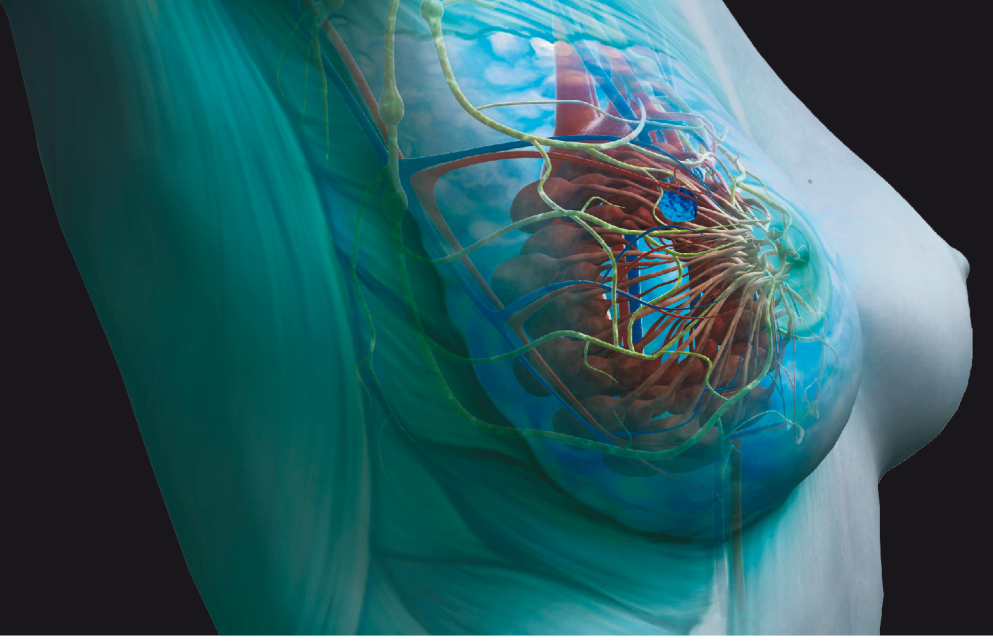


Meme Kanserinde Adjuvan Tedavi Abant Konsensusu



Prof. Dr. Adnan Aydiner
Prof. Dr. Maktav Dinçer
Prof. Dr. Erkan Topuz

MEME KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ

Abant Konsensus Raporu

2010

Editörler

Prof. Dr. Adnan Aydın
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Maktav Dinçer
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
İstanbul Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erkan Topuz
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Konsensus Koordinatörleri

Prof. Dr. Erkan Topuz, Prof. Dr. Adnan Aydın, Prof. Dr. Maktav Dinçer

Konsensus Sekreteri

Prof. Dr. Esra Kaytan Sağlam
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
İstanbul Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

NOBEL TIP KİTABEVLERİ

© 2010 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

MEME KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ

Abant Konsensus Raporu 2010

Prof. Dr. Adnan Aydın - Prof. Dr. Maktav Dinçer - Prof. Dr. Erkan Topuz

ISBN: 978-975-420-776-7

5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası gereği herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayıncısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınmaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.

Düzenleme: Nobel Tıp Kitabevleri,
Cenk Akay
Kapak: Cenk Akay
Baskı / Cilt: Nobel Matbaacılık, Hadımköy-İSTANBUL



NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.

ÇAPA

Millet Cad. No:111 Çapa-İstanbul
Tel: (0212) 632 83 33 Fax: (0212) 587 02 17

CERRAHPAŞA

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Karşısı
Park içi Cerrahpaşa-İstanbul
Tel: (0212) 586 17 58

KADIKÖY

Rıhtım Cad. Derya İş Merkezi No: 7
Kadıköy-İstanbul
Tel: (0216) 336 60 08

SAMSUN

Ulugazi Mah. 19 Mayıs Bulvarı 16/6
Tel: (0362) 435 08 03

ELAZIĞ

Yahya Kemal Cad. Üniversite Mah. No: 36/B
Tel: (0424) 233 43 43

ANTALYA

Meltem Mahallesi Dumlupınar Bulvarı
Falez Sit. Toros Apt. No: 183/2
Tel: (0242) 238 15 55

BURSA

Altıparmak Cad. Burç Pasajı, Bursa
Tel: (0224) 224 60 21

Ankara

MN MEDİKAL & NOBEL TIP KİTABEVİ

Halk Sok. No: 5 Sıhhiye-Ankara
Tel: (0312) 431 16 33

İzmir / Bornova

İZMİR GÜVEN KİTABEVİ

168. Sok. No: 10/1 Bornova-İzmir
Tel: (0232) 339 16 96

İzmir / Konak

İZMİR GÜVEN KİTABEVİ

SSK İş Hanı P/36 Konak-İzmir
Tel: (0232) 425 27 58

Adana

ADANA NOBEL KİTABEVİ

Adnan Kahveci Bulvarı 31/C Adana
Tel: (0322) 233 00 29

www.nobeltip.com

Konsensus Koordinatörleri:

Erkan Topuz - Adnan Aydınler - Maktav Dinçer

Panelistler

| | |
|-------------------------|--------------------|
| Dr. Abdullah İğci | Dr. Mustafa Keçer |
| Dr. Abut Kebudi | Dr. Nuri Tenekeci |
| Dr. Andaç Argon | Dr. Pınar Saip |
| Dr. Ekrem Yavuz | Dr. Seden Küçücük |
| Dr. Faruk Taş | Dr. Sıtkı Tuzlalı |
| Dr. Gökhan Aksu | Dr. Süleyman Alıcı |
| Dr. Hamdi Güngel | Dr. Şule Karaman |
| Dr. Işık Aslay | Dr. Temel Dağoğlu |
| Dr. Kazım Uygun | Dr. Vahit Özmen |
| Dr. Mahmut Müslümanođlu | Dr. Yeşim Eralp |
| Dr. Mehtap Tunacı | Dr. Zeki Üstüner |
| Dr. Merdan Fayda | |

İçindekiler

| | |
|---|-----------|
| GENEL BAKIŞ | 1 |
| Evreleme | 4 |
| Patolojik Değerlendirme | 8 |
| Tedavi Öncesi Değerlendirme | 12 |
| Tedavi | 15 |
| Saf İnvazif Olmayan Karsinomlar (Evre 0) | 17 |
| Paget Hastalığı | 21 |
| EVRE I, IIA, IIB VEYA T3N1M0 İNVAZİF MEME KANSERİNDE TEDAVİ | 25 |
| Lokal Bölgesel Tedavi..... | 27 |
| Radyoterapi..... | 31 |
| Sistemik Tedavi..... | 35 |
| Adjuvan Endokrin Tedavi | 41 |
| Adjuvan Sitotoksik Kemoterapi | 50 |
| Adjuvan Sistemik Tedavide Genel Yaklaşımlar | 54 |
| Büyük Klinik Evre II ve IIB Tümörler ve T3N1M0 Tümörlerde Preoperatif Kemoterapi | 58 |
| KEMOTERAPİ-RADYOTERAPİ-TAMOKSİFEN/AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ SIRASI | 67 |
| BISPHOSPHONATLAR | 73 |
| MEMENİN FİLLOİDES TÜMÖRLERİ (SİSTOSARKOMA FİLLOİDES) | 77 |
| GEBELİKTE MEME KANSERİ | 81 |
| MENOPOZUN TANIMI..... | 86 |
| ADJUVAN KEMOTERAPİ REJİMLERİ | 87 |
| İNDEKS | 93 |

ÖNERİ DERECELERİ

- 1. Herkes tarafından kabul edilen yüksek kanıt düzeyli öneriler.**
- 2. Çoğunluk tarafından kabul edilen düşük kanıt düzeyli öneriler.**
- 3. Çoğunluk tarafından kabul edilmeyen öneriler.**

(2006 yılında sonra olan gelişmeler yazı içindeki olarak gösterilmiştir.)

GENEL BAKIŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir ve kansere bağlı ölümler içinde akciğer kanserinin ardından, ikinci sırada gelmektedir.

Meme kanseri vakalarının büyük çoğunluğunda etiyoloji bilinmemektedir. Hastalık için çok sayıda risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlar arasında, kadın olmak, ilerleyen hasta yaşı en önemlileridir. Daha az hasta grubunda rol oynayan faktörler: Ailede genç yaşta meme kanseri öyküsü, erken menarş, geç menopoz, geç yaşta ilk canlı doğum, uzamış hormon replasman tedavisi, daha önce terapötik toraks duvarı radyoterapisi uygulanması, benign proliferatif meme kanseri ve *BRCA1* ve *BRCA2* genleri gibi genetik mutasyonlardır. Erken evrede hastalığı saptamak amacıyla 40 yaş üstündeki kadınlarda yılda bir kez mamografi önerilmektedir. Meme kanseri yönünden riski artmış olan kadınlarda riski azaltma stratejileri düşünülebilir. Ailesel meme kanseri öyküsü güçlü olan kadınlar farklı değerlendirilmelidir. Kuvvetli aile hikâyesi veya genetik yatkınlığı olanlarda takip kriterleri farklıdır (NCCN 2010). Bu gruptaki kişiler kalıtsal meme/yumurtalık kanseri riski olan kişiler olarak değerlendirilir. Daha genç yaştan itibaren mamografi takibi ve daha ayrıntılı jinekolojik tümör takibi yapılır. Genetik test yaptırabilirlerse bu daha kesin olarak doğrulanabilir. Genetik test yaptıranlarda *BRCA1/BRCA2* mutasyonu saptanmazsa diğer normal riskli kadınlardaki gibi tarama önerilir. Test yaptırıp mutasyon bulunanlar veya testi yaptıramayanlar ise riskli grupta kabul edilir. Bu gruptaki kişiler kalıtsal meme/yumurtalık kanseri riski olan kişiler olarak değerlendirilir. Bu kişilerle meme muayeneleri 18 yaşından itibaren başlamalıdır. Mamografi 25 yaşından itibaren başlamalıdır ve 30-35 yaşından itibaren 6 ayda bir kadın doğum muayenesinde "transvajinal renkli doppler ultrasonografi" ve "tümör markırı" (CA125) takibi önerilmektedir. Kalıtsal meme/yumurtalık kanseri olasılığı kimlerde vardır? Kendisinde herhangi bir sorun saptanmayan fakat kan bağı olan yakın akrabasında (yakın akraba: 1., 2. ve 3. derecede kan bağı olan akrabaları içerir) aşağıda belirtilen durumu olan kişiler bu gruba girerler:

1. *BRCA1/BRCA2* ile genetik kanser riskinin varlığı saptananlar (bu tarama laboratuvarında kan alınarak yapılır ve aşağıda belirtilen durumlarda istenebilir),
2. Yakın akrabasında 40 yaş veya altında (40–50 yaş arası tam bilinmemektedir) meme kanseri hikâyesi olanlar,
3. Yakın akrabasında her iki memede kanser veya 50 yaş veya altında bir memede kanser ve en az bir yakın akrabada daha 50 yaş ve altında meme kanseri veya yumurtalık kanseri hikâyesi olanlar,
4. Yakın akrabasında meme kanserinin herhangi bir yaşta saptanması ve en az 2 yakın akrabada daha yumurtalık kanseri hikâyesi olanlar,
5. Yakın akrabasında meme kanserinin herhangi bir yaşta saptanması ve en az 2 yakın akrabada daha meme kanseri hikâyesi (özellikle 50 yaş altında veya iki memede çıkmışsa) olanlar,

6. Yakın akrabasında meme kanserinin herhangi bir yaşta saptanması ve başka bir yakın erkek akrabasında meme kanseri hikâyesi olanlar,
7. Aynı yakın akrabasında hem meme hem yumurtalık kanseri hikâyesi olanlar,
8. En az iki yakın akrabasında yumurtalık kanseri hikâyesi olanlar,
9. Yakın akrabasında yumurtalık kanseri ve en az bir yakın akrabasında daha 50 yaş ve altında meme kanseri veya iki memede kanser hikâyesi olanlar,
10. Bir yakın akrabasında yumurtalık kanseri ve en az iki yakın akrabasında meme kanseri hikâyesi olanlar,
11. Yakın akrabasında yumurtalık kanseri ve en az 1 yakın erkek akrabasında meme kanseri hikâyesi olanlar,
12. İki yakın erkek akrabasında meme kanseri hikâyesi olanlar,
13. Yakın erkek akrabasında meme kanseri ve en az bir yakın kadın akrabasında meme veya yumurtalık kanseri hikâyesi olanlar,
14. Li-Fraumeni sendromu (aynı ailede akut kan kanseri, erken yaşta meme kanseri, beyin tümörü, böbrek üstü bezi kanseri, kemik ve yumuşak doku sarkomu, diğer erken yaşta saptanan nadir adenokanserler veya çocukluk çağı kanseri hikâyelerinin olması) hikâyesi olanlar.
15. Askhenazi Yahudileri

EVRELEME

Meme kanserinde 1997'de AJCC TNM sınıflandırması ve evrelemesi 2002 yılında değişmiştir (Tablo 1)^{1,2}. Mammografik tetkiklerin yaygınlaşması, sentinel lenf nodu diseksiyonu ve moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesi invazif meme kanserlerinin daha erken evrelerde saptanmasına olarak sağlamıştır. Meme kanserinin doğal seyrinde gözlenen değişimler evreleme sisteminde yenilik gereksinimini doğurmuştur. Meme Kanseri Çalışma Grubu iki yıllık çalışmanın sonucunda yeni bir evreleme yolundaki çalışmalarını tamamlamış ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'ne sunmuştur.

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin altıncı baskısında yer alan son evreleme sisteminde farklılıklar şöyle özetlenebilir:

1. Mikrometastazların izole tümör hücrelerinden ayrımı boyut faktörüne dayandırılmıştır. Histolojik olarak habaset kıstaslarının görülmesi tanıyı desteklemekle birlikte zorunlu kılınmamıştır.
2. Sentinel lenf nodu diseksiyonu, immunhistokimyasal ve moleküler tanı yöntemleri ile ilgili yeni maddeler eklenmiştir.
3. Tutulan lenf nodu sayısı nodal evrelendirmede asıl kıstas olarak kabul edilmiştir. Hastalıklı lenf nodlarının tanısında hematoksilineozin boyaması tercih edilir. Ancak, immunhistokimyasal yöntemler de kullanılabilir.

4. İnfraklaviküler lenf nodlarının tutulumu N3 olarak evrelemeye eklenmiştir.
5. İnternal mamarya lenf nodlarının durumu tanı yöntemi ve aksiller lenf nodları ile birlikteliği dikkate alınarak yeniden sınıflandırılmıştır. Rutin radyolojik inceleme yöntemleri ile görüntülenemeyen veya fizik muayene ile saptanamayan, ancak sentinel lenf nodu diseksiyonu sonucu patolojik yöntemlerle belirlenen mikroskopik tutulum N1 olarak kabul edilmiştir. Lenfosintigrafi dışında radyolojik yöntemlerle görüntülenebilen veya klinik olarak makroskopik tutulum gözlenen internal mamarya lenf nodu N2; eğer beraberinde aksiller lenf nodu tutulumu da varsa N3 olarak sınıflandırılmıştır.
6. Supraklaviküler lenf nodu tutulumu yeni evrelendirmede N3 olarak sınıflandırılmıştır.

Yeni kıstasların getirilmesine yönelik gerekçelere aşağıda değinilmiştir.

Mikrometastazlar ve izole tümör hücreleri

Lenf nodlarında 2.0 mm'nin altında olan tümöral infiltrasyon varlığı eski evreleme sisteminde pN1 olarak sınıflandırılmaktaydı. Son yıllarda patoloji alanında RT-PCR gibi modern tanı yöntemlerinin ve moleküler incelemelerin yaygınlık kazanması sonucu nodal yapı içinde tek bir kanser hücrelerinin de belirlenebildiğini gözlemlemekteyiz. Bu antitenin klinik önemi bilinmemektedir. Ayrıca mikrometastaz ve izole tümör hücresi arasındaki sınırı belirleyen net sınırlar henüz çizilememiştir. Bu nedenle son evrelemede 0.2 mm ile 2.0 mm arası lezyonlar mikrometastaz (N1mic), 0.2 mm'den küçük lezyonlar ise, izole tümör hücreleri olarak kabul edilmiştir. İzole tümör hücrelerinin bu hastalarla ilgili yeni veriler elde edilene dek "nod negatif (N0)" grupta ele alınmalarına karar verilmiştir. Sadece immunhistokimyasal yöntemle saptanan nodal metastazlar için N0(i+), RT-PCR ile tanısı konan nodal metastazlarda ise, N0(mol+) ifadesi eklenmiştir.

Tutulan lenf nodu sayısı ve aksilla dışı lenf nodları

Önceki evrelemede sayıya bakılmaksızın tüm nodal metastazlar N1 olarak kabul edilmekteydi. Son yıllarda yapılan büyük çalışmalardaki sağkalım farkları dikkate alınarak tutulan lenf nodları sayılarına göre yeniden gruplandırıldı. Buna göre 1-3 nod arası N1, 4-9 arası N2, 10 ve 10'dan fazla nodal metastaz ise N3 olarak sınıflandırıldı.

İnfraklaviküler lenf nodları ise, N3 olarak evrelendi. İnternal mamarya (İM) lenf nodları konusunda yapılan çalışmalarda bu nodal bölgenin tutulduğu hastalarda prognozun aksiller tutulum ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Bu nedenle yeni evrelemede İM tutulumu aksiller metastaz ile birlikte ele alındı. Buna göre, klinik olarak görüntülenemeyen, ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile tanısı konan İM lenf

nodları beraberinde aksilla metastazı yoksa N1b, 1-3 aksilla nodu tutulmuşsa, N1c, 3'ten fazla arası aksiller tutulum varsa N3b olarak sınıflandırıldı. Radyolojik görüntüleme yöntemleriyle veya fizik muayene ile tutulumu gösterilebilen İM nodları beraberinde aksiller metastaz yoksa N2b, varsa N3b olarak gruplandırıldı.

Supraklaviküler lenf nodu metastazının eski evrelemede M1 olarak sınıflandırılması bu grupta yer alan hastaların yetersiz tedavi edilmelerine neden olmuştur. Oysa bu konudaki çalışmalar supraklaviküler metastazlı hastaların prognostunun lokal ileri (evre IIIb) evre hastalara benzer olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle son evreleme sisteminde supraklaviküler lenf nodu metastazı N3c olarak sınıflandırıldı. N3 nodal gruptaki hastalar evre IIIc olarak yeni bir evreye dahil edildiler.

Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisi

Klinik olarak aksillası negatif olan erken evre (Evre I, II) meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi deneyimli merkezlerde standart olarak uygulanmaktadır. Ancak, sentinel nodülün tek tutulan nodül olduğu durumlarda veya sentinel lenf nodülündeki mikrometastazlarda, aksiller diseksiyonun tam olarak yapılmamasının sağkalım ve lokal nüks üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda sürmekte olan çalışmaların sonuçları alınıncaya kadar kesin sonuçlara varmak mümkün değildir. Yeni sınıflandırmada sadece sentinel lenf nodu diseksiyonu ile nodal evrelendirmesi yapılan hastalar için "sn" ifadesi eklenmiştir.

Histolojik Grad

Histolojik gradın sağkalım üzerine etkisinin belirgin olarak kanıtlanmış olmasına karşın bu faktörün TNM sınıflandırma sistemine ne ölçüde katılabileceği konusu netlik kazanmamıştır. Büyük tümörler genellikle yüksek gradlı olduğu ve adjuvan kemoterapi hemen her zaman önerildiği için bu grupta sorun yoktur. Ancak, küçük tümörlerde histolojik gradı dikkate alarak tedavi konusunda bir öneride bulunmak için yeterli düzeyde veri bulunmamaktadır. Bu nedenle son sistemde de histolojik grad evrelemeye katılmamıştır.

Sonuç

Meme kanserinin yeni evreleme sistemi Tablo 1'de özetlenmiştir. Son yıllarda sıklıkla kullanılan, ancak prognostik önemi henüz kanıtlanamamış olan moleküler belirteçlerin yöntemlerinde standardizasyon sağlandığı takdirde ilerleyen yıllarda sınıflandırmaya katılmaları söz konusu olabilir.

Tablo 1. Meme Kanserinde 2002 yılı TNM Sınıflandırması ve Evreleme Sistemi.

Primer tümör

T T_0 Primer tümöre ait bulgu yok
 T_{is} İn situ karsinom
 T_{is} (DCIS) Duktal karsinom in situ
 T_{is} (LCIS) Lobuler karsinom in situ
 T_{is} (Paget) Meme başının paget hastalığı (primer başka tümör yok)

T_1 En büyük çapı ≤ 2.0 cm. tümör
 T_{1mic} En büyük çapı ≤ 0.1 cm. mikroinvazif tümör
 T_{1a} Tümör çapı > 0.1 cm., ancak ≤ 0.5 cm.
 T_{1b} Tümör çapı > 0.5 cm., ancak ≤ 1.0 cm.
 T_{1c} Tümör çapı > 1.0 cm., ancak ≤ 2.0 cm.

T_2 Tümör çapı > 2.0 cm., ancak ≤ 5.0 cm.
 T_3 Tümör çapı > 5.0 cm.
 T_4 Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör
A. göğüs duvarı
B. cilt
 T_{4a} Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım
 T_{4b} Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri
 T_{4c} T4a ve T4b
 T_{4d} Enflamatuvar karsinom

| Meme Kanserinde Evreleme | | | |
|--------------------------|-----------|-----------|-------|
| Evre | T | N | M |
| Evre 0 | T_{is} | N_0 | M_0 |
| Evre I | T_{mic} | N_0 | M_0 |
| Evre IIA | T_1 | N_0 | M_0 |
| | T_0 | N_1 | M_0 |
| | T_1 | N_1 | M_0 |
| Evre IIB | T_2 | N_0 | M_0 |
| | T_2 | N_1 | M_0 |
| | T_2 | N_1 | M_0 |
| Evre IIIA | T_3 | N_0 | M_0 |
| | T_0 | N_2 | M_0 |
| | T_1 | N_2 | M_0 |
| Evre IIIB | T_2 | N_2 | M_0 |
| | T_3 | N_1 | M_0 |
| | T_3 | N_2 | M_0 |
| Evre IIIC | T_4 | N_0 | M_0 |
| | T_4 | N_1 | M_0 |
| | T_4 | N_2 | M_0 |
| Evre IV | T_{1-4} | N_{0-3} | M_1 |

T_x Değerlendirilemeyen primer tümör

Bölgesel Lenf Nodülleri

Klinik Sınıflandırma

N N_x Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum
 N_0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
 N_1 Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı
 N_2 Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
 N_{2a} Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
 N_{2b} Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
 N_3 İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
 N_{3a} İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
 N_{3b} Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
 N_{3c} Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Patolojik Sınıflandırma

pN_x Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları

pN_0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

$pN_{0(-)}$ Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (-)

$pN_{0(+)}$ Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (+), ancak tümör infiltrasyon alanı ≤ 0.2 mm

- $pN_{0(mol-)}$ Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (-)
 $pN_{0(mol+)}$ Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (+)
- pN_1
- pN_{mi} Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı >0.2 mm, ≤ 2.0 mm
 - pN_{1-3} 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
 - pN_{1a} 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu
 - pN_{1b} Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen, ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
 - pN_{1c} 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen, ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
- pN_2 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görüntülenebilen tutulum
- pN_{2a} 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2.0 mm
 - pN_{2b} Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum
- pN_3 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı
- pN_{3a} 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2.0 mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı
 - pN_{3b} Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı
 - pN_{3c} Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz

- M** M_x Değerlendirilemeyen uzak metastaz
 M_0 Uzak metastaz yok
 M_1 Uzak metastaz var

PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Proliferatif meme anormallikleri lobüler ve duktal epitelle sınırlıdır. Hem lobüler hem de duktal epitelde, hiperplazi, atipik hiperplazi, karsinoma *in situ* ve invazif karsinom dahil bir yelpaze şeklinde proliferatif anormallikler görülebilir⁴. İnvazif karsinomların yaklaşık %85-90'ı duktal kökenlidir. İnvazif duktal karsinomlar arasında meme kanserinin sık rastlanmayan varyantları, örn. kolloid veya musinöz, adenoid, kistik ve tübüler karsinomlar yer alır. Bunların doğal seyri iyidir.

Meme kanserinin histopatolojisi

Yapılan araştırmalar, meme kanseriyle ilgili patoloji raporlarında hastaya yaklaşımla ilgili bazı kritik unsurların %50'ye varan oranlarda eksik olduğunu göstermektedir. Önemli ihmaller arasında, cerrahi sınırların ve pozisyonunun bildiril-

memesi ve tümör gradının tutarlı bir şekilde raporlanmamasıdır. Tutarlı, muğlak olmayan ve eksiksiz patoloji raporu sunmak, kaliteli meme kanseri tedavisi için temel önem taşımaktadır. Tüm meme örneklerinin patolojik analizinin rapor edilmesinde "Ortak Protokol" kullanımı desteklenmelidir.

Karsinoma in Situ

Kanser hücreleri, çevresindeki bazal hücreleri aştığında invazif, aşmadığında in situ olarak isimlendirilirler.

Lobüler karsinoma in situ (LCIS)

Sadece kadınlarda görülür ve memenin terminal duktal lobüler ünitelerinden kaynaklanır. LCIS'e komşu stroma içerisinde görülen mikrokalsifikasyonlar çok tipik bir bulgusudur. Mikroskopik değerlendirmede tesadüfen karşılaşılar, %25 – 35 oranında invazif meme kanserine değişim gösterir. Bu olgularda kadınlar daha yakından izlenmelidir.

Duktal karsinoma in situ (DCIS)

Histolojisi, küçük duktuslardaki epitelin proliferasyonu ile karakterizedir. Erken dönemde, kanser hücreleri pleomorfizm, mitoz veya atipi göstermediğinden atipik hiperplaziden ayırılması güçtür. Hızlı büyüme gösterdiğinde, santralinde nekroz (komedo nekroz) meydana gelebilir ve mikrokalsifikasyonlar olabilir. DCIS'li kadınlarda invazif meme kanseri gelişme olasılığı 5 kat daha fazladır.

Tablo 2. DCIS'in sınıflandırılması.

| Histoloji | Nukleer Grad | Nekroz | DCIS Grad |
|------------------|---------------------|----------------|------------------|
| Komedo | Yüksek | Yaygın | Yüksek |
| Intermediate | Intermediate | Fokal veya yok | Intermediate |
| Non-komedo | Düşük | Yok | Düşük |

İnvazif meme kanseri

Lobüler veya duktal kaynaklı olarak tanımlanmaktadır. Aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır:

1. Meme başının Paget kanseri: DCIS ve bazen invazif duktal kanser içerir ve nadirdir.
2. İnvazif duktal kanser
 - A. Yaygın fibrozis ile birlikte adenokarsinom (skirö tip) - %80 oranındadır.
 - B. Medüller kanser - %4 oranındadır.

