

MEME KANSERİ

TANI - TEDAVİ - TAKİP

**İstanbul Konsensusu
2006**

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

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**2006
NOBEL TIP KİTABEVLERİ**

© 2007 NOBEL TIP KİTABEVLERİ

**MEME KANSERİ
TANI - TEDAVİ – TAKİP
İSTANBUL KONSENSUSU 2006**

Prof. Dr. Erkan Topuz
Prof. Dr. Adnan Aydınler
Prof. Dr. Faruk Aykan

ISBN: 975-420-527-2

NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.

Merkez:

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

Şube:

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

Şube:

Kadıköy Rıhtım Cad. Derya İş Merkezi No. 7 Kadıköy-İstanbul Tel: (0216) 336 60 08 Fax: (0216) 345 58 25

Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi
Halk Sok. No: 5 Sıhhiye-Ankara
Tel: (0312) 431 16 33
Fax: (0312) 432 21 85

İzmir: Güven & Nobel Tıp Kitabevi
168. Sok. No. 10/1 Bornova-İzmir
Tel: (0232) 339 16 96
Fax: (0232) 339 17 54

İzmir: SSK İş Hanı P/36 Konak-İzmir
Tel: (0232) 425 27 58
Fax: (0232) 483 57 02

Bursa: Güneş & Nobel Tıp Kitabevi
Altıparmak Cad. Burç Pasajı, Bursa
Tel/Fax: (0224) 224 60 21

Adana: Nobel Kitabevi
Adnan Kahveci Bulvarı 31/C Adana
Tel: (0322) 233 00 29
Fax: (0322) 234 99 56

Samsun: Nobel Tıp Kitabevi
Ulugazi Mah. 19 Mayıs Bulvarı 16/6 Samsun
Tel: (0362) 435 08 03
Fax: (0362) 435 04 90

www.nobelip.com

Bu kitabın, 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince yazarın yazılı izni olmadan kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz; fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz; resim, şekil, şema, grafik, vb. ler kopya edilemez. Her hakkı Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti'ne aittir.

Düzenleme : Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
Baskı / Cilt : Nobel Matbaacılık

İÇİNDEKİLER

ERKEN TANI	1
EVRELEME	3
MEME KANSERİNDE YENİ TNM SINIFLANDIRMASI	4
PATOLOJİK DEĞERLENDİRME	8
MEME KANSERİNDE TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME	10
TEDAVİ	12
SAF İNVAZİF OLMAYAN KARSİNOMLAR (EVRE 0)	13
EVRE I, IIA, IIB VEYA T3N1M0 İNVAZİF MEME KANSERİ	18
RADYOTERAPİ	21
SİSTEMİK TEDAVİ	24
ADJUVAN EDOKRİN TEDAVİ	28
ADJUVAN SİTOTOKSİK KEMOTERAPİ	33
ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİDE GENEL YAKLAŞIMLAR	36
BÜYÜK KLİNİK EVRE IIA ve IIB TÜMÖRLER ve T3N1M0 TÜMÖRLERDE PREOPERATİF KEMOTERAPİ	41
EVRE III İNVAZİF MEME KANSERİ (KLİNİK EVRE III HASTALAR) ...	42
TEDAVİ SONRASI SÜRVEYANS VE TAKİP	44
KEMOTERAPİ-RADYOTERAPİ-TAMOKSİFEN SIRASI	48
LOKAL VE BÖLGESEL YİNELEME	52
HORMON RESEPTÖRÜ NEGATİF HASTALARDA LOKAL ve REJYONEL REKÜRREN MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ	54
HORMON RESEPTÖR POZİTİF HASTALARDA LOKAL ve REJYONEL REKÜRREN MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ	55
METASTATİK MEME KANSERİ	56
ADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ OLAN VAKALARDA METASTAZDA TEDAVİ SEÇİMİ	60
EK I. MENOPOZ TANIMI	64

EK II. ADJUVAN KEMOTERAPİ REJİMLERİ	65
MEME KANSERİNDE ÖRNEK ADJUVAN KEMOTERAPİ REJİMLERİ	66
EK III. REKÜRAN YA DA METASTATİK MEME KANSERİNDE TERCİH EDİLEN KEMOTERAPİ REJİMLERİ	69
METASTATİK MEME KANSERİNDE ÖRNEK KEMOTERAPİ REJİMLERİ	70
METASTATİK MEME KANSERİNDE TRASTUZUMABLA KOMBİNASYON HALİNDE ÖRNEK KEMOTERAPİ REJİMLERİ	72
EK IV. ÖNERİLERİN AÇIKLANMASI	73
İNDEKS	74

ÖNSÖZ

Kanser tanı ve tedavisindeki gelişmeler doğrultusunda ülkemizdeki tedavi farklılıklarını en aza indirmek amacıyla 2. Ulusal Konsensus Toplantısı Mart 2006 tarihinde İstanbul'da yapılmıştır.

Multidisipliner toplantıda konu ile ilgili son yayınların bildirildiği kısa konuşmalar sonrasında oturum başkanları ve katılımcıların tartışmaları ile hazırlanan rapor konuşmacı ve oturum başkanlarına gönderilerek ek önerileri sorulmuştur. Gelen öneriler doğrultusunda gerekli değerlendirmeler yapılarak kitabın son hali oluşturulmuştur.

Üç yılda bir tekrarlanan konsensus toplantıları ülke çapında hastaların tedavi ve takiplerinin ortak bir rehber ile yapılmasına katkıda bulunacaktır.

Koordinatörler:

Prof. Dr. Erkan Topuz

Prof. Dr. Adnan Aydın

Prof. Dr. Faruk Aykan

ERKEN TANI

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

Meme kanseri vakalarının büyük çoğunluğunda etyoloji 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.

40 yaş üstündeki kadınlarda yılda bir kez mamografi tarama amacı ile 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 2006). Bu gruptaki kişiler kalıtsal meme/yumurtalık kanseri riski olan kişiler olarak değerlendirilirler. Daha genç yaştan itibaren mamografi takibi ve daha ayrıntılı jinekolojik tümör takibi yapılır. Genetik test yaptırabilirlerse bu daha kesin olarak doğrulanabilir. Genetik test yaptırılarda *BRCA1/BRCA2* mutasyonu saptanmazsa diğer normal riskli kadınlardaki gibi tarama önerilir. Test yaptırap mutasyon bulunanlar veya testi yaptıramayanlar ise riskli grupta kabul edilirler. Bu gruptaki kişiler kalıtsal meme/yumurtalık kanseri riski olan kişiler olarak değerlendirilirler. 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. Kendisinde her hangi 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 kişilerde kalıtsal meme/yumurtalık kanseri riski vardır:

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 her hangi bir yaşta saptanması ve en az 2 yakın akrabada daha yumurtalık kanseri hikâyesi olanlar,
5. Yakın akrabasında meme kanserinin her hangi 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 her hangi 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,

2 • MEME KANSERİ - İSTANBUL KONSENSUSU 2006

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-Fraumen 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 adeno-kanserler veya çocukluk çağı kanseri hikâyelerinin olması) hikâyesi olanlar.
15. Askhenazi Yahudileri

KATILAN MERKEZLER

İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Onkoloji Enstitüsü
Çukurova Tıp Fakültesi
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Ankara
Gülhane Askeri Tıp Fakültesi İstanbul
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
Haseki Hastanesi
Haydarpaşa Siyami Ersek Hastanesi
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Metropolitan Florance Nightingale Hastanesi
SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi
SSK Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Hastanesi
Şişli Etfal Hastanesi
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi
100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

KOORDİNATÖRLER

Prof. Dr. Erkan Topuz
Prof. Dr. Adnan Aydın
Prof. Dr. Faruk Aykan

Taslak aşağıda isimleri belirtilen ve panellerde görev alan kişilere tekrar gönderilerek fikirleri alınmıştır.

(Alfabetik sırayla)

Dr. Hilmi Alanyalı
Dr. Işık Aslay
Dr. Lale Atahan
Dr. Nuran Beşe
Dr. Maktav Dinçer
Dr. Dilek Dinçol
Dr. Yeşim Eralp
Dr. Melek Erkişi
Dr. Yasemin Giles
Dr. Erdem Göker
Dr. Nilüfer Güler
Dr. Hamdi Güngel

Dr. Ayfer Haydaroğlu
Dr. Fikri İçli
Dr. Abdullah İçci
Dr. Abud Kebudi
Dr. Münir Kınay
Dr. Mahmut Müslümanoğlu
Dr. Meltem Nalça
Dr. Sait Okkan
Dr. Handan Onur
Dr. Ahmet Öber
Dr. Yavuz Özışık
Dr. Serdar Özkök

Dr. Vahit Özmen
Dr. Pınar Saip
Dr. Süheyla Serdengeçti
Dr. Cemalettin Topuzlu
Dr. Serdar Turhal
Dr. Sıtkı Tuzlalı
Dr. Aytuğ Üner
Dr. Necdet Üskent
Dr. Şuayip Yalçın
Dr. İdris Yüce

EVRELEME

Meme kanserinde 1997 de AJCC TNM sınıflandırması (Tablo 1) ve evrelemesi de-
ğişmiştir (Tablo 2) (1,2).

Tablo 1. Meme Kanserinde American Joint Committee on Cancer'in Eski (1997)TNM Sınıflandırması ve Evreleme.

