



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEŞ VE ÜZERİNDE AKSİLLER NOD TUTULUMU OLAN ÇOK
YÜKSEK RİSKLİ ERKEN EVRE MEME KANSERİ OLGULARI: 5
YILIN ÜZERİNDE SAĞKALIM ELDE EDİLENLER İLE NÜKS
VE/VEYA METASTAZ GELİŞEN OLGULARIN PREDİKTİF VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE TEDAVİ ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMALI RETROSPEKTİF ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET YİĞİT

DANIŞMAN

Prof.Dr. Sabri BARUTCA

AYDIN-2013

T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEŞ VE ÜZERİNDE AKSİLLER NOD TUTULUMU OLAN ÇOK
YÜKSEK RİSKLİ ERKEN EVRE MEME KANSERİ OLGULARI: 5
YILIN ÜZERİNDE SAĞKALIM ELDE EDİLENLER İLE NÜKS
VE/VEYA METASTAZ GELİŞEN OLGULARIN PREDİKTİF VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE TEDAVİ ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMALI RETROSPEKTİF ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET YİĞİT

DANIŞMAN

Prof.Dr. Sabri BARUTCA

AYDIN-2013

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık tezi çalışmalarımda önemli katkılarından dolayı değerli hocalarım; başta tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Sabri BARUTCA'ya, istatistiksel değerlendirmelerdeki yardımları için Sayın Prof.Dr.Nezih MEYDAN'a, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren Sayın Prof.Dr.Muhan ERKUŞ ve Sayın Doç.Dr.İbrahim METEOĞLU'na ve katkıları için Sayın Uzm.Dr.Özlem YERSAL'a teşekkür ederim.

Ayrıca İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde üzerimde büyük emekleri olan ve kendilerini her zaman mesleki anlamda örnek aldığım değerli hocalarım; Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof.Dr.A.Vahit YÜKSELEN, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.V.Gürhan KADIKÖYLÜ, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri* Sayın Prof.Dr.Sabri BARUTCA, Sayın Prof.Dr.A.Zahit BOLAMAN, Sayın Prof.Dr.Engin GÜNEY, Sayın Prof.Dr. Ali Önder KARAOĞLU, Sayın Prof.Dr.Nezih MEYDAN, Sayın Prof.Dr.Hulki Meltem SÖNMEZ, Sayın Prof.Dr.Taşkın ŞENTÜRK, Sayın Prof.Dr.M.Hadi YAŞA, Sayın Prof.Dr.Yavuz YENİÇERİOĞLU, Sayın Doç.Dr.İrfan YAVAŞOĞLU, Sayın Yrd.Doç.Dr.Mediha AYHAN ve Sayın Yrd.Doç.Dr.Adil COŞKUN'a teşekkür ederim.

Tüm yaşamım ve eğitim hayatım sürecinde istinasız her zaman yanımda olan ve desteklerini asla esirgemeyen benim en değerli varlığım, sevgili aileme özellikle çok teşekkür ederim.

Dr. Mehmet YİĞİT

Aydın, 2013

*Unvan ve soyadı sırasıyla yazılmıştır.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MEME KANSERİ	3
Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Genel Yaklaşım	3
Hücresel Sınıflandırma	5
Duktal Karsinoma In Situ	5
Lobüler Karsinoma In Situ	6
Meme Kanserinde Evreleme	6
TNM Tanımlamaları	6
Primer Tümör (T)	7
Bölgesel Lenf Nodları(N)	7
Patolojik Sınıflandırma(pN)	8
Uzak Metastaz(M)	10
AJCC Evreleri	10
Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler	11
Etnik Köken, Yaş ve Menapoz	13
Lenf nodu Tutulumu ve Tümör Boyutu	14
Tümörün Hücre Tipi ve Derecesi	14
Hormon Reseptörleri	15
HER2/neu Durumu	15
Lenfatik ve Vasküler İnvazyon	16
Proliferasyon Göstergeleri	17
Meme Kanseri ve p53	17
MEME KANSERİNDE TEDAVİ	18
Cerrahi Tedaviler	18
Meme Koruyucu Cerrahi	19
Mastektomi	19
Adjuvan Radyoterapi	20
Adjuvan Sistemik Tedaviler	20
Aksiller Lenf Nodu Tutulumu Olmayan Olgular	22
Aksiller Lenf Nodu Tutulumu Olan Olgular	24
Adjuvan Kemoterapide Taksanlar	25
Üçlü Negatif Meme Tümörleri	27

Adjuvan Kemoterapide Zamanlama	27
Adjuvan Biyolojik Tedaviler	27
Adjuvan Endokrin Tedaviler	29
Tamoksifen	30
Aromataz İnhibitörleri	31
Over Ablasyonu	33
 GEREÇ VE YÖNTEM	 35
Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	36
Çalışmadan Dışlama Kriterleri	36
BULGULAR	37
Hastaların Demografik Özellikleri	37
Hastaların Klinik Özellikleri	38
Tümör Evresi ve Histopatolojik Özellikler	38
Hastalara Uygulanan Tedaviler	43
Adjuvan Radyoterapi	46
Adjuvan Kemoterapi ve Trastuzumab Tedavisi	46
Adjuvan Hormonal Tedaviler	46
Prognoz Verileri	47
Çalışma Grubu	47
Kontrol Grubu	47
 TARTIŞMA	 49
SONUÇLAR	59
ÖZET	62
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	64
KAYNAKLAR	66

TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo I. Hastaların demografik özellikleri ve meme kanseri risk faktörleri	37
Tablo II. Olgularda tümörün histopatolojik özellikleri	39
Tablo III. Çalışma ve kontrol gruplarında tümörün evre ve histopatolojik özellikleri	40
Tablo IV. Çalışma ve kontrol gruplarında tümör evreleri	40
Tablo V. Çalışma ve kontrol gruplarında aksiller lenf nodu metastazı	41
Tablo VI. Olgularda tümörün immünohistokimyasal özellikleri	42
Tablo VII. Çalışma ve kontrol gruplarında tümörün immünohistokimyasal özellikleri	43
Tablo VIII. Olgularda tümörün adjuvan sistemik tedavileri yönlendirici özellikleri ve uygulanan adjuvan tedaviler	44
Tablo IX. Çalışma ve kontrol gruplarında tümörün adjuvan sistemik tedavileri yönlendirici özellikleri ve uygulanan adjuvan tedaviler	45
Tablo X. Kontrol grubunda olgu bazında tümör tipine göre nüks/metastaz gelişme (hastalıksız sağkalım) süresi ve metastaz bölgeleri	47
Tablo XI. Kontrol grubunda tümör tipine göre metastaz gelişme süresi ve ilk metastaz gelişen bölgeler	48

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AC	Doksorubisin + Siklofosfamid
AJCC	The American Joint Committee on Cancer
Aİ	Aromataz İnhibitörleri
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CAF	5-Florourasil + Doksorubisin + Siklofosfamid
CEF	Siklofosfamid + Epirubisin + 5-Florourasil
CMF	Siklofosfamid + Metotreksat + 5-Florourasil
DC	Dosetaksi + Siklofosfamid
DKIS	Duktal Karsinoma İn Situ
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
EC	Epirubisin + Siklofosfamid
ER	Östrojen Reseptörü
FISH	Fluoresen İn Situ Hibridizasyon
GS	Genel Sağkalım
HS	Hastalıksız Sağkalım
HER2/neu	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
LKIS	Lobüler Karsinoma İn Situ
LVI	Lenfatik ve Vasküler İnvazyon
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
MDRP1	Multidrug Resistance Protein-1
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NCI	Ulusal Kanser Enstitüsü
NIH	Ulusal Kanser Enstitüsü
PR	Progesteron Reseptörü
RM	Radikal Mastektomi
TAC	Dosetaksi + Doksorubisin + Siklofosfamid
TM	Total Mastektomi
TNM	Tümör-Nod-Metastaz

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri Dünya’da en sık görülen kanser türlerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda en yüksek prevalansa sahip kanser olup, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde kadınlarda görülen kanserlerin %41’ini meme kanseri oluşturmaktadır. Ayrıca 2012 yılında ABD’nde yaklaşık üç milyon invaziv meme kanseri öyküsü olan kadının yaşadığı ve aynı yıl içinde bu rakama 226,870 yeni olgunun katıldığı belirtilmektedir (1).

Meme kanserinde tanıda hastalığın evresi en önemli prognostik faktörlerden biridir. ABD’nde genel olarak olguların %60’ı lokalize evrede tanı almaktadır (1). Avrupa mamografi tarama programları davet edilerek incelenen ve 6-11 yıl izlenen kadınlarda meme kanserinde mortaliteyi %26 (%95 confidence interval %13-36) azaltmıştır (2). Evreye ek olarak sağkalımı etkileyen başlıca diğer faktörler tümör derecesi, hormon reseptör durumu ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2/neu) durumudur (1,3).

Erken evre (opere edilebilir ve uzak metastazı olmayan) lokal (evre I-II) ve bölgesel (evre III) meme kanseri olguları cerrahi tedaviler sonrasında adjuvan (radyoterapi, kemoterapi, biyolojik ve hormonal) tedaviler almaktadır (1, 4). Özellikle hastalığın tanıdan itibaren sistemik yayılım potansiyelinin bilinmesi, yakın dönemde prognostik farklılık gösteren tümör subtiplerinin tespiti ve bu subtiplerin tedavisinde yol gösterecek prediktif faktörlerin belirlenmesi ile adjuvan tedavilerin hangi olguda, hangi sırada uygulanacağı konusu önem kazanmış, bu da tedavi ve sağkalımla ilişkili prediktif ve prognostik faktörlerin önemi arttırmıştır (4).

Bu çalışmanın amacı erken evre meme kanseri tanısıyla opere edilmiş, beş ve üzerinde aksiller lenf nodu tutulumu olması nedeniyle nüks/metastaz yönünden çok yüksek riskli kabul edilen hastaları retrospektif olarak değerlendirmek ve kliniğimizde beş yılın üzerinde sağkalım (nüks/metastaz gelişmeden) elde edilen olgularla (çalışma grubu), adjuvan radyoterapi ve

kemoterapi sonrası dönemde nüks ve/veya metastaz gelişmiş olguları (kontrol grubu) karşılaştırarak, prediktif ve prognostik faktörler ile uygulanan tedavilerin özelliklerini analiz etmektir. Böylece çok yüksek riskli ancak kür elde edilmiş olgularımızdaki klinik yaklaşım, tedavi ve izlem tecrübemizden yola çıkarak, adjuvan tedavi ile prognozu daha olumlu olabilecek bir hasta alt grubunu da tanımlamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

MEME KANSERİ

Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Genel Yaklaşım

Meme kanseri meme dokusuna özgül hücrelerden kaynaklanan malign tümördür. Meme kanseri Dünya’da en sık görülen kanser türlerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda en yüksek prevalansa sahip kanser olup, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde kadınlarda görülen kanserlerin %41’ini meme kanseri oluşturmaktadır. Ayrıca 2012 yılında ABD’nde yaklaşık 3 milyon invaziv meme kanseri öyküsü olan kadının yaşadığı ve aynı yıl içinde bu rakama 226,870 yeni olgunun katıldığı belirtilmektedir (1).

Meme kanserinde iyi tanımlanmış bazı risk faktörleri mevcuttur. Bu risk faktörlerinin daha iyi anlaşılması, risk altındaki olguların belirlenebilmesi ve korunma yöntemleri açısından önemlidir. Bunlar; aile öyküsü, nulliparite, erken menarş, geç menapoz, postmenapozal kadında obezite, yüksek endojen östrodiol düzeyi, ileri yaş ve kişide in situ veya invaziv meme kanseri öyküsüdür. Çocuk sahibi olmak riski azaltır, erken ilk doğum yaşı, artan doğum sayısı ve emzirme muhtemelen koruyucu etkiye sahiptir. Oral kontraseptifler, hormon replasman tedavileri ve alkol tüketimi riski arttırırken, fiziksel aktivite ise muhtemelen koruyucudur (5,6).

Meme kanserli tüm kadınların %5-10 kadarında BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları mevcuttur (6). Bu mutasyonları taşıyan kadınlarda yaşam boyu meme kanseri riski %40-85’dir. Meme kanseri öyküsü olan taşıyıcılar yıllık %5’i bulan kontrlateral meme kanseri riskine sahiptir (7). Erkek BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında da meme kanseri riski artmaktadır. BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılarında over kanseri riski de artar. İlaveten, diğer bazı kanserlerin riski de artabilir. BRCA-1 gen mutasyonu over, meme, kontrlateral meme, kolon, prostat kanserleri; BRCA-2 gen mutasyonu da over, meme,

kontrilateral meme, prostat, erkek meme ve pankreas kanserleri risk artışı ile ilişkilidir (8,9).

Meme kanserli bir hastaya yaklaşımda tanı ardından evreleme yapılmalı ve uygun tedavi planı çizilmelidir. Tümör dokusu elde edildiğinde rutin patolojik incelemeler yanında immünohistokimya çalışmaları ile mutlaka östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2/neu), Ki-67 durumu belirlenmelidir.

Yapılan yeni gen ekspresyonu çalışmaları ışığında meme kanserinde prognostik önemi olan 4 moleküler alt tip belirlenmiştir. Bu moleküler alt tipler “Luminal A”, “Luminal B”, “HER-2/neu Pozitif”, ve “Üçlü Negatif” meme kanserleridir (10).

Luminal meme kanserleri ER-ilişkili genlerin ekspresyonu ile karakterizedir, Luminal A’larda ER ve /veya PR pozitif, HER-2/neu negatif olup proliferasyon indeksi düşüktür. Meme kanserinin Luminal A kabul edilmesi için Ki-67 değeri $\leq 14\%$ olmalıdır. Luminal B’de ER ve/veya PR pozitifdir. HER-2/neu negatif alt tipinde Ki-67 $\geq 14\%$ iken, HER-2/neu pozitif alt tipinde Ki-67 düzeyi yüksek ya da düşük olabilir. Luminal A’da ER ile ilişkili genler daha fazla eksprese edilirken, Luminal B’de proliferatif genlerin ekspresyonu daha fazladır. Lüminal B grubunda ER’ne bağlı genlerin ekspresyonu orta düzeydedir (10). Luminal B tümörlerde sağkalım Luminal A tümörlerden daha kötüdür (11). Luminal A ve B arasındaki temel histolojik ayırım proliferasyon hızlarındaki farklılıktır. HER-2/neu pozitif meme kanserlerinde HER2/neu gen ekspresyonu yüksektir ancak ER ve PR negatiftir. Çoklukla yüksek derecelidir ve Ki-67 düzeyi yüksektir. Tanı anında sıklıkla lenf bezi tutulumu vardır. Kemoterapi ve anti-HER-2/neu tedavilere yanıt verirler. HER-2/neu pozitif grupta tümör gelişiminin başlaması luminal özelliklerin daha belirlenmediği geç progenitör dönemlere tekabül eder (12). Üçlü Negatif kanserlerde ise ER ve PR reseptörü yanı sıra HER-2/neu da negatiftir ve prognozları kötüdür. Tümör, hücre gelişiminde hiçbir diferansiye özellik ortaya çıkmadan önce gelişmeye

başlamıştır ve kök hücre özellikleri gösterirler. Tedaviye en düşük yanıt gösteren alt tipi oluşturur.

Meme kanseri aynı memede çok odaklı veya bilateral olabilir. Mamografi ile senkron meme kanserleri dışlanmalıdır. Bilateral hastalık özellikle lobüler karsinomlarda daha sıktır. Primer meme kanseri hastalarında yıllık kontrlateral meme kanseri riski %1, tanıda 55 yaş altında veya lobüler tümör histolojisi olanlarda ise bu risk %1,5'dur (13-15).

En sık histolojik kanser alt tipi “invaziv duktal kanser”dir ve tüm olguların %70-80'ini oluşturur. Diğer bazı histolojik tipler lobüler, enflamatuvar, medüller, müsinöz, papiller, skiröz ve tübüler kanserlerle, meme başı Paget hastalığı ve diğer (indiferansiye) karsinomlardır. Ayrıca Filloides tümörü, anjiyosarkom, primer lenfoma gibi tümör tipleri de memede gelişebilir ancak tipik meme kanseri kabul edilmezler.

Duktal Karsinoma In Situ

Duktal Karsinoma In Situ (DKIS) invaziv özellik göstermeyen bir hastalıktır. DKIS ileride invaziv kansere dönüşebilir ancak bu olasılık değişkendir. Bazen DKIS tanısı kanser istatistiklerine dahil etmektedir. Tarama mamografilerinin yaygın kullanımı ardından DKIS tanı sıklığı artmıştır. Yeni tanı alan tüm meme kanserlerinin %18 kadarı DKIS'dur. Çok az DKIS olgusunda palpe edilebilen kitle mevcuttur ve %80 mamografi ile tanı alır (16). DKIS histolojik yapısına göre çeşitli alt tipleri bulunan heterojen bir lezyon grubunu ifade eder: mikropapiller, papiller, solid, kribriform ve komedo. Komedo tipi yüksek dereceli nükleus, pleomorfizm ve bol santral luminal nekroz varlığı eşliğinde sitolojik olarak malign görünümlü hücreler içerir. Komedo tip DKIS invaziv duktal karsinoma daha sık eşlik eder ve daha agresif özellikler gösterir (17).

Lobüler Karsinoma In Situ

Lobüler Karsinoma In Situ (LKIS) terimi yanıltıcıdır. Bu lezyon daha doğru olarak lobüler neoplazi olarak adlandırılabilir. Bir premalin lezyon değildir ancak bir kadında invaziv meme kanseri gelişeceğini işaret eden bir göstergedir. Bu risk iki dekad ötesine dek sürmektedir ve çoğu gelecek kanser lobüler olmaktan ziyade duktal özelliktedir. LKIS genellikle çok merkezlidir ve sıklıkla bilateralidir. Sadece eksizyonel biyopsi uygulanan LKIS tanılı 182 kadının beş yıl süreyle izlendiği bir büyük prospektif çalışmada sekiz kadında ipsilateral meme tümörü (dördü invaziv özellikte), ayrıca üç kadında (ikisi invaziv) ise karşı memede tümör gelişmiştir (18).

Meme Kanseri Evreleme

Evreleme, uygun tedavi seçimi, prognoz tayini ve klinik araştırmalarda farklı tedavileri karşılaştırma açısından önemlidir. Klinik ve patolojik olarak iki şekilde evreleme yapılabilir. Patolojik evreleme her zaman daha kesin bilgiler verir.

Meme kanserinde en sık kullanılan evreleme sistemi Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemidir. Mevcut sistem “The American Joint Committee on Cancer” (AJCC) tarafından 2010 yılında güncellenmiştir. Son güncellemede dolaşan tümör hücreleri, kemik iliği veya diğer dokularda 0,2 mm’yi aşmayan tümör depozitleri saptanılan hastalar için yeni M0 (+i) kategorisi tanımlanmış ve neoadjuvan tedaviden sonra hastalar için yeni bir sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. (19-21)

TNM Tanımlamaları

Primer tümör (T) tanımlama kriterleri klinik ve patolojik sınıflandırmalar için aynıdır. Ölçüm fizik muayene ile yapılmakta ise ana başlıklar (T1, T2 ya da T3) kullanılmalıdır. Mamografi veya patolojik ölçümler gibi diğer yöntemlerde

ise T1 alt kategorileri kullanılabilir. Tümör boyutu en yakın 0,1 cm birime yuvarlanır.

