



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEME KANSERİNİN ADJUVAN TEDAVİSİNDE
TAKSANLARIN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Dr. Serkan ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEME KANSERİNİN ADJUVAN TEDAVİSİNDE
TAKSANLARIN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Dr. Serkan ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Özkan KANAT

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
1. Meme Kanseri Tarihsel Gelişim	2
2. Meme Kanserinde Epidemiyoloji	4
3. Meme Kanseri Etiyoloji	5
4. Meme Kanserinde Evreleme	7
4.1 Yeni Evrelemede Neler Değişti	11
5. Meme Kanserinde Histopatoloji	11
6. Meme Kanserinde Tedavi	14
6.1. Cerrahi Tedavi	14
6.2. Radyoterapi	19
6.3. Prognostik Faktörler	21
6.4. Adjuvan Tedavi Risk Grupları	23
6.5. Adjuvan Kemoterapi	24
7. Adjuvan Endokrin Tedavi	27
Gereç ve Yöntem	29
Bulgular	32
Tartışma ve Sonuç	43
Kaynaklar	52
Ekler	60
Teşekkür	63
Özgeçmiş	64

ÖZET

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen tümör olup, kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Meme kanseri tedavisinde taksanlı bileşiklerin kullanılması sayesinde hastaların sağkalım süreleri uzamıştır.

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde Ocak 2003 ile Aralık 2008 yılları arasında takip edilen adjuvan kemoterapi alan 236 meme kanserli hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların 151 tanesine 5-Florourasil, Epirubisin, Siklofosamid oluşan kemoterapi (FEC 100 rejimi) ve 85 tanesine taksanlı rejim kemoterapisi verilmişti. Hastalarda yaş, menapoz durumu, operasyon tipi, tümör patolojisi, tümör, nod, metastaz, hormon reseptörleri ve HER-2 durumu, radyoterapi ve hormonoterapi alıp almadığı, nüks ve ölüm durumu gibi faktörler incelendi. FEC alan 151 hasta ve taksanlı rejim alan 85 hasta 5 yıllık hastalıksız sağkalım (HSK) ve 5 yıllık genel sağkalım (GSK) açısından değerlendirildi.

FEC grubunda medyan yaş 53 (en küçük 27 en büyük 77) ve ortalama takip süresi 5,4 yıldır. Taksan grubunda medyan yaş 55 (en küçük 29 en büyük 82) ve ortalama takip süresi 4,6 yıldır.

Menapozda olmak veya menopozda olmamak FEC ve Taksan rejimleri için anlamlı bulunmadı.

Hormon reseptör pozitif olmak veya hormon reseptör negatif olmak FEC ve taksan rejimleri için istatistiksel anlamlı bulunmadı.

FEC grubunda HER-2 pozitif veya negatif hastalar ile taksan grubunda HER-2 pozitif veya negatif hastalar kıyaslandı. HSK ve GSK farkı istatistiksel olarak saptanmadı.

FEC ve Taksan grubunun lenf nodu tutulumlarına göre karşılaştırılmasında HSK ve GSK farkı istatistiksel olarak saptanmadı.

FEC grubu evre 1 hastalar ile taksan grubu evre 1 hastalar, FEC grubu evre 2 hastalar ile taksan grubu evre 2 hastalar, FEC grubu evre 3 hastalar ile taksan grubu evre 3 hastalar kıyaslandı. HSK ve GSK farkı

istatistiksel olarak saptanmadı. Evre 3 hasta grubundan HER-2 negatifleri kıyaslamamızda taksan lehine istatistiki anlam oluştu.

Sonuç olarak 151 FEC hastası ve 85 taksan hastasında değişkenlere göre yapılan 5 yıllık HSK ve GSK arasında evre 3 ve HER-2 negatif hastalar dışında anlamlı fark saptanmadı. HER-2 negatifliği antrasiklin tedavisi için olumsuz faktör olarak bulundu.

Günümüzde erken evre meme kanseri tedavisinde taksanlı rejimler veya antrasiklin bileşiklerinin kullanımı hala tartışılmaktadır. Meme kanserinde genomik çalışmaların artması ve bireye özgü tedavi modalitelerinin gelişimi ile bu sorulara daha net cevap verebileceğimiz aşıkardır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, paklitaksel kemoterapisi, dosetaksel kemoterapisi.

SUMMARY

The Search of the Role of Taxanes for Adjuvant Therapy of Breast Cancer

Breast cancer is the most common type of tumor present in women and, it is 30% of all cancer types of women, approximately. Using compounds with taxane for breast cancer treatment, survival levels of patients have increased.

In this trial, 236 patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy observed between 2003 January-2008 December has been investigated retrospectively at Uludag University Medical Faculty, Department of Medical Oncology. 151 patients were given chemotherapy of 5-fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide (FEC 100 regimen) and 85 patients were given taxane containing regimen. Age, menopausal status, type of operation, tumor pathology, tumor, node, metastasis, hormonal receptors and HER-2 status, recurrency, death and radiotherapy or/and hormonotherapy exposure were kind of factors investigated. 151 patients taking FEC and 85 patients with taxane containing regimen were evaluated by 5 years of disease free survival (DFS) and 5 years of overall survival (OS).

In FEC group, median age was 53 (youngest 27 and oldest 77) and average observation interval was 5,4 years. In taxane group, median age was 55 (youngest 29 and oldest 82) and average observation interval was 4,6 years.

Being in menopausal term or not was not considered significant for both FEC and Taxane regimens.

Having positive or negative hormonal receptor status was not considered statistically significant for both FEC and Taxane regimens.

HER-2 positive or negative patients in FEC group and HER-2 positive or negative patients in Taxane group were compared. The difference between DFS and OS was not statistically determined.

Involvement of lymph nodes status of FEC and Taxane groups were compared and the difference between DFS and OS was not statistically determined.

Stage 1 patients in FEC group and stage 1 patients in Taxane group, stage 2 patients in FEC group and stage 2 patients in Taxane group, stage 3 patients in FEC group and stage 3 patients in Taxane group were compared. The difference between DFS and OS was not statistically determined. Comparison of HER-2 negative patients in stage 3 group were statistically significant in favor of taxanes.

Consequently, considering the variables in 151 patients of FEC group and 85 patients of Taxane group, the difference between 5 years of DFS and OS was not significant except stage 3 and HER-2 negative patients. HER-2 negativity was found an unfavorable factor for anthracycline treatment.

At present, using taxane regimens or anthracycline compounds for early breast cancer treatment is still being discussed. Obviously, we will have better answers with the raise in genomic trials for breast cancer and the treatment modalities specific to the individuals.

Key words: Breast cancer, chemotherapy paclitaxel, chemotherapy, docetaxel.

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedenidir.

Özellikle mamografi gibi tarama yöntemlerinin yaygın olarak kullanıma girmesinden sonra meme kanseri insidansında bir artış gözlenmiştir. Bununla birlikte meme kanserine bağlı ölüm oranlarında bir azalmanın olduğu dikkati çekmektedir. Bu durum, modern adjuvan tedavilerin bir sonucu olabilir.

Adjuvan kemoterapi meme kanseri tedavisinin en önemli parçalarından biridir. Antrasiklin bazlı rejimler adjuvan tedavide yaygın olarak tercih edilmektedir.

Son 10 yılda taksanların (dosetaksel ve paklitaksel) adjuvan tedavideki rollerinin arttığı görülmektedir. Taksanlar; miktotübül sistemi üzerine olan farklı etki mekanizmalarıyla ve meme kanserindeki yüksek etkinlikleriyle dikkati çeken ajanlardır. Adjuvan tedaviye taksan ilavesinin hastalısız ve genel sağkalımı arttıracığına dair veriler yayınlanmaktadır.

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2003-2008 yılları arasında adjuvan kemoterapi almış meme kanserli hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş, taksan uygulanan hastalar ile uygulanmayanlar arasında, tedavi sonuçları bakımından ne gibi farklılıkların olduğu araştırılmıştır.

1. Meme Kanserinde Tarihsel Gelişim

Meme muayene ederken göz ve elle ulaşılması en kolay organlardan biri olduğundan bu organda ortaya çıkan patolojik değişiklikler ilk çağlardan beri insanların ve hekimlerin dikkatini çekmiş ve önemli gözlemlerin yapılmasını sağlamıştır.

Milattan önce 3000-2500 yılları arasında Eski Mısır'da İmhotep tarafından yazıldığı tahmin edilen tıbbi bir papirusta meme kanseri ile ilgili ilk kayıtlara rastlanmıştır. İmhotep bir hekim ve mimardır. Edwin Smith'in ortaya çıkardığı bu papirusta 9 meme hastası anlatılmaktadır ve bu hastaların hepsi erkektir. İmhotep'in tanımladığı lezyonların bir kısmı travma sonrası infeksiyon olabilir. Ancak 45.olguda kitle oluşturan ve memeyi, göğüs duvarını içine alan "soğuk" bir lezyondan bahsedilmektedir. İmhotep soğuk tümörlerin hiçbir tedaviye cevap vermediğini, ellenmemesi gerektiğini vurgulamaktadır (1). İmhotep kanamayı durdurmak için koterizasyon (kızdırılmış demir aletleri ile) ve damarları bağlama tekniğini geliştiren hekimidir (1).

16.ve 17. yy'da önce Fabry sıkıştırarak meme amputasyonu yapan bir alet geliştirmiş daha sonra Arceo ilk kez memenin cerrahi yolla çıkarıldığı mastektomi ameliyatını tarif etmiş; Cabrol buna büyük pektoral kasın çıkarılmasını eklemiştir. Kısa bir süre sonra ise Severinus koltuk altı disseksiyonunu eklemiştir (2).

W.S. Halsted Alman cerrahların meme ameliyatlarını yakından incelemiş, Lister'nin antisepsi çalışmalarından etkilenmiş ve 1894'de Baltmor Johns Hopkins hastanesinde oluşturduğu ameliyathanesinde radikal mastektomilerini uygulamıştır. Halsted radikal mastektomisinde prensip olarak meme, üzerini örten cilt, majör ve minör pektoral kaslar ve aksiller doku bir bütün olarak çıkarılmakta ve cilt defekti greft ile kapatılmaktadır. C.D.Haagensen radikal mastektominin hem sadık bir uygulayıcısı ve hem de en ciddi kritikçisi olmuştur. N.Y. Presbyterian hastanesinde memenin fizik muayenesini standardize etmiş, Colombia klinik sınıflamasını oluşturmuş ve inoperabilite kriterlerini koyarak radikal mastektomilerin lüzumsuz yere

uygulanmasını engellemiştir. Bu çalışmalar tümör, nod, metastaz (TNM) sınıflamasının esasını oluşturmuş ve 1954'de International Union Against Cancer ilk TNM sınıflamasını yapmıştır (3).

Yirminci yüzyılın başlarında meme kanserinin hem tanısı ve hem de tedavisi konusunda çok büyük devrimler gerçekleştirecek olan iki buluş yapıldı. Bunların birincisi X ışınlarının ve daha sonra radyum'un keşfi, ikincisi ise over hormonları ile meme kanseri arasındaki ilişkinin saptanmasıdır (3). C.Roentgen 1895'de X ışınlarının dokuya penetre olduğunu ve kanser hücrelerini öldürdüğünü saptadı. 1896'da hem Amerika'da ve hem de Almanya'da meme kanseri olguları X ışınları ile tedavi edilmeye çalışıldı. 1895'de Pierre ve Marie Curie'nin radyumu keşfinden 30 yıl sonra Londra'da L.Keynes operabl meme kanserlerini ameliyat öncesi veya sonrası iyonize radyasyon ile tedaviye başladı (3, 4). A.Schinzinger 1899'da genç hastalarda meme kanserinin gidişini yavaşlatmak için overektomi yapmayı önermişti. 1896'da G.Beatson meme kanserli 3 hastada overektomi sonrası tümörlerin gerilediğini bildirmiştir. Bu tarihten sonra birçok ülkede mastektomiye ooferektomi ilave edilmiş ve standart ameliyat haline gelmiştir (3, 4).

B.Fisher yaptığı uzun araştırmalardan sonra meme kanseri ile ilgili birçok teorinin yanlış olduğunu ileri sürmüştür. B.Fisher'e göre meme kanseri sistemik bir hastalıktır ve hastalığın nasıl seyredeceği beden ile kanser arasındaki biyolojik savaş sonucu belirlenir. Dolayısıyla lokal tedavilerin şekli ve büyüklüğü şifa oranını etkilemez, sistemik tedavilerin uygulanması gerekir (3). Bu görüş çok sayıda kontrollü randomize çalışma yapılmasını sağlamış ve kemoterapinin önünü açmıştır. Birinci Dünya Savaşında kullanılan hardal gazının kemik iliği depresyonu yaptığının anlaşılması bugün uygulanan modern kemoterapinin temelini atılmasını sağlamış, böylece B.Fisher'in "etkili sistemik tedavi" önerisi gerçekleştirilmiştir (4).

Meme kanseri cerrahisinin yapılan çok sayıda randomize çalışma ile modifiye radikal mastektomi (MRM) ve meme koruyucu cerrahi (MKC) ile eşit sonuçlar sağladığının gösterilmesinden sonra aksillanın tedavisi de gözden geçirilmiştir. Giderek daha çok sayıda hastaya erken dönemde tanı konulması aksiller lenf nodülü tutulumu azaltmış ve rutin aksiller disseksiyonu

tartışılır hale getirmiştir. Guiliano (5) 1994'te meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodulü biopsisinin (SLNB) sonuçlarını ve tekniği yayınlamış, bu tarihten sonra pek çok merkez sentinal lenf nodu biyopsisi yapmaya başlamıştır.

Günümüzde meme kanserinin gerçek nedeni halen tam saptanamamıştır. Buna karşılık genetik düzeyde çalışmalar oldukça ileri boyutlara varmıştır. Meme kanserinin kemoterapiye nasıl cevap vereceği tedavi öncesinde saptanır hale gelmiştir (6). Özellikle genomik düzeyde çalışmalar ve hedefe yönelik tedaviler önümüzdeki yıllarda yoğunlukla araştırılacak konuların başında gelmektedir.

2. Meme Kanserinde Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. En sık 55-64 yaşları arasında görülür. Ortanca görülme yaşı 61'dir (7). American Kanser Cemiyeti verilerine göre, meme kanseri ABD'de kadınlarda görülen tüm kanserlerin %26'sını oluşturmaktadır. ABD'de 2009 yılında yaklaşık 192,570 yeni meme kanseri vakası ve 40,470 meme kanserine bağlı ölüm beklenmektedir. Hayatı boyunca, her sekiz kadından biri meme kanserine yakalanmaktadır. Kadınlarda, kansere bağlı ölümlerin %15'i meme kanserine bağlı olmaktadır. Kansere bağlı ölümlerin akciğer kanserinden sonra ikinci sık sebebidir (8, 9).

Meme kanseri insidansı yavaşça artmaya devam etse de, mortalite hızı son yirmi yılda düşme eğilimi göstermektedir (10). Bu düşüş, büyük ihtimalle mamografik taramaların artması, daha iyi cerrahi ve radyoterapi (RT) , daha iyi sistemik adjuvan kemoterapi gibi birçok faktörün etkisi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Meme kanseri patolojik özelliklerine göre sınıflandırıldığında, %85 duktal karsinoma, %5-10 lobüler karsinoma, %5-7 meduller karsinoma, %3 musinoz veya kolloid karsinoma, %2 tubuler karsinoma olacak şekilde ayrılmaktadır. İlk başvuru anında hastaların %3-6'sı zaten metastatik hastalığa sahiptir ve geri kalan hastaların %50-70'i

hastalığın seyri boyunca sistemik relaps göstereceklerdir. Relapsların %75'i ilk 5 yıl içinde olsa da, 30 yıla kadar relapslar görülebilir (10).

Meme kanserinde sağkalım oranları ise ülkelerin gelişmişlik seviyeleriyle, ırksal özelliklere göre farklılık göstermektedir. Beş yıllık genel sağkalım Kanada'da %86 iken, ABD de %88, Güney Afrika da ise beyazlarda %86, siyahlarda %64'tür (11-13). Meme kanseri en sık kemik, karaciğer ve akciğerlere metastaz yapmaktadır. Lokalize meme kanserleri için 5 yıllık sağkalım %98 iken, metastatik hastalığı olan kadınlar için bu oran %27'dir (14). Metastatik meme kanseri olan kadınlarda kür şansı çok sık olmamakla beraber, 5 yıldan fazla sureyi kapsayan progresyonsuz uzamış sağkalım dönemleri ancak hastaların %2'sinden azında görülmektedir (15).