- C. Papiller kanser - %2 oranında görülür.
- D. Tubuler kanser - %2 oranında görülür.
- 3. İnvazif lobüler kanser - %10 oranında görülür.
- 4. Nadir kanserler (adenoid kistik, skuamöz, apokrin)

Meme kanserinde biyopsi

Cerrahinin kanser tanısındaki rolü, histopatolojik değerlendirme için yeterli miktarda dokunun çıkarılmasıdır. Biyopsi amacıyla değişik teknikler uygulanmaktadır. Bunlar, ince iğne aspirasyon biopsisi, tru-cut core biyopsisi, insizyonel biyopsi ve eksizyonel biyopsidir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İAB)

Şüpheli tümör dokusu içerisine yerleştirilen 20–25 G (gauge) iğne içerisine tümör hücrelerinin alınması, bunların lamlar üzerine püskürtülerek yayılması, alkolle tespit edilmesi ve boyanarak mikroskopla incelenmesidir. Meme ve tiroiddeki kitleler ve büyümüş lenf bezleri iki parmak arasında sabit tutularak, non-palpabl kitlelerden ise, ultrasonografi veya mamografi eşliğinde iğne biyopsisi yapılabilir. Toraks veya karın boşluğunda bulunan organlardaki tümörlerden de ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde iğne aspirasyon biyopsisi yapılmaktadır. İğne aspirasyon biyopsisinin avantajları, daha az invazif olması, psikolojik ve fiziksel incinmenin azlığı ve daha ekonomik olmasıdır. Ancak, bu tanı yönteminin başarılı olması için deneyimli bir sitolog gereklidir. Hastaların %38'inde alınan materyal yeterli olmamaktadır. Yalnızca ele gelen kitlelerde yapılabilir. **Tanıda tru-cut biyopsi tercih edilmelidir.** Lenf nodu pozitifliğini belirlemek için İAB yapılabilir. Neoadjuvan tedaviye aday olmayan hastalarda tümöre İAB yapılabilir. Selim lezyonların tanısında ise, İAB'nin duyarlılığı daha azdır.

Tru-cut core biyopsi

Kesici iğne biyopsisi adı da verilmektedir. Tercih edilmesi gereken biyopsi şeklidir (öneri 2). 12-14 G (gauge) iğnesi olan vakumlu özel tabanca sistemi ile yapılan biyopsi işlemidir. Tanı için genellikle yeterli tümör dokusu alınmaktadır ve patolog tarafından daha kolay değerlendirilmektedir.

Kanser tanısı için uygulanan biyopsilerde dikkat edilmesi gerekenler;

1. Biyopsi sonrası tümörün yayılımını önlemek için yeni doku planlarına girilmemeli ve dikkatli hemostaz sağlanmalıdır. Biyopsi sonrası gelişen hematoma da tümörün yayılmasını hızlandırır.

2. İğne traktüsü veya insizyonel biyopsi insizyonu ameliyat sırasında yapılan kesinin içinde olmalıdır. Böylece daha önceki biyopsi ile yayılma riski olan dokular çıkarılmış olur. Biyopsi insizyon hattı üstünde olmalıdır. Biyopsi ile kesin cerrahi girişim arasındaki sürenin üç haftayı geçmemesi önerilmektedir.
3. Alınan materyal tümörden ve yeterli miktarda olmalıdır.
4. Biyopsi materyalinin işaretlenmesi (cerrahî sınır tayini) ve uygun ortamda saklanması da önemlidir. Eğer cerrahi tedavi olarak geniş eksizyon düşünülüyor ise, mürekkep ve farklı dikiş materyalleri ile işaretleme (en az üç sınırlar), patolog tarafından tümörün hangi sınırdaki devam ettiğinin daha kolay belirlenmesini sağlar. Şekil çizilmesi yararlıdır. Cerrahi sınırın pozitif olduğu sınıra re-eksizyon uygulanır.

Cerrahi sınır işaretlemelerinde üst uca 2 kısa, laterale 2 uzun, alt sınıra 1 kısa ipek ile işaretleme standart oluşturulması açısından önerilmektedir.

Meme kanseri tedavisinin planlanması için, hastalığın yaygınlığının ve mikroskopik özelliklerinin tam bilgisine sahip olunmalıdır. Bu özellikler hastalığın evresinin belirlenmesine katkıda bulunur, kanser yinelenme riskinin belirlenmesinde yardımcı olur. Tedavi yanıtı öngörmek için bilgi sağlar. Bu faktörler çıkarılan doku incelenerek belirlenir ve yazılı bir patoloji raporuyla sunulur. Doğru patoloji raporlaması için klinisyen ve patolog arasında konuyla ilgili ayrıntılı bilgi paylaşımı olması gereklidir. Örnekler patoloğa yönlendirilmeli ve biyomarker (örn. östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve HER2/*neu*) belirlenmesi için özel istekte bulunulmalıdır. Tutarlı ve muğlaklık içermeyen rapor standartlarının kullanımı kuvvetle teşvik edilmektedir.

Meme kanserli hastalarda HER2 durumunu belirlemede 5 yöntem FDA onayı almıştır.

1. The IHC HercepTest® ;
2. The IHC Pathway® HER2 test (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ4);
3. The INFORM® HER2 FISH test (Ventana Medical Systems);
4. The PathVysion® HER2 FISH test (Vysis, Downers Grove, IL);
5. The SPOT-Light® HER2 CISH test (Invitrogen, Carmarillo, CA);

Bununla birlikte bu ölçümlerin modifikasyonları pek çok anatomik patoloji laboratuvarı tarafından kullanılmaktadır. HER-2 ölçümleri klinik pratikte çok önemlidir ve pek çok çalışmada yanlış pozitiflikler kadar yanlış negatiflikler sıktır. (1)

1. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. HER2 testing by local, central, and reference laboratories in specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3032-3038.

Bir NCCN görev gurubu meme kanserinde HER2 testi ile ilgili önerilerini rapor etmiştir. (2) IHK ya da FISH yöntemlerinin her ikisi de başlangıç yöntemi olarak diğer metotla %95 uyumlu bulunmuştur. Meme kanseri tümörü eğer IHK 3+ ise, ya da FISH yöntemi ile Her-2 gen amplifikasyonu gösterilmişse Her-2 Pozitif olarak kabul edilmektedir. Borderline ve sınırdaki Her-2 pozitifliğini belirleme stratejileri (ör. FISH [Pathyvision] skoru 1,8-2,2 HER2 geni/kromozom 17/hücrede, FISH [INFORM] skoru 4-6 HER2 gen/hücre ya da IHK'da 2+) kılavuzda tanımlanmıştır.

2. Carlson RW, Moench SJ, Hammond MEH, et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4(suppl 3):S1-22.

HER2 testi sadece akredite laboratuvarlarda yapılmalıdır. Bu laboratuvarlar HER2 test prosedürlerini gerçekleştirmeli ayrıca HER2 testinin profesyonelleri tarafından belli aralarda test edilmelidir. HER2 test raporu tümör yerleşim yeri; örneklem tipi; histolojik tip; fiksasyon yöntem ve zamanı; incelenen bloklar; kullanılan HER2 test yöntemi; laboratuvardaki HER2 test yöntemlerinin validasyon ve uyum çalışmaları; laboratuvar kalite güvenilirliği bilgilerini içermelidir. Klinisyenler hasta ile ilgili klinik önerilerde bulunurken bu kriterlerin önemini yakından bilmelidir.

ASCO ve CAP yakın zamanda NCCN önerileriyle tamamen uyumlu HER2 test kılavuzunu yayınlamıştır ilave olarak CAP'ın laboratuvar akreditasyon kalite güvenilirlik programı ayrıntılı olarak yer almıştır. (3)

3. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:118-147.

MEME KANSERİNDE TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

ERKEN EVRE (EVRE I,II) MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ ÖNCESİ YAPILMASI GEREKEN TETKİKLER

- Anamnez alınması ve fizik muayene
- Tam kan sayımı, trombosit sayımı
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Akciğer grafisi
- Diagnostik bilateral mamografi, gerekirse ultrasonografi
- Histolojik tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi veya tru-cut biyopsi yapılması önerilir. Özellikle, meme koruyucu cerrahi uygulanması planlanan kadınlarda, ameliyat öncesi mikroskopik tanının bilinmesi daha iyi bir kozmetik görünüm sağlanması ve mültifokalite/mülsentrisitenin belirlenmesi için çok önemlidir.

Başka bir merkezde yapılmış olan mikroskopik muayeneye ait slâytlar ve parafin kesitleri istenerek, birlikte çalışılan patoloğlara konsülte edilir.

- Tümör ER/PR durumu ve c-erbB2 durumu (preoperatif olarak bilinmesi bazı özel durumlarda gerekebilir)
 - Meme kanseri tanısında dijital mamogtafi USG ile beraber istenmelidir. USG Gerek görülmez ise, radyolog tarafından yapılmayabilir.
 - Meme koruyucu cerrahi planlanan kadınlarda mikrokalsifikasyon varlığında magnifikasyon mamografisi önerilir. Yoğun memesi olan ve genç kadınlarda magnetik rezonans görüntüleme (MRI) istenmelidir. Meme koruyucu cerrahi öncesi hastaları değerlendirmede MRI kullanımı opsiyoneldir. Eğer MRI yapılacaksa, özel meme koili kullanılmalı, multidisipliner tedavi ekibi tarafından ve MRI klavuzluğunda biyopsi yapabilen görüntüleme ekibince yapılması önerilmektedir. Meme MRI'nin kısıtlılığı yüksek oranda yalnızca pozitifliklerin varlığını içermektedir (4).
4. *Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol. 2008;26: 3248-3258.*
- BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan kişilerde takipde meme MRI önerilir. 40 yaş altında aile hikâyesi olan kişilerde takipde MRI kullanılabilir. Bu yöntem invaziv meme kanserinin erken tanınmasına olanak sağlamaktadır (Warner E. San Antonio BCC 2009).
 - Lokalize belirti veya alkalen fosfataz yüksekliğinde kemik sintigrafisi istenmelidir.
 - PET ya da PET/BT'nin erken evre hastalığın evrelemesinde kullanımı uygun değildir. Bu önerinin sebebi PET'in küçük (<1 cm) lezyonlarda ve/ya da düşük dereceli tümörlerde yüksek yanlış negatifliğinin olması, aksiller nodal hastalığı belirlemede görece düşük duyarlılığı, bu hastaların tespit edilebilir metastatik hastalığa sahip olma olasılıklarının düşük önemde olması ve yanlış pozitif taramaların yüksek oranda olması nedenleriyle. (5-9)
5. *Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2006; 98: 267-274.*
6. *Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN Task Force Report: PET/CT scanning in cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2007;5(suppl1):S1-S24.*
7. *Carr CE, Conant EF, Rosen MA, et al. The impact of FDG PET in the staging of breast cancer. J Clin Oncol. 2006; 24: 185 (June 20 suppl). Abstract 530.*
8. *Khan QJ, O'Dea AP, Dusing R, et al. Integrated FDG-PET for initial staging of breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25:185 (June 20 suppl), Abstract 558.*
9. *Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. Radiographics. 2007;27:S215-S229.*

LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE LOKAL TEDAVİ ÖNCESİ TETKİKLER (Klinik Evre III)

T3N1M0 hastalığı olan hastalarda, eğer hastanın kemik veya batinla ilişkili belirtileri bulunuyorsa veya alkalin fosfataz düzeyleri yüksekse, radyonüklid kemik sintigrafisi ve abdominal BT, ultrason veya MRI mutlak endikedir. Diğer klinik evre III durumlarda taramalar tam olarak önerilir.

- Anamnez alınması ve fizik muayene
 - Tam kan sayımı
 - Karaciğer fonksiyon testleri
 - Akciğer X-ray
 - Diagnostik bilateral mammografi, gerekirse ultrasonografi
 - Histolojik tanı-Patoloji konsültasyonu
 - Tümör ER/PR durumu ve c-erbB2 durumu
 - Meme koruyucu cerrahide opsiyonel olarak meme MRI
 - Kemik sintigrafisi
 - Abdominal BT veya US veya MRI.
- PET (öneri 3) seçilmiş hastalarda yapılabilir.

ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE (EVRE I, II) SİSTEMİK TEDAVİ ÖNCESİ TETKİKLER

İnvazif meme kanserinin araştırma ve evrelemesinde tavsiye edilenler; hasta öyküsü ve fizik muayene, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, akciğer grafisi, bilateral diyagnostik mamografi ve gerekli durumlarda, meme ultrasonu, tümör östrojen ve progesteron reseptörlerinin belirlenmesi, HER2/*neu* ekspresyonu düzeyi ve patolojik incelemelerdir. Bununla ilgili ayrıntı yukarıda belirtilmiştir.

Meme koruyucu tedaviyi seçen kadınlarda MRI tercihe bağlı olarak uygulanabilir. Bununla beraber, doku örneği bulunmaması durumunda hastalar, yalnızca MRI bulgularına dayanarak meme koruyucu tedavi seçeneğinden mahrum bırakılmamalıdır. Kemik taraması (öneri 2) ve batin görüntülemesi (öneri 2) tercihe bağlıdır.

- Cerrahi tedavi öncesinde akciğer grafisi, kemik sintigrafisi, karaciğer ultrasonografisi tetkikleri eksik olan hastalarda sistemik tedavi öncesi bu tetkikler tamamlanır. Sistemik adjuvan tedaviye cerrahiden sonra 4 hafta içinde başlanmalıdır. Bu nedenle, tetkikler adjuvan sistemik tedavinin gecikmesine neden olmamalıdır (özellikle reseptör negatif hastalarda adjuvan sistemik tedavinin üç hafta içinde başlanması önerilmektedir). Prognostik ve prediktif faktörlerin sistemik tedavinin kararından önce bilinmesi gereklidir.

- Sistemik tedavi öncesinde hastaların böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımına bakılmış olmalıdır. Antrasiklinli tedavi kullanılacak hastalarda kalp fonksiyonları değerlendirilmelidir.

TEDAVİ

Meme kanseri tedavisi dörde ayrılabilir: 1) Saf invazif olmayan karsinom (Lobuler karsinoma in situ [LCIS] ve duktal karsinoma in situ [DCIS] [evre 0]); 2) Operabl, lokal-bölgesel invazif karsinom (klinik evre I, evre II ve bazı evre IIIA tümörler); 3) İnoperabl lokal-bölgesel invazif karsinom (klinik evre IIIB, evre IIIC ve bazı evre IIIA tümörler); 4) Metastatik (evre IV) veya rekürren (lokal veya sistemik) karsinom.

Meme kanseri tedavisi; lokal hastalığın cerrahi, radyasyon tedavisi (RT) veya her ikisi kullanılarak; sistemik hastalığınsa sitotoksik kemoterapi, endokrin tedavi, biyolojik terapi veya bunların kombinasyonlarıyla tedavi edilmesini içerir. Çeşitli lokal veya sistemik tedavilere gerek duyulması, bunların seçimi bir takım prognostik ve prediktif faktörlere bağlıdır. Bunlar arasında tümör histolojisi, primer tümörün klinik ve patolojik özellikleri, aksiller nod durumu, tümörün hormon reseptörü içeriği, HER2/neu düzeyi saptanabilir metastatik hastalık olması veya olmaması, hastanın komorbid hastalıkları, yaşı ve menopoz durumu yer alır. Nod negatif meme kanserinde HER2 durumu prognostik önemi belirlemektedir. Tümörün HER2 durumu ayrıca optimal adjuvan/neoadjuvan ve yinelemiş/metastatik tedavi için temel öngörücü bilgiyi sağlar (öneri 1). Örnek olarak, retrospektif analizler HER-2 pozitifliğinde antrasiklin temelli adjuvan KTLerin antrasiklin temelli olmayanlara üstün olduğunu (1) ve doksorubisinin HER-2 pozitif tümörlerde önemli olabileceğini göstermiştir. Bununla beraber, HER-2 reseptör durumunun öngörücü kullanımının erken evrede (2-3) ve metastatik hastalıkta prospektif kanıtı sadece trastuzumablı kombine rejimlerde gösterilmiştir.

1. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2006;354:2103-2111.
2. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. *San Antonio Breast Cancer Symposium.* 2006; Abstract 52.
3. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:809-820.

Meme kanseri erkekte de ortaya çıkar ve meme kanserli erkek hastalar postmenopozal kadınlara benzer şekilde tedavi edilmelidir. Ancak, testiküler steroidogenezin eşzamanlı baskılanmaması durumunda aromataz inhibitörlerinin kul-

lanımı etkisiz kalmaktadır^{3,4}. Hasta tercihi de, özellikle mevcut tedavi seçenekleri arasındaki sağkalım oranlarının eşdeğer olduğu durumlarda, karar verme sürecinin önemli bir unsurudur.

NSABP B-06 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) ve diğer bazı merkezlerdeki çalışmalar, meme kanserinde geniş tümör eksizyonu artı aksilla disseksiyon ve radyoterapinin erken sonuçlarının lokal kontrolü sağlamada radikal mastektomiye eşdeğer olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, evre I,II meme kanserinde meme koruyucu tedavi tercih edilen bir tedavi olmuştur. Aksilla disseksiyonunun kendisine ait yan etkileri (kol ödemi, omuz hareketi kısıtlılığı ve deformitesi, kol kuvvet azlığı ve uyuşukluk vb.) ve aksillanın sadece prognostik bir faktör olarak kabul edilmesi, bu işlemin yapılmasını tartışma konusu yapmıştır. 5 ml. "isosulfan blue" boyası tümör çevresine verilerek, tümörün lenf akımını aksillaya taşıyan maviye boyanmış lenf kanalı ve lenf nodülü (sentinel lenf nodülü) bulunarak, bunların patolojik muayenesi yapılabilmektedir. Eğer sentinel nodül tümör hücrelerini içeriyorsa aksilla pozitif, içermiyorsa aksilla negatif kabul edilmektedir. Bu yöntem yaklaşık % 93 doğru sonuç vermektedir. Sentinel lenf nodülü biopsisi, tümör çevresine radioaktif koloid madde verilerek de yapılmaktadır (lenfosintigrafi). Lenfosintigrafinin başarılı uygulama oranı %92, prediktif değeri %100 olarak verilmektedir. Özellikle küçük tümörü olan (<1 cm.) hastalarda aksillada metastaz olasılığı %3 ile %27 arasında verilmektedir. Bu hastaların tümüne aksiller disseksiyon yapılacak olursa, bunların %73 ile %97'si gereksiz bir aksilla disseksiyonu ameliyatı geçirmiş olacaktır. Bu nedenle isosulfan blue ve radyoaktif koloid ile yapılacak olan sentinel nodül biopsisi bütün hastalara aksilla disseksiyonu gereksinimini ortadan kaldıracaktır. Sentinel lenf nodülü biopsisi için mavi boya ve/veya radyokoloid injeksiyonu; peritümöral intraparenkimal, subareolar, intradermal veya intratümöral olarak da yapılmaktadır. Burada, memenin deri ve parenkiminin aynı ektodermal orijinli olmasının injeksiyon yerinin farklı olmasına rağmen, lenfatik drenajın aynı lenf nodülüne (nodüllerine) olacağını göstermektedir.

Tarama mamografisi sayesinde DCIS ve LCIS adını verdiğimiz non-invaziv meme kanserleri ile daha sık karşılaşılmaktadır. DCIS'de aksilla yayılımı riski olmadığından sadece geniş tümör eksizyonu veya mastektomi, tedavi olarak yeterlidir. LCIS'de ise, hastayı invazif kanser gelişimi yönünden izlemek gerekir. Mastektomi yapılan in situ duktal kanser olgularında veya diğer erken invazif kanserlerde, rekonstrüksiyon amacıyla hemen veya daha sonra plastik cerrahi girişim uygulanabilir.

SAF İNVAZİF OLMAYAN KARSİNOMLAR (EVRE 0)

Karsinoma *in-situ* memenin duktuslarından kaynaklanan ve bazal membranı aşmamış (invazyon yapmamış) kanserlerdir. DCIS ve lobuler karsinoma *in situ* birlikte ise, hastalık DCIS olarak tedavi edilir. Hem LCIS hem de DCIS'yi atipik hiperplaziden veya erken invazyon yapan karsinomdan ayırt etmek zor olabilir^{5,6}. Bu nedenle, bütün vakalarda patolojinin gözden geçirilmesi önerilmektedir. Çoklu primer tümörlerin varlığını belirlemek ve invazif olmayan lezyonların yayılımını belirlemek için bilateral diagnostik mamografi çekilmelidir. MRI standart değildir.

Karsinoma *in situ* tedavisinin amacı, invazif hastalığın meydana gelmesini önlemek veya invazif odak halen memede sınırlı iken tanı koymaktır. Patolojik incelemede veya reeksizyon veya mastektomi sırasında invazif hastalık saptanan hastalar, invazif karsinoma kılavuzunun uygun evresine göre tedavi edilmelidir.

DUKTAL KARSİNOMA IN-SITU (DCIS)

DCIS'li olup mamografi, diğer görüntüleme, fizik muayene ya da biyopsi ile yaygın hastalık (örn. iki ya da daha fazla kadranda hastalık) kanıtı varlığında lenf nod diseksiyonsuz total mastektomi gerekir. Bu hastalarda sentinal LNB önerilir. Üst dış kadrandaki tümörlerde veya 3 cm'den büyük tümörü olan ve komedo nekrozu olan yüksek gradlı hastalarda MKC sırasında SLNB yapılabilir. Lumpektomi sonrasında patolojide mikroiinvazyon varsa SLNB önerilmektedir.

Hastaların çoğu için daha sınırlı hastalıkta ya da ilk veya reeksizyonla elde edilmiş negatif sınırların varlığında meme koruyucu cerrahi ya da total mastektomi uygun tedavi seçenekleridir. Her ne kadar mastektomi maksimum lokal kontrolü sağlasa da uzun dönemde nedene yönelik sağkalım yönünden, eksizyon ardından tüm meme radyoterapisi ile eşit görünmektedir. (1)

1. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol.* 2006;24: 3381-3387.

Mastektomiyle tedavi edilen kadınlar meme rekonstrüksiyonu için uygun adaydır.

- **Standart tedavi;** cerrahi sınırlar en az 10 mm'lik sağlam meme dokusu içerecek şekilde, geniş tümör eksizyonu ve radyoterapidir. Memeyi yaygın olarak tutan mikrokalsifikasyonlar içeren DCIS'te, mültisentrik DCIS'te basit mastektomi yapılmalıdır. Meme koruyucu cerrahi için kontrendikasyonlar şu şekilde özetlenebilir:

Mutlak:

Daha önce meme veya göğüs duvarına yüksek doz RT alanlar
Gebelik (1. ve 2. trimesterde)
Diffüz şüpheli veya malign görünümlü kalsifikasyonlar
Multisentrik hastalık

Rölatif:

İki veya daha fazla cerrahi insizyon gerektirecek multifokal hastalık
Konnektif doku hastalığı (özellikle skleroderma)
Tümör > 5 cm.
Gebelikte 3. Trimesterde (Bu hastalarda MKC yapılacaksa RT gebelik sonlandıktan sonra uygulanmalıdır).

- Eksizyonel biyopsi sırasında memedeki tüm mikrokalsifikasyon alanlarının çıkarılmış olması gerekmektedir. Radyoterapiden önce çekilen bir mamografi ile bu kontrol edilir.

Negatif sınır tanımı bu hastalıkta tam olarak yapılmamıştır. En az 10 mm cerrahi sınır hedeflenmelidir. Meme koruyucu cerrahide 2-10 mm arasında sınır pozitif olabilirliği bilinmemektedir. Özellikle 5 mm altında re-eksizyon önerilmektedir (öneri 2). Re-eksizyondan sonra sınırlar frozen ve parafin kesitleri ile incelenerek değerlendirilmeli, radyoterapi veya mastektomiye karar verilmelidir. Cerrahi sınır 1 mm altında yetersiz kabul edilmekte (göğüs duvarı ve deri sınırında 1 mm yeterli kabul edilmektedir) ve reeksizyon yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir. Lokal tedavi seçimi hastanın hastalıkla bağlantılı sağkalımını etkilemediğinden, hastanın lokal başarısızlık riskinin artması olasılığını kabul edebileceği göz önüne alınmalıdır.

- Tümörektomi yapılmış olan hastalarda radyoterapi uygulanır. Prospektif randomize çalışmalar, saf DCIS'in serbest sınırla eksizyonuna ek olarak tüm memenin ışınlamasının meme için hastalık yineleme riskini düşürdüğünü, ancak genel sağkalımı etkilemediğini göstermiştir.^{7,8} Son çalışmada da RT genel sağkalım ya da uzak metastazsız sağkalım üzerinde etkili görülmemiştir (2).

2. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol.* 2008;26: 1247-1252.