Primer Tümör (T)

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör belirlenemiyor.

Tis: İntraduktal karsinom, LKIS, veya normal meme dokusu invazyonu olmaksızın meme başının Paget hastalığı

Tis (DKIS)

Tis (LKIS)

Tis (Paget): Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı (bir tümöre eşlik eden Paget hastalığı, tümörün boyutuna göre sınıflandırılır).

T1: Tümörün en büyük çapı 2,0 cm den fazla değil

T1mik: En büyük boyutu 0,1 cm'yi aşmayan mikroinvazyon

T1a: Tümörün en büyük çapı 0,1 cm üzerinde ancak 0,5 cm'yi aşmıyor.

T1b: Tümörün en büyük çapı 0,5 cm üzerinde ancak 1,0 cm yi aşmıyor.

T1c: Tümörün en büyük çapı 1,0 cm üzerinde ancak 2,0 cm yi aşmıyor.

T2: Tümörün en büyük çapı 2,0 cm üzerinde ancak 5,0 cm yi aşmıyor.

T3: Tümörün en büyük çapı 5,0 cm üzerinde

T4: Tümör, çapına bakılmaksızın aşağıdaki özellikleri gösteriyor.

T4a: Pektoral kası içermeyecek şekilde göğüs duvarına yayılım

T4b: Ödem (peau d'orange dahil) veya meme cildinde ülserasyon veya aynı memede satellit cilt nodülleri

T4c: Hem T4a, hem de T4b.

T4d: Enflamatuar karsinom

Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örn: eksize edilmiş).

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil.

N1: Hareketli ipsilateral aksiller lenf nodu/nodlarında metastaz

N2: Fikse veya birbirine yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu/nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın sadece klinik olarak belirlenen ipsilateral internal mamaryan lenf nodu metastazı

N2a: Fikse veya birbirine veya diğer yapılara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu/nodlarında metastaz

N2b: Klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın sadece klinik olarak belirlenen ipsilateral internal mamaryan lenf nodu metastazı

N3: Aksiller lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın ipsilateral infraklaviküler lenf nodu/nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiler lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak belirlenen ipsilateral internal mamaryan lenf nodu metastazı veya aksiler veya internal mamaryan lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

N3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı

N3b: İpsilateral internal mamaryan ve aksiler lenf nodu metastazı

N3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

Patolojik Sınıflandırma (pN)

pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örn: patolojik inceleme için eksize edilmemiş veya daha önce eksize edilmiş.).

pN0: Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil ve izole tümör hücresi tespiti için ek inceleme yapılmadı.

(İzole tümör hücresi, tek bir tümör hücresi veya 0,2 mm yi geçmeyen küçük hücre kümeleri olup genellikle sadece immünohistokimyasal veya moleküler çalışma yöntemleriyle veya hematoksilin&eoziin boyama ile gösterilir.)

pN0(I-): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücresi yok.

pN0(I+): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücresi pozitif ve 0,2 mm den büyük izole tümör hücre kümesi yok

pN0(mol-): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok ve moleküler bulgular, revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) negatif

pN0(mol+): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok ve moleküler bulgular RT-PCR pozitif

Sınıflandırma sentinal lenf örneklemei olsun olmasın aksiller lenf nodu diseksiyonuna dayanır. Sonrasında aksiller diseksiyon yapılmadan sadece sentinal lenf nodu örneklemei yapılmış ise (sn) olarak belirtilir.

Örnek: pN0(I+) (sn)

pN1: Bir ila üç aksiller lenf nodunda ve/veya klinik olarak belirgin olmayan ve sentinal lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskobik internal mamaryan nod metastazı

pN1mi: Mikrometastaz (0,2 mm den büyük ancak 2,0 mm yi geçmiyor.)

pN1a: Bir ila üç aksiller lenf nodunda metastaz

pN1b: klinik olarak belirgin olmayan ve sentinal lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskobik internal mamaryan nod metastazı

pN1c: Bir ila üç aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak belirgin olmayan ve sentinal lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskobik internal mamaryan nod metastazı

(eğer mikroskobik internal mamaryan nod metastazı üçten fazla ve aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ise artmış tümör yükünü ifade etmek için pN3b olarak sınıflandırılır.)

pN2: Dört ila dokuz aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan klinik olarak belirgin internal mamaryan lenf nodu metastazı

pN2a: Dört ila dokuz aksiller lenf nodunda metastaz (en az bir 2,0 mm'den büyük tümör kümesi)

pN2b: Aksiller lenf nodu metastazı olmadan klinik olarak belirgin internal mamaryan lenf nodu metastazı

pN3: 10 ya da üzerinde aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya bir ila fazla aksiller lenf nodu tutulumu varlığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mamaryan lenf nodu metastazı veya üçün üzerinde aksiller lenf noduyla birlikte klinik olarak negatif mikroskopik internal mamaryan lenf nodu metastazı veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

pN3a: 10 ya da üzerinde aksiller lenf nodu metastazı (en az bir 2,0 mm'den büyük tümör kümesi) veya infraklaviküler lenf nodu metastazı

pN3b: Bir ila fazla aksiller lenf nodu tutulumu varlığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mamaryan lenf nodu metastazı veya üçün üzerinde aksiller lenf noduyla birlikte klinik olarak belirgin olmayan sentinal lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik internal mamaryan lenf nodu metastazı

pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

MX: Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz mevcut değil

M1: Uzak metastaz mevcut

AJCC Evreleri

Evre 0: Tis, N0, M0

Evre I: T1*, N0, M0

Evre IIA: T0, N1, M0
T1*, N1, M0

T2, N0, M0

Evre IIB: T2, N1, M0

T3, N0, M0

Evre IIIA: T0, N2, M0

T1*, N2, M0

T2, N2, M0

T3, N1, M0

T3, N2, M0

Evre IIIB: T4, N0, M0

T4, N1, M0

T4, N2, M0

Evre IIIC:Herhangi T, N3, M0**

Evre IV: Herhangi T, Herhangi N, M1

**T1 içine T1mik. dahildir.*

***Evre IIIC meme kanseri pN3 hastalığı olan herhangi bir T evresindeki hastaları içerir. pN3a ve pN3b hastalığı olan olgular opere edilebilir, pN3c hastalık ise opere edilemez kabul edilir.*

Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Gelişmiş ülkelerde toplum taramaları sonucunda meme kanserli hastaların çoğu erken evrede tanı almaktadır. ABD’inde 1985 yılında tüm meme kanserlerinin %42,5’u evre 0 veya 1 iken, bu oran 1995 yılında %56,2’ye ulaşmıştır (22). Erken evrede tanı alan olgularda ana tedavi yöntemi cerrahidir. Ancak, tanıda erken evre olan pek çok hastanın uzak mikrometastazları mevcuttur ve ileri dönemlerde bunlar klinik olarak belirgin hale gelir (23).

Cerrahi tedaviler ardından uygulanan radyasyon tedavileri, kemoterapi, biyolojik ve hormonal tedaviler gibi çeşitli lokal/bölgesel ve sistemik tedavi

yöntemlerinin kombinasyonları ile oluşturulan adjuvan tedaviler bu mikrometastazları eradike ederek kür şansını arttırmaktadır.

Prognostik faktörler cerrahi esnasında değerlendirilen ve sistemik adjuvan tedavi uygulanmadığında hastalıksız sağkalım veya genel sağkalıma etki edebilecek tüm ölçülebilen parametrelerdir. Bu parametreler hastalığın doğal seyri ile direk ilişkilidir. Adjuvan tedavi planı yapılırken prognostik faktörlerin iyi bilinmesi her bir birey için uzak metastaz varlığı riskinin hesaplanması, dolayısıyla erken dönemde nüks riski taşıyan olguların tespit edilmesi ve/veya tedaviden fayda görebilecek olanların belirlenmesi açısından faydalı olacaktır.

Prediktif faktörler uygulanan tedaviye yanıt ile ilişkili ölçümlerdir. Prediktif faktörler her bir birey için en uygun tedavi yöntemlerinin seçiminde yol gösterici olabilir. Clark ve ark.(24) prognostik ve prediktif faktörleri tanımlamış ve kullanımlarını gerektiren üç ana sebep belirtmiştir. İlki iyi prognozlu olup adjuvan tedavilerin fayda/risk oranı düşük hasta grubudur. İkincisi, kötü prognozlu olup agresif adjuvan yaklaşım gerektiren ve üçüncüsü de tümörlerinin çeşitli tedavi yaklaşımlarından az ya da çok fayda göreceği hasta grubudur. Meme kanserinde; etnik köken, yaş, menapozal durum, lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, hücre tipi, histolojik ve nükleer derece, lenfovasküler invazyon, ER/PR durumu ve HER2/neu durumu başlıca prognostik ve prediktif faktörlerdir. Her ne kadar BRCA1 ve BRCA2 gibi çeşitli mutasyonlar, kadınlarda meme kanseri riskini arttırsa da mutasyon taşıyıcısı olan meme kanserli kadınlardan elde edilen prognostik veriler çelişkilidir.

Etnik Köken, Yaş ve Menapoz

Etnik köken ve tanı yaşı bir grup daha yüksek riskli hastayı belirlemekte kullanılabilir. Ancak, klinik pratikte bunlar daha ziyade tümör boyutu gibi daha iyi oturmuş prognostik faktörleri desteklemekte kullanılabilir. Beyaz kadınlara göre Afrika kökenli ve İspanyol kadınlarda meme kanserinde sağkalım oranı daha düşüktür (25-27). Bu farklılığın kaynağı çok faktörlüdür, bakımsızlık

sonucu daha ileri evrede tanı almayı da içerir. Hastalık evresi aynı olduğunda dahi Afrika kökenli Amerikan kadınlarda daha olumsuz genel sağkalım bildiren veriler mevcuttur (28).

ABD’nde meme kanseri tanısı esnasında medyan yaş 61’dir. Kanserlerin %20’si 50 yaşından genç, %40’ı da 65 yaş ve üzerindeki kadınlarda görülmektedir (1). Pek çok çalışma sonucunda meme kanserinde yaşın prognoz üzerine etkisi düşük veya çelişkili olarak tariflenmiştir (29-33). İki büyük çalışmada diğer prognostik faktörler eşitlendiğinde 35 yaş ve altında olmanın kötü prognostik etki oluşturduğu bildirilmiştir (34,35). Genç kadınlarda lokal/bölgesel nüksler de daha sıktır. Sonuçta, 35 veya 40 yaş altındaki primer meme kanseri hastaları diğer faktörlerden bağımsız olarak kötü prognozlu kabul edilmektedir (36).

Premenapozal kadınlarda meme kanseri hücrelerinde ER, PR negatifliği yani hormon tedavisine direnç daha sık (olguların ~2/3’ü) iken, postmenapozal kadında hormona duyarlı kanser ağırlıklı (olguların ~2/3’ü) görülmektedir. Yakın dönemde gerçekleştirilen klinik çalışmaların sonuçları postmenapozal kadında erken meme kanserinin adjuvan tedavisinde aromataz inhibitörlerinin tamoksifene üstün olduğunu göstermiştir. (37,38) Halen premenapozal kadında adjuvan hormonal tedavi seçenekleri arasında aromataz inhibitörleri önerilmez (38).

Sonuç olarak yaş ve menapoz belirli yönlerden birbirleriyle bağlantılı da olabilen prognostik faktörlerdir. Fertilitenin korunması ve prematür menapoz semptomları gibi yaşam kalitesi faktörleri genç ve/veya premenapozal kadınlarda tedavi kararlarında da sorun oluşturabilmektedir (36).

Lenf nodu Tutulumu ve Tümör Boyutu

Günümüzde, tümör boyutu bir cm üzerinde olan veya lenf nodu metastazlı olgulara adjuvan tedaviler önerilmekte olup, bu anlamda tümör boyutu ve lenf

nodu tutulumu adjuvan kemoterapi kararı yönünden çok önemli prognostik faktörlerdir.

Tümör boyutu aksiller nod tutulumunun varlığı ve sayısı ile koreledir ve kendisi de bağımsız bir prognostik faktör olup boyut artışıyla birlikte uzak metastaz oranları da artar (39-42). Özellikle aksiler lenf nodu tutulumu olmayan olgularda tümör boyutu en güçlü prognostik faktörlerden biridir ve adjuvan tedavi kararı almakta kullanılan önemli bir parametredir. Genelde tümör boyutu 1-2 cm üzerinde olan hastalara uzak metastaz riskleri $\geq$ %20 olduğu için adjuvan tedavi önerilmektedir.

Erken evre meme kanserinde en belirgin prognostik faktör aksiller lenf nodu tutulumu varlığıdır. Tutulan aksiller nod sayısı ile uzak metastaz riski arasında direk ilişki mevcuttur (43,44). Genellikle %20 ve üzerinde uzak nüks riski, tedavi riskini göze alabilecek önem derecesi olarak ele alınmaktadır. Daha düşük riskli olgularda özellikle nod tutulumu olmayanlarda diğer prognostik faktörleri dikkate alan bir bireysel değerlendirme yapılmalıdır. Geleneksel olarak, aksilla tutulumu düzey I ve II lenf nodlarının eksize edildiği standart bir diseksiyonla değerlendirilir.

Tümörün Hücre Tipi ve Derecesi

Meme kanseri çeşitli histolojik subtiplere ayrılır ve bunların bazıları prognostik açıdan önem taşır. Tübüler, müsinöz ve medüller gibi bazı subtipler daha iyi prognozludur (45-48). Tümör derecesi de prognostik önem taşır ve başlıca tümör boyutu sınırda olan lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda adjuvan tedaviye karar vermekte kullanılır. Çoklu derecelendirme sistemleri meme kanserinde gözlemciler arası değişkenliği gidermek için ortaya konmuş olup bunların en yaygını Scarff-Bloom-Richardson sınıflandırmasıdır (49). Mitotik indeks, farklılaşma ve pleomorfizm 1'den 3'e derecelendirilir ve her bir kategorinin skorları toplanır. Skoru 3-5 arası tümörler iyi diferansiye (derece 1), 6-7 orta derecede diferansiye (derece 2) ve 8-9 kötü diferansiyedir (derece 3).

Hormon Reseptörleri

Erken evre meme kanserinde hormon reseptörleri (ER ve PR) hem prognostik hem de prediktif özellik taşımaktadır. Ancak adjuvan tamoksifen kullanılmadığı durumlarda prognostik etkinin değerlendirilmesi güçtür. Hormon reseptör durumu özellikle endokrin tedaviye karar vermek için prediktif olarak önemlidir. Hem ER, hem de PR varlığı adjuvan tamoksifenden faydalanabilme yönünden güçlü prediktif etkiye sahiptir. Bu hastalarda beş yıl tamoksifen tedavisi diğer memede kanser gelişme olasılığını da %47 oranında azaltmaktadır (50). Hormon reseptörleri negatif kadınlarda hormonal tedaviler fayda sağlamamaktadır (51). Sonuç olarak tüm hormon reseptörleri pozitif kadınların, kontrendike olmadıkça, adjuvan sistemik tedavi şemaları içerisinde hormonal tedaviler yer almalıdır.

HER2/neu Durumu

HER2/neu (c-erbB2) proto-onkogeni 17q21 de lokalizedir ve epidermal büyüme faktörü reseptörüne homolog tirozin kinaz aktivitesi olan bir transmembran glikoprotein olan p185HER2'yi kodlar (52). İnsan meme kanserlerinin yaklaşık %30'unda amplifiye olabilir veya aşırı eksprese edilir (53). HER2/neu pozitifliği tıpkı hormon reseptör durumu gibi erken evre meme kanserinde hem prognostik hem de prediktif bir faktördür. Aşırı ekspresyonu tümör agresyonu, nüks oranı ve mortalitede artışla seyreden olumsuz bir prognostik faktördür. Klinik pratikte başlıca trastuzumab tedavisi tercihi ve yanıtı açısından da prediktif role sahiptir (54-57).

Retrospektif çalışmalara göre HER2/neu aşırı ekspresyonunun kemoterapi ve endokrin tedaviye yanıt açısından prediktif rolü olabilir. Çeşitli çalışmalar HER2/neu varlığının alkileyici tabanlı kemoterapilere dirençle ilişkili olduğunu bildirmiştir. HER2/neu pozitifliği adjuvan antrasiklin tedavisinden fayda elde edilmesi yönünden de prediktif olabilir. Ayrıca HER2/neu pozitifliği daha yüksek dozlarda adjuvan kemoterapiden fayda görebilecek olguları belirlemekte

de kullanılabilir. HER2/neu varlığının endokrin tedaviye yanıt için prediktif oluşu üzerine de veriler mevcuttur. Adjuvan ve metastatik hastalıkta HER2/neu durumunun tamoksifene yanıt üzerine etkisi retrospektif olarak incelendiğinde sonuçlar çelişkilidir (58-67).

Erken evre meme kanserinde adjuvan olarak anti-HER2/neu antikoru olan trastuzumab kullanımı üzerine çalışmalar halen sürmekle birlikte HERA ve FinHer çalışmalarında etkisi kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda genel olarak immünohistokimya ile HER2/neu 2(+) veya 3(+) olgular incelenmiştir. Son verilere göre HER2/neu ölçümünde “fluoresan in situ hibridizasyon” (FISH) metodu trastuzumab yanıtı yönünden daha iyi bir prediktördür. Aynı şekilde kemoterapiye trastuzumab eklenmesi sadece FISH pozitif hastalarda sağkalım avantajı oluşturmuştur (68).

Lenfatik ve Vasküler İnvazyon

Peritümöral lenfatik ve vasküler invazyon (LVİ) lokal ve uzak nüks riski yönünden prognostik değer taşımaktadır. Rosen ve ark. (69) 20 yıllık izlemde LVİ ile nüks ve ölüm riskleri arasında ilişki tariflemiştir. LVİ pozitif kadınlarda evre I hastalıkta nüks riski %38 iken LVİ negatif hastalıkta %22'dir. Ayrıca 1275 nod negatif meme kanseri olgusunu kapsayan bir randomize çalışmada, LVİ varlığının beş yıllık nüks riskinde %15 artışla gittiği ve bu etkinin kemoterapi uygulamasından bağımsız olduğu gösterilmiştir (70). Lenfatik ve vasküler invazyon prognostik önem taşımaktadır ve primer olarak nod negatif ve tümör boyutu küçük olan hastalarda karar vermekte kullanılmaktadır.

Proliferasyon Göstergeleri

Erken evre meme kanserinde proliferasyon göstergelerinin prognostik değer taşıyabileceği düşünülerek çeşitli tümör proliferasyon hızı ölçütleri araştırılmıştır. Bu göstergeler S-fazı fraksiyonu, timidin işaretleme indeksi, mitotik indeks, Ki-67 ve proliferasyon hücre nükleer antijenine karşı antikorla

gerçekleştirilen immünohistokimyasal analizlerdir (71-73). Çoğu çalışma uygun bir metodolojiye sahip olamama ve sistemik tedavi bilgisi ile diğer prognostik değişkenleri içermeme gibi sınırlamalara sahiptir. Ki-67 hücre siklusu esnasında hücre nükleusunda eksprese edilen bir proteindir (74). Bu antijen hücrelerde G1, S, G2 ve M fazlarında mevcut iken G0 fazında bulunmaz. Ki-67 antikor çalışmaları taze veya donmuş tümör spesmenleri gerektirir. Özgül nükleer boyanma gösteren hücreler pozitif olarak skorlanır ve bunların toplam hücre sayısına oranı yüzde olarak ifade edilir, bu da tümörün bölünen fraksiyonuna denk gelmektedir (75).