T	<p>Primer tümör</p> <p>T_x Primer tümör tayin edilememektedir</p> <p>T₀ Primer tümöre ait bulgu yoktur</p> <p>T_{is} Karsinoma in situ; intraduktal karsinoma, lobular karsinoma in situ veya beraberinde tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı</p> <p>Not: Beraberinde tümör boyutu ölçülebilen Paget hastalığı boyutlarına göre evrelendirilir.</p> <p>T₁ Tümörün en büyük boyutu 2.0 cm'den küçük</p> <p>T_{1mic}: Mikroinvazyon 0.1 cm'den daha küçük</p> <p>T_{1a}: Tümörün en büyük boyutu 0.1 cm'den büyük, 0.5 cm'den küçük</p> <p>T_{1b}: Tümörün en büyük boyutu 0.5 cm'den büyük, 1.0 cm'den küçük</p> <p>T_{1c}: Tümörün en büyük boyutu 1.0 cm'den büyük, 2.0 cm'den küçük</p> <p>T₂ Tümörün en büyük boyutu 2.0 cm'den büyük, 5.0 cm'den küçük</p> <p>T₃ Tümörün en büyük boyutu 5.0 cm'den büyük</p> <p>T₄ (a) göğüs duvarı veya (b) cilde invazyon gösteren herhangi büyüklükteki tümör,</p> <p>Not: Kaburgalar, interkostal kaslar veya serratus anterior kası göğüs duvarına aittir, fakat pectoral kas göğüs duvarına ait değildir.</p> <p>T_{4a}: Göğüs duvarına yayılım</p> <p>T_{4b}: Ödem (peau d'orange) veya meme cildinin ulserasyonu veya aynı memedeki satellit nodül</p> <p>T_{4c}: Her ikisi (T_{4a} ve T_{4b})</p> <p>T_{4d}: İnflamatuvar karsinoma</p>
N	<p>Bölgesel Lenf Nodları</p> <p>Klinik Sınıflandırma</p> <p>N_x Bölgesel lenf nodları saptanamıyor (önceden çıkartılmış olması gibi)</p> <p>N₀ Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok</p> <p>N₁ İpsilateral lenf noduna (larına) mobil metastaz varlığı</p> <p>N₂ İpsilateral lenf noduna (larına) fikse metastaz varlığı, lenf nodları birbirlerine veya diğer dokulara yapışık olabilir.</p> <p>N₃ İpsilateral internal mammaryan lenf noduna (larına) metastaz varlığı</p> <p>Patolojik Sınıflandırma</p> <p>pN_x Bölgesel lenf nodları saptanamıyor (önceden çıkartılmış olması gibi)</p> <p>pN₀ Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok</p> <p>pN₁ İpsilateral lenf noduna (larına) mobil metastaz varlığı</p> <p>pN_{1a}: Sadece mikrometastaz (0.2 cm'den küçük olması)</p> <p>pN_{1b}: Herhangi bir metastazın 0.2 cm'den büyük olması</p> <p>pN_{1bi}: 1 ila 3 lenf noduna metastaz, hepsi 0.2 cm'den küçük ve tümünün en büyük boyutu 2.0 cm'den küçük</p> <p>pN_{1bii}: 4 veya daha fazla lenf noduna metastaz ve hepsi 0.2 cm'den küçük ve tümünün en büyük boyutu 2.0 cm'den küçük</p> <p>pN_{1biii}: En büyük boyutu 2 cm'den küçük olan ve lenf nodu kapsülünü aşan metastaz</p> <p>pN_{1biv}: En büyük boyutu 2 cm veya daha fazla olan lenf noduna metastaz</p> <p>pN₂ İpsilateral lenf noduna (larına) fikse metastaz varlığı, lenf nodları birbirlerine veya diğer dokulara yapışık olabilir</p> <p>pN₃ İpsilateral internal mammaryan lenf noduna (larına) metastaz varlığı</p>
M	<p>Uzak Metastaz</p> <p>M_x Uzak metastaz saptanamadı</p> <p>M₀ Uzak metastaz yok</p> <p>M₁ Uzak metastaz var (ipsilateral supraklavikular lenf noduna yayılım metastaz kabul edilir)</p>

4 • MEME KANSERİ - İSTANBUL KONSENSUSU 2006

Meme Kanserinde Evreleme.			
Evre	T	N	M
Evre 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Evre I	T ₁	N ₀	M ₀
Evre IIA	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 ₃	N ₀	M ₀
Evre IIIA	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
Evre IIIB	T ₃	N ₂	M ₀
	T ₄	N _X	M ₀
Evre IV	Herhangi T	N ₃	M ₀
	Herhangi T	Herhangi N	M ₁

Meme Kanserinde Yeni TNM Sınıflandırması

Mammografik tetkiklerin yaygınlaşması, sentinel lenf nodu diseksiyonu ve moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesi invazif meme kanserlerinin daha erken evrelerde saptanmasına yol açmıştır. 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 hücresinin 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 çalışmalarda 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 prognoz aksiller tutulum ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Bu nedenle yeni evrelemede İM tutulumu aksiller metastaz ile birlikte ele alındı. Buna göre, klinik olarak görüntelenemeyen ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile tanısı konan İM lenf nodları beraberinde aksilla metastazı yoksa N1b, 1-3 aksilla nodu tutulmuşsa N1c, 3'den fazla 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 prognozunun 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 dâhil edildiler.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Klinik olarak aksillası negatif olan erken evre (Evrel, 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 evrelendirilmesi 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 net-

6 • MEME KANSERİ - İSTANBUL KONSENSUSU 2006

lik kazanmamıştır. Büyük tümörler genellikle yüksek gradlı olduğu ve adjuvan kemo-terapi hemen her zaman önerildiği için bu grupta sorun yoktur. Ancak küçük tümör-lerde histolojik gradı dikkate alarak tedavi konusunda bir öneride bulunmak için ye-terli düzeyde veri bulunmamaktadır. Bu nedenle son sistemde de histolojik grad ev-velemeye katılmamıştır.

Sonuç

Meme kanserinin yeni evreleme sistemi Tablo 2’de özetlenmiştir. Son yıllarda sık-lıkla kullanılan ancak prognostik önemi henüz kanıtlanamamış olan moleküler belir-teçlerin yöntemlerinde standardizasyon sağlandığı takdirde ilerleyen yıllarda sınıf-landırmaya katılmaları söz konusu olabilir.

Tablo 2. Meme Kanserinde 2002 yılı TNM Sınıflandırması ve Evreleme Sistemi.

T	Primer tümör
T _x	Değerlendirilemeyen primer tümör
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}	T _{4a} ve T _{4b}
T _{4d}	Enflamatuvar karsinom
N	Bölgesel Lenf Nodülleri
	<i>Klinik Sınıflandırma</i>
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

Tablo 2. Meme Kanserinde 2002 yılı TNM Sınıflandırması ve Evreleme Sistemi (Devamı).

Patolojik Sınıflandırma	
pN _x	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
pN ₀	Bölgesele lenf nodu metastazı yok
pN _{0(i-)}	Bölgesele lenf nodu metastazı yok, İHK (-)
pN _{0(i+)}	Bölgesele lenf nodu metastazı yok, İHK (+), ancak tümör infiltrasyon alanı ≤0.2 mm
pN _{0(mol-)}	Bölgesele lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (-)
pN _{0(mol+)}	Bölgesele lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (+)
pN ₁	
pN _{mi}	Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı >0.2 mm, ?2.0 mm
pN ₁	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'den 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
M	Uzak Metastaz
M _x	Değerlendirilemeyen uzak metastaz
M ₀	Uzak metastaz yok
M ₁	Uzak metastaz var

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 ₃	N ₀	M ₀
Evre IIIA	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
Evre IIIB	T ₃	N ₂	M ₀
	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₁	M ₀
	T ₄	N ₂	M ₀
Evre IIIB	T ₁₋₄	N ₃	M ₀
Evre IV	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁

PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Proliferatif meme anomalileri lobüler ve duktal epitelle sınırlıdır. Hem lobüler hem de duktal epitelde, hiperplazi, atipik hiperplazi, karsinoma *in situ* ve invazif karsinom dâhil bir yelpaze şeklinde proliferatif anomaliler görülebilir. 4 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 özellikle 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 bildirilmemesi ve tümör gradının tutarlı bir şekilde raporlanmamasıdır. Tutarlı, muğlâk 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 İn 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 özel bir tedaviye gerek olmayıp, kadınlar daha yakından izlenmelidir.

Duktal karsinoma *in situ* (DCIS)

Histolojisi, küçük duktustardaki 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.

DCIS sınıflandırması

DCIS sınıflandırması aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Yüksek grad: nükleer grade yüksek, nekroz (komedo nekroz) mevcut ve yaygın, ancak gerekli değil. Belirgin nükleer atipizm ile nekrozsuz dcis'ta da yüksek grade.

Düşük grad: nükleer grade düşük, nekroz yok.

"Intermediate" grad: nükleer grade düşük ve nekroz var. Ya da nekroz yok ancak nükleer değişiklikler düşük ve yüksek grade arası

Tablo 3. DCIS'in sınıflandırılması.			
<i>Histoloji</i>	<i>Nukleer Grad</i>	<i>Nekroz</i>	<i>DCIS Grad</i>
Komodo	Yüksek	Yaygın	Yüksek
İntermediate	İntermediate	Fokal veya yok	İntermediate
Non-komodo	Düşük	Yok	Düşük

Memenin Patolojik Sınıflaması (WHO)

- Lobüler karsinoma in situ (LCIS)
- Duktal karsinoma in situ (DCIS)
- Mikroinvaziv karsinom
- İnvaziv duktal karsinom, nos (özellik göstermeyen tip)
- İnvaziv lobüler karsinom
- Tubuler karsinom
- Müsinöz karsinom
- Medüller karsinom
- İnvaziv papiller karsinom
- İnvaziv kribriform karsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Seyrek görülenler:**
- Nöroendokrin tümörler
 - solid nöroendokrin karsinom
 - atipik karsinoid tümör
 - small cell/oat cell karsinom
 - büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- Apokrin karsinom
- Metaplastik karsinom
 - Saf epitelyal metaplastik karsinom
 - skuamöz hücreli karsinom
 - iğsi hücre metaplazili adenokarsinom
 - adenoskuamöz karsinom
 - mukoepidermoid karsinom
- Mikst epitelyal/mezenkimal metaplastik karsinom
- Lipidden zengin karsinom
- Sekretuar karsinom
- Onkositik karsinom
- Adenoid kistik karsinom

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 ek-sizyonel biyopsidir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İAB); Şüpheli tümör dokusu içerisine yerleştirilen 20-25 G (gauge) iğne içerisine tümör hücrelerinin alınması, bunların lamalar 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. Selim lezyonların tanısında İAB'nin duyarlılığı daha azdır.

Tru-cut core biyopsi; Kesici iğne biyopsisi adı da verilmektedir. Tercih edilmesi gereken biyopsi şeklidir (öneri 2). 12-14G(gauge) iğnesi olan vakumlu özel tabanca sistemi ile yapılan biopsi işlemidir. Tanı için genellikle yeterli tümör dokusu alınmaktadır ve patoloğ 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 yayılımını hızlandırır.
2. İğne traktüsü veya insizyonel biyopsi insizyonu ameliyat sırasında yapılan kesinin içinde olmalıdır. Böylece daha önceki biopsi ile yayılma riski olan dokular çıkarılmış olur. Biyopsi ile kesin cerrahi girişim arasındaki sürenin üç haftayı geçmemesi önerilmektedir.
3. Alınan materyal tümörden ve yeterli miktarda olmalıdır.
4. Biyopsi materyalinin işaretlenmesi (cerrahi sınır tayini) ve uygun ortamda saklanması da önemlidir. Eğer cerrahi tedavi olarak geniş eksizyon düşünülüyor ise, mürekkep ve farklı dikiş materyalleri ile işaretleme, patoloğ tarafından tümörün hangi sınırdaki devam ettiğinin daha kolay belirlenmesini sağlar. Cerrahi sınırın pozitif olduğu sınıra re-eksizyon uygulanır.

