

TC
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ABD

LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN TEC (DOSETAKSEL-
EPİRUBİSİN-SİKLOFOSFAMİD) KEMOTERAPİ TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

(YAN DAL UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN

Dr. Timuçin ÇİL

DİYARBAKIR 2009

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji yan dal uzmanlığı eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarım; İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Ekrem MÜFTÜOĞLU'na, Prof.Dr.M.Emin YILMAZ'a, Prof.Dr.Orhan AYYILDIZ'a, Doç.Dr.Alparslan TUZCU'ya, Doç.Dr.Kendal YALÇIN'a, teşekkür ederim.

Üç yıllık yan dal eğitimim döneminde beraber çalıştığım ve yetişmemde en önemli katkı sağlayan ve tezimin hazırlanması sırasında katkıda bulunan hocam Doç.Dr.Abdurrahman IŞIKDOĞAN'a, teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

İhtisas süresince bana destek olan saygıdeğer eşime, oğluma ve aileme teşekkür ederim.

KISALTMALAR

DNA: Deoksiribonükleik asit

RNA: Ribo nükleik asit

DCİS: Duktal karsinoma in situ

EGFR: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü

İDK: İntraduktal karsinomlar

ER: Östrojen reseptör

PR: Progesteron reseptör

LİMK: Lokal ileri meme kanseri

Cerb-b2 (HER2): Epidermal growth faktör reseptörü

MKC: Meme koruyu cerrahi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	2
KISALTMALAR.....	3
GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
1.GENEL BİLGİLER	
1.1 TARİHÇE.....	5
1.2 ANATOMİ.....	5
1.3 MEME KANSERİ.....	7
1.4 PATOGENEZ ve RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
1.5 MEME KANSERİNDE ETKİLİ ONKOGENLER.....	8
1.5.1 Büyüme Faktörü Reseptörleri.....	8
1.6 MEME KANSERİNDE RADYOLOJİK TANI VE DEĞERLENDİRME.....	9
1.7 PATOLOJİ.....	10
1.7.1 İntraduktal Karsinom.....	10
1.7.2 İnvaziv duktal Karsinom.....	11
1.7.3 İnvaziv Lobüler Karsinom.....	11
1.8 PATOLOJİK EVRELEME.....	12
1.9 MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	13
1.9.1 İntirinsik Prognostik Faktörler.....	14
1.10 TEDAVİ.....	15
1.10.1 Adjuvan Kemoterapi.....	15
1.10.2 Adjuvan Hormonal Tedavi.....	15
1.10.3 Lokal ileri Meme Kanseri Neoadjuvan Tedavi Yaklaşımı.....	16
1.10.4 Metastatik meme kanserinde palyatif kemoterapi.....	17
1.10.5 Radyoterapi.....	18
2. MATERYAL VE METOD.....	19
2.1 Tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki değerlendirmeler.....	19
3. SONUÇLAR.....	20
4. TARTIŞMA.....	24
5. ÖZET.....	29
6.SUMMARY.....	30
7. REFERANSLAR.....	31

GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen tümördür. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 200.000 kişi yeni invaziv meme kanseri tanısı almakta ve yaklaşık her yıl 40.000 kişi meme kanserinden ölmektedir. Meme kanseri kadınların yaşamları boyunca %12,5’inde yada sekiz kadından birinde görülür ve kadın kanserlerinin %31’ini oluşturur; akciğer kanserinden sonra kadınlarda kansere bağlı ikincil ölüm nedenidir. Meme kanseri insidansı yavaşça artmaya devam etmekle beraber, mortalite oranları düşmektedir.

Tüm dünyada, yıllık 1 milyon yeni vakaya meme kanseri tanısı konduğu tahmin edilmektedir. Meme kanseri insidansı ve mortalite oranları milletler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Genel olarak, daha gelişmiş olan batı ülkelerinde yüksek insidans oranlarına sahipken gelişmekte olan ülkelere bu oranlar düşüktür. Irksal farklılıklar insidans rol oynasa da meme kanserinin milletler arasındaki değişen oranları daha çok kişi başına düşen milli gelir, beslenme durumu ve diyet içeriği gibi sosyodemografik ve diyetel faktörlere de bağlıdır (5).

Genel olarak meme kanserlerinin %40’ını erken evre, %20-30’nu lokal ileri ve kalan %30-40’ını metastatik meme kanserleri oluşturmaktadır. Ancak gelişmiş ülkelere erken evre vaka sayısı çok daha yüksek iken, lokal ileri ve metastatik olgu sayısı oldukça azdır. Son yıllarda lokal ileri olgularda uygulanan neoadjuvan kemoterapi seçenekleri; özellikle de taxan bazlı rejimler ile küratif amaçlı uygulanan tedavi olanakları artmıştır. Dicle Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniğimizde 2005-2008 yılları arasında düzenli takip ve tedavileri yapılabilmış neoadjuvan TEC (Dositaksel (Taxotere)-Epirubisin-Cyclofosfamid) kemoterapi protokolü uygulanan hastalarımızın tedavi yanıtlarını, progresyona kadar geçen süre ve sağ kalım sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmeye çalıştık.

1-GENEL BİLGİLER

1.1 TARİHÇE

Tarih öncesi dönemlerde yer alan büyük kültürlerde, Hind, Çin, Aztek-Maya-İnka kayıtlarında meme hastalıkları ile ilgili ciddi araştırma yapılmamış veya kayıtlara rastlanmamıştır. Sadece M.Ö.2698’de doğduğu belirtilen Çin imparatoru Huang-Di’nin yazdığı tıp kitabında genel olarak tümörlerin tanımlaması yapılmakta ve tedavi yöntemleri

anlatılmaktadır. Ancak meme kanseri ile ilgili özel bir bölüm mevcut değildir (1). 1757 yılında Henri LeDran'ın meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilebileceği esasına dayanan tezi yayınlanmıştır. (2). Son yüzyılda ise meme kanseri ile ilgili olarak 1905'de H.Starling'in hormonları tanımlamasından sonra meme kanserinin tedavisinde tek yöntem olan cerrahi tedaviye ilave edilen hormon ablatif ameliyatların yerini östrojenin yapımını veya etkileri azaltan veya yok eden preparatlar almıştır. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin 1967'de E.Jensen tarafından keşfi hormonal tedaviden yararlanabilecek hastaların saptanmasını sağlamıştır (1). Ancak 20.yüzyıl bittiğinde hala meme kanserinin gerçek nedeni saptanamamıştır. Buna karşılık tümörün oluşmasına yol açabilecek hücrel büyüme faktörlerini, hücre içi haberleşme yollarını, hangi genlerin ne tür bozulmalar ile karşılaşırsa meme kanserine yol açabileceklerini ve genlerin ifade ettikleri proteinler saptanmıştır. Yirmibirinci yüzyılın başında insan genomunun çözülmesi için uygulanan ileri teknoloji, genetik laboratuvarları tarafından kullanılmaya başlandı. Bunu gen ekspresyon taramalarını komparatif genom hibridizasyonu veya tek nükleotid polimorfizm taraması izledi. Bu teknolojiler ile tek defada onbinlerce genetik lokasyon taranabilmektedir. DNA'nın polimorfik sekanslarını da inceleyebildiği için daha yararlı olmaktadır (2,3,4). Bu teknikler ile yapılan genetik ve moleküler araştırmalar bize meme kanserinin tek tip bir hastalık olmadığını gösterdi. Tüm bu gelişmelere rağmen hala pek çok çalışma yapılması gerekmektedir. Özellikle genomik çalışmalar ilerledikçe meme kanserini anlamamız ve hedefe yönelik ilaçlar geliştirmemiz mümkün olacaktır.

1.2 ANATOMİ

Meme, mammarial gland, yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatiklerden ibarettir. Cooper's ligamentleri adı verilen meme glandlarını lobüllere ayıran fibröz septalar mevcuttur. Meme glandı pectoralis major kası üzerinde 2-6 kostalar arasındadır. Memenin mikroskopik yapısı "duktuslar meme başından itibaren birbirinden bağımsız olarak geriye doğru genişler ve bunlar memenin bir lobunu oluşturur. Duktal kanserlerin duktusların içini döşeyen epitelden kaynaklanmaktadır. Memenin temel lenfatik drenajı, ikinci ve üçüncü interkostal aralıklara denk gelen aksiller lenf nodlarına olmaktadır. Buna ilaveten pectoralis major kası vasıtasıyla supraklaviküler nodlara olmaktadır ve interkostal adadeler vasıtasıyla internal mammarial lenf nodlarına drenaj olmaktadır.

1.3 MEME KANSERİ

Meme kanseri günümüzde artık çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın önlenmesi ve tedavi edilmesinde genetik temelinin ve fizyopatolojisinin çok iyi anlaşılması gerekmektedir.

1.4 PATOGENEZ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanseri ve diğer maligniteler hücre büyümesi ve gelişimine katılan önemli hücresel yolları etkileyen genetik değişimler ile çok adımlı bir işlem sonucu ortaya çıkar. Çoğu genetik değişimler sadece kanserli dokudaki kanser hücrelerinde gözlenirken, daha az sıklıkla da olsa germ hücrelerindeki genetik değişimler ile ortaya çıkan maligniteler kalıtsal özellik taşırlar. Genomdaki bu kalıtsal veya kalıtsal olmayan genetik değişimler, belli hücresel genlerin belli özel değişimler ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar onkogenler olarak isimlendirilirler ve normal işlevlere sahip bir diğer gen grubundan (protoonkogenlerden) türevlenirler. Proto-onkogenler normal hücre büyümesi ve farklılaşması için önemli olan bazı proteinlere ait kodlar içerirler. Eğer bir mutasyon sonucu proto-onkogenin yapısı değişirse oluşan hasar, genin dolayısı ile gen ürününün yapısının değişmesine neden olur ve çeşitli yollarla hücre bölünmesinin kontrolü ortadan kalkar ve malignite ortaya çıkar. Kanser oluşumunda, onkogenlerden başka önemli ikinci bir gen grubu da tümör-baskılayıcı genlerdir. Bu iki gen grubu karsinogeneizde birbiriyle zıt etkilidir. Onkogenler malign transformasyona neden olurken tümör baskılayıcı genler, hücre büyümesinde işlev gören genleri kontrol ederek tümör oluşumunu engellerler. Eğer bu tümör baskılayıcı genlerde bir hasar olursa büyüme kontrolü ortadan kalkacağından kanser ortaya çıkar (6). Onkogenlerin kanser oluşumuna katılması hakkında iki hipotez vardır. Birincisi; onkogenin ekspresyon seviyelerindeki kantitatif değişiklikler, ikincisi onkogen yapısında meydana gelen değişikliklerdir. Onkogenlerdeki değişiklikler nokta mutasyonu, gen delesyonu, kromozomlarda yeni düzenlenmeler, gen amplifikasyonu (gen çoğaltımı) ve insersiyonal mutagenез (yeni DNA katılımı) olarak sıralanabilir. Proto-onkogenler, DNA dizilerindeki sadece bir bazın değişmesi (nokta mutasyon) ile onkogenlere dönüşebilirler. Somatik hücrelerde bu olay anormal gen ürününün (onkoprotein) sentezine yol açar ve bu ürün, hücre bölünmesini ve gelişimini uyararak kansere neden olur. Proto-onkogenin amplifikasyonu çok fazla miktarda gen ürünlerinde (m-RNA ve onkoproteinler) ortaya çıkmasına (aşırı ekspresyon) yol açar. Amplifiye olan DNA'nın kodladığı proteinler normal işlevlerini kaybederler veya anormal tarzda işlev görürler. Amplifikasyonun tümör gelişimi ve ilerlemesi ile yakın ilişkisi saptanmıştır. Bu konuda tipik örneklerden biri meme kanserinde cerbB-2 (Her2-neu) onkogeninin amplifikasyonudur (7).