Erken meme kanserinde Ki-67 üzerine gerçekleştirilen ve toplam 15,790 hastayı kapsayan 43 çalışma incelendiğinde tek ve çok değişkenli analizlerde Ki-67 varlığının sağkalım parametrelerine anlamlı olumsuz etkisi olduğu, bu sebeple de kötü prognozu temsil ettiği bildirilmiştir (76). Günümüzde Ki-67 dışındaki proliferasyon göstergeleri halen rutin klinik pratiğe girememiştir (77). Ki-67 halen meme kanseri olgularında adjuvan tedavide kemoterapi veya hormonal tedavi seçiminde dikkate alınmaktadır.

Meme Kanseri ve p53

Normal memeli hücrelerinde hücrenin strese yanıtında rol oynayan ve hücrenin yaşam ve ölüm arasında tercihini belirleyen ana faktörlerden biri olan p53 hem herediter hem de sporadik meme kanserinde rol oynayan bir tümör supresör gendir (78). DNA, mitotik içcikler, hücre iskeleti hasarı, hipoksi vb. pek çok stresi algılayarak gelen sinyallerin tipi, yoğunluğu ve süresine göre hücre siklusunda duraklama, DNA onarımı, apoptoz veya diğer neoplastik fonksiyonları düzenler ve sağkalım fonksiyonlarını destekler (79).

Histopatolojik olarak p53 pozitifliği, yani p53 fonksiyon bozukluğu çoğu kanser türünde neoplazinin gelişim ve tedavi sürecinde özellikle kemoterapi ve radyoterapi direncinde önemli rollere sahiptir (78,79). Kanser farmakolojisinde p53 kanser hücresinin tedaviye duyarlılığını üç şekilde regüle eder; ilaç

hedeflerinin ekspresyonu, ilaçların hücre içi hedeflere ulaşması ve DNA hasarına yanıt. İki p53 ile regüle protein; MAP4 ve statmin, mikrotübül dinamiklerini kontrol eder ve tübülün polimerizasyon dinamiklerini değiştirerek ilaçların mikrotübüllere bağlanmasını etkiler. Böylece taksan ve vinka alkaloidlerine hücre duyarlılığı değişir. Ayrıca p53 “multidrug resistance protein-1” (MDRP1) ekspresyonuna etkiyerek vinka alkaloidleri ve antrasiklinlere dirençte de rol oynar (80). Tüm bu önemli rollerine ve tıbbi literatürde yer alan çok sayıda çalışmaya karşılık American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2007 meme kanserinde tümör belirleyicileri kullanım kılavuzunda klinik onkoloji pratiğinde p53 kullanımını önermemiştir (81).

MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Cerrahi Tedaviler

Son yirmi yılda erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde büyük değişiklikler olmuştur (82). Son dönemde modifiye radikal mastektominin yerini meme koruyucu cerrahi almaktadır. Yirmi yıldan fazla takip süresi olan çalışmalar sonucunda meme koruyucu cerrahinin radyoterapi ile birlikte uygulanmasının mastektomiye eşdeğer sağkalım sağladığı gösterilmiştir (83). Meme koruyucu cerrahinin uygulanma oranları merkeze göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca sentinel lenf düğümü biyopsisi yönteminin kullanımı ile birlikte aksiller küretaj sayısı ve cerrahi tedavinin morbiditesi azalmıştır. Meme koruyucu cerrahi teknik olarak mastektomiden daha komplikedir. Uygun hasta seçimi, cerrahi sınır sorunu, optimal kozmetik sonucun elde edilmesi ve adjuvan tedavilerin zamanlaması ve seçimi gibi konular hala tartışmalıdır. Meme koruyucu cerrahide amaç 10 yıllık nüks oranını %5-10 arasında ve yıllık nüksü de %1 civarında tutmaktır (84). Büyük serilerde aynı memede tümör nüks oranları beş yılın sonunda %4-9, 10 yılın sonunda da %6-20 arasında bildirilmiştir (85). Bir seride lokal nüks artışı ile ilişkili faktörler; genç yaş,

yüksek derece, düşük radyoterapi dozu ve sistemik tedavi verilmemesi olarak belirlenmiştir (85).

Meme Koruyucu Cerrahi

Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) başlıca iki şekilde uygulanabilir:

Lumpektomi (Tümörektomi)

Tümörün temiz sınırlar elde edilecek şekilde eksizyonu amaçlanır, ancak sınırların tam genişliği tartışmalıdır. En iyi kozmetik sonuçlar üst dış kadrandaki lezyonlarda sağlanır. Kanseri ne kadar periferde ve meme ne kadar büyükse memenin korunması daha kolay ve şekil kusuru daha az olur.

Kadranektomi (Segmentektomi)

Meme kanserinin segmental gelişme biçimine göre şekillendirilmiştir. Tümör blok olarak kenarda yaklaşık üç cm'lik normal doku, üzerindeki bir miktar cilt ve alttaki kas fasyası ile birlikte çıkarılır. Kaslar çıkarılmaz (86).

Mastektomi

Mastektomi başlıca üç şekilde uygulanabilir:

Radikal Mastektomi

Aksiller lenf nodu diseksiyonu, meme, pektoralis majör ve minör kaslarının eksizyonunu kapsar.

Modifiye Radikal Mastektomi

Modifiye radikal mastektomi (MRM) Aksiller lenf nodu diseksiyonu, pektoralis majör kası ve lateral pektoral sinirin korunarak memenin eksizyonu anlamına gelir. Bu operasyona minör pektoral kas da eklenebilir.

Basit Mastektomi

Aksiller lenf nodu diseksiyonu olmaksızın basit mastektomi yapılmasıdır.

Adjuvan Radyoterapi

Meme kanserinde radyoterapi lokal-bölgesel hastalık kontrolünü artırır. Lokal ileri hastalıkta ve meme koruyucu cerrahide oldukça önemlidir (87). Mastektomili hastalarda kemoterapiyi takiben önerilmektedir. Bu tedavi lokal-bölgesel nüks oranlarını azaltmaktadır (88).

Adjuvan Sistemik Tedaviler

Meme kanserinde adjuvan sistemik tedavi; mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırmak veya hastalık nüksünü geciktirmek amacıyla uygulanan primer cerrahi sonrası kemoterapi, biyolojik ve endokrin tedavi yöntemlerini kapsar. Adjuvan tedavilerin yaygın kullanımı son yıllarda meme kanserine bağlı ölümlerin azalmasına yol açmıştır. Hangi hastaya hangi tür sistemik tedavinin uygulanacağı randomize klinik çalışmaların sonunda ortaya çıkmış bir takım prognostik ve prediktif faktörlere bağlıdır.

Meme kanseri sıklığı nedeniyle en fazla randomize tedavi çalışmaları yapılan kanserler arasındadır. Bu durum çok sayıda çalışma verisinin yorumlanarak, periyodik olarak klinisyenlere yol gösteren tedavi klavuzlarının düzenlenmesini ve konsensus toplantılarının yapılmasını gerekli kılmıştır. Tedavi kararını vermede yardımcı olan pek çok rehber bulunmaktadır. Bunlardan bazıları St.Galen Konsensusu ve EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) meta analizleridir (89,90). Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde sürekli güncellenen Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları da bulunmaktadır.

ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (NIH)'nin 200'den fazla kontrollü çalışmaya dayanarak yayınladığı konsensus raporları ve EBCTCG'in yürüttüğü prospektif randomize çalışmaların metaanalizleri sonucu erken evre meme kanserinde sistemik tedavilerin rolü konusunda birçok sonuca ulaşılmış ve bu konudaki çalışmalar sürmektedir.

EBTCG nin meta-analizleri (90) sonucunda aşağıdaki çıkarımlar elde edilmiştir:

- Adjuvan kemoterapi meme kanseri nüksünü ve meme kanserinden ölüm riskini etkin bir biçimde azaltmaktadır.
- Adjuvan kemoterapi 50 yaşın altındaki kadınlarda daha etkin olmakla birlikte tüm yaş gruplarında anlamlı etki göstermektedir.
- Kombine kemoterapi rejimleri tek bir ilaca göre daha üstündür.
- Antrasiklin içeren rejimler diğerkombinasyonlardan daha etkilidir.
- Adjuvan kemoterapiye taksanların eklenmesi hastalıksız sağkalım(HS) ve genel sağkalım(GS) oranlarını arttırmıştır.
- Adjuvan kemoterapinin altı aydan uzun sürmesinin ek bir yararı gösterilememiştir.
- Hormon reseptörü pozitif olan hastalarda adjuvan tamoksifen tedavisi nüks ve ölüm riskini yaş, tümör çapı ve lenf nodu pozitifliğı gibi prognostik faktörlerden bağımsız olarak azaltmaktadır.
- Adjuvan tamoksifen uygulamasının optimal süresi beş yıl olup karşı memede ikinci meme kanseri gelişme riskini de anlamlı olarak azaltmaktadır.
- Premenapozal hastalarda adjuvan over ablasyonu da meme kanseri nüksünü ve meme kanserinden ölümleri anlamlı olarak azaltmaktadır.
- Postmenapozal hastalarda aromataz inhibitörleri (anastrozol ve letrozol) tamoksifenden daha etkin bulunmuştur ve daha iyi tolere edilebilir.
- Postmenapozal hastalarda adjuvan olarak tamoksifeni beş yıl kullandıktan sonra beş yıl letrozol kullanımı hastalıksız sağkalım süresini arttırmış ve ikinci primer meme kanseri gelişimini de azaltmıştır.
- Postmenapozal hastalarda adjuvan 2-3 yıl tamoksifen kullandıktan sonra 2-3 yıl anastrozol veya letrozol kullanımı, beş yıl tamoksifen tedavisine göre hastalıksız sağkalım süresini uzatmış ve ikinci primer meme kanseri

gelişimini de azaltmıştır. Lenf nodu pozitif hastalarda eksemestana geçilmesi sağkalımı da anlamlı ölçüde iyileştirmiştir.

- Hormon reseptörü pozitif ve kemoterapi endikasyonu olan hastalarda tamoksifen ve adjuvan kemoterapi kullanılması tek başına kemoterapi veya tek başına hormonal tedaviye göre daha etkilidir.
- Kemoterapi ve hormonal tedavinin eş zamanlı değil önce kemoterapi sonra hormonal tedavi şeklinde ardışık kullanılması daha uygundur.
- Hormon reseptörü negatif hastaların adjuvan kemoterapiden gördükleri yarar hormon reseptörü pozitif hastalardan daha fazladır.

Aksiller Lenf Nodu Tutulumu Olmayan Olgular

Nod negatif hastalıkta hangi grup hastalara adjuvan kemoterapi verileceği bugün için bile bir araştırma konusudur. Nod negatif hastalara yaş, tümör boyutu, derecesi ve hormon reseptör durumu gibi faktörler dikkate alınarak tedavi düzenlenmektedir. Erken tanının artmasıyla nod negatif hastalar da artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yeni tanı alan hastaların 2/3'ü nod negatif hastalardır.

Nod negatif hastalarda tedavisiz takibe göre adjuvan kemoterapiyi karşılaştıran randomize çalışmalar hem hastalıksız sağkalım süresi hem de genel sağkalım oranları üzerinde kemoterapinin faydasını göstermiştir. Bu çalışmaların çoğunda adjuvan kemoterapi olarak CMF (siklofosfamid, metotreksat ve 5-florourasil) kullanılmıştır. Nod negatif meme kanserli hastalarda antrasiklin tabanlı tedaviyi CMF ile kıyaslayan iki büyük çalışma NSABP B-23 (n=2008) ve INT 0102 (n=2690) çalışmalarıdır (91,92).

NSABP B-23 çalışmasında nod negatif östrojen reseptörü negatif grupta 4 kür AC (adriamisin ve siklofosfamid) tedavisi ile altı kür CMF tedavilerinin etkinliği arasında bir fark saptanmamıştır. İntergrup çalışmasında da altı kür CEF (siklofosfamid, epirubisin ve 5-florourasil) ve CMF arasında yüksek riskli nod negatif hastalar arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım farkı

saptanmamıştır. Daha az hasta sayısı içeren(n=328) bir başka çalışmada ise nod negatif hasta grubunda 6 CAF (siklofosfamid, adriamisin ve 5-florourasil), 6 CMF'ye göre hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından daha etkili bulunmuştur (93).

Günümüzde St.Gallen risk kategorisinde orta risk grubunda yer alan nod negatif hastalara (yüksek riskli nod negatif hastalar) hormon reseptörleri pozitif ise kemoterapiye ek olarak endokrin tedavi önerilmektedir. Metaanaliz sonuçları da göz önüne alınarak antrasiklin tabanlı kemoterapi kombinasyonları tercih edilmektedir. Bu tedavilerdeki ideal kür sayısı henüz bilinmemektedir. Dört kür antrasiklin tabanlı tedavinin altı kür CMF'ye eşit olduğu düşünüldüğünde, altı kür antrasiklin tabanlı tedavinin 6 CMF'den az da olsa daha üstün olduğu kanısına varılabilir.

Bu konuyu araştıran NSABP B-36 çalışması halen devam etmekte olup, nod negatif hastalıkta 6 CEF ile 4 AC'yi kıyaslamaktadır. Erken evre hastalıkta taksanlarla yapılan klinik çalışmalardan çok azında nod negatif hastalar yer almaktadır. Nod negatif grubun da yer aldığı iki adjuvan taksan çalışmasından birinde antrasiklinli tedavi kolu ile paklitaksel içeren tedavi kolu arasında sağkalım farkı saptanmamış, diğerinde taksan tedavisi lehine fark bildirilmiştir (94,95). Sonuç olarak nod negatif hastalıkta tedavide taksanların yeri kesinlik kazanmamakla birlikte yüksek riskli nod negatif, reseptör negatif hastalarda pek çok merkez ardışık antrasiklin ve taksan içeren kemoterapi şemaları uygulamaktadır.

Aksillar Lenf Nodu Tutulumu Olan Olgular

Nod pozitif hastalıkta kemoterapinin yeri nod negatif hastalığa göre daha iyi belirlenmiştir. Nod pozitif hastalıkta hem EBCTG metaanalizi hem de pek çok klinik çalışma antrasiklin bazlı tedavileri CMF ile kıyaslamıştır. Antrasiklinli tedavilerden kazanılan mutlak fayda (CMF'ye kıyasla) 10 yılda nüksler için %3, mortalite için %4'tür. NSABP B-15 çalışması nod pozitif

hastalıkta dört kür AC'nin altı kür CMF'ye eşdeğer etkinlikte olduğunu ve AC'ye bağlı toksisitenin daha düşük olduğunu göstermiştir (96). Diğer bir çalışmada, nod pozitif hastalarda, doz yoğun CEF şeması hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım açısından CMF'den daha etkili bulunmuştur (97).

Halen en etkili antrasiklin tabanlı rejimin hangisi olduğu konusunda bir karara varılmamış olsa da elimizdeki verilere dayanarak nod pozitif hastalıkta altı kür ve doz yoğun antrasiklinli rejimler tercih edilmektedir. Antrasiklinlerin doz yoğunluğu ile ilgili yapılan çalışmalar belli bir dozun altında antrasiklin içeren rejimlerin daha az etkili olduğunu göstermiştir. Örneğin CEF rejiminde $100\text{mg}/\text{m}^2$ ile $50\text{ mg}/\text{m}^2$ epirubisin dozu içeren altı kür içeren tedavi kolları karşılaştırıldığında yüksek dozlu rejim daha etkili bulunmuştur (98). CALGB 8541 çalışmasında ise $60\text{mg}/\text{m}^2$ altındaki adriamisin dozlarının daha az etkili olduğu gösterilmiştir (99). Diğer yandan bir başka CALGB çalışmasında AC rejiminde 75 ve $90\text{ mg}/\text{m}^2$ adriamisin dozlarının, $60\text{ mg}/\text{m}^2$ dozundan üstün olmadığı gösterilmiştir (100). NSABP B-22 ve NSABP B-25 çalışmalarında üç haftada bir uygulanan siklofosfamid $600\text{ mg}/\text{m}^2$ doz arttırıldığında daha etkili olamamıştır (101). Fransız $100\text{ mg}/\text{m}^2$ ve Kanada $120\text{ mg}/\text{m}^2$ epirubisin dozu içeren altı kür doz yoğun CEF şemaların da toksisite de artmaktadır. Bu rejimlerde febril nötropeni riski CMF'ye göre daha fazla, tedaviye ikincil akut lösemi gelişme riski de $\%1,8$ 'dir (102). Lösemi riski, standart AC ile $\%1,3$ ve CMF ile $\%0,4$ 'tür (102).

Adjuvan Kemoterapide Taksanlar

Taksan grubu kemoterapi ajanları ilk olarak 2000'li yıllarda metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanmış, daha sonraları adjuvan tedavide nod pozitif hastalıkta 50.000'den fazla hastanın katıldığı çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir. Taksanlarla yapılan ilk çalışmalarda antrasiklinlerle taksanların ardışık veya birlikte kullanılımları antrasiklinli rejimlerle

kıyaslanmıştır. Sonraki çalışmalarda ise taksan ve antrasiklinlerin aynı rejim içinde eşzamanlı ve farklı rejimlerde ardışık kullanımları karşılaştırılmış, en etkili taksanın hangisi olduğu ve hangi dozlarda kullanılması gerektiğine yönelik soruların yanıtları araştırılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında (NASBP B-25 ve CALGB 9344) kontrol kolları suboptimal tedavi alırken, bir kısmında ise yararın taksanın hangi şekilde uygulanmasından kaynaklandığı (BCIRG01) aydınlatılamamıştır (103). Hepsinden önemlisi bu çalışmalarda kemoterapinin etkinliği önceden hormon reseptör durumu ve yaşa göre değerlendirilmek üzere planlanmamıştır. Tüm bu eksik yönlerine rağmen adjuvan taksanların etkinliğini araştıran klinik çalışmalardan 4,5 yıldan fazla medyan takip süresi olanlar incelendiğinde beş yıllık genel sağkalımda %3-7 kadar bir mutlak fayda tespit edilmiştir (104). Taksan tabanlı adjuvan kemoterapi rejimleri antrasiklin tabanlı rejimlere göre tedaviye ikincil lösemi, miyelodisplastik sendrom veya konjestif kalp yetmezliği gibi yan etkiler yönünden avantajlı olmakla birlikte, bu rejimlerle daha fazla febril nötropeni ortaya çıkmaktadır. En iyi taksan tabanlı adjuvan kemoterapi kombinasyonunun hangisi olduğu halen bilinmemekle beraber, taksanlar adjuvan tedavide antrasiklinli tedavi sonrası (ardışık olarak) uygulanabilirler. Antrasiklinli CAF rejimlerindeki 5-florourasil yerine taksan kullanılabilir (TAC) veya antrasiklin çıkarılarak dosetaksel ve siklofosfamid (DC) rejimi kullanılabilir.