Meme kanseri tedavisinin planlanması için, hastalığın yaygınlığının ve mikroskopik özelliklerinin tam bilgisine sahip olunmalıdır. Bu özellikler hastalığın evresinin belirlenmesine katkıda bulunur, reküran kanser riskinin tahmin edilmesine yardımcı olur ve tedaviye yanıtı öngörmek için bilgi sağlar. Bu faktörler çıkarılan doku incelenerek belirlenir ve yazılı bir patoloji raporuyla sunulur. Doğru patoloji raporlaması için klinisyen ve patoloğ 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 muğlâklık içermeyen rapor standartlarının kullanımını kuvvetle teşvik edilmektedir.

MEME KANSERİNDE TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

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

(Klinik Evre I-II)

- 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/mültisentrisitenin belirlenmesi için çok önemlidir. Başka bir merkezde ayapılmış olan mikroskopik muayeneye air slaytlar ve parafin kesitleri istenerek, birlikte çalışılan patoloğlara konsülte edilir.
- Tümör ER/PR durumu ve Her2/neu durumu (preoperatif olarak bilinmesi bazı özel durumlarda gerekebilir)
- Meme koruyucu cerrahi planlanan kadınlarda mikrokalsifikasyon varlığında magnifikasyon mamografisi önerilir. Yoğun memesi olan ve genç kadınlarda magnetik rezonans görüntüleme (MRI) istenmelidir.
- Lokalize belirti veya alkalin fosfataz yüksekliğinde kemik sintigrafisi

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

T3N1M0 hastalığı olan hastalarda, eğer hastanın kemik veya batınla ilişkili belirtileri bulunuyorsa veya alkalin fosfataz düzeyleri yüksekse, radyonüklid kemik sintigrafisi ve abdominal BT, ultrason veya MR 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 seçilmiş hastalarda yapılabilir (öneri 3)

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

İnvazif meme kanserinin araştırma ve evrelemede tavsiye edilenler; hasta öyküsü ve fizik muayene, tam kan sayımı, trombosit sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, toraks grafisi, bilateral diyagnostik mamografi ve gerekli durumlarda, meme ultrasonu, tümör östrojen ve progesteron reseptörlerinin belirlenmesi, HER2/*neu* ekspresyonu düzeyi ve patolojik incelemelerdir. Meme koruyucu tedaviyi seçen kadınlarda manyetik rezonans (MR) tercihe bağlı olarak uygulanabilir. Bununla beraber, doku örneği bulunmaması durumunda hastalar, yalnızca MR bulgularına dayanarak meme koruyucu tedavi seçeneğinden mahrum bırakılmamalıdır. Kemik taraması (öneri 2) ve batın görüntülemesi (öneri 2) tercihe bağlıdır.

- Cerrahi tedavi öncesinde akciğer filmi, 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.

EVRE IV METASTATİK VEYA REKÜRREN MEME KANSERİ TETKİKLER

- Hikâye ve Fizik inceleme
- Tam kan sayımı
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Akciğer X-ray
- Kemik sintigrafisi
- Kemik sintigrafisindeki pozitif kemiklerin veya semptomatik kemiklerin radyolojik incelemesi
- Toraks ve batin BT veya MRI incelemesi
- Mümkünse ilk nüksde biyopsi alınmalıdır
- Tümör ER/PR durumu ve Her2/neu durumuna bakılmalıdır (nüksde biyopsi alınamayan hastalarda tümördeki reseptör sonuçları tedavi belirlemede kullanılabilir)
- PET taramasının diğer daha geniş kabul görmüş görüntüleme çalışmalarının yerini almaması tavsiye edilmektedir. (3a) Lokal tedavi planlamasında PET yararlı olabilir.

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 veya rekürren karsinom (evre IV).

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 ve 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. 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 kullanımı etkisiz kalmaktadır. (3b, 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 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 vs.) 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 diğeri %100 olarak verilmektedir. Özellikle küçük tümörü olan (<1cm) 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 biyopsisi 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 inceleme-

de veya reeksizyon veya mastektomi sırasında invazif hastalık saptanan hastalar, invazif karsinoma kılavuzunun uygun evresine göre tedavi edilmelidir.

DUKTAL KARSİNOMA IN-SITU (DCIS)

DCIS'li ve mamografide veya bir başka görüntüleme, fizik muayenede veya biyopside yaygın (yani, 2 veya daha fazla kadranda) hastalığa dair kanıt saptanan hastalara lenf nodu diseksiyonu olmaksızın total mastektomi uygulanması gerekir. Daha sınırlı hastalığı olan ve ilk eksizyonda veya tekrar edilen eksizyonda negatif marjirlere ulaşılan geniş hasta çoğunluğu için meme koruyucu tedavi veya total mastektomi uygun tedavi seçenekleridir. Mastektomi en üst düzeyde lokal kontrol sağlamsa da, mastektomiyle uzun süreli, nedene özgü sağkalım, eksizyon ve tüm meme radyoterapisine eşdeğer görünmektedir. Mastektomiyle tedavi edilen kadınlar meme rekonstrüksiyonu için uygun adaylardır.

- 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, multisentrik 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. Meme koruyucu cerrahide sınır pozitif veya 10 mm'den daha yakın ise, işaretli sınırlardan hangisine yakın ise o duvar reeksizyon yönünden değerlendirilmelidir. Re-eksizyondan sonra sınırlar frozen ve parafin kesitleri ile incelenerek değerlendirilmeli, radyoterapi veya mastektomiye karar verilmelidir. DCIS'da 10 mm'den fazla cerrahi sınır temiz sınırdır, 1 mm altındaki sınırlar yetersiz kabul edilmektedir, 1-10 mm arası bilinmemektedir. Ancak 4 cm ve üzerinde yüksek gradlı tümörü olan hastaların reeksizyon yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir. Lokal tedavi seçimi hastanın hastalıkla bağlantılı sağkalımını etkilemediğinden, hastanın lokal başarısızlık riskinin artması olasılığını kabul edebileceği göz önüne alınmalıdır.

- Tümorektomi yapılmış olan hastalarda radyoterapi uygulanır. Prospektif randomize çalışmalar, saf DCIS'in serbest sınırla eksizyonuna ek olarak tüm memenin ışınlanmasının meme için hastalık rekürans hızını düşürdüğünü, ancak genel sağkalımını etkilemediğini göstermiştir. (7, 8) Kontrollü olmayan bazı kanıtlar seçil-

miş hastalarda, memeye radyoterapi yapılmaksızın tek başına eksizyonla memede rekürens 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. BOOST uygulaması için yeterli veri yoktur. 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 rekürens 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 sınırdaki tümör yok, ve
- Komodo nekroz yok, ve
- Düşük nükleer grad, ve
- 60 yaş üstü hasta.

Diğer bir görüşe göre 15 mm ve altı tümörlerde cerrahi sınır 1 mm üzerinde ise ve komodo nekroz yok ise ve grad I ise RT uygulanmayabileceği belirtilmektedir. Bu hastalar düşük Van Nuys Prognostik İndeksine sahip olmaktadır.

Sınırlı sayıda kanıt; çok küçük (0.5 cm'den küçük), tek merkezli, düşük gradlı ve solid, kribriiform veya papiller DCIS alt tiplerinin aşağıdaki seçeneklerden herhangi biri ile tedavi edilebileceğini düşündürmektedir (NCCN 2006):

1. Eksizyon artı RT
2. Total mastektomi (rekonstrüksiyonlu veya rekonstrüksiyonsuz, ve lenf nodu diseksiyonu olmaksızın)
3. Yalnızca eksizyon, sonrasında klinik takip

- Büyük (>5cm), palpabl, grad 3, komodo 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 tehlikeye düşürebilecek mastektomi, veya anatomik bir yerleşimde (örn. memenin kuyruğu) eksizyonla tedavi edilmesi düşünülen hastalarda, sentinel lenf nodu prosedürü 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 anomalileri yelpazesi içinde, atipik duktal hiperplaziyeye 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 ça-

lişmaya ait veriler tamoksifenin benign meme hastalığı gelişmesi riskini de önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.(15) Erken Meme Kanseri Araştırmacıları'nın genel analizi, 5 yıllık tamoksifen tedavisiyle östrojen reseptörü (ER)-pozitif veya reseptör durumu bilinmeyen tümörü olan kadınlarda invazif meme kanseri rekürensini yıllık olasılığının %52 azaldığını göstermiştir. (2) 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 edilmişlerdir. 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 düşüş 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 (öneri 2). Tamoksifen verilirken dikkat edilmesi gereken kurallar şu şekilde özetlenebilir:

- Düşük gradlı geniş temiz cerrahi sınırlı küçük tümörlerde tamoksifen önerilmeyebilir. Meme koruyucu cerrahi isteyen ve lokal rekürens 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 rekürens 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 rekürens 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 hikaye 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 tanısı konmuş kadınlarda tercih edilen seçenek tek başına gözlemdir, çünkü bu hastalarda invaziv 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 gösterilmiştir.(14)

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.

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.
- 3a. Wahl RL. Current status of PET in breast cancer imaging, staging, and therapy. *Semin Roentgenol.* Jul 2001;36(3):250-260.
- 3b. 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 KANSERİ LOKAL-BÖLGESEL TEDAVİ

CERRAHİ

Erken evre meme kanserinde genellikle ilk tedavi cerrahidir. Meme koruyucu cerrahi veya modifiye radikal mastektomi (MRM) şeklinde yapılabilir. Bir dizi randomize çalışma, evre I ve evre II meme kanserli kadınların çoğunda aksiller lenf nodu diseksiyonu ile birlikte mastektominin veya lumpektomi, aksiller diseksiyon ve tüm meme radyoterapisiyle birlikte meme korucu tedavinin tıbbi olarak eşdeğer primer tedavi seçenekleri olduğunu göstermektedir (öneri 1). (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), Sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılabilir. Yeterli deneyim kazanmış merkezlerde [yüksek SLN bulma oranı(>%90), düşük yanlış negatiflik oranı (<%5)], SLN(-) ise, aksiller disseksiyon yapılmayabilir. Deneyimsiz merkezlerde aksiller disseksiyon invazif meme kanseri olan tüm hastalarda yapılmalıdır.

Klinik evre I veya evre II meme kanseri olan 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.