1.5 MEME KANSERİNDE ETKİLİ ONKOGENLER

Meme kanserinin gelişiminde yüksek riske sahip hastalarda bağlantı analizlerine dayanan çalışmalar onkogenlerin ailesel meme kanserlerinde primer lezyonlarda yeri olmadığı, fakat tümör baskılayıcı genlerdeki resesif değişimlerin primer lezyon oluşumuna katıldığını gösteren çalışmalar vardır. Bu modele göre onkogenlerdeki değişimler daha sıklıkla tümör invazyonu veya metastaz ile ilişkili olabilirler. Çok adımlı tümorogenez hipotezinin benzeri bir model meme kanserleri için de düşünülebilir. Meme kanserinin ortaya çıkışına, ilerlemesine ve metastazına katılan birçok faktörün varlığı bilinmektedir (8). Meme kanserlerinin bir bölümü, yukarıda açıklanan mekanizmalar ile bazı onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen çeşitli değişimler sonucu ortaya çıkar. Meme kanserinde heterozigosite kaybı ve gen kopyalarının sayısındaki artış ile hiperplaziden in situ duktal karsinoma (DCIS) geçişte hatta daha ileri DCIS derecelerine geçişte ani artışlar gözlenir. Bu genetik değişimler tarafından etkilenen hücresel işlem yolları diğer birçok hücresel yol ile oldukça sıkı ilişkili olduğundan bu karmaşa nedeniyle teşhis ve tedavi uygulamaları da oldukça yavaş ilerlemektedir. Meme için ayırıcı özellikler taşıyan onkogenler vardır. Normal ve kanserli meme dokularında çoğunlukla saptanan bu özel onkogenler ras, myc ve cerbB-2 (veya HER2/neu) olarak sıralanabilir (9).

Meme kanserli kadınların %20'inde aile hikayesi mevcuttur ve tüm meme kanserlilerin %5-10'nunda otozomal dominant bir patern mevcuttur. Bu ailelerin büyük bir çoğunluğunda BRCA1 ve BRCA2 genlerinde mutasyon vardır. Bu mutasyonlar kadınların yanında erkeklerde de saptanabilir. Spesifik genetik anormallikler spesifik etnik grupların karakteristiği gibi görünmektedir. Erken yaşta meme kanseri gelişen kadınlarda birinci dereceden akrabalarında meme yada over kanseri olan kadınlara ve kan bağı olup bilinen yakınlarında BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan kişilere mutlaka bu testler yapılmalıdır.

1.5.1 Büyüme Faktörü Reseptörleri

Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR): EGFR ailesi; EGFR, HER2, HER3 ve HER4'den oluşur. EGFR, tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Bu aileye ait üyeler transfosforilasyon sonucu bir seri etkileşimler ile heterodimerler oluşturabilirler ve farklı protein ailelerinin aktivasyonunu düzenlerler. EGF'nin reseptörüne bağlanması ile reseptörün uyarılır ve EGF hücre içine alınır, aynı zaman EGFR'nin otofosforilasyonuna ve diğer hücre içi substratların fosforilasyonuna yol açar. Bu yol ile nukleusta transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu artar, hücre bölünmesi uyarılır. Hücre membranından nukleusa doğru sinyal iletiminin aktarılmasında proto-onkogen ailesinden bazı üyeler (ras, src ailesi gibi) buna aracılık etmektedir. Bu sinyal iletim şelalesinde yer alan birçok proto-onkogen çeşitli

kanserlerde etkili bulunmuştur. Bu şelale boyunca ortaya çıkan onkogenik mutasyonlar devamlı olarak mitozu aktive eden sinyallerin taşınmasında rol alırlar (6,9,10). EGFR gen amplifikasyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu birçok karsinomda gösterilmiştir (9). Kanser hücrelerinde EGFR gen amplifikasyonunun gözlenmesi onun onkogen olduğunun göstergesidir. Hormona bağımlı ve bağımsız meme kanseri hücre soyları karşılaştırıldığında ER yokluğu ve yüksek EGFR düzeyleri gözlenmektedir. Meme tümörlerinde yüksek EGFR düzeyleri, ER'den bağımsız olarak kötü prognozla ilişkisini gösterir. EGF, forbol esterler ve östrojen gibi maddeler EGFR düzeyini değiştirmek için farklı mekanizmalar kullanabilirler. Meme kanserlerinde EGFR amplifikasyon bulgularına karşılık herhangi bir mutasyon bildirilmemiştir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık olarak yarısında EGFR'nün aşırı üretimi saptanır, ancak amplifikasyon oranı %0 ile 14 arasında değişmektedir (9). Çalışmaların bir çoğunda EGFR ile ER ekspresyonu ve progresyona kadar geçen süre arasında negatif bir ilişki olduğu bulunmuştur. 459 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada EGFR ekspresyonu ile hem hastalıksız dönem hemde yaşam süresi arasında oldukça yakın bir bağlantı olduğu tespit edilmiştir. EGFR ekspresyonunun özellikle invaziv lobular karsinomlu hastalarda daha önemli olduğu, EGFR ekspresyon seviyesi yüksek olan bu hastalarda diğer meme kanser alt tiplerine göre sağ kalımın çok kısa olduğu bildirilmiştir ve bu tip için önemli bir prognostik belirteç olabileceği vurgulanmıştır (10,11).

1.6 MEME KANSERİNDE RADYOLOJİK TANI VE DEĞERLENDİRME

Meme görüntülemesi, meme kanserini mümkün olan en erken evrede saptamayı amaçlar. Teknolojik gelişmelere ve özellikle tarama mamografisinin yaygın olarak kullanımına paralel olarak, görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen meme lezyonlarının sayısında belirgin artış olmuştur. Radyolojide kullanılan meme görüntüleme yöntemleri şöyle sıralanabilir:

- Mamografi
- Galaktografi
- Ultrasonografi
- Renkli Dopler Ultrasonografi
- Manyetik Rezonans Görüntüleme
- Yeni Yöntemler
- Dijital mamografi
- Radyonükleer görüntüleme.

1.7 PATOLOJİ

Meme kanserinde dünya sağlık örgütü sınıflaması;

Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması (WHO sınıflaması)

1-İn situ karsinom

- İn situ duktal karsinom

- İn situ lobuler karsinom

2-İnvaziv karsinom

- İnvaziv duktal karsinom

- İnvaziv lobuler karsinom

- Tubuler karsinom

- İnvaziv kribriform karsinom

- Medüller karsinom

- Müsinöz karsinom

- İnvaziv papiller karsinom

- İnvaziv mikropapiller karsinom

- Apokrin karsinom

- Sekretuar (juvenil) karsinom

- Adenoid kistik karsinom

- Metaplastik karsinom

- Nöroendokrin karsinom

- İnflamatuvar karsinom

1.7.1 İntraduktal Karsinom

İntraduktal karsinomlar (İDK) gerek biyolojik davranışları gerekse morfolojik görünüşleri açısından heterojen bir hastalık grubudur."İntraduktal karsinom" tanımı duktus sistemi içinde sınırlı kalmış, invazyon göstermeyen malign epitelyal hücre proliferasyonunu ifade etmektedir. İDK tanımı içinde yer alan hücre proliferasyonu hem sitolojik hem de yapısal açıdan farklılıklar gösteren bir spektrum oluşturmaktadır. Bu spektrumun bir ucunda sitolojik olarak minimal atipi, diğer ucunda ise oldukça anaplastik hücreler içeren lezyonlar bulunmaktadır. Ayrıca lezyonun yaygınlığı da sadece bir ya da birkaç terminal duktal lobüler ünite ile sınırlı lokalize formdan çok sayıda lobüler ünite veya segmenti tutan yaygın forma kadar büyük bir değişkenlik göstermektedir.

1.7.2 İnvaziv duktal Karsinom

İnvaziv meme karsinomlarının en sık görülen tipidir (%70-80) ve diğer alt tiplerden herhangi birine ait spesifik özellikleri taşımayan geniş bir grubu oluşturmaktadır. Makroskopik olarak olguların çoğu sert kıvamlı ve düzensiz sınırlıdır. Kesit yüzeyi sarımsı-gri renkte ve kumlu görünümde olup çevre meme dokusuna doğru yıldızsı uzantılar göstermektedir. Kitlenin santral bölümünde elastotik stromanın oluşturduğu beyaz renkli noktalı odaklar veya çizgiler bulunabilir. Özellikle büyük boyutlu tümörlerde nekroz, kanama ve kistik dejenerasyon görülebilir. Bu tümörlerin yoğun fibröz stromaya sahip formları önceleri “skirrö karsinom” olarak isimlendirilmişse de, günümüzde ayrı bir mikroskopik tip olarak tanımlanmamaktadır. Bu tümörlerin mikroskopik özellikleri oldukça değişkenlik göstermektedir. İyi diferansiye tümörler minimal hücrel atipi gösteren tubuler yapılardan oluşmakta ve bu nedenle sklerozan adenozis, radial skar gibi benign psödoinfiltratif lezyonlar ile ayırıcı tanı güçlüğü oluşturabilmektedir. Bu tür invaziv duktal karsinomlar tipik olarak östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olup HER-2/neu (cerbB-2) overekspresyonu göstermezler. Az diferansiye invaziv duktal karsinomlar ise, büyük-pleomorfik hücrelerden oluşan irili ufaklı kitleler şeklindedir ve hormon reseptör ekspresyonu daha az, buna karşın HER-2/neu overekspresyonu daha fazladır. İnvaziv duktal karsinomların çoğu bu iki grup arasında kalan orta derecede diferansiye formlardır. Duktal karsinomlarda tümör hücreleri genel olarak, lobüler karsinom hücrelerine göre daha büyük ve pleomorfik, daha geniş sitoplazmalı ve nukleoller belirgindir. Olguların %60’ında kalsifikasyon ve nekroz görülür. Özellikle az diferansiye formlarda yaygın nekroz sonucu psödokist gelişebilir. Stromadaki lenfoplazmositer hücre yanıtı ve desmoplazi değişkendir. İtihami hücre yanıtı fazla olan tümörlerin medüller karsinomlar ile karıştırılmaması gereklidir. İnvaziv duktal karsinomların %70-80’inde östrojen reseptörü, %60-70’inde progesteron reseptörü, %15- 30’unda HER-2/neu pozitifdir.