Kontrollü olmayan bazı kanıtlar seçilmiş hastalarda, memeye radyoterapi ya-

pılmaksızın tek başına eksizyonla memede yineleme riskinin düşük olduğunu düşündürmektedir.^{9,10}

Randomize çalışmalardan elde edilen yüksek düzeydeki kanıtlar temelinde, 0.5 cm. veya daha büyük çapta DCIS'i olan hastalarda lokal eksizyondan sonra radyoterapi kullanılması önerilmektedir. Retrospektif kanıtlar, DCIS'li olup, düşük riskli seçilmiş hastalarda eksizyon sonrası RT'siz takipte meme yinelemesi riskinin az olabileceğini düşündürmektedir. (3)

Örnek olarak retrospektif bir analizde, sadece meme koruyucu cerrahi yapılmış 186 hastada düşük risklilerde RT'siz 10 yıl hastalısız sağkalım oranları %94 ve orta ile yüksek risklilerde %83'tür. (4)

3. *Gilleard O, Goodman A, Cooper M, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. World J Surg Oncol. 2008; 6: 61.*
4. *Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. Breast Cancer Res Treat. 2008;109:405-416.*

Meme koruyucu cerrahi sonrasında tüm meme radyoterapisi, lokal başarısızlık rölatif riskini yaklaşık yarı yarıya düşürmektedir. Lokal kontrolü en üst düzeye çıkarmak için, özellikle 50 yaş veya altındaki hastalarda, tümör yatağına bir radyasyon boostu kullanımı (fotonlar, brakiterapi veya elektron ışınıyla) tavsiye edilir. Hastanın yaşı, tümörün boyutu ve gradı ve sınırların minimal genişliği rekürrens riskini etkileyen çok sayıda faktör arasında yer alır. RT'nin yarar/zararı hastayla tartışılmalıdır. Aşağıdakilerin hepsinin olduğu durumda radyoterapi yapılmayabilir:

Meme koruyucu cerrahi uygulananlarda;

- Palpe edilmeyen tümör ve
 - Cerrahi sınırda tümör yok ve
 - Komedo nekroz yok ve
 - Düşük nükleer grad ve
 - ER + ve tamoksifen alabilecek
 - 60 yaş üstü hasta.
- Büyük (>5cm.) palpabl, grad 3, komedo özellikleri olan DCIS'te mastektomi yapılabilir. Çıkarılan piyesin grafisi mutlaka çekilmelidir. DCIS'li olgularda tümörün tamamının takibe alınması gerekir. DCIS'te cilt koruyucu cerrahi (skin sparing mastektomi) ve rekonstrüksiyon yapılabilir.
 - Aksiller diseksiyon saf DCIS'li hastalarda önerilmemektedir. Bununla beraber, ilk biyopside saf DCIS'i olduğu düşünülen az sayıda kadında primer cerrahi girişim sırasında invazif meme kanseri olduğu bulunacaktır. Görünüşte saf DCIS'i olup, gelecekteki bir sentinel lenf nodu prosedürünü teh-

likeye düşürebilecek mastektomi veya anatomik bir yerleşimde (örn. memenin kuyruğu) eksizyonla tedavi edilmesi düşünülen hastalarda, sentinel lenf nodu biyopsisi düşünülebilir.¹¹⁻¹³

Meme koruyucu tedaviyi tercih eden ve mamografiyle tespit edilebilen DCIS'li hastalarda, tutulan memeye eksizyon sonrası mamografi ve örnek radyografisi yapılarak mamografiyle tespit edilebilen bütün hastalığın çıkarılmış olduğundan emin olunmalıdır.

DCIS, memenin proliferatif anormallikleri yelpazesi içinde, atipik duktal hiperplaziyle invazif duktal karsinom arasında yer almaktadır. NSABP Meme Kanseri Önleme Çalışması, tamoksifenle tedavi edilen atipik duktal hiperplazisi olan hastalarda invazif meme kanseri görülme sıklığında %86 azalma olduğunu göstermiştir.¹⁴ Yine aynı çalışmaya ait veriler, tamoksifenin benign meme hastalığı gelişmesi riskini de önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.¹⁵

Erken Meme Kanseri Araştırmacılarının genel analizi, 5 yıllık tamoksifen tedavisiyle östrojen reseptörü (ER)-pozitif veya reseptör durumu bilinmeyen tümörü olan kadınlarda invazif meme kanseri yinelemesinin yıllık olasılığının %52 azaldığını göstermiştir. Benzer şekilde, NSABP B-24 çalışmasında, meme koruyucu cerrahi (MKC) ve RT ile tedavi sonrasında DCIS'li kadınların tamoksifenden yarar gördükleri bulunmuştur. Bu çalışmada, meme koruyucu cerrahi uygulanan DCIS'li kadınlar plasebo ve tamoksifen gruplarına randomize edilmiştir. Tamoksifenle tedavi edilen kadınlardaki rekürens riskinde mutlak riskte %5 ve rölatif riskte %37 azalma olmuştur. Tamoksifen verilen kadınlarda medyan 74 aylık izleme döneminde toplam meme kanseri (%4.1 invazif ve %4.2 invazif olmayan) insidansı %8.2 olurken, plasebo verilenlerde %13.4 (%7.2 invazif ve %6.2 invazif olmayan) olmuştur.¹⁶

NSABP B-24'te estrojen reseptörü ekspresyonunun geriye dönük bir analizi, ER ekspresyonu düzeyindeki artışın, meme koruyucu tedavi sonrasında hem ipsilateral hem de kontralateral meme kanseri gelişmesi riskinde düşme yönünden tamoksifenden yararı öngördüğünü düşündürmektedir.¹⁷

Dolayısıyla, meme koruyucu tedavi uygulanan DCIS'li kadınlarda, özellikle ER-pozitif DCIS'ta; (MKC + RT uygulananlar için (öneri 1) yalnızca eksizyon uygulananlar için (öneri 2); ve mastektomiyle tedavi edilen DCIS'li kadınlarda tamoksifen tedavisi düşünülebilir. Tamoksifen verilirken dikkat edilmesi gereken kurallar şu şekilde özetlenebilir:

- Düşük gradlı geniş temiz cerrahi sınırlı küçük tümörlerde tamoksifen önerilmeyebilir. Özellikle meme koruyucu cerrahi isteyen ve lokal yineleme riski yüksek olan hastalarda verilmelidir (örn. temiz cerrahi sınır sağlanamayan olgularda – bu olgular öncelikle cerrahi tedavi açısından tekrar değerlendirilmelidir).

- ER veya PR pozitif olanlarda tamoksifen 5 yıl verilmelidir.
- Hastaya rekürrens riskinin meme koruyucu cerrahide mastektomiden daha fazla olduğu anlatılmalıdır.
- Zaman içindeki adjuvan tedaviye bağlı mutlak risk azalması açıklanmalıdır. Ciddi yan etkiler ve tedavinin yararları hakkında hasta bilgilendirilmelidir. Tamoksifen tedavisinin hedefi; kontralateral, ikinci primer meme kanseri gelişmesini azaltmak ve meme koruyucu tedavi uygulananlarda ipsilateral bir rekürrens riskini azaltmaktır.

TAKİP

Lumpektomi artı radyoterapi yapılan veya sadece lokal eksizyon yapılan DCIS'li hastalar düzenli mammografi ve fizik inceleme ile takip edilmelidir. Beş yıl 6 ayda bir hikâye ve fizik inceleme, yılda bir mammografi istenir.

LOBÜLER KARSİNOMA INSITU

Lobuler karsinoma *in-situ* invaziv kanser gelişme riskini arttırır. Ancak, özel bir tedavi gerektirmez. LCIS'ta invazif lobuler karsinoma dönüşme açısından klasik LCIS'a göre daha agresif histolojik varyantların (örn. pleomorfik LCIS) varlığını destekleyen kanıtlar mevcuttur. (1)

1. Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. *Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. J Natl Compr Canc Netw. 2006;4: 511-22.*

LCIS tanısı konmuş kadınlarda tercih edilen seçenek tek başına gözlemdir. çünkü bu hastalarda invazif karsinoma gelişmesi riski düşüktür (15 yılda yaklaşık olarak %21). LCIS tanısı sonrasında invazif meme kanseri riski her iki memede eşittir. Bazı vakalarda bilateral mastektomi düşünülebilir.

5 yıl süreyle verilen tamoksifenin, LCIS öyküsü olan kadınlardaki invazif meme kanseri gelişme riskinde, %56'ya yakın oranda azalma sağladığı gösterilmiştir¹⁴.

TAKİP

LCIS'li hastaların takiplerinde 5 yıl süreyle, 6-12 ayda bir, daha sonra da yılda bir fizik muayene yer almaktadır. Klinik olarak gözetim altında tutulan hastalarda, yılda bir diagnostik mamografi önerilmektedir.

PAGET HASTALIĞI

Memenin Paget hastalığı epidermisin nipple areola kompleksinde neoplastik hücrelerin bulunmasıyla karakterize nadir bir meme kanseri başvuru şeklidir. En

sık olarak areola egzeması, kanama, ülserasyon ve nipple kaşıntısı ile başvurur. Tanı sıklıkla bu durumun nadir olması ve diğer dermatolojik durumlarla karışması nedeniyle gecikir. Olguların %80-90'ında memenin başka bir yerinde ilişkili bir kanser vardır. (1) İlişkili kanserler nipple-areola kompleksine yakın olmak zorunda değildir ve DCIS ya da invazif kanser olabilir. Aksiller lenf nod örneklemesi invazif kanser olmadığı durumlarda gerekli değildir. Yakında yayınlanan iki retrospektif analizde Paget hastalığında sentinel lenf nodunun yüksek derecede doğruluğu gösterilmiştir. (2,3)

1. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget's disease of the nipple. *J Am Coll Surg.* 2008;206:316-321.)
2. Laronga C, Hasson D, Hoover S, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg.* 2006;192:481-483.
3. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS 3rd, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol.* 2007;14: 1020-1023.

KAYNAKLAR

1. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A. *AJCC Cancer Staging Manual.* New York: Springer-Verlag; 2002.
2. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol.* Sep 1 2002;20(17):3628-3636.
3. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol.* Jun 2002;25(3):235-237.
4. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med.* Oct 15 2002;137(8):678-687.
5. Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol.* Dec 1992;16(12):1133-1143.
6. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol.* Mar 1991;15(3):209-221.
7. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breastconserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group Lancet.* Feb 12 2000;355(9203):528-533.
8. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol.* Feb 1998;16(2):441-452.
9. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* May 13 1999;340(19):1455-1461.
10. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* Jun 1 1996;77(11):2267-2274.
11. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol.* Sep 19 2005.

12. Cody III HS, Van Zee KJ. Point: Sentinel lymph node biopsy is indicated for ductal carcinoma in situ. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003;1:199-206.
13. Edge SB, Sheldon DG. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is indicated for ductal carcinoma in situ. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003;1:207-212.
14. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, 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.* Sep 16 1998;90(18):1371-1388.
15. Tan-Chiu E, Wang J, Costantino JP, et al. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* Feb 19 2003;95(4):302-307.
16. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet.* Jun 12 1999;353(9169):1993-2000.
17. Allred D, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from NSABP Protocol B-24. 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2002(Abstract 30).

**EVRE I, IIA, IIB veya T3N1M0
İNVAZİF MEME KANSERİNDE
TEDAVİ**

LOKAL-BÖLGESEL TEDAVİ

CERRAHİ

Erken evre meme kanserinde genellikle ilk tedavi cerrahidir. Meme koruyucu cerrahi veya modifiye radikal mastektomi (MRM) şeklinde yapılabilir. Meme koruyucu cerrahi öncesi hastaları değerlendirmede MRI kullanımı opsiyoneldir. Eğer MRI yapılacaksa, özel meme koili kullanılmalı, multidisipliner tedavi ekibi tarafından ve MRI klavuzluğunda biyopsi yapabilen görüntüleme ekibince değerlendirilmelidir. Meme MRI'nin kısıtlılığı yüksek oranda yalancı pozitifliklerin varlığını içermektedir (1).

1. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26: 3248-3258.

Bir dizi randomize çalışma, evre I ve evre II meme kanserli kadınların çoğunda aksiller lenf nodu diseksiyonuyla birlikte mastektominin veya lumpektomi, aksiller diseksiyon ve tüm meme radyoterapisiyle birlikte meme korucu tedavinin tıbbi olarak eşdeğer primer tedavi seçenekleri olduğunu göstermektedir (öneri1).¹⁻⁴ Kısmi meme ışınlamasının kullanımını destekleyecek yeterli veri yoktur.⁵

Cilt koruyucu mastektomi (skin sparing mastektomi); meme başı ve areola ile birlikte tümör üzerindeki derinin çıkarılması ve geriye kalan meme derisinin korunması anlamına gelmektedir ve genellikle evre I meme kanserli kadınlarda tercih edilmektedir. Daha sonra, genellikle M.Latissimus Dorsi pediküllü grefti ile rekonstrüksiyon yapılmaktadır. Subkutanöz mastektomide, meme başı ve areola korunduğundan kozmetik olarak daha iyi bir görüntü sağlar. Ancak, retroareolar meme dokusu da bırakılmış olacağından, lokal nüks olasılığı, cilt koruyucu mastektomiye göre daha fazladır. Klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda (cN0), standart yaklaşım sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılmasıdır. Yeterli deneyim kazanmış merkezlerde [yüksek SLN bulma oranı(>%90), düşük yanlış negatiflik oranı (<%5)], SLN(-) ise, aksiller diseksiyon yapılmayabilir. Deneyimsiz merkezlerde aksiller diseksiyon invazif meme kanseri olan tüm hastalarda yapılmalıdır.

Klinik evre I veya evre II meme kanseri olan tipik bir kadında, aksiller lenf nodu durumunun patolojik değerlendirmesi gereklidir. Geleneksel olarak, aksiller lenf nodlarının patolojik değerlendirmesi formal I. düzeyde ve II. düzeyde aksiller lenf nodu diseksiyonunu gerektirmektedir. I. derece ve II. derece diseksiyonda, aksillayı doğru olarak evreleme amaçlı patolojik değerlendirme için en az 10 lenf nodu gereklidir.^{6,7} Yalnızca I. veya II. derece nodlarda makroskopik hastalık bulunması durumunda, aksiller diseksiyon, III. derece lenf nodlarını kapsayacak şekilde genişletilmelidir.

Aksillanın cerrahi evrelemesinde, aksiller lenf nodlarının patolojik durumunu değerlendirmek için bazı durumlarda bir sentinel lenf nodu rezeksiyonu yeterlidir.⁸⁻¹⁶ Evre I ya da II meme kanserli hastalarda cerrahi aksilla evrelemesinde sentinel nod haritalama ve rezeksiyonu tercih edilen standart aksiller patolojik değerlendirme yoludur. Bu öneri, sentinel lenf nod biyopsisinin aksiller diseksiyona göre daha az kol ve omuz morbiditesine (örn. lenfödem, ağrı, duyu kaybı) yol açtığını gösteren yakın zamandaki randomize çalışmalarla desteklenmektedir (1).

1. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98: 599-609.)

Hastaların hepsi sentinel lenf nodu rezeksiyonu için aday değildir. Deneyimli sentinel lenf nodu ekibinin olduğu durumda kişiler uygun adaydır.^{17,18} Ek olarak, potansiyel adaylarda aksiller lenf nodları klinik olarak negatif olmalıdır ya da klinik olarak şüpheli lenf nodlarına kalın iğne biyopsisi veya ince iğne aspirasyon (İİA) biyopsisi önerilmektedir.

Sentinel lenf nodu belirlenemezse veya metastaz yönünden pozitifse (2 mm'den büyük), aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (öneri 1). Sentinel lenf nodu 0.2-2 mm arasında pozitifse aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (öneri 2) [*Luminal A (ER +, c-erb2 -), lenfovasküler invazyon olmayan, düşük gradlı küçük tümörlerde sistemik tedavi değişmeyecekse yapılmayabileceği öne sürülmektedir (NSABP-B32)*], yapılmıyorsa aksiller RT uygulanmalıdır. Lenf nodu haritalamasıyla (özellikle santral ve iç kadrant tümörlerinde lenfosintigrafi yapılmalı) internal meme nodu zincirinde sentinel lenf nodu saptanırsa, internal meme nodu eksizyonu tercihe bağlıdır (öneri 2). Hematoksilin ve eozin boyamasıyla negatif, ancak sitokeratin IHC ile pozitif olan bir lenf nodunun klinik açıdan taşıdığı önem kesin değildir. Tedavi kararlarının dayandığı geçmiş ve klinik çalışma verileri hematoksilin ve eozin boyamasına dayandığından, tedavi kararlarının yalnızca hematoksilin ve eozin boyamasına dayandırılması gerektiği düşünülmektedir (öneri 2). Hematoksilin ve eozin boyaması sonucunun muğlak olduğu nadir durumlarda, sitokeratin IHC sonuçlarına güvenmek mantıklıdır.

Palpe Edilemeyen Meme Kanseri; (non-palpabl meme kanseri, mamografi ile saptanan meme kanseri, T1a-b meme kanseri, preklinik meme kanseri veya 1cm'den küçük meme kanseri olarak da adlandırılır) işaretleme ve eksizyonel biyopsi tercih edilen tanı yöntemidir. Mikroskopik tanı, parafin kesitleri ile konulmalıdır. Çünkü materyal küçük olduğundan bunun önemli bir kısmı frozen kesiti sırasında kaybedilebilir. Bu hastalarda tercih edilen cerrahi girişim, geniş tümör eksizyonu (cerrahi sınırlar negatif olmalı) ve sentinel lenf nodülü biyopsisidir. SLN sonucu pozitif olan veya klinik olarak aksillasında gangliyon palpe edilenlerde, le-

vel I, II aksiller diseksiyon yapılmalıdır. Bugünkü bilgilerimize göre, SLN için yapılan immünohistokimyasal (IHC) incelemelerde veya seri kesitlerin H&E boyanmasında mikrometastaz saptanması (<2 mm) aksiller diseksiyon yapılmasını engellemektedir. Sentinel lenf nodu haritalaması ve eksizyonu standart olmasına karşılık, aksiller lenf nodu diseksiyonuna bir alternatif olarak kabul edilmeli, I. ve II. düzeyde aksiller diseksiyonun yerine zorunlu bir uygulama olarak görülmemelidir.

Aksiller lenf nodu diseksiyonu veya sentinel lenf nodu diseksiyonuyla sağkalımın daha iyi olduğunu kanıtlayan kesin verilerin yokluğunda bu girişimler, özellikle iyi seyirli tümörleri bulunan hastalarda, adjuvan sistemik tedavi seçiminin girişim sonuçlarından etkilenmesinin olası olmadığı hastalarda, yaşlı hastalarda ve ciddi komorbiditeleri bulunanlarda tercihe bağlıdır. Aksiller diseksiyon veya aksiller lenf nodu radyoterapisi uygulanmayan kadınlar ipsilateral lenf nodu rekürensî yönünden artan risk taşır.¹⁹ Mastektomi uygulanan kadınlar meme rekonstrüksiyonu için uygun adaylardır.

Meme koruyucu tedavisinin kesin kontrendikasyonları:

1. Daha önce meme veya toraks duvarına orta veya yüksek dozda RT uygulanarlarda,
2. MKC sonrası RT uygulanamayacak hastalarda (örn. scleroderma, SLE gibi)
3. Gebelerde 1. ve bazen 2. trimesterde (bakınız gebelik ve meme kanseri),
4. Mamografide yaygın şüpheli veya malign görünümlü mikrokalsifikasyonları olanlarda,
5. Tatmin edici kozmetik sonuç sağlayıcı tek bir insizyon yoluyla lokal eksizyonla çıkarılamayan yaygın hastalığı olanlarda,
6. Patolojik sınırların negatifliği sağlanamayan kişilerde.

Patolojide marjinleri pozitif bulunan hastalarda, negatif patolojik marjine ulaşmak için yeniden eksizyon(lar) yapmak gerekebilir. Reeksizyon(lar)dan sonra da marjinler hâlâ pozitifse, optimum hastalık kontrolü için mastektomi uygulanması gerekir.

Lumpektomi sonrasında sınırları yeterince değerlendirebilmek için, cerrahi örneklerin patolojiye en uygun şekilde gönderilmesi gerekmektedir. Patolog raporunda, tümörün büyüklüğünü, belirtilen en yakın sınıra uzaklığını, konumunu ve tipini (invazif ya da DCIS) tarif etmelidir. Prognostik ve prediktif faktörler raporda bulunmalıdır.

Meme koruyucu tedavinin göreceli kontrendikasyonları arasında, deriyi tutan aktif bağ dokusu hastalığı (özellikle skleroderma ve lupus), 5 cm'den büyük tümör (öneri 2) ve fokal olarak pozitif patolojik marjinler bulunmaktadır. Fokal olarak pozitif patolojik marjinleri olan ve reeksizyon yapılamayacak hastalarda tümör yatağına daha yüksek bir radyasyon boost dozu uygulanması düşünülmelidir.

Onkoplastik volüm kaydırma işlemleri, önemli miktarda meme dokusunun alınması (tipik olarak segmental olarak yerleşmiş kanserin uzaklaştırılması için planlanmıştır) ile "mastopeksi" işlemini birleştirerek, oluşan boşluğun doldurulmasını ve bu sırada önemli meme deformitesi oluşmasını önleyebilmektedir. Volüm kaydırma teknikleri genellikle aynı cerrahi işlem sırasında kanser rezeksiyonu yapan cerrah tarafından gerçekleştirilmektedir (1,2).

1. *Huemer GM, Schrenk P, Moser F, et al. Oncoplastic techniques allow breast-conserving treatment in centrally located breast cancers. Plast Reconstr Surg. 2007;120:390-8.*
2. *Malycha PL, Gough IR, Margaritoni M, et al. Oncoplastic breast surgery: a global perspective on practice, availability, and training. World J Surg. 2008;32: 2570-2577.*

Meme koruyucu cerrahi kriterleri:

1. Cerrahi sınırlar histolojik olarak negatif olacak şekilde bütün tümör çıkarılmalıdır.
2. Multisentrik kanser olmamalıdır.
3. Kozmetik sonuç iyi olmalıdır (uygun tümör/meme oranı)
4. Hastanın memenin korunmasını istemesi gerekmektedir.
5. Radyoterapi olanakları yeterli olmalıdır.

Meme Koruyucu Cerrahide

1. İnsizyon tümörün tam üstüne yapılır. Tümör yüzeysel ise, deri ile beraber çıkarılmalıdır. Tümör tek parça olarak çıkarılmalıdır.
2. Aksillaya ayrı insizyon yapılmalıdır, böylece daha iyi bir kozmetik sonuç elde edilir.
3. İnsizyon orta hattı ve orta koltuk çizgisini geçmez.
4. Makroskopik cerrahi sınır ideal olarak 1 cm. olmalıdır. Mikroskopik sınır invaziv tümör için 2 mm DCİS in 10 mm'dir. Göğüs duvarı veya deri sınırına 1 mm'den yakın olan negatif sınırlar kabul edilir.
5. Tümör kavitesine klips konulmalıdır. İdeali 5 tane olmalıdır (arka, iç yan, dış yan, alt ve üst duvarlar).
6. Tümör kavitesine dren ve dikiş konulmamalıdır, aksilladaki dren çıkışları orta koltuk altı çizgisi hizasında ve RT sahası içinde olmalıdır.
7. Tümorektomi ile çıkarılan spesimenin en az üç duvarı işaretlenmelidir.
8. Büyük ve pandüle meme, ameliyat öncesi radyoterapist ile birlikte değerlendirilmeli, radyoterapi uygulanabilecek ise meme koruyucu cerrahi yapılmalıdır.
9. Mikroskopik sınır tutulumu (invaziv ya da in situ) varsa RT'den önce reeksizyon önerilir.
10. Brakiterapi uygulanacak hastalara cerrahi sırasında ön hazırlık yapılması ve tüp yerleştirilmesi önerilebilir.

RADYOTERAPİ

LENF NODU NEGATİF HASTALIK (T1-T3N0)

Modifiye Radikal Mastektomi Sonrası Radyoterapi Endikasyonları (1):

- Yetersiz aksiller diseksiyonda: <10 nod çıkarılanlarda,
- Sınır veya pektoral fasya tutulumunda (bu vakalarda öncelikle tekrar cerrahi girişim düşünülmelidir),
- Sınıra 2 mm ve daha yakın olduğu durumda (bazı panelistler 1 mm üzerinin negatif sınır olarak kabul edilmesini önermektedir),
- Tümör > 5 cm. olanlarda, göğüs duvarı ışınlaması önerilmektedir (öneri 2).

1. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol.* 2006;24: 2268-2275.

Radyoterapi sahası: Toraks duvarı (öneri 1),

Meme Koruyucu Cerrahide Radyoterapi Endikasyonları:

Koruyucu cerrahi yapılmış her invaziv tümör taşıyan meme, tümör çapı ne olursa olsun ışınlanır. Intergroup CALGB/RTOG/ECOG çalışmasının sonuçlarında, tanı sırasında 70 yaş ve üstünde olan erken evre meme kanserli kadınlar değerlendirilmiştir.²⁰ Bu kadınlarda Evre I, östrojen reseptörü pozitif meme kanseri bulunmaktaydı. Hastalar randomizasyonla, tüm meme ışınlaması artı 5 yıl süreyle tamoksifen veya yalnızca 5 yıl süreyle tamoksifen gruplarına ayrıldı. *Sonuçta lokal bölgesel yineleme, lumpektomi+RT+TMX kolunda %1 olurken, sadece lumpektomi+TMX kolunda %4 yineleme görülmüştür. Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ya da mastektomi ihtiyacı açısından fark görülmemiştir. Bu sonuçların medyan 8,2 yıllık değerlendirmesinde de fark görülmemiştir (1).* Evre I, 70 yaş ve üstündeki, klinik olarak lenf nodu negatif, ER pozitif meme kanserli kadınlarda, meme koruyucu cerrahi (patolojik olarak negatif marjin olması gerekir) artı tamoksifen veya bir aromataz inhibitörü kullanılabilir.

1. 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: a report of further follow-up. *San Antonio Breast Cancer Symposium.* 2006;Abstract 11.

Bir başka benzer tasarıma sahip çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.²¹ T1N0, ER(+) ve hormon tedavisi alabilecek yaşlı hastalar içerisinde 70-80 yaş

aralığında olanlarda komorbidite ve yaşam beklentisine göre endikasyon konulur (öneri 1); ayrıca 80 yaş üzeri hastalarda meme RT yapılmayabilir (öneri 2).

Tüm meme radyoterapisi önerilmektedir; meme ışınlaması kalp, akciğer gibi organların dozunu sınırlandırmak ve primer tümör ve tümör yatağının uygun dozu aldığını görebilmek için BT temelli planlama ile yapılmalıdır. Segmentlerle forward planlama (step and shoot) ya da yoğunluk ayarlı RT (IMRT), konformal tedavi ile yeterli doz homojenitesi sağlanamayan veya normal doku tolerans dozları aşılacak hastalarda önerilir (1).

1. Pignol JP, Olivetto E, Rakovitch WE et al. Phase III randomized study of intensity modulated radiation therapy vs Standard wedging adjuvant breast radiotherapy. *Int J Radiat. Oncol Biol Phy* 2006; 66, S1.

Tüm meme dozu 180-200 cGy/gün toplam 45-50 Gy'dir. 50 Gy sonrası 10-16 Gy boost ve 45 Gy sonrası 16 Gy boost tercih edilir. Randomize çalışmalarda, tümör yatağına ilave boost dozu (foton, brakiterapi ya da elektron ile) uygulaması ile meme içi yinelemelerde azalma gösterilmiştir²⁸.

LENF NODU POZİTİF HASTALIK

Modifiye Radikal Mastektomi Sonrası Radyoterapi Endikasyonları:

- Mastektomi sonrası toraks duvarı ve bölgesel lenf nodu ışınlamasıyla, nod-pozitif meme kanserinde sağkalım yönünden avantaj sağlandığını düşündüren çalışmalar nedeniyle²²⁻²⁶ bu durumdaki kadınlarda mastektomi sonrası ışınlama düşünülebilir. Bu çalışmalarda, yalnızca ipsilateral toraks duvarı değil, aynı zamanda ipsilateral lokal-bölgesel lenf nodları da ışınlanmıştır. Buna karşılık bazı çalışmalar mastektomi sonrası radyoterapinin sağkalım avantajı sağlamadığını da göstermiştir.²⁷
- Dört ya da daha fazla sayıda pozitif aksiller lenf nodları bulunan kadınlarda mastektomi sonrası, kemoterapi sonrası toraks duvarı ve bölgesel lenf nodu ışınlaması önerilmektedir (öneri 1). Toraks duvarına RT uygulaması lokal rekürens riskini önemli ölçüde azaltmaktadır.² İpsilateral mamaria interna alanının dahil edilmesi öneri 2 düzeyindedir.