Aksilla kılavuzunun cerrahi evrelemesi, aksiller lenf nodlarının patolojik durumunu değerlendirmek için bazı durumlarda bir sentinel lenf nodu rezeksiyonuna olur vermektedir. (8-16) Hastaların hepsi sentinel lenf nodu rezeksiyonu için aday değildir. Kendisi için deneyimli sentinel lenf nodu ekibi mevcut olan kişiler uygun adaydır. (17,18) Ek olarak, potansiyel adaylarda aksiller lenf nodları klinik olarak negatif olmalı ya da klinik olarak şüpheli lenf nodlarının kalın iğne biyopsisi veya ince iğne aspirasyon (İİA) biyopsisi sonuçları negatif olmalıdır. Sentinel lenf nodu belirlenemezse veya metastaz yönünden pozitifse (2 mm'den büyük), aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (öneri 1). Sentinal lenf nodu 0.2-2 mm arasında pozitifse aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (öneri 1) veya aksiller RT uygulanmalıdır (öneri 2). Lenf nodu haritalamasıyla 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). Hematoksilen ve eozin boyaması sonucunun muğlak olduğu nadir durumlarda, sitokeratin IHC sonuçlarına güvenmek mantıklıdır.

Palpe Edilemeyen Meme Kanseri; (non-palpabl meme kanseri, mammografi ile saptanan meme kanseri, T1a-b meme kanseri, prelinik meme kanseri veya 1 cm'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, level I,II aksiller diseksiyon yapılmalıdır. Bugünkü bilgilerimize göre, SLN için yapılan immünohistokimyasal (IHC) incelemelerde veya seri kesitlerin H-E boyanmasında mikrometastaz saptanması (<2mm) aksiller diseksiyon yapılmasını engellemektedir. Sentinel lenf nodu haritalaması ve eksizyonu, 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 sağ kalımın 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 rekürensi yönünden artan risk taşırlar. (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 uygulananlarda,
2. Gebelerde,
3. Mamografide yaygın şüpheli veya malign görünümlü mikrokalsifikasyonları olanlarda,
4. Tatmin edici kozmetik sonuç sağlayıcı tek bir insizyon yoluyla lokal eksizyonla çıkarılamayan yaygın hastalığı olanlarda veya
5. Patolojik marjinlerin pozitif olduğu kişilerde.

Patolojide marjinleri pozitif bulunan hastalarda, negatif patolojik marjine ulaşmak için yeniden eksizyon(lar) yapmak gerekebilir. Reeksizyon(lar)dan sonra da marjinler hala 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 yapılmayacak hastalarda tümör yatağına daha yüksek bir radyasyon boost dozu uygulanması düşünülmelidir.

20 • MEME KANSERİ - İSTANBUL KONSENSUSU 2006

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.
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.
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 (bazı deneyimli cerrahlar dren konulabileceğini belirtmektedir). 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 fokal sınır tutulumu (invaziv ya da in situ) varsa RT'den önce re-eksizyon 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:**

- Yetersiz aksiller diseksiyonda: <10 nod çıkarılanlarda. Bazı panelistler 6 ve altında lenf nodu çıkarılmasının radyoterapi için endikasyon oluşturması gerektiğini belirtmiştir.
- Sınır veya pektoral fasya tutulumunda (bu vakalarda öncelikle tekrar cerrahi girişim düşünülmelidir)
- Sınır 2 mm ve daha yakın olduğu durumda (bazı panelistler 1 mm üzerinin negatif sınır olarak kabul edilmesini önermektedir)
- Tümör > 5 cm olanlarda

Radoterapi sahası: Toraks duvarı (öneri 1), ipsilateral supraklavikuler bölge (öneri 2), ipsilateral meme lenf nodları (öneri 3).

Meme Koruyucu Cerrahide Radyoterapi Endikasyonları:

Koruyucu cerrahi yapılmış her invaziv tümör taşıyan meme, tümör çapı ne olursa olsun ışınlanır. Intergroup CALGB/RTOG/ECOG çalışmasında, tanı sırasında 70 yaş ve üstünde olan erken evre meme kanserli kadınlar değerlendirilmiştir. Bu kadınlarda Evre I, östrojen reseptörü pozitif meme kanseri bulunmaktaydı. Hastalar randomizasyonla, tüm meme ışınlanması artı 5 yıl süreyle tamoksifen veya yalnızca 5 yıl süreyle tamoksifen gruplarına ayrıldılar. Lokal-bölgesel rekürens hızları, radyasyon artı tamoksifen grubunda %1 ve tek başına tamoksifen kolunda %4 bulundu. Sağkalım, hastalısız sağkalım veya mastektomiye gerek olması bakımından fark yoktu. 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 meme radyoterapisi olmaksızın bir aromataz inhibitörü kullanılabilir (öneri 1'de tamoksifen; öneri 2'de bir aromataz inhibitörü).(20) Bir başka benzer tasarıma sahip çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.(21)

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.

LENF NODU POZİTİF HASTALIK**Modifiye Radikal Mastektomi Sonrası Radyoterapi Endikasyonları:**

Mastektomi sonrası toraks duvarı ve bölgesel lenf nodu ışınlanmasıyla, nod-pozitif meme kanserinde sağkalım yönünden avantaj sağlandığını düşündüren çalışmalar nedeniyle (22-26) 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 ışınlanması önerilmektedir (öneri 1). Toraks duvarına RT uygulaması lokal rekürens riskini önemli ölçüde azaltmaktadır.(2) İpsilateral internal meme alanının dahil edilmesiyle ilgili olarak panel üyeleri arasında anlaşmazlıklar mevcuttur (öneri 3).

Genel olarak aşağıdaki durumlar radyoterapi kararı sırasında göz önünde bulundurulmalıdır:

- <10 nod çıkarılanlarda. (bazı panelistlerce 6 ve altında lenf nodu çıkarılmasının radyoterapi için endikasyon oluşturması gerektiği öne sürülmektedir).
- 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 LN pozitif hastalarda perikapsüler invazyon varsa veya “iç kadran tümörü olup yüksek grad ve parenkimde lenfovasküler invazyon” varsa RT yapılması gerektiği öne sürülmektedir. 1-3 aksiller lenf nodunun tutulduğu kadınlarda toraks duvarına ve supraklaviküler bölgeye ışınlama tartışmalara neden olmuştur. (1-3) aksiller lenf nodunun tutulduğu ve tümörlerin 5 cm’den büyük olduğu veya mastektomi sonrasında pozitif patolojik sınırları bulunan kadınlara toraks duvarı ve supraklaviküler alanlara RT uygulanmalıdır (öneri 1). Çalışmalarda mastektomi ve kemoterapi sonrası RT ile avantaj sağlandığı gösterildiğinden, internal meme bölgesi ışınlamasının dahil edilebileceği öne sürülmüştür (öneri 3).

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.

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, McCreedy 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(Abstract 381):99a.

SİSTEMİK TEDAVİ

Sistemik tedavi seçimi için 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 göstermektedir. Trastuzumabın adjuvan olarak mı yoksa rekürren 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 testine kıyasla prognostik veya öngörülse 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 öngörmeye 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. Halen mevcut olan gen temelli testlerin hiçbirisi, klinik karar vermede rutin kullanım için yeterince test edilmemiştir.

En güçlü prognostik faktörler hasta yaşı, komorbidite, tümörün boyutu, tümörün gradı, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ve olasılıkla 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 tümörünki arasında bir bağlantı 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 bu hasta alt gruplarında endokrin terapi ve kemoterapi kullanımı, mutlak riskte beklenen azalmayla, hasta bireyin, riskteki bu giderek artan azalmaya karşılık ortaya çıkacak toksisiteyi kabul edip etmemesi arasındaki dengeye dayandırılmaktadır.

Lenf nodu tutulumu olan veya çapı 1 cm'den büyük tümörü olan hastalar adjuvan kemoterapi için uygun adaylardır (Öneri 1). Çapı 1 cm'den büyük, lenf nodu negatif, hormon reseptörü negatif tümörü olan kadınlarda, kemoterapi tavsiye edilir (Öneri 1). Çapı 1 cm'den büyük, lenf nodu negatif, hormon reseptörü pozitif tümörü olanlarda, endokrin terapiyle birlikte kemoterapi tavsiye edilir (Öneri 1). Endokrin terapi ve kemoterapi kullanımı, mutlak riskte beklenen azalma ve hasta bireyin, riskteki bu basamaklı azalmaya karşılık ortaya çıkacak toksisiteyi kabul edip etmemesi arasındaki dengeye dayandırılmalıdır.

Tablo 3. 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 ve 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 Lenf nodu 1-3 pozitif ve Her2 negatif
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. Grad: histolojik ve/veya nükleer grad. Her2 pozitif: IHC 3 pozitif veya FISH pozitif.	

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 kullanımla karşılaştırıldığında hastalısız sağkalımı artırdığını göstermektedir. (22) Bu nedenle, önce kemoterapi, ardından endokrin terapi 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.

Tablo 3'de lenf nodu negatif meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler belirtilmiştir.

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(Abtract 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 terapi düşünülmelidir.(1) Seçilmiş çalışmalar, HER2/*neu* onkogenini aşırı üreten meme kanserlerinin hormonlara nispeten refrakter olabileceğini göstermekte ise de, diğer çalışmalar bu bulguyu doğrulamamıştır.(2-7) Hastaların sonuçlarının olumlu olması nedeniyle adjuvan endokrin terapinin sağlayacağı yararların çok az olacağı lenf nodu negatif, çapı 0.5 veya 0.6 cm altında tümörü olan hastalarda hasta ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

Östrojen reseptörü pozitif meme kanserli kadınlarda adjuvan tamoksifen, kemoterapiden, hasta yaşından, menopoz durumundan veya aksiller lenf nodu durumundan bağımsız olarak, yıllık rekürens olasılığını %39 ve yıllık ölüm olasılığını %31 oranında azaltmaktadır.(2) Prospektif, randomize çalışmalara göre tamoksifenin optimum süresi 5 yıl olarak gözükmemektedir.(8) Randomize çalışmalar, hem tamoksifen hem de kemoterapi verilen hastalarda, önce kemoterapinin, ardından tamoksifenin verilmesi 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 terapi veya 4.5-6 yıl tamoksifen tedavisi sonrasında uzatılmış terapi olarak kullanılmıştır. İki çalışmada tamoksifen veya bir aromataz inhibitörüyle başlangıç adjuvan endokrin terapisi araştırılmıştır. Tek Başına veya Birlikte Arimidex, 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 9366 postmenopozal kadınlardan elde edilen sonuçlar tamoksifene kıyasla anastrozolle daha az rekürens olduğunu göstermiştir (risk oranı 0.87; %95 GA 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 GA 0.73-0.94; p=0.005).(11) Sağkalım yönünden bir fark gözlenmemiştir (risk oranı 0.97; %95 GA 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) ATAC çalışmasına ait henüz sağkalım verisi mevcut değildir. ATAC çalışması alt protokolleri tamoksifene kıyasla anastrozolün yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkisi bulunmadığını(12) ve önemi anlaşılammış, küçük çapta bir farmakokinetik etkileşmeye yol açtığını(13) endometriyal dokuda daha az etkisi olduğunu,(14) göstermektedir.