1.7.3 İnvaziv Lobüler Karsinom

Haagensen ve daha sonra başka araştırmacıların da önerileri ile oluşan ve hafif derecede atipik lobüler hiperplaziden insitu lobüler karsinoma kadar uzanan epitelyum proliferasyonunu tanımlayan bir spektrum "lobüler neoplazi" adı altında toplanmıştır. Lobüler neoplazi, lobül içinde proliferasyon olarak bu üniteyi dolduran ya da distorsiyona uğratan uniform hücrelerden oluşmaktadır. Hücreler, küçük boyutlu olup, düzgün yuvarlak nüveleri ve dar bir sitoplazmaları vardır. Nükleol belirsiz ya da küçüktür. Bazen intrasitoplazmik lümen varlığı görülebilir. Lobüler neoplazi pagetoid bir görünümde duktuslar içine yayılabilir ve hatta

duktusun tamamını doldurabilir. "Tipik lobüler hiperplazi" olarak tanımlanan çok hafif lobüler proliferasyonlar da tanımlanmakla birlikte pek çok araştırmacı bu terminolojiyi kullanmamaktadır. Lobüler neoplazi fibroadenom, radial skar ve sklerozan adenozis gibi bazı benign meme lezyonlarının içinde görülebilmektedir.

İn situ lobüler karsinomun en önemli ayırıcı tanısı intraduktal karsinomun lobüler tutulumu ile yapılmalıdır. İn situ lobüler karsinom duktuslara yayılırken genelde pagetoid bir görünüm sergiler ve intraduktal karsinom ve lobüler neoplazi lobulosentriktir. İntraduktal duktal karsinomun özellikle küçük hücrelerden oluşan solid tipi in situ lobüler karsinom ile karışabilmektedir. Ayırımın çok net olarak yapılamadığı durumlarda her ikisini birlikte rapor etmek gereklidir, intraduktal karsinomların büyük hücrelerden oluşan tiplerinde nüvesitoplazma oranı, hücre boyutu, mitoz, nekroz gibi özellikler dikkate alınarak ayırım yapmak daha kolaydır.

Meme kanserinde Genetik sınıflama

Meme kanserinde histopatolojik sınıflamanın yanı sıra meme kanseri hücresinde bazı genetik markırların bulunup bulunmamasını temel alan yeni genetik sınıflamalarda bulunmaktadır. Bu markırların değerlendirilmesi ile meme kanseri; Luminal A ve B, Cerb-B2 pozitif ve bazaloid tip olarak 3 ana alt guruba ayrılmaktadır.

Luminal A ve Luminal B: ER pozitif olarak saptanan meme kanseri alt tipidir. Genellikle düşük gradlı ve yavaş progresyon gösteren tümör tipidir. Genellikle çok iyi prognoza sahip alt tiptir. Luminal A tipin prognozo genellikle Luminal B tipten daha iyidir. Cerb-B2 pozitif tip: ER ve PR genellikle negatif ve cerbb2 pozitifliği olan meme kanseri tipidir. Prognoz oldukça kötüdür ve hızlı proliferasyon saptanır. Bazal Tip (Triple negatif): Genellikle ER, PR ve cerbb2'nin negatif olduğu alt tiptir. Kötü prognozlu alt tiplerden biridir. Hücre proliferasyonu oldukça hızlıdır.

1.8 PATOLOJİK EVRELEME

Meme kanserli olguların evrelemesinde TNM evrelemesi kullanılmaktadır

TNM 2003 AJCC sınıflaması

Tümör

T1: 2 cm veya altında

T2: >2cm-<5cm

T3: >5 cm

T4: T4a:Göğüs duvarına yayılım T4b:Ödem(Peau d'orange), ülserasyon, satellit cilt nodülleri

T4c:T4a ve 4b

T4d:İnflamatuvar karsinom

Lenf nodu

N1: Mobil ipsilateral aksiller LAP

N2: Fikse ipsilateral aksiller LAP

N3: İpsilateral infraklaviküler LAP

ipsilateral supraklaviküler LAP

İpsilateral internal mamaryan+aksiller LAP

Bu dönemdeki olgular evre III kabul edilmektedir. LİMK tanisi alan olgular 2 ana grupta irdelenmektedir:

Lokal ileri meme kanseri:

Klinik Evre IIIA: T3N0M0-T3N1M0

Klinik evre IIIA: T1-4N2M0

Klinik evre IIIB: T4N0M0

T4N1M0

T4N2M0

Klinik evre IIIC: T1-4N3M0

1.9 MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

1.9.1 İntirinsik Prognostik Faktörler

Meme kanserinde çok sayıda prognostik faktör belirlenmiştir ancak bunlar multivariant analize tabi tutulduklarında sonuç üzerine bağımsız etkileri olduğu ortaya konmuştur. Bu prognostik faktörlere göre tedavi stratejileri belirlenmektedir. En önemli prognostik değişkenler tümörü evreleyerek ortaya konur.

Tümörün büyüklüğü: Tümörün büyüklüğü arttıkça sağkalım süresi kısalmaktadır. Diffüz infiltrate tümörler ve meme cildinde ödemin eşlik ettiği tümörlerde lokal rekürrens oranı fazladır (26).

Multisentrite: Multiple primer tümör bulunması, özellikle meme koruyucu cerrahi uygulanacak olgularda önemli bir prognostik faktördür (26).

ve aksiler lenf nodlarının durumu tümörün tekrarlama olasılığı ile ilgili oldukça doğru bilgiler verir. Patolojik evre ile prognozu arasında doğrudan bir ilişki vardır.

Östrojen reseptör statüsü (ER) ve Progesteron reseptör statüsü (PR): ER ve PR negatif olan vakaların sağkalımı pozitif olanlara göre belirgin olarak daha düşüktür. Pozitif olan ogular genellikle hormonal tedaviye iyi yanıt verirler ve ER, PR pozitif klinik davranış gösterirler. Bu olgularda metastaz saptansa dahi bunlar genellikle kemik metastazı şeklinde

olup uzun sağ kalım saptanır. ER ve/veya PR negatif olgular ise kemoterapiye daha duyarlı tümörler olup genellikle erken dönemde nüks edip kısa sağkalımı olan tümörlerdir.

Ki67(S fazındaki hücre sayısı): Yüksek profilasyonu gösteren ve sentez fazındaki hücreleri indirekt tesbit edilmesinde kullanılan bir belirteçtir.

Histolojik ve Nükleer Grade: Tümörün indiferansiye olması, nekroz içermesi, nükleer grade'nin yüksek olması, vasküler invazyon veya inflamatuvar infiltrasyonun varlığı kötü prognostik göstergelerdir (27)

P53 Gen profilini belirlenmesi

CerbB-2 (HER2/Neu): HER-2/Neu, diğer adı ile cerbB-2 veya p185 olarak isimlendirilen bu onkogen 17. kromozomda q12 ye yerleşmiştir ve protein ürünü hücre bölünmesi ve farklılaşmasına katılır. Ancak gen amplifikasyonu ve aşırı ekspresyon nedeniyle kanser patogeneze katılan bu onkogen, meme kanserleri için önemli bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir. CerbB-2 onkoproteini plazma membranına yerleşmiş EGFR'ne benzer bir membran reseptördür (28) . CerbB-2, meme kanseri araştırmalarında ve tedavisinde en yoğun çalışılan onkogenlerden biridir. HER2 ve diğer üyeler (HER1, HER3 veya HER 4) arasındaki liganda bağlı bir heterodimerizasyon cerbB-2 sinyal yolunu aktifler. CerbB-2 geninin amplifikasyonu veya proteinin aşırı ekspresyonu meme kanserlerindeki neoplastik hücrelerin %10-40'ında gösterilmiştir. Bu onkogonenin kopya sayılarının yüksek bulunuşu, tümör şiddeti ile doğru orantılı olarak saptanmıştır (29-32). Erken dönem meme kanserinde cerbB-2 gen amplifikasyonu kötü prognoz ile yakın ilişkili bulunmuştur. Çok sayıdaki çalışma ile cerbB-2 amplifikasyonunun diğer kötü prognostik faktörlerin varlığı, tedaviye düşük cevap ve lenf nodu pozitif meme kanserlerinde hastaların yaşam süreleriyle ilişkili olduğu, tek başına bir prognostik faktör olabileceği desteklenmiştir. CerbB-2 ekspresyonu ile ilgili verilerin çoğu lenf nodu pozitif hastalardan elde edilmesine rağmen uzun süreli takip sonrasında lenf nodu negatif hastalarda da cerbB-2 amplifikasyonu olanların daha kötü prognoza sahip oldukları gözlenir (33). İnvaziv meme kanserlerinin alt tipleri arasında sadece invaziv duktal karsinomlarda cerbB-2 amplifikasyonu gösterilmiştir. Genellikle invaziv lobular karsinomlarda cerbB-2 aktivasyonu görülmez. İn situ lobuler karsinomlarda da aşırı üretime rastlanmamıştır. Buna karşılık in situ duktal karsinomların alt tipi olan komedo tipte cerbB2 artışı üretiminin prevalansı %90'in üzerindedir. Bu tipteki karsinomlarda bu proteinin çok miktardaki üretimi ile gen amplikasyonu arasında bağlantı olduğu ve gen amplifikasyonunun meme kanserinin komedo tipi için erken bir genetik bulgu olduğu gösterilmiştir (34).

Yaş: Genç yaş, özellikle 35 yaşın altındaki olgularda çok daha hızlı bir klinik progresyon mevcuttur (35).

1.10 TEDAVİ

Özellikle batı ülkelerinde meme kanserine bağlı ölümler azalmaktadır. Bu durumun kısmen de olsa kemoterapi uygulamasındaki artışa bağlanmaktadır. Yeni kemoterapetik ajanların ve hedefe yönelik tedavi stratejileri ile gerek erken gerekse metastatik hastalıkta sağ kalımda uzamaya neden olmuştur.