3. Meme Kanserinde Etiyoloji

Meme kanserinin etiyojisi multifaktoriyeldir ve genetik, diyet, üreme faktörleri, hormonal dengesizlik gibi birçok faktöre bağlıdır. Yaş en önemli risk faktörlerindedir. Yaş ilerledikçe meme kanseri insidansı artmaktadır. 40 yaşın altında meme kanseri görülme sıklığı 1/235 oranında iken, 40-59 yaş arası 1/25 oranında, 60-79 yaş arasında 1/15 oranındadır. ABD'deki meme kanseri olgularının %50'sinden fazlası 60 yaşından büyüktür ve meme kanserine bağlı ölümlerin yarısından fazlası 65 yaşın üzerinde gerçekleşmektedir (16). Sosyoekonomik şartları iyi olan toplumların kadınlarında meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır. Etnik olarak farklı toplulukları barındıran aynı populasyonda da meme kanseri görülme insidansı farklılıklar gösterir (16).

Meme kanseri diğer kanserlere göre çok daha fazla ailesel kümelenme gösterir. Meme kanseri olan kadınların %20'sinde pozitif aile öyküsü mevcuttur. Meme kanserli kadınların %5-10'unda ise otozomal dominant kalıtım paterni saptanmıştır (17). Bu hastaların çoğunda BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu saptanmıştır. Herediter meme kanserli kadınların ortalama yarısı BRCA1 geninde (kromozom 17q21.3'de lokalize) mutasyonlara sahiptir ve ayrıca 1/3'ünde BRCA2'de mutasyonlar (kromozom

13q12-13'te) söz konusudur. Bunlar büyük kompleks yapıya sahip tümör supressör geni özelliğinde genlerdir ve bu genlerin karsinogenezisteki rolü ve meme kanserine ilişkin rölatif spesifitesi hala tam olarak açıklığa kavuşmuş olmamakla birlikte, bu genlerin İkisinin de DNA tamirinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (18, 19).

Bir diğer risk faktörü de memedeki benign ve malign öncül lezyonların varlığıdır. Atipik benign proliferatif lezyonların malignleşme potansiyeli, atipisiz ve proliferatif olmayanlara göre artmıştır. Ayrıca lobüler karsinoma insitu ve atipik lobüler hiperplazi yıllık %1 oranında invaziv karsinom geliştirme potansiyeli taşır (20).

Göğüs duvarına uygulanan iyonize radyasyon meme kanseri oluşma riskini artırmaktadır. Erken yaşta maruziyet riski arttırır. Özellikle 10-14 yaş arasında Hodgkin Lenfoma nedeniyle ışınlama yapılan çocuklarda ilerde meme kanseri gelişme riski artmıştır (21).

Genç menarş yaşı, geç menapoz, ileri yaşta çocuk doğurmak veya nullipar olmak gibi risk faktörleri; bir kadının hayatı boyunca gördüğü menstrüel sikluslar hakkında indirekt bilgi veren ölçümlerdir. Artan siklus sayısı, proliferatif olan duktal dokuda artmış DNA hasarına sebep olmakta, buda direkt meme kanserine yol açabilecek mutasyon riskini artırmaktadır (22, 23).

İnsanlarda ve hayvanlarda endojen ve eksojen östrojen kullanımının meme kanserine yol açtığı gösterilmiştir. Anti östrojenik tedaviler (tamoksifen, kastrasyon) meme kanseri gelişimini azaltırken, meme kanseri riskindeki azalma ile birlikte serum östradiol seviyeleri ile ilgili korelasyon çalışmaları hormon seviyelerinin değişkenlik göstermesi nedeni ile pek tutarlı olamamıştır. Premenapozal hastalarda serum östrojen düzeyleri gebelik ve adet dönemlerinde belirgin dalgalanmalar gösterir. Prospektif olarak serum östrojen düzeyleri ve meme kanseri riski ile ilgili çok az çalışma yapılmıştır. En tutarlı çalışmalar postmenapozal dönemde yapılmıştır. Yapılan 8 prospektif çalışmada, östrojen düzeyleri ile meme kanseri riskinde artış belirgin olarak gösterilmiştir. Multiple Outcomes of Raloksifen Evaluation çalışmasında

serum östrojen düzeyi yüksek olanlarda (>12 pmol/L) düşük olanlara göre 2 kat meme kanseri riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (24).

Yapılan çalışmalar, meme kanserinin fiziksel egzersizin az olduğu ancak yüksek kalorili, hayvansal yağlar ve proteinlerden zengin olan "Batılı" yaşam tarzı ile arttığı gösterilmiştir. Meme kanseri gelişim riski diyetle alınan A, C, E vitaminlerinden veya doymuş yağ oranından etkilenmemektedir. Fakat alkol kullanımı meme kanseri ile ilişkilidir ve günde birkaç ölçek alkol alan kadınlar, alkol kullanmayanlara göre 1-2 kat daha yüksek risk altındadır (25, 26).

4. Meme Kanseri Evreleme

Son yıllarda tarama amaçlı mamografik tetkiklerin yaygın uygulanması, sentinal lenf nodu disseksiyonu tekniklerinin ve moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesi invaziv meme kanserlerinin giderek daha erken evrelerde saptanmasına yol açmıştır. Ayrıca infraklaviküler, supraklaviküler ve internal mammaryan lenf nodları ile ilgili artan deneyimler bu konudaki eski yargıların sorgulanmasına neden olmuştur. Meme kanserinin doğal seyirinde gözlenen bu değişimler evreleme sisteminde de yenilik gereksinimini doğurmuştur. Bu gereksinim doğrultusunda oluşturulan Meme Kanseri Çalışma Grubu iki yıllık çalışmanın sonucunda yeni bir evreleme yolundaki çalışmalarını tamamlamış ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesine sunmuştur. Yeni evreleme sisteminde de kanıta dayalı bulgulara yer verilmiş ve klinik konsensusun oluşabileceği ortak bir zemin sağlanmaya çalışılmıştır. 2003 yılında yeni evreleme sistemi uygulanmaya başlanmıştır.

Evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yapılan TNM sınıflaması kullanılmaktadır (27).

Primer Tümör

Klinik ve patolojik sınıflamalarda primer tümörün tanımlaması aynıdır.

Tx: Primer tümör saptanamamaktadır

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: İn situ karsinom

Tis (DCIS) : Duktal karsinom in situ

Tis (LCIS) : Lobuler karsinom in situ

Tis (Paget) : Meme başının kitlesiz paget hastalığı

T1: En büyük çapı ≤ 2.0 cm tümör

T1mic: En büyük çapı ≤ 0.1 cm mikroinvazif tümör

T1a: Tümör çapı > 0.1 cm, ancak ≤ 0.5 cm

T1b: Tümör çapı > 0.5 cm, ancak ≤ 1.0 cm

T1c: Tümör çapı > 1.0 cm, ancak ≤ 2.0 cm

T2: Tümör çapı > 2.0 cm, ancak ≤ 5.0 cm

T3: Tümör çapı > 5.0 cm

T4: Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör

T4a: Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım

T4b: Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri

T4c:T4a ve T4b

T4d: İnflamatuvar karsinom

Bölgesel Lenf Nodları

Klinik sınıflandırma: Klinik ve radyolojik bulgulara göre sınıflandırılmıştır.

Nx: Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı

N2: Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı)görülebilir ipsilateral İnternal mammaryan (İM) nodal metastaz

N2a: Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı

N2b: Aksiller metastaz klinik veya radyolojik olarak görülebilir ipsilateral İM nodal metastaz

N3: İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilir ipsilateral İM nodal metastaz +aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı

N3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı

N3b: Klinik + radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz + aksiller lenf nodu metastazı

N3c: Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Patolojik sınıflandırma: Patolojik bulgulara göre sınıflandırılmıştır.

pNx: Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN1: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

pN1a:1-3 aksiller lenf nodu tutulumu

pN1b:Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

pN1c:1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

pN2:4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) görülebilen tutulum

pN2a:4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2.0mm

pN2b:Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı

pN3a:10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2.0 mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı

pN3b:Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller metastaz veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'ten fazla aksiler metastaz

pN3c: Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak Metastazlar

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

AJCC evrelemesine göre meme kanseri evreleri aşağıda tablo-1'de sunuldu.

Tablo-1: Meme kanserinde TNM sınıflaması.

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	Herhangi T	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

T: tümör boyutu, N: lenf nodu tutulumu, M: metastaz

4.1. Yeni Evrelemede Neler Değişti?

Daha önce (1997) mikrometastazlar 2.0 mm'den küçük tümör depozitleri olarak tanımlanır ve pN1a olarak sınıflanırdı ve mikrometastazlar ile izole tümör hücreleri arasında kantitatif bir ayırım yoktu. AJCC evrelemede mikrometastazlar izole tümör hücrelerinden boyut olarak ayrılırlar.

Mikrometastazlar 0.2 mm-2.0 mm arasındaki tümör depozitleri olarak tanımlanır ve pN1mi olarak sınıflanır. İzole tümör hücreleri ise standart histolojik veya immünohistokimyasal (IHK) boyama ile 0.2 mm'den küçük tümör depozitleri olarak tanımlanır ve pN0(i+) olarak sınıflanır.

Önceden metastatik lenf nodu sayısı sadece pN1'in alt gruplarında belirtilirken, yeni sınıflamada lenf nodu durumu hakkındaki asıl sınıflama tutulan lenf nodu sayısına göre yapılmaktadır.

İnfraklaviküler lenf nodu metastazları (aksiller seviye III) diğer aksiller lenf nodu metastazlarıyla eşit tutulurken, şimdi oldukça kötü prognoza sahip olmaları nedeniyle N3 olarak sınıflandırılırlar.

Önceki sınıflamada İM nodlara metastaz N3/pN3 olarak sınıflanırken, günümüzde lezyonun boyutu ve aksiller nodal tutulum olup olmamasına göre N1, N2, N3 olarak sınıflanır.

Supraklaviküler lenf nodu metastazı M1 olarak sınıflanmaktayken, artık N3 grubuna dahil edilmektedir (28, 29).

5. Meme Kanseri Histopatolojisi

Histolojik olarak meme kanserleri insitu ve invaziv karsinomlar olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. İnsitu karsinomda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı iken, invaziv karsinomda neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromaya invazyon göstermektedir. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir (30).

Meme kanserinin birçok tipi tanımlanmış olmakla birlikte meme kanserlerinin %90'ından fazlası invaziv duktal veya invaziv lobüler karsinom özelliğindedir (31). Tablo-2'de histopatolojik sınıflama sunulmuştur.

Bu iki tipde invaziv ya da insitu özellikte olabilir. İnsitu durumda tümör duktus bazal membranı içerisinde sınırlı iken, invaziv durumda bazal membran aşılmış ve tümör hücreleri stroma içerisine yayılmıştır.

Meme kanserlerinin %75-80 kadarı duktal tipte kanserlerdir. Tüm duktal karsinomlar memenin stroması içerisinde memenin normal epitelyal elemanlarını taklit eden tübüller ya da duktal yapılar oluşturarak yayılırlar. Duktal tipteki kanserlerin küçük bir kısmı tübüller, mikropapiller, kribriform gibi özel tipler altında sınıflanacak şekilde özgün morfolojiye sahiptirler. Ancak %80 kadarını oluşturan daha büyük bir bölümü bu özel tiplerin hiçbirisi ile uyumlu olmadığı için invaziv duktal karsinoma "not otherwise specified olarak tanımlanır (31).

Tablo-2: Meme kanserinin histolojik sınıflaması (WHO sınıflaması).

İnsutu Karsinom	İnvazif Karsinom
<ul style="list-style-type: none">• İnsutu duktal karsinom• İnsutu lobeler karsinom	<ul style="list-style-type: none">• İnvaziv duktal karsinom• İnvaziv lobuler karsinom• Tübüler karsinom• İnvaziv kribriform karsinom• Medüller karsinom• Müsinöz karsinom• İnvaziv papiller karsinom• İnvaziv mikropapiller karsinom• Apokrin karsinom• Sekretuar (juvenil) karsinom• Adenoid kistik karsinom• Metaplastik karsinom• Nöroendokrin karsinom• İnflamatuar karsinom

Duktal karsinoma ve lobüler karsinoma 1941 yılında Foot ve Stewart tarafından lobüler karsinomayı ilk tanımlamalarından beri ayrılmıştır. Klasik

tipte invaziv lobüler karsinoma meme kanserlerinin %10-15 kadarını oluşturur. Duktal tipteki karsinomlardan farklı olarak bu kanser duktus yapıları oluşturmaz. Meme stroması içerisinde tek hücrelik kordonlar oluşturur. Normal meme glandlarının etrafını konsantrik olarak hedef gibi saran hücre dizileri yapar (31).

Klasik meme karsinomu tümörögenез teorisi meme karsinogenezini bu iki tip invaziv karsinoma ile sonuçlanan iki ayrı yolak olarak tanımlamaktadır. Bu yollardan ilki duktal hiperplazi, atipik duktal hiperplazi, duktal karsinoma insitu, invaziv duktal karsinoma; ikincisi ise atipik lobüler hiperplazi, lobüler karsinoma insitu, invaziv lobüler karsinoma spektrumudur (32).

Genel hatları tanımlanan bu klasik sınıflama yıllardır kullanılmakla birlikte histolojik tipler meme kanserinde prognozu öngörmek ve tedaviyi yönlendirmek konusunda ideal olmaktan çok uzaktır. Tümör derecelendirilmesinin meme kanserinde prognostik açıdan tümör evresinden bağımsız bir belirleyici olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir.

En sık kullanılan tümör derecelendirme sistemi modifiye Bloom Richardson sistemidir. Buna göre tümörler tübül oluşturma yeteneği, nükleer atipi, ve mitotik aktivitelerine göre skorlanıp, derece 1, 2 ve 3 olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Meme kanseri prognozunu belirleme ve tedaviye yön vermekte kullanılan diğer histopatolojik parametreler östrojen, progesteron reseptörlerinin durumu ve Human epidermal growth factor receptor (HER-2) ekspresyonudur (33-37).

Ancak tüm sayılan histopatolojik parametreler ve tümör evresi de dikkate alınarak tedavi düzenlendiğinde bile hastaların risk/yarar profillerinin net olmadığı yaygın olarak kabul görmektedir. Geleneksel olarak kullanılan histopatolojik sınıflama ve prognostik faktörler meme kanseri heterojenitesini yeterince yansıtmamakta ve sonuç olarak başlangıçta benzer klinikopatolojik profillere sahipmiş gibi görünen hastalar aynı tedavi rejimi altında çok farklı prognozlar gösterebilmektedir. Bu nedenle hastaların adjuvan tedavi gereksinimlerini daha iyi saptayabilen, mevcut tedavi rejimlerine yanıtı daha

net öngören, hedefe yönelik tedaviler için biyolojik hedefleri daha iyi tanımlayan sınıflama şemalarına ihtiyaç vardır (30).

Binlerce genin ekspresyonunu aynı anda incelemeye olanak tanıyan oligonukleotid ve cDNA mikroassay yöntemlerinin keşfi son dekat içerisinde onkolojik moleküler tıpta yeni bir çığır açmıştır. Tümör örneklerinde genlerin ekspresyonunun incelenmesi tümörleri potansiyel prognostik davranışlarına göre genomik düzeyde sınıflandırma fırsatını ortaya koymaktadır. Bu yöntemi kullanarak meme kanserlerini sınıflama konusundaki ilk önemli çalışma 2000 yılında Perou tarafından yayımlanmıştır (38). Bu çalışma ile aynı grubun ve diğer grupların sonraki çalışmalarına göre meme kanserleri gen ekspresyon profillerine göre birbirinden farklı patolojik ve klinik özellikler gösteren gruplara ayrılabilir (38-41). Bu gruplar temel olarak şöyle ortaya çıkmaktadır: normal meme benzeri, luminal A, luminal B, HER2+ ve bazal benzeri grup. Bazaloid ve HER2+ grubun en kısa hastalısız ve genel sağkalıma sahip olduğu, luminal özellik taşıyan tümörlerin ise daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (42).