Genel olarak aşağıdaki durumlar radyoterapi kararı sırasında göz önünde bulundurulmalıdır:

- <10 nod çıkarılanlarda,
- Cerrah geride tümör kalma olasılığı bildiriyorsa (öncelikle cerrahi yönden hasta değerlendirilmelidir),
- Sınır veya pektoral fasya tutulumunda (bu vakalarda öncelikle cerrahi girişim düşünülmelidir),

- Sınır < 2 mm ise (bu konuda bazı panel üyeleri 1 mm üzerinin negatif kabul edilmesi şeklinde fikir belirtmişlerdir),
- 4 ve üzerinde LN pozitif hastalarda.

1-3 pozitif lenf nodunda kemoterapi sonrası göğüs duvarı ve supraklaviküler bölge radyoterapisinin düşünülmesi önerilmektedir (öneri 2).

Mİ biyopsisi yapılmamış olgularda ipsilateral mamaria interna (MI) ışınlaması da düşünülebilir (öneri 2).

Bölgesel lenf nodu ışınlaması Danimarka Meme Kanseri Birleşik Gurubu çalışmasının alt grup analizinde desteklenmektedir (1). Bu analizde, 1-3 pozitif lenf nodunda, PMRT (postmastektomi RT) anlamlı sağkalım farkı oluşturmaktadır. Bazı araştırmacılar bu grupta göğüs duvarı ve supraklaviküler bölge radyoterapi rutin olarak önermektedir. Bununla birlikte bu grup hastada RT'nin düşünülebileceği, ancak zorunlu olmadığına inanılmaktadır. Bu, yüksek kanıt düzeyinde (öneri 1), ancak çelişkinin olduğu sıra dışı bir durumdur. EORTC tarafından başlatılan randomize çalışma (SUPREMO) sonuçları beklenmektedir.

1. *Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. Radiother Oncol. 2007;82: 247-253*

4 ve daha fazla aksillar tutulumu olan postmastektomili olgularda göğüs duvarı (öneri 1), supraklavikular (öneri 1) ve Mİ (öneri 2) ışınlamaları önerilmektedir. Mİ ışınlamasının mutlaka 3 boyutlu planlanması gereklidir. MKC olan 4 ve daha fazla aksillar tutulumu olan hastalarda da meme ışınlamasına yukarıdaki lenfatik alanların eklenmesi önerilmektedir.

Meme Koruyucu Cerrahide Radyoterapi Endikasyonları:

Koruyucu cerrahi yapılmış her invaziv tümör taşıyan meme, tümör çapı ne olursa olsun ışınlanır.

Tüm meme dozu 180-200 cGy/gün toplam 45-50 Gy'dir. 50 Gy sonrası 10-16 Gy boost ve 45 Gy sonrası 16 Gy boost tercih edilir.

1-3 pozitif lenf nodunda kemoterapi sonrası supraklaviküler bölge radyoterapisinin düşünülmesi önerilmektedir (öneri 2) (45 -50 Gy).

4 ve daha fazla nod pozitifliğinde supraklavikular bölge ışınlaması önerilir (öneri 1) (45-50 Gy); Mİ biyopsisi yapılmamış olgularda ipsilateral mamaria interna ışınlaması da düşünülebilir (öneri 2) (45 – 50 Gy).

KAYNAKLAR

1. 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.* Oct 17 2002;347(16):1233-1241.
2. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med.* Nov 30 1995;333(22):1444-1455.
3. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* May 1996;14(5):1558-1564.
4. 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.* Oct 17 2002;347(16):1227-1232.
5. McCormick B. Partial-breast radiation for early staged breast cancer: hypothesis, existing data, and a planned phase III trial. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005;3:301-307.
6. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer.* 1992;28A(8-9):1415-1418.
7. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer.* May 15 1992;69(10):2496-2501.
8. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol.* Sep 19 2005.
9. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Breast J.* Sep 1999;5(5):288-295.
10. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol.* Oct 2001;8(9 Suppl):67S-70S.
11. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg.* Jun 2001;67(6):513-519; discussion 519-521.
12. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med.* Oct 1 1998;339(14):941-946.
13. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, et al. Sentinel-lymphnode biopsy for breast cancer--not yet the standard of care. *N Engl J Med.* Oct 1 1998;339(14):990-995.
14. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg.* Apr 1998;186(4):423-427.
15. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* Aug 7 2003;349(6):546-553.
16. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol.* Apr 2004;30(3):252-259.
17. Dupont E, Cox C, Shivers S, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. *J Surg Res.* May 1 2001;97(1):92-96.
18. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg.* Dec 2001;193(6):593-600.
19. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* Mar 14 1985;312(11):674-681.
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.* Sep 2 2004;351(10):971-977.

21. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* Sep 2 2004;351(10):963-970.
22. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med.* Oct 2 1997;337(14):996-997.
23. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* Oct 2 1997;337(14):949-955.
24. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet.* May 15 1999;353(9165):1641-1648.
25. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* Oct 2 1997;337(14):956-962.
26. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* Mar 1 2001;19(5):1539-1569.
27. Theriault R, Buzdar A, Hortobagyi G, et al. Irradiation (XRT) following mastectomy in patients treated with FAC adjuvant therapy - M.D. Anderson experience (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998;17(Abtract 381):99a.
28. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standart radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-1387.

SİSTEMİK TEDAVİ

Sistemik Tedavi Seçimi İçin Yapılan Değerlendirme ve Prognostik ve Prediktif Faktörler

En güçlü prognostik faktörler hasta yaşı, komorbidite, tümörün boyutu, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ve olasılıkla HER2/*neu* ekspresyon düzeyidir. Bütün yeni tanı konan invazif meme kanserlerinde HER2/*neu* ekspresyonu düzeyinin belirlenmesi önerilmektedir. HER2/*neu* ekspresyonu düzeyi prognoza dair bilgi edinmek, antrasiklin bazlı adjuvan kemoterapinin siklofosamid, metotreksat ve 5-fluorourasil (CMF) kemoterapisine üstünlüğünü öngörmek ve trastuzumabın adjuvan/neoadjuvan kemoterapi olarak ve yineleyen veya metastatik meme kanseri tedavisi olarak yararlarını öngörmek için kullanılabilir.

HER2/*neu* gen amplifikasyonunun FISH yöntemiyle belirlenmesi HER2/*neu* üretiminin IHC ile belirlenmesinden oldukça pahalı olmasına rağmen, FISH ile elde edilen sonuçlar daha doğru olabilir^{1,2}

Klinik evre I veya evre II meme kanseri olan bir kadında, aksiller lenf nodu durumunun patolojik değerlendirmesi gereklidir. Sentinal lenf nodu, deneyimli merkezlerde değerlendirilerek aksiller küraj yapılmayabilir (sentinal lenf nodu negatif hastalarda). Geleneksel olarak, aksiller lenf nodlarının patolojik değerlendirmesi I. ve II. düzeyde aksiller lenf nodu diseksiyonunu gerektirmektedir. I. ve II. derece diseksiyonda, aksillayı doğru olarak evreleme amaçlı patolojik değerlendirme için en az 10 lenf nodu gereklidir^{3,4}

İlk tetkikler sırasında, nod-negatif meme kanseri hastalarında, prognoza dair bilgi elde etmek için HER2/*neu* ekspresyonunun belirlenmesi önerilmektedir (öneri 2).⁵ Bu test, adjuvan terapinin seçiminde de yardımcı olur. Geriye dönük veriler, tümörün HER2/*neu* ekspresyonunun aşırı olduğu hastalarda doksorubisin bazlı adjuvan terapinin, doksorubisin içermeyen adjuvan kemoterapiye üstün olabileceğini (öneri 2),⁶⁻⁹ HER2/*neu* ekspresyonunun aşırı olduğu tümörlerde doksorubisin dozunun önemli olabileceğini göstermekte ve trastuzumabın adjuvan olarak mı yoksa reküren veya metastatik hastalık tedavisinde mi kullanılacağına karar verirken göz önüne alınması gereken başlangıç bilgisini sağlamaktadır (öneri 1).¹⁰⁻¹⁵ HER2/*neu* ekspresyonu veya amplifikasyonu için IHC'nin FISH testi-ne kıyasla prognostik veya öngörüsül rolü henüz tam olarak tarif edilmemiştir.¹⁶⁻¹⁹

Yakın geçmişte tanımlanan gen temelli bir başka yaklaşım da, parafine gömülmüş dokudan izole edilen RNA üzerinde ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yönteminin kullanıldığı çok genli bir eseydir. Hormon reseptörü pozitif, aksiller lenf nodu negatif invazif meme kanseri olan kadınlarda yapılan iki çalışmanın (NSABP B-14 ve B-20) retrospektif analizinde, bu esey sistemi prognostik alt grupları belirlemede hem tamoksifenle CMF hem de metotreksat/5-fluorourasil/lökovorin kemoterapisine yanıt vermeyi öngörmede başarılı olmuştur.²⁰

DNA mikrodizilim teknolojilerinin birçoğu, retrospektif analizlerde hastaları prognostik ve/veya prediktif alt gruplara ayırabilmekle birlikte, gen alt grupları çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir ve bu tekniklerin yararını test eden prospektif klinik çalışmalar henüz bildirilmemiştir.

DNA mikroarray teknolojilerinin kullanımı ile meme kanserinin gen ekspresyon profillerine göre sınıflandırılması mümkün olmaktadır. DNA mikro array gen ekspresyon profillerine göre meme kanseri 5 ana alt tipe ayrılmıştır:

- Luminal A (ER > 0 veya PgR > 0) ve (Ki-67 < 14%) ve (HER2 0/+/+),
- Luminal B (ER > 0 veya PgR > 0) ve (Ki-67 ≥ 14%) veya (HER2 +++),
- HER2 positive (ER = 0 ve PgR = 0) ve (HER2 +++),
- Triple Negative (ER = 0 ve PgR = 0) ve (HER2 0/+/+)
- Normal meme benzeri

ER pozitif/Her-2 negatif; ER ve PR negatif/Her-2 negatif (bazal alt tip); Her-2 pozitif; ve normal meme dokusu özelliklerini gösteren tümörler (normal meme benzeri). Retrospektif analizlerde bu gen ekspresyon alt tiplerinin farklı yinelenmesiz ve genel sağkalımla ilişkisi gösterilmiştir. Benzer bir yaklaşım daha sınırlı gen serisi için prognostik ve prediktif amaçlarla çalışılmıştır. Örnek olarak, Mammaprint mikroarray teknolojisi ile frozen tümör dokusundan 70-gen ekspresyon profili bakılmakta ve erken evre nod negatif hastalıkta uzak metastaz gelişme potansiyeli yüksek hastaları seçmede kullanılmaktadır. (1)

1. Glas AM, Floore A, Delahaye LJ, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics*. 2006;7: 278-287.

Meme tümörlü parafin bloktan 21 gen ölçümünü RT-PCR ile analiz eden diğer bir yöntem Oncotype Dx'dir. NSABP B-14 ve B-20'nin retrospektif analizinde hormon reseptör pozitif olup, aksilla negatif olan hastalarda yineleme riskini belirlemede ve tamoksifen ve CMF ya da metotreksat/5-FU/lökovorin cevaplılığını öngörmede Oncotyp-Dx yineleme skoru çalışılmıştır. (2) Son zamanlarda çıkan bir karşılaştırmada 5 farklı gen ekspresyon analiz yönteminin 4'ünün (Mamaprint ve Onkotype Dx dahil) benzer klinik sonuçlara sahip olduğu belirlenmiştir. (3)

2. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24: 3726-3734.
3. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among geneexpression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:560-569.

En güçlü prognostik faktörler hasta yaşı, komorbidite, tümörün boyutu, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ve HER2/neu ekspresyon düzeyidir.

Lenf nodu tutulumu olmayan küçük invazif tümörler (çapı en fazla 0.5 cm.) cerrahi tedaviye o kadar iyi yanıt verirler ki, adjuvan sistemik tedavinin ek yararı çok azdır ve tavsiye edilmez. Tamoksifen ikinci bir kontralateral meme kanseri riskini azaltmak için, özellikle östrojen reseptörü pozitif hastalıkta düşünülebilir. NSABP veri tabanı, yeni bir kontralateral meme tümörünün östrojen reseptörü durumu ile orijinal primer tümörün reseptör durumu arasında bir bağıntı olduğunu göstermiştir; bu da, östrojen reseptörü negatif tümör tanısı konan hastalarda tamoksifenin kontralateral meme kanseri riskini düşürmesinin olası olmadığı görüşünü güçlendirmiştir.²¹ Çapı 0.6-1 cm. olan invazif duktal veya lobüler tümörü olan ve lenf nodu tutulumu bulunmayan hastalar, rekürens riski düşük olanlar ve adjuvan terapi düşündürecek denli olumsuz prognostik faktörleri olanlar olarak ayrılabilir. Olumsuz prognostik faktörler arasında meme içi anjiyolenfatik invazyon, yüksek nükleer grad, yüksek histolojik grad, aşırı HER-2 ekspresyonu veya hormon reseptörünün negatif olması yer alır (öneri 2). Görece riski düşük olan hasta alt gruplarında endokrin tedavi ve kemoterapi kullanımı, mutlak riskte beklenen azalmayla, hasta bireyin, riskteki bu giderek artan azalmaya karşılık ortaya çıkacak toksisiteyi kabul edip etmemesi arasındaki dengeye dayandırılmalıdır.

Lenf nodu tutulumu olan veya çapı 1 cm'den büyük tümörü olan hastalar adjuvan kemoterapi için uygun adaylardır (öneri 1). Çap 0.6-1 cm. olup, lenf nodu negatif, hormon reseptörü ve Her2 negatif hastalarda adjuvan kemoterapi yönünden hasta değerlendirilmelidir. Çapı 1 cm'den büyük, lenf nodu negatif, hormon reseptörü ve Her2 negatif tümörü olan kadınlarda, kemoterapi önerilir (öneri 1). Çapı 1 cm'den büyük, lenf nodu negatif, hormon reseptörü pozitif tümörü olanlarda, endokrin terapiyle birlikte kemoterapi tavsiye edilir (öneri 1). Endokrin tedavi ve kemoterapi kullanımı, mutlak riskte beklenen azalma ve hasta bireyin, riskteki bu basamaklı azalmaya karşılık ortaya çıkacak toksisiteyi kabul edip etmemesi arasındaki dengeye dayandırılmalıdır. Seçilmiş hastalarda genetik risk testleri tedavi seçiminde yararlı olabilir. Lenf nod negatif olup, hormon reseptörü pozitif hastalarda kombinasyon kemoterapisinin yararı görece olarak düşük olabilir. (4)

4. *Berry D, Cirrincione 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.*

Lenf nodu pozitif olan hastalar kemoterapi için ve eğer tümör hormon reseptörü pozitifse, endokrin terapi eklenmesi için adaydır (öneri 1). Hem kemoterapi hem de tamoksifen kullanılıyorsa, Intergroup 0100 çalışması verileri, tamoksifen başlamanın kemoterapi tamamlandıktan sonrasına dek geciktirilmesinin, eşzamanlı kullanım- la karşılaştırıldığında hastaliksız sağkalımı artırdığını göstermektedir²². Bu nedenle, önce kemoterapi, ardından endokrin tedavi tercih edilen tedavi sıralaması olmalıdır.

Yetmiş yaşın üstündeki kadınlarda adjuvan kemoterapiyle ilgili klinik çalışma verilerinin yetersizliği, bu yaş grubu için kesin tavsiyede bulunmaya engel olmaktadır. Yaşı yetmişin üstündeki kadınlarda adjuvan tedavi, komorbid durumlar dikkate alınarak bireye özel uygulanmalıdır. Yaşlı hastalarda kapesitabin ile 4AC veya 6CMF adjuvan tedavisi karşılaştırılmıştır. Kapesitabin ile hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım daha düşük bulunmuştur (5).

5. *Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. CALGB Investigators. N Engl J Med. 2009;14;360(20):2055-65.*

Tabloda lenf nodu negatif meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler belirtilmiştir.

Tablo 1. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler.

| Risk Kategorileri | |
|----------------------------|---|
| Düşük risk (hepsi olmalı): | ER ve veya PR pozitif Grad 1 Tm 2 cm. ve altı Yaş 35 üstünde Peritümoral vasküler invazyon yok Her2 negatif |
| Orta risk (birisi yeterli) | pT > 2 cm. Grad 2-3 Yaş < 35 Her 2 pozitif Peritümoral vasküler invazyon var (yaygın) Lenf nodu 1-3 pozitif ve Her2 negatif Ki67 yüksek |
| Yüksek risk | 4 ve üzerinde nod pozitif Lenf nodu 1-3 pozitif ve Her2 pozitif |

Tm çapı: Patolojik tümör büyüklüğüdür (invazif komponent ölçülmelidir).

Reseptörler: ER ve/veya PR. IHC ile %1 ve üstünde boyanma olanlar endokrin duyarlıdır. Tedavi seçiminde %10 düzeyi eşittir. Pozitiflik değeri yükseldikçe endokrin tedaviden sağlanan yarar artmaktadır. %50 üzerinde pozitiflik emn çok yarar sağlanan grubu oluşturur.

Tablo 2. ER-pozitif her-2-negatif hastalarda kemoendokrin tedavi

| | Kemoendokrin tedavi için relatif endikasyonlar | Karar vermede yararlı olmayan faktörler | Sadece endokrin tedavi için relatif endikasyonlar |
|--|---|--|---|
| Klinikopatolojik bulgular ER ve PgR Histolokjik grad Proliferasyon (a) Nodlar PVI pT büyüklüğü Hasta tercihi | Düşük ER ve PgR düzeyi Grad 3 Yüksek Nod pozitif (4 ve üstü) Yaygın PVI > 5 cm. Tüm tedaviler kullanılsın | Orta Nod pozitif (1-3) 2,1 – 5 cm. | Yüksek ER ve PgR düzeyi Grad 1 Düşük Nod negatif Yaygın olmayan PVI ≤ 2 cm. Kemoterapiye bağlı yan etki olmasın |
| Multigen assay Gen “signature” | Yüksek skor | Orta skor | Düşük skor |

(a) Ki67-labelling index: örn. düşük, ≤ % 15, orta, % 16-30, yüksek, % 30 (1) ve mitoz sıklığının patolojik olarak tanımı. ER, estrogen reseptör; PgR, progesteron reseptör; pT, patolojik tümör boyutu (invaziv komponentin boyutu); PVI, peritümöral vasküler invazyon.

(1) Jalava P, Kuopio T, Juntti-Patinen L et al. Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification: proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index. *Histopathology* 2006; 48: 674–682.

KAYNAKLAR

1. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol.* Jul 15 2002;20(14):3095-3105
2. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol.* Nov 1 2000;18(21):3651-3664.
3. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer.* 1992;28A(8-9):1415-1418.
4. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer.* May 15 1992;69(10):2496-2501.
5. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 1:S23-28.
6. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst.* Dec 20 2000;92(24):1991-1998.
7. Paik S, Bryant J, Park C, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* Sep 16 1998;90(18):1361-1370.
8. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* Sep 16 1998;90(18):1346-1360.

9. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER2. a 'predictive factor' ready to use in the daily management of breast cancer patients? *Eur J Cancer*. Sep 2000;36(14):1755-1761.
10. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*. Sep 1999;17(9):2639-2648.
11. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. Mar 15 2001;344(11):783-792.
12. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-1684.
13. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2- overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. Feb 1 2002;20(3):719-726.
14. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-1672.
15. Perez EA, Suman VJ, Davidson N, Martino S, Kaufman P. NCCTG N9831, May 2005 Update. Paper presented at: 2005 ASCO Annual Meeting, 2005.
16. Field AS, Chamberlain NL, Tran D, Morey AL. Suggestions for HER-2/neu testing in breast carcinoma, based on a comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridisation. *Pathology*. Aug 2001;33(3):278-282.
17. Lebeau A, Deimling D, Kaltz C, et al. Her-2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Oncol*. Jan 15 2001;19(2):354-363.
18. Tubbs RR, Pettay JD, Roche PC, Stoler MH, Jenkins RB, Grogan TM. Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility for trastuzumab therapy: apparent immunohistochemical falsepositives do not get the message. *J Clin Oncol*. May 15 2001;19(10):2714-2721.
19. Wang S, Saboorian MH, Frenkel E, Hynan L, Gokaslan ST, Ashfaq R. Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. *J Clin Pathol*. May 2000;53(5):374-381.
20. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. Dec 30 2004;351(27):2817-2826.
21. Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP, et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. Apr 7 2004;96(7):516-523.
22. Albain K, Green S, Ravdin P, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21(Abstract 143):37a.

ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ

Östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olan invazif meme kanserli hastalarda, hastanın yaşından, lenf nodu durumundan veya adjuvan kemoterapi uygulanacak olup olmamasından bağımsız olarak adjuvan endokrin tedavi düşünülmelidir.¹ Seçilmiş çalışmalar, HER2/*neu* onkogenini aşırı üreten meme kanserlerinin hormonlara nispeten dirençli olabileceğini göstermekte ise de, diğer çalışmalar bu bulguyu doğrulamamıştır.²⁻⁷

ATAC çalışmasından toplanan tümör bloklarının retrospektif analizi Her2 amplifikasyonunun görece hormon direncini gösteren bir marker olduğunu göstermiştir. (1) Mevcut endokrin tedavilerin ılımlı toksisite profilleri nedeniyle, hormon reseptör pozitif hastalarda, yaş, menopoz durumu ya da Her2 reseptör durumundan bağımsız olarak hormonoterapi önerilmektedir. Lenf nod negatif olup 0,5 cm. ve altında tümörlü ya da 0,6-1 cm. çaplı olup, iyi prognostik özelliklere sahip seçilmiş hastalarda adjuvan endokrin tedavinin yararı çok küçük olduğundan yapılmayabilir.

1. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol.* 2008;26:1059-1065.

Hastaların sonuçlarının olumlu olması nedeniyle adjuvan endokrin tedavinin sağlayacağı yararların çok az olacağı lenf nodu negatif, çapı 0.5 veya 0.6 cm. altında tümörü olan hastalara belirtilmelidir.

Östrojen reseptörü pozitif meme kanserli kadınlarda adjuvan tamoksifen, kemoterapiden, hasta yaşından, menopoz durumundan veya aksiller lenf nodu durumundan bağımsız olarak, yıllık yenileme olasılığını %39 ve yıllık ölüm olasılığını %31 oranında azaltmaktadır.² Prospektif, randomize çalışmalara göre tamoksifenin optimum süresi 5 yıl olarak gözükmektedir.⁸ Randomize çalışmalar, hem tamoksifen hem de kemoterapi verilen hastalarda, önce kemoterapinin, ardından tamoksifenin verilmesini gerektiğini göstermiştir.⁹

Erken evre meme kanseri olan postmenopozal kadınların tedavisinde aromataz inhibitörleri birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda aromataz inhibitörleri ilk adjuvan tedavi, 2-3 yıl süreyle tamoksifen tedavisinden sonra ardışık tedavi veya 4,5 - 6 yıl tamoksifen tedavisi sonrasında uzatılmış tedavi olarak kullanılmıştır. İki çalışmada tamoksifen veya bir aromataz inhibitörüyle başlangıç adjuvan endokrin tedavisi araştırılmıştır. Tek başına veya birlikte Anastrozol, Tamoksifen Çalışması (Arimidex®, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial = ATAC Trial) anastrozolün, hormon reseptörü pozitif meme kanserli postmenopozal kadınların adjuvan endokrin tedavisinde, tamoksifene veya tamoksifen ve anastrozol kombinasyonuna üstün olduğunu göstermiştir.^{10,11} Medyan 68 aylık bir izlem

süresinde, ATAC çalışmasında katılan erken evre meme kanserli 9.366 postmenopozal kadınlardan elde edilen sonuçlar tamoksifene kıyasla anastrozolle daha az yineleme olduğunu göstermiştir (risk oranı 0.87; %95 CI 0.78-0.97; p=0.01). Hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan hasta alt grubunda sağlanan yarar daha büyüktür (risk oranı 0.83; %95 CI 0.73-0.94; p=0.005).¹¹ Genel sağkalım yönünden bir fark gözlenmemiştir (risk oranı 0.97; %95 CI 0.85-1.12; p=0,7). ATAC çalışması verilerinin geriye dönük bir değerlendirmesi, östrojen reseptörü pozitif, progesteron reseptörü negatif meme kanserli kadınların anastrozolden diğer hormon reseptörü kombinasyonlarına göre daha fazla yarar sağlayabileceklerini düşündürmektedir.⁴ Reseptörlerdeki bu etki daha sonraki değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ATAC çalışması alt protokolleri tamoksifene kıyasla anastrozolün yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkisi bulunmadığını¹² göstermiştir. Tamoksifen varlığında anastrozol küçük çapta bir farmakokinetik etkileşmeye yol açmaktadır¹³ Endometriyal dokuda daha az etkisi olmaktadır¹⁴.