1.10.1 Adjuvan Kemoterapi

Meme kanserinde adjuvan kemoterapinin temel amacı radyolojik ve klinik yöntemle tesbit edilemeyen mikro metastazların ortadan kaldırılmasıyla kür sağlanmasıdır. Küratif tedavi sonrası gelişen metastazlar mikroskobik hastalığa bağlanmaktadır. Son yıllarda meme kanser mortalitesindeki, azalma kısmende olsa etkin adjuvan tedavilere bağlanmaktadır. Küratif cerrahi sonrası her meme kanserli hastaya adjuvan kemoterapi uygulanmamaktadır. Adjuvan kemoterapi kararı alınırken nüks ve hastalığa bağlı ölüm riski kemoterapiden beklenen yarar, oluşabilecek yan etkiler, ve eşlik eden hastalıklar göz önünde tutulmalıdır. Nüks ve hastalığa bağlı ölüm riskini belirleyen en güçlü prognostik faktörler aksiler lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, tümör diferansiyasyonu, yaş ve muhtemel reseptör durumu ve Her2 ekspresyonu. Her2 dışındaki bu kriterleri baz alarak, nüks ve ölüm riskini hesaplamak amacıyla geliştirilmiş web tabanlı “Adjuvant online programı” (www.adjuvantonline.com) kullanılabilir (36)

1.10.2 Adjuvan Hormonal Tedavi

Meme kanseri hormona bağlı tümörlerdendir. Bu ilişki 1800’li yıllarda saptanmış ve takip eden yıllarda bir çok hormonal tedavi kullanılmıştır. Premenapozal ve postmenapozal kadınlarda östrojen kaynakları farklıdır. Premenapozal kadınlarda ana östrojen kaynağı overler iken postmenapozal kadınlarda ana kaynak yağ dokusudur. Tamoksifen gibi ER modülatörleri premenapozal ve postmenapozal hastalarda kullanılabilmektedir. Yağ dokuda östrojen oluşumunu sağlayan aromataz enzimini inhibe eden aromataz inhibitörleri postmenapozal hastalarda uygulanabilmektedir.

1.10.3 Lokal ileri Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Yaklaşımı

Lokal ileri meme kanseri özel bir tümör grubunu oluşturup, bu grupta gerek lokal gerekse sistemik yineleme açısından risk yüksektir. Bu nedenle tedavi multidisipliner

yaklaşım ve daha tanı sırasında planlanmalıdır. Tanı, yeterli doku örneği sağlayan biyopsi materyalinin patolojik değerlendirilmesi ile konulmalı, bu değerlendirme reseptör durumu, cerbB2 ve diğer prognostik göstergeleri kapsamalıdır. Evreleme açısından heterojen bir gruptur. Evre IIB içerisinde yer alan T3N0M0, evre IIIA, IIIB, IIIC lokal ileri meme kanseri olarak değerlendirilir.

Meme kanserli olguların yaklaşık %20-25'i oldukça gecikmiş bir evre olarak nitelendirilebilen "lokal ileri meme kanseri"(LİMK) olarak karşımıza gelmektedir. Oldukça heterojen bir grup içermektedir: Birbirinden farklı klinik ve biyolojik davranış gösteren tümör grubudur. Hastaların bir kısmı çok hızlı sürede gelişir, bir kısmı oldukça eskiye dayanan anamnez verir. Kontrollü çalışma yapılmasını oldukça güçleştiren bir nedendir. İnflamatuvar meme kanseri ise yine LİMK alt grubunda yer almakla birlikte oldukça agresif gidişli bir tümör olup meme kanserli olguların %1-3'ünü oluşturmaktadır. Meme kanserinde neoadjuvan tedavi T3 veya T4 tümörü olan olgulara uygulanmaktadır. Evre III meme kanserinde preoperatif dönemde uygulanacak neoadjuvan kemoterapi tümörde "downstaging"i sağlayarak cerrahi müdahaleyi kolaylaştırmak ve mikroskopik hastalığı ortadan kaldırmaya çalışmaktır. Operabl LİMK'de amaç meme koruyucu cerrahi oranını arttırarak mastektomiye azaltmak, böylece meme korunmasını sağlamaktır. İnoperabl olgularda ise rezeksiyonu mümkün olmayan memeyi rezektabl hale getirmek temel hedeftir. Bu tür olgular genellikle memede büyük kitle veya palpabil aksiller lenf bezi ile karşımıza gelmektedir. Daha ileri dönemlerde ise tedavi edilmediği takdirde bu kitle ülser olarak karşımıza gelmektedir. Bazı durumlarda memede kitle olmadan da ciltte difüz infiltrasyon ile kendini göstermektedir. İnflamatuvar meme kanseri ise ciltte eritem ve ödem (peau d'orange) ile karakterizedir. Mamografi ve MR mamografik görüntülemeyi takiben tru-cut biyopsi ile tanı koyulur.

LİMK heterojen bir grup olması nedeniyle tedavi seçenekleri değişkenlik göstermektedir. %66-90 arasındaki evre III olguda aksiller disseksiyon sonrasında pozitif lenf nodu saptanmaktadır. Olguların %50'sinde ise lenf nodu pozitifliği 4 ve üzerindedir. Tedavideki başarısızlığın en önemli nedeni sistemik metastazın gelişmesidir. Uzak metastazlar en sık ilk 2 yıl içinde görülmektedir. Kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi seçeneklerini bir arada kullanarak tedavi başarısı bu olgularda arttırılabilir.

LİMK'de sitotoksik ilaçlar tümörde "downstaging"i sağlayarak rezektabl hale getirmekte ve hatta seçilmiş olgularda meme koruyucu cerrahiye mümkün kılabilir. Bununla birlikte daha az ilaç direnci gelişebilir ilaç duyarlılığının in vivo test edilebilmesi mümkün olur ve etkisiz tedavi kullanımının engellenmesi sağlanır. Ancak neoadjuvan tedavi

sonrası gerçek patolojik evreye belirlemek mümkün olmamaktadır. Ayrıca lokal tedavinin gecikmesi gibi neoadjuvan Preoperatif tedavinin dezavantajları olabilmektedir.

Hangi sitotoksik kombinasyonlar tercih edilmektedir?

CAF: Siklofosfamid, adriamisin, fluorourasil

CMF: Siklofosfamid, metotreksat, fluorourasil

CMFVP: Siklofosfamid, metotreksat, fluorourasil, vinkristin, prednison

AT: adriamisin, dosetaksel

Antrasiklin bazlı tedavi sonrası ardışık taksanlı rejimler

TAC veya TEC: Dosetaksel, antrasiklin ve Cyclofosfamid

Konvansiyonel kemoterapetik ajanlara hedef tedavi ajanlarının eklenmesi; Transtuzumab ve Bevasizumab

Bu gurubun tipik örneğini Transtuzumab oluşturmaktadır. Erken evre ve metastatik cerb-B2 pozitif olgularda belirgin yanıt, progresyonsuz ve ortalama sağ kalım farkı sağlayan hedef tedavi seçeneklerindendir. cerb-B2 pozitif lokal ileri olgularda da son yıllarda diğer kemoterapetik ajanlarla kombine kullanılmaya başlanmış ve etkin tedavi yanıtları sağlanabilmiştir

Hormonal Tedavi (Örneğin: postmenapozal olgularda aromataz inhibitörleri)

Neoadjuvan kemoterapi ile ilgili çalışmalarda doz yoğunluğunu arttırmakla patolojik tam yanıt oranı artırılabilir ve bunun da sağkalıma olumlu yansıyacağı görüşü ileri sürülmektedir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası klinik tam yanıt oranları %20-53, kısmi yanıt oranları ise %37-50 arasında değişmektedir. Patolojik tam yanıt ise daha küçük tümörlerde ve daha düşük oranda görülmektedir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası yanıtı değerlendirmede fizik muayene ve mamografi yanında ülsere eritemli cilt lezyonunun fotoğraf ile takip edilmesi de gereklidir.

LİMK’de kombine tedavi yaklaşımı ile 5 yıllık sağkalım evre IIIA’da %84 ve IIIB’de %44 civarındadır. En çok faydalanan hasta grubu inflamatuvar meme kanseri olup 5 yıllık sağkalım %35-50 arasında değişmektedir.

1.10.4 Metastatik meme kanserinde palyatif kemoterapi

Metastatik meme kanseri kemoterapiye en hassas tümörlerdendir. Antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin, mitoksantron), taksanlar(paklitaksel, dosetaksel), vinka alkaloidleri (vinorelbin), antimetabolitler(kapesitabin, tegafur-urasil, 5-florourasil, gemsitabine, metotroksat) alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, sisplatin, karboplatin), topoizomeraz inhibitörleri (etopozit), anti-HER2 monoklonal antikorlar (transtuzumab, lapatinib) tek ajan

olarak veya diğer ajanlarla birlikte kullanıldığında etkili olduğu bilinen ajanlardır. Lipozomal doksorubisin, ve bevasizumab (anti-VEGF monoklonal antikorlar) henüz yaygın olarak kullanılmayan ajanlardır.

Çok ajanlı kemoterapi uygulamaları genellikle tek ajan uygulamalarına üstünlükleri gösterilmiş tedavi seçeneğidir (39-43). Ancak genellikle kombinasyon tedavileri tek ajan veya ardışık tedavilerden daha sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte kombinasyon tedavileri sırasında gözlenen yan etkiler tek ajan uygulamalarından daha fazladır.

1.10.5 Radyoterapi

Meme Işınlaması

Erken evre (Evre I ve II) meme kanserli olgular günümüzde genellikle meme koruyucu cerrahi nadiren ise mastektomi ile tedavi edilmektedirler. Aksiller bölgeye ise sentinel lenf bezi örnekleme ile yaklaşılmaktadır. Sentinel lenf bezi tutulumu saptanan olgularda aksiler diseksiyon uygulanmaktadır. Bu konuda yeterli deneyime sahip olmayan merkezlerde ise halen aksiller diseksiyon yapılmaktadır. Meme koruyucu cerrahi sonrası standart olarak tüm meme ışınlanması gerekmektedir. Erken evre olgularda hastaya ve hastalığa bağlı koşullar göz önüne alınarak mastektomi yapılabilir. Mastektomi sonrası ise aksiller lenf bezi tutulumu varlığında ya da aksilla tutulumu olmayan olgularda ise diğer prognostik faktörlerin değerlendirilmesi ile ışınlama yapılmaktadır.

Metastatik olgularda palyatif radyoterapi:

Metastatik meme kanserinde palyatif amaçlı toraks duvarına, aksiler bölgeye veya supraklaviküler fossaya radyoterapi uygulanabilir. Palyatif amaçlı uygulanan bu radyoterapi genellikle kanama, ülser, açık yaralar nedeniyle ancak ağrı palyasyonu amacıyla da uygulanabilir. Bununla birlikte kranial metastaz gelişen olgulara genellikle total kranial radyoterapi veya cyberknife veya gamaknife gibi yeni radyoterapi yöntemleriyle tedavi uygulanabilir. Metastatik meme kanserinde sıklıkla saptanan kemik metastazlarında genellikle ağrı palyasyonu amacıyla radyoterapi uygulanır.