6. Meme Kanseri Tedavi

6.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanseri halen dünyadaki en yaygın kanserlerden biridir ve cerrahi tedavi tedavinin temel öğelerinden biridir. Son 20 yılda erken evre meme kanserinin tedavisinde oldukça büyük değişiklikler olmuştur (Tablo-3) (43). Modifiye radikal mastektominin (MRM) yerini meme koruyucu cerrahi (MKC) almıştır. Yirmi yıldan fazla takip süresi olan çalışmalar sonucunda meme koruyucu cerrahinin mastektomiye eşdeğer sağkalım gösterdiği saptanmıştır (Tablo-4) (44). Ayrıca sentinel lenf nodu biyopsisinin kullanımı ile birlikte aksiller operasyon sayısındaki azalma cerrahinin morbiditesinde azalmayla sonuçlanmıştır.

Meme koruyucu cerrahinin sıklığı hastaneler arası fark gösterir. Çünkü MKC tekniği mastektomiden daha zordur. Uygun hasta seçimi, cerrahi

sınır sorunu, optimal kozmetik sonucun elde edilmesi ve adjuvan tedavilerin zamanlaması ve seçimi gibi konular hala tartışmalıdır.

Tablo-3: Erken evre meme kanserlerinin cerrahi tedavi evrimi.

Değişenler	Eski	Yeni
Cerrahi	Mastektomi	MKC
Aksiler evreleme	Aksiler disseksiyon	Sentinal lenf nodu biyopsisi
Nonpalpabl meme lezyonları	Tel ile işaretleme	ROLL (radioguided occult lesion localization)
Radyoterapi	Tüm memenin ışınlanması	Memenin lokalize ışınlanması

MKC:Meme koruyucu cerrahi

Tablo-4: MKC ile mastektomiye karşılaştıran randomize çalışmalar.

Çalışma	Karşılaştırma	Hasta sayısı	Süre (yıl)	Genel Sağkalım(%)
Fisher ve ark	Lumpektomi	634	20	53
	Lumpektomi+RT	628		50
	Total Mastektomi	589		51
Veronesi ve ark	Kadranektomi+RT	352	20	41
	MRM	349		42
Van Dongen	MKC	448	10	65
	MRM	420		66
Blichert-Toft	MKC	430	6	79
	Total mastektomi	429		82
D'Aiuto ve ark	MKC	170	10	88
	Mastektomi	170		85
Poggi ve ark	Lumpektomi+RT	121	18	54
	MRM	116		58

MKC: Meme koruyucu cerrahi, MRM: modifiye radikal mastektomi, RT: Radyoterapi

Meme koruyucu cerrahide amaç 10 yıllık nüks oranını %5-10 arasında ve yıllık nüksü de %1 civarında tutmaktır (45). Büyük serilerde aynı memedeki tümör nüksü 5 yıl sonunda %4 ile %9 arasında ve 10 yıl sonra da %6 ile %20 arasında bildirilmiştir (45). McClosky ve ark tarafından bildirilen bir seride 8 yıl sonra lokal nüks %7 bulunmuştur. Aynı seride genç yaş, yüksek grade, düşük ışın dozu ve sistemik tedavi verilmemesi lokal nüks artışı ile ilişkili bulunmuştur (46).

Meme koruyucu cerrahi kadranektomi, segmentektomi, kısmi meme rezeksiyonu, geniş eksizyon, lumpektomi ve tilektomi olarak adlandırılabilir. Terminolojinin belirlenmesinde ne kadar normal meme dokusunun çıkarıldığı belirleyici olmaktadır.

Meme kanseri cerrahi tedavisinde değişen yenilenen teknikler ve bunların avantajları şu şekilde özetlenebilir (Tablo-5) (43).

Tablo-5: Yeni teknikler ve avantajları.

Yenilik	Avantajları
Meme koruyucu cerrahi	<ul style="list-style-type: none">• İyi kozmetik sonuç• Hayat kalitesinde iyileşme• Erken tanı için motivasyon• Onkolojik açıdan efektif
ROLL	<ul style="list-style-type: none">• Minimal meme dokusu çıkarılması• Doğru lezyonun çıkarılma oranında artış• Yüksek hasta uyumu
Sentinel lenf nodu biyopsisi	<ul style="list-style-type: none">• Kol fonksiyonun korunması• Hayat kalitesinde iyileşme• Onkolojik açıdan efektif• Lenfödem sıklığında azalma
Lokal meme ışınlanması	<ul style="list-style-type: none">• Tedavi süresinin kısalması• Normal dokuların korunması• Hayat kalitesinde iyileşme

ROLL: Radioguided occult lesion localization

Meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazı varlığı en önemli prognostik faktör ve aynı zamanda adjuvan tedavi için önemli bir belirleyicidir. Ayrıca aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND), aksilla tutulumu olan hastalarda lokorejyonel kontrolün sağlanması için de gereklidir (47).

Sentinel lenf nodu biyopsisi meme kanserinde primer tümörün drene olduğu ilk lenf nodunun belirlenmesi ve çıkarılmasıdır. Sentinel lenf nodu primer tümörden yayılan tümör hücrelerinin ulaşacağı ilk lenf nodudur. Bu nedenle aksiller yayılım hakkında bilgi verir. Sentinel lenf nodunda tümör saptanmazsa bölgesel lenfatik disseksiyona gerek kalmayacaktır. Kuskusuz bu girişim ancak klinik ve radyolojik olarak aksilla metastazı yoksa yapılabilir.

Hastalara sentinel lenf nodu biyopsisinden sonra aksiller lenf nodu disseksiyonunun uygulandığı çalışmaların sonucunda SLNB için doğruluk

oranı %96'nın üstünde, yanlış negatiflik oranı %10'un altında ve negatif prediktif değer %95'in üstünde bulunmuştur. Yanlış negatifliğin nedeni genellikle teknik hatalardır ve oranı deneyimli merkezlerde %5'in altındadır. Literatürdeki çok sayıda çalışma SLNB ile meme kanserinde evrelendirmenin doğru biçimde yapıldığını göstermiştir. SLNB, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda ek yarar sağlamayacak olan aksiller diseksiyondan kaçınmaya olanak sağlamaktadır (48-55).

Sentinel lenf nodunu bulmak için vital boyalar veya radyonükleidler kullanılır. SLNB için kullanılan vital boyalar isosulphan blue, patent blue ve daha ender olarak da methylene blue gibi boyalardır. Özellikle ilk iki mavi boya enjeksiyondan sonra dakikalar içinde lenf yoluyla taşınır ve tutulduğu lenf nodundan saatlerce bırakılmaz. Radyofarmasötiklerle (Teknesyum99m ile bağlanan antimon veya renyum sülfür kolloid) yapılan SLNB'de ise enjeksiyondan 2-3 saat sonra sentinel lenf nodu gamma prob kılavuzluğunda bulunur. Mavi boya ve radyoizotop yöntemleri birlikte kullanıldığında bu yöntemlerin ayrı ayrı uygulanmasına göre daha başarılı sonuçlar alındığı öne sürülmüştür. Özellikle öğrenme döneminde bu iki yöntemin birlikte kullanımı önerilir (56). Lenfatik drenaj farklılıkları görülebilen malign melanomadan farklı olarak meme kanserindeki SLNB uygulamalarında ameliyat öncesinde lenfosintigrafi gerekli değildir (57, 58). SLNB uygulamalarında öğrenme eğrisi 30 olgu olarak kabul edilir. SLN belirlemede %85'in üstünde başarı, %5'in altında yanlış negatiflik oranınının sağlanması başarılı sentinel lenf nodu biyopsisi için gerekli görülmektedir.

Sonuç olarak, meme kanserinin evrelendirilmesi için her hastaya rutin ALND yapılmasına gerek yoktur; uygun hastalarda SLNB güvenilir bir yöntemdir. Klinik olarak aksilla pozitif olanlarda ALND daha iyi bir lokorejyonel kontrol sağlamaktadır ve bugünkü protokoller çerçevesinde bu grup hastalarda rutin olarak uygulanmalıdır. Ancak aksillası negatif olanlarda lokal kontrolü sağlamada ALND yapmanın hastaya hiçbir yararı yoktur ve SLNB tekniği nod negatif hastaların tespitini de güvenilir bir yöntemdir (59, 60).

ROLL nonpalpabl meme lezyonlarının lokalizasyon ve eksizyonunda tanımlanan yeni bir metoddur. İlk olarak İtalya'da European Institute of Oncology'den Paganelli ve arkadaşları tarafından 1997'de tanımlanmıştır (61). Bu yöntem cerrahiden 24 saat önceki zaman dilimi içinde lezyon mamografide görülüyorsa sterotaksik olarak, ultrasonda gözükyorsa ultrason rehberliğinde lezyon içine 0.3-0.5 ml serum fizyolojik içindeki 1-1.5 mci Tc99m ile bağlanmış partikül boyutu 10-80 nm olan Human Serum Albümin enjekte edilerek yapılmaktadır.

Eksizyonel biyopsi ameliyathanede gama prob yardımıyla yapılmaktadır. Gama probun en yüksek aktivite verdiği yerden yapılan insozyonla aktivite olan doku eksize edilerek, kavitede anlamlı aktivite kalmadığı kontrol edilir. Eğer eksize edilen parçada aktivite yeri merkezde değilse yakın olan sınırdan rezeksizyon yapılabilir. Lezyon mamografide gözükyorsa spesimen grafisi çekilerek, şüpheli dokunun çıkıp çıkmadığı kontrol edilir (62).

6.2. Radyoterapi

Evre I-II invaziv meme kanserleri tedavisinde geçmişte MRM veya Radikal mastektomi standart olarak kabul edilirken, özellikle son 20 yılda MKC+RT giderek artan oranda kabul görmeye başlamıştır. Yapılan faz III çalışmalarda mastektomi veya MKC+RT arasında lokal-bölgesel nüks oranları, uzak metastaz oranları ve genel sağkalım açısından fark gösterilememiştir (63, 64) MKC sonrası RT'nin yerini araştıran faz III çalışmalarda ve metaanalizlerde RT'nin lokal rekürrens riskini %63-76, mortalite oranlarını %6-9 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (65, 66). 48 randomize çalışma ve 42000 hasta verisinin değerlendirildiği Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005 metaanalizinde RT, MKC sonrası 5 yıllık mutlak lokal nüks oranlarını %20 den %7'e, 15 yıllık mutlak mortalite oranlarını %36 dan %30'a düşürmektedir (67).

İyi seçilmiş, T1, N0, cerrahi sınır (-), olumlu moleküler prognostik faktörlere sahip hastalarda sadece MKC'nin yetip yetmeyeceğini araştıran faz II ve III çalışmalarda sadece MKC sonrası lokal rekürrens oranları %14-23 oranında bulunmuştur (67-70).

Benzer şekilde lenf nodu metastazı olmayan, olumlu prognostik faktörlere sahip ileri yaş grubu ve hormon reseptörü pozitif olgular da MKC sonrası tamoksifen veya aromataz inhibitörlerinin RT'nin yerini alıp alamayacağını araştıran faz III çalışmalarda hormonal tedavinin RT'nin yerini alamadığı gösterilmiştir (71-73).

Günümüzde MKC sonrası standart yaklaşım tüm memeye 45-50 Gy sonrası tümör yatağına ek 10-15 Gy doz uygulamaktır. Son yıllarda postmenapozal ve çok iyi prognostik faktörlere sahip hastalarda MKC sonrası sadece tümör yatağını ışınlama çalışmaları devam etmektedir (74). Erken dönemde çok iyi lokal kontrol oranları bildiren bu çalışmaların yüksek hasta sayılı uzun dönem sonuçlarının beklenmesi gerekmektedir. Tümör yatağına ek doz uygulamasının lokal kontrol katkısını araştıran bir çalışmanın uzun dönem sonuçlarında ek dozun tüm yaş gruplarında lokal kontrole anlamlı katkısı olduğu gösterilmiştir (75).

MKC sonrası radyoterapi uygulanmadığı durumlarda tümör büyüklüğü arttıkça lokal rekürrens sıklığı da artmaktadır. NSABP-06 çalışmasında <1 cm, 1.1-2cm, 2.1-3 cm ve >3.1 cm tümörlerde lokal rekürrens oranları sırası ile %21, %32, %37 ve %44 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada MKC ye radyoterapi eklenen kolda tümör büyüklüğünün lokal rekürrens oranlarını etkilemediği gösterilmiştir (76).

Retrospektif çalışmalarda özellikle aksiller LN metastazı olan hastalarda MKC sonrası kemoterapinin öne alınması ile lokal, RT'nin önce uygulanması ile sistemik kontrolün azaldığı gösterilmiştir. Harvard grubu tarafından yapılan faz III çalışmada 244 erken evre meme kanserli hasta 12 haftalık KT sonrasında RT veya önce RT sonra 12 haftalık KT olarak randomize edilmişlerdir. Medyan 58 aylık izlemde önce KT uygulanan grupta lokal rekürrens, önce RT uygulanan grupta ise uzak metastaz oranlarının yüksek olduğu gözlenmiştir ancak aynı çalışmanın 135 aylık uzun dönem izlem sonucunda ise her iki tedavi kolu arasında lokal nüks, uzak metastaz ve sağkalım oranları arasında farkın olmadığı gösterilmiştir (77, 78). MKC sonrası RT zamanlaması ile ilgili tek faz III çalışma olan bu çalışmada cerrahi sınır yakınlığı olan olgularda RT'nin geciktirilmesi durumunda rekürrens %32

olarak bildirilmektedir. Son yıllarda eğilim özellikle lenf nodu metastazı olan yüksek riskli hastalarda cerrahi sınır negatifliği sağlanması durumunda önce kemoterapi (KT) sonra RT uygulamak şeklinde olmaktadır (74).

6.3. Prognostik Faktörler

Adjuvan sistemik tedavi primer cerrahi sonrası kemoterapi, endokrin tedavi veya biyolojik tedavileri kapsar. Amaç mikrometastatik hastalığın daha sonraki yıllarda nüks etmesini önlemek veya geciktirmektir. Adjuvan tedaviler son yıllarda meme kanserine bağlı ölümlerin azalmasında büyük role sahiptir. Hangi hastaya hangi tür sistemik tedavinin uygulanacağı randomize klinik çalışmaların sonunda ortaya çıkmış bir takım prognostik ve prediktif faktörlere bağlıdır. Meme kanseri dünyada kadınlarda görülen en sık kanser türü olması nedeni ile en fazla randomize çalışma yapılmış kanser türüdür. Tedavi kararını vermede bize yardımcı olan pek çok rehber bulunmaktadır. Bunlardan iki önemlisi St Gallen Konsensusu ve EBCTCG metaanalizlerinin sonuçlarıdır (79, 80).

Hangi hastanın ne tür sistemik adjuvan tedavi verileceği hastaya ve tümöre bağlı faktörlere dayanarak verilen bir karardır. Bu kararda hastaya ait faktörlerde önemli bir rol oynarlar (yaş, menapozal durum, komorbid hastalıklar gibi). Sistemik tedavi kararını vermede etkili faktörler aşağıda sıralanmıştır.

- ✓ **Tümör Boyutu:** Tümör boyutu arttıkça, aksiller nod tutulumundan bağımsız olarak nüks riski artar (81).
- ✓ **Nodal Tutulum:** Tutulan aksiller nod sayısı hem nüks hem de sağkalım ile yakından ilişkilidir. Nod negatif meme kanseri hastalarının 5 yıllık sağkalımlarının %70-80, 5 yıllık nükslerinin yaklaşık %20 olduğu bilinmektedir (82).
- ✓ **Tümör Histolojisi:** Meme tümörlerinin çoğu intraduktal karsinomdur. Lobüler ve duktal karsinomların prognozları benzerdir ancak bazı nadir görülen histolojik tiplerin prognozu adjuvan sistemik tedavi gerektirmeyecek kadar iyidir. Bunlar arasında tubuler, müsinöz (kolloid), papiller, kribriform, adenoid kistik ve medüller kanser

sayılabilir. Bu histolojik tipler genellikle tümör boyutu küçük olan nod negatif hastalarda görülür (82).