Son zamanlarda veriler, çoklukla geriye dönük olsa da, adjuvan kemoterapinin ER pozitif tümörlü hasta grubunda amenore oluşturarak etkin olabileceği de anlaşılmıştır. Gerçekten de PACS01 çalışmasında reseptör pozitif 50 yaş altı grupta kemoterapi daha etki bulunmuştur (105). Taksan tabanlı adjuvan tedavilerin Her-2/neu pozitif veya üçlü negatif tümörlü hastalarda daha etkili olduğuna ait veriler de olmakla birlikte henüz retrospektif nitelikteki bu bilgilerin klinikte kullanımı uygun görünmemektedir.

Son St.Galen toplantısında antrasiklin tabanlı adjuvan kemoterapi hormon reseptörü negatif orta risk grubu için, taksanlı tedaviler ise yüksek risk grubu

için önerilmiştir. Nod pozitif hastalığın adjuvan sistemik tedavisinde bugün için daha etkili olduğunu düşündüğümüz antrasiklin tabanlı rejimler 100 ve 120 mg/m² epirubisin içeren CEF rejimleri ve uzun takip sonuçları ile ardışık dört kr AC - dört kr paklitaksel, altı kr TAC ve ardışık üç kr CEF -  kr dosetaksel rejimleri tercih edilmektedir. St.Galen konsensusunda taksanlı tedavilerin nod pozitif hastalarda kullanımı konusunda çalışma kurgularının iyi olmayışı, hormona duyarlı ve duyarsız grupların birlikte değerlendirilmesi, farklı süreli tedavilerin karşılaştırılması gibi zayıf yönler nedeniyle görüşler ikiye ayrılmıştır. Bu rejimlerin seçiminde hastanın yaşı, menopozal durumu ve beraberinde uygulanacak transtuzumab tedavisinin kardiyotoksisite riski de (Her-2/neu pozitif hastalar için) göz önüne alınmalıdır.

l Negatif Meme Tümörleri

Bugün için yüksek riskli olduğu düşünülen bir başka meme kanseri alt grubu ise üçlü negatif, yani hem hormon reseptörü, hem de HER-2/neu ekspresyonu olmayan tümörlerdir. Bu grup tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (106).

Histolojik olarak üçlü negatif kanserlerin az diferansiye oldukları düşünülmektedir. Henüz bu grubun tedavisi için özel bir strateji olmadığından bu grup hastalar standart adjuvan taksan ve antrasiklin içeren kemoterapi rejimleriyle tedavi edilmektedir. Bu grubun histolojik olarak BRCA1 ile ilişkili meme kanserlerine benzerliği olduğundan, platinum grubu ilaçların bu tümörlerde etkili olabileceği yönünde hipotezler vardır (107).

Adjuvan Kemoterapide Zamanlama

Adjuvan kemoterapi genellikle operasyondan 4-6 hafta sonra başlar. Daha erken başlamanın faydası gösterilememiştir ancak 12 haftadan geç başlanmasının yararı azalttığı bildirilmiştir (108). Adjuvan kemoterapi alması gereken hastaların büyük bölümünün adjuvan radyoterapiye de ihtiyaı

olmaktadır. Genellikle kemoterapi ve radyoterapinin birlikte verilmesi özellikle antrasiklin tabanlı rejimlerde toksisite nedeniyle tercih edilmez. Cerrahi sınırlarda tümör içermeyen olgularda post-operatif altıncı ayı geçmeyecek şekilde adjuvan radyoterapi, kemoterapinin bitimine kadar nüks ve mortalite açısından olumsuz bir etkisi olmadan bekletilebilir. Aynı zamanda endokrin tedavi alması gereken hastalarda endokrin tedavi adjuvan kemoterapi ve radyoterapi tamamlandıktan sonra başlanmalıdır.

Adjuvan Biyolojik Tedaviler

Trastuzumab rekombinan insan anti-HER-2/neu monoklonal antikorudur (109). Yapılan dört büyük çalışma (NSABP B31, N-9831, HERA ve BCIRG 006) ve bir küçük tek merkezli çalışmanın sonuçları Her2/neu pozitif olgularda adjuvan trastuzumab uygulanmasının nükslerde %50'ye varan azalma sağladığını göstermiştir (94). Üç yıllık takipleri olan bu çalışmaların iki tanesinde sağkalım farkı da ortaya çıkmıştır (HERA ve NSABP/N9831). Bu güne kadar onkolojide bir tek tamoksifen bu kadar kısa sürede sağkalım farkı oluşturan ilaç olmuştur (110).

Adjuvan trastuzumab tedavisi ile ilgili iki ana sorun kemoterapiden sonra mı (ardışık), birlikte mi verileceği ve trastuzumab tedavisinin süresidir. Elimizdeki veriler ardışık mı beraber mi sorusunu aydınlatacak düzeyde değildir, kombine NSABP B-31/N9831 çalışma verilerinin planlanmış bir analizinde ardışık kolda etkinlik daha az, kardiyak toksisite daha fazla gibi görünse de bu bilgi şu anda klinik uygulamamızı etkileyecek düzeyde değildir. Küçük ölçekli bir çalışma olan FinHer çalışmasında daha kısa süreli tedavi ile bir yıl kullanımına eşdeğer hastalıksız sağkalım bildirilmişse de bu çalışmanın hasta sayısı az ve sonuçlarının güvenlik sınırı oldukça geniştir (111). Adjuvan altı ay ve bir yıl trastuzumab vermeyi kıyaslayan bir çalışma halen devam etmektedir. Hangi hastaların trastuzumab tedavisinden daha fazla fayda göreceği sorusunu cevaplamak için yapılan çalışmalara bakıldığında, teorik olarak tüm

Her2/neu pozitif olguların bu tedaviden faydalandığı gözlenmiştir. Ancak örneğin HERA çalışmasının trastuzumab içermeyen koluna bakıldığında en fazla nüks gelişen olguların dörtten fazla nodal tutulumu olan ve hormon reseptörleri negatif hastalar olduğu gözlenmiştir. Şu ana kadar olan takiplerde trastuzumab tedavisinin genel olarak iyi tolere edildiği ve kardiyak toksisitenin sağlanan yarara göre yüksek olmadığı bildirilmiştir. Ancak uzun dönem kardiyak etkiler henüz iyi bilinmemektedir.

Adjuvan Endokrin Tedaviler

Meme kanserinin hormona bağlı bir kanser olup hormonal manipulasyonlarla tedavi edilebilir. Östrojenin meme kanseri yapıcı etkisi tam olarak bilinmemekle beraber bir promoter olduğu, memedeki duktusların proliferasyonunu artırdığı ve bu hızlı proliferasyon sırasında mutasyonların gelişebildiği ayrıca metabolitlerinin DNA hasarı yaptığı gibi teoriler bulunmaktadır (112).

Premenapozal ve postmenapozal kadınlarda östrojen kaynakları farklıdır. Premenapozal kadınlarda östrojen kaynağı overler iken postmenapozal kadınlarda sürrenal bezlerdir.

1950'li yıllarda over ablasyonu hem metastatik hem de erken evre hastalıkta standart tedavilerdendi. Daha sonraki yıllarda ise over ablasyonu yerini farmakolojik hormonal manipulasyonlara bırakmıştır. Bu grup ilaçlar içinde iki önemli sınıf:

1. Selektif östrojen reseptör blokerleri: Östrojen ile yarışarak ER'nü bloke eden ajanlar
2. Aromataz inhibitörleri (AI): Androjenden östrojen yapımını sağlayan aromataz enzimini bloke eden ajanlardır.

Selektif östrojen blokerleri (tamoksifen) östrojen reseptörlerini bloke ettiğinden hem premenapozal hem de postmenapozal hastalarda kullanılmaktadır. Overlerin cerrahi, radyoterapi veya medikal ablasyonu ya da

supresyonu premenapozal meme kanseri hastalarında uygulanan bir tedavi yöntemidir. Aromataz inhibitörleri ise östrojen sentezini bloke ederek sadece postmenapozal hastalarda kullanılabilen anti-hormon tedavisi olarak karşımıza çıkar.

Tamoksifen

Tamoksifen 1970'li yıllardan itibaren meme kanseri tedavisinde kullanılan uzun dönem etki ve yan etkileri ile ilgili yeterli veri elde edilmiş bir seçici östrojen reseptör modulatörüdür. Parsiyel agonist etkileri hem olumlu (kemik yoğunluğu ve serum kolesterol profili) hem de olumsuz (endometriyum kanseri) etkilerden sorumludur. Tamoksifenin meme kanseri tedavisinde etkinliğini değerlendiren en kapsamlı çalışma EBCTCG meta-analizleridir. En son 2005 yılında yayınlanan analizin sonuçları şu şekilde özetlenebilir (90).

1.ER pozitif tümörlü hastalarda beş yıl tamoksifen kullanımı yıllık nüks riskinde %41, yıllık ölüm riskinde ise %34 azalma yapmaktadır. Bu rakamlar mutlak değer olarak 15 yılda nüks riskinde %15, meme kanserine bağlı ölümlerde %9 azalma anlamına gelmektedir. Mortalitedeki azalma 15 yılda ilk beş yıla göre yaklaşık üç kat daha fazla iken, nüks riskinde azalma en fazla ilk beş yılda belirgin gözükmemektedir. Oransal risk azalması hem 50 yaş altı ve üstü, hem de nod negatif ve nod pozitif gruplarda benzer görünmektedir. Ancak mutlak yarar nod pozitif grupta nod negatif gruba göre daha fazladır.

2.Tamoksifen diğer endokrin tedavilerde olduğu gibi reseptör pozitif hastalarda etkilidir. Hem ER hem de PR varlığında tedaviden alınan faydayı belirleyen ER pozitifliğidir.

3.Tamoksifenin etkinliği açısından indirekt karşılaştırmalarda 20mg/gün ile üzeri doz şemaları arasında fark bulunmamıştır.

4.Tamoksifenin tedavi etkinliği kemoterapiden bağımsızdır.

5. Tamoksifenin etkinliği açısından beş yıl kullanımı, 1-2 yıla göre daha üstün bulunmuştur. İlk beş yıldaki yararlı etkilerin sonraki yıllarda devam ettiği

gözlenmiştir. Beş yıldan uzun kullanımın araştırıldığı iki çalışmada (NSABP ve Scottish Çalışmaları) daha uzun süreli kullanımının faydası olmadığı, endometrium kanseri riskinin de iki kat arttığı saptanmıştır. Bir ECOG çalışmasında ise beş yıldan fazla kullanımın ER pozitif hasta grubunda sağkalım sürelerini uzattığı bildirilmiştir (113).

6. Intergrup 0102 Çalışması'nın sonuçlarına göre tamoksifenin kemoterapi sonrası verilmesi uygun bulunmuştur (114).

7. Tamoksifenin ER pozitif tümörlü hastalarda karşı memede kanser gelişme riskini anlamlı oranda azalttığı gözlenmiştir (90).

Sonuç olarak tamoksifen (20mg/gün dozunda), ER pozitif tümörlü tüm meme kanseri hastalarında standart tedavi yaklaşımıdır. Elimizdeki veriler çerçevesinde beş yıl kullanılması önerilmektedir.

Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri östrojen sentezini inhibe ederler. Metastatik hastalıkta tamoksifene üstünlüğü 2000'li yıllarda gösterilen bu ajanların daha sonra adjuvan tedavideki rolleri araştırılmıştır. Genel olarak premenapozal kadınlarda hipotalamus-hipofiz aksını uyardıkları için önerilmezler.

Kemoterapiye bağlı menapoza giren kadınlarda kullanımı ise henüz araştırma konusudur. Aromataz inhibitörlerinin adjuvan tedavideki rolünü araştıran çalışmaların bir kısmı Aİ'lerini tamoksifen ile başa baş kıyaslarken bir kısmı da tamoksifen ile Aİ'nin ardışık kullanımını test etmiştir. Bu çalışmaların en büyüğü olan ATAC çalışmasında tamoksifenin beş yıl kullanımı anastrozol ile kıyaslanmış ve 100 aylık takipte anastrozolün hastalıksız sağkalım sürelerinde tamoksifene üstünlüğünün devam ettiği bildirilmiştir (115). Uzun dönem takipte anastrozol kolu için yeni bir toksisite belirlenmemiş olup, beş yıl kullanımdan sonra osteoporoza bağlı kemik kırıklarında gözlenen farkın istatistiksel anlamı kalmamaktadır. Bu çalışmada reseptör grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde ER pozitif, PR negatif grupta yararın daha fazla olduğu

gözlenmiş ancak daha sonra tümör dokularının üçte birine ulaşarak yapılan alt çalışmada bu sonuç doğrulanmamıştır (116). Anastrozol, uzak metastaz gelişimini, nükse kadar geçen süreyi ve kontrateral meme kanseri gelişimini de önlemiştir. Diğer bir AI olan letrozol ise BIG 98 çalışmasında tamoksifen ile kıyaslanmış ve 51 aylık takipte letrozol kolu olaysız sağkalımda tamoksifene üstünlük göstermiştir. Letrozol kolunda kemik ve kardiyak olaylar daha fazla görülürken, tromboemboli, endometriyal patolojiler ve menapozal semptomlar tamoksifen kolunda daha fazla gözlenmiştir. ATAC çalışmasında anastrozol alan kolda kemik kaybı ve kırıklarının anlamlı olarak daha fazla olduğu rapor edilmiştir. BIG 98 çalışmasında reseptör alt gruplarına göre etkinlik bakıldığında bir fark saptanmamıştır. ATAC ve BIG 98 çalışmaları sonucunda anastrozol ve letrozol postmenapozal kadınlarda adjuvan endokrin tedavide kullanım için pek çok ülkede onay almıştır. MA 17 çalışması beş yıl tamoksifen tedavisi alan ve remisyonunda olan hastalarda letrozol kullanımının etkinliğini araştırmak için planlanmış bir çalışmadır (117). Bu çalışmanın önceden planlanmış analizlerinde letrozolün tamoksifene göre hastalıksız sağkalım sürelerini anlamlı derecede uzattığı rapor edilince çalışma erken kapanmıştır. Genel sağkalımda iki grup arasında fark görülmezken, nod pozitif grupta letrozol tamoksifene göre anlamlı sağkalım faydası göstermiştir.

İki yıl tamoksifen kullanımından sonra üç yıl anastrozol kullanımının hastalıksız sağkalımı uzattığı üç çalışmada gösterilmiştir (ARNO, ITA, ABCSG) (118,119). Bu üç çalışmanın metaanalizinde anastrozol tedavisine geçiş (switch) yapan hastalarda hastalıksız sağkalım, uzak metastazsız sağkalım ve genel sağkalımın daha üstün olduğu rapor edilmiştir (120). Tek tek bakıldığında ise çalışmaların hiçbirinde iki kol arasında genel sağkalım açısından bir fark saptanmamıştır. Tamoksifen kullanımından sonra bir başka AI olan ekzemestanın etkinliğini araştıran diğer bir çalışma ise IES çalışmasıdır (121). Bu çalışmada 56 aylık takipte ardışık tedavi alan kolda hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım(ER pozitif grupta) daha üstün bulunmuştur. Ekzemestan

alan grupta daha az kontrlateral meme kanseri, venöz tromboemboli ve jinekolojik patolojiler, daha fazla kemik kırığı ve artralji gözlenmiştir. Adjuvan ardışık kullanım (switch) çalışmalarının sonuçları ışığında anastrozol, letrozol ve eksemestan postmenapozal meme kanseri hastalarının adjuvan endokrin tedavide tamoksifenden sonra ardışık kullanımında onay almıştır. Tüm bu adjuvan Aİ çalışmalarının sonuçlarını göz önüne alarak ASCO kılavuzu Aİ'lerinin ER pozitif tümörlü hastaların adjuvan tedavisinde kullanılmasının uygun olduğunu belirtmiş, postmenapozal ER pozitif hastalarda tamoksifene alternatif olduğunu, tamoksifen kontrendikasyonu olan hastalarda kullanılabileceğini, beş yıl tamoksifen kullanan hastaların beş yıl letrozol kullanılması açısından değerlendirilmesi gerektiğini veya 2-3 yıl tamoksifen kullanan hastaların bir Aİ'ne geçerek toplam beş yıllık tedavilerini tamamlayabileceğini vurgulamıştır (122).

Her-2/neu pozitif hastalarda prognozun daha kötü olduğundan ve Aİ'nin Her-2/neu ve ER'nün işbirliği ile aktive olan yolakları tamoksifene göre daha iyi bloke edebileceği düşünüldüğü için genel eğilim bu gruba Aİ verilmesi yönündedir. Genel olarak yan etkilerine bakıldığında Aİ'nin kemik kaybını ve kas-iskelet sistemine ait şikayetleri artırdıkları, buna karşılık endometriyum kanseri ve tromboembolizm açısından tamoksifene göre daha avantajlı oldukları görülmektedir.

Over Ablasyonu

Premenapozal reseptör pozitif hastalarda over ablasyonu çeşitli şekillerde gerçekleştirilebilir. Cerrahi ooferektomi over hormonlarında hemen ve kalıcı bir etki yaparken çeşitli şemalardaki radyoterapi de over ablasyonu sağlayabilir. Radyoterapi ile sağlanan ablasyon tam olmayabilir ve gecikebilir bu nedenle biyokimyasal olarak izlenmelidir. Günümüzde pek çok ülkede radyoterapi ve cerrahi ile yapılan ablasyondan çok farmakolojik ablasyon tercih edilmektedir.

Bu yöntemin en önemli özelliği tedavi bitiminde over fonksiyonlarının normale dönebilmesidir.

Over ablasyonun faydalı bir tedavi olduğuna dair ilk veriler *EBCTCG* meta-analizlerinden gelmiştir. Over ablasyonu veya supresyonu yapılan hastalarda yapılmayanlara göre 15 yılda nüks gelişme riski mutlak değer olarak %4,3 meme kanserine bağlı mortalite olasılığı ise mutlak değer olarak %3,2 daha az bulunmuştur (90). Tamoksifenden farklı olarak over ablasyonu + kemoterapi ve kemoterapi çalışmalarında kemoterapiye over ablasyonunun eklenmesinin ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Kemoterapinin zaten over fonksiyonlarını baskılıyor olması bu durumu kısmen açıklayabilir. Over supresyonunun süresi kesinlik olmamakla beraber en az üç yıl, Her-2/neu pozitif ve hormon reseptörü pozitif hastalarda ise beş yıl olması gerektiği konusunda St.Galen konsensusunda görüş birliğine varılmıştır (123). Over supresyonunun zamanlaması tam olarak belirlenmemiştir ancak genellikle adjuvan kemoterapi sonunda kullanılması kabul görmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2000 – Mayıs 2013 tarihleri arasında takip edilen toplam 500 opere meme kanserli hastanın dosya ve patoloji kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan 41'i uzak metastazı olmayıp, opere edilmiş, beş nod ve üstü aksillar lenf nodu tutulumu gösteriyor ve adjuvan tedavi görmüştü. Bu 41 hastadan 37'si çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olup, 23'ü beş yılı aştığı halde hastalıksız iken (çalışma grubu), 14'ünde ise takipte nüks/metastaz gelişmişti (kontrol grubu).

Olgular, demografik özellikleri (yaş, menapozal durum, obezite gibi), primer tümörün anatomik ve histolojik özellikleri (primer tümörün boyutu, evresi, derecesi, Ki67, hormon reseptörleri, Her2/neu durumu gibi), tedavi yöntemleri (cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi, hormonal ve biyolojik tedaviler) ve prognoz (hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri) açısından genel ve karşılaştırmalı olarak incelendi.