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 8010 kadın dahil edilmiş, hastalısız sağkalım, letrozolle tedavi edilen kadınlarda üstün bulunmuştur (risk oranı 0.81, %95 GA 0.70-0.93, p=0.003). Progesteron reseptör ekspresyonuyla yarar arasında bir etkileşim gözlenmemiştir. Genel sağkalımda bir fark gözlenmemiştir.

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 4742 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, hastalısız sağkalımda ardışık eksemestanın üstünlüğünü göstermiş (risk oranı 0.64; %95 GA 0.56-0.82; $p<0.001$), genel sağkalımda bir fark saptanmamıştır (risk oranı 0.88; %95 GA 0.67-1.16; $p=0.37$). 3224 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 (risk oranı 0.60, %95 GA 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.109 Relaps riski oranı anastrozolele tedavi lehine bulunmuştur (Risk oranı 0.35; %95 GA 0.18-0.68; $p=0.001$) ve daha az sayıda ölüm gerçekleşmesi lehine bir eğilim mevcuttur ($p=0.1$).(18) Östrojen reseptörü pozitif, progesteron reseptörü negatif olan meme kanserli kadınlar, hastalısız sağkalım yönünden diğer reseptör alt gruplarına göre daha fazla yarar görmüştür (ER-pozitif, PR-negatif için risk oranı 0.58; %95 GA 0.38-0.90).

MA17 çalışması 4.5-6 yıl süreli adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlayan 5187 hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli postmenopozal kadında yapılmıştır. Bu çalışma tamoksifen tedavisi tamamlandıktan sonra letrozolle uzatılmış tedavinin yararlı olduğunu göstermiştir.(19, 20) Aksiller lenf nodu pozitif hastalığı olanlarda sağkalım avantajı görülmekle birlikte (risk oranı - 0.61, 95% GA 0.38-0.98, $p=0.04$), genel sağkalım yönünden bir fark gözlenmemiştir (risk oranı - 0.82, 95% GA 0.57-1.19, $p=0.3$). Medyan izlem süresinin 2.5 yıl olduğu bu çalışmanın sonuçları, uzatılmış letrozol tedavisiyle daha az sayıda rekürrens veya yeni kontralateral meme kanseri oluştuğunu göstermiştir (risk oranı 0.58; 95% GA 0.45 - 0.76; $p<0.001$).

Aromataz inhibitörlerinin başlangıç tedavisi, ardışık tedavi veya uzatılmış tedavi olarak kullanımlarından hangisinin uygun strateji olduğu bilinmemektedir. Bu ajanların uzun süredeki (5 yıldan uzun) güvenlilik ve etkililikleri halen araştırılmaktadır. Aİ tedavisinin ne uygun süresi ne de kemoterapiyle ilişkili olarak uygun kullanımı belirlenmiştir. Çeşitli çalışmalar hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda üçüncü nesil aromataz inhibitörünün ilk adjuvan tedavi, ardışık tedavi veya uzatılmış tedavi olarak kullanılmasının tamoksifenle kıyasla rekürrens riskini düşürdüğünü göstermektedir. Bu nedenle, erken evre meme kanserli postmenopozal kadınlara tedavinin bir bölümünde aromataz inhibitörü verilmelidir. Bu tamoksifenle ardışık olarak veya uzatılmış tedavi olarak verilebilir. ATAC ve ITA çalışmaları ER pozitif PR negatif tümörlerde anastrozolün daha üstün olduğunu göstermiştir. Bu nedenle bu grup hastalarda başlangıç tedavisi olarak aromataz inhibitörü önerilebilir. Ancak diğer çalışmalarda hormon reseptöründeki farklı sonuç ile etkinlik arasında bir ilişki bulunmamıştır. Yaşam kalitesi analizi, uzamış endokrin terapiyle, kadınlarda makul düzeyde bir yaşam kalitesinin korunduğunu göstermiştir.(21) Aromataz inhibitörleri overleri işlevsel olan kadınlarda etkin değildir, bu nedenle adjuvan tedavide menopoz öncesi dönemde kullanımı önerilmez.

ENDOKRİN TEDAVİDE TEMEL PRENSİPLER

- Endokrin tedavide cut-off noktaları şu şekilde belirlenmiştir:
Ligand-binding assay ile: > 10 fmol/mg protein
Enzim immünoasay > 20 fmol/mg protein
İmmünohistokimyasal > 2 IRS
veya > 20 H-skor
veya > % 10 hücrede pozitif boyanma
- Premenopoz hastalarda kemoterapiye alternatif olarak en az 2 yıl süre ile LHRH agonisti (5 yıl tamoksifen tedavisi ile) kullanabilir. Bu tedavi yöntemi kemoterapi sonrası bazı seçilmiş hastalarda da önerilebilir.
- Hormon tedavisi ve kemoterapi birlikte verilecek hastalarda bu tedaviler birlikte değil ardışık verilmelidir: Önce KT sonra tamoksifen verilmelidir.
- Bakınız menopoz tanımı sayfa 64

Premenopoz hastalarda endokrin tedavinin en önemli yan etkisi menopoz belirtileridir. Bu yakınmalar hastanın yaşam kalitesini çok olumsuz etkiliyorsa, düşük riskli 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 (+) POSTMEENOPOZE HASTALARDA ADJUVAN KULLANIMI

- Premenopoz hastada Aİ kontrendikedir.
- Tanı koyulduğu zaman premenopoz olan ve kemoterapi ile mensturasyonu kesilen hastalarda Aİ kullanılmamalıdır.
- Premenopoz hastada, adjuvan tedavide LHRH agonisti verilerek Aİ verilmemelidir. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.
- Postmenopoz hastada standart adjuvan endokrin tedavi tamoksifen veya aromataz inhibitörü verilmesidir.
- Tamoksifen kullanımının relatif veya mutlak kontrendikasyonunda aromataz inhibitörü kullanılmalıdır.
- Aromataz inhibitörü en az 2-3 yıl kullanılmalıdır.
- 2-3 yıl tamoksifen sonrası aromataz inhibitörü kullanılabilir. Tedavi toplam en az 5 yıla tamamlanmalıdır.
- 5 yıl tamoksifen sonrası yüksek riskli hastalarda aromataz inhibitörleri devam edilebilir.
- Raloksifen veya tamoksifen kullanırken invaziv kanser ortaya çıkan hastalarda Aİ kullanılması daha uygundur.
- Duktal karsinoma insitu'da Aİ kullanımının yeri bilinmemektedir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

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

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 (ör: LN negatif, reseptör kuvvetli pozitif, tümörü küçük, grad düşük gibi olumlu prognostik faktörlerin varlığında) ve premenopoze olduğu kesin olan hastalarda tercih edilebilir (öneri 1). 8 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 ER(+) ve PR(-) hastalarda kemoterapi tercih edilmelidir.

Endokrin duyarlılık belirsiz olan hastalar şu şekilde özetlenebilir: (St Gallen 2005)

- ER VE PR < %10
- PR NEGATİF (ER DÜZEYİ NE OLURSA OLSUN)
- HER2 POZİTİF (IHC 3 + veya FISH +)
- LENF NODU TUTULUMU YÜKSEK (>3)
- TÜMÖR UPA YÜKSEK, PROLİFERASYON MARKIRLARI YÜKSEK

Tablo 4. Lenf nodu negatif meme kanserli hastalarda adjuvan tedavi seçimi.

Tedavi Grubu	Minimal/Düşük Risk	Orta/Yüksek Risk
Premenopoze Reseptör (+)	± Tamoksifen	Over supresyonu (ablasyonu) + Tamoksifen Kemoterapi → Tamoksifen (+ OS/OA*) Tamoksifen OS (OA)
Reseptör (-)	-	Kemoterapi
Postmenopoze Reseptör (+)	± Tamoksifen	Tamoksifen veya aromataz inhibitörü Kemoterapi → Tamoksifen veya aromataz inhibitörü
Reseptör (-)	-	Kemoterapi

*40 yaş altı vakalarda özellikle etkilidir; OS: Oversupresyonu, OA: Over ablasyonu

KAYNAKLAR

1. Tamoxifen 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, Gnant 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, bir takım 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 A T C); ve fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid sonrasında dosetaksel (FEC ardından dosetaksel). Son çalışmalara göre HER2/*neu* aşırı üretimi gösteren meme kanserlerinin adjuvan tedavisine trastuzumabın dâhil 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 Araştırmacıları'nın polikemoterapi değerlendirmesinde, antrasiklin içeren rejimlerin CMF ile karşılaştırılması, antrasiklin içeren rejimlerde yıllık rekürens 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)

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) 5 yıllık hastalısız sağkalım TAC'la %75 ve FAC'la %68'dir (risk oranı 0.72, %95 GA 0.59-0.88, $p=0.001$); sağkalım ise TAC'la %87 ve FAC'la %81'dir (risk oranı 0.70, %95 GA 0.53-0.91, $p=0.008$). Hastalısız sağkalım yönünden, hem östrojen reseptörü pozitif, hem de östrojen reseptörü negatif tümörlerde TAC daha üstündür. Aynı zamanda bu üstünlük, nodal durum ve HER2 statüsünden bağımsızdır.

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 epi-

rubisin kullanılan CEF kemoterapisi gruplarına randomize edilmiştir. Hem 10 yıllık relapsız sağkalım (%45'e karşılık %52; p=0.007) hem de genel sağkalım hızları (%58'e karşılık %62; p=0.085) çalışmanın CEF kolu sonucu lehinedir. (19) İkinci çalışmada, nod pozitif meme kanserli menopoza öncesi ve menopoza sonrası kadınlara 3 hafta süreyle hepsi intravenöz yoldan verilen CEF ile epirubisin 2 doz düzeyi (50 mg/m²'ye kıyasla 100 mg/m²) karşılaştırılmıştır. 5 yıllık hem hastaliksiz sağkalım (%55'e kıyasla %66; p=0.03), hem de genel sağkalım (%65'e kıyasla %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 dozetaksel uygulamaları karşılaştırılmıştır. (22) Beş yıllık hastaliksiz sağkalım (%73.2'ye kıyasla %78.3; p=0.014) ve genel sağkalım (%86.7'ye kıyasla %90.7; p=0.017) arkasından dozetaksel verilen ardışık FEC ile daha iyi bulunmuştur. Alt grup analizlerinde sağkalım avantajı postmenopoza kadınlarda sağlanmıştır.