✓ **Östrojen ve progesteron reseptörleri:** Meme kanserinde östrojen reseptörü (ÖR) hem bir prognostik faktör hem de prediktif faktördür. Östrojen reseptör pozitif tümörlü hastalarda sağkalım negatif olanlara göre en azından ilk dört yılda daha fazladır. Diğer yandan östrojen reseptörünün pozitif olması hastanın endokrin tedaviden faydalanacağı anlamına gelir. Progesteron reseptörü (PR) bazı yayınlarda östrojen reseptöründen daha iyi bir prognostik faktör olarak rapor edilmiştir. Günümüzde hormon reseptör tayini tümör dokularında immünohistokimya tetkiki ile yapılmaktadır (83). İmmunhistokimyasal yöntemlerde, rutin olarak antiöstradiol antikoru kullanılır. ER ve PR nükleer boyanma yapar.%30'dan fazla boyanma sınır değer olarak kabul edilir. Bazı ekoller pozitifliği %5, bazıları da %10'dan fazla boyanma olarak kabul etmektedir (84).

✓ **HER-2:** Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) reseptörüne benzerlik gösteren protein ürünü, tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Yapılmış olan çalışmalar neu onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiasyonunun önemli bir medyatörü olduğunu göstermiştir (85).

Meme kanserinde kötü prognoz göstergesi olan faktörlerden birisi de 17. kromozomda yer alan HER-2 geninin amplifikasyonu sonucu hücre membranında normalden fazla sayıda eksprese edilen HER-2/neu proteindir (86). Yaklaşık %25-30 hastada HER-2/neu proteininin ekspresyonu artmıştır ve bu hastaların nüks riski daha fazla ve sağkalımları da daha düşüktür.

HER-2 değişikliklerini gösterebilmek için moleküler ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılmaktadır ancak bu metodlar tam olarak standardize edilememiş ve hangilerinin daha üstün olduğu konusunda henüz tam olarak fikir birliğine varılamamıştır. Fluresence in situ hybridization (FISH) prob (ticarî olarak üretilmiş ve baz dizisi bilinen florokrom işaretli DNA parçaları) ile hastaya ait DNA'nın kendi

ortamında, kromozom yapısı bozulmadan hibridizasyonu temeline dayanan moleküler sitogenetik bir yöntemdir. İmmunhistokimyasal yöntemde; parafin bloklardan hazırlanan preparatlar, HER-2 spesifik antikor ile muamele edildikten sonra özel kitler kullanılarak tayin edilmektedir. Bu sistem ile HER-2 ekspresyonu 0'dan 3'e kadar(0=ekspresyon yok, 1=az ekspresyon, 2=orta ekspresyon, 3=yüksek ekspresyon) belirlenmektedir. FISH tekniği IHC tekniğine nazaran daha kantitatif sonuçlar sağlamakta, laboratuvarlar arası farklılığı ve subjektifliği ortadan kaldırmakta, ancak oldukça pahalı ve her laboratuvarda yapılamamaktadır. IHC ve FISH yöntemleri %80 aynı sonuçları vermektedir (87).

6.4. Adjuvan Tedavi Risk Grupları

St Gallen konsensus toplantısında hastalar tümöre ve hastaya bağlı özelliklere göre risk gruplarına ayrılmıştır (Tablo-6). Günümüzde halen hastaların adjuvan tedavileri bilinen prognostik faktörlerin ışığında hastalığın nüks etme riskine göre düzenlenmektedir. Ayrıca son yıllarda genomik düzeyde elde ettiğimiz veriler ileriki yıllarda adjuvan tedavinin kişiselleşeceğini göstermektedir. St Gallen konferansında ilk kez meme kanseri hastaları tedaviden alacakları fayda yönünden gruplanmışlardır (79).

Meme kanseri şu şekilde sınıflandı; Endokrin tedaviye yanıt veren, vermeyen ve endokrin tedaviden alacağı yarar belirsiz olan seklinde 3 kategoriye ayrılmıştır. Hormon reseptörleri pozitif olan düşük risk kategorisindeki hastalara sadece endokrin tedavi önerilirken, orta ve yüksek riskli gruptakilere ek olarak kemoterapi de önerilmiştir. Hormon reseptörleri negatif olan hastaların hepsine kemoterapi önerilmiştir. Endokrin tedaviden alacağı fayda konusunda belirsiz olan grup hormon reseptörlerinin kantitatif olarak düşük olduğu (<%10) grubu içermektedir.

Tablo-6: St Gallen Konsensusuna göre risk kategorileri.

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
<ul style="list-style-type: none">• Nod negatif ve aşağıdakilerin hepsi• Primer tümör≤2 cm• Grade 1• Peritumoral vasküler invazyon yok• Yaş ≥35• HER-2 negatif	<p>A-Nod negatif ve aşağıdakilerden biri</p> <ul style="list-style-type: none">• Primer tümör> 2 cm• Grade 2-3• Vasküler invazyon var• HER-2 pozitif• Yaş<35 <p>B- Nod pozitif (1-3 LN) ve HER-2 negatif</p>	<ul style="list-style-type: none">• Nod pozitif (1-3 LN) ve Her-2 neu pozitif• Nod pozitif (≥4 LN tutulmuş)

Bu grupta endokrin tedaviden alınacak yarara gölge düşüren diğer faktörler progesteron reseptörünün negatif olması, HER-2 pozitifliği, yüksek sayıda nodal tutulum, yüksek ürokinaz plazminojen aktivatör aktivitesi ve artmış proliferasyondur. Bu gruba da endokrin tedavi önerilebileceği ancak alınacak fayda kuşkulu olduğundan ek adjuvan kemoterapi de vermek gerektiği belirtilmiştir (88).

6.5. Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapi genellikle operasyondan 4-6 hafta sonra başlar. Daha erken başlanmasının faydası gösterilememiştir ancak 12 haftadan geç başlanmasının zararlı olduğu rapor edilmiştir (89). Adjuvan kemoterapi alması gereken hastaların büyük bölümü adjuvan radyoterapiye de almaktadır. Genellikle kemoterapi ve radyoterapinin birlikte verilmesi toksisite nedeni ile (özellikle antrasiklinlerle beraber verildiklerinde) tercih edilmez. Operasyondaki cerrahi sınırlar güvenli sınırdaki olduğu sürece adjuvan radyoterapinin 6 ay kadar geciktirilmesinin (adjuvan kemoterapinin bitimine kadar) nüks ve mortalite açısından olumsuz bir etkisi olmayacağı düşünülmektedir. Aynı zamanda endokrin tedavi alması gereken hastalarda endokrin tedavi adjuvan kemoterapi ve radyoterapi tamamlandıktan sonra başlanmaktadır (88).

EBCTCG metaanalizi 1995 yılı ve öncesinde başlamış olan toplam 102 klinik çalışmanın sonuçlarını analiz edilmiştir. Çalışmaların 14'ü tek ajan

vs tedavi yok, 60 polikemoterapi vs tedavi yok, 11'i kısa vs uzun kemoterapi ve 17'si antrasiklinli kemoterapi ile Siklofosfamid/Metotreksat/Fluorourasil (CMF) rejimini kıyaslamaktadır. Yapılan analizler sonuçta adjuvan kemoterapi konusunda genel bir bilgi edinmemizi sağlamaktadır (80).

Hiç tedavi almayanlara kıyasla kemoterapi alınması meme kanseri nükslerini ve meme kanserine bağlı ölümleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmaktadır. Bu azalma oransal olarak genç ve yaşlı kadınlarda benzer olmasına rağmen mutlak fayda olarak gençlerde yaşlılara göre 3 kat daha fazladır (%10 vs %3, 15 yıllık sağkalım). Adjuvan kemoterapinin 50 yaş altındaki kadınlarda nüksleri azaltmadaki etkisi ilk beş yılda daha belirgin, mortaliteyi azaltmadaki etkisi ise 5 yıldan sonraki yıllarda da artarak devam etmektedir (15. yılda mortalitede azalma 5 yıldakinin 2 katı kadardır; %5 vs %10) (80).

Altı kürlük antrasiklin bazlı bir kemoterapi, tamoksifen kullanımı, hormon reseptör statüsü ve nodal tutulumdan bağımsız olarak 50 yaş altı grupta meme kanserine bağlı ölüm oranını %30, 50 yaş üstü grupta %12 azaltmaktadır (Tablo-7) (80).

Tablo-7: Adjuvan kemoterapinin nüks ve mortalite etkisi.

Yaş	Relaps riskinde azalma (%)	Ölüm riskinde azalma (%)
<50 yaş	37	30
>50 yaş	19	12

İndirek karşılaştırmada CMF ve antrasiklinli rejimler arasında etkinlik açısından bir farka rastlanmamakla beraber direk karşılaştırmalarda (14 bin hasta verisini içeren 17 çalışmada) CMF antrasiklinli tedavilere göre hem nüks azaltmada hem de mortaliteyi azaltmada orta derecede olsa da daha az etkili görünmektedir ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (Nüks riski oranı =.89, 2p=0.001;mortalite riski oranı 0.84, 2p<0.00001) (80).

Nod pozitif ve negatif hastalarda polikemoterapi ile meme kanserine bağlı ölüm ve nükslerdeki oransal azalma benzer olmasına rağmen mutlak yarar nod pozitif meme kanseri hastalarında daha fazladır (80).

Nüks ve ölüm riskindeki oransal azalma hormon reseptör statüsünden bağımsız olsada, mutlak sağkalım faydası kemoterapi ile östrojen negatif grupta daha fazladır. Bu gençlerde kemoterapiden neden daha fazla fayda alındığını da kısmen açıklamaktadır, çünkü gençlerin tümörlerinde hormon reseptörleri daha sıklıkla negatif olmaktadır (80). 2008 yılında yapılan bir çalışmada adjuvan kemoterapinin 50 yaş altı grupta relaps riskini %12, meme kanserine bağlı mortaliteyi %9; 50-69 yaş grupta ise relaps riskini %9, meme kanserine bağlı mortaliteyi %6 azalttığı rapor edildi (90).

Yukarıda özetlenen EBCTCG metaanalizlerinde hastalara hormon statüsüne göre adjuvan tedavi verilmemişti. Ayrıca taksan ve trastuzumablı tedavileri içeren rejimler henüz kullanılmaya başlanmamıştı. Buna rağmen genel olarak adjuvan kemoterapi hakkında bir görüş edinmemizi sağlar ve gelecekte yapılacak çalışmalara yol gösterici olması açısından önemlidir.

Nod pozitif hastalıkta kemoterapinin yeri nod negatif hastalığa göre daha belirgindir. Nod pozitif hastalıkta hem EBCTCG metaanalizi hem de pek çok klinik çalışma antrasiklin bazlı tedavileri CMF ile kıyaslamıştır. Antrasiklinli tedavilerden kazanılan mutlak fayda (CMF e kıyasla) 10 yılda nüksler için %3, mortalite için %4 dür (80).

Tablo-8 : Adjuvan CMF vs antrasiklinli tedavilerle nüks ve mortalite (10 yılda).

	CMF	Antasiklin
Nüks (%)	%45	%41.6
Mortalite (%)	%35	%30.8

Günümüzde en iyi antrasiklinli rejimin hangisi olduğu konusunda bir fikir birliği olmasa da elimizdeki verilere dayanarak nod pozitif hastalıkta 6 kürlük ve daha doz yoğun antrasiklinli rejimler tercih edilmektedir. Antrasiklinlerin doz intensitesi ile ilgili yapılan çalışmalarda belli bir dozun

altında antrasiklin içeren rejimlerin daha az etkili olduğunu göstermiştir. Örneğin FEC rejimi için 6 kür FEC50 ile 6 kür FEC100 kıyaslamasında 6 kür FEC50 daha az etkili bulunmuştur (91).

Fransız FEC100 ve Kanada FEC120 gibi 6 kürük daha doz yoğun antrasiklinli şemaların toksisiteyi arttırdığı da unutulmamalıdır. Bu rejimlerle febril nötropeni riski CMF'e göre daha fazla olduğu gibi, akut lösemi gelişme riski de %1.8 civarındadır. Lösemi riski standart AC ile %1.3 ve CMF ile %0.4'dür (92).

7. Adjuvan Endokrin Tedavi

Hem normal meme dokusu, hem de meme kanserlerinin çoğu, büyüme ve yaşamın devamı için östrojene bağımlıdır. Bu nedenle endokrin tedavi hormon duyarlı meme kanserlerinde sistemik ve hedefe yönelik tedavinin temel taşı olmuştur. Tarihi öneme sahip olan hormonal sisteme müdahaleye yönelik ooferektomi, adrenalectomi gibi cerrahi yaklaşımlar yerini artık tıbbi endokrin tedavi seçeneklerine bırakmıştır.

Tümör östrojen reseptörü veya progesterone reseptörü pozitifliğinin buna bağlı olarak hastanın endokrin tedaviye uygunluğunun araştırılması için immünohistokimyasal analizler yapılmaktadır. Her iki hormon reseptörü pozitif olanların %70'i hormonal tedaviye yanıt verirken, ER(+)/PR(-) veya ER(-) /PR(+) olanlarda yanıt oranı %40'dan az, ER(-)/PR(-) olanlarda ise %10'un altındadır (93, 94).

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERMs) östrojen reseptörü seviyesinde östrojeni kompetitif olarak antagonize eden tamoksifen ve toremifen den oluşur. Reseptör modülatörü tanımı; bazı dokularda, östrojen yokluğunda tamoksifen veya toremifenin parsiyel östrojenik etkisinden ileri gelmektedir. Günde 20 mg tamoksifen en sık kullanılan SERM'dir ve hem premenapozal hem de postmenapozal kadınlarda kullanılır. Tamoksifene cevap oranı %30-60 arasındadır ve cevap süresi 12-18 aya kadar çıkmaktadır (95). Yanıt oranı, progresyona kadar geçen süre ve toksisite açısından iki SERM arasında farklılık saptanmamıştır (96).

Menapozdan sonra, dolaşımdaki östrojenin ana kaynağı periferik dokularda aromataz enzimi tarafından androjenik prekürsörlerden yapılan dönüşümdür. Aromataz inhibitörleri (AI) postmenapozal kadınlarda aromataz aktivitesini engelleyerek serum ve tümör östrojen seviyelerini etkili bir şekilde düşürürler. Üçüncü nesil AI'ler (anastrozol, letrozol ve exemestan) günümüzde sık kullanılmaktadır ve postmeopozal kadınlarda tercih edilen tedavi seçeneğidir.

Yapılan metaanalizde, tamoksifen ile kıyaslandığında ikinci ve üçüncü nesil AI'lerinin, daha üstün toplam yanıt oranı, klinik yarar ve progresyona geçen süre sağlarken benzer genel sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Dahası, AI grubunda daha az tromboembolik olay ve vajinal kanama görülmüştür (97). Aromataz inhibitörleri sadece postmenapozal kadınlarda kullanılmalıdır ve premenapozal kadınlarda etkili değildirler (98).

Son yıllarda taksanların antrasiklinli rejimlerden üstün olduğuna dair birçok yayın bulunmaktadır. Ancak taksanların nod negatif erken evre meme kanserinde kullanımı halen tartışmalıdır. Bu çalışmadaki amacımız, taksanlı rejimleri antrasiklinli rejimler ile kıyaslamak ve hangi rejimin daha üstün olduğuna dair literatüre katkıda bulunmak olarak belirlendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde Ocak 2003 ile Aralık 2008 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle adjuvan kemoterapi olarak FEC100 (n=151) veya taksanlı rejim (n=85) almış toplam 236 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulunun 1 Haziran 2010 tarihli toplantısında 2010-2/12 sayılı kararı ile etik kurul onamı alınmıştır.

Hastalarda uygulanan kemoterapi rejimleri aşağıda belirtilmiştir.

