanmıştır. Bu hastalarda progresyon alanları olarak ; 4 hastada beyin, 4 hastada kemik, 4 hastada karaciğer, 3 hastada akciğer, 1 hastada periton, 1 hastada cilt, 1 hastada lenfadenopati, 11 hastada birden çok metastatik alan mevcuttu. Diğer 15 hastada progresyon izlenmemiş olup bu hastaların değerlendirmesinde 3 hastada tam cevap (1'inde akciğer ve kemik metastazı, 1'inde akciğer ve lenf bezi metastazı, 1'inde batında asit mevcuttu), 3 hastada kısmi cevap (1'sinde akciğer ve sürrenal metastazı, 1'inde akciğer ve lenfbezi metastazı, 1'inde karaciğer ve kemik metastazı mevcuttu) 9 hastada stabil hastalık (1 den çok alanlarda metastazları olup ; 6'sında akciğer, 6'sında kemik, 4'ünde karaciğer, 2 sinde beyin, 2'sinde yumuşak doku) izlenmiştir. İ.v. sisplatin etoposid kullanılan ve hormon reseptörleri pozitif olan hastalardan tam cevap olan 3 hasta, parsiyel cevap olan 1 hasta ve stabil hastalık saptanan 3 hasta olmak üzere toplam 7 hastaya progresyona kadar hormonal tedavi verilmiştir. Diğer 8 hastanın 6'sında CERBB2 (-) , 1 hastada CERBB2 (+) ve 1 hastanın CERBB-2 durumu bilinmiyordu. İ.v. sisplatin ve oral etoposid kullanılan 8 hastanın 6'sında ER/PR (-) olduğunda, diğer 2 hasta hormon refrakter olarak değerlendirildiğinden, kısmi yanıt olan 2 hasta ve stabil hastalık olan 6 hastaya progresyon kadar devam tedavisi olarak kemoterapi ajanları kullanılmıştır. Kemoterapi ajanı olarak hastaların daha önceki aldığı tedaviler göz önünde bulundurularak seçim yapılmıştır. Progresyona kadar 1 hastada gemsitabin 1000 mg/m² 1. ve 8. günlerde 21 günde bir , 1 hastada etoposid 100 mg/gün 21 günde bir 7 gün ve herseptin 2 mg/kg haftalık ve diğer 4 hastada oral etoposid 100 mg/gün 7 gün ve oral siklofosamid 50 mg/gün sürekli olarak 21 günde bir kullanılmıştır. Hormon reseptörü pozitif olan ancak daha önce hormonal tedavi seçeneklerinin kullanıldığı 2 hastada ise progresyona kadar kapesitabin 2000mg/m²/gün total doz 2*14 gün süre ile kullanılmış olup her kür 21 gün olarak verilmiştir. Oral siklofosamid ve oral etoposid kullanan 2 hasta ile kapesitabin kullanılan 1 hasta halen progresyonsuz olarak izlenmektedir. Takip edilen toplam 44 hastadan 12 tanesi halen hayatta olup tedavi almaktadır.

12 hastaya adjuvan RT (radyoterapi), 15 hastaya palyatif RT, 11 hastaya adjuvan ve palyatif RT uygulanmış olup 6 hasta radyoterapi tedavisi almamıştır.

3.4 İstatistiksel analiz :

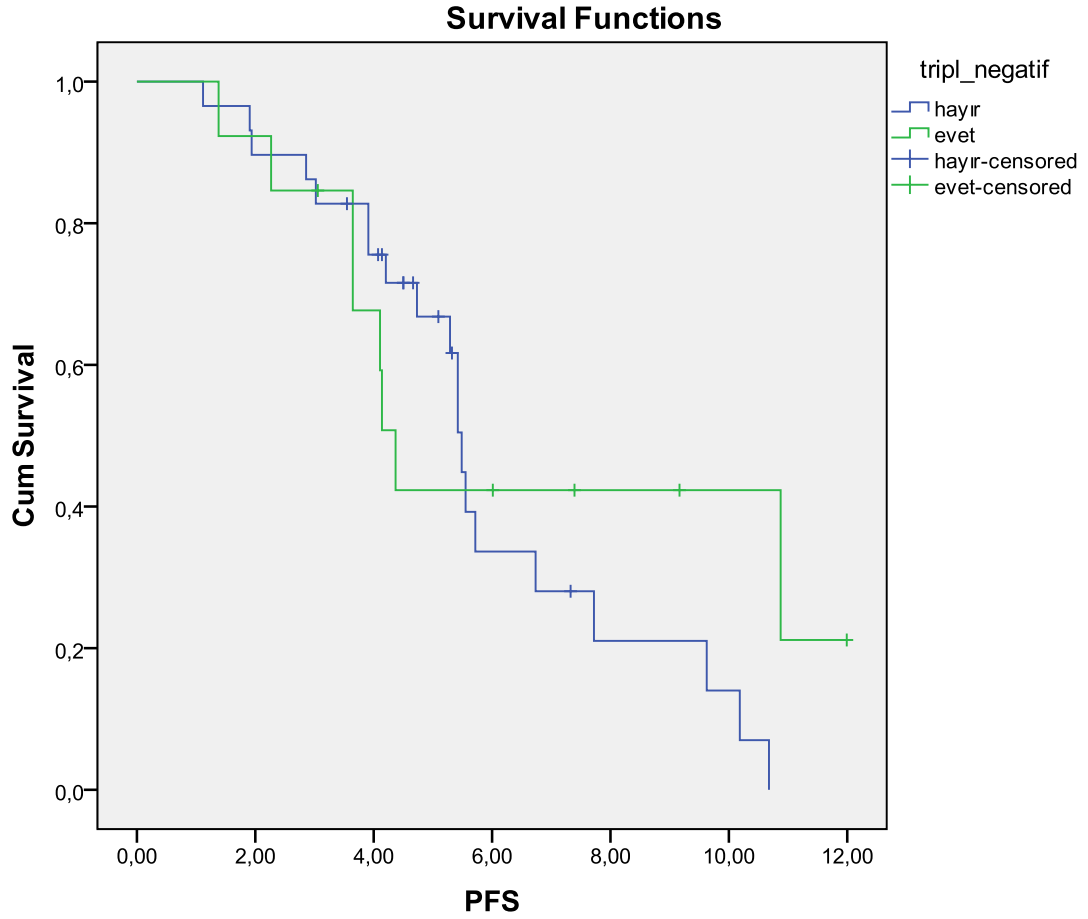
Elde edilen tüm veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. Verilerin değeriendirilmesi amacıyla Statistical Package the Social Sciences (SPSS) version 18.0 yazılımı kullanıldı. Sağkalım sonuçlarının değeriendirilmesi için Kaplan-Meier testi kullanıldı. 1.2. sıra ve 3.4. sıra tedavilerinin sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

4. BULGULAR : Toplam 44 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Hastalara i.v. sisplatin 1. gün 70 mg/m² dozunda ve oral etoposid 100 mg/gün dozunda 7 gün süre ile uygulanmış. 2-10 kür aralığında ortalama 6 kür kemoterapi verildikten sonra PFS değerlendirilmiştir. Kemoterapi uygulanan toplam 29 hastada progresyon izlenmiş ve diğer 15 hastada progresyon saptanmamıştır. Progresyon saptanan hastaların 4'ünde beyin, 4'ünde kemik, 4'ünde karaciğer, 3'ünde akciğer 1'inde lenf nodu, 1'inde periton , 1'inde cilt ve 11 hastada birden çok bölgede progresyon izlenmiştir. Ancak progrese hastalığı olmayan 15 hastaya hormonal tedavi ya da kemoterapi ile idame tedavisi verilmiş ve takiplerine devam edilmiştir. Hastaların medyan PFS'si 5.5 ay (%95 güven aralığı [GA]: 5,2-5.8) saptandı. Bu hastaların hiç biri 1. yılın sonunda hayatta değildi (şekil 1).