Biyopsi materyallerinin immünohistokimyasal analizinde ER ve PR için, tümör nükleusunda $\leq 1\%$ boyanma olması negatif, $1-10\%$ boyanma (+), $11-30\%$ boyanma (++) ve $> 30\%$ (+++) kabul edildi (124). Her2/neu (+) olması için ya sadece immünohistokimyasal analizde (+++) veya immünohistokimyasal analizde (++) veya (+++) olup FISH (fluoresan in situ hibridizasyon) yöntemiyle (+) bulunma koşulu mevcuttu. Diğer olgular negatif kabul edildi. “St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011” kriterleri dikkate alınarak Ki-67 $< 14\%$ ise düşük ise (-), $\geq 14\%$ ise yüksek (+) olarak kaydedildi (10). Son olarak da p53 için $\leq 1\%$ boyanma olması negatif, $1-20\%$ boyanma (+), $21-50\%$ boyanma (++) ve $> 50\%$ (+++) kabul edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Bayan cinsiyet
- Erken evre meme kanseri tanısıyla opere edilmesi
- Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı olması ve tedaviyi yönlendirici immünohistokimyasal çalışmaların tam olarak yapılması
- Beş ve üzerinde aksiller nod tutulumu olması
- Tanı konulduğu sırada senkron uzak metastaz olmaması
- Takipte çalışma (nüks/metastaz gelişmeyen) grubu için en az beş yıl izlem süresinin dolmuş olması
- Hasta kayıtlarının yeterli olması

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Tedavi öncesi disseke edilemeyen (internal mamaryan, veya ipsilateral infra/supraklaviküler) bölgelerde klinik/radyolojik lenf nodu metastazı veya senkron uzak metastaz belirlenmesi
- Neoadjuvan tedavi (kemoterapi, radyoterapi veya hormonal tedavi) uygulanmış olması
- Cerrahin memede makroskopik tümör veya aksiller metastatik lenf nodu bırakması
- Post-operatif histopatolojik değerlendirmede, T4 tümör varlığı (cilt veya toraks duvarı ya da her ikisinin birlikte tutulumu, enflamatuvar karsinom) veya cerrahi sınır pozitifliği
- Yetersiz materyal nedeniyle eksik histopatolojik değerlendirme
- Adjuvan lokal (radyoterapi) ve/veya sistemik tedavi uygulanmamış olması

Çalışmada elde edilen veriler, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17 programı kullanılarak analiz edildi. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında gereğine göre Ki-Kare testi, Fisher'in Exact Ki-Kare testi ve Student 't' testi ve iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testleri kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 37 hastadan 23(%62)'ü beş yılı aştığı halde hastalıksız iken (çalışma grubu), 14(%38)'ünde adjuvan tedavi sonrası takip döneminde nüks/metastaz gelişmişti (kontrol grubu).

Hastaların demografik özellikleri ve meme kanseri ile ilişkili risk faktörleri Tablo I.'de gösterilmiştir. Yaş, menapozal durum, aile öyküsü, oral kontraseptif kullanımı, sigara ve obezite gibi risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri ve meme kanseri risk faktörleri

		Çalışma Grubu Sayı (%) n=23	Kontrol Grubu Sayı (%) n=14	Tüm Olgular Sayı (%) n=37
Yaş	Yıl Ortalama(S)	47±9	46±10	47±9
Menapozal (M) Durum	Pre-M	10(43)	5(36)	15(41)
	Peri-M	3(14)	2(14)	5(13)
	Post-M	10(43)	7(50)	17(46)
Aile Öyküsü	Var	4(17)	3(21)	7(19)
	Yok	19(83)	11(79)	30(81)
OKS Kullanımı	Var	4(17)	1(7)	5(14)
	Yok	19(83)	13(93)	32(86)
Sigara	Var	4(17)	1(7)	5(14)
	Yok	19(84)	13(93)	32(86)
Obesite	Var	6(26)	3(21)	9(24)
	Yok	17(74)	11(79)	28(76)

*Tüm değerler için $p>0.05$ olarak hesaplanmıştır. p değeri çalışma ve kontrol grupları arasındaki farkın istatistiksel değeri olarak hesaplanmıştır. Obesite varlığı için sınır değer VKİ (vücut kitle indeksi): ≥ 30 olarak alınmıştır.

Hastaların Klinik Özellikleri

Tüm olgularda en sık başvuru sebebi 26 (%70) hastada memede kitle hissetme şikayeti idi. Çalışma grubunda 14 (%61), kontrol grubunda 12 (%86) hasta memede kitle hissetme yakınmasıyla başvurmuştu. ($p=0.109$).

Genel olarak primer tümör 21 (%57) hastada sağ memede, 16(%43) hastada sol memede ve yerleşimi 20 (%54) hastada üst dış kadrandı. Çalışma grubunda primer tümör 16 (%70) hastada sağ memede, 7 (%30) hastada sol memede ve yerleşimi 12 (%52) hastada üst dış kadrandı. Kontrol grubunda primer tümör 5 (%36) hastada sağ memede, 9 (%64) hastada sol memede ve yerleşimi 8(%57) hastada üst dış kadrandı. Çalışma ve kontrol grubunda kanserin sağ-sol meme yerleşimlerinde anlamlı farklılık ($p=0.044$) mevcut iken kadrana göre yerleşim farklılığı yoktu ($p=0.965$). Kontrol grubunda MKC yapılan 2 olguda tümör, birinde sağ, diğerinde sol memede yerleşiktir.

Tümör Evresi ve Histopatolojik Özellikler

Tümör evresi ve histopatolojik özellikler Tablo II.'de olgu bazında, Tablo III.'de ise çalışma ve kontrol gruplarında gösterilmiştir.

Genel olarak tümör 32 (%87) hastada tek, 3 (%8) hastada iki, 2 (%5) hastada da üç odaklıydı. Çalışma grubunda 19 (%83) hastada tek odaklı, kontrol grubunda ise 13 (%93) hastada tek odaklıydı ($p=0.509$).

Çalışma ve kontrol grupları arasında invaziv duktal kanser (invaziv lobüler kanserde patolojik derecelendirme yapılmamaktadır) histolojilerinde tümör derecesi açısından anlamlı farklılık olup, çalışma grubunda 10 (%48) hastada derece 3 tümör mevcutken, kontrol grubunun tümünde derece 1 veya 2'ydi ($p=0.030$).

Tablo II. Olgularda tümörün histopatolojik özellikleri

Olgu No	Histoloji (Sayı)	Tümör Çapı (cm)	Tümör Derecesi	Örneklenen Nod (Sayı)	Metastatik Nod (Sayı)	Perinodal Yayılım
1	Duktal	2,5	2	17	12	(+)
2	Duktal	6	2	23	15	(+)
3	Duktal	3,2	3	25	25	(+)
4	Duktal	3,5	2	15	8	(+)
5	Duktal	4	3	17	15	(+)
6	Duktal+Lobüler	4	2	18	10	(-)
7	Duktal	3,5	3	26	6	(-)
8	Lobüler	1,5	-	17	6	(-)
9	Duktal	5	3	27	27	(+)
10	Duktal	2	1	27	10	(-)
11	Duktal	5	2	14	13	(+)
12	Duktal	2	3	19	11	(-)
13	Duktal	8	2	12	7	(+)
14	Duktal	11	3	22	14	(+)
15	Duktal	3,5	2	29	10	(-)
16	Duktal	3,5	2	13	13	(+)
17	Duktal	3	2	11	8	(+)
18	Duktal	2	3	18	12	(-)
19	Duktal	1,8	3	15	9	(-)
20	Lobüler	5	-	32	26	(+)
21	Duktal	2	2	18	11	(+)
22	Duktal	3	3	34	8	(-)
23	Duktal	1,5	3	17	5	(-)
24	Duktal	2	2	21	9	(-)
25	Lobüler	6	-	18	10	(+)
26	Duktal	2,3	2	14	12	(+)
27	Duktal	3	2	40	27	(+)
28	Duktal	2	2	9	9	(+)
29	Lobüler	5	-	44	17	(-)
30	Duktal	5	1	12	12	(+)
31	Duktal	6	2	33	20	(+)
32	Lobüler	2	-	28	25	(-)
33	Lobüler	2,1	-	13	13	(+)
34	Duktal	2	2	18	6	(+)
35	Duktal	4	2	14	7	(-)
36	Duktal	6	2	22	8	(-)
37	Duktal	3	2	15	15	(+)

No: 1-23 çalışma grubu, No: 24-37 kontrol grubu olgularıdır. Duktal+Lobüler tümörlü olguda duktal bileşenin derecesi belirtilmiştir.

Tablo III. Çalışma ve kontrol gruplarında tümörün evre ve histopatolojik özellikleri

		Çalışma Grubu Sayı (%) n=23	Kontrol Grubu Sayı (%) n=14	Tüm Olgular Sayı (%) n=37
Histoloji	Duktal (D)	21(92)	11(79)	32(86)
	Lobüler (L)	1(4)	3(21)	4(11)
	D+L	1(4)	0(0)	1(3)
Tümör Çapı (T Evresi)	T1	6(26)	5(36)	11(30)
	T2	14(61)	5(36)	19(51)
	T3	3(13)	5(28)	7(19)
Tümör Derecesi	Derece 1	1(4)	1(10)	2(7)
	Derece 2	10(48)	9(90)	19(61)
	Derece 3	10(48)	0(0)	10(32)
Örneklenen Lenf Nodu (ÖLN)	Sayı(Ort±SS)	20(±6)	20,21(±8,92)	20(±7)
Metastatik Lenf Nodu(MLN)	Sayı(Ort±SS)	12±(6)	13,57(±6,54)	13(±6)
MLN (N Evresi)	N2	8(35)	5(36)	13(35)
	N3	15(65)	9(64)	24(65)
Lenf Nodu Oranı (LNO)	MLN/ÖLN	0,61	0,66	0,61
Perinodal Tümör İnvazyonu	Var	13(44)	9(64)	22(59)
	Yok	10(56)	5(36)	15(41)

*LNO hesaplanırken her bir grup için medyan MLN ve medyan ÖLN değerleri kullanılmıştır.

*p değeri tümör derecesi (0.030) hariç tümünde >0.05

Çalışma ve kontrol gruplarında tümör evreleri Tablo IV.'de gösterilmiştir.

Tablo IV. Çalışma ve kontrol gruplarında tümör evreleri

		Çalışma Grubu Sayı (%) n=23	Kontrol Grubu Sayı (%) n=14	Tüm Olgular Sayı (%) n=37
Evre IIIA	T1N2M0	3(38)	3(60)	6(46)
	T2N2M0	4(50)	1(20)	5(38)
	T3N2M0	1(12)	1(20)	2(16)
Evre IIIC	T1N3MO	3(20)	1(11)	4(17)
	T2N3MO	9(60)	5(56)	14(58)
	T3N3MO	3(20)	3(33)	6(25)

*p değeri tümünde >0.05

Tümör çapları, TNM evrelendirmesi T sınıflarına kategorize etmeden, direk ölçülerek hesaplandığında, çalışma grubunda 3.7($\pm$ 2.2) cm, kontrol grubunda 4 ($\pm$ 2.4) cm olup; takipte metastaz gelişen (kontrol grubu) hastalarda tümör çapı daha büyük olmakla birlikte fark anlamlı bulunmamıştır. (p=0.604)

Çalışma ve kontrol gruplarında aksiler lenf nodu metastaz durumları Tablo V.'de gösterilmiştir. Gruplar metastatik lenf nodu sayılarına göre kategorize edildiğinde anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Tablo V. Çalışma ve kontrol gruplarında aksiller lenf nodu metastazı

		Çalışma Grubu Sayı/(%) n=23	Kontrol Grubu Sayı/(%) n=14	Toplam Sayı/(%)
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	5-9	8(35)	5(36)	13(35)
	10-19	12(52)	6(43)	18(49)
	20+	3(13)	3(21)	6(16)
	Toplam	23(100)	14(100)	37(100)

*p değeri >0.05

Tümörün immünohistokimyasal özellikleri Tablo VI.'da olgu bazında, Tablo VII.'de ise çalışma ve kontrol gruplarında gösterilmiştir.

Olgularda hormon reseptörü pozitifliği (luminal A ve B) yüksek oranda (%87) mevcuttu, özellikle luminal B (% 65) en sık tümör alt tipiydi. Bu yönden çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0.517).

Tümörde p53 düzeyi 19 (%53) hastada (-), 6 (%16) hastada (+), 3 (%8) hastada (++) , 8 (%23) hastada da (+++) bulundu. Çalışma grubunda p53 düzeyi (-) olan 14 (%64) hastaya karşılık, kontrol grubunda sadece 5 (%36) hasta mevcuttu ve aradaki fark anlamlıydı (p=0.036).

Tablo VI. Olgularda tümörün immünohistokimyasal özellikleri

Olgu No	ER	PR	HER2	Kİ67	P53	Tümör Tipi
1	(+++)	(+++)	(-)	(-)	(-)	Luminal A
2	(+++)	(+++)	(-)	(+)	(-)	Luminal B
3	(+++)	(-)	(-)	(+)	(-)	Luminal B
4	(+)	(+++)	(+)	(+)	(-)	Luminal B
5	(+)	(+)	(-)	(-)	(+++)	Luminal A
6	(++)	(+)	(-)	(+)	(+++)	Luminal B
7	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	HER2/neu(+)
8	(+++)	(+++)	(+)	(+)	(-)	Luminal B
9	(-)	(-)	(-)	(-)	(+++)	Üçlü(-)
10	(+++)	(+++)	(+)	(-)	(+++)	Luminal B
11	(+++)	(+)	(-)	(-)	(-)	Luminal A
12	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	Luminal B
13	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	Luminal B
14	(+++)	(+++)	(-)	(+)	(+)	Luminal B
15	(+++)	(+++)	(-)	(-)	(+++)	Luminal A
16	(-)	(++)	(-)	(+)	(-)	Luminal B
17	(-)	(+++)	(+)	(+)	(-)	Luminal B
18	(+)	(++)	(+)	(+)	(-)	Luminal B
19	(-)	(+++)	(-)	(+)	(+++)	Luminal B
20	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	Luminal B
21	(+++)	(+)	(+)	(+)	(+)	Luminal B
22	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	HER2/neu(+)
23	(+)	(++)	(+)	(-)	(-)	Luminal B
24	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	Üçlü(-)
25	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	Luminal A
26	(+++)	(+++)	(-)	(+)	(+)	Luminal B
27	(++)	(++)	(-)	(-)	(+)	Luminal A
28	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	Luminal B
29	(+++)	(+++)	(-)	(+)	(-)	Luminal B
30	(+++)	(+++)	(-)	(+)	(-)	Luminal B
31	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	Luminal A
32	(+++)	(+++)	(-)	(+)	(++)	Luminal B
33	(-)	(+++)	(+)	(+)	(+++)	Luminal B
34	(+++)	(+++)	(+)	(-)	(-)	Luminal B
35	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Üçlü(-)
36	(+++)	(+++)	(+)	(+)	(++)	Luminal B
37	(+)	(+)	(+)	(+)	(+++)	Luminal B

No: 1-23 çalışma grubu, No: 24-37 kontrol grubu olgularıdır.

Tablo VII. Çalışma ve kontrol gruplarında tümörün immünohistokimyasal özellikleri

		Çalışma Grubu Sayı (%) n=23	Kontrol Grubu Sayı (%) n=14	Tüm Olgular Sayı (%) n=37
ER	(-)	6(26)	4(29)	10(27)
	(+)	7(31)	3(21)	10(27)
	(++)	1(4)	1(7)	2(5)
	(+++)	9(39)	6(43)	15(46)
PR	(-)	4(17)	2(14)	6(16)
	(+)	7(31)	4(29)	11(30)
	(++)	3(13)	1(7)	4(11)
	(+++)	9(39)	7(50)	16(43)
ER/PR	Tümü (-)	3(13)	2(14)	5(14)
	En az biri (+)	20(87)	12(86)	32(86)
HER2/neu	(-)	12(52)	10(71)	22(60)
	(+)	11(48)	4(29)	15(40)
Ki67	(-)	8(35)	6(43)	14(38)
	(+)	15(65)	8(57)	23(62)
P53	(-)	14(64)	5(36)	19(53)
	(+)	2(9)	4(29)	6(17)
	(++)	0(0)	3(21)	3(8)
	(+++)	6(27)	2(14)	8(22)
Tümör Tipi	Luminal A	5(22)	3(22)	8(22)
	Luminal B	15(65)	9(64)	24(65)
	HER2/neu (+)	2(9)	0(0)	2(5)
	Üçlü (-)	1(4)	2(24)	3(8)

*p değeri P53 (0.036) hariç tümünde >0.05

Hastalara Uygulanan Tedaviler

Cerrahi tedavi olarak olgulardan 35 (%95)'ine MRM, 2(%5) olguya da MKC uygulanmıştı. Çalışma grubunda tüm hastalara, kontrol grubunda ise 12 (%86) hastaya MRM yapılmıştı (p=0.062). Tümörün adjuvan sistemik tedavileri yönlendirici bazı özellikleri ve hastalara uygulanan adjuvan tedaviler Tablo VIII.'de olgu bazında, Tablo IX.'da çalışma ve kontrol gruplarında gösterilmiştir.