- **FEC REJİMİ** (151 hasta)

Rejim 21 günde bir uygulandı

1. 5-Florourasil: 500 mg/m²
2. Epirubisin: 100 mg/m²
3. Siklofosfamid: 500 mg/m²

- **3 FEC + 3 DOSETAKSEL REJİMİ** (61 hasta)

Rejim 21 günde bir uygulandı

FEC100 önce 3 kür sonra 3 kür dosetaksel

1. 5-Fluorourasil: 500 mg/m²
2. Epirubisin: 100 mg/m²
3. Siklofosfamid: 500 mg/m²
4. Dosetaksel: 100 mg/m²

- **ET REJİMİ** (9 hasta)

Rejim 21 günde bir uygulandı

Protokol: ET

1. Dosetaksel: 75 mg/m²
2. Epirubisin: 50 mg/m²

- **4 AC+ 4 PAKLİTAKSEL REJİMİ**(15 hasta)

Rejim 21 günde bir uygulandı

1.Doksorubisin 60 mg/m²

2.Siklofosfamid 600 mg/m²

3.Paklitaksel 175 mg/m²

Hastalara ait dosyalardan aşağıdaki bilgiler elde edildi.

- Yaş
- Cins
- Operasyon tipi
- Menapoz durumu
- Tümör boyutu
- Histolojik tipi
- Lenf nodu tutulumu
- Evre
- Hormon reseptör durumu (ER , PR)
- HER-2 durumu
- Aldığı kemoterapi rejimi ve sayısı
- Kemoterapiye bağlı toksisite
- Radyoterapi alıp almadığı
- Hormonoterapi alıp almadığı
- Ölüm oldu ise tarihi
- Nüks oldu ise yeri ve tarihi
- Nüks durumunda ikinci seçim kemoterapi

Tüm hastalar operasyon öncesi TNM evreleme sistemine göre evrelendirilmişti. Evrelendirme için toraks, abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT), kemik sintigrafisi ve/veya pozitron emisyon tomografisi kullanılmıştı. Gerekli hastalarda beyin BT veya magnetik rezonans

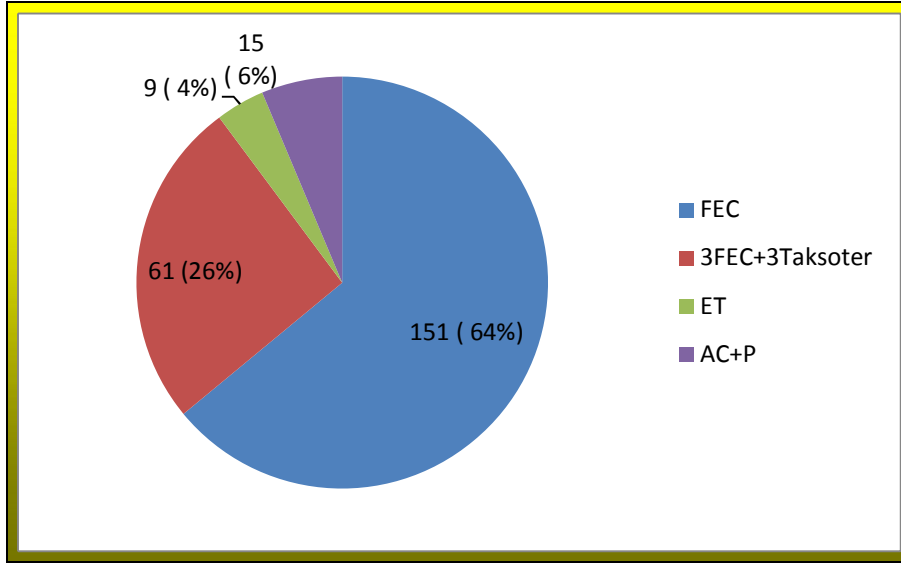
görüntülemesi yapılmıştı. Kemoterapi öncesi ve sonrasında tam kansayımı ve biyokimyasal ölçümler gerçekleştirilmişti. Hastalık nüksünü araştırmak amacıyla ilk yıl boyunca her üç ayda bir radyolojik görüntülemeler tekrarlanmıştı. Birinci yıldan sonra radyolojik takip aralığı 4-6 ayda bir olarak değiştirilmişti.

İstatistiksel Yöntemler

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 14.0 bilgisayar programı ile yapıldı. Hastalısız sağkalım tedavinin ilk gününden lokal rekürrens, metastaz ve ölüm olana kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. HSK ve GSK hesaplamaları için Kaplan-Meier metodu, gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Log rank analizi kullanıldı. Betimleyici istatistikler olarak ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimumu değerleri verildi. $P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma 1 Ocak 2003 ile 31 Aralık 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıbbi onkoloji bölümünde kemoterapi alan çalışmaya uygun toplam 236 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların tümü son 1 ay içinde opere olmuş ve cerrahi sınırları negatif hastalardı. FEC kemoterapisi alan 151 hasta vardı. Taksanlı bileşikleri alan 85 hasta vardı (15 tane AC+ paklitaksel, 61 hasta 3 FEC+ 3 Doksetaksel, 9 hasta ET) (Şekil-1).



Şekil-1: FEC ve Taksan tedavisi alan hastalar.

FEC grubunda medyan yaş 53 (27-77 yaşlar arası) ve ortalama takip süresi 5,4 yıldır. Taksan grubunda medyan yaş 55 (29-82 yaşlar arası) ve ortalama takip süresi 4,6 yıldır. FEC grubundaki hastaların %48'i menopozda taksan grubundaki hastaların %42'si menopozdaydı. FEC grubundaki hastaların %52'si menopozda değildi. Taksan grubundaki hastaların ise %58'i menopozda değildi.

FEC ve taksan kolundaki hastaların demografik verileri tablo-9'da aşağıda sunuldu.

Tablo-9: Hastaların demografik dağılımı.

	FEC (n=151)	TAKSAN (n=85)
Yaş		
Median	53	55
En küçük-en büyük	27-77	29-82
Ortalama takip süresi	5,4 yıl	4,6 yıl
Ortalama kür sayısı	5,7	6,8
Menapoz		
Pre	78(%52)	49(%58)
Post	73(%48)	36(%42)
Operasyon Durumu		
Mastektomi	55(%36)	42(%49)
MKC	96(%64)	43(%51)
Hormon reseptör		
ER +	101(%67)	49(%58)
ER -	50(%33)	36(%42)
PR +	100(%66)	53(%62)
PR -	51(%34)	32(%38)
HER-2 durumu		
Pozitif (+3)	43(%28)	18(%21)
Negatif	108(%72)	67(%79)
Tümör boyutu		
T1	61(%40)	28(%33)
T2	83(%55)	41(%48)
T3	6(%4)	14(%17)
T4	1(%1)	2(%2)
Lenf nodu durumu		
N0	88(%58)	12(%14)
N1	50(%33)	50(%59)
N2	13(%9)	16(%19)
N3	yok	7(%8)
Hastalığın evresi (AJCC)		
Evre 1	39(%26)	5(%6)
Evre 2	96(%64)	49(%58)
Evre 3	16(%10)	31(%36)

MKC: Meme koruyucu cerrahi, ER:östrojen reseptör, PR:progesteron reseptör N:hasta sayısı.

FEC grubunda ortalama k r sayısı 5,7 (4-7) taksan grubunda ortalama k r sayısı 6,8 (4-10) idi.

FEC grubunda 151 hastadan 96 hastaya (%64) MKC yapılmıştı. Taksan grubunda 85 hastadan 43 hastaya (%51) MKC yapılmıştı. Merkezimizde toplamda 236 hastadan 139 tanesine MKC uygulanmıştı. Toplamda MKC uygulama oranı %59 idi.

Çalışmamızdaki bütün hastaların 150 tanesinde ER pozitifliği. ER negatif olan 86 hasta mevcuttu. Toplamda %64 oranında ER pozitifliği. FEC grubundaki hastalarda %67 ve Taksan grubu hastalarda %58 oranında ER pozitifliği mevcuttu.

Çalışmamızdaki bütün hastaların 153 tanesinde PR pozitifliği. Kalan 83 hastada PR negatifliği. Toplamda %65 PR pozitifliği mevcuttu. FEC grubundaki hastalarda %66 ve Taksan grubu hastalarda %62 oranında PR pozitifliği mevcuttu.

Çalışmamızdaki bütün hastalardan 61 olguda HER-2 pozitifliği. Pozitiflik olarak İHK yöntemle 3 pozitiflik kabul edildi. Hastalardan 175 olguda HER-2 negatifliği. Toplamda %26 hastada HER-2 pozitifliği. FEC grubundaki hastalarda %28 ve taksan grubu hastalarda %21 oranında HER-2 pozitifliği mevcuttu.

Hastalar lenf nodu tutulumuna göre 4 gruba bölündü. Lenf nodu tutulumu olmayanlar N0, 1-3 arası lenf nodu tutulumu olanlar N1, 4-9 arası lenf nodu tutulumu olanlar N2 ve 9 dan fazla lenf nodu tutulumu olanlar N3 olarak sınıflandı.

FEC grubunda N0 hastalık 88 hastada (%58), N1 hastalık 50 hastada (%33), N2 hastalık 13 hastada (%9) bulunmaktaydı. FEC grubunda lenf nodu tutulumu N3 olan hasta yoktu.

Taksan grubunda N0 hastalık 12 hastada (%14), N1 hastalık 50 hastada (%59), N2 hastalık 16 hastada (%19), N3 hastalık 7 hastada (%8) bulunmaktaydı.

FEC grubunda evre 1 hastalık 39 hastada (%26), evre 2 hastalık 96 hastada (%64) ve evre 3 hastalık 16 hastada (%10) bulunmaktaydı.

Taksan grubunda grubunda evre 1 hastalık 5 hastada (%6), evre 2 hastalık 49 hastada (%58) ve evre 3 hastalık 31 hastada (%36) bulunmaktaydı.

Toplam 236 hastanın tümör histolojisi şu şekilde sıralanmaktaydı; 208 hasta (%88'i) infiltratif duktal kanser, 15 hasta (%7'si) invazif lobuler kanser, 7 hasta müsinöz kanser, 4 hasta meduller kanser, 1 hasta tubuler kanser ve 1 hasta invazif papiller kanser olarak dağılmaktaydı. FEC grubunun %86 ve Taksan grubunda %90 oranında infiltratif duktal kanser görüldü.

Taksan grubunda toplam 85 hastadan 28 olguda (%33) ve FEC grubunda 151 hastadan 26 olguda (%17) toksisite görüldü. İstatistiksel olarak chi-square testinde P:0.06 anlamlılığa yakın saptandı. Taksan grubunda daha fazla toksisite saptandı.

Hastalarımızdan 232 (%98) hastaya radyoterapi verildi. RT kemoterapi bittikten sonra uygulandı. FEC kolunda 1 hastaya taksan kolunda 3 hastaya RT verilemedi. Bu hastalar bilgilendirilmelerine rağmen RT almayı kabul etmemişlerdi.

Çalışmamızda 177 (%75) hastaya hormonoterapi verildi. ER veya PR pozitifliği olan bütün hastalara hormonoterapi verildi. Hormonoterapi merkezimiz pratiğinde kemoterapi bittikten sonra planlandı ve 5 yıl süresince verildi.

Toplam 236 hasta içinde 20 ölüm görüldü. Ölümlerden 14 tanesi FEC kolunda, kalan 6 ölüm taksan kolunda görüldü.

Tablo-10: Ölen ve yaşayan hastaların dağılımı.

	FEC	TAKSAN	Toplam
Yaşayan	137	79	216
Ölen	14	6	20
Toplam	151	85	236

FEC ve Taksan grubu hastalar GSK ve HSK açısından karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma; genel, menapoz durumu, ER veya PR pozitif olanlar, ER ve PR negatif olanlar, HER-2 durumu, hastalığın evresine göre ve lenf nodu tutulumu gibi değişkenlere göre yapıldı. Her değişkene göre hesaplanan değer FEC ve Taksan kolu için ayrı ayrı kıyaslandı.

Hastaliksız sağkalım açısından lokal nüks, metastaz, ölüm gibi parametreler kullanıldı. Toplam grupta 33 olay görüldü (24 olay FEC kolunda, 9 olay Taksan kolunda). FEC grubunda 24 olaydan en fazla olanı, 9 olay ile lokal nüks oldu. FEC grubu kalan diğer hastalarda 8 vakada kemik metastazı ve 7 hastada organ metastazı (akciğer, karaciğer) görüldü.

Taksan kolunda 9 olay görüldü. Hastaların 4 olgusunda kemik metastaz, 3 olguda organ metastazı ve 1 olguda lokal nüks gelişti. Bir hastada nüks olmadan ölüm görüldü.

Tablo-11: Nüks yerine göre tüm hastalar.

	FEC	Taksan	Sayı
Lokal	9	1	10
Kemik	8	4	12
Organ	7	3	10
Nüks olmadan ölüm	yok	1	1
Toplam	24	9	33

FEC ve taksan grupları için her bir değişkene göre ayrı ayrı karşılaştırmalı 5 yıllık hastaliksız sağkalım tablosu aşağıda sunuldu (Tablo-12).

Tablo-12: 5 yıllık HSK değişkenlere göre.

Değişkenler	FEC	TAKSAN	P değeri
HSK (5 yıllık)	85%	89%	0.56
Menapoz durumu			
Postmenapoz	87%	91%	0.46
Premenapoz	83%	85%	0.97
Hormon durumu			
ER veya PR pozitif	86%	91%	0.59
ER ve PR negatif	82%	81%	0.65
HER-2			
Pozitif	83%	86%	0.78
Negatif	85%	89%	0.63
Lenf nodu durumu			
Tutulum yok	92%	*	*
1-3 arası tutulum	85%	88%	0.64
4-9 arası tutulum	43%	80%	0.07
≥10 adet tutulum	*	85%	0.65
Hastalığın evresi			
Evre 1	94%	*	*
Evre 2	88%	95%	0.21
Evre 3	47%	76%	0.11

ER:östrojen reseptör, PR:progesteron reseptör,HSK:hastalısız sağkalım

*Olay görölmediği için istatistiki analiz yapılamadı

5 yıllık hastalısız sağkalım tablosu sonrası benzer şekilde 5 yıllık genel sağkalım tablosu verildikten sonra tablodaki bilgiler açıklanacaktır. FEC grubunda nodal olarak ≥10 adet tutulum olmadığı için istatistiki analiz yapılamadı. Benzer şekilde taksan grubunda evre 1 hastalarda olay olmadığı için istatistiki karşılaştırma yapılamadı.

FEC ve taksan grupları için her bir değişkene göre ayrı ayrı karşılaştırmalı 5 yıllık genel sağkalım tablosu aşağıda sunuldu (Tablo-13).

Tablo-13: 5 yıllık GSK değişkenlere göre

Değişkenler	FEC	TAKSAN	P değeri
GSK (5 yıllık)	93%	90%	1
Menapoz durumu			
Postmenapoz	90%	92%	0.85
Premenapoz	91%	87%	0.97
Hormon durumu			
ER veya PR pozitif	94%	93%	0.49
ER ve PR negatif	88%	84%	0.71
HER-2			
Pozitif	88%	87%	0.56
Negatif	94%	91%	0.82
Lenf nodu durumu			
Tutulum yok	96%	*	*
1-3 arası tutulum	92%	89%	0.68
4-9 arası tutulum	77%	86%	0.11
≥10 adet tutulum	*	*	*
Hastalığın evresi			
Evre 1	97%	*	*
Evre 2	94%	98%	0.42
Evre 3	74%	78%	0.21

ER:östrojen reseptör, PR:progesteron reseptör,GSK:genel sağkalım

*Olay görülmediği için istatistiksel analiz yapılamadı

FEC grubunda 5 yıllık HSK %85 ve taksan grubunda 5 yıllık HSK %89 idi. İki grubun birbirleri ile 5 yıllık HSK açısından karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.56) (Tablo-12).

FEC grubunda 5 yıllık GSK %93 taksan grubunda 5 yıllık GSK %90 idi. İki grubun birbirleri ile 5 yıllık GSK açısından karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmadı (p=1) (Tablo-13).

FEC grubu menopozda olanların 5 yıllık HSK %87 idi. Taksan grubu menopozda olanların 5 yıllık HSK %91 idi. Her iki grubun menopozda

olanların birbirleri ile 5 yıllık HSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.46$) (Tablo-12).

FEC grubu menapozda olanların 5 yıllık GSK %90 idi. Taksan grubu menapozda olanların 5 yıllık GSK %92 idi. Her iki grubun menapozda olanların birbirleri ile 5 yıllık GSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.85$) (Tablo-13).

FEC grubu menapozda olmayanların 5 yıllık HSK %83 idi. Taksan grubu menapozda olmayanların 5 yıllık HSK %85 idi. Her iki grubun menapozda olmayanların birbirleri ile 5 yıllık HSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.97$) (Tablo-12).