ATAC çalışmasında medyan 100 aylık takip sonucu yayınlanmıştır. (1) Erken evre meme kanserli, hormon reseptör+ 5.216 postmenopozal hastada anastrozol ile tamoksifene göre daha az yineleme görülmüştür (DFS=0,85; %95 CI, 0,76-0,94; p=0,003). Sağkalım farkı yoktur (HR: 0,9; %95 CI 0,75-1,07;p=0,2). Kombine tamoksifen ve anastrozol kullanımının sadece tamoksifene üstün olmamasının tamoksifenin zayıf östrojenik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. ATAC çalışması alt gruplarında anastrozol tamoksifene göre endometriyumda daha az etki oluşturmuş (2), hayat kalitesinde tamoksifenle eşit, kemik mineral dansitometrisinde anastrozolle daha fazla kayıp görülmüştür (3). Tamoksifen varlığında anastrozolle önemi bilinmeyen küçük bir etkileşim olasına karşın, önceki kemoterapi ile anastrozol arasında etkileşime ait kanıt olmadığı belirlenmiştir. (4) ATAC çalışmasının retrospektif bir analizinde hormon reseptör pozitif hastalarda vazomotor ve eklem semptomları olanlarda anastrozol kullananlarda yineleme daha az görülmüştür. (5)

1. *Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer. 100 months analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008; 9: 45-53.*
2. *Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC ('Arimidex; Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. Hum Reprod. 2006;21: 545-553.*
3. *Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol. 2008;26: 1051-1057.*
4. *Buzdar AU, Guastalla JP, Nabholz JM, et al. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy: Results from the ATAC (Anastrozole and Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. Cancer. 2006;107:472-480.*
5. *Cuzick J, Sestak I, Cella D et al. Treatment-emergent endocrine symptoms and risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008; 9: 1143-48*

BIG-98 çalışmasında ardışık tedavi kollarındaki hastaların tedavilerinin yalnızca ilk iki yılının dahil edildiği erken bir analizde, tek başına tamoksifenle tek başına letrozol karşılaştırılmıştır.¹⁵ Bu analize 8.010 kadın dahil edilmiş, hastalıksız sağkalım, letrozolle tedavi edilen kadınlarda üstün bulunmuştur (HR 0.81, %95 CI 0.70-0.93, p=0.003). Progesteron reseptör ekspresyonu ile yarar arasında bir etkileşim görülmemiştir. Genel sağkalımda bir fark gözlenmemiştir.

Güncelleştirilen analizde (ASCO 2009) 2 yıl letrozol sonrası 3 yıl tamoksifen kullanımı yinelemede sadece tamoksifene göre daha üstün bulunmuştur. 2 yıl tamoksifen sonrası letrozol kullanımı ise sadece letrozole göre daha kötü sonuç vermiştir. 5 yıl letrozol kullanımı 5 yıl tamoksifene göre daha iyi sonuç vermiştir. Kardiyovasküler yan etkiler benzer bulunmuştur (letrozol %4,8; tmx %4,7). Derece 3-5 kardiyak yan etkilerin insidansı ise letrozol kolunda fazla; tromboembolik olay insidansı ve derece 3-5 tromboembolik olaylar tamoksifen kolunda daha fazla görülmüştür.

1. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. 2007; *J Clin Oncol.* 2007;25: 5715-5722.

2-3 yıl tamoksifen sonrasında üçüncü nesil bir aromataz inhibitörüne geçilmesiyle tamoksifen tedavisine devam edilmesinin kıyaslandığı 4 çalışmada ardışık tamoksifen kullanımı incelenmiştir. IES çalışmasında, 2-3 yıllık tamoksifen tedavisini tamamlayan meme kanserli 4.742 postmenopozal kadın, toplam 5 yıl süren endokrin tedaviyi tamamlamak üzere tamoksifene devam edilen veya eksemestana geçilen gruplara randomize edilmiştir.¹⁶ Medyan 30.6 aylık bir izlem döneminin sonuçları, hastalıksız sağkalımda ardışık eksemestanın üstünlüğünü göstermiş (HR 0.64; %95 CI 0.56-0.82; p<0.001), genel sağkalımda bir fark saptanmamıştır (HR 0.88; %95 CI 0.67-1.16; p=0.37). 3.224 hastanın katıldığı ABCSG ve ARNO 95 araştırmalarının kombine analizinde hastalar 2 yıl süreli tamoksifenden sonra 5 yılı tamamlamak üzere adjuvan tamoksifen veya 3 yıl anastrozol gruplarına randomize edilmiştir.¹⁷ Mevcut olan 28 aylık medyan izlem süresinde olaysız sağkalım anastrozole geçiş grubunda daha iyi bulunmuştur (HR 0.60, %95 CI 0.44-0.81, p=0.0009). Sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. ITA çalışmasında, 2-3 yıllık tamoksifen tedavisini tamamlayan meme kanserli 426 postmenopozal kadın, toplam 5 yıllık endokrin tedaviyi tamamlamak üzere, tamoksifene devam etmek veya anastrozole geçmek üzere randomize edilmiştir. Relaps riski oranı anastrozolle ardışık tedavi lehine bulunmuştur (HR 0.35; %95 CI 0.18-0.68; p=0.001) ve daha az sayıda ölüm gerçekleşmesi lehinde de bir eğilim mevcuttur (p=0.1).¹⁸ Östrojen reseptörü pozitif, progesteron reseptörü negatif olan meme kanserli kadınlar, hastalıksız sağkalım yönünden diğer reseptör alt

gruplarına göre daha fazla yarar görmüştür (ER-pozitif, PR-negatif için HR 0.58; %95 CI 0.38-0.90).

Bu çalışmanın güncelleşmesinde (HR 0.56; 95% CI 0.35- 0.89; P=0.01); genel sağkalımda istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,1) (1). İES ve ARNO çalışmalarının güncelleştirilen sonuçlarında erken evre meme kanserinde tamoksifen sonrası anastrozol (HR 0,53; %95 CI 0,28-0,99; p=0,045) ya da exemestan (HR 0,83; %95 CI, 0,69-1; p=0,05 [ER negatif hastalar dışarıda bırakıldığında]) kullanımı sadece tamoksifene göre genel sağkalım avantajı sağlamıştır. (2,3) Ancak, bu çalışmalarda randomizasyon başlangıçta değil 2 yıl tamoksifen kullanımı sonrası yapılmıştır. Bu nedenle yinelemenin en çok olduğu ilk iki yıldaki hastalar çalışma dışı kalmaktadır. ABCSG 8, ARNO 95 ve ITA çalışmalarının meta-analizinde ise anastrozol "switching" genel sağkalım uzamıştır (HR:0,71; P=0.04) (4).

Exemestane (E), steroidal aromataze inhibitörüdür. "Tamoksifen Exemestane Adjuvant Multinational" (TEAM) prospektif çalışmasında başlangıçta adjuvan E kullanımı ile Tamoksifen sonrası E kullanımı karşılaştırıldığında iki kol arasında fark bulunmamıştır (1).

1. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol.* 2006;17(suppl 7):vii10-4.
2. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): A randomized controlled trial. *Lancet.* 2007;369:559-570.
3. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, 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;25:2664-2670.
4. Jonat W, Gnant M, boccardo F, 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;7:991-996.
5. Five Years of Exemestane as Initial Therapy Compared to 5 Years of Tamoxifen Followed by Exemestane: The TEAM Trial, a Prospective, Randomized, Phase III Trial in Postmenopausal Women with Hormone-Sensitive Early Breast Cancer. SABCC 2009)

MA17 çalışması 4,5-6 yıl süreli adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlayan 5.187 hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli postmenopozal kadında yapılmıştır. Bu çalışma tamoksifen tedavisi tamamlandıktan sonra letrozol ile uzatılmış tedavinin yararlı olduğunu göstermiştir.^{19,20} Aksiller lenf nodu pozitif hastalığı olanlarda sağkalım avantajı görülmekle birlikte (HR 0.61, 95% CI 0.38-0.98, p=0.04), genel sağkalım yönünden bir fark gözlenmemiştir (HR 0.82, 95% CI 0.57-1.19, p=0.3). Medyan izlem süresinin 2,5 yıl olduğu bu çalışmanın sonuçları, uzatılmış letrozol tedavisiyle daha az sayıda yineleme veya yeni karşı meme kanseri oluştuğunu göstermiştir (HR 0.58; 95% CI 0.45 - 0.76; p<0.001).

MA-17 çalışmasının ayrı bir kohortunda, 4,5-6 yıl tamoksifen sonrası letrozolün plaseboya karşı etkinliği 1.579 hastada değerlendirilmiştir. Tamoksifen tamamlanmasından sonra medyan zaman 2,8 yıldır. Letrozol kolunda hastalısız ve uzak metastazsız sağkalım daha uzun olarak görülmüştür. Hayat kalitesi uzatılmış adjuvan kolunda korunmuş, ancak menopoz semptomları ve kemik mineral dansite farkı oluşmuştur (1,2).

1. Goss PE, PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2008;26:1948-1955.
2. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol.* 2006;24:3629-3635.)

ABCSG Trial 6a çalışmasında 5 yıl tamoksifen sonrası 3 yıl anastrozolün etkinliği (postadjuvan) araştırılmıştır. 856 hasta çalışmaya alınmıştır. Medyan takip 62.3 aydır. Anastrozol alan kadınlarda (n=387) almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yineleme riskinde azalma olmuştur (HR=0.62; %95 CI =0.40-0.96, p=0.031). Beklenmeyen bir yan etki olmamış ve iyi tolere edilmiştir. (1)

1. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst.* 2007 Dec 19;99(24):1845-53. Epub 2007 Dec 11. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2008 Feb 6;100(3):226.

Yaşam kalitesi analizi, uzamış endokrin tedavi ile, kadınlarda makul düzeyde bir yaşam kalitesinin korunduğunu göstermiştir.²¹

Aromataz inhibitörleri selim over patolojilerinin gelişimi ve fonksiyone overli hastalarda ovaryan östrojen sentezinin uygun şekilde baskılayamamaktadır. Klinik çalışmalar dışında premenopozal kadınlarda verilmemelidir. Tanı anında premenopoze olan hastalar kemoterapi ile menopoza girseler bile halen overlerden östrojen salgılaması devam edebilmektedir. Eğer hastalarda aromataz inhibitörlerine geçilecekse, gerçek postmenopoz durumunun bilinebilmesi için LH, FSH ve östrodiol seviyeleri seri şekilde takip edilmelidir. MA 17 çalışmasında başlangıçta ilk tanıda premenopoze olup, daha sonra menopoza giren hastalarda letrozolün hastalısız sağkalım avantajının daha fazla olduğu görülmüştür (1,2).

1. Goss PE, Smith IE, Dowsett M, Yap YS, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol.* 2006;24: 2444-2447,

2. *Goss PE, Outcomes of Women Who Were Premenopausal at Diagnosis of Early Stage Breast Cancer in the NCIC CTG MA17 Trial. San Antonio BCC 2009)*

ENDOKRİN TEDAVİDE TEMEL PRENSİPLER

- Postmenopozal hastaların tanımı: Bkz. Tablo.
- Premenopoz hastalar kemoterapiye alternatif olarak en az 2 yıl süre ile LHRH agonisti (5 yıl tamoksifen tedavisi ile) kullanılabilir. Bu tedavi yöntemi kemoterapi sonrası bazı hastalarda (özellikle 40 yaş altı) önerilebilir.
- Hormon tedavisi ve kemoterapi birlikte verilecek hastalarda bu tedaviler birlikte değil ardışık verilmelidir. Önce KT sonra tamoksifen veya aromataz inhibitörü verilmelidir.
- Postmenopoz hastada tromboz, vajinal kanama veya endometrial hiperplazi nedeni ile tamoksifen tedavisinin 2 yıldan önce kesilmesi gerekirse aromataz inhibitörü verilir.

Premenopoz hastalarda endokrin tedavinin en önemli yan etkisi menopoz belirtileridir. Bu yakınmalar hastanın yaşam kalitesini çok olumsuz etkiliyorsa, düşük riski olan hastalarda kanser-riski ve yaşam kalitesi yönünden gerekli uyarılar yapılarak tedavi kesilebilir. Yüksek riskli hastalarda ise en az 2 yıl tamoksifen kullanılmış olmalıdır. Yaşam kalitesi göz önünde tutularak hastalar tedaviyi kesmek isteyebilir.

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİNİN (Aİ) ER VE/VEYA PR (+) POSTMENOPOZE HASTALARDA ADJUVAN KULLANIMI

- Premenopoz hastada Aİ kontrendikedir.
- Tanı koyulduğu zaman premenopoz olan ve kemoterapi ile menstürasyonu kesilen hastalarda Aİ kullanılmamalıdır. Kullanılması planlanan hastalarda seri şekilde hormon düzeyleri takip edilerek menopozda olduğu gösterilirse, uzatılmış adjuvan tedavi olarak kullanılabilir.
- Premenopoz hastada, adjuvan tedavide LHRH agonisti verilerek Aİ verilmemelidir. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.
- Postmenopoz hastada standart adjuvan endokrin tedavide mutlaka Aİ kullanılmalıdır.
 - Aİ kullanımının relatif veya mutlak kontrendikasyonunda sadece tamoksifen kullanılabilir.
 - Aromataz inhibitörlerinin birinci seçim tedavi olması önerilmektedir. 5 yıl kullanılmalıdır. 2 yıl Aİ sonrası tamoksifen kullanılabilir. Aromataz inhibitörü en az 2-3 yıl kullanılmalıdır.

- 2 yıl tamoksifen kullananlarda aromataz inhibitörüne geçilmelidir. Tedavi toplam en az 5 yıla tamamlanmalıdır.
- 5 yıl tamoksifen sonrası riskli hastalarda aromataz inhibitörlerine devam edilebilir (postmenopoze hasta olmalıdır).
- Raloksifen veya tamoksifen kullanırken invaziv kanser ortaya çıkan postmenopoze hastalarda Aİ kullanılması daha uygundur.
- Duktal karsinoma insitu'da Aİ kullanımının yeri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

“OVER ABLASYONU VEYA SUPRESYONU + TAMOKSİFEN” NE ZAMAN TERCİH EDİLMELİDİR?

Kemoterapi ile karşılaştırmalı çalışmaların çoğunda antrasiklinli kemoterapi yerine CMF kullanılmıştır, buna karşılık antrasiklinli kombinasyonun CMF'den üstün olduğu bilinmektedir. Dört çalışmada da over supresyonu artı tamoksifen kolu sadece kemoterapi ile karşılaştırılmıştır (kemoterapi artı tamoksifen ile değil).²²⁻²⁵ Eldeki verilerin ışığında “over supresyonu + tamoksifen” kemoterapinin yan etkilerinden kaçınmak istendiği zaman veya düşük-orta riskli (örn. LN negatif, reseptör kuvvetli pozitif, tümörü küçük, grad düşük gibi olumlu prognostik faktörlerin varlığında) ve premenopoze olduğu kesin olan hastalarda tercih edilebilir (öneri 1). En az 2 yıl süre ile LHRH agonisti ve 5 yıl tamoksifen kullanılmalıdır. Bu tedavi yöntemi kemoterapi sonrası yüksek riskli hastalarda da önerilebilir. c-erbB2 pozitif olan hastalarda veya endokrin duyarlılığı belirsiz olan hastalarda kemoterapi tercih edilmelidir.

Endokrin duyarlılık belirsiz olan hastalar şu şekilde özetlenebilir:

- **ER VE PR < %10**
- **ER NEGATİF**
- **HER2 POZİTİF (IHC 3 + veya FISH +)**
- **LENF NODU TUTULUMU YÜKSEK (>3)**
- **TÜMÖR UPA YÜKSEK, PROLİFERASYON MARKIRLARI (örn. Ki67) YÜKSEK**

| Tedavi Grubu | Minimal / Düşük Risk | Orta/Yüksek Risk |
|--------------------------|---------------------------------------|--|
| Premenopoz Receptör (+) | ± Tamoksifen | Over supresyonu (ablasyonu)+ Tamoksifen Kemoterapi → Tamoksifen (+ OS/OA*) Tamoksifen OS (OA) |
| Receptör (-) | - | Kemoterapi |
| Postmenopoz Receptör (+) | ± Tamoksifen ± Aromataz inhibitörü | Aromataz inhibitörü veya tamoksifen switch Kemoterapi → Aromataz inhibitörü veya tamoksifen switch |
| Receptör (-) | - | Kemoterapi |

*OS/OA: Over supresyonu (ablasyonu). 40 yaş altı vakalarda özellikle etkilidir.

Al önce başlanacaksa anastrozol veya letrozol verilmelidir.

Exemestane 2 yıl tamoksifen sonrası switch tedavide kullanılabilir.

Postadjuvan tedavide letrozol veya anastrozole kullanılabilir.

Adjuvan transtuzumab tedavisi ASCO/CAP HER2 pozitif [$>30\%$ yoğun ve tam boyanma (İHC) veya FISH > 2.2 pozitif] olunca verilmelidir.

(Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ & Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Annals of Oncology 20: 1319–1329, 2009)

KAYNAKLAR

1. Tamoksifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. May 16 1998;351(9114):1451-1467.
2. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER2. a 'predictive factor' ready to use in the daily management of breast cancer patients? Eur J Cancer. Sep 2000;36(14):1755-1761.
3. Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptorpositive, ode-positive breast cancer. J Clin Oncol. Oct 15 2000;18(20):3471-3479.
4. Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C, et al. Prognostic and predictive significance of ErbB-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay. J Clin Oncol. Feb 1 2001;19(3):645-656.
5. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, Rasmussen BB, Rose C Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. J Clin Oncol. Jul 15 2001;19(14):3376-3384.
6. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. Semin Oncol. Dec 2000;27(6 Suppl 11):46-52; discussion 92-100.
7. Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. Breast Cancer Res Treat. 1998;52(1-3):65-77.
8. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. May 14-20 2005;365(9472):1687-1717.

9. Albain K, Green S, Ravdin P, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21(Abstract 143):37a.
10. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* Jun 22 2002;359(9324):2131-2139.
11. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* Jan 1-7 2005;365(9453):60-62.
12. Fallowfield I, Cella D. Assessing the quality of life (QOL) of postmenopausal (PM) women randomized into the ATAC ('Arimidex', tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer (BC) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21(Abstract 159):40a.
13. Dowsett M, Cuzick J, Howell A, Jackson I. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and tamoxifen alone or in combination' (ATAC) trial. *Br J Cancer.* Aug 3 2001;85(3):317-324.
14. Duffy S, Jackson T. On behalf of the ATAC Trialists' Group. The ATAC ('Arimidex', tamoxifen, alone or in combination) early breast cancer (EBC) trial in postmenopausal (PM) patients: endometrial sub-protocol results. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21(Abstract 158):40a.
15. Thurlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H, et al. BIG 1-98 Randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005;24(Abstract 511).
16. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med.* Mar 11 2004;350(11):1081-1092.
17. Jakesz R, Jonat W, Gnani M, 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.* Aug 6-12 2005;366(9484):455-462.
18. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol.* Aug 1 2005;23(22):5138-5147.
19. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* Nov 6 2003;349(19):1793-1802.20. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* Sep 7 2005;97(17):1262-1271.
21. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of Quality of Life in MA.17: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Letrozole After 5 Years of Tamoxifen in Postmenopausal Women. *J Clin Oncol.* Oct 1 2005;23(28):6931-6940.

ADJUVAN SİTOTOKSİK KEMOTERAPİ

Adjuvan sitotoksik kemoterapi uygulanacağı zaman, birtakım kombine kemoterapi rejimlerini düşünmek uygundur. Bu rejimler arasında şunlar yer almaktadır: Fluorourasil, doksorubisin ve siklofosfamid (FAC/CAF) veya siklofosfamid, epirubisin ve fluorourasil (CEF); doksorubisin veya epirubisin ve siklofosfamid (AC/EC). Ardışık paklitakselle birlikte AC, 3 haftada bir veya 2 haftada bir, filgrastim desteğiyle uygulanır (AC sonrasında paklitaksel/doz-yoğun AC sonrasında paklitaksel); FEC; doksorubisin, paklitaksel, siklofosfamidin her biri tek ajan olarak, 2 haftada bir, filgrastim desteğiyle birlikte, 4 siklus verilir (Doz-yoğun ATC); ve fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid sonrasında dosetaksel (FEC ardından dosetaksel). Son çalışmalara göre HER2/*neu* aşırı üretimi gösteren meme kanserlerinin adjuvan tedavisine trastuzumabın dahil edilmesiyle sonuçta önemli iyileşmeler olmaktadır.

CMF kemoterapisiyle hiç kemoterapi verilmemesinin karşılaştırıldığı çalışmalar, CMF kemoterapisinin hastalısız ve genel sağkalım yönünden avantaj sağladığını göstermiştir.¹ CAF/FAC siklofosfamid, doksorubisin, 5-fluorourasil) kemoterapisinin kullanıldığı çalışmalar tam doz kemoterapi rejimi kullanımının önemli olduğunu göstermiştir.² Erken Meme Kanseri Araştırmacılarının polikemoterapi değerlendirmesinde, antrasiklin içeren rejimlerin CMF ile karşılaştırılması, antrasiklin içeren rejimlerde yıllık yineleme olasılığında ek %12 ($p=0.006$) ve yıllık ölüm olasılığında ek %11'lik ($p=0.02$) bir azalma sağlandığını göstermiştir.¹ Bu verileri temel alarak, nod pozitif hastalarda antrasiklin içeren rejimlerin tercih edilmesi uygundur. Bununla beraber, bu analiz HER2/*neu* ekspresyonu düzeyiyle antrasiklin içeren kemoterapi rejimlerinin veya CMF kemoterapi rejiminin etkililikleri arasındaki potansiyel etkileşimi göz önüne almamaktadır. Retrospektif analiz, antrasiklin içeren kemoterapinin üstünlüğünün HER2/*neu* onkogenini aşırı üreten meme kanserleriyle sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.³⁻⁷ Birkaç klinik çalışmada saptanan ve doksorubisin bazlı kemoterapinin HER2/*neu*'yu aşırı üreten tümörlü hastalarda daha etkili olabileceği şeklindeki bu retrospektif bulgu, 8-10 doksorubisin bazlı kemoterapinin bu tür hastaların adjuvan tedavisinde doksorubisin içermeyen rejimlerden üstün olabileceğini düşündürmektedir (öneri 2).

Dört siklus doksorubisin ve siklofosfamid kemoterapisi randomize çalışmalarda araştırılmış, relapsız ve genel sağkalımda CMF kemoterapisine eşdeğer bulunmuştur.¹¹⁻¹³ Ne doksorubisin ne de siklofosfamid doz artışından yarar sağlandığı gösterilmiştir.^{14,15} Dört ya da daha fazla sayıda aksiller lenf nodu tutulumu olan kadınların dahil edildiği tek bir çalışmada ardışık veya dönüşümlü doksorubisin ve CMF kemoterapisi kullanımları karşılaştırılmış ve ardışık rejim üstün bulunmuştur.^{16,17}

Evre I-III meme kanserinde Dosetaksel ve siklofosfamid (TC), AC ile karşılaştırılmıştır. 6,9 yıllık medyan takipte hastalısız sağkalım (85% versus 79%; $P=0.018$) ve genel sağkalım (88% versus 84%; $P=0.045$) TC ile daha iyi bulunmuştur. (1)

1. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessey J, et al. Extended follow-up and analysis of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel / cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well tolerated in women 65 or older. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2007; Abstract 12.

Dosetaksel, doksorubisin ve siklofosfamid (TAC) ile FAC kemoterapilerinin aksiller lenf nodu pozitif meme kanseri hastalarında karşılaştırıldığı randomize bir çalışmanın nihai sonuçları, TAC'ın FAC'tan üstün olduğunu göstermektedir.¹⁸ Tahmini 5 yıllık hastalısız sağkalım TAC'la %75 ve FAC'la %68'dir (HR 0.72, %95 CI 0.59-0.88, p=0.001); sağkalım ise TAC'la %87 ve FAC'la %81'dir (HR 0.70, %95 CI 0.53-0.91, p=0.008). Hastalısız sağkalım yönünden, hem östrojen reseptörü pozitif hem de östrojen reseptörü negatif tümörlerde TAC daha üstündür.

ECOG E1199 çalışmasında 4.950 hasta randomize edilmiştir. AC sonrası paklitaksel ya da dosetaksel 3 haftalık ya da haftalık olmak üzere 4 kola randomize edilmiştir. Medyan 63,8 ayda hastalısız ya da genel sağkalım farklı değildir. İkincil bir karşılaştırmada, haftalık paklitaksel 3 haftalık paklitaksele hastalısız sağkalım (HR 1.27, 95% CI 1.03 – 1.57; P=0.006) ve genel sağkalım (HR 1.32, 95% CI 1.02- 1.72; P=0.01) açısından üstün bulunmuştur. 3 haftalık dosetaksel 3 haftalık paklitaksele hastalısız sağkalım açısından (hazard ratio 1.23, 95% CI 1.00-1.52; P= 0.02) üstün, ancak genel sağkalım farkı yoktur. (1)

1. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1663- 1671.

Aksiller lenf nodu pozitif meme kanserli kadınlarda CEF kemoterapisinin araştırıldığı iki randomize prospektif çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birinde, nod pozitif meme kanserli menopoz öncesi kadınlar klasik CMF tedavisi ya da yüksek dozda epirubisin kullanılan CEF kemoterapisi gruplarına randomize edilmiştir. Hem 10 yıllık relapssız sağkalım (%45'e vs. %52; p=0.007) hem de genel sağkalım hızları (%58'e vs. %62; p=0.085) çalışmanın CEF kolu lehinedir.¹⁹ İkinci çalışmada, nod pozitif meme kanserli menopoz öncesi ve menopoz sonrası kadınlara 3 hafta süreyle intravenöz yoldan verilen CEF ile epirubisinin (2 doz düzeyi) (50 mg/m²'ye vs. 100 mg/m²) karşılaştırılmıştır. Beş yıllık hem hastalısız sağkalım (%55'e vs. %66; p=0.03) hem de genel sağkalım (%65'e vs. %76; p=0.007) epirubisin 100 mg/m² kolu lehine sonuç vermiştir.²⁰ Yakın tarihli bir çalışmada, nod pozitif meme kanserli kadınlarda EC kemoterapisinin iki doz düzeyi CMF kemoterapisiyle karşılaştırılmıştır.²¹ Bu çalışma yüksek doz EC kemoterapisinin olaysız sağkalım ve genel sağkalım yönünden CMF kemoterapisine eşdeğer ve orta dozda EC'den üstün olduğunu göstermiştir. Aksiller lenf nodu pozitif olan meme kanserli kadınların katıldığı bir başka randomize çalışmada, 6 siklus FEC ile 3 siklus FEC'in ardı sıra 3 siklus dose-

taksel uygulamaları karşılaştırılmıştır.²² Beş yıllık hastalısız sağkalım (%73.2'ye vs. %78.3; p=0.014) ve genel sağkalım (%86.7'ye vs. %90.7; p=0.017) arkasından do-setaksel verilen ardışık FEC ile daha iyi bulunmuştur. İlginç olarak alt grup analizde sağkalım avantajı postmenopoze kadınlarda sağlanmıştır (1).

1. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol.* 2006;24: 5664-5671.

Aksiller lenf nodu pozitif olan meme kanserli kadınlarda ardışık paklitaksel içeren veya paklitakselsiz AC kemoterapilerini karşılaştıran iki randomize çalışmanın sonuçları, paklitaksel eklenmesiyle hastalısız sağkalım hızlarında iyileşme ve bunlardan birinin sonuçlarına göre, genel sağkalımda iyileşme olduğunu göstermiştir.^{14,23} Retrospektif analizde, paklitaksel içeren rejimin görünür üstünlüğünün östrojen reseptörü negatif meme kanserli kadınlarda daha büyük olduğu gözükmektedir.