Tablo VIII. Olgularda tümörün adjuvan sistemik tedavileri yönlendirici özellikleri ve uygulanan adjuvan tedaviler

Olgu No	Tümör tipi	HER2/neu	Radyasyon Tedavisi	Kemoterapi ve Biyolojik Tedavi	Hormonal Tedavi
1	Luminal A	(-)	(+)	4EC⇒4Tx(h)	L/61
2	Luminal B	(-)	(+)	4EC⇒4Tx(h)	L/67
3	Luminal B	(-)	(+)	6FEC	T/24⇒L/82
4	Luminal B	(+)	(+)	4EC⇒4Tx(h)	L/18⇒Ex/72
5	Luminal A	(-)	(+)	6EC⇒4Tx	Ex/60
6	Luminal B	(-)	(+)	6EC⇒4Tx	T+G/24⇒As/36
7	HER2/neu(+)	(+)	(+)	4EC⇒4Tx(h)	-
8	Luminal B	(+)	(+)	6EC	L/60
9	Üçlü(-)	(-)	(+)	3FEC⇒3Tx	-
10	Luminal B	(+)	(+)	4EC⇒4Tx	T/24⇒L/56
11	Luminal A	(-)	(+)	4EC⇒4Tx(h)	As/60
12	Luminal B	(-)	(+)	4EC⇒4Tx	T+G/24⇒L/36
13	Luminal B	(+)	(+)	6EC⇒2Tx	T+G/24⇒L/84
14	Luminal B	(-)	(+)	4EC⇒4Tx(h)	L/60
15	Luminal A	(-)	(+)	4EC⇒4Tx(h)	Ex/60
16	Luminal B	(-)	(+)	6EC⇒4Tx	T/12⇒As/48
17	Luminal B	(+)	(+)	4EC⇒4Tx	T/24⇒L/108
18	Luminal B	(+)	(+)	4EC⇒4Tx(h)	T+G/24⇒L/60
19	Luminal B	(-)	(+)	4EC⇒4Tx(h)	T/24⇒L/36
20	Luminal B	(+)	(+)	4EC⇒4Tx	(T/18⇒L/60)+G/24
21	Luminal B	(+)	(+)	4EC⇒4Tx(h)	Ex/60
22	HER2/neu(+)	(+)	(+)	4EC⇒4Tx+H/12	-
23	Luminal B	(+)	(+)	4EC⇒4Tx(h)+H/12	L/60+G/24
24	Üçlü(-)	(-)	(+)	6TAC	-
25	Luminal A	(-)	(+)	4EC⇒4Tx	T/42⇒L/6
26	Luminal B	(-)	(+)	4EC⇒4Tx	T/53+G/24
27	Luminal A	(-)	(+)	4EC⇒4Tx(h)	As/20
28	Luminal B	(-)	(+)	4EC⇒4Tx	T/9
29	Luminal B	(-)	(+)	6FEC	T/24⇒Ex/20
30	Luminal B	(-)	(+)	6FEC	L/26
31	Luminal A	(-)	(+)	3FEC	T/8
32	Luminal B	(-)	(+)	4EC	As/3
33	Luminal B	(+)	(+)	6TAC⇒H/12	As/12⇒T/12
34	Luminal B	(+)	(+)	6TAC	T+G/46
35	Üçlü(-)	(-)	(+)	4EC	-
36	Luminal B	(+)	(+)	4EC⇒4Tx+H/12	L/6⇒T/13
37	Luminal B	(+)	(+)	4EC⇒4Tx(h)+H/6	L/42

No: 1-23 çalışma grubu, No: 24-37 kontrol grubu olgularıdır. Tüm olguların cerrahi tedavisi MRM iken 27 ve 32 numaralı olgulara MKC yapılmıştır. Harflerden önceki rakam kür adedini, harflerden sonraki (rakam) ilacın veya tedavi rejiminin kullanıldığı ay sayısını, (+): eşzamanlı kullanımı, ⇒: bir tedavi bitiminden sonraki tedaviye geçişi ifade etmektedir. E:Epirubisin, A:Doksorubisin, C: Siklofosfamid, F: 5-Fluorourasil, Tx: Taksan (TAC ve 4Tx içindeki T veya Tx: Dosetaksel, 4Tx(h) içindeki Tx: Paklitaksel), H: Trastuzumab. FEC, EC, TAC ve Tx kemoterapi rejimlerinde kürler 3'er hafta aralıkla uygulanır, Tx(h)rejiminde (h) haftalık anlamındadır, her kür 4 adet birer hafta aralıklı Paklitaksel tedavisidir, 4Tx(h): 4 kür yani 16 hafta Paklitaksel uygulamasını ifade eder. Hormonal tedaviler başlığı altındaki T:Tamoksifen, As: Anastrozol, L: Letrozol, Ex: Eksemestan, G: Goserelin anlamındadır.

Tablo IX. Çalışma ve kontrol gruplarında tümörün adjuvan sistemik tedavileri yönlendirici özellikleri ve uygulanan adjuvan tedaviler

		Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Tüm Olgular	P Değeri
Tümör Tipi Sayı (%)	LuminalA	5(22)	3(21)	8(22)	0.517
	Luminal B	15(65)	9(65)	24(65)	
	HER2/neu (+)	2(9)	0(0)	2(5)	
	Üçlü (-)	1(4)	2(24)	3(8)	
HER2/neu Sayı (%)	(-)	12(52)	10(71)	22(60)	0.247
	(+)	11(48)	4(29)	15(40)	
Kemoterapi Kür Sayısı	Ortalama(SS)	8±1	6.4±1.8	7.3±1.6	0.001
Kemoterapi Sayı (%)	≤6 Kür (olgu sayısı)	3(13)	8(57)	11(30)	0.004
	>6 Kür (olgu sayısı)	20(87)	6(43)	26(70)	
Taksan Rejimi Sayı (%)	(+)	21(91)	9(64)	30(81)	0.042
	(-)	2(9)	5(36)	7(19)	
HER2/neu(+) Sayı (%)	Trastuzumab(+)	2(18)	3(75)	5(33)	0.018
	Trastuzumab(-)	9(82)	1(25)	10(67)	
Hormonal Tedavi Süresi (Ay)	Ortalama(SS)	75.7±21.7	30.5±21.4	58.8±30.8	<0.001
Hormonal Tedavi Rejimi Sayı (%)	Tamoksifen±G	0(0)	3(25)	3(9)	0.019
	Aİ±G	10(50)	4(33)	14(44)	
	Switch±G	10(50)	3(25)	13(41)	
	Diğer	0(0)	2(17)	2(6)	
Switch Rejiminde Tamoksifen Süresi (Ay)	Ortalama(SS)	22.2±4	39.7±14.6	26.2±10.4	0.004
Switch Rejiminde Tamoksifen Sayı (%)	≤36 Ay (olgu sayısı)	10(100)	1(33)	11(85)	0.005
	>36 Ay (olgu sayısı)	0(0)	2(67)	2(15)	

Hormonal Tedaviler Luminal A ve B olgularda analiz edilmiştir. G: Goserelin anlamındadır.

Aİ: Aromataz inhibitörü (Anastrozol, Letrozol veya Eksemestan)

Switch: Ortalama 2-3 yıl tamoksifen sonrası aromataz inhibitörü tedavisine geçiş.

Adjuvan Radyoterapi

Cerrahi tedavi sonrasında tüm olgulara ilk 6 ay içinde adjuvan radyoterapi uygulanmıştır. Bu tedavi 6 kür ve altında alan hastalara kemoterapi bitiminde, 8 kür alanlarda ise ilk 4 kürden sonra uygulanmıştır.

Adjuvan Kemoterapi ve Trastuzumab Tedavisi

Olguların aldığı ortalama adjuvan kemoterapi kür sayısı çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla 8 ± 1 ve 6.4 ± 1.8 kür şeklinde olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.001$). Toplam adjuvan kür sayısı ≤ 6 ve >6 olarak kategorize edildiğinde çalışma grubunda 20 (%87), kontrol grubunda 6 (%43) hasta >6 kür almış olup, gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.004$).

Tüm hastalar öncelikle 3-6 kür antrasiklin tabanlı kemoterapi almıştır. Antrasiklin tabanlı kemoterapinin ardından veya eşzamanlı olarak çalışma grubunda 21 (%91), kontrol grubunda 9 (%64) olgu adjuvan taksan tabanlı kemoterapi de almıştır ($p=0.042$).

HER2/neu (+) olgular arasında çalışma grubundaki 11 olgudan 2 (%18)'si, kontrol grubundaki 4 olgudan 3 (%75)'ü adjuvan trastuzumab tedavisi almıştır ($p=0.018$).

Adjuvan Hormonal Tedaviler

Tüm hormon reseptörü pozitif (luminal A ve B) hastalar hormonal tedavi almıştır. Olguların hormonal tedavi rejimleri “Tamoksifen±Goserelin”, “Aromataz İnhibitörü±Goserelin”, “Switch rejimi±Goserelin” ve “Diğer” olarak kategorize edildiğinde, çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.019$).

Olguların aldığı ortalama adjuvan hormonal tedavi süreleri çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla 75.7 ± 21.7 ve 30.5 ± 21.4 ay olup, gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.000$).

Özellikle switch rejiminde ortalama tamoksifen alma süresi çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla 22.2 ± 4 ve 39.7 ± 14.6 aydı ve anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.004$). Switch rejiminde tamoksifen alma süresi ≤ 36 ve >36 ay olarak kategorize edildiğinde çalışma grubunda 0(%0), kontrol grubunda 2(%67) hasta >36 ay tamoksifen almış olup, gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.005$).

Prognoz Verileri

Çalışma Grubu

Çalışma grubunda genel sağkalım süresi ortalama 96,5 (± 29.7), medyan 93 (min.: 60, max.: 149) aydır. Bu, çalışmaya dahil edilme kriteri olan minimum 5 yıl (60 ay) sürenin oldukça üzerinde olduğu için olgularda kür sağlandığı kabul edilmiştir.

Kontrol Grubu

Kontrol grubunda olgu bazında ve tümör tipine göre, ilk metastaz bölgeleri ve ilk nüks/metastaz gelişme (hastalıksız sağkalım) süreleri sırasıyla Tablo X. ve Tablo XI.'de gösterilmiştir.

Tablo X. Kontrol grubunda olgu bazında tümör tipine göre nüks/metastaz gelişme (hastalıksız sağkalım) süresi ve metastaz bölgeleri

Olgu No	Tümör tipi	İlk Metastaz Yeri	İlk Metastaz Süresi (Ay)
24	Üçlü(-)	Akciğer	12
25	Luminal A	Kemik	48
26	Luminal B	Uzak Lenf Nodu	59
27	Luminal A	Akciğer	27
28	Luminal B	Karaciğer	15
29	Luminal B	Kemik	49
30	Luminal B	Kemik	29
31	Luminal A	Karaciğer ve Kemik	12
32	Luminal B	Kemik	6
33	Luminal B	Beyin	29
34	Luminal B	Uzak Lenf Nodları	51
35	Üçlü(-)	Kemik	7
36	Luminal B	Karaciğer	28
37	Luminal B	Karaciğer	20

Kontrol grubunda nüks/metastaz gelişme süresi ortalama 28 (± 17.6), medyan 27.5(min.:6, max.:59) aydır. Kontrol grubunda, tümör tipine göre incelendiğinde üçlü negatif grupta ortalama metastaz gelişmesi luminal (hormon reseptörü pozitif) gruplara göre anlamlı derecede erken olmuştur ($p=0.048$).

Üçlü negatif gruptaki 2 olguda ilk metastaz bölgeleri akciğer ve karaciğer gibi visseral organlardı.

Tablo XI. Kontrol grubunda tümör tipine göre metastaz gelişme süresi ve ilk metastaz gelişen bölgeler

Tümör Tipi	Sayı (%)	İlk Metastaz Yeri					İlk Nüks/Metastaz Gelişme Süresi* (ay) Ortalama±SS
		Kemik	Karaciğer	Akciğer	Beyin	Diğer	
Luminal A	3(21)	2	1	1	0	0	29±18
Luminal B	9(64)	3	3	0	1	2	32±18
Üçlü Negatif	2(15)	0	1	1	0	0	10±4
Toplam	14(100)	5	5	2	1	2	23±12

*P=0,048

TARTIşMA

Meme kanseri Dünya’da en sık görülen kanser türlerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda en yüksek prevalansa sahip kanser olup, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde kadınlarda görülen kanserlerin %41’ini meme kanseri oluşturmaktadır. Ayrıca 2012 yılında ABD’nde yaklaşık 3 milyon invaziv meme kanseri öyküsü olan kadının yaşadığı ve aynı yıl içinde bu rakama 226.870 yeni olgunun katıldığı belirtilmektedir (1).

Meme kanserinde tanıda hastalığın evresi en önemli prognostik faktörlerden biridir. ABD’nde genel olarak olguların %60’ı lokalize evrede tanı almaktadır (1). Avrupa mamografi tarama programları davet edilerek incelenen ve 6-11 yıl izlenen kadınlarda meme kanserinde mortaliteyi %26 (%95 confidence interval %13-36) azaltmıştır (2). Evreye ek olarak sağkalımı etkileyen başlıca diğer faktörler tümör derecesi, hormon reseptör durumu ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2/neu) durumudur (1,3).

Erken evre (opere edilebilir ve uzak metastazı olmayan) lokal (evre I-II) ve bölgesel (evre III) meme kanseri olguları cerrahi tedaviler sonrasında adjuvan (radyoterapi, kemoterapi, biyolojik ve hormonal) tedaviler almaktadır (1,4). Özellikle hastalığın tanıdan itibaren sistemik yayılım potansiyelinin bilinmesi, yakın dönemde prognostik farklılık gösteren tümör subtiplerinin tespiti ve bu subtiplerin tedavisinde yol gösterecek prediktif faktörlerin belirlenmesi ile adjuvan tedavilerin hangi olguda, hangi sırada uygulanacağı konusu önem kazanmış, bu da tedavi ve sağkalımla ilişkili prediktif ve prognostik faktörlerin önemi arttırmıştır (4).

Bu çalışmada erken evre meme kanseri tanısıyla opere edilmiş, beş ve üzerinde aksiller lenf nodu tutulumu olması nedeniyle nüks/metastaz yönünden çok yüksek riskli kabul edilen hastaları retrospektif olarak değerlendirdik ve beş yılın üzerinde sağkalım elde edilen olgularla ( alışma grubu), adjuvan radyoterapi ve kemoterapi sonrası dönemde nüks ve/veya metastaz gelişmiş

olguları (kontrol grubu) karşılaştırarak, prediktif ve prognostik faktörler ile uygulanan tedavilerin özelliklerini analiz ettik.

Meme kanserinde iyi tanımlanmış bazı risk faktörleri mevcuttur. Bu risk faktörlerinin daha iyi anlaşılması, risk altındaki olguların belirlenebilmesi ve korunma yöntemleri açısından önemlidir (5-7). Bu çalışmada değerlendirilen olgularda ortalama yaş 47 (± 9), ailede meme kanseri öyküsü (%19), sigara kullanımı (%14), oral kontraseptif kullanımı (%14) ve obesite (%24) gibi risk faktörleri hem etkin değil, hem de çalışma alt grupları arasında farklı değildi. Tanıda olguların 15 (%40)'i premenapozal, 5 (%14)'i perimenapozal, 17 (%46)'si postmenapozal dönemde olup, çalışma ve kontrol grupları arasında menapozal durum açısından da fark yoktu.

Bu çalışmada meme kanseri erken evre (opere edilebilir) ve ileri evre (metastatik ve/veya opere edilemez) olarak kategorize edilmiş ve erken evre olgular arasında kanserin bölgesel olduğu (Evre III) olgular değerlendirilmiştir. Belki de kanserin bölgesel ileri karakterde (>4 nod tutulumu) olması sonucu bu olgularda en sık başvuru sebebi (%70) memede kitle hissetme şikayeti olmuştur. Ülkemizde mamografi ile tarama yapılmakta olsaydı bu evredeki olguların sayısının çok daha az olacağı tahmin edilebilir. Başvuru şikayeti yönünden çalışma ve kontrol grupları arasında farklılık tespit edilmemesi tümünde meme kanserinin tanıda bölgesel ileri olması nedeniyle beklenen bir bulgudur.

Aksiller lenf nodu tutulumu ≥ 10 olan 2.578 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada en sık (%82) histolojik alt tip duktal karsinom olarak bildirilmiştir (3). Bizim olgularımızda da meme kanserinin en sık (%87) histolojik tipi invaziv duktal karsinom olup çalışma ve kontrol grupları arasında kanserin histolojik tipi yönünden de farklılık mevcut değildi. Ancak histolojik tipi invaziv duktal karsinom olanlarda tümör derecesi dağılımında derece 2 ve 3 (sırasıyla %61 ve 32) tümörler ağırlıklı olmakla birlikte, çalışma grubunda 10 (%48) hastada derece 3 kanser mevcut iken, kontrol grubunda hiç olmaması dikkat çekiciydi

($p=0.030$). Bu bulgu, yüksek tümör derecesinin hastalığın doğal klinik seyrinde daha olumsuz olsa da, tedavi gören hastalarda özellikle kemoterapi ve radyoterapiye tümörün daha duyarlı olması açısından bir avantaj oluşturabileceğine işaret etmektedir. Literatürde de neoadjuvan antrasiklin ve taksan içeren kemoterapi sonrası cerrahiye verilen 183 olgunun retrospektif analizinde patolojik yanıt ile tümörün p53 ekspresyonu ve histolojik derece 3 olması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (125).

Çalışma grubunda primer tümör 16 (%70) hastada sağ memede, kontrol grubunda ise 9 (%64) hastada sol memede yerleşti ve anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.044$) ancak kadrana göre yerleşim farklılığı yoktu. Özellikle kontrol grubunda takipte metastaz geliştiği düşünüldüğünde, bu durum ütopik olarak sol memenin lenfatik anatomisinin tümörü sınırlama açısından farklılık taşıma olasılığını akla getirirse de, daha olasılıkla kalp lokalizasyonu nedeniyle adjuvan radyoterapinin sol memeye sağ kadar etkili verilememesi de bir faktör olabilir.

Meme kanserinde tanıda hastalığın evresi en önemli prognostik faktörlerden biridir (1). Tümör çapı adjuvan tedavinin gerekliliği için prognostik öneme sahiptir. Tümör boyutunun artması ile nüks/uzak metastaz oranı da doğru orantılı olarak artmaktadır. Tümör çapı özellikle nod negatif hastalarda ana prognostik faktör iken, nod pozitif hastalarda bu etki azalmaktadır. Bununla birlikte, tümör boyutu ile nüks/metastaz ve sağkalım arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda tümör boyutu arttıkça hastalıksız sağkalım süresinin de kısaldığı saptanmıştır (126,127). Bu çalışmada yüksek riskli, ancak cilt ve/veya göğüs duvarı tutulumu veya enflamatuvar meme kanseri (T4) olmayan ancak aksiller nod metastaz yükü fazla (>4) ve senkron uzak metastazı olmayan meme kanseri olguları incelenmiştir. Tümör evresi olarak T4, nodal tutulumda pN1 ve uzak metastaz varlığı M1 durumları çalışma kapsamı dışında kaldığı için evreleme yapıldığında olgular Evre IIIA için T1N2M0, T2N2M0 veya

T3N2M0; Evre IIIC için de T1N3M0, T2N3M0 veya T3N3M0 kategorileri arasında yer almıştır. Aynı nedenle çalışmamızda hiç E IIIB (yani T4) olgu da yer almamıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasında primer tümörün odak sayısı, ortalama çapı ve AJCC-TNM sınıflandırmasına göre “T evresi” yönünden anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışma olgularımızda metastatik lenf nodu sayısının yüksek olması nedeniyle tümör çapının bu hastaların prognozuza katkısının düşük olduğu düşünülmüştür.

Meme kanserinde metastatik lenf nodu sayısı en önemli prognostik faktör kabul edilir (3). Hollanda Kanser Kayıtları baz alınarak yapılan bir analizde 1999-2005 yılları arasında tedavi gören nod pozitif meme kanserli 23.315 olguda; 5 yıllık genel sağkalım oranları %78 olup; bu oran lenf nodu sayısı 1-3, 4-9 ve ≥ 10 olan olgularda sırasıyla %84, %72 ve %55 bulunmuştur ($p < 0.001$) (128). Bu araştırmada çalışma ve kontrol grupları arasında “N evresi” ve metastatik aksiller lenf nodlarında tümöral perinodal invazyon varlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç, çalışma ve kontrol gruplarının lenf nodu metastazı yönünden homojen olduğunu ve olgularımızda diğer (evre dışı) prediktif ve prognostik faktörlerin önem kazandığını düşündürmüştür.

Olgularda hormon reseptörü (ER ve/veya PR) pozitifliği (luminal A ve B) yüksek (%87) olup, özellikle luminal B (%65) en sık tümör alt tipiydi ancak bu yönden çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Çalışma ve kontrol grupları arasında Ki67 ve HER2/neu düzeyi yönünden de fark tespit edilmedi. Çalışma grubunda p53 düzeyi (-) olan 14 (%64) olguya karşılık, kontrol grubunda sadece 5 (%36) olgunun mevcut olması ve aradaki farkın anlamlı olması ($p = 0.036$) çalışma grubunda adjuvan tedavi duyarlılığının daha yüksek olduğunu düşündürmüştür. Daha önce de değinildiği gibi literatürde antrasiklin ve taksan içeren kemoterapiye patolojik yanıt ile tümörün p53 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (125).