FEC grubu menapozda olmayanların 5 yıllık GSK %91 idi. Taksan grubu menapozda olmayanların 5 yıllık GSK %87 idi. Her iki grubun menapozda olmayanların birbirleri ile 5 yıllık GSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.97$) (Tablo-13).

FEC grubu ER veya PR herhangi birinin pozitif olduğu hastalarda 5 yıllık HSK %86 idi. Taksan grubu ER veya PR herhangi birinin pozitif olduğu hastalarda 5 yıllık HSK %91 idi. Her iki grubun ER veya PR herhangi birinin pozitif olduğu hastaların birbirleri ile 5 yıllık HSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.59$) (Tablo-12).

FEC grubu ER veya PR herhangi birinin pozitif olduğu hastalarda 5 yıllık GSK %94 idi. Taksan grubu ER veya PR herhangi birinin pozitif olduğu hastalarda 5 yıllık GSK %93 idi. Her iki grubun ER veya PR herhangi birinin pozitif olduğu hastaların birbirleri ile 5 yıllık GSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.49$) (Tablo-13).

FEC grubu ER ve PR ikisinin birden negatif olduğu hastalarda 5 yıllık HSK %82 idi. Taksan grubu ER veya PR ikisinin birden negatif olduğu hastalarda 5 yıllık HSK %81 idi. Her iki grubun ER veya PR ikisinin birden negatif olduğu hastaların birbirleri ile 5 yıllık HSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.65$) (Tablo-12).

FEC grubu ER ve PR ikisinin birden negatif olduğu hastalarda 5 yıllık GSK %88 idi. Taksan grubu ER veya PR ikisinin birden negatif olduğu hastalarda 5 yıllık GSK %84 idi. Her iki grubun ER veya PR ikisinin birden

negatif olduğu hastaların birbirleri ile 5 yıllık GSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.71$) (Tablo-13).

FEC grubu HER-2 pozitif hastalarda 5 yıllık HSK %83 idi. Taksan grubu HER-2 pozitif hastalarda 5 yıllık HSK %86 idi. Her iki grubun HER-2 pozitif hastalarının birbirleri ile 5 yıllık HSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.78$) (Tablo-12).

FEC grubu HER-2 pozitif hastalarda 5 yıllık GSK %88 idi. Taksan grubu HER-2 pozitif hastalarda 5 yıllık HSK %87 idi. Her iki grubun HER-2 pozitif hastalarının birbirleri ile 5 yıllık GSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.56$) (Tablo-13).

FEC grubu HER-2 negatif hastalarda 5 yıllık HSK %85 idi. Taksan grubu HER-2 negatif hastalarda 5 yıllık HSK %89 idi. Her iki grubun HER-2 negatif hastalarının birbirleri ile 5 yıllık HSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.63$) (Tablo-12).

FEC grubu HER-2 negatif hastalarda 5 yıllık GSK %94 idi. Taksan grubu HER-2 negatif hastalarda 5 yıllık GSK %91 idi. Her iki grubun HER-2 negatif hastalarının birbirleri ile 5 yıllık GSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.82$) (Tablo-13).

FEC grubu N0 hastalar ile taksan grubu N0 hastalar taksan grubunda olay görülmediği için istatistiksel olarak kıyaslanamadı (Tablo-12).

FEC grubu N1 hastalarda 5 yıllık HSK %85 idi. Taksan grubu N1 hastalarda 5 yıllık HSK %88 idi. Her iki grubun lenf nodu tutulumu N1 olan hastalarının birbirleri ile 5 yıllık HSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.64$) (Tablo-12).

FEC grubu N1 hastalarda 5 yıllık GSK %92 idi. Taksan grubu N1 hastalarda 5 yıllık GSK %89 idi. Her iki grubun lenf nodu tutulumu N1 olan hastalarının birbirleri ile 5 yıllık GSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.68$) (Tablo-13).

FEC grubu N2 hastalarda 5 yıllık HSK %43 idi. Taksan grubu N2 hastalarda 5 yıllık HSK %80 idi. Her iki grubun lenf nodu tutulumu N2 olan hastalarının birbirleri ile 5 yıllık HSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.07$). Ancak değer anlamlılığa yakın bulundu (Tablo-12).

FEC grubu N2 hastalarda 5 yıllık GSK %77 idi. Taksan grubu N2 hastalarda 5 yıllık GSK %86 idi. Her iki grubun lenf nodu tutulumu N2 olan hastalarının birbirleri ile 5 yıllık GSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.11$) (Tablo-13).

FEC grubunda N3 hasta olmadığından taksan grubu ile istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

FEC grubu evre 1 hastalar ile taksan grubu evre 1 hastalar istatistiksel olarak kıyaslanamadı. Çünkü taksan grubu evre 1 hastalarda olay görülmedi (Tablo-12).

FEC grubu evre 2 hastalarda 5 yıllık HSK %88 idi. Taksan grubu evre 2 hastalarda 5 yıllık HSK %95 idi. Her iki grubun evre 2 hastalarının 5 yıllık HSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.21$) (Tablo-12).

FEC grubu evre 2 hastalarda 5 yıllık GSK %94 idi. Taksan grubu evre 2 hastalarda 5 yıllık GSK %98 idi. Her iki grubun evre 2 hastalarının 5 yıllık GSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.42$) (Tablo-13).

FEC grubu evre 3 hastalarda 5 yıllık HSK %47 idi. Taksan grubu evre 3 hastalarda 5 yıllık HSK %76 idi. Her iki grubun evre 3 hastalarının 5 yıllık HSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.11$) (Tablo-12).

FEC grubu evre 3 hastalarda 5 yıllık GSK %74 idi. Taksan grubu evre 3 hastalarda 5 yıllık GSK %76 idi. Her iki grubun evre 3 hastalarının 5 yıllık GSK açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.21$) (Tablo-13).

Hastalar HER-2 durumuna göre ve evreye göre kıyaslandı.

HER-2 pozitif olan hastaları evre1, evre 2 ve evre 3 olarak FEC grubu ve taksan grubu için kıyaslandı. HER-2 pozitifliği açısından evreler arasında bir fark saptanmadı.

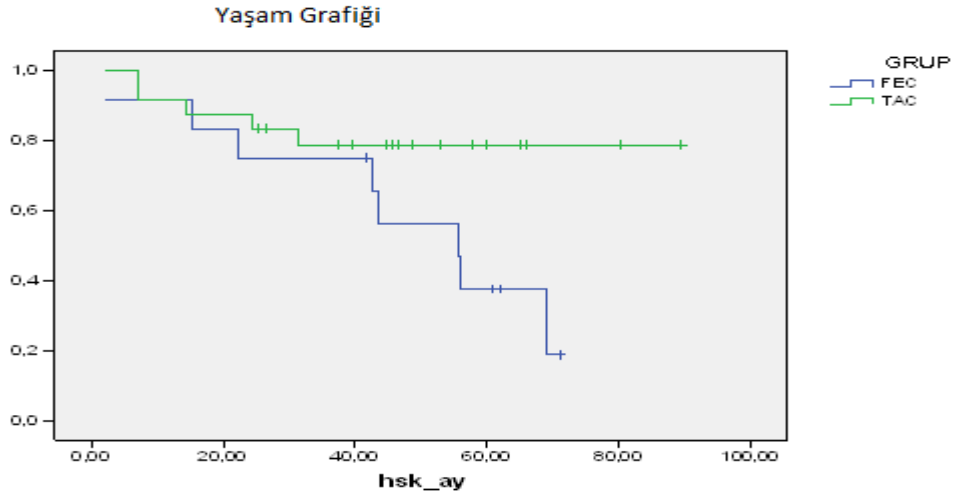
HER-2 negatif olup FEC evre 1 ve evre 2 hastalar ile taksan grubu HER-2 negatif evre 1 ve evre 2 hastalar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı.

FEC grubu HER-2 negatif evre 3 hastalar ile taksan grubu HER-2 negatif evre 3 hastalar arasında 5 yıllık HSK açısından taksan lehine istatistiksel anlamlılık saptandı ($p=0.04$). HER-2 negatif olması FEC grubu için olumsuz faktör olarak bulundu. Tablo-14'te evre 3 ve HER-2 negatif alt gruplarda olay sayısı ve HSK bilgileri verildi.

Tablo-14 : Evre 3 ve HER 2 negatif hastaların kıyaslaması.

Grup	Hasta sayısı	Olay sayısı	5 yıllık HSK
FEC	12	8	%38
TAKSAN	24	5	%78

FEC grubu evre 3 HER-2 negatif hastalarda HSK ; taksan grubu evre 3 HER-2 negatif hastalara göre daha olumsuz seyretmiştir. Taksanlar lehine olan yaşam grafiği şekil-2'de sunulmuştur.



Şekil-2: Evre 3 ve HER-2 negatif hastaların yaşam grafiği.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Amerikan Kanser Cemiyeti verilerine göre, meme kanseri ABD'de kadınlarda görülen tüm kanserlerin %26'sını oluşturmaktadır. ABD'de 2009 yılında yaklaşık 192,570 yeni meme kanseri vakası ve 40,470 meme kanserine bağlı ölüm beklenmektedir. Hayatı boyunca, her sekiz kadından biri meme kanserine yakalanmaktadır. Kadınlarda, kansere bağlı ölümlerin %15'i meme kanserine bağlı olmaktadır. Kansere bağlı ölümlerin akciğer kanserinden sonra ikinci sık sebebidir (8, 9).

Meme kanseri insidansı yavaşça artmaya devam etse de, mortalite hızı son yirmi yılda düşme eğilimi göstermektedir (10). Bu düşüş, büyük ihtimalle mamografik taramaların artması, daha iyi cerrahi ve radyoterapi, daha iyi sistemik adjuvan kemoterapi gibi birçok faktörün etkisi sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Sitotoksik ilaçların kombinasyonuna dayanan adjuvan kemoterapi erken evre meme kanserinin rekürrensini radikal bir biçimde azalttı. Antrasiklin bazlı kombinasyonlar CMF rejiminden daha üstündür (79) Antrasiklinli tedavilerden kazanılan mutlak fayda (CMF'e kıyasla) 10 yılda nüksler için %3, mortalite için %4'dür (80). Antrasiklinli rejimler meme kanseri hastaları için standart adjuvan kemoterapi haline gelmiştir.

Meme kanserinin sistemik tedavisinde önemli bir yere sahip olan bir diğer grup kemoterapotik ajanlar taksanlardır. Dosetaksel ve paklitaksel etken maddeleri ile bilinen taksanlar mikrotübül sistemi üzerine olan farklı etki mekanizmalarıyla ve meme kanseri tedavisindeki yüksek etkinlikleriyle dikkati çeken ajanlardır. Taksanların erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisinde de kullanılması ile ilgili son yıllarda değişik doz ve uygulama şekilleriyle çok sayıda adjuvan tedavi çalışmaları yapılmıştır (99).

Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9344 çalışmasında 3170 nod (+) meme kanserli hasta önce üç farklı doksorubisin dozu (60,75 veya 75 mg/m²) ve siklofosfamid (600mg/m²)'den oluşan AC kemoterapisinden 4 kür almak üzere randomize edilmiştir. Daha sonra ikinci bir randomizasyon

yapılarak hastalar 4 kür paklitaksel (175 mg/m²) veya izlem kollarına randomize edilmiştir. Median 69 aylık takip sonucunda hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım paklitaksel eklenen kolda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (sırasıyla %70 vs %65, p:0.0023 ve %80 vs %77, p: 0.0064). Önceden planlanmamış olan alt grup analizinde yararlılığın ER (–) ya da bilinmeyen grupta belirgin olduğu saptanmıştır (Tablo-15) (100).

The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-28 çalışmasında nod (+) 3060 meme kanserli olgu 4 siklus AC (doksorubisin/Siklofosfamid sırasıyla doz 60/600 mg/m²) tek başına ya da 4 siklus AC kemoterapisini takiben 4 siklus paklitaksel (225 mg/m²) almak üzere randomize edilmiştir. Median 34 aylık izlem sonucunda hem hastalıksız sağkalım hemde genel sağkalım bakımından iki kol arasında fark bulunmazken, çalışmanın 65 aylık izlem sonuçlarında hastalıksız sağkalımın anlamlı düzeye ulaştığı (5-yıllık %76 vs %72, p: 0.008), genel sağkalım farkının ise bulunmadığı (5-yıllık %85 vs %85) saptanmıştır (Tablo-15) (101).

Tablo-15: Taksan çalışmaları.

Çalışma	Sayı	Nod durumu	Dizayn	Sonuç
CALGB 9344	3170	nod (+)	4AC (60/75/90)	HSK (+)
			4AC (60/75/90)---4P	GSK (+)
NSABP B-28	3060	nod (+)	4AC	HSK (+)
			4AC---4P	GSK (-)
BCIRG 001	1491	nod (+)	6 FAC	HSK (+)
			6TAC	GSK (+)
PACS 01	1999	nod (+)	6 FEC 100	HSK (+)
			3 FEC 100---3D	GSK (+)

A: Doksorubisin, E: Epirubisin, C: Siklofosfamid, F: 5-fluorourasil, P: Paklitaksel, D: Doksetaksel, HSK: Hastalıksız sağkalım, GSK: Genel sağkalım

Bu iki çalışmanın (CALGB 9344 ve NSABP B-28) en çok eleştirilen ortak özelliği ise iki kollar arasında siklus sayıları bakımından dengesizliğin oluşudur. Dolayısıyla elde edilen yararlılık paklitakselden mi geliyor yoksa kür sayısının fazlalığı mı buna neden oldu bilinmemektedir.

Kemoterapi siklus sayılarının eşit olduğu PACS 01 çalışmasında 1999 nod (+) meme kanserli hasta 6 kür FEC 100 (500/100/500 mg/m²) ya da 3 kür FEC 100 kemoterapisini takiben 3 kür dosetaksel 100 mg/m² almak üzere randomize edilmiştir. Ayrıca tüm reseptör (+) hastalar kemoterapi tamamlandıktan sonra 5 yıl süreyle tamoksifen almışlardır. Çalışmanın amacı optimal doz taksan kombinasyonunu bulmak ve optimal doz epirubisin dozunu dengelemek ve yan etkileri sınırlamak olarak belirlenmiştir. Median 60 aylık takip sonucunda hem HSK hem de GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde dosetaksel eklenen kol lehine daha iyi bulunmuştur (sırasıyla %78 vs %73, p: 0.014 ve %91 vs %87, p: 0.013) (Tablo-15) (102). Bu farkın oluşumu olarak taksan kolunda uzak metastazın daha az oluşu primer sebep olarak gösterilmiştir. Taksan lehine HSK anlamlılığı 50 yaş üstü bayanlarda görülmüş ve 50 yaş altı bayanlar arasında fark saptanmamıştır. Ayrıca PACS 01 çalışması nod pozitif hastalarda yapılmış ve hastalar 1-3 lenf nodu tutulumu ile 4 ve daha fazlası şeklinde iki gruba ayrılmıştı. FEC ile taksan kolu arasında taksan lehine etkinliğin 1-3 lenf nodu tutulumu olan hastalar üzerinde daha fazla olduğu saptanmıştır.

PACS 01 çalışmasında FEC kolunda 19 ve taksan kolunda 13 tane sekonder kanser saptanmış. Tamoksifen kullanan 3 hastada endometrium kanseri saptanmış. Hematolojik malignite olarak FEC kolunda 3 hastada lösemi taksan kolunda 1 hastada lösemi saptanmış. PACS 01 çalışmasında taksan kolunda daha az kardiyak olay ve daha az lösemi görülmesi epirubisin dozuna bağlanmış. Çünkü FEC kolunda 600 mg/ m² epirubisin dozu alınırken taksan kolunda bu dozaj 300 mg/ m² ile yarı yarıya azaltılmıştır. Epirubisin ile ilgili sekonder lösemi ilişkisi önceki çalışmalardan bilinmektedir (103).

Taksanların adjuvan tedavide kullanımının diğer bir şekli de antrasiklinlerle kombine eşzamanlı uygulamasıdır. Tedavi süresi bakımından avantaj sağlayan bu yaklaşımda muhtemel toksisite artışı da söz konusudur.