Her ikisi de, iki haftada bir filgrastim desteğiyle birlikte ya da 3 haftada bir uygulanan, randomize bir çalışmada eşzamanlı kemoterapiyle ardışık kemoterapi kullanımı (doksorubisin ardından paklitaksel ardından siklofosfamide kıyasla doksorubisin artı siklofosfamid ve ardından paklitaksel) karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, iki kemoterapi rejimi arasında anlamlı bir fark göstermemiş, ancak doz yoğun rejimler için yineleme riskinde %26'luk (p=0.01) ve ölüm riskinde %31'lik (p=0.013) bir azalmayı göstermiştir.²⁴

Histolojiye göre tümörlerde adjuvan tedavi

Adjuvan tedavi kullanılıyorsa, tüm histolojik tiplerde tedavi seçenekleri endokrin tedavi ve kemoterapidir. Tübüler meme kanserlerinin büyük çoğunluğu hem östrojen reseptörü pozitifdir hem de HER2/*neu*'yu aşırı eksprese etmez. Dolayısıyla, tübüler bir meme kanserinin östrojen reseptörü negatif olduğu ve/veya HER2/*neu*'yu aşırı eksprese ettiği bulunmuşsa, patolojik değerlendirmeye ve östrojen reseptörü ve/veya HER2/*neu* test sonuçlarına kuşkuyla bakılmalıdır. Medüller karsinoma; infiltratif duktal karsinomun yüksek nükleer grad, lenfositik infiltrasyon, tümör sınırını iten ve sinsityal bir büyüme şekliyle karakterize olan, nadir görülen bir varyantıdır. Medüller karsinom olarak sınıflandırılan vakalar, diğer infiltratif duktal karsinomlar gibi tümör boyutu, gradı ve lenf nodu durumu temelinde tedavi edilmelidir.

Adjuvan Trastuzumab Tedavisi

Trastuzumab aşırı HER2 ekspresyonunda etkili olan bir antikordur. Trastuzumabın adjuvan tedavi olarak test edildiği üç randomize çalışmanın ilk sonuçları yayınlanmıştır.²⁵⁻²⁹

HERA çalışmasında, lokal terapiden ve çeşitli standart kemoterapi rejimlerinden sonra bir ya da iki yıl süreyle verilen trastuzumab, trastuzumab verilmemesiyle karşılaştırılmıştır.^{27,29} Medyan bir yıl süren izlemiden sonra, 1 yıl süreyle trastuzumab verilen grupta yinleme riskinde %46 azalma olduğu görülürken (HR 0.54; %95 CI 0.43 - 0.67, $p < 0.0001$), genel sağkalımda bir fark saptanmamıştır ve kardiyak toksisite kabul edilebilir düzeyde bulunmuştur.

NSABP B-31 çalışmasında aşırı HER2 ekspresyonu yapan nod pozitif meme kanserli hastalar randomize edilerek, 4 siklus AC (3 haftada bir) ardı sıra 4 siklus paklitaksel (3 haftada bir) veya aynı rejimin paklitakselle birlikte trastuzumab başlanarak 52 hafta verildiği gruplara ayrılmıştır. NCCTCG N9831'de aşırı HER2 ekspresyonu yapan meme kanserleri hastalarda paklitaksel 12 hafta süreyle haftalık doz şemasıyla verilmiş ve üçüncü bir kolda trastuzumab, paklitaksel tamamlanincaya dek ertelenmiştir. Medyan iki yıl takip sonrasında 3351 hastanın birleşik analizi yapılmıştır. B31 ve NCCTCG N9831 çalışmalarının bu birleşik analizinde, iki çalışmanın kontrol kolları, paklitakselle eşzamanlı olarak trastuzumab başlanılan kollar ile karşılaştırılmıştır.^{25,28} Yinleme riskinde %52'lik bir düşüş (HR 0.48; %95 CI 0.39-0.59, $p < 0.001$) ve ölüm riskinde %33'lük (HR 0.67; %95 CI 0.48-0.93, $p = 0.015$) bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Kalp toksisitesi artmış olmasına karşılık, kabul edilebilir sınırlarda bulunmuştur.^{25,30}

Güncelleştirilmiş 3.968 hastalı birleşik analizde 4 yıl medyan takipde %52 yinleme risk azalması (HR 0.48; 95% CI 0.41-0.57; $P < 0.0001$) ve %35 ölüm risk azalması (HR 0.65; 95% CI 0.51-0.84; $P = 0.0007$) belirlenmiştir. (1)

1. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(June 20 suppl): Abstract 512.

Dördüncü bir çalışmada, AC bazlı tedavinin ardı sıra dosetaksel (bir yıl trastuzumabla birlikte veya trastuzumabsız) ile antrasiklin içermeyen bir üçüncü kol (karboplatin/dosetaksel/trastuzumab) içeren ve BCIRG (006) tarafından yürütülen bir çalışma beklenmektedir. Bu çalışmanın erken sonuçlarında trastuzumablı kollar üstün bulunmuştur. Antrasiklinsiz kolda kardiyak toksisite daha düşüktür. Yayımlanan diğer üç çalışma, uygun hastalarda hastalısız sağkalım ve genel sağkalımda klinik olarak anlamlı iyileşmeler olduğunu ve bu sırada genellikle geriye dönüşlü ve kabul edilebilir düzeyde kardiyak toksisiteye neden olduğunu göstermiştir.^{25,27}

Kardiyak toksisite herceptin kullanımına başlama antrasiklinli tedaviye daha yakın bir zamanda olduğu takdirde daha fazla olmaktadır.²⁷ Buna karşılık paclitaxel ile birlikte verildiği takdirde daha sonra verilmesine göre sağkalım avantajı daha fazla görülmektedir.^{25,28}

Adjuvan transtuzumab tedavisi ASCO/CAP HER2 pozitif [>30% yoğun ve tam boyanma (IHC) veya FISH > 2.2 pozitif] olunca verilmelidir.

ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİDE GENEL YAKLAŞIMLAR

T1N0M0

Premenopoze

Hastalarda 4 AC veya 4 EC veya 6 CMF (oral endoksanlı Bonadonna rejimi) verilebilir. Riski daha yüksek hastalarda (reseptör negatif, gradı yüksek vb. tümörlü hastalar) 6 siklus FAC/CAF, FEC/CEF önerilebilir. Gen analizi bazı vakalarda yararlı olabilir.

- Reseptör pozitif (ER ve/veya PR) hastalarda (immün histokimya ile %1 ve üstü) tamoksifen 5 yıl verilir. Over supresyonu artı tamoksifenin sadece tamoksifenden daha üstün olduğu kabul edilmektedir. Over supresyonu+tamoksifen, kemoterapi kadar etkilidir. Reseptörleri negatif tümörü olan premenopozdaki hastalarda tamoksifen sürviyi olumsuz olarak etkiler ve verilmez.
- Tümör <1 cm. olan hastalarda 10 yılda relaps riski genel olarak % 10'un altındadır. Vaka bazında risk değerlendirmesi yapılmalıdır (0,5 cm. üstü tümörlerde).

Postmenopoze

Reseptör negatif (ER ve PR) olan hastalarda 6 kür (FEC) tedavi verilebilir. Riskine göre 4 AC veya 6 CMF verilebilir. Reseptör pozitif hastalara aromataz inhibitörü veya aromataz inhibitörü sonrası tamoksifen switch verilebilir. Reseptör pozitif hastalarda özel durumlarda kemoterapi verilebilir (örn. Grad III veya düşük reseptör pozitifliğinde veya Her2 pozitifliğinde veya gen inceleme sonucuna göre). 60 yaş üstünde hormon reseptörü pozitif hastalarda kemoterapinin katkısı azalmaktadır.

Tümör <1 cm. olan hastalarda 10 yılda relaps riski % 10'un altındadır. Bu hastalarda risk belirlenerek (0,5 cm. üstü tümörlerde) kemoterapi verilebilir. Reseptör pozitif hastalarda aromataz inhibitörü veya tamoksifen verilebilir.

T2T3N0

Premenopoze

Kemoterapinin yan etkilerinden kaçınmak istendiği zaman veya düşük riskli hastalarda (küçük tümör ve reseptör kuvvetli pozitif ve düşük grad ve Her2 negatif veya gen inceleme sonucuna göre) "over supresyonu artı tamoksifen uygulanabilir". Kemoterapi verilmesi tartışmalı hastalarda gen testi önerilebilir.

Yüksek riskli hastalarda kemoterapilerin sonrasında kombine endokrin tedavi kullanılabilir. Reseptör pozitiflerde tamoksifen 5 yıl verilir. Reseptörleri negatif (ER ve PR) tümörlülerde tamoksifen verilmez, ancak kemoterapi verilmelidir.

Postmenopoze

Riskli hastalarda kemoterapi verilebilir. Aromataz inhibitörü adjuvan tedavinin bir bölümünde mutlaka verilmelidir. Kemoterapi verilmesi tartışmalı hastalarda gen testi önerilebilir. 60 yaş üstünde hormon reseptörü pozitif hastalarda kemoterapinin katkısı azalmaktadır.

AI önce başlanacaksa anastrozol veya letrozol verilmelidir.

Exemestane 2 yıl tamoksifen sonrası switch tedavide kullanılabilir.

Adjuvan transtuzumab tedavisi ASCO/CAP HER2 pozitif [>30% yoğun ve tam boyanma (IHC) veya FISH > 2.2 pozitif] olunca verilmelidir.

1. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ & Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology* 20: 1319–1329, 2009)

LENF NODU POZİTİF HASTADA SİSTEMİK TEDAVİ

Premenopoze

Tüm hastalarda sistemik sitotoksik tedavi önerilebilir Reseptör pozitif hastalara kemoterapilerin bitiminde tamoksifen başlanır.

- Seçilmiş (özellikle 40 yaşın altındaki) riskli hastalarda KT sonrası menopoza girmediği takdirde over supresyonu veya ablasyonu önerilebilir. Bu tedavi halen araştırılmaktadır.
- Sitotoksik kemoterapi almak istemeyen veya medikal nedenlerle kemoterapi verilemeyen hastalarda veya düşük-orta riskli hastalarda (bkz. prognostik ve prediktif faktörler) over supresyonu/ablasyonu artı tamoksifen uygulanabilir.

Postmenopoze

Sistemik sitotoksik tedavi endikasyonu vardır. Ancak, reseptör kuvvetli pozitif olup, lenf nodu 1-3 pozitif olan ve performans statusu uygun olmayan veya medikal nedenlerle kemoterapiyi tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda kemoterapi verilmeyerek sadece aromataz inhibitörü verilebilir. 60 yaş üstünde hormon reseptörü pozitif hastalarda kemoterapinin katkısı azalmaktadır.

İleri yaşta performans statusuna göre sistemik tedavi belirlenir. Aromataz inhibitörleri adjuvan tedavinin bir bölümünde mutlaka kullanılmalıdır.

Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler.

| Risk Kategorileri | |
|--------------------------------|---|
| Düşük risk (hepsi olmalı) | ER ve veya PR pozitif Grad 1 Tm 2 cm. ve altı Yaş 35 üstünde Peritümoral vasküler invazyon yok Her2 negatif |
| Orta risk (bir tanesi yeterli) | pT > 2 cm. Grad 2-3 Yaş < 35 Her 2 pozitif Peritümoral vasküler invazyon var (yaygın). Lenf nodu 1-3 pozitif ve Her2 negatif Ki67 yüksek (%25-30 üstünde) |
| Yüksek risk | 4 ve üzerinde nod pozitif Lenf nodu 1-3 pozitif ve Her2 pozitif |

Tm çapı: Patolojik tümör büyüklüğüdür (invazif komponent ölçülmelidir).

Reseptörler: ER ve/veya PR. IHC ile %1 ve üstünde boyanma olanlar endokrin duyarlıdır. Tedavi seçiminde %10 düzeyi eşiktir. Pozitiflik değeri yükseldikçe endokrin tedaviden sağlanan yarar artmaktadır. ER reseptörü endokrin duyarlılıkta daha önemlidir.

Hastalarda endokrin tedavi duyarlılığına göre adjuvan tedavi seçimleri.

| Risk Kategorisi | Endokrin Duyarlı | Endokrin duyarlılık belirsiz | Endokrin duyarlısız |
|-------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Düşük risk | ET* Nil | ET Nil | NA |
| Intermediate risk | ET veya, KT → ET** (KT+ET) | KT → ET (KT+ET) | KT |
| Yüksek risk | KT → ET (KT+ET) | KT → ET (KT+ET) | KT |

ET*: Endokrin tedavi **Tamoksifen kemoterapiden sonra verilmelidir. Ancak, over supresyonu kemoterapi ile birlikte yapılabilir.

Adjuvan transtuzumab tedavisi ASCO/CAP HER2 pozitif [>30% yoğun ve tam boyanma (IHC) veya FISH > 2.2 pozitif] olunca verilmelidir.

Tedavi önerileri, düşük risk.

| Risk grubu | HR+ | | HR+/- | |
|---|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Hormon duyarlı | | “hormon duyarlılık belirsiz” | |
| Düşük Risk (Hepsi olmalı) | Pre | Post | Pre | Post |
| Grad 1 tm ≤ 2 cm. Yaş ≥ 35 Yaygın peritümöral vasküler invazyon yok Her2 negatif | Tam veya Nil veya GnRH | Tam veya AI veya Nil | Tam veya Nil veya GnRH | AI veya Tam veya Nil |

* Tam: tamoksifen, AI: aromataz inhibitörü, GnRH: “gonadotropin releasing” hormon.

Menopoz durumuna göre adjuvan tedavi seçimleri (orta risk grubu).

| Endokrin tedaviye yanıt | Tedavi seçenekleri | |
|-------------------------------------|--|--|
| | Premenopozal | Postmenopozal |
| Endokrin duyarlı | Tam + OFS (± KT)*, veya KT → Tam (± OFS), veya Yalnız Tam,veya OFS | AI, veya Tam switch, veya KT → AI veya Tam switch |
| Endokrin duyarlılık belirsiz | KT → Tam (± OFS), veya Tam + OFS (± KT), veya KT → (AI+OFS), veya OFS | KT → AI, veya Tam switch |
| Endokrin duyarsız | KT | KT |

*Parentez içindekiler halen klinik araştırmaları süren çalışmaları göstermektedir. OFS: over fonksiyon süpresyonu, KT: kemoterapi, Tam: tamoksifen, AI: aromataz inhibitörü.

Tamoksifen kemoterapiden sonra verilmelidir. Ancak, over supresyonu kemoterapi ile birlikte yapılabilir.

Adjuvan transtuzumab tedavisi ASCO/CAP HER2 pozitif [>30% yoğun ve tam boyanma (IHC) veya FISH > 2.2 pozitif] olunca verilmelidir.

Menopoz durumuna göre adjuvan tedavi seçimleri (yüksek risk grubu).

| Endokrin tedaviye yanıt | Tedavi seçenekleri | |
|------------------------------|--|--------------------------|
| | Premenopozal | Postmenopozal |
| Endokrin duyarlı | KT → Tam,veya KT → Tam + OFS KT → (Aİ + OFS) | KT → Aİ, veya Tam switch |
| Endokrin duyarlılık belirsiz | KT → Tam, veya KT → Tam + OFS KT → (Aİ+OFS) | KT → Aİ, veya Tam switch |
| Endokrin duyarsız | KT | KT |

*Parentez içindekiler halen klinik araştırmaları süren çalışmaları göstermektedir.

Tamoksifen kemoterapiden sonra verilmelidir. Ancak, over supresyonu kemoterapi ile birlikte yapılabilir.

Adjuvan transtuzumab tedavisi ASCO/CAP HER2 pozitif [>30% yoğun ve tam boyanma (IHC) veya FISH > 2.2 pozitif] olunca verilmelidir.

BÜYÜK KLİNİK EVRE IIA VE IIB TÜMÖRLER VE T3N1M0 TÜMÖRLERDE PREOPERATİF KEMOTERAPİ

Büyük klinik tümörü olan meme koruyucu tedavi kriterlerine uyan kadınlar için preoperatif kemoterapi düşünülmelidir.

Preoperatif kemoterapi alacak hastalar için tümörden kor biyopsi ve tümör ya-
tağının sonra yapılacak cerrahiye yardımcı olmak üzere işaretlemesi yapılmalıdır.
Neoadjuvan tedavi öncesi MRI çekimi önerilebilir. Klinik negatif aksillalı hastalar-
da sentinel lenf nod biyopsisi düşünülebilir. Klinik şüpheli aksiller lenf nodları için
bu nodlardan kor biyopsi ya da İAB önerilmektedir(1).

1. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *Cancer*. 2008;114:89-93.

Bazı hastalarda, preoperatif kemoterapiyle, meme koruyucu tedaviyi olanaklı
kılacak düzeyde tümör yanıtı alınır. Tam veya tama yakın klinik yanıtlar sık oldu-
ğundan, mamografi veya ultrason veya kemoterapiden önceki tümör hacminin
yerleşimini belirleyen bir başka yöntemin rehberliğinde memeye perkütan klips
yerleştirilmesi, kemoterapi sonrasında orijinal alanın rezeksiyonuna yardımcı ola-
cağı için önerilmektedir.

Klinik muayenede aksiller lenf nodları negatif olan kadınlarda tedavi öncesi
sentinel lenf nodu rezeksiyonu yapılabilir. Sentinel lenf nodu histolojik olarak ne-
gatifse, lokal cerrahi tedavi sırasında aksiller diseksiyonun atlanması düşünüle-
bilir. Sentinel lenf nodu histolojik olarak pozitifse, o zaman primer cerrahi tedavi

sırasında I. ve II. düzeyde aksiller diseksiyon gerçekleştirilmelidir. Kemoterapi öncesi sentinel lenf nodu eksizyonu yapılmamışsa, primer cerrahi tedavi sırasında I. ve II. derece aksiller diseksiyon (öneri 2) veya sentinel lenf nodu eksizyonu (öneri 3) (sentinel lenf nodu pozitifse, I. ve II. düzeyde aksiller diseksiyon) yapılmalıdır.

Neoadjuvan tedavi sonrasında MKC kesin yapılamayacak hastalar:

- T4 hastalar
- T3N2-3 hastalarda neoadjuvan tedavi sonrasında MKC uygulamasında hasta, meme/tümör oranına göre değerlendirilmelidir

T1-2N2-3 hastalarda MKC uygulanabilir. Tedavi öncesinde tümör santralına klips konarak işaretleme yapılması gereklidir. Böylece tedavi sonrası tam yanıt alınan hastalarda da tümörü patolojik sınır negatif çıkartmak mümkün olur.

Neoadjuvan tedavi sonrası MKC değerlendirilmesinde hasta tercihi de sorulmalı, multidisipliner bir ekip tarafından MKC'ye karar verilmelidir.

NSABP B-18 çalışması sonuçları, preoperatif kemoterapi sonrasında memenin korunma oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir.³¹ Bununla beraber, preoperatif kemoterapi, evre II tümörü olan hastalarda sağkalımda avantaj sağlamamıştır.

NSABP B-27'de hastalar preop 4 AC sonrası lokal tedavi – 4 AC+4 docetaksel sonrası lokal tedavi – 4AC sonrası lokal tedavi ve sonrasında 4 docetaksel kollarına randomize edildi. Bu çalışmanın sonucunda 2.411 hastada preop 4AC-4 docetaksel kolunda daha yüksek patolojik tam cevap oranları elde edilmiştir. B-27 çalışmasında hastalısız sağkalım ya da sağkalım açısından fark bulunmamıştır. (1)

1. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2019-2027.

Adjuvan tedavi koşullarında tavsiye edilen rejimlerin preoperatif kemoterapi ortamında düşünmek uygun olacaktır. Aşırı HER2/*neu* ekspresyonlu tümörü olan ve neoadjuvan kemoterapi verilen kadınlarda, paklitaksele neoadjuvan trastuzumab eklenmesi, ardından FEC kemoterapisi verilmesi patolojik tam yanıt oranını %26'dan %65.2'ye çıkarmıştır (p=0.016).³³ Dolayısıyla, neoadjuvan kemoterapi rejimlerine trastuzumab eklenmesi, aşırı HER2/*neu* ekspresyonu yapan tümörlerde önemli görünmektedir.

Bu sonuçlarla adjuvan tedavi koşullarında tavsiye edilen rejimler preoperatif kemoterapi için de uygundur.

Birkaç randomize çalışmada, östrojen reseptörü pozitif meme kanserli postmenopozal kadınlarda neoadjuvan endokrin tedavinin değeri araştırılmıştır. Aromataz inhibitörüyle preoperatif hormon tedavisi, hormon reseptörü pozitif postmenopozal kadınların tedavisinde bir seçenektir. Tek başına anastrozol veya

letrozol kullanımıyla daha yüksek meme koruyucu cerrahi oranları ve objektif yanıt elde edilebileceği gösterilmiştir.^{34,35}

Tümörün preoperatif kemoterapiye yanıt vermesi durumunda, meme koruyucu tedavinin şartları mevcutsa, lumpektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu düşünülebilir. Birkaç siklus preoperatif kemoterapiden sonra tümör hâlâ yanıt vermiyorsa, yanıt minimalse veya hastalık herhangi bir noktada ilerliyorsa, mastektomi ve aksiller diseksiyonu yapılmalıdır. Bu hastalarda postoperatif tedavi; bireye özel olarak belirlenmelidir.

EVRE III İNVAZİF MEME KANSERİ (KLİNİK EVRE III HASTALAR)

Evre IIIA hastalarda primer tedavi olarak sistemik ilaç tedavisi önerilir. Başlangıç tedavisi olarak öncelikle cerrahi önerilebilecek hasta grupları çok açık değildir. Neoadjuvan tedavi uygulanamıyacak bazı hastalarda cerrahi primer tedavi olabilir.

Başlangıç Tedavisi Olarak Cerrahi Uygulanmış Hastalar

Evre IIIA meme kanseri olan ve neoadjuvan kemoterapi verilmeyen hastalarda cerrahi sonrası sistemik adjuvan tedavide kullanılacak kemoterapi rejimleri evre II hastalık ile benzerdir.

Premenopoze (IIIA)

- Bu hastalarda cerrahi tedavi sonrası en az 6 siklus kemoterapi uygulanmalıdır. Kemoterapilerin bitiminde RT uygulanır. Hormon reseptör pozitif hastalara tamoksifen 20 mg/gün kemoterapilerin bitiminde hemen başlanır.
- Kemoterapilerin bitiminde menopoza girmeyen reseptör pozitif hastalara over ablasyonu/supresyonu uygulanabilir. Bu tedavi kemoterapi başlangıcında yapılabilir.

Postmenopoze (IIIA)

Bu hastalarda cerrahi tedavi sonrası en az 6 siklus kemoterapi uygulanır. Kemoterapilerin bitiminde RT uygulanır. Reseptör pozitif hastalara aromataz inhibitörü kemoterapilerin bitiminde hemen başlanır.

Başlangıç Tedavisi Olarak Cerrahi Rezeksiyonu Uygun Olmayan veya Teknik Olarak Mümkün Olmayan Hastalar (Klinik IIIA (T3N1M0 Hariç), IIIB Veya İnflamatuvar)

Lokal olarak ilerlemiş inoperabl kanserle gelen hastalarda başlangıçta antrasiklin ve taksan bazlı preoperatif kemoterapi kullanımı standart tedavidir.³⁶ Preoperatif tedavi sonrası lokal tedavi uygulanır.

1. Modifiye radikal mastektomi (geç meme rekonstrüksiyonu yapılabilir – radyoterapiden en az iki yıl sonra yapılması önerilir).
2. Lumpektomi ve aksiller diseksiyon: Kemoterapi öncesi multidisipliner ekip tarafından değerlendirilmelidir.

Her iki lokal tedavi grubunda da toraks duvarına (veya memeye) ve supraklaviküler lenf nodlarına ışın tedavisi uygulanmasını gerektirecek düzeyde lokal yineleme riski olduğu kabul edilmektedir. Mammaria interna lenf nodu tutulumu saptansın veya saptanmasın RT bölgesine mammaria interna lenf nodlarının dahil edilmesi normal doku tolerans dozları göz önüne alınarak düşünülür (Öneri 1).

Preoperatif kemoterapiden sonra sadece yüksek dozda meme ve bölgesel lenf nodu ışınlanması seçilmiş hastalarda uygulanabilir (Öneri 3).³⁷ Bu durum cerrahi yapılamayacak hastalarda önerilir. Yüksek dozda meme ve bölgesel lenf nodu ışınlamasının, cerrahi ve meme/bölgesel lenf nodu ışınlaması kadar lokal kontrolü sağlayabildiği az sayıdaki vaka sonuçlarına göre bildirilmiştir.³⁷

İnoperabl evre III tümörün preoperatif kemoterapi sürerken ilerlediği hastalarda, ikinci seçim kemoterapi veya lokal kontrolü artırmak amacıyla preoperatif meme ışınlanması düşünülmelidir. Bütün hasta alt gruplarında, lokal tedavi sonrası ek sistemik adjuvan kemoterapinin standart kabul edilmesi gerektiğine inanılmaktadır.

Hormon reseptör pozitif olan premenopoz ve postmenopoz vakalara KT bitiminde tamoksifen 20 mg/gün başlanır. Postmenopoz hastalarda aromataz inhibitörü tedavinin bir parçası olmalıdır. Premenopoz hormon reseptörü pozitif tümürlü hastalarda over ablasyonu/supresyonu tedaviye eklenir.

İNFLAMATUVAR MEME KANSERİ

İnflamatuvar meme kanseri (IMK) meme kanserinin %1-6'sını oluşturan nadir ve agresif bir formdur. (1) IMK'nın tedavisi kombine model yaklaşımla olur.

IMK'nın hastalık olarak daha iyi tanımlanmasına ve tedavinin optimize edilmesine yönelik olarak genetik karakterizasyonuna odaklanan çalışmalar desteklenmektedir. (2)

Yakın zamanlı retrospektif bir çalışmada taksanların antrasiklin temelli rejimlere ilavesinin ER negatif IMK'lı hastalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı iyileştirebileceği gösterilmiştir. (3) Yakın bir sistematik analizde preoperatif tedavinin yoğunluğu ile patolojik tam cevap olasılığının artabileceği kanıtına ulaşılmıştır. (4)

IMK da primer cerrahi kontrendikedir. Kemoterapiye yanıt alınmayan hastada cerrahi kontrendikedir. KT'ye yanıt alınamayan hastalara radyoterapi veya ikinci

seçim kemoterapi düşünülebilir. Yeterli yanıt alındığı takdirde bu hastalar opere edilebilir (öneri 2). MRM yapılmalıdır. MKC kontrendikedir.