Aksiller lenf nodu pozitif olan meme kanserli kadınlarda ardışık paklitaksel içeren veya paklitakselsiz AC kemoterapilerini karşılaştıran iki randomize çalışmanın sonuçları, paklitaksel eklenmesiyle hastaliksiz 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 rekürens 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 ekspres etmez. Dolayısıyla, tübüler bir meme kanserinin östrojen reseptörü negatif olduğu ve/veya HER2/*neu*'yu aşırı ekspres 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 yayımlanmıştır. (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 izlemde sonra, 1 yıl süreyle trastuzumab verilen grupta trastuzumab verilmeyen grup karşılaştırıldığında, trastuzumabla rekürens riskinde %46 azalma olduğu görülürken (Risk oranı 0.54; %95 GA 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 ayrılmışlardır. NCCTCG N9831'de aşırı HER2 ekspresyonu yapan meme kanserleri hastalarda paklitaksel 12 hafta süreyle haftalık bir düşük doz şemasıyla verilmiş ve üçüncü bir kolda trastuzumab, paklitaksel tamamlanıncaya dek ertelenmiştir. 3351 hastada medyan iki yıl takip sonrasında birleşik analiz yapılmıştır. B31 ve NCCTCG N9831 çalışmalarının bu birleşik analizinde, iki çalışmanın kontrol kolları, paklitaksel eş zamanlı olarak trastuzumab başlanılan kollar ile karşılaştırılmıştır. (25, 28) Rekürens riskinde %52'lik bir düşüş (Risk oranı 0.48; %95 GA 0.39-0.59, log-sıra $p < 0.001$) ve ölüm riskinde %33'lük (Risk oranı 0.67; %95 GA 0.48-0.93, log-sıra $p = 0.015$) bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Kalp toksisitesi artmış olmasına karşılık, kabul edilebilir sınırlarda bulunmuştur. (25, 30)

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. Yayımlanan 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 olmaktadır. (25, 28)

ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİDE GENEL YAKLAŞIMLAR:

T1N0M0:

PREMENOPOZE

MKC yapılan hastalarda 4 AC veya 4 EC tercih edilebilir. MRM yapılan hastalara, 4 AC, 4 EC, veya 6 CMF (oral endoksanlı Bonadonna rejimi) verilir [Riskli daha yüksek hastalarda (reseptör negatif, gradı yüksek tümörlü hastalar) 6 siklus FAC/CAF, FEC/CEF önerilebilir. Bu hastalarda 4AC/EC yerine 6 siklus kemoterapi verilmesinin daha uygun olacağını gösteren yeterli veri yoktur, ancak nüks olasılığı daha yüksek olan bu özelliklerdeki hastalarda kemoterapi ile elde edilen net yarar daha yüksektir].

- 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 % 10'un altındadır. Bu hastalarda grad III veya reseptör negatif ise adjuvan sitotoksik kemoterapinin yeri tartışmalıdır. Vaka bazında değerlendirme yapılmalıdır. Reseptör pozitif hastalarda endokrin tedavi verilebilir.

POSTMENOPOZE

(Bakınız postmenopoz tanımı)

Reseptör negatif (ER ve PR) olan ve MKC yapılan hastalarda 4 AC, 4 EC verilir. MRM yapılan hastalara, 4 AC, 4 EC, veya 6 CMF (oral endoksanlı Bonadonna rejimi) verilebilir. Reseptör pozitif hastalara endokrin tedavi verilir. Özel durumlarda kemoterapi verilebilir (örn. yüksek grad ve düşük reseptör pozitifliğinde veya Her2 pozitifliğinde).

Tümör <1 cm olan hastalarda 10 yılda relaps riski % 10'un altındadır. Bu hastalarda grad III veya reseptör negatif tümör bile olsa adjuvan sitotoksik kemoterapinin yeri belirsizdir. Ancak reseptör pozitif hastalarda endokrin tedavi verilebilir.

T2T3N0:

PREMENOPOZE

Adjuvan sitotoksik tedavide 4 AC veya EC, veya 6 CMF (oral endoksanlı rejim) verilebilir. Yüksek riskli hastalarda 6 FAC/CAF veya 6 FEC/CEF verilir [Örn. reseptör negatif hastalarda veya reseptör pozitif olup büyük tümörlü hastalarda verilebilir. Evrelemede T1N1 ve T2N0 hastalar aynı evrededir, yine T3N0 hastalar ise T2N1 hastalarla aynı evrededir ve T1N1'den daha yüksek evreye girmektedir]. Taksanlı kombinasyonlar yüksek riskli hastalarda kullanılabilir. Kemoterapinin yan etkilerinden kaçınmak istendiği zaman veya düşük riskli hastalarda (küçük tümör ve reseptör kuvvetli pozitif ve düşük grad ve Her2 negatif) "over supresyonu artı tamoksifen uygulanabilir". Yüksek riskli hastalarda kemoterapilerin sonrasında kombine endokrin tedavi kullanılabilir.

Reseptör pozitiflerde endokrin tedavi en az 5 yıl verilir. Reseptörleri negatif (ER ve PR) tümörlülerde endokrin tedavi verilmez.

POSTMENOPOZE*(Bakınız postmenopoze tanımı)*

Riskli hastalarda kemoterapi verilebilir. Adjuvan sitotoksik tedavide, reseptör pozitif hastalarda 4 AC veya EC, 6 CMF (oral endoksanlı rejim) verilir. Yüksek riskli veya reseptör negatif hastalarda 6 FAC/CAF veya 6 FEC/CEF verilir. Bazı vakalarda taksanli kombinasyonlar verilebilir.

Estrojen reseptörü yüksek pozitif olup, düşük riskli hastalarda sadece tamoksifen verilebilir. Bu durumda Her2'nin negatif olması tercih edilir. Pozitif olduğu takdirde hastaya mutlaka sadece endokrin tedavi verilmesi gerekiyorsa aromataz inhibitörünün tercih edilebileceği öne sürülmüştür. ER+, PR- hastalarda aromataz inhibitörü tercih edilebilir.

Tamoksifen reseptör pozitif hastalara verilir. Tamoksifenin yan etkileri olduğu takdirde (Tromboz, vajinal kanama, endometrial hiperplazi veya tolere edilemediği zaman veya bu tip yan etki riski yüksek olan hastalarda) aromataz inhibitörü kullanılabilir. Aromataz inhibitörü adjuvan tedavinin bir bölümünde mutlaka verilmelidir (Başlangıç tedavisi olarak, 2-3 yıl tamoksifen sonrası veya 5 yıl tamoksifen sonrası).

Tablo 4. Lenf nodu negatif meme kanserli hastalarda adjuvan tedavi seçimi.		
Tedavi Grubu	Minimal/Düşük Risk	Orta/Yüksek Risk
Premenoze		
Reseptör (+)	± Tamoksifen	Over supresyonu (ablasyonu) + Tamoksifen Kemoterapi → Tamoksifen (+ OS/OA*) Tamoksifen OS (OA)
Reseptör (-)	-	Kemoterapi
Postmenoze		
Reseptör (+)	± Tamoksifen	Tamoksifen veya aromataz inhibitörü Kemoterapi → Tamoksifen veya aromataz inhibitörü
Reseptör (-)	-	Kemoterapi

*40 yaş altı vakalarda özellikle etkilidir; OS: Oversupresyonu, OA: Over ablasyonu

Tablo 5. Nod pozitif hastalarda adjuvan sistemik tedavi.	
Hasta Grubu	Tedavi
Premenoze	
Reseptör (+)	KT → Tamoksifen [+ Over supres*/ablas.]. Over supres (ablasyon) + Tamoksifen
Reseptör (-)	Kemoterapi
Postmenoze	
Reseptör (+)	KT → Tamoksifen veya aromataz inhibitörü Tamoksifen veya aromataz inhibitörü
Reseptör (-)	Kemoterapi

* LHRH agonistleri en az 2 yıl kullanılmalıdır.
KT + Over supres (ablas.) + Tamoksifen uygulaması araştırmaları devam etmektedir. 40 yaş altı riskli vakalarda daha fazla etkilidir.

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. Ancak bu tedavi halen araştırılmaktadır.
- Sitotoksik kemoterapi almak istemeyen veya medikal nedenlerle kemoterapi verilemeyen hastalarda veya düşük-orta riskli hastalarda (bakınız prognostik ve prediktif faktörler) over supresyonu/ablasyonu artı tamoksifen uygulanabilir.

POSTMENOPOZE

(Bakınız postmenopoze tanımı)

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 verilmeyecek şekilde sadece endokrin tedavi verilebilir. İleri yaşta performans statusuna göre sistemik tedavi belirlenir.

Aromataz inhibitörleri adjuvan tedavinin bir bölümünde mutlaka kullanılmalıdır. Başlangıç tedavisi olarak 2-3 yıl tamoksifen sonrası veya 5 yıl tamoksifen sonrası verilebilir. Reseptör pozitif hastalara tamoksifen 20 mg/gün verilir Tamoksifenin yan etkileri olduğu takdirde (Tromboz, vajinal kanama, endometrial hiperplazi veya tolere edilemediği zaman, veya bu tip yan etki riski yüksek olan hastalarda) aromataz inhibitörü kullanılabilir.

Taksanlarla genel sağkalım sonuçları:
4AC=6CMF<6FAC (NSABP, Meta-analiz) 6CMF<6CAF (Intergroup trial) 6CMF<6CEF (NCICCTG) 6FE(50)C < 6 FE(100)C (Piccart)
4AC< 4AC+4paclitaxel (Henderson, CALGB) 4AC+4paclitaxel< Doz yoğun 4AC+4paclitaxel (Citron, CALGB) 4AC=4AC+4paclitaxel (DFS'de 4AC < 4AC+ paclitaxel) (NSABP) 8FAC=4paclitaxel+4FAC (MD Anderson) 6FAC<6TAC (BCIRG) 6FE(100)C<3FE(100)C+3Taxotere (Roche)

Tablo 6'da lenf nodu negatif meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler belirtilmiştir (St Gallen 2005).

Tablo 6. 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 ve 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 Lenf nodu 1-3 pozitif ve Her2 negatif
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. Grad: histolojik ve/veya nükleer grad. Her 2 pozitif: IHC 3 pozitif veya FISH pozitif	

Tablo 7. Hastalarda endokrin tedavi duyarlılığına göre adjuvan tedavi seçimleri (St Gallen 2005).			
Risk Kategorisi	Endokrin duyarlı	Endokrin duyarlılık belirsiz	Endokrin duyarsız
Düşük risk	ET* Nil	ET Nil	NA
Orta 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.			