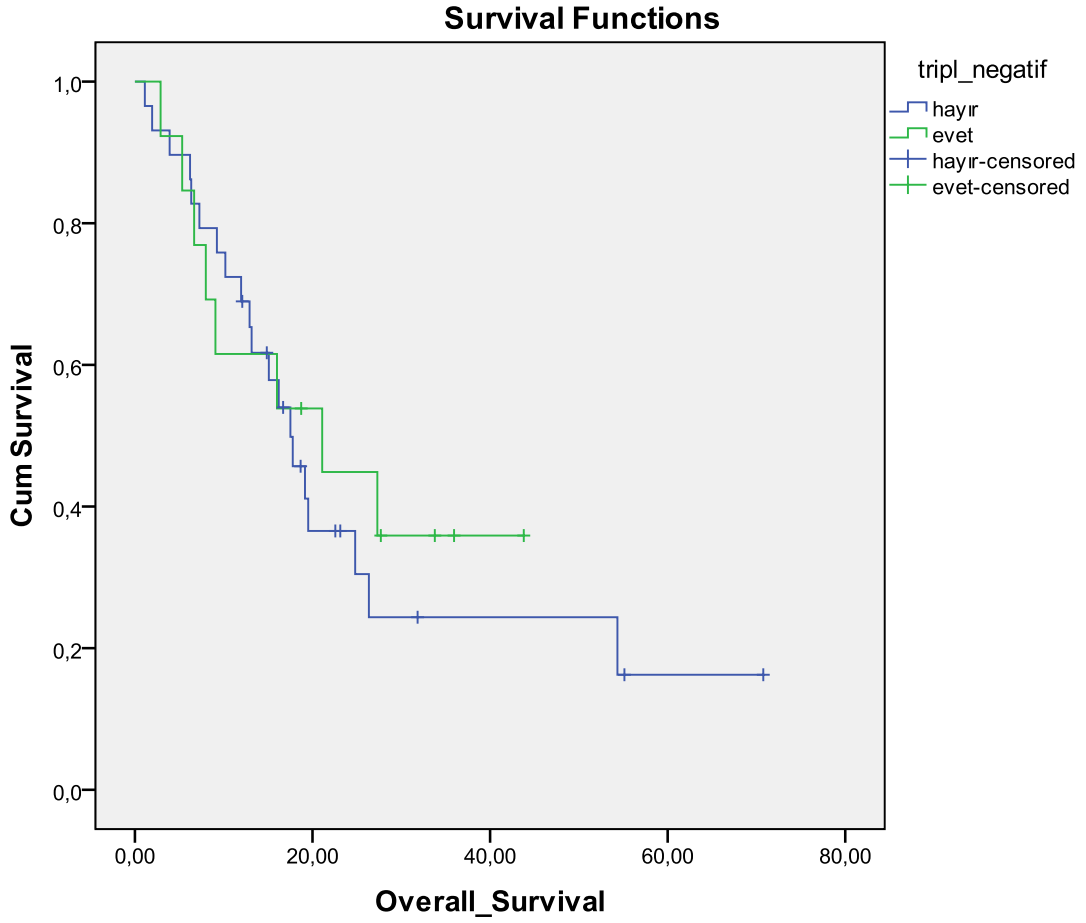
Şekil 1: Sisplatin-etoposid sonrası hastaların medyan PFS

Tripl (-) olan hastalarda medyan PFS 4.4 ay (GA: 3.9-4.8) ve tripl (-) olmayan hastalarda medyan PFS 5.5 ay (GA: 5.2-5.7) olarak saptandı (P = 0.43) (şekil 2).



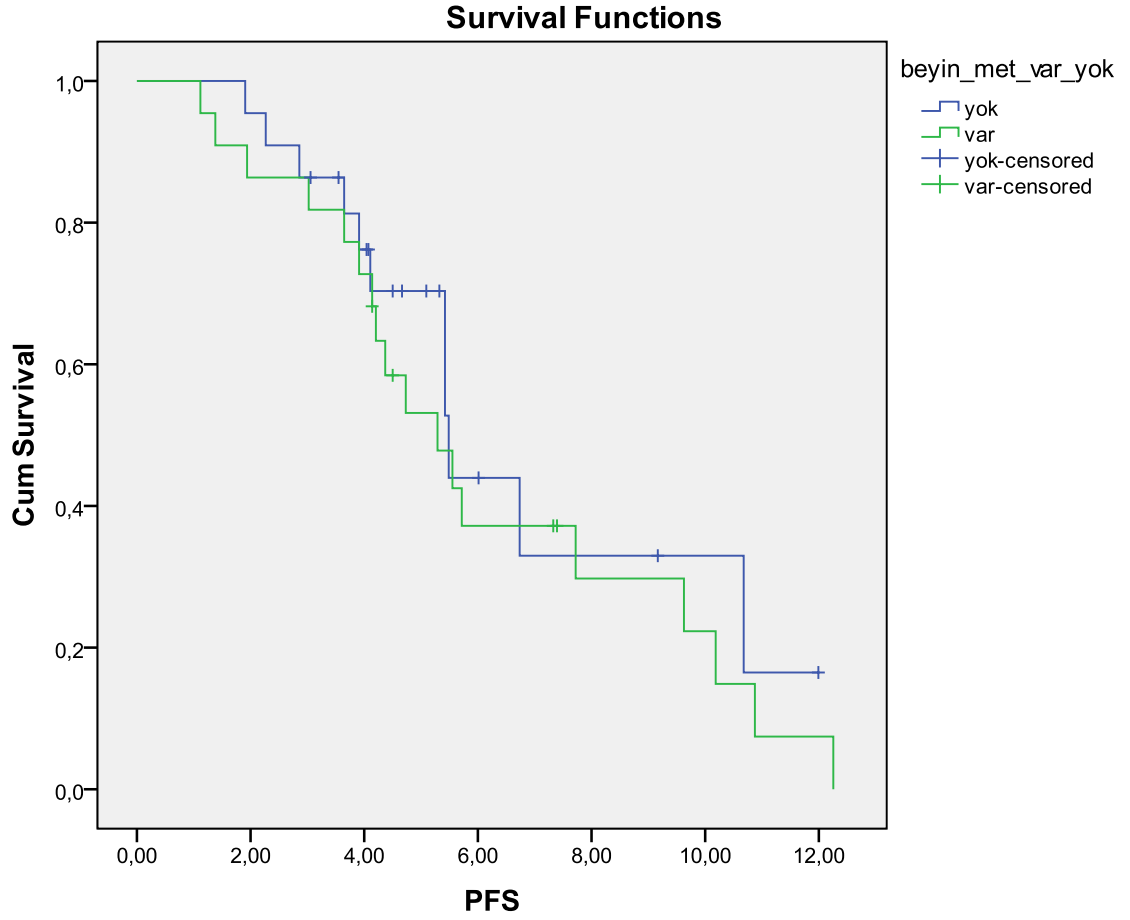
Şekil 2 : Sisplatin-etoposid sonrası tripl (-) olan ve tripl (-) olmayan hastalarda medyan PFS

Tripl (-) hastalarda medyan OS 21.1 ay (GA: 1.1-41.0) olarak bulunmuşken, tripl negatif olmayan hastalarda medyan OS 17.5 ay (GA: 12.9-22.1) saptanmıştır (P=0.73) (şekil 3).