1. Dawood S, Cristofanilli M. *What progress have we made in managing inflammatory breast cancer?* *Oncology*. 2007;21: 673-687.
2. Nguyen DM, Sam K, Tsimelzon A, et al. *Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer; a hyperproliferative phenotype.* *Clin Cancer Res*. 2006;12: 5047-5054
3. Bleicher RJ, Morrow M. *What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? The Dawood/Cristofanilli article reviewed.* *Oncology*. 2007;21: 679-680.
4. Kim T, Lau J, Erban J. *Lack of uniform diagnostic criteria for inflammatory breast cancer limits interpretation of treatment outcomes: a systematic review.* *Clin Breast Cancer*. 2006;7: 386-395.

AKSİLLER MEME KANSERİ

Meme içinde tümör bulunamayan aksilla metastazlı olgular (occult meme karsinomu). Meme kanserlerinin yaklaşık %3-5'ini oluşturur. Bu hastalarda öneri oluşturabilmek için gerekli kanıtlar sınırlı sayıda hastaları içeren retrospektif çalışmalardan gelmektedir. (1) Meme MRI mutlaka çekilmelidir. Bu hastalar aksiller diseksiyon sonrası kemoterapi ve radyoterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. (2) Optimal radyolojik tetkik yapılamayan primeri bilinmeyen tümörün aksiller metastazında mastektomi ve aksiller diseksiyon diğer bir seçenektir.

1. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. *Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients.* *Ann Surg*. 2008;247:732-738.
2. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, et al. *Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis.* *Oncology*. 2006;71:456-459.

NEOAJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ

Performans statusu uygun olmayan veya kemoterapi almak istemeyen postmenopoz hastalarda östrojen reseptörü pozitif ise (IHC ile % 10 ve üstü), üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörleri başlanabilir. İyi endokrin tedavi yanıtı reseptör %50 üzerinde ise beklenir. Hastalar progresyon yönünden her ay takip edilmelidir. Progrese olan veya yanıt alınamayan hastalar lokal tedavi için değerlendirilmelidir. Yanıt alınan ve yanıtı devam eden hastalar ise, 4-8 ay sonra opere edilebilir. Opere edilemeyecek hastalar RT'ye verilebilir. Yanıt alınan hastalarda endokrin tedavi lokal tedavi sonrasında devam etmelidir. MKC yapılan hastalara adjuvan RT yapılır. RT sırasında endokrin tedavi devam etmelidir.

NEOAJUVAN KEMOTERAPİ REJİMLERİ

Adjuvan tedavide kullanılan rejimler uygulanabilir.

ERKEK MEME KANSERİ

Tedavi kadın meme kanseri gibidir. Erkeklerde aromataz inhibitörleri testis fonksiyonları devam ediyorsa etkisizdir. Bu nedenle reseptör pozitif hastalara tamoksifen verilir.

TEDAVİ SONRASI TAKİP

Meme koruyucu tedavi uygulanmış hastalarda, ilk takip mamografisi meme koruyucu RT'nin tamamlanmasından yaklaşık 6 ay sonra çekilmelidir. *BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında olduğu gibi bilateral hastalık riski yüksek olanlarda tedavi sonrası takipte meme MRI kullanımı bir seçenektir. BRCA1/2 mutasyonu taşıyıcılarında hem meme koruyucu cerrahi hem de mastektomi sonrasında karşı meme kanserlerinde sporadik meme kanserlerine göre artış gösterilmiştir. (1)*

1. *Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multiinstitutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. J Clin Oncol. 2006;24:2437-2443.*

Asemptomatik hastalarda rutin kemik sintigrafileri sağkalım yönünden veya yineleyen hastalıkta palyasyon sağlamada herhangi bir yararı bulunmamaktadır. Rutin olarak alkalin fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri veya tümör markırlarının bakılmasının yararı gösterilmemiştir.³⁸⁻⁴¹ Evre III hastalardaki takip hastanın durumuna göre belirlenebilir.

Tamoksifenle ilişkili uterus karsinomlu kadınların büyük çoğunluğunda erken dönemde vajinal lekelenme tarzı kanama mevcuttur. Uterusu sağlam olan ve tamoksifen kullanan kadınlara yılda bir pelvik muayene yapılmasını ve olası lekelenme tarzı tüm vajinal kanamaların hızla değerlendirilmesi *önerilmektedir. (1)*

1. *American College of Obstetrics and Gynecology Committee on Gynecologic Practice. Tamoxifen and uterine cancer. ACOG Committee Opinion. 2006;336:1-4.*

Asemptomatik bir kadında rutin endometriyal biyopsi veya ultrasonografi uygulanması önerilmemektedir. İki testin de, tarama testi olarak hiçbir kadın topluluğunda değeri kanıtlanmamıştır.

Adjuvan kemoterapiye sekonder erken over yetmezliği gelişen menopoz öncesi kadınlar ve bir aromataz inhibitörüyle tedavi edilen menopoz sonrası kadınlar, artmış kemik kırığı riski taşımaktadır. Bu yönden hasta izlenmelidir⁴² ve gerekli tedbirler alınmalıdır (örneğin bisfosfonatların ve kalsiyum-D vitaminin kullanılması).

KAYNAKLAR

1. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. Sep 19 1998;352(9132):930-942.
2. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med*. May 5 1994;330(18):1253-1259.
3. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst*. Dec 20 2000;92(24):1991-1998.
4. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. Sep 16 1998;90(18):1346-1360.
5. Menard S, Valagussa P, Pilotti S, et al. Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph nodepositive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. *J Clin Oncol*. Jan 15 2001;19(2):329-335.
6. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med*. May 5 1994;330(18):1260-1266. 30-Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. *Semin Oncol*. Dec 2000;27(6 Suppl 11):46-52; discussion 92-100.
7. Pritchard K, O'Malley F, Andrulis I, et al. Prognostic and predictive value of HER2/neu in a randomized trial comparing CMF to CEF in premenopausal women with axillary lymph node positive breast cancer (NCIC CTG MA.5). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21(Abstract 165).
8. Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, et al. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 1 1996;35(4):661-668.
9. Pritchard K, O'Malley F, Andrulis I, et al. Prognostic and predictive value of HER2/neu in a randomized trial comparing CMF to CEF in premenopausal women with axillary lymph node positive breast cancer (NCIC CTG MA.5). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21(Abstract 165).
10. Paik S, Bryant J, Park C, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. Sep 16 1998;90(18):1361-1370.
11. Bang SM, Heo DS, Lee KH, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. *Cancer*. Dec 15 2000;89(12):2521-2526.
12. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptornegative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol*. Feb 15 2001;19(4):931-942.
13. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, 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*. Sep 1990;8(9):1483-1496.
14. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*. Mar 15 2003;21(6):976-983.
15. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicincyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol*. May 1997;15(5):1858-1869.

16. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential of alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *Jama*. Feb 15 1995;273(7):542-547.
17. Silvestrini R, Luisi A, Zambetti M, et al. Cell proliferation and outcome following doxorubicin plus CMF regimens in node-positive breast cancer. *Int J Cancer*. Aug 1 2000;87(3):405-411.
18. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. Jun 2 2005;352(22):2302-2313.
19. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, Shepherd LE, Tu D, Paul N. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol*. Aug 1 2005;23(22):5166-5170.
20. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol*. Feb 1 2001;19(3):602-611.
21. Piccart MJ, Di Leo A, Beauvain M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. Jun 15 2001;19(12):3103-3110.
22. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. (Abstr #27). 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2004.
23. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*. Jun 1 2005;23(16):3686-3696.
24. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. Apr 15 2003;21(8):1431-1439.
25. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-1684.
26. Perez EA, Suman VJ, Davidson N, Martino S, Kaufman P. NCCTG N9831, May 2005 Update. Paper presented at: 2005 ASCO Annual Meeting, 2005.
27. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-1672.
28. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER-2 positive operable breast cancer. Combined analysis of NSABP-B31/NCCTGN9831 Paper presented at: 2005 ASCO Annual Meeting, 2005.
29. Piccart-Gebhart MJ. First results of the HERA trial. Paper presented at: 2005 ASCO Annual Meeting, 2005.
30. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Interim cardiac safety analysis of NCCTG N9831 intergroup adjuvant trastuzumab trial. Paper presented at: 2005 ASCO Annual Meeting, 2005.
31. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. Aug 1998;16(8):2672-2685.
32. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC

- followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. Paper presented at: 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2004.
33. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* Jun 1 2005;23(16):3676-3685.
 34. Semiglazov V, Semiglazov VV, Ivanov VG, et al. Anastrozole (A) vs tamoxifen (T) vs combine (A+T) as neoadjuvant endocrine therapy of postmenopausal breast cancer patients (Abstr #3538). Paper presented at: Proc Am Soc Clin Oncol, 2003.
 35. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* Aug 1 2005;23(22):5108-5116.
 36. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally Advanced Breast Cancer. *Diseases of the Breast.* 2004.
 37. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Dirbas FM, Stockdale FE. Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? *Breast J.* Mar-Apr 2001;7(2):131-137.
 38. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distanti V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA.* May 25 1994;271(20):1593-1597.
 39. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol.* Mar 1999;17(3):1080-1082.
 40. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA.* May 25 1994;271(20):1587-1592.
 41. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* Mar 15 2001;19(6):1865-1878.
 42. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* Nov 1 2003;21(21):4042-4057.

**KEMOTERAPİ-RADYOTERAPİ-
TAMOKSİFEN/AROMATAZ
İNHİBİTÖRÜ SIRASI**

MRM sonrası önce KT sonra RT yapılır. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda kemoterapi tamamlandıktan sonra radyoterapi yapılır. Tamoksifen veya aromataz inhibitörü (AI) verilecek hastalarda bu ilaçlar kemoterapi bitiminde başlanır. RT sırasında tamoksifen veya AI verilebilir (St Gallen).

KT ve RT'nin sıralamasında kabul edilen görüş adjuvan kemoterapi endikasyonu varsa, kemoterapi tamamlandıktan sonra RT uygulanmasıdır. Bir çalışmada mastektomiden sonra 36 saat içinde verilen perioperatif kemoterapinin ek bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir. Adjuvan kemoterapinin verilme zamanı ve süresi ile ilgili olarak 1.229 hastada üç kollu randomize bir çalışma yapılmıştır. Birinci gruba mastektomi sonrası 36 saat içinde perioperatif bir kez kemoterapi (CMF) verilmiş, ikinci gruba cerrahi sonrası 25.-32. günler arasında aynı kemoterapi başlanmış ve altı kez uygulanmış, üçüncü gruba ise hem perioperatif hem de geç adjuvan tedaviler verilmiştir (birinci ve ikinci gruptaki kemoterapilerin toplamı). Tamoksifen postmenopoze kadınlarda verilmiştir. Takip 42 aylık medyan sonrasında 4 yıllık hastalıksız sağkalım perioperatif kemoterapi kolunda %40, adjuvan kemoterapide %62 ve ikisinin birlikte uygulandığı kolda %60 bulunmuştur ($p < 0.0001$). Toplam sağkalım adjuvan kemoterapi uygulanan kolda daha uzun bulunmuştur ($p < 0.011$). Sonuç olarak, adjuvan uzun süreli kemoterapi sadece perioperatif kemoterapiden daha üstün bulunmuştur. Uzun süreli adjuvan kemoterapinin mastektomiden hemen sonra yapılmasının 4 hafta sonra başlanmasına göre ek bir avantaj sağlamadığı görülmüştür¹.

Operasyondan hemen sonra uygulanan tek siklus kemoterapi ise, standart uygulamaya göre daha düşük etkide bulunmuştur. EORTC çalışmasında 2.795 evre I-IIIa meme kanserli hasta sadece cerrahi tedavi ile cerrahi sonrası bir kür perioperatif kemoterapi kollarına randomize edilmiştir. Perioperatif FAC tedavisi cerrahi sonrası 24 saat içinde uygulanmıştır. Pozitif aksiller nodu olan premenopoze hastalara uzun süreli adjuvan CMF eklenmiştir. Medyan 41 aylık takip sonrasında, lokal kontrol perioperatif kemoterapi kolunda diğer kola göre daha iyi bulunmuştur (HR: 0.6, % 95 CI 0.44-0.83, $p < 0.01$). Hastalıksız sağkalım perioperatif kemoterapi kolunda daha uzundur (HR 0.84, %95 CI 0.70-0.99, $p = 0.04$). Perioperatif kemoterapiden özellikle premenopoze nod negatif hastalar yarar görmüştür. Uzun süre postoperatif adjuvan kemoterapi alanlarda ise, peroperatif kemoterapi ek bir avantaj sağlamamıştır. Bu çalışma da nod pozitif hastalarda kemoterapiye perioperatif başlanmasının uzun süreli standart adjuvan kemoterapiye ek bir avantaj sağlamadığını göstermiştir².

İki çalışma da kemoterapi ve radyoterapinin zamanlaması açısından fikir vermektedir. Bunlardan birisi NSABP B15 çalışmasıdır³. B15 çalışmasında 4 siklus AC ile 6 siklus CMF reseptör negatif nod pozitif hastalarda karşılaştırılmıştır. Çalışmanın üçüncü kolunda ise 4, AC ile 6 CMF uygulanmıştır. Üç yıllık takip sonrasında, 2.194 hastanın değerlendirilmesinde hastalıksız sağkalım, uzak hastalıksız sağka-

lim veya toplam sağkalım açısından üç kol arasında fark bulunmamıştır. AC 63 günde, CMF 154 günde verilmiştir.³

Diğer çalışma ise, "International Breast Cancer Study Group" (IBCSG) çalışmasıdır. IBCSG VI ve VII araştırmalarında radyoterapi zamanı ile adjuvan CMF kemoterapi zamanlamalarında farklılık yapılmıştır.⁴

Bu randomize çalışmalar radyoterapinin zamanlaması ile ilgili önemli bilgiler vermiştir. IBCSG Trial VI'da 1.554 pre/perimenopoze nod pozitif hasta randomize edilmiştir. Birinci grup üç kez CMF sonrası radyoterapi almış, ikinci grup ise 6 kez kemoterapiden sonra radyoterapi almıştır. Her iki kolda da hastaların bir bölümünde CMF tedavisi devam etmiştir. IBCSG Trial VII'de ise 1.266 nod pozitif postmenopoze hasta randomize edilmiştir. Birinci kola cerrahi sonrası 2 ay içinde radyoterapi başlanmış, ikinci kolda ise cerrahi sonrası 3 CMF uygulanmasından sonra radyoterapi başlanmıştır. Her iki koldaki hastalar 5 yıl tamoksifen kullanmıştır. İki çalışmada toplam 718 hastaya meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanmıştır. Medyan 4 yıllık takip sonrasında radyoterapinin erken ve geç uygulandığı guruplarda meme içi yineleme oranlarında fark bulunmamıştır.⁴

Adjuvan radyoterapinin meme koruyucu cerrahi sonrası ne zaman başlanması gerektiğini araştıran randomize bir çalışma yapılmıştır.⁵ Bu çalışmada, birinci kolda (n=122) CMF artı doksorubisin 21 günde bir 4 kez uygulandıktan sonra radyoterapi uygulanmış, diğer kolda ise (n=122) önce radyoterapi, daha sonra kemoterapi uygulanmıştır. Medyan 5 yıllık takip sonrasında, radyoterapi önce yapılan grupta sürvi %73, kemoterapi önce yapılan grupta ise %81 bulunmuştur (p=0.11). Radyoterapi önce yapılanlarda 5 yılda lokal yineleme %5, uzak ve/veya bölgesel rejyonel metastaz ise %32 bulunmuş, kemoterapi önce yapılanlarda ise sırasıyla %14 ve %20 bulunmuştur. Yinemelerdeki bu fark sınırda anlamlılık göstermiştir (p=0.07). Negatif tümör sınır varlığında veya 1-3 lenf nodu pozitifliğinde yinelemede bu farklılıklar görülmemiştir. Bu guruplarda tedavi sırasının lokal veya sistemik yineleme üzerinde bir etkisi olmadığı görülmesine karşılık bu alt guruplarda vaka sayıları düşüktür. Uzak metastaz sıklığının artmasının olası nedeni radyoterapi önce yapılan grupta kemoterapinin cerrahi sonrası medyan 17 hafta gecikmesi ve miyelosupresyon nedeni ile bu hastaların daha düşük dozda tedavi almalarıdır.

Bu çalışmalar, cerrahi sonrası radyoterapinin 2-6 ay geciktirilmesinin lokal yineleme üzerine etkisi olmadığını göstermektedir. Bu çalışmalar meme koruyucu cerrahide adjuvan kemoterapi tamamlanması için radyoterapinin geciktirilmesinde bir sakınca olmadığını ve kemoterapinin önce başlanması gerektiğini göstermektedir.⁶

Kemoterapinin cerrahiden sonra çok erken başlanması özellikle endokrin-duyarsız tümörlerde daha yararlı olmaktadır.⁷ Modifiye radikal mastektomi veya lumpektomi yapılan hastalarda radyoterapi kemoterapilerin bitiminde başlanmalıdır. Radyoterapiye cerrahi sonrası 6 ay içinde başlanmalıdır. Bu uygu-

lama yöntemi ile radyoterapinin gecikmesi hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilememektedir.^{3,6,8}

Kemoterapi ve radyoterapinin birlikte uygulanması ile komplikasyon ve kozmetik sonuçta bozulma olmadan her iki tedavi yönteminin gecikmesi önlenebilir mi? NSABP B19 ve B13 çalışmalarında nod negatif östrojen reseptörü negatif hastalar randomize edilmiştir. NSABP B-19 çalışmasında hastalar methoteraxate ve fluorourasil (M-F) veya CMF olarak randomize edilmiştir. Bu çalışmada RT cerrahiden sonra 2 hafta içinde başlanmıştır. MKC ve RT yapılanlarda CMF ile eş zamanda RT yapılanlarda M-F kullanan kola göre ipsilateral tümör yinelemesi daha düşük bulunmuştur (%0.6 vs %5.6). NSABP B-13 çalışmasında ise, radyoterapi yine cerrahi sonrası 2 hafta içinde verilmiştir.⁹ Burada birinci kola M-F uygulanmış diğer kolda ise sadece RT yapılmıştır. İpsilateral memede rekürrens 8-yılda kemoterapi-RT eşzamanlı yapılanlarda %2.6, sadece RT yapılanlarda ise %13.4 bulunmuştur. Bu sonuçlar eş zamanlı kemoradyoterapinin lokal kontrolü arttırdığını göstermektedir. Ancak, CMF ve radyoterapinin birlikte uygulanması toksisiteyi de arttırmaktadır. Deri reaksiyonları, radyasyon pnomonitisi artmakta, geç dönemdeki kozmetik sonuç ise bozulmaktadır.

Modifiye eşzamanlı CMF-RT çalışması 112 hastada denenmiş ve sonuç bu yöntemin uygulanabileceğini göstermiştir.¹⁰ Ancak, geç dönem sonuçları belirsizdir ve en önemlisi de CMF ile antrasiklinli kemoterapiler arasındaki etkinlik farkıdır. 4 AC, 6 CMF ile eşit olmasına karşılık reseptör negatif nod pozitif hastalarda 4 AC üzerine kemoterapiye devam edilmesinin 4 AC'den daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Bunu gösteren en önemli çalışmalardan birisi CALGB çalışmasıdır¹¹. Burada 4 AC artı 4 Paclitaxel, 4 AC'den daha iyi sonuç vermektedir. Antrasiklinli rejimlerle eşzamanlı RT önerilmediği için erken evre meme kanserinde kemoterapilerin bitiminde RT yapılması daha uygundur.

Sonuç olarak; Hormon tedavisi ve kemoterapi birlikte verilecek hastalarda bu tedaviler birlikte değil ardışık verilmelidir¹². Buna karşılık tamoksifen veya aromataz inhibitörü RT sırasında verilebilir. Adjuvan kemoterapi endikasyonu varsa, kemoterapi tamamlandıktan sonra RT uygulanmalıdır.⁵ Çok özel durumlarda RT, CMF (siklofosamid, metotreksat ve 5-fluorourasil) ile eşzamanlı olarak verilebilir, ancak metotreksata radyoterapi sırasında ara verilmeli veya eşzamanlı radyoterapiyle birlikte 2 dozu aşmayacak şekilde sınırlandırılmalıdır. Eşzamanlı RT'yle birlikte CMF kemoterapisinin, bütün çalışmalarda olmasa bile, bazılarında meme koruyucu tedavinin kozmetik sonucunu azalttığı gösterilmiştir^{13,14}.

KAYNAKLAR

1. The Ludwig Breast Cancer Study Group: Combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: inadequacy of a single perioperative cycle. *N Engl J Med* 1988;319: 677-683.
2. Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, et al.: Improved local control and disease-free survival after perioperative chemotherapy for early-stage breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1996;14:745-753.
3. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, 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 NSABP B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-1496.
4. Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, et al.: Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35: 646-659.
5. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al.: The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-1361.
6. National Cancer Institute. PDQ Treatment Health Professionals. <http://cancernet.nci.nih.gov/clinpdq>
7. Colleoni M, Bonetti M, Doates AS, et al: Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors: The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18:584-590, 2000
8. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817-3827.
9. Botnick L, Come S, Rose C, et al. Primary breast irradiation and concomitant adjuvant chemotherapy. In: Harris J, Hellman S, Silen W eds. *Conservative management of breast cancer*. Philadelphia: Lippincott Co, 1983: 321.
10. Dubey AK, Recht A, Shulman L, et al. Outcome following concurrent chemotherapy (CT) and reduced dose radiation therapy (RT) for patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:267(abst)
11. Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al.: Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the additon of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (PTS) with node-positive primary breast cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1998;17:A390A, 101a.
12. Albain K, Green S, Ravdin P, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21(Abstract 143):37a.
13. Abner AL, Recht A, Vicini FA, et al. Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 1991;21(2):331-338.
14. Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, et al. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 1 1996;35(4):661-668.

BISPHOSPHONATLAR

Bisfosfonatların adjuvan tedavide rutin kullanımları standart değildir. Bununla beraber postmenopoze hastalarda aromataz inhibitörleri ile birlikte kullanıldıklarında kemik mineral dansitesinde artış olmaktadır. Bu hastalarda osteoporozaya yönelik 6 ayda bir zoledronik asit önerilebilir (öneri 2). T skoru -2.0 den küçük olanlarda bisfosfonatlar kullanılmalıdır (öneri 1). Bisfosfonat ile birlikte günlük 1 gr Calcium ve 1.000 U D vitaminini verilmelidir. Aromataz inhibitörü ile raloxifen birlikte kullanılmamalıdır.

Kemik metastazı bulunan kadınlara, beklenen yaşam süresi 3 ay ve daha uzunsa ve kreatinin düzeyleri 3.0 mg/dL'nin altındaysa, bisfosfonatlar (Ibandronat, pamidronat veya zoledronik asit), kalsiyum sitrat ve D vitaminiyle birlikte verilmelidir (öneri1)¹⁻⁷. Kreatinin düzeyine göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Ibandronat oral formu da olan bir seçenektir. Litik meme metastazlarında zoledronik asit pamidronattan üstün olabilir⁸⁻⁹. Metastatik hastalıkta bisfosfonatlar kemoterapi veya endokrin terapiye ek olarak verilir. Sistemik kanser tedavisi devam ettiği sürece verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* Nov 1 2003;21(21):4042-4057.
2. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol.* Sep 1996;14(9):2552-2559.
3. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* Jun 1998;16(6):2038-2044.
4. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* Mar 1999;17(3):846-854.
5. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer.* Apr 1 2001;91(7):1191-1200.
6. Ali SM, Esteva FJ, Hortobagyi G, et al. Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. *J Clin Oncol.* Jul 15 2001;19(14):3434-3437.
7. Theriault RL. The role of bisphosphonates in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003;1:232-241.
8. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, Jr., et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer.* Jan 1 2004;100(1):36-43.
9. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J.* Sep-Oct 2001;7(5):377-387.

MEMENİN FİLLÖİDES TÜMÖRLERİ (SİSTOSARKOMA FİLLÖİDES)

Filloides tümörleri memenin stromal ve epitelyal elemanlarından oluşan nadir tümörleridir. Alt tip ve biyolojik davranışı öngörme açısından herkesçe kabul edilen kriterler olmasa da bu tümörler selim, borderline ve malign alt tiplerde olabilir. (1)

1. Telli ML, Horst KC, Guardino AR, et al. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5:324-330.

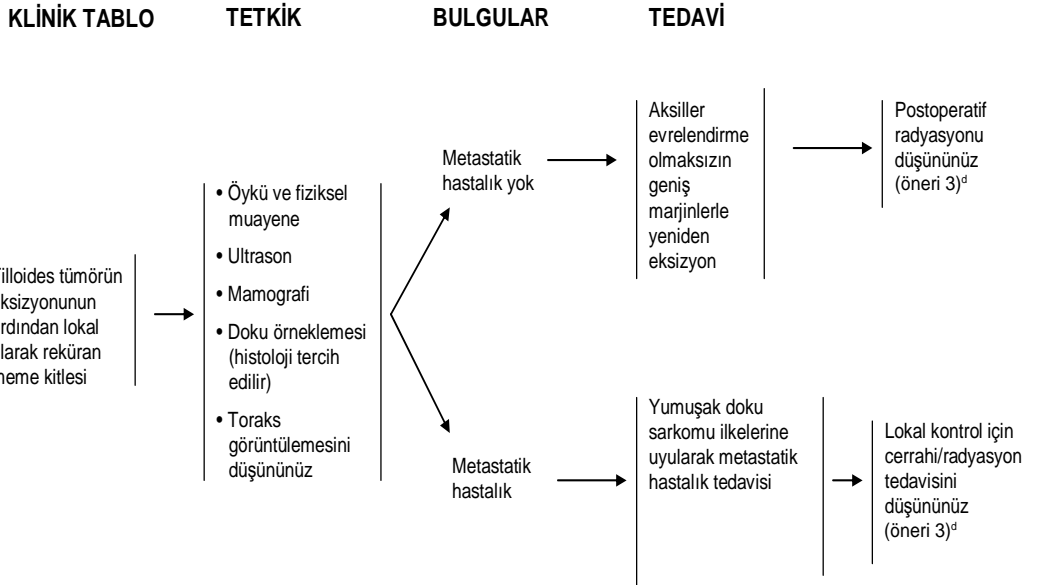
Primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi olarak mastektomi yapılabilir. MKC yapılacak hastalarda sınır en az 1 cm olmalıdır. Aksiller lenf nodu değerlendirmesine gerek yoktur. Adjuvan kemoterapi veya radyoterapi önerilmez (öneri 2).