Bu çalışmada olgulara uygulanan cerrahi tedaviler 35 (%95) hastada MRM, 2 (%5) hastada meme koruyucu cerrahiydi. Meme kanserinin başlıca cerrahi tedavisi meme koruyucu cerrahi veya modifiye radikal mastektomidir. Lokalize veya bölgesel kanserler için uygun olgularda yapıldığında MKC'de uzun dönem sağkalım MRM ile eşdeğerdir (129). MKC tercih edilen olgularda mutlaka adjuvan radyoterapi de uygulanmaktadır. Ancak bazı olgularda büyük ya da çoklu tümörler nedeniyle MRM tercih edilmektedir. ABD'nde erken evre meme kanseri tanısı alan evre I veya II olgulardan %57'si MKC, %36'sı MRM ile tedavi edilirken, %6'sı cerrahi ve yaklaşık %1'i de hiçbir tedavi almamaktadır. Aksine, evre III veya IV meme kanserinde %13 MKC, %60 MRM uygulanırken, %18'i cerrahi ve %7'si de hiçbir tedavi almamaktadır (1). Araştırmamızda çalışma grubunda tüm hastalara, kontrol grubunda ise hastaların %86'sına MRM uygulanmıştı ($p=0.062$). Özellikle MKC yapılan olguların kontrol grubunda yer alması bölgesel ileri yüksek nod tutulumlu kanserlerde MRM'nin tercih edilmesinin önemine işaret edebilir.

ABD'nde özellikle evre III meme kanseri olgularının büyük çoğunluğu cerrahi tedaviler sonrasında hem radyoterapi, hem kemoterapi ve diğer tedavileri almaktadır (1). Bu çalışmada olguların tümüne aksiller lenf nodu tutulumu olduğu için adjuvan radyoterapi (RT) uygulanmıştır. Tümöral kitlenin rezeksiyonu sonrasında subklinik lokal ve bölgesel hastalığın erdike edilmesinde radyasyon tedavisi önemli bir role sahiptir. Radyasyon meme koruyucu cerrahi yapılan erken evre ve mastektomi yapılan nod pozitif olgularda lokal nüks oranlarını azaltır, meme kanserine spesifik sağkalımı arttırır (130).

Olguların aldığı ortalama adjuvan kemoterapi kür sayısı çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla 8 ± 1 ve 6.4 ± 1.8 kür şeklinde olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.001$). Toplam adjuvan kür sayısı ≤ 6 ve >6 olarak kategorize edildiğinde çalışma grubunda 20 (%87), kontrol grubunda 6 (%43) hasta >6 kür almış olup, gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.004$). Bu bulgu

yüksek riskli bölgesel ileri meme kanserinde kemoterapi kür sayısının önemini işaret etmektedir.

Kemoterapi, özellikle aksiler lenf nodu metastazlı tüm olgularda ve erken evre (lokal) üçlü negatif meme kanserinde adjuvan tedavinin belkemiğini oluşturur. Halen antrasiklinler, taksanlar ve siklofosfamid gibi ajanları içerenler en etkili rejimlerdir. Dosetaksel en iyi üç hafta aralıklı rejimlerde kullanılırken, paklitaksel haftalık veya doz-yoğun rejimlerde iki hafta aralıklı rejimlerde G-CSF desteğiyle uygulanmaktadır (131,132). Kliniğimizin aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarda standart adjuvan kemoterapi protokolü ilk olarak 21 gün aralıkla 4 kür EC (Epirubisin $90\text{mg}/\text{m}^2$ + Siklofosfamid $600\text{mg}/\text{m}^2$) rejimi, ardından radyoterapi, ardından da taksan rejimi olarak ya 21 gün aralıkla Dosetaksel $100\text{ mg}/\text{m}^2$ ya da 4 kür (4 ay, haftada bir) Paklitaksel $80\text{mg}/\text{m}^2$ şeklindedir. Bu çalışmada başka kurumlarda tedavisi planlanan veya uygulanan birkaç hasta EC yerine FEC (5-Fluorourasil + Epirubisin + Siklofosfamid) veya EC sonrası Taksan yerine eşzamanlı tedavi olan TAC rejimi (Dosetaksel + Doksorubisin + Siklofosfamid) gibi tedaviler almıştır. Bu çalışmada olguların 30 (%81)'u adjuvan kemoterapide antrasiklin tabanlı tedavilerden sonra veya eşzamanlı olarak taksan tabanlı kemoterapi rejimi almıştı. Çalışma grubunda taksan tedavisi olguların %91'ine, kontrol grubunda ise %64'üne uygulanmış olup anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.042$). Bu durum da yüksek riskli bölgesel ileri meme kanserinde antrasiklin tedavileri sonrasında taksan tedavisinin önemine işaret etmektedir.

Meta-analizlerde meme kanserinde doz yoğun adjuvan kemoterapi hastalıksız sağkalıma etkili olmakla birlikte yan etkiler artmakta ve anlamlı bir genel sağkalım katkısı olmamaktadır (133). Kliniğimizde doz-yoğun tedavi rejimleri kullanılmamıştır.

Erken evre meme kanserlerinin %15-20'sinde HER2/neu gen amplifikasyonu vardır. HER2/neu (+) meme kanserinin adjuvan tedavisinde

trastuzumab kullanımı onaylıdır ve hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalımı arttırmaktadır. Randomize çalışmaların sonuçlarına dayanarak, primer tümör çapı 1 cm. üzerinde olan tüm olgularda nod tutulumu olmasa dahi 1 yıl adjuvan trastuzumab tedavisi önerilmektedir (134,135). Bu çalışmada, immünohistokimya ve/veya FISH çalışmaları ile HER2/neu (+) bulunan 15 olgudan sadece 5 (%33)'i adjuvan trastuzumab tedavisi almıştı. Çalışma grubuna göre kontrol grubunda adjuvan trastuzumab tedavisi alma oranı anlamlı yüksek olsa da ($p=0.018$), bu çalışmada hasta takip süresinin uzunluğu, ilacın ülkemizde yakın dönemlerde adjuvan tedavide endikasyon almasına paralel, trastuzumab alan hasta oranının çok düşük olduğu dikkate alındığında sonuç hakkında yorum yapmak sağlıklı olmayabilir. Günümüzde Dünya'da olduğu gibi kliniğimizde de evre III meme kanserli ve HER2/neu (+) olgulara taksan kemoterapisi ile eşzamanlı trastuzumab başlanarak tedavi 1 yıla tamamlanmaktadır.

Endokrin tedavilerin gelişimi hormon duyarlı meme kanserli hastalarda kemoterapi gibi diğer tedavilerin de yoğunluğunun düşürülmesi ve daha hedefe yönelik ve iyi tolere edilen, mortaliteyi azaltırken yaşam kalitesini arttıran tedavilerin uygulanmasını mümkün kılmıştır (136). ER (+) ve HER2/neu (+) meme kanserlerinde endokrin tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle kemoterapi ile birlikte trastuzumab uygulanmalıdır. Bununla birlikte bazı subtiplerde ER hakimiyeti olup, hormonal tedaviler etkili olabilmektedir (137). Kliniğimizde kemoterapisi tamamlanan Luminal A ve B tipte meme kanseri hastalarına, trastuzumab almakta olsun olmasın hormonal tedaviler en az 5 yıl süreyle verilmektedir. Premenapozal hastalarda hormonal tedaviye tamoksifen ile başlanmakta, gerektiğinde goserelin (LHRH analogu) ilave edilmektedir. Postmenapozal hastalarda ise tamoksifen başladıktan 2-3 yıl sonra veya 5 yıl kullanılmış ise ardından aromataz inhibitörü tedavisine geçiş yapılmaktadır.

İlk olarak seçici ER düzenleyicisi olan tamoksifen ve sonraki yıllarda LHRH agonistleri ve aromataz inhibitörlerinin gelişimi meme kanserinde adjuvan tedavi alternatiflerini arttırmıştır. Dahası, iyi tolere edilen ve etkin endokrin tedaviler erken evre meme kanserinde adjuvan tedavide bir seçenek oluşturmuştur (136). Hasta grubumuzda hormonal tedaviler yıllar içinde yaşanan ilaç teknolojisi ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler, bu ışıktaki uluslararası kılavuzlardaki değişiklikler ve ilacın ülkemizde endikasyon ve ulaşılabilirlik durumlarına paralel olarak belli bir çerçevede standart tutulmaya çalışılmıştır.

Bu çalışmada incelenen tüm Luminal A ve B olgular da hormonal tedaviler almıştır. Olguların ortalama adjuvan hormonal tedavi süreleri çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla 75.7 ± 21.7 ve 30.5 ± 21.4 ay olup, gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.001$). Bu durum kontrol grubu olgularının hormonal tedavi altında iken metastaz geliştirmelerine bağlıdır. Ancak olguların hormonal tedavi rejimleri “Tamoksifen±Goserelin”, “Aromataz inhibitörü±Goserelin”, “Switch rejimi±Goserelin” ve “Diğer” olarak kategorize edildiğinde çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.019$). Çalışma grubu hastaları daha yüksek oranlarda tek başına aromataz inhibitörü veya tamoksifen sonrası aromataz inhibitörü tedavisi (switch) almıştı ve switch rejiminde ortalama tamoksifen alma süresi çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla $22,2 \pm 4$ ve $39,7 \pm 14,6$ aydı ve anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.004$). Switch rejiminde tamoksifen alma süresi kategorize edildiğinde çalışma grubunda 10 (%100) hasta da ≤ 36 ay tamoksifen alırken, kontrol grubunda 3 hastadan 2’si (%67) > 36 ay tamoksifen almış olup, gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p = 0.005$). Tamoksifen 1980’lerde adjuvan tedavide altın standart iken, sonraları özellikle post-menapozal kadınlarda aromataz inhibitörleri daha etkin bulunmuştur (136). Bu araştırma, çalışma grubunda hormonal tedavide tamoksifene oranla aromataz inhibitörlerinin daha ağırlıklı kullanıldığını göstermiştir. Bu da grubun olumlu prognozuna etkili bir faktör olarak düşünülebilir.

Meme kanserinde 5-yıllık genel sağkalım oranı 1975-1977 arasında %75 iken 2001-2007 arasındaki dönemde %90 oranına yükselmiştir. Bu artış büyük oranda mamografinin erken tanı amacıyla yaygın kullanımı ve tedavi alanındaki gelişmelere bağlanmaktadır (138). Lokalize meme kanserinde 5 yıllık genel sağkalım oranı %98 iken; bölgesel hastalıkta %84'e, metastatik hastalıkta ise %23'e düşmektedir (1).

Öncelikle bu çalışmada olguların %62'sinin çalışma grubunda yer alması, belki kısmen lokal tedavide MRM'nin, radyoterapi standart olduğu için de uygulanan adjuvan sistemik tedavilerin etkinliğini temsil etmektedir. Çalışma grubunda genel sağkalım süresi ortalama 96.5 (± 29.7), medyan 93 (min.: 60, max.: 149) ay, yani 7-8 yıl arasındadır. Bu süre boyunca hastalarda nüks/metastaz gelişmemiştir. Bu, çalışmaya dahil edilme kriteri olan minimum 5 yıl (60 ay) sürenin oldukça üzerinde olduğu için olgularda kür sağlandığı kabul edilmiştir.

Kontrol grubunda ilk nüks/metastaz gelişme (hastalıksız sağkalım) süresi ortalama 28 (± 17.6), medyan 27.5 (min.:6, max.:59) aydı. Tümör tipine göre incelendiğinde üçlü negatif grupta metastaz gelişme süre ortalaması, luminal (hormon reseptörü pozitif) gruplara göre anlamlı derecede kısaydı ($p=0.048$). Olgularda ilk metastaz bölgeleri yönünden genel bir farklılık gözlenmese de yine üçlü negatif gruptaki 2 olguda akciğer ve karaciğer gibi visseral organlar olması dikkat çekicidir.

Sonuç olarak bu çalışmada evre meme kanseri tanısıyla opere edilmiş, beş ve üzerinde aksiller lenf nodu tutulumu olması nedeniyle nüks/metastaz yönünden çok yüksek riskli kabul edilen 37 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik ve kliniğimizde beş yılın üzerinde sağkalım elde edilen 23 olgu (çalışma grubu) ile adjuvan radyoterapi ve kemoterapi sonrası dönemde nüks ve/veya metastaz gelişmiş 14 olguyu (kontrol grubu) karşılaştırarak, prediktif ve prognostik faktörler ile uygulanan tedavilerin özelliklerini analiz ettik. Elde

ettiğimiz bulgular doğrultusunda muhtemelen yüksek riskli, bölgesel ileri meme kanserinde en önemli prognostik faktörün metastatik lenf nodu sayısı ve (metastatik/örneklenen) lenf nodu oranı olması ve bu faktörlerin de çalışma ve kontrol gruplarında anlamlı fark göstermemesi nedeniyle; yaş, menapoz, histolojik tip, T evresi, Ki67, ER/PR ve HER2/neu durumu gibi prognostik faktörlerin öneminin azaldığını saptadık. Benzer bulgular yüksek lenf nodu tutulumlu olguları analiz eden başka çalışmalarda da elde edilmiştir (3, 139, 140, 141).

Yüksek riskli, bölgesel ileri meme kanserinde “derece 3” tümör ve/veya p53(-) tümör oranlarındaki artışın adjuvan tedavi altındaki hastalarda tedaviye yanıt verirliliği işaret eden prediktif faktörler olarak kullanılabileceği, lokal tedavide MRM’nin tercih edilmesinin, kemoterapi kür sayısının >6 olması ve taksan içeren rejimlerin, hormonal tedavide de ağırlıklı olarak (postmenapozal hastalarda) aromataz inhibitörlerinin kullanılmasının, switch tedavilerde tamoksifen süresinin 2-3 yılı aşmamasının prognoza olumlu etkileri olabilir. Bu çalışmada elde edilen sonuçların benzer özellikleri taşıyan daha geniş serilerle doğrulanmasının klinikte yüksek riskli, bölgesel ileri meme kanserinin tedavisine yol gösterici ve prognoz tahmini açısından faydalı olabileceği düşüncesindeyiz.

SONUÇLAR

Bu çalışmada erken evre meme kanseri tanısıyla opere edilmiş, beş ve üzerinde aksiller lenf nodu tutulumu olması nedeniyle nüks/metastaz yönünden çok yüksek riskli kabul edilen hastaları retrospektif olarak değerlendirdik ve beş yılın üzerinde sağkalım (nüks/metastaz gelişmeden) elde edilen olgularla (çalışma grubu), adjuvan radyoterapi ve kemoterapi sonrası dönemde nüks ve/veya metastaz gelişmiş olguları (kontrol grubu) karşılaştırarak, prediktif ve prognostik faktörler ile uygulanan tedavilerin özelliklerini analiz ederek aşağıdaki bulguları elde ettik:

1. Olgulardan meme kanserinin histolojik tipi invaziv duktal karsinom olanlarda tümör derecesi; 2 (%6,5) hastada derece 1, 19 (%61,3) hastada derece 2 ve 10 (%32,3) hastada derece 3 olarak belirlendi. Çalışma grubunda 10 (%47,6) hastada derece 3 kanser mevcut iken, kontrol grubunda hiç yoktu. İki grup arasında tümör derecesi yönünden anlamlı farklılık belirlendi ($p=0.03$).
2. Olguların primer tümörü 21 (%56,8) hastada sağ memede, 16 (%43,2) hastada sol memede ve yerleşimi 20 (%54,1) hastada üst dış kadrantdaydı. Çalışma grubunda primer tümör 16 (%69,6) hastada sağ memede, kontrol grubunda ise 9 (%64,3) hastada sol memede yerleşti. Çalışma ve kontrol grupları arasında bu yönden anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.044$).
3. Olguların p53 düzeyi 19 (%51,4)'unda (-), 6 (%16,2)'sında (+), 3 (%8,1)'ünde (++) , 8 (%21,6)'inde (+++) bulundu. Çalışma grubunda p53 düzeyi (-) olan 14(%63,6) olguya karşılık, kontrol grubunda sadece 5(%35,7) olgu mevcuttu ve aradaki fark anlamlıydı ($p=0.036$).
4. Olguların aldığı ortalama adjuvan kemoterapi kür sayısı çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla $8\pm1,044$ ve $6,36\pm1,73$ kür şeklinde olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.001$).

5.Toplam adjuvan kür sayısı ≤ 6 ve >6 olarak kategorize edildiğinde çalışma grubunda 20 (%87), kontrol grubunda 6 (%43) hasta $>altı$ kür almış olup, gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.004$).

6.Olguların 30(%81,1)'u adjuvan kemoterapide antrasiklin tabanlı tedavilerden sonra veya eşzamanlı olarak taksan tabanlı kemoterapi rejimi almıştı. Çalışma grubunda taksan tedavisi 21 (%91,3) olguya, kontrol grubunda ise 9 (%64,3) olguya uygulanmış olup, bu tedavi yönünden çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.042$).

7.İmmünohistokimya ve/veya FISH çalışmaları ile HER2/neu (+) bulunan 15 olgudan beş (%33,3)'i adjuvan trastuzumab tedavisi almıştı. Çalışma grubunda 11 olgudan iki (%18,1)'si, kontrol grubunda 4 olgudan 3 (%75)'ü adjuvan trastuzumab tedavisi almış olup anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.018$).

8.Olguların aldığı ortalama adjuvan hormonal tedavi süreleri çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla $75,70 \pm 21,69$ ve $30,50 \pm 21,43$ ay olup, gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.001$).

9.Olguların hormonal tedavi rejimleri “Tamoksifen±Goserelin”, “Aromataz inhibitörü±Goserelin”, “Switch rejimi±Goserelin” ve “Diğer” olarak kategorize edildiğinde çalışma grubu hastaları kontrollere göre daha yüksek oranlarda aromataz inhibitörü içeren tedaviler almıştı (sırasıyla %100'e karşı %75; $p=0.019$).

10.Switch rejiminde ortalama tamoksifen alma süresi çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla $22,20 \pm 4,05$ ve $39,67 \pm 14,64$ aydı ve anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.004$).

11.Switch rejiminde tamoksifen alma süresi kategorize edildiğinde çalışma grubunda 10 (%100) hasta da ≤ 36 ay tamoksifen alırken, kontrol grubunda 3 hastadan 2'si (%66,7) >36 ay tamoksifen almış olup, gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.005$).

12.Kontrol grubunda ilk nüks/metastaz gelişme (hastalıksız sağkalım) süresi ortalama 28($\pm$ 17,6), medyan 27,5 (min.:6, max.:59) aydı. Tümör tipine göre incelendiğinde üçlü negatif grupta metastaz gelişme süre ortalaması, luminal (hormon reseptörü pozitif) gruplara göre anlamlı derecede kısaydı ($p=0.048$).

13.Olgularda ilk metastaz bölgeleri yönünden genel bir farklılık gözlenmese de üçlü negatif gruptaki 2 olguda akciğer ve karaciğer gibi visseral organlar olması dikkat çekicidir.