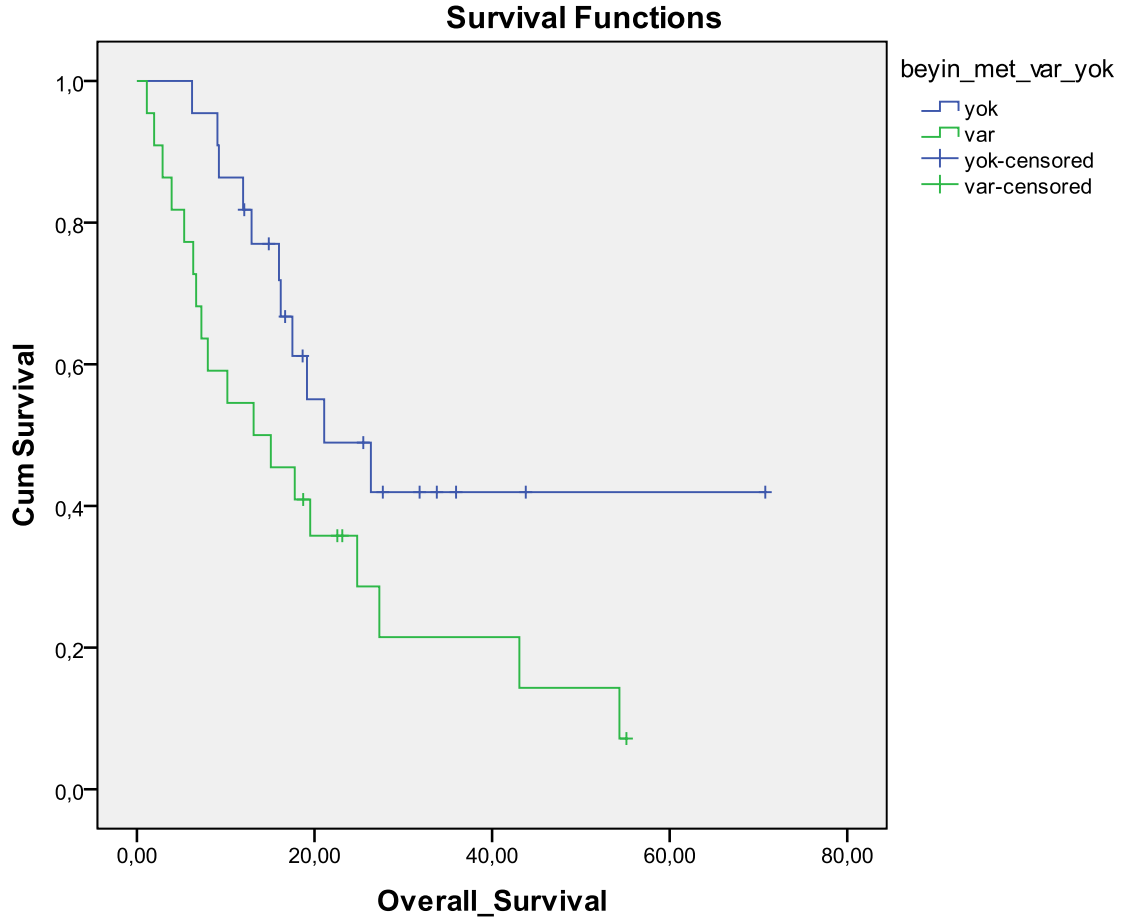
Şekil 3 : Tripl (-) olan ve tripl (-) olmayan hastalarda medyan OS

Beyin metastazı olan hastaların medyan PFS'ları 5.3 ay (GA: 3.7-6.9) ve beyin metastazı olmayan hastaların medyan PFS'ları 5.5 ay (GA: 4.1-6.9) saptandı (p=0.51) (şekil 4).



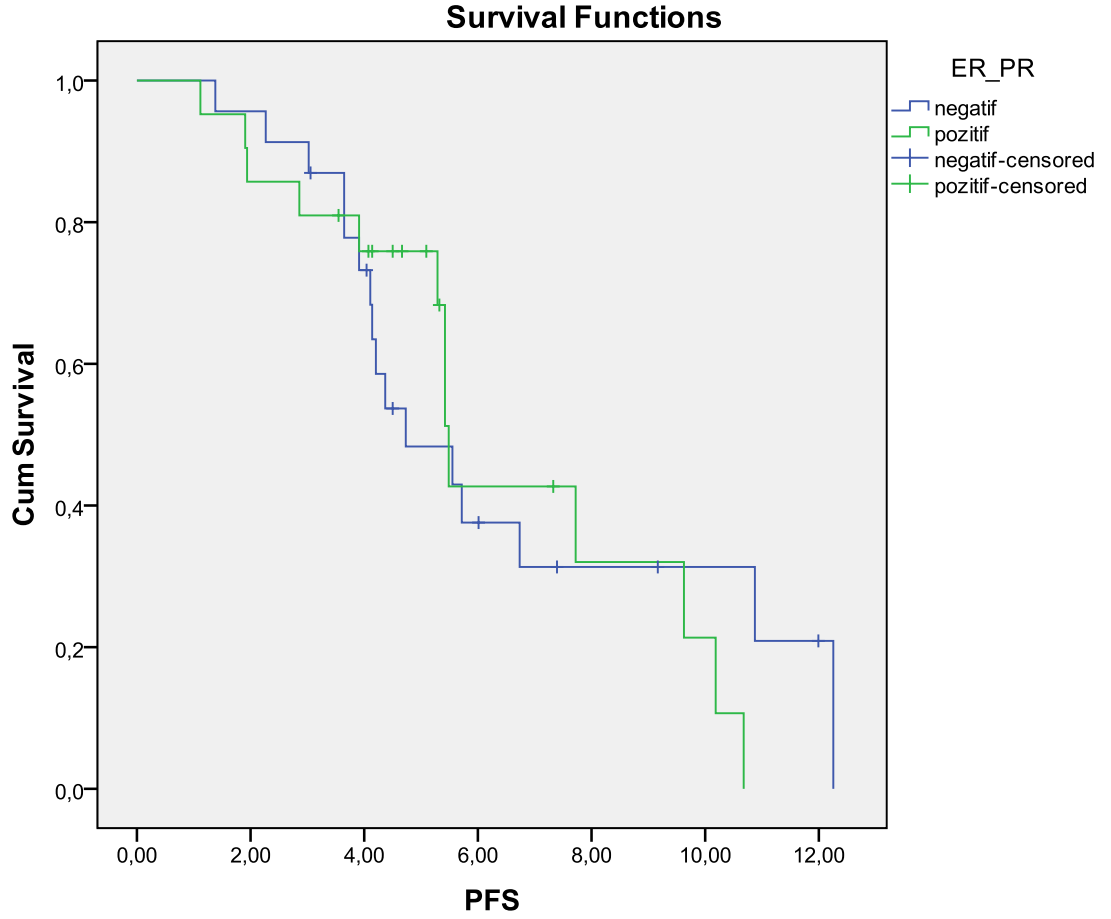
Şekil 4 : Sisplatin-etoposid sonrası beyin metastazı olan ve olmayan hastalarda medyan PFS

Beyin metastazı olan hastaların medyan OS'ları 13.1 ay (GA: 1.9-24.4) ve beyin metastazı olmayan hastaların medyan OS'ları 21.1 ay (GA: 8.5-33.6) saptanmıştır (P=0.05) (şekil 5).