Kombinasyon çalışmalarından olan Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 001 çalışmasında 20 ülkeden 1491 nod (+) hasta küratif cerrahi sonrası 6 kür FAC (500/50/500 mg/m²) ya da 6 kür dosetaksel,

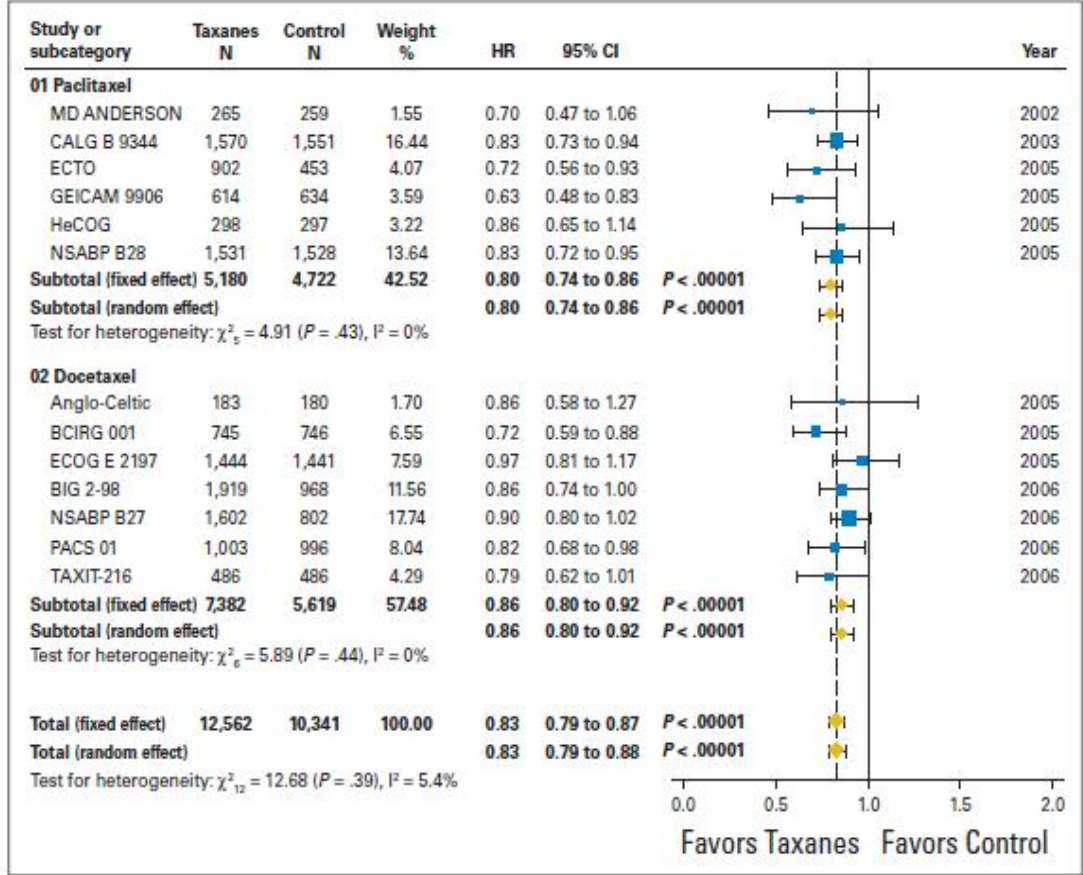
doksorubisin ve siklofosfamid (TAC) (75/50/500 mg/m²) rejimi almak üzere randomize edilmiştir. Ellibeş aylık median takip sonucunda hem hastaliksız sağkalım hem de genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde TAC lehine daha iyi saptanmıştır (sırasıyla 5-yıllık HSK %75 vs %68, p: 0.001 ve 5-yıllık GSK %87 vs %81, p: 0.008). TAC grubunda relaps riskinde %28'lik bir azalma olmuştur. Bu azalma lenf nodu tutulumu, hormon reseptör durumu ve HER-2 durumundan bağımsız saptanmıştır (Tablo-15) (104).

USO-9735 çalışmasında 4 kür docetaksel/siklofosfamid (TC) ile 4 kür AC kemoterapisini karşılaştırılmıştır (105). Median 7 yıllık takip sonrasında TC kolunda HSK %81 ve AC kolunda ise %75 saptanmıştır. USO-9735 çalışmasında 65 yaş üstü kadınların diğer çalışmalara kıyasla daha fazla oranda bulunduğunu ve AC kolunda grade 3-4 anemi sıklığının 65 yaş üstü bayanlarda sorun oluşturduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar özellikle yaşlı hastalara antrasiklin rejimleri yerine taksanlı rejimleri önermişlerdir. Bu çalışmanın TC kolunda hematolojik malignite görülmezken AC kolunda 2 hastada lösemi saptamışlardır. USO-9735 araştırmacıları antrasiklinin kardiyak toksisitesinin iyi bilindiği (106) ve kendi çalışmalarında da AC kolunda 1 hastanın kardiomyopatiden ölmesini antrasiklinler için olumsuz faktör olarak belirtmişlerdir.

Emillio ve ark. (107) tarafından 2005 yılında 9 çalışma ve 15598 hastadan oluşan adjuvan tedavide taksanların rolü ile ilişkili bir metaanaliz yayınlanmıştır. Bu metaanalizde amaç erken evre meme kanserinde adjuvan tedavide paklitaksel ve dosetakselin etkinliğini saptamak olarak belirlenmişti. Taksanların tedaviye eklenmesi ile hem HSK hem de GSK açısından belirgin iyileşmeler saptanmıştır. HSK'daki mutlak kazanım %3.3-%4.6 arasında GSK'daki mutlak kazanım %2-%2.8 arasında belirlenmiştir. Yararın lenf nodu pozitif hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür. Yapılan bu metaanalizde HER-2 durumu değerlendirilmemiştir.

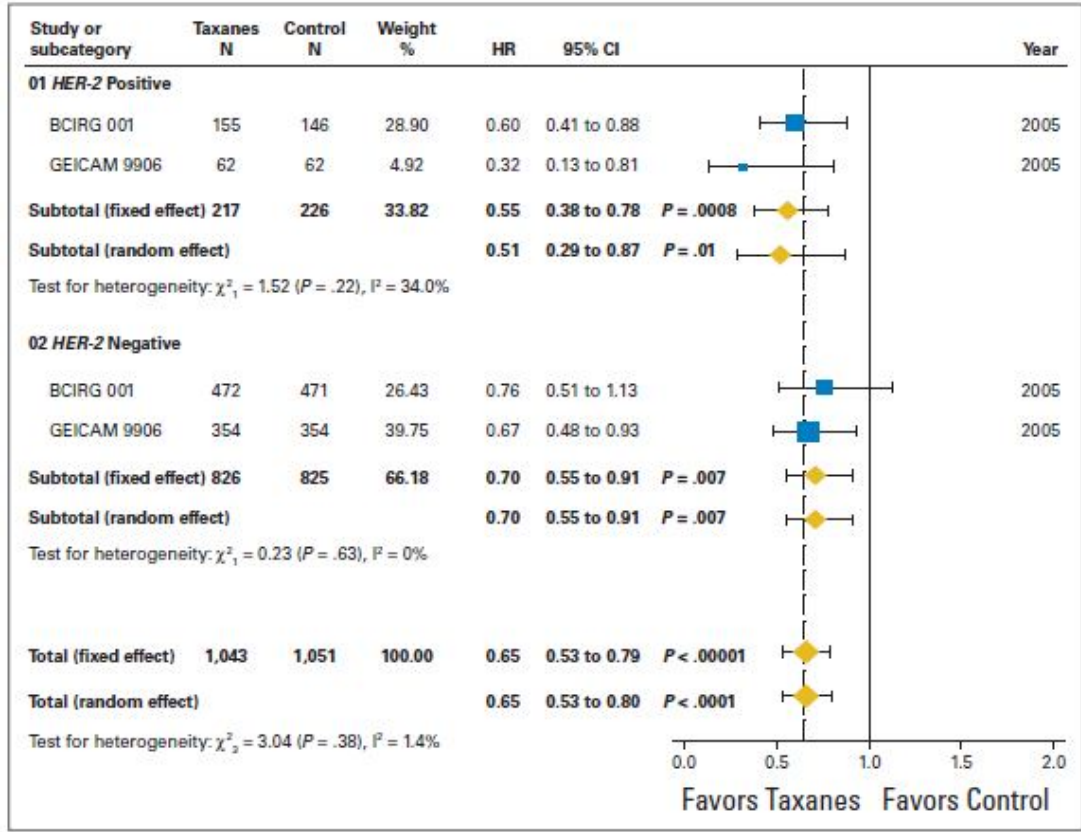
De Laurentis ve ark. (108) tarafından 2008 yılında 13 çalışmayı içeren bir metaanaliz yayınlanmıştır. Bu 13 çalışmanın 7 tanesi dosetaksel ile antrasiklinli rejimlerin kıyaslaması 6 tanesi ise paklitakselin antrasiklinli rejimlerle kıyaslamasını içermekteydi. Toplam 22903 hasta incelenmiş olup

taksanların tedavide kullanılması ile 5 yıllık HSK için mutlak risk azalması %5 ve GSK için %3 saptanmış. Bu metaanaliz bilgileri şekil-3'te sunulmuştur.



Şekil-3: De Laurentiis metaanalizi 5 yıllık HSK bilgileri.

De Laurentiis ve ark. (108) tarafından yapılan metaanaliz sonuçlarına göre ER negatif veya pozitifliğine göre bir fark saptanmamış. Metanalizde 6179 hastadan oluşan subgrupta 1-3 nod tutulumu veya >3 lenf nodu tutulumu olan hastalar arasında fark saptanmamış. Hastaları 50 yaş altı ve 50 yaş üstü diye 2 gruba ayrıldığında her iki grup içinde HSK da düzelme görülmüş. Sadece GEICAM 9906 çalışmasında taksanlar yaşlılarda daha etkin bulunmuş. HER-2 durumu sadece 2 çalışmada 2094 hasta üzerinde bakılmış ve HER-2 negatif veya pozitifliği arasında fark saptanmamış. Şekil-4'te HER-2 negatif ve pozitifliği açısından HSK metaanaliz sonuçları sunulmuştur.



Şekil-4: De Laurentiis metaanalizi HER-2 durumuna göre HSK.

Şu ana kadar bahsedilen çalışmalar ve metaanalizlerde genelde nod pozitif hastalar üzerinde yapılmıştır. Erken evre meme kanserinde özellikle nod negatif hastalarda taksanların rolü tartışmalıdır. Çalışmaların birçoğunda antrasiklinli rejimlere göre taksanların lehine HSK yararı gösterilmiştir ancak GSK yararı sadece birkaç çalışmada gösterilmiştir. (104, 109, 110). Antrasiklinli rejimler daha fazla kardiyak olay, daha fazla lösemi yaptığı açısından eleştirilmiştir. Ayrıca antrasiklinli rejimlerin HER-2 negatif hastalarda çok az etkili olabildikleri yönündedir güncel bir tartışma başlamıştır.

Yapılan çalışmalar günümüzde antrasiklin dozunun HER-2 negatif hastalar için tedavi yanıtında fark yaratmadığını, oysa yüksek doz alkilleyicilerle HER-2 pozitif tümörlerde daha iyi yanıt elde edildiğini göstermektedir (111). Bu durum Topoizomeraz-2a ekspresyonunun HER2(-) tümörlerde %1-10 iken, HER-2 pozitif tümörlerde %30-40 gibi daha yüksek oranlarda saptanmasıyla ilişkili olduğu şeklinde açıklanmaktadır (112).

Antrasiklin duyarlılığıyla ilişkili olduğu kabul edilen Topoizomeraz-2a'nın düşük ekspresyonunun saptandığı HER2 (-) tümörlerde yüksek doz epirubisinin uygulanması günümüzde çalışmalarla sınırlı tutulması önerilmektedir (113).

Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde antrasiklinlere sensitivitenin HER2-pozitif tümörlü hastaların sadece %20 ila %25 'inde oluştuğunu onaylamaktadır (114). Bu konsept son zamanlarda, antrasiklinlerin ana hedefinin topoizomeraz-2a enzimi olduğu tartışmasını ortaya çıkarmıştır. Bu gen, kromozom17q21 üzerinde ve HER-2 pozitif hastalıklı 3 hastanın birinde ve nadiren HER-2 negatif hastalıkta overeksprese edilmektedir. Antrasiklin sensitivitesinin HER2 overekspresyonuna bağlandığı benzer çalışmaların bazılarında artık Topoizomeraz-2a overekspresyonu ; antrasiklinler için hedef sorumlu olabilecek gibi gözükmektedir (115). Pritchard ve ark. (116) eğer antrasiklin duyarlılığının çoğu veya tamamı topoizomeraz-2a overekspresyonuna dayanıyorsa ve bu primer olarak HER-2 pozitif hastalıkta olmakta ise HER-2 negatif hastaların antrasiklinden küçük bir yarar göreceklere belirtmişlerdir.

HER2-negatif erken dönem meme kanserinde antrasiklinlerin güvenle ihmal edilebileceği hipotezini test etmek için US Oncology araştırmacıları 2000 HER-2-negatif hastada randomize faz III çalışmasına başlamıştır. Dokuda Topoizomeraz-2a gen veya protein ekspresyonu ve proliferasyonunun varlığı açısından inceleneceği bu çalışma ile antrasiklin rejimlerinin adjuvan tedavi için major seçenekler olarak devam edip etmemesi gerektiği tamamen çözülebilir. Daha fazla sayıda ve daha ayrıntılı çalışmalar tedavi seçiminde ileride yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda FEC grubunu ve taksan grubunu; menopozal durum, hormon durumu , evreye, lenf nodu tutulumuna göre kıyaslanmasında fark saptanmadı.

HER-2 durumunu evre ile birlikte iki değişkenli olarak hesaplandı. HER-2 pozitifliği açısından gruplarda fark saptanmadı. Ancak HER-2 negatif evre 3 hastalarda taksan lehine HSK saptandı. HER-2 negatif olması antrasiklin için olumsuz bir değişken olarak belirlendi.

FEC grubunda hastalardan 2 olguda farklı bir kanser gelişti. Bir olguda over kanseri diğer olguda kolon kanseri görüldü. Meme ve over kanseri birlikteliği ailesel kanserler açısından bilinmektedir. Ailede hem meme hem over kanserini birarada taşıyanlar olduğunda BRCA1 bu gruptan %81 oranında, hem kadın hem erkek meme kanseri taşıyan ailelerde BRCA2 nin %76 oranında sorumlu olduğu bulunmuştur (117). Daha az ilişkili olsada BRCA 1 geni kolon kanserinde de suçlanmaktadır (118).

Taksan kolunda 1 hastada endometrium kanseri, 1 hastada over kanseri, 1 hastada mide kanseri, 1 hastada akciğer kanseri olmak üzere toplam 4 hastada farklı bir kanser gelişti.

Taksan kolunda endometrium kanseri gelişen hasta 75 yaşında ve hormonoterapi olarak tamoksifen kullanan bir hastaydı. Tamoksifenin meme kanseri tedavisinde etkinliğini değerlendiren en kapsamlı çalışma EBCTCG metaanalizleridir (80). Bu analizin sonuçlarına göre uzun süreli tamoksifen kullanımı ile endometrium kanseri insidansında artış saptanmıştır (%0.21/yıl vs %0.11/yıl).

Antrasiklinli rejimler kardiyak toksik etkiler ve hematolojik maligniteler için suçlandığı bilinen bir durumdur. Çalışmamızda hematolojik malignite gözlenmedi. Antrasiklin alan grupta 1 hastada kalp yetmezliği gözlemlendi.

Sonuç olarak ,

Birçok çalışmada antrasiklinli rejim sonrası taksanlı tedavi eklenmesi veya kombine verilmesi taksan tedavileri lehine önemli düzeyde HSK avantajı sağlamıştır.

Çalışmamızda taksanlı rejim ile antrasiklinli rejim arasında yaş , menopozal durum , hormon reseptör durumu, lenf nodu tutulumu açısından fark saptamamıştır.

Çalışmamızda taksan grubundaki lenf nodu pozitif hastaların ve ileri evredeki hasta sayısının daha fazla olmasına rağmen benzer etkinlikte HSK yararı taksanların lehine düşünülmüştür.