Lokal ileri meme kanserli olgularda mastektomi sonrası RT:

Başlangıçta kosta ya da interkostal kasların doğrudan invazyonu, cilt infiltrasyonu, ödem (peau d'orange), ciltte ülserasyon, satellit cilt nodülleri, enflamatuvar kanser, ipsilateral internal mammaryan zincir metastazı ya da ipsilateral supraklaviküler lenf bezi metastazı varlığı evreyi lokal ileri grubuna sokmaktadır. Lokal bölgesel ileri olgularda lokal yineleme kadar uzak metastaz riski de fazladır. Bu olguların başlangıç tedavisi sistemik tedavidir.

Baflangıçta inoperable olan olguların yaklaşık %80 inisyal kemoterapi ile gerileyerek operable hale gelmektedir (44). Hormon reseptör tümörlerde tedaviye hormonal tedavi ilede başlanabilir (45). Sistemik tedaviyi takiben olguların büyük çoğunluğuna modifiye radikal mastektomi sonrası RT uygulanır. Kemoterapi sonrası halen rezekte edilemeyen tümörlerde çapraz direnç göstermeyen farklı bir kemoterapi rejimi denenir. Mastektomi halen yapılamıyorsa primer RT uygulanır. Alan küçültülerek tümöre yüksek doz verilir.

2. MATERYAL VE METOD

2004-2008 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (D.Ü.T.F) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında düzenli takip ve tedavileri yapılp başvuru sırasında uzak organ metastazı saptanmayan neoadjuvan kemoterapi; **Dosetaksel (Taxotere)-Epirubisin-Siklofosfamid (TEC)** uygulanan meme kanseri olgular çalışmaya dahil edildi.

2.1 Tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki değerlendirmeler:

Tüm hastalar tedavi öncesinde onkoloji konseyinde değerlendirildi. Anamnez, fizik muayene ve klinikopatolojik evrelemeye ilaveten, tedavi öncesi değerlendirmeye baz teşkil edecek total biyokimya, tam kan sayımı, PA akciğer grafisi, batın ultrasonografisi, mamografi ve/veya meme ultasonografisi ve kemik sintigrafisi (^{99m}Tc-MDP ile) gibi laboratuar ve radyolojik parametreler ile değerlendirildi. Gerek görülen olgulara thorax, üst batın CT ve beyin MRI uygulandı. Uzak metastaz saptanmayan olgular değerlendirilmeye alındı.

Neoadjuvan kemoterapi uygulanmasına karar verilen; tümör çapı 5 santimetrenin üzerinde olması veya aksiler fiske sert kitle (N2) ve göğüs duvarının tutulumu; ciltte ülserasyon, satellit cilt nodülleri, inflamatuvar meme karsinomu olan olgulara 3 hafta arayla ortalama 3 kür TEC kemoterapi protokolü uygulandı.

Olguların cinsiyet, yaş gibi demografik özellikleri yanında meme kanseri için spesifik olan prognostik faktörler değerlendirildi. Prognostik faktörlerin çoğunluğunu postoperatif değerlendirilen patolojik prognostik faktörler oluşturmaktaydı. Saptanabilen prognostik faktörler; tümör boyutu, nekroz miktarı, diseke edilen ve tutulan lenf nodu sayısı, vasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör grade, ER, PR, cerb-B2 içeren prognostik faktörlerdi. Bunun yanında tedavi yanıtları, progresyona kadar geçen süre ve ortalama sağ kalım sonuçları ile bunların prognostik faktörlerle ilintisi tüm olgularda değerlendirilmeye çalışıldı.

Tedavi yanıtının değerlendirmesinde; kemoterapi sonrası tedavi yanıtı postoperatif fizik muayene, patolojik nekroz oranları ile değerlendirilmeye çalışıldı.

Toksisite değerlendirilmesinde her kür sonrası gastrointestinal, hematolojik, nörolojik, kardiyovasküler akut toksisiteler retrospektif olarak değerlendirildi.

Tedavisi tamamlanan olgular ilk 3 yıl 3 ay aralıklarla kliniğimizde takip edildi. Nüks gelişmeyen olgularda takip aralıkları üçüncü yıldan sonra 6 aya çıkarıldı. Kontroller sırasında fizik muayene, PA akciğer grafisi, batin ultrasonografisi tam kan sayımı ve biyokimya tetkiki ile değerlendirildi. Gerekli görülen olgulara daha kapsamlı tetkikler yapıldı. Tüm olgulara yıllık mamaografi ve/veya meme ultrasonografisi uygulandı.

İstatistiksel Analiz; İstatiki analizlerin yapılmasında SPSS 16 programı kullanıldı. Pozitif veya negatif parametrelerin değerlendirilmesinde Pearson's χ^2 test. Sayılabilen parametrelerin değerlendirilmesinde Independent samples t-test kullanıldı. Progresyona kadar geçen süre analizinde SPSS 16 programı ile multivariate analizi kullanıldı.

3. SONUÇLAR

2004-2008 yılları arasında düzenli takip ve tedavileri yapılabilmış lokal ileri meme kanseri olan D.Ü.T.F Tıbbi onkoloji bilim dalı tümör konseyi tarafından neoadjuvan kemoterapi tedavisi uygulanma endikasyonu belirlenen 45 olgu değerlendirmeye alındı. Olguların cinsiyetleri değerlendirildiğinde sadece 1 (%2) erkek hastanın olduğu saptandı. Olguların yaşları değerlendirildiğinde ise; ortalama yaş 52,3 yıl (35-68) olduğu görüldü. Premenapozal ve postmenapozal olguların sayı ve oranları değerlendirildiğinde 5 (%11,1) olgunun perimenapozal, 23 (%51,1) postmenapozal ve 17 (%37,8) premenapozal olduğu görüldü. 25 (%55,5) sağ memede, 20 (%44,5) sol memede lokalize hastalık saptandı. Olguların preoperatif fizik muayene ile saptanan meme kitle boyutları değerlendirildiğinde; ortalama kitle boyutu; 6,56 cm (2,5-14) olduğu görüldü. Preoperatif yapılan fizik muayene, meme ultrasonografisi ve mamografi ile yapılan tümör çapları değerlendirmesinde T3 tümör 6 (%13,3), T4 tümör 39 (%86,7) olguda saptandı. Olguların tamamına tanısal amaçlı tedavi öncesi ince iğne aspirasyon ve/veya eksizyonel kitle biyopsisi yapıldığı saptandı.

Olguların postoperatif yapılan patolojik risk faktörleri değerlendirilmesinde T0; 6 (%13,3), T1; 5 (%41,1), T2; 3 (%6,6), T3; 24 (%53,3), T4; 11(%24,4) olguda saptandı. Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde 33(%73,3) hastada tam veya parsiyel yanıt sağlandı. Olguları tedavi yanıtları objektif kriterlerle (fizik muayene ve post operatif patolojik değerlendirmeye); 6 hastada patolojik tam yanıt, 27 hastada parsiyel yanıt, 6 hastada stabil hastalık ve 6 hastada tedavi altında progresyon saptandı. ER 21 (%46,6), PR 20 (%44,4), reseptör statüsü bilinmeyen 4 (%8,8) iken cerb-b2 17 (%37,7), tümör gradları değerlendirildiğinde grad1 17 (%37,7), grad2 20 (%44,4) ve grad3 8 (%17,7) vakada saptandı.

Nöral invazyon; 17 (%37,7), vasküler invazyon; 18 (%40), fasia invazyon; 21 (%46,6) olguda saptandı. Diseke edilen LAP sayısı ortalama 12,3 (6-23), metastatik LAP sayısı 3,18 (0-11) olarak değerlendirildi (Tablo-1)

Progresyon 30 (%66,6) olguda saptanırken, 15 (%33,3) olgunun halen tam remisyonda olduğu saptandı. Çalışmanın ana hedeflerinde biri olan progresyona kadar geçen süreler değerlendirildiğinde ortalama 22 (19,32-24,67) ay olarak saptandı. Ancak çalışmanın diğer bir ana hedefi olan ortalama sağ kalım sonucuna halen ulaşamadığı saptandı. Progresyon gösteren ve progresyon göstermeyen olgularda patolojik risk faktörleri; yaş, tümör gradi, tümör boyutu, fasia invazyonu, nöral invazyon, vasküler invazyon, ER, PR, cerb-b2, tedavi yanıtı, diseke edilen LAP sayısı ve metastaz saptanan LAP sayıları karşılaştırıldı.

İki grup arasında yaşlar karşılaştırıldığında progresyon saptananlarda 50,7 ve progresyon saptanmayanlarda 53,5 ($p=0,651$) olarak saptandı. Tümör gradları Grad1, grad2 ve grad 3 olanlarda sırasıyla; 15,13,2 ve 5,7,3 vakada saptandı ve istatistiki fark ($p=0,339$) mevcut değildi. Tümör boyutları değerlendirildiğinde; T0 olgularda sırasıyla 1 ve 5 ($p=0,012$), T1 tümörlerde 6 ve 3 ($p=0,344$), T2 tümörlerde 7 ve 3 ($p=0,134$), T3 tümörlerde 7 ve 2 ($p=0,405$) ve T4 tümörlerde 9 ve 2 ($p=0,0701$) olarak saptandı ve sadece T0 olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Fasia invazyonu progresyon saptanan ve progresyon saptanmayan olgular arasında sırasıyla; 15 (%50) ve 7(%46) ($p=0,212$), nöral invazyon; 10 (%33,3) ve 7 (%46,7) ($p=0,517$), Vasküler invazyon; 12 (%66,7) ve 6 (%40) ($p=0,624$), ER; 14 (%46,6) ve 7 (%46,7) ($p=0,734$), PR; 12 (%40) ve 8 (%53,3) ($p=0,181$), Cerb-b2; 13 (%34,8) ve 4 (%23,3) ($p=0,729$) olarak saptanı gruplar arasında istatistiksel fark mevcut değildi. Ortalama diseke edilen LAP sayıları 13,3 ve 10,6 ayrıca ortalama metastaz saptanan LAP sayıları sırasıyla 3,2 ve 1,6 olarak saptandı. (Tablo-2)

Kemoterapi sırasında ve sonrasında oluşan akut toksisiteler değerlendirilmeye çalışıldı. Akut toksisite parametreleri olarak; halsizlik, yorgunluk, bulantı-kusma, ishal, mukozit, nötropeni, trombositopeni, alopesi, alerjik reaksiyon ve diğer toksisiteler olarak gruplandırıldı. Toksisitelerin genellikle tolere edilebilir düzeyde ve grad 1-2 düzeylerinde olduğu saptandı (Tablo-3)