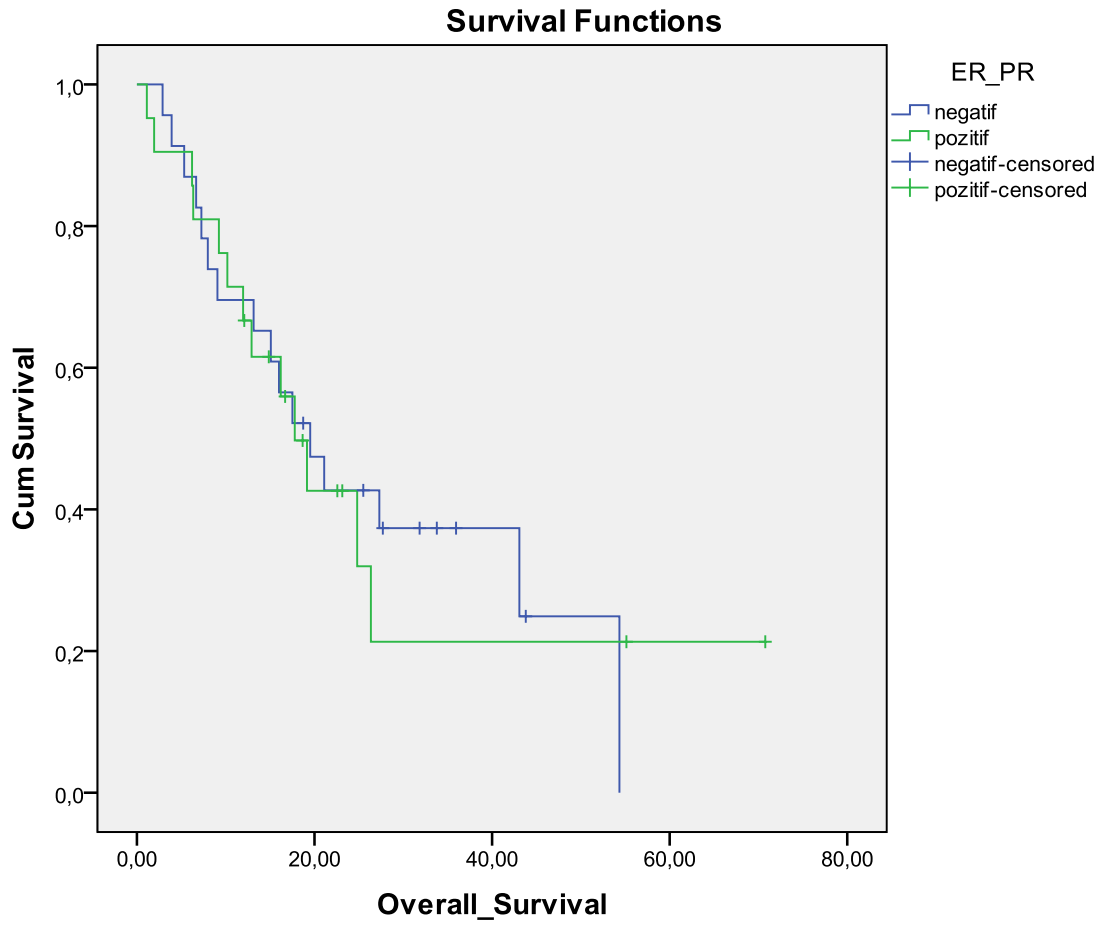
Şekil 5 : Beyin metastazı olan ve olmayan hastalarda medyan OS

ER/PR (+) hastalarda medyan PFS 5.4 ay (GA: 5.2-5.7) iken ER/PR (-) hastalarda medyan PFS 4.7 ay (GA: 2.9-6.6) saptandı (P=0.80) (şekil 6).



Şekil 6 : ER/PR (+) ve ER/PR (-) hastalarda medyan PFS

ER/PR (+) hastalarda medyan OS 17.8 ay (GA: 12.8-22.8) ve ER/PR (-) hastalarda medyan OS 19.5 ay (GA: 12.0-27.1) saptandı (P=0.91) (şekil 7).



Şekil 7 : ER/PR (+) ve ER/PR (-) hastalarda medyan OS

Beyin metastazı olan 22 hasta değerlendirildiğinde; i.v. sisplatin - oral etoposid kemoterapisi 12 hastada beyin metastazı gelişiminden önce, 10 hastada ise beyin metastazı gelişiminden sonra kullanılmıştır. Beyin metastazı saptanmadan önce i.v. sisplatin - oral etoposid kullanılmış olan hastalarda medyan PFS 5.6 ay (güven aralığı:3.8-7.2) ve medyan OS 17.8 ay (GA: 10.2-25.0) saptanmıştır. Beyin metastazı saptandıktan sonra i.v. sisplatin-oral etoposid kullanılan hastalarda medyan PFS 4.2 ay (GA: 2.1-6.3) ve medyan OS 7.3 ay (GA:1.3-13.2) saptanmıştır. Her iki uygulama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Daha önce adjuvan ya da metastatik aşamada antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi kullanılmış olan hastalarda i.v. sisplatin ve oral etoposid kemoterapisinin progresyon sonrası 1. ve 2. sırada kullanıldığı hastaların PFS'si 9.6 ay iken, 3. ve 4. sırada kullanılan hastaların PFS'si 5.3 ay olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ : İ.v. sisplatin ve oral etoposidin etkinliğinin değerlendirildiği çalışma retrospektif olarak yeterli dosya verileri olan hastalar ile yapılmıştır. Metastatik meme kanseri tedavisinde standart bir yaklaşım yoktur. Ancak antrasiklinlerin etkinliği nedeni ile performansı ve kardiyak parametreleri uygun olan hastalara mutlaka antrasiklin bazlı kemoterapi verilmektedir. Yaklaşık 10 yıldır özellikle nod pozitif hastalarda hastaliksiz sağkalıma olan pozitif etkisi nedeni ile yine taksan bazlı kemoterapiler ilk sıralarda uygulanan tedavi seçenekleri olmaktadır. Antrasiklin ve/veya taksan bazlı kemoterapi almış olan hastalarda relaps ya da metastaz sonrası verilecek tedavinin standardı yoktur. Tek ajan kemoterapi seçenekleri veya kombine kemoterapi seçenekleri, hormonal tedavi seçenekleri ve tek başına ya da hormonoterapi veya kemoterapi ile kombine olarak hedefe yönelik tedavi yaklaşımları mevcuttur.

Literatürü incelediğimizde antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi sonrası relaps ya da metastaz gelişen hastalarda; gerek platin bazlı, gerekse antimetabolit, mikrotübül inhibitörleri, hedefe yönelik tedaviler gibi çeşitli tedavi yaklaşımlarının olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalarda medyan PFS, medyan OS, toksisite, tolerabilite parametreleri değerlendirilmiş ve ilaçların etkinliği ile ilgili görüşler öne koyulmuştur. Genel olarak bakıldığında hastaların PFS 4-6 ay ve OS 10-16 ay civarında olduğu görülmektedir (20-37). Yine platin bazlı tedavilerin kombine tedavi seçenekleri olarak sık kullanıldığı görülmüştür.

Sisplatin tek ajan, etoposid tek ajan ve sisplatin- etoposid kombine yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve tedavi protokolleri farklılıklar göstermektedir.