ÖZET

Erken evre, özellikle aksiller lenf nodu metastazlı meme kanserinde adjuvan tedavi seçiminde prediktif ve prognostik faktörler çok büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, retrospektif olarak, beş ve üzerinde lenf nodu tutulumu olan yüksek riskli meme kanseri olgularını analiz ederek en az beş yıl genel sağkalıma ulaşan olgularla (çalışma grubu), tümör nüksü ve/veya metastaz gelişenleri (kontrol grubu) karşılaştırarak prediktif ve prognostik faktörleri belirlemektir.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2000–Mayıs 2013 tarihleri arasında takip edilen toplam 500 opere meme kanserli hastadan, kriterlere uygun 37 olgudan, 23'ü en az beş yıldır hastalıksız (çalışma grubu) iken, 14'ünde takipte nüks/metastaz gelişmişti (kontrol grubu). Olgular, demografik özellikleri (yaş, menapozal durum, obezite gibi), primer tümörün anatomik ve histolojik özellikleri (primer tümörün boyutu, evresi, derecesi, Ki67, hormon reseptörleri, Her2/neu durumu gibi), tedavi yöntemleri (cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi, hormonal ve biyolojik tedaviler) ve prognoz (hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri) açısından genel ve karşılaştırmalı olarak incelendi.

Metastatik lenf nodu sayısı ve (metastatik/örneklenen) lenf nodu oranı çalışma ve kontrol grupları arasında farklı değildi. Çalışma grubunda “derece 3” (sırasıyla %48'e karşı %0; $p=0.03$) ve “p53(-)” (sırasıyla, %64'e karşı %36; $p=0.036$) tümörler kontrol grubundan belirgin olarak fazlaydı. Çalışma grubunda, kontrollere göre; adjuvan kemoterapi 6 kürden fazla uygulanmış (sırasıyla %87'ye karşı %43; $p=0.004$), kemoterapi rejimleri daha fazla hastada taksan grubu ajanlar içermekte (sırasıyla %91'e karşı %64; $p=0.042$), aromataz inhibitörleri daha fazla hastada kullanılmış (sırasıyla %100'e karşı %75; $p=0.019$) ve switch tedavilerde tamoksifen tedavi süresi daha kısaydı (sırasıyla 22.2 ± 4 ve 39.7 ± 14.7 ay; $p=0.004$).

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları “derece 3” ve/veya “p53(-)” tümörler gibi prediktif faktörlere sahip beş ve üzerinde aksiller lenf nodu tutulumu olan yüksek riskli meme kanseri hastalarının adjuvan tedavilere daha iyi yanıt verebileceklerine işaret etmektedir. Kemoterapi kr sayısının altıdan fazla olması, taksan içeren rejimler ve aromataz inhibitörlerinin kullanımı prognoza olumlu etki edebilir.

Anahtar Kelimeler: Erken evre meme kanseri, lenf nodu metastazı, prediktif ve prognostik faktörler

Early Stage Extremely High Risk Breast Cancer Patients with Involvement of Five and Over Axillary Lymph Nodes: Retrospective Comparative Analyzes of Predictive and Prognostic Factors In-Between the Survivors of Five Years and Over and the Patients with Recurrence and Metastasis

SUMMARY

Predictive and prognostic factors are extremely important for the adjuvant treatment decisions in early stage breast cancer with metastatic axillary nodes. The aim of this study was to analyze high risk breast cancer patients with involvement of five and over axillary lymph nodes retrospectively, and to determine the predictive and prognostic factors by comparing patients with an overall survival of at least five years (study group) with patients those have tumor recurrence and/or metastasis (control group).

From a total of 500 patients those were followed-up in-between January 2000 and May 2013, in Adnan Menderes University, Medical Oncology Department, 37 were meeting the study criteria, of them; 23 were disease free for at least five years (study group) and 14 had recurrences/metastases in the follow-up (control group). The patients were analyzed generally and comperatively, for demographical (such as age, menopausal status, and obesity), anatomical and histological characteristics (such as primary tumor's diameter, stage, grade, Ki67, hormon receptors, and Her2/neu status), treatment modalities (surgical treatments, chemotherapy, radiotherapy, hormonal and biological therapies) and prognosis (disease free and overall survival).

Both number of metastatic lymph nodes and (metastatic/sampled) lymph node ratio oranı was not significantly different in-between the study and the control groups. In the study group both “grade 3” (48% vs. none, respectively; $p=0,03$) and “p53(-)” (64% vs. 36%, respectively; $p=0.036$) tumors were significantly more than the controls. Also in the study group as compared to

controls; adjuvant chemotherapy was applied more than 6 cycles (87% vs. 43%, respectively; $p=0.004$), the regimens included more taxane group agents (91% vs. 64%, respectively; $p=0.042$), aromatase inhibitors were used in more patients (100% vs. 75%, respectively; $p=0.019$) and the period of tamoxifen treatment in switch regimens were shorter (22.2 ± 4 and 39.7 ± 14.7 months, respectively; $p=0.004$).

In conclusion, the results of this study suggested that, high risk breast cancer patients with involvement of five and more nodes that have the predictive factors as “grade 3” and/or “p53 (-)” tumors are probably more responsive to adjuvant treatments. Chemotherapy of more than 6 cycles, administering taxane-based regimens and aromatase inhibitors in the adjuvant regimens may favourably affect the prognosis.

Key Words: Early stage breast cancer, lymph node metastasis, predictive and prognostic factors

KAYNAKLAR

- 1.Siegel R, De Santis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62: 220-41.
- 2.Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, et al; Euroscreen Working Group. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. J Med Screen. 2012; 19 (Suppl 1): 33-41.
- 3.Koca E, Kuzan TY, Dizdar O, Babacan T, Sahin I, et al. Outcomes of locally advanced breast cancer patients with ≥ 10 positive axillary lymph nodes. Med Oncol 2013; 30: 615.
- 4.Hernandez-Aya LF, Gonzalez-Angulo AM. Adjuvant systemic therapies in breast cancer. Surg Clin North Am 2013; 93: 473-91.
- 5.Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001; 2: 133-40.
- 6.Blackwood MA, Weber BL: BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. J Clin Oncol 1998; 16: 1969-77.
- 7.Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. J Clin Oncol 1998; 16: 2417-25.
- 8.Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1310-6.
- 9.Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1994; 343: 692-5.
- 10.Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B; Panel members. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer:

Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann of Oncol* 2011; 22: 1736–47.

11.Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1368-76.

12.Peppercorn J, Perou CM, Carey LA. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest* 2008; 26: 1-10.

13.Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2090-100.

14.Gustafsson A, Tartter PI, Brower ST, Lesnick G. Prognosis of patients with bilateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 111-6.

15.Broët P, De La Rochefordière A, Scholl SM, Fourquet A, Mosseri V, et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1578-83.

16.Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, Donohue JH, Crotty TB, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1013-22.

17.Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 429-38.

18.Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65: 2121-8.

19.Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, 2010: 347-76.

20. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
21. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, McNeese MD, Perkins GH, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3244-8.
22. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, Morrow M, Winchester DJ, et al. The National Cancer Data Base 10-year survey of breast cancer treatment at hospitals in the United States. *Cancer* 1998; 83: 1262-73.
23. Fisher B, Gebhardt MC. The evolution of breast cancer surgery: past, present, and future. *Semin Oncol* 1978; 5: 385-94.
24. Clark GM. Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 117-26.
25. Daly MB, Clark GM, McGuire WL. Breast cancer prognosis in a mixed Caucasian-Hispanic population. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 753-7.
26. National Cancer Institute. Five year relative survival rates by primary site and racial/ethnic group, SEER program, 1973-81. In: *Cancer Among Blacks and Other Minorities Statistical Profiles*, Bethesda: DHEW Publ, 1986; 86-278.
27. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 705-12.
28. Pierce L, Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rosser C, et al. Conservative surgery and radiation therapy in black women with early stage breast cancer. Patterns of failure and analysis of outcome. *Cancer* 1992; 69: 2831-41.

- 29.Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 23-33.
- 30.Hakama M, Riihimaki H. End results of breast cancer patients in Finland 1953-1968. *Ann Clin Res* 1974; 6: 115-21.
- 31.Mueller CB, Ames F, Anderson GD. Breast cancer in 3,558 women: age as a significant determinant in the rate of dying and causes of death. *Surgery* 1978; 83: 123-32.
- 32.Wallgren A, Silfversward C, Hultborn A. Carcinoma of the breast in women under 30 years of age: a clinical and histopathological study of all cases reported as carcinoma to the Swedish Cancer Registry 1958-1968. *Cancer* 1977; 40: 916-23.
- 33.Hibberd AD, Horwood LJ, Wells JE. Long term prognosis of women with breast cancer in New Zealand: study of survival to 30 years. *BMJ* 1983; 286: 1777-9.
- 34.Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888-94.
- 35.Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Mongr* 1994; 16: 35-42.
- 36.Pritchard KI. Adjuvant therapy of the very young woman. *Breast* 2007; 16: 136-46.
- 37.Nagykálnai T. Adjuvant endocrine therapy in postmenopausal hormone-sensitive breast cancer: to start, to switch or to extend? *Magy Oncol* 2008; 52: 133-43.
- 38.Iwase H. Current topics and perspectives on the use of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer* 2008; 15: 278-90.

- 39.Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
- 40.Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-66.
- 41.Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24: 1071-80.
- 42.Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriessé H et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49: 709-15
- 43.Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989; 5: 102-10.
- 44.Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, Vana J, Murphy GP. Breast cancer in the medial half; results of the 1978 National Survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1983;51: 1333-8.
- 45.Carstens PH, Greenberg RA, Francis D, Lyon H. Tubular carcinoma of the breast. A long term follow-up. *Histopathol* 1985; 99: 271-80.
- 46.Clayton F. Pure mucinous carcinomas of the breast: morphologic features and prognostic correlates. *Hum Pathol* 1986; 17: 34-8.
- 47.Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Miké V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with a 10 year follow-up. *Cancer* 1977; 40: 1365-85.
- 48.Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1650-61.

49. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-77.
50. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
51. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
52. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 1984; 312: 513-6.
53. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
54. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Fernö M, et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 4322-7.
55. Winstanley J, Cooke T, Murray GD, Platt-Higgins A, George WD, et al. The long term prognostic significance of c-erbB-2 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991; 63: 447-50.
56. Paterson MC, Dietrich KD, Danyluk J, Paterson AH, Lees AW, et al. Correlation between c-erbB-2 amplification and risk of recurrent disease in node-negative breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 566-7.
57. Clark GM, McGuire WL. Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 944-8.

58. Borg A, Baldetorp B, Fernö M, Killander D, Olsson H, et al. ERBB2 amplification is associated with tamoxifen resistance in steroid-receptor positive breast cancer. *Cancer Lett* 1994; 81: 137-44.
59. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994; 73: 2359-65.
60. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, De Laurentiis M, Lauria R, et al. C-erb2 over expression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early stage breast cancer without axillary lymph node metastases. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2702-8.
61. Sjögren S, Inganäs M, Lindgren A, Holmberg L, Bergh J. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 over expression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. *J Clin Oncol* 1998; 16: 462-9.
62. Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K, Chinchilli VM, Volas G, et al. Elevated serum c-erbB2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1129-35.
63. Nicholson S, Wright C, Sainsbury JR, Halcrow P, Kelly P, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFr) as a marker for poor prognosis in node-negative breast cancer patients: neu and tamoxifen failure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37: 811-4.
64. Wright C, Nicholson S, Angus B, Sainsbury JR, Farndon J, et al. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 65: 118-21.
65. Elledge RM, Green S, Ciocca D, Pugh R, Allred DC, et al. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 7-12.
66. Bianco AR, De Laurentis M, Carlomagno C, Lauria R, Petrella G, et al. 20 year update of the Naples GUN trial of adjuvant breast cancer therapy: evidence

of interaction between c-erb2 expression and tamoxifen efficacy. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 373.

67.Constantino J, Fisher B, Gunduz N. Tumor size, ploidy, S-phase, and erb B-2 markers in patients with node-negative, ER-positive tumors: findings from NSABP B-14. Proc Am Soc Clin Oncol 1994; 13: 59.

68.Mass RD, Press M, Anderson S, Murphy M, Slamon D et al. Improved survival benefit from Herceptin (Trastuzumab) in patients selected by fluorescence in situ hybridization (FISH). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 22.

69.Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. J Clin Oncol 1989; 7: 1239-51.

70.Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, S  ve-S  derbergh J, Davis BW, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1992; 10: 696-705.

71.Brown RW, Allred CD, Clark GM, Osborne CK, Hilsenbeck SG. Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer. Clin Cancer Res 1996; 2: 585-92.

72.Thor AD, Liu S, Moore DH 2nd, Edgerton SM. Comparison of mitotic index, in vitro bromodeoxyuridine labeling and MIB-1 assays to quantitate proliferation in breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 470-7.

73.Amadori D, Silvestrini R. Prognostic and predictive value of thymidine labelling index in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998; 51: 267-81.

74.Gerdes J, Li L, Schlueter C, Duchrow M, Wohlenberg C, et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell

proliferation associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol* 1991; 138: 867-73.

75.Beresford MJ, Wilson GD, Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Res* 2006; 8: 216.

76.Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008; 17: 323-34.

77.Ignatiadis M, Sotiriou C. Understanding the molecular basis of histologic grade. *Pathobiology* 2008; 75: 104-11.

78.Scata KA, El-Deiry WS. p53, BRCA1 and breast Cancer chemoresistance. *Adv Exp Med Biol* 2007; 608: 70-86.

79.Kumar S, Walia V, Ray M, Elble RC. p53 in breast cancer: mutation and counter measures. *Front Biosci* 2007; 12: 4168-78.

80.Hait WN, Yang JM. The individualization of cancer therapy: the unexpected role of p53. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006; 117: 85-101.

81.Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287-312.

82.Luini A, Gatti G, Galimberti V, Zurrada S, Intra M, et al. Conservative treatment of breast cancer: its evolution. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: 195-8.

83.McCready D, Holloway C, Shelley W, Down N, Robinson P, et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Can J Surg* 2005; 48: 185-94.

84.Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon JM, Fentiman IS, et al. Consensus Conference on Breast Conservation. J Am Coll Surg 2006; 203: 198-207.

85.McCloskey SA, Botnick LE, Rose CM, Malcolm AW, Ozohan ML, et al. Long-term outcomes after breast conservation therapy for early stage breast cancer in a community setting. Breast J 2006; 12: 138-44.

86.Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W.N. Eng J Med 1992; 327: 390-98.

87.Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. N Eng J Med 1998; 339: 974-84

88.Recth A. The return of postmastectomy radiotherapy. J Clin Oncol 1995; 13: 2861-4.

89.Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 2005; 16: 1569-83.

90.Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG). 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.

91.Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol 2001; 19: 931-42.

92.Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, Lew D, Martino S, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. J Clin Oncol 2005; 23: 8313-21.

- 93.Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003; 14: 833-42.
- 94.Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1073-9.
- 95.Abstacts of the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 13-16, 2007. San Antonio, Texas, USA. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 Suppl 1: S1-350
- 96.Fisher B, Brown AM, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin- cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1483-96.
- 97.Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, Shepherd LE, Paul N, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5166-70
- 98.Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P, Fargeot P, Brémond A, et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year

follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 298-305.

99.Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, Henderson IC, Wood WC, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 1205-11

100.Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, 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.

101.Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1858-69.

102.Crump M, Tu D, Shepherd L, Levine M, Bramwell V, 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.

103.Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, et al. Breast Cancer international Research Group 001 investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005; 352: 2302-13

104.Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106: 2337-44.

105.Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, et al. Sequential adjuvan epirubicin-based and docetaxel chemothreapy for node-

positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006; 24: 5664-71.

106.Cleator S,Heller W,Coombes RC. Triple-negatif breast cancer: therapeutic options. Lancet Oncol 2007; 8: 235-44

107.Yuli C, Shao N, Rao R, Aysola P, Reddy V, et al. BRCA1a has antitumor activity in TN breast, ovarian and prostate cancers. Oncogene 2007; 26: 6031-7

108.Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? J Clin Oncol 2003; 21: 3792-7

109.Burris HA 3rd. Docetaxel (Taxotere) in HER-2-positive patients and in combination with trastuzumab (Herceptin). Semin Oncol 2000; 27 (Suppl 3): 19-23.

110. Baum M, Brinkley DM, Dossett JA, McPherson K, Patterson JS, et al. Improved survival among patients treated with adjuvan tamoxifen after mastectomy for early breast cancer. Lancet 1983; 2: 450

111.Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Eng J Med 2006; 354: 809-20

112.Santen RJ. To block estrogen's synthesis or action: that is the question. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3007-12

113.Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013; 381: 805-16.

114.Winer EP. Optimizing Endocrine Therapy for Breast Cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 1609-10

115. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, et al. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53.
116. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133-44
117. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793–802.
118. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 TRIAL. *Lancet* 2005; 366: 455-62.
119. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2664-70.
120. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 991-6.
121. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years tamoxifen treatment (Intergrup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559-70.

122. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, et al. American society of clinical oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619-29.
123. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83.
124. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2784-95.
125. Shien T, Kinoshita T, Seki K, Yoshida M, Hojo T, et al. p53 Expression in Pretreatment Specimen Predicts Response to Neoadjuvant Chemotherapy Including Anthracycline and Taxane in Patients with Primary Breast Cancer. *Acta Med Okayama* 2013; 67: 165-70.
126. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2090-100.
127. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
128. Dings PJ, Elferink MA, Strobbe LJ, de Wilt JH. The Prognostic Value of Lymph Node Ratio in Node-Positive Breast Cancer: A Dutch Nationwide Population-Based Study. *Ann Surg Oncol* 2013 (Basimda).
129. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 289-94.

130. Yang TJ, Ho AY. Radiation therapy in the management of breast cancer. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 455-71
131. Joensuu H, Gligorov J. Adjuvant treatments for triple-negative breast cancers. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 6): 40-5.
132. Schmidt M, Koelbl H. Adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Minerva Ginecol* 2012; 64: 53-65.
133. Lemos Duarte I, da Silveira Nogueira Lima JP, Passos Lima CS, Deeke Sasse A. Dose-dense chemotherapy versus conventional chemotherapy for early breast cancer: a systematic review with meta-analysis. *Breast* 2012; 21: 343-9.
134. Khasraw M, Bell R. Primary systemic therapy in HER2-amplified breast cancer: a clinical review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 1005-13.
135. Jelovac D, Wolff AC. The adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13: 230-9.
136. Sainsbury R. The development of endocrine therapy for women with breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 507-17.
137. Nahta R, O'Regan RM. Therapeutic implications of estrogen receptor signaling in HER2-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 39-48.
138. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, et al. Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1784-92.
139. Buzdar AU, Kau SW, Hortobagyi GN, Ames FC, Holmes FA et al. Clinical course of patients with breast cancer with ten or more positive nodes who were treated with doxorubicin containing adjuvant therapy. *Cancer* 1992; 69: 448-52.
140. Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, Bojar H, Schumacher M. German breast cancer study group. Long-term prognosis of breast cancer patients with 10

or more positive lymph nodes treated with CMF. Eur J Cancer 2001; 37: 1123–31.

141. Geara FB, Nasr E, Tucker SL, Charafeddine M, Dabaja B, et al. Breast cancer patients with 10 or more involved axillary lymph nodes treated by multimodality therapy: influence of clinical presentation on outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68: 364–9.