Tablo 8. Hastalarda endokrin tedavi duyarlılığına göre adjuvan tedavi seçimleri (St Gallen 2005).

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

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

Tablo 9. Menopoz durumuna göre adjuvan tedavi seçimleri (orta risk gurubu)(St Gallen 2005).

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

*Parantez içindekiler halen klinik araştırmaları süren çalışmaları göstermektedir. OFS: over fonksiyon süpresyonu, KT: kemoterapi, Tam: tamoksifen, AI: aromataz inhibitörü.**AI premenopoz hastalarda deneyseldir. Tamoksifen kemoterapiden sonra verilmelidir. Ancak over süpresyonu kemoterapi ile birlikte yapılabilir.

Tablo 10. Önemli adjuvan ilaç rejimleri.

— 4 AC
— 4 EC
— 6 CMF
— 6 FE(100)C
— 6 CAF
— 6 CEF
— 3 FEC-3 Docetaxel
— 4 A veya AC - 6 CMF
— 6 TAC
— 4 AC- 4 Docetaxel
— 4 AC- 4 Paklitaksel (q 3 hafta veya G-CSF ile q 2 hafta)
— Cerrb2 3 pozitif veya FISH pozitiflerde herceptin eklenebilir (taxan ile birlikte veya antrasiklinli kemoterapinin bitiminde)

Kök hücre destekli veya kemik iliği transplantasyonu ile yapılan yüksek doz tedaviler araştırma konusudur.

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 verilmesi beklenen hastalarda meme tümörüne kalın iğne veya FNA biyopsisi uygulanmalı ve klinik olarak şüpheli aksiller lenf nodlarında da kalın iğne veya FNA biyopsisi düşünülmelidir. Bazı hastalarda, preoperatif kemoterapiyle, meme koruyucu tedaviyi olanaklı kılacak düzeyde tümör yanıtı alınır. Tam veya tama yakın klinik yanıtlar sık olduğundan, mamografi veya ultrason veya kemoterapiden önceki tümör hacminin yerleşimini belirleyen bir başka yöntemin rehberliğinde memeye perkütan klips yerleştirilmesi, kemoterapi sonrasında orijinal alanın rezeksiyonuna yardımcı olacağı için, önerilmektedir. Klinik muayenede aksiller lenf nodları negatif olan kadınlarda tedavi öncesi sentinel lenf nodu rezeksiyonu yapılabilir. Sentinel lenf nodu histolojik olarak negatifse, lokal cerrahi tedavi sırasında aksiller diseksiyonun atlanması düşünülebilir. 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.

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, 4 siklus AC sonrasında 4 siklus dozetakselle tedavi edilenlerde, cerrahi sırasında tam patolojik yanıt oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmada 2500 hasta randomize edilmiştir. Hastalısız sağkalım ve genel sağkalımın daha iyi olduğu gösterilememiş, preoperatif ve postoperatif dozetaksel karşılaştırıldığında, klinik sonuç yönünden herhangi bir fark bildirilmemiştir.(32)

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

Meme koruyucu tedaviyi, meme ve bölgesel lenf nodu ışınlamasının yanında bireye özel (örn. taksanlarla) (öneri 2) kemoterapi izlemelidir. İnternal meme lenf nodlarının bölgesel lenf nodu alanına dâhil edilmesinin gerekli gerekmediği açık değildir.

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 terapinin 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 artı aksiller lenf nodu diseksiyonu düşünülebilir. Birkaç siklus preoperatif kemoterapiden sonra tümör hala yanıt vermiyorsa, yanıt minimale veya hastalık herhangi bir noktada ilerliyorsa, meme rekonstrüksiyonu olsun veya olmasın, mastektomi artı aksilla 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.

BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ OLARAK CERRAHİ UYGULANMIŞ HASTALAR:

Evre IIIA meme kanseri olan ve neoadjuvan kemoterapi verilmeyen hastalarda cerrahi sonrası sistemik adjuvan tedavi evre II hastalığı bulunanlardakiyle 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)

(Bakınız postmenopoze tanımı)

Bu hastalarda cerrahi tedavi sonrası en az 6 siklus kemoterapi uygulanır. Kemoterapilerin bitiminde RT uygulanır. Reseptör pozitif hastalara tamoksifen 20 mg/gün kemoterapilerin bitiminde hemen başlanır. Aromataz inhibitörleri diğer bir seçenektir. Tamoksifenin yan etkileri olduğu takdirde (Trombozu olan veya riski yüksek olan hastalarda, vajinal kanamada, endometrial hiperplazide veya tolere edilemediği zaman) yine aromataz inhibitörü kullanılabilir.

BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ OLARAK CERRAHİ REZEKSİYONU UYGUN OLMAYAN veya TEKNİK OLARAK MÜMKÜN OLMAYAN HASTALAR (KLİNİK IIIA (T3N1M0 HARİÇ), IIIB veya İNFLAMATUAR)

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

- (1) Modifiye radikal mastektomi (geç meme rekonstrüksiyonu yapılabilir)
- (2) Lumpektomi ve aksiller diseksiyon.

Her iki lokal tedavi grubunda da toraks duvarına (veya memeye) ve supraklaviküler lenf nodlarına ışın tedavisi uygulanmasını gerektirecek düzeyde lokal rekürens riski olduğu kabul edilmektedir. İnternal meme lenf nodu tutulumu saptansın veya saptanmasın RT bölgesine internal meme lenf nodlarının dâhil edilmesi düşünülmelidir.

Preoperatif kemoterapiden sonra sadece yüksek dozda meme ve bölgesel lenf nodu ışınlanması seçilmiş hastalarda uygulanabilir (öneri 3). (37) Yüksek dozda meme ve bölgesel lenf nodu ışınlanmasının, cerrahi artı meme ve bölgesel lenf nodu ışınlanması kadar lokal kontrolü sağlayabildiği az sayıdaki vaka sonuçlarına göre bildirilmiştir. (37)

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

Hormon reseptör pozitif olan vakalara KT bitiminde tamoksifen 20 mg/gün başlanır. Postmenopoze hastalarda aromataz inhibitörü tedavinin bir parçası olmalıdır. Premenopoze hormon reseptörü pozitif tümörlü hastalarda over ablasyonu/supresyonu tedaviye eklenir.

NEOAJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ

Performans statusu uygun olmayan, veya kemoterapi almak istemeyen postmenopoze hastalarda estrogen reseptörü pozitif ise (IHC ile % 10 ve üstü) üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörleri başlanabilir. 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 3-4 ay sonra opere edilebilir. Opere edilemeyecek hastalar 3-4 ay sonunda RT'ye verilir. Yanıt alınan hastalarda endokrin tedavi lokal tedavi sırasında ve sonrasında devam etmelidir.

NEOAJUVAN KEMOTERAPİ REJİMLERİ

Adjuvan tedavide kullanılan rejimler uygulanabilir.

TEDAVİ SONRASI SÜRVEYANS VE TAKİP

Meme koruyucu tedavi uygulanmış hastalarda, ilk takip mamografisi meme koruyucu RT'nin tamamlanmasından yaklaşık 6 ay sonra çekilmelidir. Asemptomatik hastalarda rutin kemik sintigrafileri sağkalım yönünden veya yineleyen hastalıkta palyasyon sağlamada herhangi bir yararı bulunmamaktadır. Rutin olarak alkalen fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri veya tümör markörlerinin 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. 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 izlenmelidir.(42)

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 node-positive 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 receptor-negative 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-non-responsive 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 doxorubicin-cyclophosphamide 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, Beauduin 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 combination (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, Distante 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 SIRASI

MRM sonrası önce KT sonra RT yapılır. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda kemoterapi tamamlandıktan sonra radyoterapi yapılır. Tamoksifen verilecek hastalarda kemoterapi bitiminde tamoksifen başlanır. RT sırasında tamoksifen verilebilir (St Gallen 2005).

KT ve RT'nin sıralamasının nasıl olması gerektiği halen tartışılmakla birlikte genel olarak kabul edilen görüş adjuvan kemoterapi endikasyonu varsa, kemoterapi tamamlandıktan sonra RT uygulanmalıdır. Bir çalışmada mastektomiden sonra 36 saat içinde verilen perioperatif kemoterapinin ek bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir. Adjuvan kemoterapinin verilme zamanı ve süresi ile ilgili olarak 1229 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 postmenopoz kadınlarında verilmiştir. 42 aylık medyan takip sonrasında dört yıllık hastaliksız sürvi perioperatif kemoterapi kolunda %40, adjuvan kemoterapide %62 ve ikisinin birlikte uygulandığı kolda %60 bulunmuştur ($p<0.0001$). Toplam sürvi 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 görülmüştür (1).

Operasyondan hemen sonra uygulanan tek siklus kemoterapi ise standart uygulamaya göre daha düşük etkide bulunmuştur. EORTC çalışmasında 2795 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 premenopoz hastalara uzun süreli adjuvan CMF eklenmiştir. 41 aylık takip sonrasında, lokal kontrol perioperatif kemoterapi kolunda diğer kola göre daha iyi bulunmuştur (Risk oranı: 0.6, % 95 GA 0.44-0.83, $p<0.01$). Hastaliksız sürvi perioperatif kemoterapi kolunda daha uzundur (Risk oranı 0.84, %95 GA 0.70-0.99, $p=0.04$). Perioperatif kemoterapiden özellikle premenopoz nod negatif hastalar yarar görmüştür. Uzun süre postoperatif adjuvan kemoterapi alanlarda ise perioperatif kemoterapi ek bir avantaj sağlamamıştır. Bu çalışma da nod pozitif hastalarda kemoterapiye perioperatif başlanmasının uzun süreli standart adjuvan kemoterapiye ek bir avantaj sağlamadığını göstermiştir (2). Diğer bir çalışmada ise özellikle ER negatif hastalıkta kemoterapinin erken başlanmasının sürviyi olumlu yönde etkileyeceği öne sürülmektedir.