Tablo-1

Kadın/ Erkek	44/1
Ortalama Yaş	52,3 (35-68)
Perimenapozal	5 (%11,1)
Postmenapozal	23 (%51,1)
Premenapozal	17 (%37,8)
Sağ/ Sol meme	25/20
Ortalama kitle boyutu	6,56 cm (2,5-14)
Tanıda Klinik Tümör boyutu T3 T4	6 (%13,3) 39 (%86,7)
ER	21 (%46,6),
PR	20 (%44,4)
Reseptör statüsü bilinmeyen	4 (%8,8)
cerb-b2	17 (%37,7)
grad1 grad2 grad3	17 (%37,7), 20 (%44,4) 8 (%17,7)
Nöral invazyon Vasküler invazyon fasia invazyon	17 (%37,7) 18 (%40) 21 (%46,6)
Diseke edilen LAP	12,3 (6-23)
Metastatik LAP	3,18 (0-11)

Tablo-2

	Progresyon saptanan n=30	Progresyon Saptanmayan N= 15	p
Yaş	50,7	53,5	0,651
Tümör Grad 1,2,3	15,13,2	5,7,3	0,339
Tedavi sonrası Patolojik yanıt			
T0	1	5	0,012
T1	6	3	0,344
T2	7	3	0,134
T3	7	2	0,405
T4	9	2	0,071
Fasia invazyonu	15 (%50)	7(%46)	0,212
Nöral invazyon	10 (%33,3)	7 (%46,7)	0,517
Vasküler invazyon	12 (%66,7)	6 (%40)	0,624
ER	14 (%46,6)	7 (%46,7)	0,734
PR	12 (%40)	8 (%53,3)	0,181
Cerb-b2	13 (%34,8)	4 (%23,3)	0,729
Diseke edilen LAP	13,3	10,6	
Metastaz saptanan LAP	3,2	1,6	
Patolojik tam nekroz	1	5	0,012
P<0,05 anlamlı			

Tablo-3

	Halsizlik-Yorgunluk	Bulantı Kusma	İshal	Mukozit	Nötropeni	Trombositopeni	Alopesi	Allerjik reaksiyon
Grade1-2	16 (%35,5)	12 (%26,6)	9 (%20)	12 (%26,6)	14 (%31,1)	13 (%28,8)	5 (%11,1)	6 (%13,3)
Grade3-4	5 (%11,1)	5 (%11,1)	4 (%8,8)	7 (%15,5)	6 (%13,3)	4 (%8,8)	3 (%6,6)	3 (%6,6)

4. TARTIŞMA

Lokal ileri meme kanserli hastalar 1980’li yıllara kadar primer olarak cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilmeye çalışılmış ancak tedavi yanıtlarının düşük olması nedeniyle elde edilen sağkalım oranları da düşük olmuştur. LİMK’de sadece radyoterapi ile tedavi uygulamaları 1950’li yıllarda yapılmıştır ve sadece lokal kontrol oranları dahi % 13-64 oranlarında saptanmıştır. Lokal kontrol da dahi sınırlı etki oluşması hasta seçimi, RT dozu ve RT teknikleri gibi faktörlere bağlanmaya çalışılmıştır. (45-48) İlk olarak Fisher’in, meme kanserinin tanı konulduğu andan itibaren sistemik bir hastalık olduğunu ileri sürmesi ve bunun kemoterapi verilerek kontrol altına alınabileceğini göstermesiyle lokal ileri evredeki hasta grubunda primer olarak sistemik tedaviler ön plana çıkmış ve lokal kontrol oranları, hastalıksız sağ kalım ile ortalama sağ kalım oranları artmıştır (49-51) Neoadjuvan kemoterapi tedavisinin temel olarak üç hedefi vardır. İlk olarak mikroskopik sistemik hastalığın ortadan kaldırılması ikinci olarak optimal küratif cerrahinin yapılabilmesinin sağlanması ve üçüncü olarak tümörün kemoterapiye yanıtı gözlemlenmesi ve direnç saptanması halinde ilaçların daha fazla toksisiteye yol açmadan değiştirilebilir olmasıdır. Bu üç amaç yanında primer tümörün biyolojik davranışı incelenerek klinik yanıt etkileyebilecek histopatolojik parametreler ortaya konabilmesidir.

Neoadjuvan kemoterapinin ilk olarak 1980’li yıllardan sonra kullanılmaya başlanmıştır. İlk tercih edilen rejimlerde de genellikle antrasiklin içeren kombinasyon tedavileri olmuştur. Ancak daha sonraki yıllarda taksanların (paklitaksel ve dosetaksel) ilk olarak metastatik meme kanserinde etkinliklerinin gösterilmesinden sonra adjuvan ve neoadjuvan tedavide kullanımları ortaya çıkmış ve etkinlikleri gösterilmiştir. Taksanlar bugün

meme kanseri tedavisinde “metastatik, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin temel ajanlarındandır.

Literatürde neoadjuvan kemoterapiden taksanların kullanıldığı 4 büyük çalışma vardır ve bu 4 çalışmada da taksanlarla eş zamanlı veya ardışık olarak antrasiklin kullanılmıştır. Bunlardan ilki NSABP B-18 çalışmasıdır; hastalarda %80 oranında objektif klinik yanıt elde edilmiş ve neoadjuvan kemoterapi verilen hastalarda MKC oranı, özellikle 5 cm’den büyük tümörlerde, anlamlı olarak artmıştır (%67.8 vs %59.8) (52). Bu hastaların 9 yıllık takiplerinde neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi alan hastalarda hastalıksız ve genel sağkalım açısından fark saptanmamasına karşın patolojik tam yanıt elde edilen hastalarda daha uzun sağkalım süresi elde edilmiştir (53). Bizim olgularımızda da vaka sayımız az olmasına karşı patolojik tam remisyon gelişen 6 hastamızın sadece birinde nüks gelişmiş olup nüks saptanan olgularla nüks saptanmayanlar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık elde edilmiştir ($p=0,012$). Lokal ileri evre meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi uygulamaları ile lokal kontrol daha iyi sağlanabilmekte ve sağkalım, özellikle patolojik tam yanıt elde edilen hastalarda uzamaktadır (52-54). Bazı hastalarda ise beklenen yanıt elde edilememektedir. Antrasiklin içeren kemoterapi protokollerine taksanlar eklenerek daha iyi yanıt ve sağkalım oranları elde edilebilir (53,55). Bunun tipik örneği NSABP B27 çalışmasıdır ve bu çalışmaya 2353 hasta dahil edilmiştir; taksan içeren kolda üç hafta arayla 4 kür doksorubisin-siklofosfamid tedavisi sonrası 100 mg/m² dozunda 4 kür dosetakselin, kontrol gurubunda ise sadece 4 kür doksorubisin-siklofosfamid kullanıldığı çalışmadır. Bu çalışma ile dosetaksel kolunun daha etkin olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). NSABP B-27 çalışmasında antrasiklin içeren kemoterapi protokolüne neoadjuvan dosetaksel eklenerek tümörde klinik tam yanıt oranı %40’tan %65’e ve patolojik tam yanıt oranı %13.7’den %25.6’ya yükselmiştir (53). Diğer bir çalışma MDACC çalışmasıdır 1999 yılında yayınlanmış 174 hastayı içeren çalışmadır; 21 veya 28 gün arayla paklitaksel antrasiklin içeren rejimlerle bire bir karşılaştırılmıştır. Patolojik tam yanıt %11 paklitaksel ve %12 oranında antrasiklin gurubunda elde edilmiştir ($p=NS$). Bu çalışmada da progresyona kadar geçen süre ve sağ kalım farkı sağlanamamıştır. Yanıt oranlarında sırayla %80 ve %79 olarak saptanmıştır (56). Yunan çalışması ve Abeerdeen çalışması neoadjuvan taksanların kullanıldığı diğer 2 çalışmadır. Abeerdeen çalışmasında 104 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Taksan olarak 100 mg/m² dozunda dosetaksel kullanılmıştır. Olguların T3 veya T4 tümörü mevcuttur. Patolojik tam yanıt oranları dosetaksel kolunda %31 kontrol kolunda %15 saptanmıştır ($p<0,06$) Klinik yanıt oranı dosetaksel kolunda %85 kontrol gurubunda %63 olarak saptanmıştır ($p<0,03$) (57). Literatürde genellikle neoadjuvan kemoterapiyle hastalarda tedavi yanıtları %60-80 arasında olarak saptanmıştır ve patolojik

tam yanıt oranı %10-20 arasında değişmektedir (51). Bununla birlikte progresyona kadar geçen zaman ve ortalama sağ kalım farklılığı oluşturulamamıştır. Bizim retrospektif çalışmamızda da neoadjuvan kemoterapi uyguladığımız 45 hastanın 33'ünde (%73,3) objektif yanıt sağlanmıştır. Bununla birlikte patolojik yanıt da literatürle uyumlu olarak sadece 6 (%13,3) vakada saptanmıştır.

Meme kanserinde prognostik faktörler hastalık prognozunun belirlenmesinde ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu prognostik faktörlerin çoğunluğunda patolojik prognostik faktörler oluşturmaktadır. Neoadjuvan çalışmalarda da kemoterapiden elde edilecek yanıt önceden tahmin edebilmek için ER, PR, c erbB-2, p53, Ki67, bcl-2 ve tümör belirteçleri gibi parametreler incelenmiştir. Shien T ve arkadaşlarının yayınladığı lokal ileri meme kanser içeren retrospektif çalışmalarında prognostik faktörlerin tedavi yanıtı ile ilişkileri değerlendirilmiştir ve sadece tümör gradenin neoadjuvan tedavi yanıtı ile bağımsız belirleyici faktör olabileceği saptanmıştır(58). Ayrıca meme kanserinde c-erbB-2 pozitifliğinin neoadjuvan kemoterapiye yanıtı olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Makris ve ark. c-erbB-2 pozitif olan hastaların negatif olanlara göre kemoterapiye yanıt oranlarının daha düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir (%57 vs %93), ancak bu çalışmada antrasiklin içermeyen bir kemoterapi protokolü uygulanmıştır (59). Jarvinen ve ark. ise epirubisin kullanarak c-erbB-2 pozitif ve negatif olan hastalarda, sırasıyla, %32 ve %65 oranında yanıt elde etmişlerdir (60). Buna karşın, neoadjuvan kemoterapide antrasiklinlerin kullanıldığı başka çalışmalarda c-erbB-2 pozitif ve negatif olan hastalar arasında yanıt farkı gösterilememiştir (61-63). c-erbB-2 pozitif hastalarda antrasiklin veya taksanlarla daha iyi yanıt elde edilebilmektedir. Bizim olgularımız içerisinde de nüks eden vakalarda c-erbB-2 pozitifliği daha yüksek oranda saptanmıştır. Tümör gradı yüksek olan hastalarda hücre proliferasyonunun hızlı olması nedeniyle kemoterapiye yanıtın da daha fazla olması beklenir. Ayrıca meme kanserinde grad yüksekliği kötü bir prognostik faktördür ve tek başına nüksü belirlemede kullanılabilir. Ancak bizim olgularımız arasında gradin tek başına hastalık nüksü üzerine etkinliği gösterilememiştir. Neoadjuvan kemoterapide yanıtı belirlemeye yönelik araştırılan parametrelerden bir diğeri de hormon reseptörleridir. Yapılan çalışmalarda ER/PR negatif olan hastalarda kemoterapiye klinik yanıtın ve patolojik tam yanıtın daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (64-66). ER/PR negatif olan hastalarda klinik yanıt %82 iken patolojik tam yanıt %22'dir (67). Buna karşın, ER/ PR pozitif olan hastalarda klinik yanıt %56 ve patolojik tam yanıt %7'dir. Önceki çalışmalar ER pozitif tümörlerde de kemoterapiyle yanıt alınabileceğini, ancak bu yanıtın ikinci kürden sonra yavaşlayacağını göstermiştir (68). Bizim çalışmamızda ise nüks gelişen olgularda daha kötü prognostik faktörler olabileceği ve kötü