Kolariç K ve Roth A'nın (57) yaptığı ve 35 hastanın değerlendirildiği faz II çalışmada daha önceden sitotoksik tedavi almamış metastatik meme kanserli hastalarda tek ajan sisplatinin etkinliği değerlendirilmiştir. Hastaların primer metastaz alanları; 19 hasta yumuşak doku, 12 hasta visseral organ ve 7 hasta kemik metastazı şeklindeydi. Beyin metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakılmış. Çalışmada 30 mg/m²/gün i.v. 21-28 günde bir 4 gün süre ile uygulanan tek ajan sisplatinin etkinliğine bakılmış. 2 - 9 siklus (ortalama 5 kür) tedavi verilmiş. Çalışmada antitümorojenik etki %54 (19/35) bulunmuş olup; hastaların %37 'sinde komplet yanıt, %17'sinde parsiyel yanıt elde edilmiştir. En iyi cevap %68 (13/19) ile yumuşak doku metastazı olan hastalarda, %40 (4/10) ile visseral organ metastazı olan hastalarda ve %33 (2/6) ile kemik metastazı olan hastalarda saptanmıştır. Hastaların tedavi etkinliği menopozal durum ve daha önceki hormonal tedavilerden bağımsız bulunmuş ancak daha önce radyoterapi alan hastalarda tedavi etkinliği düşük bulunmuş. Ortalama hastaliksiz sağkalım süresi 4.6 ay ve komplet cevap süresi 6.8 ay bulunmuş. Çalışmamızda sisplatin etoposid sonrası özellikle akciğer metastazı olan hastalarda komplet yanıt 2/23 (%8), parsiyel yanıt 2/23 (%8) ve stabil hastalık 12/23 (%52) saptandı. Bu çalışmada daha önceki hormonal tedavi ile tedavi etkinliğinin bağımsız olduğundan bahsedilmektedir. Yine premenopozal hastalar ile post menopozal hastalar arasında fark saptanmamıştır. Hormon reseptör durumu ile tedavi etkinliği arasındaki ilişki bahsedilmemiştir. Çalışmamızda tripl negatif hastalarda PFS 4.4 ay bulunmuşken tripl negatif olmayan hastalarda medyan PFS 5.5 ay bulunmuştur ancak medyan OS'a baktığımızda tripl negatif hastalarda 21.1 ay iken, tripl negatif olmayan hastalarda 17.5 ay saptanmıştır. Aynı şekilde ER/PR (+) hastaların medyan progresyonsuz sağkalımları 5.4 ay iken, ER/PR (-) olan hastaların medyan PFS 4.7 ay bulunmuştur. Hastaların medyan OS'na baktığımızda ER/PR (+) hastalarda 17.8 ay iken ER/PR (-) hastalarda 19.5 ay bulunmuştur. Hastaların medyan OS'daki fark istatistiksel olarak anlamlı değil ancak hormon negatif hastaların tedaviden daha fazla fayda gördüklerini düşündürmektedir.

Sledge GW, ve ark yaptığı (58) faz II çalışmada metastatik meme kanserinde birinci basamak tedavi verilen 19 hasta değerlendirilmiş. Hastalara 3 haftada bir 4 gün süre ile 30mg/m²/gün sisplatin uygulanmış ve maximum 6 siklus verilmiş. Hastalar daha önceden adjuvan kemoterapi ya da hormonoterapi almıştı fakat radyotererapi uygulanmamıştı. Hiçbir hasta daha önceden metastatik meme kanseri tanısı ile kemoterapi almamıştı fakat 8 hasta CMF ve CAF bazlı kemoterapi ve 6 hasta hormonal tedavi almıştı. Hastaların metastaz

alanları 10'akciğer, 9'u yumuşak doku, 8'i karaciğer 2'si beyin metastazı şeklindeydi. 12 hastanın metastaz alanları multipldı. Tedavi ile hastalardan 9'unda parsiyel yanıt görüldü. Medyan cevap süresi 5 ay olarak saptanmıştı. Daha önce adjuvan tedavi görmüş hastalarda sisplatin etkinliği düşük bulunmuştur. Daha önce alınan hormonal tedavinin kemoterapiye cevabı etkilemediği saptanmıştır. Bu çalışmada sisplatinin etkinliği gösterilmiştir. Özellikle daha önce kemoterapi almamış hastalarda veya adjuvan tedavi almış olan hastalarda da ilk sıra tedavi olarak sisplatin etkili bir ajan olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da sisplatin-etoposid kemoterapisi 1. veya 2. basamaklarda uygulanan hastalarda PFS 9.6 ay , 3. veya 4. basamaklarda uygulanan hastalarda PFS 5.3 ay olarak bulunmuştur ve metastaz sonrası ilk basamaklarda uygulanması etkinliği artırmaktadır.

Krook JE ve ark'nın (60) metastatik meme kanserli 44 hasta ile yaptıkları çalışmada daha önce uygulanan bir kemoterapi rejimi ile progresyon gelişen ya da adjuvan tedaviden sonra 1 yıl içinde relaps olan hastalarda etoposid ve sisplatinin her ikisini de sürekli infüzyon şeklinde uygulamışlardır. 3 hastada sadece yumuşak doku, 6 hastada kemik ve/veya yumuşak doku, 35 hastada visseral metastaz (ve/veya yumuşak doku veya kemik) mevcuttu. Tüm hastalar değerlendirildiğinde progresyona kadar geçen ortalama süre 3 ay ve medyan OS 7 ay olarak saptanmıştır. Toksik bir rejim olarak değerlendirilmiş ancak yine de daha önceki kemoterapilerde başarısızlık olan hastalarda kullanılabilir bir rejim olarak kabul edilmiştir. Etoposidin 3 gün süre ile sürekli infüzyon şeklinde uygulanması ve yine etoposid infüzyonunun tamamlanmasından 48 saat sonra 3 ardışık gün sisplatin infüzyonunun sürmesinin özellikle hematolojik toksisiteyi artırdığı düşünülmektedir. Uygulanabilirlik, etkinlik, PFS ve OS süreleri dikkate alındığında oral etoposid ve i.v. siplatin içeren rejimin daha kullanılabilir ve etkin bir seçenek olduğu düşünülmektedir.

Cocconi G ve ark çalışmasında (61) beyin metastazı olan meme kanserli 22 hastaya sisplatin 100mg/m²/gün ve etoposide 100 mg/m²/gün 4,6,8. günlerde ve her 3 haftada bir uygulandı. Tedavi sonrası 5 (%23) komplet cevap ve 7 (%32) kısmi cevap gözlenmiş. Hastaların median sağkalımı 58 hafta olarak bulunmuş ve hastaların %55'i 1. yılın sonunda hayatta imiş. Bu çalışmada beyin metastazı nedeni ile kemoterapi planlanan hastalarda sisplatin ve etoposidin etkinliğinin oldukça iyi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda beyin metastazı olan hastaların medyan progresyonsuz sağkalımları 5.3 ay ve medyan tüm sağkalımları 13.1 ay olarak bulunmuştur ve bu çalışmaya benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Yine çalışmamızda beyin metastazı gelişiminden önce sisplatin etoposid kullanılan hastaların medyan PFS'ları 5.9 ay iken beyin metastazından sonra sisplatin etoposid kullanılan hastaların medyan PFS'ları 5.3 ay olarak saptanmıştır. Sisplatin ve etoposid bazlı

kemoterapinin hastalarda erken basamaklarda kullanılması PFS ve OS sürelerinde iyileşme sağlamaktadır.