FEC grubunda evre 3 hastalığın ağır seyretmesi üzerine evre ve HER-2 durumuna göre alt grub oluşturuldu. HER-2 pozitifliği açısından evreler arasında fark gözlenmedi. Ancak HER-2 negatif hastalıkta taksan bileşikleri antrasiklinli rejimlere üstün bulundu.

KAYNAKLAR

1. Baring CC, Squires TS, Tang T. Cancer Statistics 1993 .CA Cancer J Clin 1993;43:4-26.
2. Sikorak K. Genes, dreams and cancer. BMJ 1994;308: 1217-21.
3. Beenken SW, Wanger FB, Bland K. History of the therapy of breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM (eds). The Breast. III. St.Louis: Saunders – Elsevier; 2004. 3-18.
4. Donegan WL. History of breast cancer. In: Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA, Norton L (eds). Breast cancer. Ontario: DC Decker Inc; 2006. 1-14.
5. Guiliano AE, Kirgan DM, Guenter JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994;220:391-401.
6. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad USA 2003;100:8418-23.
7. Horner MJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission.
8. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8-29.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001; 94: 153-6.
10. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001;2: 133-40.
11. National Cancer Institute of Canada. Canadian cancer statistics 2006;NCIC, www.ncic.cancer.ca
12. American Cancer Society 2006. Cancer facts and figures. www.acs.org.
13. Vorobiof DA, Sitas F, Vorobiof G. Breast cancer incidence in South Africa. J Clin Oncol 2001;18: 125–7.
14. Contents of the SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. 2005. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/results_merged/sect_04_breast.pdf
15. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Longterm follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14: 2197-205.
16. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001;2:133-40.
17. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. Current perspectives on BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers. Intern Med J 2001;31: 349-56.
18. Kumar V, Cotran RS, Stanley L. Basic Pathology. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003. 191-2.

19. Tavasolli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003. 9-113.
20. Dupont WD, Page DL, Rogers LW. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312: 146-51.
21. Evans JS, Wennberg JE, McNeil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med* 1986;315: 810-15.
22. Wohlfahrt J, Melby M. Age at any birth is associated with breast cancer risk. *Epidemiology* 2004; 12: 68-73.
23. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:36-47.
24. Cancer Research UK. Epidemiology unit, University of Oxford UK. Endogenous sex hormone and breast cancer in postmenopausal women: analysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 6-16.
25. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, et al. The correlation of histologic changes in human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981;104: 23-4.
26. Stenberg SS (ed). Diagnostic surgical pathology. 3rd edition. Vol I Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 1999. 319-79 .
27. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* Sep 1 2002; 20:3628-36.
28. Vanderveen KA, Schneider PD, Khatri VP, Goodnight JE, Bold RJ. Upstaging and improved survival of early breast cancer patients after implementation of sentinel node biopsy for axillary staging. *Ann Surg Oncol* 2006;11:1450-6.
29. Connolly JL. Changes and problematic areas in interpretation of the for breast cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th edition. Arch Pathol Lab Med; 2006. 287-91.
30. İlvan Ş. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No: 54. Aralık 2006; 65-71
31. Tavassoli FA, Devilee P (eds). Pathology and genetics tumours of the breast and female genital organs WHO Classification of Tumours Lyon: IARC Press; 2003. 63-75.
32. Yoder BJ, Wilkinson EJ (eds). Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast . *Breast* 2007.172-9.
33. Zujewski J, Liu ET. The 1998 St. Gallen's consensus conference: an assessment. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1587-9.
34. Hayes DF, Isaacs C, Stearns V. Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001;6:375-92.
35. Isaacs C, Stearns V, Hayes DF. New prognostic factors for breast cancer recurrence. *Semin Oncol* 2001;28:53-67.

36. Masood S. Prognostic/predictive factors in breast cancer. *Clin Lab Med* 2005;25:809–25
37. Elston CW, Ellis IO, Pinder SE. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;31:209–23.
38. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
39. Calza S, Hall P, Auer G, et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a populationbased cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res* 2006;8:34.
40. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74.
41. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10393–8.
42. Veer LJ, Dai H, Vijver MJ, et al. clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530–6.
43. Luini A, Gatti G, Galimberti V, et al. Conservative treatment of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005;94:195-198.
44. McCready D, Holloway C, Shelley W, et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer: A practice guideline. *Can J Surg* 2005;48:185-94.
45. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, et al. Consensus Conference on Breast Conservation. *J Am Coll Surg* 2006;203:198-207.
46. McCloskey SA, Botnick LE, Rose CM, et al. Long-term outcomes after breast conservation therapy for early stage breast cancer in a community setting. *Breast J* 2006;12:138-44.
47. Koçak S. Meme kanseri cerrahisinde yeni gelişmeler. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2008; 1:11-6.
48. Giuliano AE, Haigh P, Brennan M, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *J Clin Oncol* 2000; 18:2553-9.
49. Gill PG. Sentinel lymph node biopsy versus axillary clearance in operable breast cancer: The RACS SNAC Trial, a multicenter randomized trial of Royal Australian College of Surgeons Section of Breast Surgery, in collaboration with the National Health and Medical Research Council Clinical Trials Center. *Ann Surg Oncol* 2004;11:216-21.
50. Mc Carter MD, Yeung H, Frey J, Borgen PI, Cody HS. The breast cancer patient with multiple sentinel lymph nodes: When to stop? *J Am Coll Surg* 2001;192:692-7.
51. Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, et al. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005;12:34-40.
52. Martin R, Chagpar A, Scoggins CR, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2005;241:1005-11.

53. Vanderveen KA, Schneider PD, Khatri VP, et al. Upstaging and improved survival of early breast cancer patients after implementation of sentinel lymph node biopsy for axillary staging. *Ann Surg Oncol* 2006;13: 1450-6.
54. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2005;13:491-500.
55. Mansel RE, Fallowfield L, Kisin M, et al. Randomised multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The Almanac trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98: 599-609.
56. Coster S, Poole K, Fallowfield LJ. The validation of a quality of life scale to assess the impact of arm morbidity in breast cancer patients post-operatively. *Breast Cancer Res Treat* 2001;68:273-82.
57. Hung WK, Chan CM, Ying M, et al. Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 2005;92: 1494-7.
58. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the alligibility to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000;231:724-31.
59. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
60. Kuehn T, Bembeneck A, Decker T, et al. Consensus Committee of the German Society of Senology. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005;103:451-61.
61. Paganelli G De Cicco C, Luini A et al. Radioguided surgery in non-palpable breast lesions. *Eur J Nucl Med* 1997;24:893.
62. Rose A, Collins JP, Neerhut P, Bishop CV, Mann GB. Carbon localisation of impalpable breast lesions. *Breast* 2003;12:264-9.
63. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of followup follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
64. Jacobson J, Danforth D, Cowan K, et al. Tenyear results of National Cancer Institute's randomized trial of breast conservation versus mastectomy for stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995;332: 907-11.
65. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast Conserving Surgery with or without Radiotherapy: Pooled analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J. Natl Cancer Inst* 2004;96:115-21.
66. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an over view of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087-106.

67. Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, et al (Swedish Breast Cancer Group). Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003;12:1690-7.
68. Ford HT, Coombes RC, Gazet JC, et al. Longterm follow-up of a randomised trial designed to determine the need for irradiation following conservative surgery for the treatment of invasive breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:401-8.
69. Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, Hakama M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer* 2001; 84:164-9.
70. Winzer KJ, Sauer R, Sauerbrei W, et al. German Breast Cancer Study Group Radiation therapy after breast-conserving surgery; first results of a randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2004;40:998-1005.
71. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Cancer and Leukemia Group B; Radiation Therapy Oncology Group; Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-7.
72. Potter R, Gnant M, Kwasny W, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:334-40.
73. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-70.
74. Yıldız F. Meme kanseri tedavisinde radyoterapi. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol Special Topics* 2008;1:47-59
75. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25: 3259-65.
76. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
77. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-61.
78. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:1934-40.

79. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16: 1569-83.
80. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
81. Elkin EB, Hudis C, Begg CB, et al. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S. 1975-1999. *Cancer* 2005;104:1149-57.
82. Carlson WR, Brown E, Burnstein H, et al. NCCN Task force Report: Adjuvant therapy for breast cancer-clarification and expansion of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J NCCN* 2006;4:21-28.
83. Saphner T, Tormey DC, Gray R, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2738-46.
84. Tavansol F(ed). *Pathology of the breast*. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange 1999; 52-3.
85. Slamon DJ, Godolphin W, Jones L A, et al: Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
86. Hudis CA. Trastuzumab-Mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39-51.
87. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, eds. Specificity of Herceptin in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. *J Clin Oncol* 1999;17: 1983-7.
88. Başaran G, Çabuk D. Meme Kanserinde Adjuvan Sistemik Tedavi İlkeleri. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2008; 1:23-46.
89. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does Timing of Adjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer Influence Survival? *J Clin Oncol* 2003;21:3792-7.
90. Clarke M, Coates AS, Darby SC, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy in estrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level metaanalysis of randomised trials. *Lancet* 2008;371:29-40.
91. Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P, et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year followup results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 2003;21:298-305.
92. Crump M, Tu D, Shepherd L, et al. Risk of acute leukemia following epirubicin-based adjuvant chemotherapy: a report from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3066-71.
93. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a

- prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1284- 91.
94. Vollenweider Zerargui L, Barrelet L, Wong Y et al. The predictive value of estrogen and progesterone receptors concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women. *Clinical correlation on 547 patients. Cancer* 1986; 57: 1171- 80 .
 95. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, et al. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 119 -124.
 96. Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2556 - 66.
 97. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, et al. Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. *Br J Cancer* 2006 94: 1789 -96.
 98. Goss PE, Gwyn KM. Current perspectives on aromatase inhibitors in breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2460 -70.
 99. Öztop İ. Erken Evre Meme Kanserinin Adjuvan Kemoterapisinde Taksanlar Uluslararası Hematoloji-Onkoloji dergisi 2007;17:55-64.
 100. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976–983.
 101. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for nodepositive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23: 3686-3696.
 102. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles FEC100 followed by cycles of docetaxel for adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;Abstract 27.
 103. Campone M, Roche H, Kerbrat P, et al: Secondary leukemia after epirubicin-based adjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients: 16 years experience of the French Adjuvant Study Group. *Ann Oncol* 2005; 16:1343-1351.
 104. Martin M, Villar A , Sole-Calvo A, et al. Adjuvant docetaxel for node positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302–2313.
 105. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735 <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2008.18.4028>
 106. Fumoleau P, Roche H, Kerbrat P, et al. Longterm cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol* 2006;17:85-92.

107. Emilio B, Cecilia M, Federica Cuppone M, et al. Benefit of Taxanes as Adjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer. *Cancer* 2006;106;2337-44.
108. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, et al. Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2008;26:44-53.
109. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83.
110. Fountzilias G, Skarlos D, Dafni U, et al: Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, followed by CMF with or without paclitaxel, in patients with high-risk operable breast cancer: A randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2005;16:1762-71.
111. Petit T, Borel C, Ghnassia J-P, et al. Chemotherapy response of breast cancer depends on HER2 status and anthracycline dose intensity in the neoadjuvant setting. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1577–81.
112. Tanner M, Isola J, Wiklund T, et al. Topoisomerase II alpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracyclinebased adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *J Clin Oncol* 2006; 24:2428–36.
113. Rodenhuis S, Bontenbal M, van Hoesel QGCM, et al. Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17:588–96.
114. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: A pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:14-20.
115. Slamon DJ, Mackey J, Robert N, et al: Role of anthracycline-based therapy in the adjuvant treatment of breast cancer: Efficacy analyses determined by molecular subtypes of the disease. Presented at the 2007 San Antonio Breast Cancer Symposium, December 13-16, 2007;abstract 13.
116. Pritchard K, Messersmith H, Elavathil L, et al. HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:736-44.
117. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, et al. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutation in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 1996;14:185-7.
118. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans C, et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The Lancet* 2000;355: 2015-20.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

AC	Siklofosfamid/doksorubisin
AI	Aromataz inhibitörleri
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALND	Aksiller lenf nodu disseksiyonu
BCIRG	Breast Cancer International Research Group
CMF	Siklofosfamid/Metotreksat/Fluorourasil
DC	Dosetaksiel/siklofosfamid
DFS	disease free survival
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FAC	5-fluorourasil ,doksorubisin,siklofosfamid
FEC	5-Fluorourasil, Epirubisin, Siklofosfamid
FISH	Fluorescence in situ hybridization
GEICAM	Spanish Breast Cancer Research Group
GSK	Genel sağkalım
HER	Human epidermal growth factor receptor
HSK	Hastaliksız sağkalım
İM	İnternal mammaryan
MKC	Meme koruyucu cerrah
MRM	Modifiye radikal mastektomi
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OS	overall survival
ROLL	Radioguided occult lesion localization
SERM	Selektif östrojen reseptör modülatörleri
SLNB	Sentinel lenf nodülü biopsisi
TAC	Dosetaksiel, doksorubisin ve siklofosfamid
TNM	Tümör,nod,metastaz
WHO	World Health Organisation

EK-2: Tablolar Dizini

Tablo-1:	Meme kanserinde TNM sınıflaması	10
Tablo-2:	Meme kanserinin histolojik sınıflaması	12
Tablo-3:	Erken evre meme kanserlerinin cerrahi tedavi evrimi	15
Tablo-4:	MKC ile mastektomiyi karşılaştıran randomize çalışmalar	15
Tablo-5:	Yeni teknikler ve avantajları	16
Tablo-6:	St Gallen Konsensusuna göre risk kategorileri	24
Tablo-7:	Adjuvan kemoterapinin nüks ve mortalite etkisi	25
Tablo-8:	Adjuvan CMF vs antrasiklini tedavilerle nüks ve mortalite	26
Tablo-9:	Hastaların dermografik dağılımı	33
Tablo-10:	Ölen ve yaşayan hastaların dağılımı	35
Tablo-11:	Nüks yerine göre tüm hastalar	36
Tablo-12:	5 yıllık HSK değişkenlere göre	37
Tablo-13:	5 yıllık GSK değişkenlere göre	38
Tablo-14:	Evre 3 ve HER 2 negatif hastaların kıyaslaması	42
Tablo-15:	Taksan çalışmaları	44

EK-3: Şekiller Dizini

Şekil-1:	FEC ve Taksan tedavisi alan hastalar	32
Şekil-2:	Evre 3 ve HER-2 negatif hastaların yaşam grafiği	42
Şekil-3:	De Laurentiis metaanalizi 5 yıllık HSK bilgileri	47
Şekil-4:	De Laurentiis metaanalizi HER-2 durumuna göre HSK	48

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları asistanlık eğitimimiz boyunca bize sundukları eğitim, verdikleri destek ve hoşgörülü davranışları için tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalının kuruluşu, gelişimi için yıllarca emek veren, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan değerli hocalarım Prof. Dr. Osman Manavoğlu, Prof. Dr. Tükkan Evrensel, Doç. Dr. Ender Kurt, Doç. Dr. Özkan Kanat, Uzm. Dr Mustafa Canhoroz'a teşekkürü bir borç bilirim.

En yorgun ve yoğun zamanlarında bile bana vakit ayıran, sabırla dinleyen, merakımı ve hevesimi kıracak en ufak bir söz duymadığım danışman hocam Doç. Dr. Özkan Kanat'a ayrıca teşekkür ediyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca bana çok güzel anılar yaşatan hemşire, personel ve doktor arkadaşlarımdan hepsine teşekkür ederim.

Tezimde ve çalışmalarımda her zaman destek gördüğüm Dr. Aycan Acet'e iyi ki varsın diyerek teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca beni hep koca bir bebek gibi gören anne ile babama ve tezimde nazımı kaprislerimi bir sünger gibi çeken sevgili eşime teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Diyarbakır ili Ergani ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi aynı ilçede tamamladım. Liseyi Diyarbakır Fen Lisesi'nde tamamladıktan sonra Çukurova Tıp Fakültesi'den 2001 yılında pratisyen doktor olarak mezun oldum. 2 yıl pratisyen hekimlik ve 2 yıl fizyoloji asistanlığı sonrası 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak ihtisasa başladım. Halen aynı bölümde göreve devam etmekteyim.