prognostik faktörlerin nüks saptanan hastalarda daha çok oranda saptanabileceği düşüncesinden hareketle ER, PR, c erbB-2, tümör boyutu, gradı gibi patolojik prognostik faktörler hastalık nüksü saptanan ve saptanmayan olgular karşılaştırılarak belirlenmeye çalışıldı. Bizim çalışmamızda da olguların tamamı TEC kemoterapi rejimi ile tedavi edilmiş ancak progresyon gösteren hastalar ile progresyon saptanmayan olgular karşılaştırıldığında prognostik faktörler arasında bağımsız anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Lokal ileri evre meme kanseri genellikle evre III olan hastaları içerir bu nedenle tanı anında tümör büyüklüğü (>5 cm), cilt ödemi varlığı veya meme cildi tutulumu olan; açık ülser lezyonu olan öncelikle cerrahi olarak tedavi edildiğinde lokal kontrolün yeterince sağlanamayacağı düşünülen hastalar alınmıştır. Buna karşın, son yıllarda, evre I ve II'deki hastalara meme koruyucu cerrahi (MKC) oranını artırabilmek için neoadjuvan kemoterapi vermeye başlanmıştır. Bu evrelerdeki hastaların tümörlerinde de neoadjuvan kemoterapi ile klinik ve patolojik yanıt elde edilmiş ve MKC oranları da buna paralel olarak artmıştır (52,69). NSABP B28 çalışmasında MKC uygulanan hastalarda neoadjuvan ve adjuvan gruplar arasında nüks açısından anlamlı bir fark yoktur (%10.7 vs %7.6), ancak tedavinin başında mastektomi düşünülüp MKC uygulanan hastalarda diğerlerine göre nüksler daha fazladır (%15.9 vs %9.9) (70).

Meme kanserli hastalarda hem antrasiklinlere hem de taksanlara karşı direnç gelişebilir. Bu hastalarda, tümörün gen profili ve protein yapısı ortaya konularak kemoterapiye neden yanıt vermediği anlaşılmaya çalışılmaktadır. Direnç gelişmesi farklı mekanizmalarla olmakla birlikte son yıllarda üzerinde sıkça çalışılan bir mekanizma da çoklu ilaç dirençliliğidir (71). Çoklu ilaç dirençliliği antrasiklinler ve taksanlar gibi meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlara karşı gelişmektedir. Ancak çoklu kemoterapi rejimlerinde tek ajanlı rejimlere karşın direnç gelişimi daha nadirdir. Fakat taksan içeren kombinasyon rejimlerinde yanıt oranları oldukça yüksek olmasına karşın yanıt vermeyen olgularda bu direnç mekanizmalarının düşünülmesi gerekir. Bizim olgularımız içerisinde de 6 (%13,3) vakada tedavi altında progresyon saptanmış olup bu olgularda primer direnç düşünülmesi gerekir.

Taksanlar meme kanserinin her evresinde kullanılan etkin ajanlardır ancak tedavide kullanımlarını kısıtlayan en önemli etkenlerden biri özellikle tedavi sürecinde saptanabilen toksisitelerdir. Bu toksisiteler genellikle grad 1-2 düzeyinde olmakta ve tedavi uygulamasını engellememektedir ancak grad 3-4 toksisite saptanan olgularda çoğunlukla tedaviye ara verilmesi nadiren de tedavinin kesilmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte taxan kullanımı sürecinde nadiren de olsa alerjik reaksiyonlar saptanabilmektedir ve bu durumu

önlenmesi amacıyla taxan uygulaması öncesinde profilaktik steroid uygulaması önerilmektedir. Bir diğer önemli toksisite de ağır düzeyde saptanabilen myelosupresyondur. Bizim olgularımızda kemoterapi sürecinde saptanabilen akut toksisiteler değerlendirildiğinde taksanlara özgü alerjik reaksiyon sadece 3 vakada saptanmış olup bu olgulardan ikisinde profilaktik steroid kullanım süresi uzatıldıktan sonra alerjik reaksiyonların tekrar oluşmadığı saptanmıştır ancak 1 olguda taksan uygulanamadığı belirlenmiş ve çalışmadan çıkarılmıştır. Saptanan diğer toksisitelerde ise literatür ile uyumlu oranlarda saptanmıştır.

Sonuç olarak, lokal ileri evre meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi protokolleri içerisinde taksan kullanılması yanıt oranlarında belirgin artış sağlamaktadır ancak bizim olgularımızda olduğu gibi sadece patolojik tam yanıt elde edilen olgularda belirgin olarak nükse kadar geçen süre farklılığı oluşmaktadır. Bununla birlikte diğer prognostik faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde progresyona kadar geçen sürede anlamlı farklılık sağlanamamıştır.

5. ÖZET

Giriş ve Amaç; Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen tümördür. Amerika birleşik devletlerinde her yıl 200.000 yeni invaziv meme kanseri tanısı konmakta ve yaklaşık her yıl 40.000 kişi meme kanserinden ölmektedir. Meme kanseri kadınların yaşamları boyunca %12,5'inde yada sekiz kadından birinde görülür ve kadın kanserlerinin %31'ini oluşturur; akciğer kanserinden sonra kadınlarda kansere bağlı ikincil ölüm nedenidir. Meme kanseri insidansı yavaşça artmaya devam etmekle beraber, mortalite oranları düşmektedir.

Meme kanserlerinin %20-30'nu lokal ileri meme kanserleri oluşturmaktadır. Son yıllarda uygulanan neoadjuvan kemoterapi seçenekleri; özelliklede taxan bazlı rejimler ile küratif amaçlı uygulanan tedavi olanakları artmıştır. Bizde 2005-2008 yılları arasında düzenli takip ve tedavileri yapılabilmiş neoadjuvan TEC(Dosetaksel-Epirubisin-Siklofosfamid) kemoterapi protokolü uygulanan hastalarımızın tedavi yanıtlarını, progresyona kadar geçen süre ve sağ kalım sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmeye çalıştık.

Materyal ve Metod: 2004-2008 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (D.Ü.T.F) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında düzenli takip ve tedavileri yapıp başvuru sırasında uzak organ metastazı saptanmayan neoadjuvan kemoterapi; Dosetaksel-Epirubisin-Siklofosfamid (TEC) uygulanan meme kanseri olguları çalışmaya dahil edildi.

Olguların cinsiyet, yaş gibi demografik özellikleri yanında meme kanseri için spesifik olan prognostik faktörler değerlendirildi. Saptanabilen prognostik faktörler; tümör boyutu, nekroz miktarı, diseke edilen ve tutulan lenf nodu sayısı, vasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör grade, ER, PR, cerb-B2 içeren prognostik faktörlerdi. Bunun yanında tedavi yanıtları, progresyona kadar geçen süre ve ortalama sağ kalım sonuçları ile bunların prognostik faktörlerle ilintisi tüm olgularda değerlendirilmeye çalışıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya toplam 45 hasta alındı. Neoadjuvan kemoterapi sonrası olguların tamamına küratif cerrahi amacıyla modifiye radikal mastektomi uygulandığı ve olguların hiç birine meme koruyucu cerrahi uygulanmadığı saptandı. Post operatif radyoterapi endikasyonu olan olgulara toplam 45 gray radyoterapi uygulandı. Olguları tedavi yanıtları objektif kriterlerle (fizik muayene ve post operatif patolojik değerlendirmeye); 6 (%13,3), hastada patolojik tam yanıt, 27 (%60) hastada parsiyel yanıt, 6 (%13,3), hastada stabil hastalık ve 6 (%13,3) hastada tedavi altında progresyon saptandı. Çalışmanın ana hedeflerinde biri olan

progresyona kadar geçen süreler değerlendirildiğinde ortalama 22 (19,32-24,67) ay olarak saptandı. Progresyon 30 (%66,6) olguda saptandı.

Tartışma: Lokal ileri evre meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi protokolleri içerisinde taksan kullanılması yanıt oranlarında belirgin artış sağlamaktadır ancak bizim olgularımızda olduğu gibi sadece patolojik tam yanıt elde edilen olgularda belirgin olarak nükse kadar geçen süre farklılığı oluşmaktadır. Bununla birlikte diğer prognostik faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde progresyona kadar geçen sürede anlamlı farklılık sağlanamamıştır.

6.SUMMARY

Introduction

Breast cancer is the most frequent tumor among women worldwide and is the second cause of cancer-related mortality in the the world. Metastatic breast cancer (MBC) accounts for less than 10% of newly diagnosed breast cancer patients and about 30% of early breast cancer patients will develop recurrent, advanced, or metastatic disease. Locally advanced breast cancer is 20-30% of all breast cancers. Neoadjuvant chemotherapy (NC) is standard therapy for patients with locally advanced breast cancer and is increasingly used for these patients. We were retrospectively analysed TEC (Dosetaxel-Epirubicin-Cyclophosphamide) neoadjuvant chemotherapy treatment which has been standard chemotherapy protocol in our clinic, efficiency; such as treatment response and progression free survival and toxicity profile.

Materyal and Methods

We were analysed the patients who had non-metastatic locally advanced breast cancer and had treated with TEC chemotherapy protocol regular treated and follow-up patients in Dicle university medical Oncology department in 2004-2009 years. Treatment response was detected with physical analyses or postoperative pathologic analysis and etc. Disease progression free survival was detected. The patients who have disease progression or have no progression were compared for risk factors such as; estrogen receptor, progesteron receptor, pathological necrosis and etc.

Results

Treatment responses were analysed; 6 (13,3%) patients had complete pathological response, 27 (60%) had partial, 6 (13,3%), had stabil disease and 6 (13,3%) had disease

progresion. When we were analysed progresion free survival; 22 (19,32-24,67) months. Disease progresion was detected in 30 (%66,6) patients.

Discussion

Neoadjuvant chemotherapy was standart treatment in locally advaced breast cancer. Most of chemothearpy protocols were included dosetaxel such as TEC protocol. In our study when we were compared progresive and not progresive patients complete treatment response of neoadjuvant treatment is a single effective prognostic factor in locally advanced breast cancer.