Ferrebo B. ve ark.larının (66) 40 hasta ile yaptığı faz II, metastatik meme kanserli hastalarda 1. sıra kemoterapi sonrasında sisplatin ve etoposidin etkinliği araştırılmış. Sisplatin 80 mg/m²/ gün 1. gün ve etoposid 100 mg/m²/gün i.v. 1.2.3. günlerde 28 günde bir uygulandı. Medyan OS 10.2 ay, ortalama cevap süresi tedaviye yanıtı hastalarda 15.5 ay, tedaviye yanıtı olmayan hastalarda 8.6 ay olarak bulundu.

Franciosi V. ve ark.larının yaptığı çalışmada (68) beyin metastazı olan 56 meme kanserli hasta sisplatin 100 mg/m²/gün 1 . gün ve etoposid 100 mg/m²/gün 1,3,5 veya 2,4,6. günlerde uygulandı. Toplam 2-6 siklus tedavi verilen hastalarda ve %13 komplet yanıt, %26 parsiyel yanıt elde edilmiştir, medyan OS 31 hafta bulunmuştur.

Fried G.. ve ark. yaptığı faz II çalışmada (69) daha önce antrasiklin bazlı kemoterapi almış metastatik meme kanserli hastalarda sisplatin ve uzun süreli oral etoposidin etkinliği değerlendirilmiştir. Sisplatin 50 mg/m²/gün 1. gün ve etoposid 50mg/m²/gün 1-17. günlerde verilmiş ve siklus 29 günde bir tekrarlanmış. Toplam 2-6 siklus uygulama yapılmış ve hastaların median sağkalımı 7 ay olarak saptanmış. Komplet cevap ve parsiyel cevap veren tüm hastaların oranı %50 olarak bulunmuş ve bu çalışma ile daha önceden antrasiklin almış olan metastatik meme kanserli hastalarda i.v. sisplatin ve oral etoposid etkili bir kombinasyon olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %13 ünde parsiyel veya komplet cevap ve %20 hastada stabil hastalık saptanmıştır.

Yapılmış olan çalışmalarda da görüldüğü kadarı ile sisplatin-etoposid kemoterapisi kombine tedavi olarak verilen bir çok kemoterapötik ajandan daha aşağı değildir ve yaklaşık benzer etkinliktedir. Özellikle tripl negatif hastalıkta ve beyin metastazlı hastaların progresyonsuz sağkalımlarında etkin bir kombinasyon olduğu düşünülmektedir. Taksanların tedaviye girdiği yeni dönemlerde de sisplatin ve etoposid kombinasyonunun taksan sonrasında da etken bir ajan olduğu görülmektedir.

6. ÖZET :

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji bölümüne 2004-2012 yılları arasında müracat eden metastatik meme kanserli hastalarda retrospektif olarak intravenöz sisplatin ve oral etoposid etkinliğinin saptanması.

Çalışmada metastatik meme kanseri nedeni ile adjuvan ya da metastatik aşamada antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi almış olan hastalarda intravenöz sisplatin ile birlikte oral olarak verilen etoposidin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Özellikle PFS ve medyan OS'a etkili olan faktörler değerlendirildi. Bunun için tedavi alan hastalarda hormon reseptör durumu [ER/PR (+) liği yada ER/PR (-) liği], tripl negatif hastalık, beyin metastazı olan ve olmayan hastalarda sisplatin ve oral etoposidin medyan PFS ve medyan OS'a etkisi araştırıldı. Ayrıca i.v. sisplatin – oral etoposid kemoterapisinin metastatik hastalıkta ilk sıra tedaviler ile daha sonraki sıralarda uygulanmasının medyan PFS ve medyan OS'a etkisi değerlendirildi. Ortalama 6 kür kemoterapi verilen hastaların medyan PFS'ı 5.5 ay saptandı (%95 GA: 5,2-5.8). Progresyon göstermeyen hastalardan 1. yılın sonunda %73'ü ve 2. yılın sonunda %38'i hayatta idi. Tripl (-) olan hastaların medyan PFS 4.4 ay (GA: 3.9-4.8) ve tripl (-) olmayan hastaların medyan PFS 5.5 ay (GA: 5.2-5.7) , tripl (-) hastalarda medyan OS 21.1 ay (GA: 1.1-41.0) olarak bulunmuşken, tripl negatif olmayan hastalarda medyan OS 17.5 ay (GA: 12.9-22.1) saptanmıştır. Beyin metastazı olan hastaların medyan PFS 5.3 ay (GA: 3.7-6.9) ve beyin metastazı olmayan hastaların medyan PFS 5.5 ay (GA: 4.1-6.9) saptandı. Beyin metastazı olan hastaların medyan OS 13.1 ay (GA: 1.9-24.4) ve beyin metastazı olmayan hastaların medyan OS 21.1 ay (GA: 8.5-33.6) saptanmıştır. ER/PR (+) hastalarda medyan PFS 5.4 ay (GA: 5.2-5.7) ve ER/PR (-) hastalarda medyan PFS 4.7 ay (GA: 2.9-6.6) saptandı. ER/PR (+) hastalarda medyan OS 17.8 ay (GA: 12.8-22.8) ve ER/PR (-) hastalarda medyan OS 19.5 ay (GA: 12.0-27.1) bulundu. İ.v. sisplatin-oral etoposid kemoterapisi 12 hastada beyin metastazı gelişiminden önce, 10 hastada ise beyin metastazı gelişiminden sonra kullanılmıştır. Beyin metastazından önce i.v. sisplatin-oral etoposid kullanılmış olan hastalarda medyan PFS 5.9 ay, kullanılmamış olan hastalarda 5.2 ay saptanmıştır. Beyin metastazından sonra sisplatin etoposid kullanılanlarda medyan PFS 5.3 ay olurken, kullanılmayan hastalarda 5.4 ay olmuştur. Sisplatin etoposid kemoterapisini progresyon sonrası 1. ve 2. sırada kullanılan hastaların medyan PFS 9.6 ay iken, 3. ve 4. sırada kullanan hastaların medyan PFS 5.3 ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda metastatik meme kanserli hastalarda i.v.sisplatin ve oral etoposid ile literatürde metastatik meme kanserli hastalarda kullanılan diğer tedavi ajanlarına benzer medyan PFS ve OS oranları

saptanmış olup, taksan ve diğer yeni ajanların kullanıldığı hastalarda da bu seçeneklerden önce veya sonra etkin bir ajan olarak görölmektedir.

Anahtar kelimeler : Metastatik meme kanseri, sağkalım, sisplatin, etoposid

7. ABSTRACT :

Determining the efficiency of intravenous cisplatin and oral etoposide retrospectively among the metastatic breast cancer patients between 2004-2012 who admitted to Medical Oncology Department of Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine.