İkinci yineleme lokal ise cerrahi tedavi önerilir. Bazı vakalarda RT yapılabilir (öneri 3).

Üçüncü yinelemede veya metastaz durumunda hastalara kemoterapi (ifosfamid, doksorubisin) önerilebilir (öneri 2).

Filloides Tümör

FİLLOİDES TÜMÖRÜ REKÜRENSİ



^dFilloides tümörlerde radyasyon tedavisinin kullanımını destekleyen hiçbir ileriye dönük randomize veri mevcut değildir. Bununla birlikte, ek rekürens önemli ölçüde morbiditeye neden olacağı bir ortamda, örn. kurtarma mastektomisinin ardından göğüs duvarı rekürensinde, yumuşak doku sarkomu tedavisinde uygulanan ilkelerin aynına uyularak radyasyon tedavisi uygulanması düşünülebilir.

GEBELİKTE MEME KANSERİ

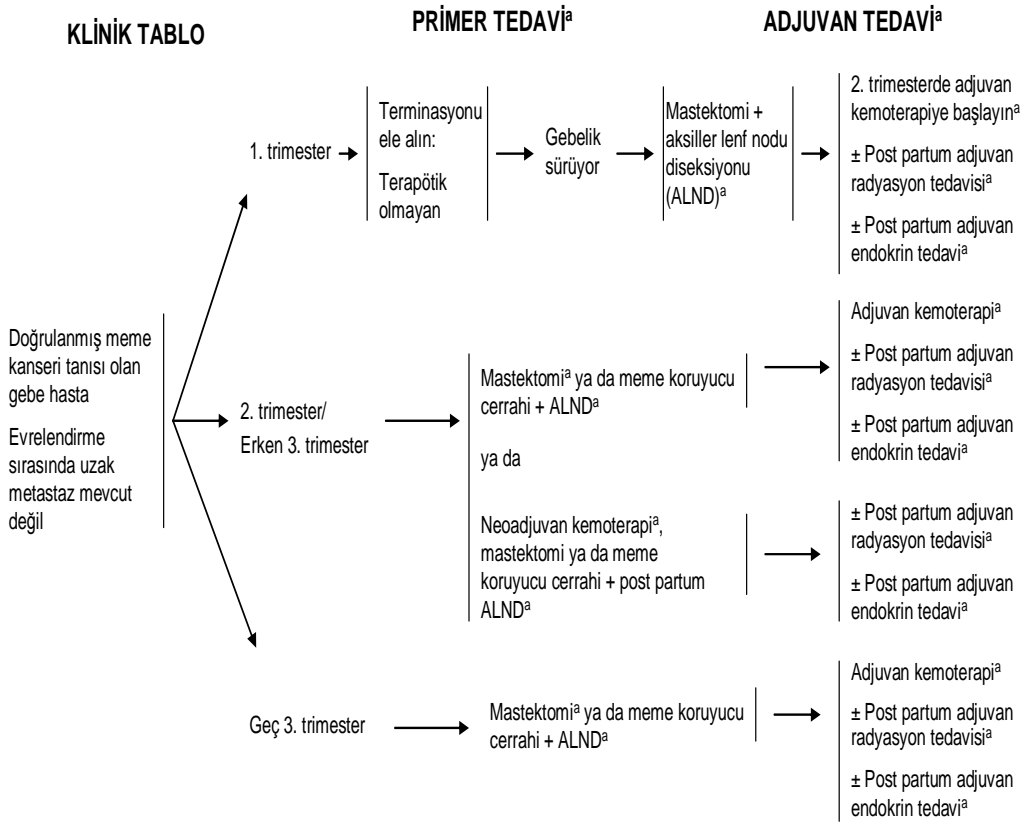
Hamile hastalarda şüpheli meme kanseri değerlendirmesinde meme ve bölgesel lenfatikler özellikle incelenmelidir. Mamografi uygun bloklayıcı ile güvenle ve %80'den büyük bir doğrulukla uygulanabilir¹. Meme ve bölgesel lenf nodlarının USG'si hastalık yayılımı göstermede ve biyopsiye yardımcı olmaktadır. USG, hamilelikte meme kanseri olgularının %100'ünde anormaldir. İAB şüpheli meme ve lenf nodu lezyonlarında uygulanabilir. Bununla birlikte kor biyopsi tercih edilir. Böylece hem doku biyopsisi doğrulanır hem de hormon reseptörleri ve HER2 analizi yapılabilir (NCCN 2010).

İzole vaka yayınları ve küçük retrospektif serilerde hamilelerde sentinel lenf nod biyopsisi değerlendirilmiş olsa da bu işlemin duyarlılık ve özgüllüğü saptanmamıştır^{2,3}. Bu sebepten, hamilelikte sentinel lenf nod biyopsisi uygulamasıyla ilgili öneride bulunmak için yeterli data yoktur. Hamilelikte sentinel lenf nod biyopsisinin kullanımı ile ilgili kararlar hasta bazında verilmelidir. Hamilelikte sentinel lenf nod biyopsisinin görece ve mutlak kontrendikasyonları yakın zamanda değerlendirilmiş ve sentinel biyopsinin 30. gebelik haftası öncesinde uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır⁴. Olgu yayınları ve tahmini çalışmalardan radyoaktif traser (örn. teknesyum 99m sulfur kolloid) kaynaklı fetal radyasyon dozu ile ilgili sınırlı data vardır⁵. İzosulfan blue ya da metilen mavi boyasının hamilelik sırasında sentinel lenf nodu uygulamalarında kullanımı önerilmemektedir.

İkinci ve üçüncü trimesterde kemoterapi sonucu fetal malformasyon riski %1,3 olup, bu oran kemoterapiye maruz kalmayan fetüslerle eşittir. Eğer sistemik tedavi uygulanacaksa, her bir kemoterapi siklusu öncesi fetal izlem uygundur. Hamileliğin 35. haftasından sonra ya da planlanan doğuma 3 hafta kala doğum sırasında olası hematolojik komplikasyonları önlemek için kemoterapi verilmemelidir. Tek bir merkezden gelen prospektif bir çalışmada FAC kemoterapisinin (5-FU 500mg/m² IV 1. ve 4. Gün, doxorubisin 50mg/m² IV 72 saatlik infüzyon ve siklofosamid 500mg/m² IV 1. gün) ikinci ve üçüncü trimesterde görece olarak güvenle verilebileceği gösterilmiştir. Ondansetron, lorazepam ve deksametazon prekemoterapi antiemetik rejimlerinin bir parçası olarak kullanılabilir. Medyan doğum zamanı 38. haftadır, hastaların %50'sinden fazlasında vajnal doğum gerçekleşmiş ve fetal ölüm olmamıştır. Bu tecrübenin güncel analizinde FAC ile tedavi edilmiş 57 hastada adjuvan/neoadjuvan FAC uygulandı. 57 canlı doğum gerçekleşti. 40 çocuğun sağlığı değerlendirildi. Bir çocukta Down sendromu ve 2 çocukta da konjenital anomali vardı (talipes equinovarus; konjenital bilateral üreteral reflü). Çocuklar sağlıklı ve okulda başarılı olarak bildirilmiştir⁶.

Hamilelikte taksan kullanımı hakkında sınırlı data vardır ve hamilelikte kullanımı önerilmemektedir⁷⁻⁹. Eğer taksan kullanımı klinik olarak endike ise, doğum sonrası kullanılabilir. Tercih edilen kemoterapi seçimleri daha önce etkinliği değerlendirilen doksorubisin temelli rejimlerdir.

Gebelik Sırasında Meme Kanseri



^aEn uygun lokal tedavinin ve sistemik tedavinin üzerine düşünülmesi ve seçilmesi gebe olmayan hastalardaki meme kanserinde tavsiye edildiği gibidir, bkz. bu kılavuzun diğer bölümleri. Gebeliğin ilk trimesterinde kemoterapi ve gebeliğin hiçbir trimesterinde radyasyon tedavisi uygulanmamalıdır. Gebelik sırasında meme kanseri kemoterapisi ile deneyimin çoğunluğu doksorubisin, siklofosamid ve fluorourasilin çeşitli kombinasyonlarını kullanan rejimlerle elde edilmiştir. Post partum kemoterapide dikkate alınacak noktalar gebe olmayan hastalardaki meme kanserindekilerle aynıdır.

Hamilelikte trastuzumab kullanımı ile ilgili sadece olgu raporları vardır¹⁰⁻¹⁶. Beş olgunun ikisinde trastuzumabla oligo ya da anhidromnios; birinde ise fetal renal yetersizlik gelişmiştir. Eğer trastuzumab endike ise doğum sonrası uygulanmalıdır. İlk trimesterde lapatinib kullanımı ile ilgili bir olguluk sunumda sağlıklı bir çocuk dünyaya gelmiştir¹⁷.

KAYNAKLAR

1. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology*. 2006;239:52-60.
2. Khera Sy, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J*. 2008;14:250-254.
3. Mondì MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol*.2007;14:218-221.
4. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol*. 2007;29;5:10.
5. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, et al. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med*. 2006;47:1202-1208.
6. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006;107:1219.
7. Potluri V, Lewis D, Burton GV. Chemotherapy with taxanes in breast cancer during pregnancy; case report and review of the literature. *Clinical Breast Cancer*. 2006;7:167-170.
8. Gainford M, Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clin Oncol*. 2006;18:159.
9. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol*. 2008;19:607-613.
10. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;
11. Waterson AM, Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab onpregnancy. *J Clin Oncol*. 2006;24:321-322.
12. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;110:507-510.
13. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, et al. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol*. 2007;8:79-81.
14. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, Farrar W, et al. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol*. 2008;26:1567-1569.
15. Witzel ID, Mueller V, Harps E, et al. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol*. 2007 ;19 :191-195.
16. Shrim A, et al. Favorable pregnancy outcome following trastuzumab use during pregnancy – case report and updated literature review. *Reprod Toxicol*. 2007;23:611-613.
17. Kelly H, Graham M, Humes E, et al. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer*. 2006;7: 339-341

MENOPOZUN TANIMI

Meme kanserindeki klinik araştırmalar, çeşitli menoz tanımları kullanmıştır. Menoz genellikle mensin kalıcı olarak kesilmesidir; meme kanseri tedavisinde bu terim kullanıldığında over östrojen sentezinde büyük kapsamlı ve kalıcı bir azalmayı içerir. Menozun saptanmasında makul kriterler aşağıdakilerden herhangi biri olabilir:

- Eski bilateral ooforektomi
- ≥60 yaş
- <60 yaş ve kemoterapi, tamoksifen, toremifen ya da over baskılanması olmaksızın 12 ya da daha fazla ay boyunca amenore olması ve FSH ve östradiolün postmenozal aralıkta yer alması
- Eğer tamoksifen ya da toremifen alınıyorsa ve <60 yaş ise, o zaman FSH ve östradiolün postmenozal aralıkta yer alması

Bir LH-RH agonisti ya da antagonisti almakta olan kadınlar için menozu girdi demek mümkün değildir. Adjuvan kemoterapi sırasında premenozal olan kadınlarda, amenore menozu girmenin güvenilir bir göstergesi değildir.

ADJUVAN KEMOTERAPİ

TRANSTUZUMAB İÇERMİYEN PROTOKOLLER

Önerilen Adjuvan Protokoller

TAC protokolü

- Doksetaksel 75 mg/m² IV 1.gün
- Doksorubisin 50 mg/m² IV 1.gün
- Siklofosfamid 500 mg/m² IV 1.gün
21 günde bir 6 kür
(Tüm kürlerde filgastrim desteği verilir)

Yoğun doz AC ardından paklitaksel protokolü

- Doksorubisin 60 mg/m² IV 1. gün
- Siklofosfamid 600 mg/ m² IV 1. gün
14 günde bir 4 kür
Ardından
- Paklitaksel 175 mg/ m² 3 saat boyunca IV infüzyon 1. gün
14 günde bir 4 kür
(Tüm kürlerde filgastrim desteği verilir)

AC ardından Paklitaksel protokolü

- Doksorubisin 60 mg/m² 1. gün
- Siklofosfamid 600 mg/ m² IV 1. gün
21 günde bir 4 kür
Ardından
- Paklitaksel 80 mg/ m² 1 saatlik IV infüzyon 12 hafta boyunca haftada bir

TC protokolü

- Doksetaksel 75 mg/m² IV 1. gün
- Siklofosfamid 600 mg/m² IV 1. gün
21 günde bir 4 kür

AC protokolü

- Doksorubisin 60 mg/m² IV 1. gün
- Siklofosfamid 600 mg/m² IV 1. gün
21 günde bir 4 kür

Diğer Adjuvan Protokoller

FAC protokolü

- 5-Fluorourasil 500 mg/m² IV 1. ve 8. gün veya 1. ve 4. gün
- Doksorubisin 50 mg/m² IV 1. gün (veya 72 saatlik devamlı infuzyon)
- Siklofosamid 500 mg/m² IV 1. gün
21 günde bir 6 kür

CAF protokolü

- Siklofosamid 100 mg/m² IV 1. gün
- Doksorubisin 30 mg/m² IV 1. ve 8. gün
- 5-Fluorourasil 500 mg/m² IV 1. ve 8. gün
28 günde bir 6 kür

CEF protokolü

- Siklofosamid 75 mg/m² PO 1-14. gün
- Epirubisin 60 mg/m² IV 1. ve 8. gün
- 5-Fluorourasil 500 mg/m² IV 1. ve 8. gün
(Kotrimoksazol desteği ile)
28 günde bir 6 kür

CMF protokolü

- Siklofosamid 100 mg/m² PO 1-14. gün
- Metotreksat 40 mg/m² IV 1. ve 8. gün
- 5-Fluorourasil 600 mg/m² IV 1. ve 8. gün
28 günde bir 6 kür

AC ardından dosetaksel protokolü

- Doksorubisin 60 mg/m² IV 1. gün
- Siklofosamid 600 mg/m² IV 1. gün
21 günde bir 4 kür
Ardından
- Dosetaksel 100 mg/m² IV 1. gün
21 günde bir 4 kür

EC protokolü

- Epirubisin 100 mg/m² IV 1. gün
- Siklofosamid 830 mg/m² IV 1. gün
21 günde bir 8 kür

Yoğun doz A-T-C protokolü

- Doksorubisin 60 mg/m² IV 1. gün
14 günde bir 4 kür
Ardından
- Paklitaksel 175 mg/ m² 3 saat boyunca IV infüzyon 1. gün
14 günde bir 4 kür
Ardından
- Siklofosamid 600 mg/m² IV 1. gün
14 günde bir 4 kür
(Tüm kürlerde filgastrim desteği verilir)

FEC ardından dozetaksel protokolü

- 5-Fluorourasil 500 mg/m² IV 1. gün
- Epirubisin 100 mg/m² IV 1. gün
- Siklofosamid 500 mg/m² IV 1. gün
21 günde bir 3 kür
Ardından
- Dozetaksel 100 mg/m² IV 1. Gün
21 günde bir 3 kür

FEC ardından haftalık paklitaksel

- 5-Fluorourasil 600 mg/m² IV 1. gün
- Epirubisin 90 mg/m² IV 1. gün
- Siklofosamid 600 mg/m² IV 1. gün
21 günde bir 4 kür
Ardından
- Paklitaksel 100 mg/m² IV 1 saatlik IV infüzyon / haftalık 8 hafta boyunca

TRANSTUZUMAB İÇEREN PROTOKOLLER

Önerilen Adjuvan Protokoller

AC ardından Transtuzumab ile T protokolü

- Doksorubisin 60 mg/m² IV 1. gün
- Siklofosamid 600 mg/m² IV 1. gün
21 günde bir 4 kür
Ardından
- Paklitaksel 80 mg/m² 1 saatlik IV infüzyon/haftalık-12 hafta boyunca

- Paklitakselin ilk dozu ile birlikte Transtuzumab 4 mg/kg IV
Ardından
- 1 yıl boyunca haftalık 2 mg/kg IV Transtuzumab.
Alternatif olarak; Paklitaksel tedavisinin tamamlanmasının ardından, 1 yıllık transtuzumab tedavisi tamamlanana kadar her 3 haftada bir 6 mg/kg Transtuzumab kullanılabilir.
Başlangıçta, 3., 6. ve 9. aylarda kardiyak değerlendirme

Yoğun doz AC ardından paklitaksel protokolü

- Doksorubisin 60 mg/m² IV 1. gün
- Siklofosamid 600 mg/ m² IV 1. gün
14 günde bir 4 kür
Ardından
- Paklitaksel 175 mg/ m² 3 saat boyunca IV infüzyon 1. gün
14 günde bir 6 kür
(Tüm kürler filgastrim desteği verilir)
- Paklitakselin ilk dozu ile birlikte Transtuzumab 4 mg/kg IV
Ardından
- 1 yıl boyunca haftalık 2 mg/kg IV Transtuzumab.
Alternatif olarak; Paklitaksel tedavisinin tamamlanmasının ardından, 1 yıllık transtuzumab tedavisi tamamlanana kadar her 3 haftada bir 6 mg/kg Transtuzumab kullanılabilir.
Başlangıçta, 3., 6. ve 9. aylarda kardiyak değerlendirme

AC ardından Transtuzumab ile T protokolü

- Doksorubisin 60 mg/m² IV 1. gün
- Siklofosamid 600 mg/m² IV 1. gün
21 günde bir 4 kür
Ardından
- Paklitaksel 175 mg/m² 3 saatlik IV infüzyon 1. Gün
21 günde bir 4 kür
- Paklitakselin ilk dozu ile birlikte Transtuzumab 4 mg/kg IV
Ardından
- 1 yıl boyunca haftalık 2 mg/kg IV Transtuzumab.
Alternatif olarak; Paklitaksel tedavisinin tamamlanmasının ardından, 1 yıllık transtuzumab tedavisi tamamlanana kadar her 3 haftada bir 6 mg/kg Transtuzumab kullanılabilir.
Başlangıçta, 3., 6. ve 9. aylarda olmak üzere kardiyak değerlendirme

TCH protokolü

- Dosetaksel 75 mg/m² IV 1.gün
Ardından
- Karboplatin AUC 6 IV 1. gün
21 günde bir 6 kür
- Transtuzumab 4 mg/kg IV 1. Hafta
Ardından
- Transtuzumab 2 mg/kg IV 17 hafta boyunca
Ardından
- 1 yıllık Transtuzumab tedavisi tamamlanana kadar her 3 haftada bir 6 mg/kg Transtuzumab
Başlangıçta, 3., 6. ve 9. aylarda olmak üzere kardiyak değerlendirme

DİĞER ADJUVAN REJİMLER

Dosetaksel + Transtuzumab ardından FEC protokolü

- Dosetaksel 100 mg/m² 1 saatlik IV infüzyon 1.gün
21 günde bir 3 kür
- Dosetakselin ilk dozu ile birlikte Transtuzumab 4 mg/kg IV 1. Gün
Ardından
- Transtuzumab tedavisini 9 haftaya tamamlayacak şekilde haftalık 2 mg/kg IV Transtuzumab
Ardından
- 5-Fluorourasil 600 mg/m² IV 1. gün
- Epirubisin 60 mg/m² IV 1. gün
- Siklofosamid 600 mg/m² IV 1. gün
21 günde bir 3 kür
Başlangıçta, son FEC küründen sonra, kemoterapi sonrası 12. ve 36. aylarda kardiyak değerlendirme

Kemoterapinin ardından transtuzumab

- En az 4 kür boyunca onaylanmış adjuvan kemoterapi protokolü
Ardından
- Tek doz Transtuzumab 8 mg/kg IV
Ardından
- Transtuzumab 6 mg/kg IV 1 yıl boyunca 21 günde bir
Başlangıçta, 3., 6. ve 9. aylarda kardiyak değerlendirme

AC ardından Transtuzumab ile birlikte Doksetsel protokolü

- Doksorubisin 60 mg/m² IV 1. gün
- Siklofosamid 600 mg/m² IV 1. gün
21 günde bir 4 kür
Ardından
- Doksetsel 100 mg/m²
21 günde bir 4 kür
- Doksetselin ilk dozu ile birlikte Transtuzumab 4 mg/kg IV 1. Hafta
Ardından
- Transtuzumab 2 mg/kg IV haftalık-11 hafta boyunca
Ardından
- Transtuzumab 6 mg/kg IV 1 yıl boyunca 21 günde bir
Başlangıçta, 3., 6. ve 9. aylarda kardiyak değerlendirme

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ

TRANSTUZUMAB İÇEREN PROTOKOLLER

Neoadjuvan T ardından Transtuzumab ile FEC protokolü

- Paklitaksel dozu başlamadan hemen önce tek doz Transtuzumab 4 mg/kg
IV
Ardından
- Transtuzumab 2 mg/kg IV haftalık-23 hafta boyunca
- Paklitaksel 225 mg/m² 24 saat boyunca IV infüzyon
21 günde bir 4 kür
- (Alternatif olarak; haftalık Paklitaksel 80 mg/m² 1 saatlik IV infüzyon-
12hafta boyunca verilebilir)
Ardından
- 5-Fluorourasil 500 mg/m² IV 1. ve 4. gün
- Epirubisin 75 mg/m² IV 1. gün
- Siklofosamid 500 mg/m² IV 1. gün
21 günde bir 4 kür

İndeks

A

- AC ardından dosetaksel protokolü, 87
- AC ardından paklitaksel protokolü, 86
- AC ardından Transtuzumab ile birlikte
Dosetaksel protokolü, 91
- AC ardından Transtuzumab ile
T protokolü, 88, 89
- AC protokolü, 86
- Adjuvan endokrin tedavi, 41
- Adjuvan kemoterapi, 86
- Adjuvan sistemik tedavide genel
yaklaşımlar, 54
- Adjuvan sitotoksik kemoterapi, 50
- Adjuvan Trastuzumab tedavisi, 52
- Aksiller meme kanseri, 62
- Aromataz inhibitörlerinin (Aİ) ER ve/veya
PR (+) postmenopoze hastalarda
adjuvan kullanımı, 46

B

- Başlangıç tedavisi olarak cerrahi
rezeksiyonu uygun olmayan veya
teknik olarak mümkün olmayan
hastalar (klinik IIIA (T3N1M0 hariç),
IIIB veya inflamatuvar), 60
- Başlangıç tedavisi olarak cerrahi
uygulanmış hastalar, 60
- Bisphosphonatlar, 73
- Büyük klinik evre IIA ve IIB tümörler ve
T3N1M0 tümörlerde preoperatif
kemoterapi, 58

C

- CAF protokolü, 87
- CEF protokolü, 87
- CERRAHİ, 27
- CMF protokolü, 87

D

- DCIS'in sınıflandırılması, 9
- Diğer adjuvan protokoller, 87
- Diğer adjuvan rejimler, 90
- Dosetaksel + Transtuzumab ardından
FEC protokolü, 90
- Duktal karsinoma in situ (DCIS), 9, 17

E

- EC protokolü, 87
- Endokrin tedavide temel prensipler, 46
- Erkek meme kanseri, 63
- Erken evre (Evre I,II) meme kanserinde
cerrahi tedavi öncesi yapılması
gereken tetkikler, 12
- Erken evre meme kanserinde (Evre I, II)
sistemik tedavi öncesi tetkikler, 14
- ER-pozitif HER-2-negatif hastalarda
kemoendokrin tedavi, 39
- Evre I, IIA, IIB veya T3N1M0 invazif
meme kanserinde tedavi, 25
- Evre III invazif meme kanseri
(klinik evre III hastalar), 60
- Evreleme, 4

F

- FAC protokolü, 87
- FEC ardından dosetaksel protokolü, 88
- FEC ardından haftalık paklitaksel, 88

G

- Gebelikte meme kanseri, 81
- Genel bakış, 1

H

Histolojik grad, 6
Histolojiye göre tümörlerde adjuvan tedavi, 52

I

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İAB), 10
İnflamatuvar meme kanseri, 61
İnvazif meme kanseri, 9

K

Kanser tanısı için uygulanan biyopsilerde dikkat edilmesi gerekenler, 10
Karsinoma in Situ, 9
Kemoterapinin ardından transtuzumab, 90
Kemoterapi-radyoterapi-tamoksifen /aromataz inhibitörü sırası, 67

L

Lenf nodu negatif hastalık (T1-T3N0), 31
Lenf nodu pozitif hastada sistemik tedavi, 55
Lenf nodu pozitif hastalık, 32
Lobüler karsinoma in situ, 21
Lobüler karsinoma in situ (LCIS), 9
Lokal-bölgesel tedavi, 27
Lokal ileri meme kanserinde lokal tedavi öncesi tetkikler (Klinik Evre III), 14

M

Meme kanserinde biyopsi, 10
Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler, 38
Meme kanserinde tedavi öncesi değerlendirme, 12
Meme kanserinin histopatolojisi, 8
Meme koruyucu cerrahi, 30
Meme koruyucu cerrahide radyoterapi endikasyonları, 31, 33
Meme koruyucu cerrahi kriterleri, 30
Memenin filloides tümörleri (Sistosarkoma Filloides), 77

Menopozun tanımı, 92
Mikrometastazlar ve izole tümör hücreleri, 5
Modifiye radikal mastektomi sonrası radyoterapi endikasyonları, 31, 32

N

Neoadjuvan endokrin tedavi, 62
Neoadjuvan kemoterapi, 91
Neoadjuvan kemoterapi rejimleri, 62
Neoadjuvan T ardından Transtuzumab ile FEC protokolü, 91

O

Önerilen Adjuvan Protokoller, 86, 88
"Over ablasyonu veya supresyonu + tamoksifen" ne zaman tercih edilmelidir?, 47

P

Paget hastalığı, 21
Palpe edilemeyen meme kanseri, 28
Patolojik değerlendirme, 8
Postmenopoze, 54, 55
Postmenopoze (IIIA), 60
Premenopoze, 54, 55
Premenopoze (IIIA), 60

R

Radyoterapi, 31

S

Saf invazif olmayan karsinomlar (Evre 0), 17
Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisi, 6
Sistemik tedavi, 35
Sistemik tedavi seçimi için yapılan değerlendirme ve prognostik ve prediktif faktörler, 35
Sonuç, 6

T

T1N0M0, 54

T2T3N0, 54

TAC protokolü, 86

Takip, 21

TCH protokolü, 90

TC protokolü, 86

Tedavi, 15

Transtuzumab içeren protokoller, 88, 91

Transtuzumab içermeyen protokoller, 86

Tru-cut core biyopsi, 10

Tutulan lenf nodu sayısı ve aksilla dışı
lenf nodları, 5

Y

Yoğun doz AC ardından paklitaksel
protokolü, 86, 89

Yoğun doz A-T-C protokolü, 88

www.nobelip.com