7. REFERANSLAR

- 1-Jamal A, et al. 2006 American Cancer Society Inc. Surveillance Research. CA Cancer J Clin 56:108- 130, 2006.
2. Donegan WL. History of Breast Cancer in Breast Cancer DJ Winchester, DP Winchester, CA Hudis and L. Norton. Editors. DC Decker Inc. Ontario 2006, p.1-14.
3. Beenken SW, Wanger FB, Bland K. History of the therapy of breast cancer in The Breast, KI Bland and EM Copeland III. Saunders – Elsevier, St.Louis 2004, p.3-18.
4. Sanders-Goebel S. Crisis and Controversy: Historical Patterns in Breast Cancer Surgery. CBMH/BCHM 8:77-99; 1991.
- 5-CECİL1: Dickson RB, Lipman ME, Oncogenes and Supressor Genes In: Disease of the Breast Ed.Harris JR, Morrow M, Lippman ME, Hellman S., Lippincott-Raven Publishers, Philadephia-NewYork 1996, p:221-235.
- 6-Gelmann EP. Oncogenes in human breast Cancer. In:The Breast: Comprehensive management of benign and malignant Diseases. Vol I. Ed:Bland KI, Copeland EM. WB saunders Company, USA, 1998, p:499-517.
- 7-von Lintig FC, Dreilinger AD, Varki NM, Wallace AM, Casteel DE, Boss GR. Ras activation in human breast cancer. Breast Cancer Res Treat 62(1):51-62,2000
- 8-Beckmann MW, Niederacher D, Schnurch HG, Gusterson BA, Bender HG. Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogenity. J Mol Med 75(6):429-39,1997
- 9-Klijn JGM, Berns PMJJ, Schmits PLM, Foekens JA. The Clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: a review on 5232 patients. Endocr Rev 13:3- 17,1992

- 10- Dickson RB, Lippman ME. Cancer of the breast. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Fifth Edition, Ed: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997 p:1541-1557
- 11- Sainsbury JR, Nicholson S, Angus B, Farndon JR, Malcolm AJ, Harris AL: Epidermal growth factor receptor status of histological sub-types of breast cancer. *Br J Cancer* 8:458-460, 1988.
- 12- Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Post-mastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Surgical Oncol* 2001;19:1539-69.
- 13- Steene JV, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival. *Radiother Oncol* 2000;55:263-72.
- 14- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favorable and unfavorable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer. *Lancet* 2000;355:1757-70.
- 15- Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-26.
- 16- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
- 17- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials [published erratum appears in *N Engl J Med* 1996;334:1003]. *N Engl J Med* 1995;333:1444-55.
- 18- van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;19:1143-50.
- 19- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
- 20- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-77.
- 21- McCready D, Fyles A, Manchul L, et al. Randomized trial of lumpectomy and tamoxifen with or without breast radiation for node negative patients ³⁵⁰ years old and subgroup analysis of T1 tumors: implications for partial breast irradiation [abstract]. *Breast Cancer Surg Treat* 2004;88(suppl):S17.

- 22-Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21:555-63.
- 23-Lagios MD, Margolin FR, Vestdahl PR et al: Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer*, 1989, 63:618-624
- 24- Bellamy CO, McDonald C, Fialter DM et al: Non-invasive ductal carcinoma of the breast: the relevance of histologic categorization. *Hum Pathol*, 1993; 24: 16-23
- 25-Silverstein R, Poller DN, Vaisman JR et al: Prognostic classification of breast ductal carcinoma in-situ. *Lancet*, 1995; 345:1154-1157.
- 26-Moyak D. Breast: Locally Advanced (T3 and T4) and recurrent Tumors. In Perez CA, Brady LW (eds), *Principles and Practice of Radiation Oncology* (2nd edition) J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1992, pp 877-969.
- 27-Epstein AH, Conolly JL, Gelman R, et al. The predictors of distant relapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar to those following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:755-760.
- 28-Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T, Semba K, Nomura N, Miyajima N, Saito T, Toyoshima K. Similarity of protein encoded by the human *cerbB2* gene to epidermal growth factor receptor. *Nature* 319,230-234,1986.
- 29- Perren TJ. *cerbB2* oncogene as a prognostic marker in breast cancer. *Br J Cancer* 63:328-332,1991
- 30-Ozturk M, Bolkent S, Yilmazer S, Kaner G, Unal H. Detection of *c-erbB-2* mRNAs using diglabelled oligonucleotide probe with in situ hybridisation in human breast carcinoma: comparison with immunohistochemical results. *Anal Cell Pathol* 16(4):201-209, 1998
- 31-Erensoy N, Süsleyici B, Ozturk M, Yilmazer S, Kaner G, Unal H. Amplification and overexpression of *c-erbB-2* gene in breast carcinomas. *Breast*. 4(Suppl 1):S55,1998
- 32-Kurebayashi JJ. Biological and clinical significance of *her2* overexpression in breast cancer. *Breast Cancer* 8(1):45-51,2001
- 33-Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, et al. *Her-2/neu* in node-negative breast cancer: Prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 10:599-605,1992
- 34-Liu E, Thor A, Hem, Barcos M, Ljung BM, Benz C. The *Her 2 (cerb B2)* oncogene is frequently amplified in in situ carcinomas of the breast. *Oncogene* 7:1027-1032,1992.

- 35-Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:3-10.
- 36-Erhan Gökmen. Meme Kanserinde Kemoterapi. *Türkiye Klinikleri* 2008;1:1;60-67.
- 37- [http:// www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf).
- 38-Goldhirsch A, Glick JH, Gelber A, et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569.
- 39-Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295:1658-1667.
- 39-Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic /recurrent breast cancer: National cancer Institute of Canada clinical trial groups study MA8. *J Clin Oncol* 2000;18:2385-2394.
- 40-O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline pretreated patients with advanced breast cancer :phase III trial results. *J clin Oncol* 2002;20:2812-23
- 41- O'Shaughnessy J, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel as first line treatment for anthracycline pretreated metastatic breast cancer: interim results of a global phase III study (abstract). *Proc Am Soc clin Oncol* 2003;22:7a.
- 42-Salmon DJ, Leyland-Jones B, Shank S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New Eng J Med* 2001;344:783-792.
- 43-Marty M, Cignetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase 2 trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patient with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
- 44-Vogel CL, Clobleigh MA, Tripathy D et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first line treatment of HER2 overexpression metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-726.
- 45-Baclesse F. Roentgen therapy alone in cancer of the breast. *Acta Int Cancer* 1959;15:1023-1026.

- 46-Bedwinek J, Venkata Rao D, Perez Ca, et al. Stage III and localized stage IV breast cancer: irradiation alone vs. irradiation plus surgery. *Int J radiat. Oncol Biol Phys.* 1982;8:31-36.
- 47-Bruckman JE, Harris JR, Levene MB, et al. Results of treating Stage III carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Cancer* 1979;43:985-993.
- 48-Sheldon T, Hayes DF, Cady B et al. Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 60:1987;1987:1219-1225.
- 49-Gunduz N, Fisher B, Saff er EA. Eff ect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979; 39:3861-3865.
- 50-Fisher B, Gunduz N, Saff er EA. Infl uence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983; 43:1488-1492.
- 51-Apff elstaedt JP. Locally advanced breast cancer in developing countries: the place of surgery. *World J Surg* 2003; 27:917-920.
- 52-Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Eff ect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672-2685.
- 53-Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96-102.
- 54- Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Saran A, Wickerham DL, Wolmark N. The eff ect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B- 27. *J Clin Oncol* 2003; 21:4165-4174.
- 55- Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79 Suppl 1:S19-S24.
- 56-Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3412–17.
- 57-Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1456–66.
- 58-Tadahiko Shien Æ Sadako Akashi-Tanaka Æ Kunihiisa Miyakawa Æ Takashi Hojo Æ Et al. Clinicopathological Features of Tumors as Predictors of the Efficacy of Primary

Neoadjuvant Chemotherapy for Operable Breast Cancer. World J Surg DOI 10.1007/s00268-008-9800-9

59-Makris A, Powles TJ, Dowsett M, Osborne CK, Trott PA, Fernando IN, Ashley SE, Ormerod MG, Titley JC, Gregory RK, Allred DC. Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. Clin Cancer Res 1997; 3:593-600.

60-Jarvinen TA, Holli K, Kuukasjarvi T, Isola JJ. Predictive value of topoisomerase II α and other prognostic factors for epirubicin chemotherapy in advanced breast cancer. Br J Cancer 1998; 77:2267-2273.

61-Vargas-Roig LM, Gago FE, Tello O, Martin de Civetta MT, Ciocca DR. c-erbB-2 (HER-2/neu) protein and drug resistance in breast cancer patients treated with induction chemotherapy. Int J Cancer 1999; 84:129-134.

62-Rozan S, Vincent-Salomon A, Zafrani B, Validine P, de Cremoux P, Bernoux A, Nieruchalski M, Fourquet A, Clough K, Dieras V, Pouillart P, Sastre-Garau X. No significant predictive value of c-erbB-2 or p53 expression regarding sensitivity to primary chemotherapy or radiotherapy in breast cancer. Int J Cancer 1998; 79:27-33.

63-Geisler S, Lonning PE, Aas T, Johnsen H, Fluge O, Haugen DF, Lillehaug JR, Akslen LA, Borresen-Dale AL. Influence of TP53 gene alterations and HER-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. Cancer Res 2001; 61:2505-2512.

64-Colleoni M, Minchella I, Mazzarol G, Nole F, Peruzzoti G, Rocca A, Viale G, Orlando L, Ferretti G, Curiqliano G, Veronesi P, Intro M, Goldhirsch A. Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumours not expressing estrogen and progesterone receptors. Ann Oncol 2000; 11:1057-1059.

65-Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Saran A, Wickerham DL, Wolmark N. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B- 27. J Clin Oncol 2003; 21:4165-4174.

66-Buzdar AU, Singletary E, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N, Smith TL, Asmar L, Frye D, Manuel N, Kau SW, McNeese M, Strom E, Hunt K, Ames F, Hortobagyi GN. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable cancer. J Clin Oncol 1999; 17:3412-3417.

- 67- Colleoni M, Zareh D, Gelber RD, Viale G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Galimberti V, Renne G, Goldhirsch A. Preoperative systemic treatment: prediction of responsiveness. *Breast* 2003; 12:538-542.
- 68-Thomas A, Ohlinger R, Hauschild M, Mustea A, Blohmer JU, Kümmel S. Options and limits of surgery after pre-operative chemotherapy in breast cancer. *Anticancer Res* 2006; 26:1677-1682.
- 69-Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE, Kuerer HM, Buchholz T, Ames FC, Ross MI, Hunt KK. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:228-234.
- 70-Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96-102.
- 71-Atalay C, Deliloglu Gurhan I, Irkkan C, Gunduz U. Multidrug resistance in locally advanced breast cancer. *Tumour Biol* 2006; 27:309-318.