The aim of the study is to evaluate the efficiency of etoposide administered orally combined with intravenous (i.v.) cisplatin in the adjuvant or metastatic setting in patients who received anthracycline and taxan based chemotherapy regimens. Factors effecting the PFS and OS like ER, PR and CERBB-2 status were also evaluated. Also the effect of administering i.v. cisplatin – oral etoposide chemotherapy in the first line or in the subsequent lines on PFS and OS were evaluated. The PFS of the patients who received mean 6 cycles of chemotherapy were found to be 5.5 months (95 % confidence interval [CI]: 5,2-5.8). At the end of the first year 73% and at the end of the 2nd year 38% of the patients were alive. Median PFS for the triple (-) patients were 4.4 months (CI: 3.9-4.8) and 5.5 months (CI: 5.2-5.7) for others and median OS was found to be 21.1 months in triple (-) patients (CI: 1.1-41.0), and 17.5 months in others (CI:12.9-22.1). Median PFS of the patients with brain metastasis was 5.3 months (CI: 3.7-6.9) and in patients without brain metastasis it was 5.5 months (CI: 4.1-6.9). Median OS were 13.1 months (CI: 1.9-24.4) and 21.1 months (CI: 8.5-33.6) respectively. Median PFS of ER/PR (+) patients was 5.4 months (CI: 5.2-5.7) and it was 4.7 months in ER/PR (-) patients (CI: 2.9-6.6). Median OS of ER/PR (+) patients was 17.8 months (CI: 12.8-22.8) and it was found to be 19,5 months (CI: 12.0-27.1) in ER/PR (-) patients. I.v. cisplatin - oral etoposide chemotherapy was administered in 12 patients before developing brain metastasis and in 10 patients after developing brain metastasis. Median PFS in the patients who received i.v. cisplatin-oral etoposide in the first group was 5.9 months and it was 5.2 months in the second group. Median PFS in patients who did not have cisplatin etoposide combination in both groups were w 5.3 months and 5.4 months respectively . PFS of the patients who received cisplatin etoposide chemotherapy after first progression in the 1st and 2nd line treatment was 9,6 months and it was 5.3 months in patients who received in 3rd and 4th lines. In our study median PFS and OS In patients who received the cisplatin etoposide combination were found to be similar and noninferior when compared with the other common standart regimens. It was also shown that this combination may be an effective regimen even in patients who had taxanes and other new drug combinations.

Key words: Metastatic breast cancer, survival, cisplatin, etoposid

8 . KAYNAKLAR :

1. Harold J. Burstein, Jay R. Harris, Monica Morrow. Malignant tumors of the breast. Vincent T. DeVita, Jr. Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, editors. Cancer Principles & Practice of Oncology, 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, volume two.2008. P. 1606.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol. 2007 Mar;18(3):581-92. Epub 2007 Feb 7.
3. Hanna L, Cosby T, Macbeth F. Pratik klinik onkoloji. Çev. Editör Feyyaz Özdemir. İstanbul 2012, S:161
4. T.C. Sağlık Bakanlığı 2010 istatistik yılı, S:25.
5. Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. Oncologist. 2003;8(6):514-20.
6. Harold J. Burstein, Jay R. Harris, Monica Morrow. Malignant tumors of the breast. Vincent T. DeVita, Jr. Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, editors. Cancer Principles & Practice of Oncology, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. P. 1401-1405.
7. Mark D. Pegram, Dennis A. Casciato. Breast cancer. Dennis A. Casciato, Mary C. Territo editors. Manual of clinical oncology, sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. P.239-240.
8. Stephen W. Duffy. Epidemiology of female breast cancer. M. Mihael. Breast cancer, first edition. Chambridge University Press; 2010. P. 1-10.
9. Erin Wysong Hofstater, Gina G.Chung, Lyndsay N. Harris. Molecular Biology of Breast Cancer. Vincent T. DeVita, Jr. Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, editors. Cancer principles & practice of oncology, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. P. 1395.
10. Mark D. Pegram, Dennis A. Casciato. Breast cancer. Dennis A. Casciato, Mary C. Territo editors. Manual of clinical oncology, sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. P. 241.
11. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS . Triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2010;363(20):1938.

12. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007;109(9):1721.
13. Swain S. Triple-Negative Breast Cancer: Metastatic Risk and Role of Platinum Agents 2008 ASCO Clinical Science Symposium, 2008. June 3, 2008
14. Anders CK, Carey LA. Biology, Metastatic Patterns, and Treatment of Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2009; 9:S73.
15. Harold J. Burstein, Jay R. Harris, Monica Morrow. Malignant tumors of the breast. Vincent T. DeVita, Jr. Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, editors. *Cancer principles & practice of oncology*, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. P. 1426-1427.
16. Mark D. Pegram, Dennis A. Casciato. Breast cancer. Dennis A. Casciato, Mary C. Territo editors. *Manual of clinical oncology*, sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. P. 247-248.
17. Nabholz JM. Docetaxel-anthracycline combinations in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;79 Suppl 1:S3-9.
18. Kohail H, Shehata S, Mansour O, Gouda Y, Gaafar R, Hamid TA et al. A phase 2 study of the combination of gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines with/without taxanes. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2012;5(1):42-8. doi: 10.5144/1658-3876.2012.42.
19. Shamseddine AI, Farhat FS. Platinum-based compounds for the treatment of metastatic breast cancer. *Chemotherapy*. 2011;57(6):468-87. Epub 2012 Jan 10.
20. Karachaliou N, Ziras N, Syrigos K, Tryfonidis K, Papadimitraki E, Kontopodis E et al. A multicenter phase II trial of docetaxel and capecitabine as salvage treatment in anthracycline- and taxane-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Jul;70(1):169-76. Epub 2012 Jun 6.
21. Karachaliou N, Kouroussis Ch, Papakotoulas P, Kalbakis K, Tryfonidis K, Vardakis N et al. A multicenter phase II trial of docetaxel plus gemcitabine as salvage treatment in anthracycline- and taxane-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 May;69(5):1345-52. Epub 2012 Feb 17.
22. Dong N, Wang M, Li H, Cui Y, Guo Q. Gemcitabine in combination with vinorelbine in elderly patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 May;69(5):1315-22. Epub 2012 Feb 4.

23. Jassem J, Fein L, Karwal M, Campone M, Peck R, Poulart V, et al. Ixabepilone plus capecitabine in advanced breast cancer patients with early relapse after adjuvant anthracyclines and taxanes: a pooled subset analysis of two phase III studies. *Breast*. 2012 Feb;21(1):89-94. Epub 2011 Sep 21.
24. Wang Z, Lu J, Leaw S, Hong X, Wang J, Shao Z et al. An all-oral combination of metronomic cyclophosphamide plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Feb;69(2):515-22. Epub 2011 Aug 27.
25. Gilibert M, Bertucci F, Esterni B, Madroszyk A, Tarpin C, Jacquemier J et al. Capecitabine after anthracycline and taxane exposure in HER2-negative metastatic breast cancer patients: response, survival and prognostic factors. *Anticancer Res*. 2011 Mar;31(3):1079-86
26. Antón A, Barnadas A, Florián J, Ribelles N, Lomas M, Lao J et al; Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). Biweekly vinorelbine and tegafur/uracil in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: GEICAM 2000-02 phase II study. *Clin Transl Oncol*. 2011 Apr;13(4):281-6.
27. Maisano R, Zavettieri M, Azzarello D, Raffaele M, Maisano M, Bottari M et al. Carboplatin and gemcitabine combination in metastatic triple-negative anthracycline- and taxane-pretreated breast cancer patients: a phase II study. *J Chemother*. 2011 Feb;23(1):40-3.
28. Wang T, Zhang S, Zeng M, Lu X, Shen G, Wu S et al. Gemcitabine and cisplatin combination regimen in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Med Oncol*. 2012 Mar;29(1):56-61. Epub 2011 Jan 25.
29. Fan Y, Xu B, Yuan P, Wang J, Ma F, Li Q et al. Prospective study of vinorelbine and capecitabine combination therapy in Chinese patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *Chemotherapy*. 2010;56(4):340-7. Epub 2010 Aug 18.
30. Kim JH, Oh SY, Kwon HC, Lee S, Kim SH, Kim DC et al. Phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2008 Sep;40(3):101-5. Epub 2008 Sep 30.
31. Polyzos A, Gogas H, Markopoulos C, Tsavaris N, Papadopoulos O, Polyzos K et al. Salvage chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine for breast cancer patients pretreated with anthracyclines and taxanes. *Anticancer Res*. 2009 Jul;29(7):2851-6.

32. Oksuzoglu B, Abali H, Hayran M, Yildirim N, Budakoglu B, Zengin N. Capecitabine and cisplatin combination is an active and well-tolerated doublet in the treatment of metastatic breast carcinoma patients pretreated with anthracycline and taxanes. *Chemotherapy*. 2008;54(5):352-6. Epub 2008 Aug 26
33. Estévez LG, Batista N, Sánchez-Rovira P, Velasco A, Provencio M, León A, et al. A Phase II study of capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *Clin Breast Cancer*. 2008 Apr;8(2):149-54.
34. Kim HJ, Kim JS, Seo MD, Oh SY, Oh DY, Kim JH et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated advanced breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2008 Jun;40(2):81-6. Epub 2008 Jun 30.
35. Ardavanis A, Kountourakis P, Maliou S, Vassilakopoulou M, Basioukas S, Kyriakou F et al. Gemcitabine and oral vinorelbine as salvage treatment in patients with advanced anthracycline and taxane-pretreated breast cancer. *Anticancer Res*. 2007 Jul-Aug;27(4C):2989-92.
36. Heinemann V, Stemmler HJ, Wohlrab A, Bosse D, Losem C, Kahlert S et al. High efficacy of gemcitabine and cisplatin in patients with predominantly anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 May;57(5):640-6. Epub 2005 Sep 15.
37. Welt A, von Minckwitz G, Oberhoff C, Borquez D, Schleucher R, Loibl S et al. Phase I/II study of capecitabine and vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2005 Jan;16(1):64-9.
38. Murad AM. Paclitaxel and gemcitabine as salvage treatment in metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2003 Dec;17(12 Suppl 14):26-32.
39. NCCN Guideline version 2.2012. National Comprehensive Cancer Network. P. 54-60.
40. Bull JM, Tormey DC, Li SH, Carbone PP, Falkson G, Blom J et al. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer*. 1978 May;41(5):1649-57.
41. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol*. 1990 Sep;8(9):1483-96

42. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, Cameron DA, Qian W, Uscinska B at al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8322-30.
43. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S at al.; TAX 306 Study Group. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 15;21(6):968-75.
44. Verma S, Maraninchi D, O'Shaughnessy J, Jamieson C, Jones S, Martín M at al. Capecitabine plus docetaxel combination therapy. *Cancer*. 2005 Jun 15;103(12):2455-65.
45. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A at al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 20;26(24):3950-7.
46. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodun D, Loesch D at al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2786-92.
47. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK at al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):965-72.
48. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T at al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2733-43.
49. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM at al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3853-8. Epub 2007 Aug 6.
50. Burstein HJ, Manola J, Younger J, Parker LM, Bunnell CA, Scheib R at al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Mar;18(6):1212-9.
51. Bajetta E, Procopio G, Celio L, Gattinoni L, Della Torre S, Mariani L at al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2155-61. Epub 2005 Feb 14.
52. Modi S, Seidman AD. Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004 Jan;4 Suppl 3:S101-6.

53. Zelek L, Barthier S, Riofrio M, Fizazi K, Rixe O, Delord JP at al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2001 Nov 1;92(9):2267-72.
54. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K at al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):914-23. Epub 2011 Mar 2.
55. Gundersen S, Kvinnsland S, Klepp O, Kvaløy S, Lund E, Høst H. Weekly adriamycin versus VAC in advanced breast cancer. A randomized trial. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1986 Dec;22(12):1431-4.
56. Rossof AH, Slayton RE, Perlia CP. Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC 119875, CACP). *Cancer* 1972; 30:1451-145
57. Kolarić K, Roth A. Phase II clinical trial of cis-dichlorodiammine platinum (cis-DDP) for antitumorigenic activity in previously untreated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1983;11(2):108-12.
58. Sledge GW Jr, Loehrer PJ Sr, Roth BJ, Einhorn LH. Cisplatin as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1988 Dec;6(12):1811-4.
59. Sledge GW Jr. Etoposide in the management of metastatic breast cancer. *Cancer*. 1991 Jan 1;67(1 Suppl):266-70.
60. Krook JE, Loprinzi CL, Schaid DJ, Kardinal CG, Mailliard JA, Pfeifle DM at al. Evaluation of the continuous infusion of etoposide plus cisplatin in metastatic breast cancer. A collaborative North Central Cancer Treatment Group/Mayo Clinic phase II study. *Cancer*. 1990 Feb 1;65(3):418-21.
61. Cocconi G, Lottici R, Bisagni G, Bacchi M, Tonato M, Passalacqua R at al. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. *Cancer Invest*. 1990;8(3-4):327-34.
62. Cocconi G, Bisagni G, Bacchi M, Boni C, Bartolucci R, Ceci G at al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma: a prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol*. 1991 Apr;9(4):664-9.
63. Martín M, Lluch A, Casado A, Santabárbara P, Adrover E, Valverde JJ at al. Clinical activity of chronic oral etoposide in previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1994 May;12(5):986-91.

64. Palombo H, Estapé J, Viñolas N, Grau JJ, Mañé JM, Daniels M at al. Chronic oral etoposide in advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;33(6):527-9.
65. Ceci G, Bisagni G, Cocconi G, Rodinò C, Belsanti V, Bertusi M at al. Cisplatin and VP16 in metastatic breast carcinoma as a third-line chemotherapy: a randomized study comparing low versus high doses of cisplatin. *Tumori.* 1995 Jul-Aug;81(4):241-4.
66. Ferrero B, Gebbia V, Cannata G, Giuffre S, Valenza R, Testa A at al. Cisplatin plus vp16 as salvage treatment for advanced breast-carcinoma resistant or recurrent after 1st line chemotherapy for metastatic disease. *Oncol Rep.* 1995 Mar;2(2):299-302.
67. Remick SC, Chmura M, Bromberg C, Sporn J, Healey B, Hilstro J at al. Concurrent 72-hour continuous infusion of etoposide and cisplatin in metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 1996 Apr;19(2):125-31.
68. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, Di Costanzo F, Fosser V, Tonato M at al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer.* 1999 Apr 1;85(7):1599-605.
69. Fried G, Stein ME, Haim N. Clinical activity of cisplatin and prolonged oral administration of etoposide in previously treated, anthracycline-resistant, metastatic breast cancer patients: a phase II study. *Med Pediatr Oncol.* 2000 Jan;34(1):10-3.
70. İçli F, Akbulut H, Dinçol D, Onur H, Demirkazık A, Cam R ve ark. A randomized trial of four cycles of adjuvant AC (adriamycin + cyclophosphamide) +/- two cycles of EP (etoposide + cisplatin) in node positive patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2001 Jul;12(7):1011-3.
71. İçli F, Akbulut H, Onur H, Yalcin B. Adjuvant oral etoposide plus cisplatin (EoP) following sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and docetaxel (T) in early breast cancer patients with 4 or more positive lymph nodes (10 years follow-up). *Breast.* 2011 Apr;20(2):155-7. Epub 2010 Oct 15.