Diğer iki çalışma da kemoterapi ve radyoterapinin zamanlaması açısından fikir vermektedir. Bunlardan birisi NSABP B15 çalışmasıdır (3). 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, 2194 hastanın değerlendirilmesinde hastaliksız sürvi, uzak hastaliksız sürvi veya toplam sürvi açısından üç kol arasında fark bulunamamıştır. 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 1554 pre/perimenopoz nod pozitif hasta randomize edilmiştir. Birinci grup üç kez CMF sonrası radyoterapi

pi almış, ikinci grup ise 6 kez kemoterapiden sonra radyoterapi almıştır. Her iki kol-
da da hastaların bir bölümünde CMF tedavisi devam etmiştir. IBCSG Trial VII'de ise
1266 nod pozitif postmenopoze hasta randomize edilmiştir. Birinci kola cerrahi son-
rası 2 ay içinde radyoterapi başlanmış, ikinci kolda ise cerrahi sonrası 3 CMF uygulan-
masından sonra radyoterapi başlanmıştır. Her iki koldaki hastalar 5 yıl tamoksifen kul-
lanmıştır. İki çalışmada toplam 718 hastaya meme koruyucu cerrahi artı radyoterapi
uygulanmıştır. 4 yıllık medyan takip sonrasında radyoterapinin erken ve geç verildiği
gruplarda meme rekürrensinde fark bulunmamıştır. (4)

Adjuvan radyoterapinin meme koruyucu cerrahi sonrası ne zaman başlanması ge-
rektiğini araştıran randomize bir çalışma yapılmıştır. (5) Bu çalışmada, birinci kolda
(n=122) CMF artı doksorubisin 21 günde bir dört kez uygulandıktan sonra radyoterapi
uygulanmış, diğer kolda ise (n=122) önce radyoterapi, daha sonra kemoterapi uygu-
lanmıştır. Medyan 5 yıllık takip sonrasında, radyoterapisi önce yapılan grupta sürvi
%73, kemoterapi önce yapılan grupta ise %81 bulunmuştur (p=0.11). Radyoterapi ön-
ce yapılanlarda 5 yılda lokal rekürrens %5, uzak ve/veya rejyonel metastaz ise %32
bulunmuş, kemoterapi önce yapılanlarda ise sırasıyla %14 ve %20 bulunmuştur. Rekür-
rensteki bu fark sınırda anlamlılık göstermiştir (p=0.07). Negatif tümör sınır varlığın-
da veya 1-3 lenf nodu pozitifliğinde rekürrenste bu farklılıklar görülmemiştir. Bu
gruplarda tedavi sırasının lokal veya sistemik rekürrens üzerinde bir etkisi olmadığı
görülmesine karşılık bu alt gruplarda vaka sayıları düşüktür. Uzak rekürrens sıklığının
artmasının olası nedeni radyoterapi önce yapılan grupta kemoterapinin cerrahi son-
rası medyan 17 hafta gecikmesi ve miyelosupresyon nedeni ile bu hastaların daha dü-
şük dozda tedavi almalarıdır.

Bu çalışmalar, cerrahi sonrası radyoterapinin 2-7 ay geciktirilmesinin lokal rekür-
rens üzerine etkisi olmadığını göstermektedir. Bu çalışmalar meme koruyucu cerrahi-
de adjuvan kemoterapi tamamlanması için radyoterapinin geciktirilmesinde bir sak-
ınca olmadığını ve özellikle uzak metastaz riski yüksek olan hastalarda kemoterapi-
nin önce başlanması gerektiğini göstermektedir. (6)

Kemoterapinin cerrahiden sonra erken başlanması özellikle endokrin-duyarsız tü-
mörlerde daha yararlı olmaktadır. (7) Modifiye radikal mastektomi veya lumpektomi
yapılan hastalarda radyoterapi kemoterapilerin bitiminde başlanmalıdır. Radyoterapi
cerrahi sonrası 6 ay içinde verilmelidir. Bu uygulama yöntemi ile radyoterapinin ge-
cikmesi 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 önenebilir mi? NSABP
B19 ve B13 çalışmalarında nod negatif estrogen reseptörü negatif hastalar randomize
edilmiştir. NSABP B-19 çalışmasında hastalar methotaxate ve fluorourasil (M-F) ve-
ya 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 kulla-
nan kola göre ipsilateral tümör rekürrensi daha düşük bulunmuştur (%0.6'ya kıyasla
%5.6). NSABP B-13 çalışmasında ise radyoterapi yine cerrahi sonrası 2 hafta içinde ve-
rilmiştir. (9) Burada birinci kola M-F uygulanmış diğer kolda ise sadece RT yapılmıştır.
İpsilateral memede rekürrens 8-yılda kemoterapi-RT eşzamanlı yapılanlarda %2.6, sa-
dece RT yapılanlarda ise %13.4 bulunmuştur. Bu sonuçlar eş zamanlı kemoradyoterapi-
nin 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 çalışmasıdır.(11) Burada 4 AC artı 4 Paclitaxel, 4 AC'den daha iyi sonuç vermektedir. Antrasiklinli rejimlerle eş zamanlı RT önerilmediği için erken evre meme kanserinde kemoterapilerin bitiminde RT yapılması daha uygundur.

Sonuç: Hormon tedavisi ve kemoterapi birlikte verilecek hastalarda bu tedaviler birlikte değil ardışık verilmelidir.(12) Buna karşılık tamoksifen RT sırasında verilebilir. Adjuvan kemoterapi endikasyonu varsa, kemoterapi tamamlandıktan sonra RT uygulanmalıdır.(5) Meme koruyucu RT, CMF (siklofosfamid, 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* 319: 677-683, 1988.
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* 14: 745-753, 1996.
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* 8: 1483-1496, 1990.
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* 35: 646-659, 1996.
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* 334: 1356-1361, 1996.
6. National Cancer Institute. PDQ Treatment Health Professionals. <http://cancer.net.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* 19:3817-3827, 2001.
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 addition 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* 17: A390A, 101a, 1998.
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.

LOKAL VE BÖLGESEL YİNELEME

LOKAL TEDAVİ

CERRAHİ

1. *Mastektomi sonrası yineleme durumunda cerrahi yaklaşım*
Hasta tümörsüz hale getirilemiyorsa cerrahi kontrendikedir.
Radyoterapi almamış olanda cerrahi eksizyon tercih edilmelidir.
Radyoterapi almış olanlarda geniş toraks rezeksiyonu düşünülmelidir.
Küçük nükslerde cerrahi+RT, sadece RT'ye üstünlük sağlar
Mastektomi sonrası;
 - Cerrahi olarak çıkarılabilecek lokorejyonel tümörde cerrahi eksizyon uygulanır, daha sonra sistemik tedavi ve radyoterapi açısından hasta değerlendirilir.
 - Daha önce RT yapılmamışsa periferik lenfatik tutulumu ve göğüs duvarı tutulanlarda tam doz RT uygulanmalıdır.
 - Cerrahinin uygulanmadığı hastalar RT/sistemik tedavi açısından değerlendirilir.
2. *Meme koruyucu cerrahi sonrası yinelemede yaklaşım*
MKC sonrası meme içi nükste standart tedavi mastektomidir. MKC sonrası: lenfatik yayılım varsa cerrahi kontrendikedir.

RADYOTERAPİ

Endikasyonları:

Daha önce RT yapılanlarda:

Mastektomi sonrası:

Küçük nükslerde cerrahi+RT, sadece RT'ye üstünlük sağlar

Daha önce RT yapılmamış olanlarda:

Tüm hastalara RT yapılır. Periferik lenfatik artı göğüs duvarına RT yapılır.

SİSTEMİK TEDAVİ

Lokal Relaps Tipine Göre Sistemik Tedavi Seçimi:

1. Daha önce mastektomi yapılanlarda relaps:
ER ve PR negatif veya premenopozdaki hastalarda lokal relaps, kötü prognozda kemoterapi önerilir (reseptör pozitifse endokrin tedavi eklenir). Aromataz inhibitörü veya tamoksifen yaşlılarda, ER/PR pozitif postmenopozda hastalarda kullanılabilir.
2. Meme koruyucu cerrahide erken relaps:
Premenopozda hastalarda daha önce adjuvan kemoterapi almayanlarda kemoterapi önerilir. Reseptör pozitif tümörlülerde endokrin tedavi eklenir.
Postmenopozal, ER/PR pozitif hastalarda aromataz inhibitörü veya tamoksifen önerilir, kötü prognozda kemoterapi önerilir.
3. Meme koruyucu cerrahide geç relaps:
Yeni primer gibi tedavi edilir (özellikle memenin (>4-5 yıl) başka bir kısmında meydana gelmişse)
4. Üç cm'den büyük lokal rekürrens:
Erken relaps veya dermal invazyonda reseptör negatif veya premenopozdaki olgularda kemoterapi.

Yaşlılarda, reseptör pozitif postmenopoze hastalarda aromataz inhibitörü veya tamoksifen kullanılabilir.

Tüm diğer hastalarda tedavi stratejisi kişiye göre belirlenir. Bugüne kadarki bilgilerimiz kesin tedavi yaklaşımları verememektedir.

ENDOKRİN TEDAVİDE GENEL PRENSİPLER

Tüm reseptör pozitif hastalar endokrin tedavi yönünden değerlendirilmelidir.(1)

Reseptör pozitiflerde:

- Premenopoze hastalarda over ablasyonu veya LHRH agonisti ile tamoksifen birlikte uygulanmalıdır.
- Postmenopoze hastalarda yeni kuşak aromataz inhibitörleri veya tamoksifen verilmelidir.
- Daha önce trombotik hikâyesi olan kişilerde öncelikle aromataz inhibitörleri tercih edilmelidir.
- Postmenopoze hasta adjuvan tedavide tamoksifen kullanmışsa rekürrenste aromataz inhibitörü tercih edilmelidir (ve *vice versa*).
- Birinci seçim endokrin tedaviye yanıt veren tüm hastalarda (tam yanıt, parsiyel yanıt, veya en az 6 ay süre ile stabil hastalık), relapsta, sitotoksik kemoterapi yerine ikinci seçim endokrin tedavi tercih edilmelidir.
- Birinci seçimde tamoksifen kullanılan ve yanıt alınan postmenopoze hastalarda ikinci seçimde üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol, aromasin) kullanılmalıdır (ve *vice versa*).
- Premenopoze hastalarda LH-RH agonisti ve tamoksifen birlikte kullanıldıktan sonra progresyon olursa, ikinci seçim endokrin tedavide LH-RH agonistine devam etmek ve üçüncü kuşak aromataz inhibitörü başlamak uygundur.

HORMON RESEPTÖRÜ NEGATİF HASTALARDA LOKAL ve REJYONEL REKÜRREN MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

ADJUVAN KEMOTERAPİ ALMIŞ OLAN VAKALARDA:

ERKEN RELAPSDA (ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİDEN SONRA 1 YILDAN ÖNCE):

Antrasiklinli adjuvan tedavi almamış olan hastalarda antrasiklinli kombinasyon rejimleri kullanılır. Performans statusu uygun olmayanlarda tek ajan tedavi veya haftalık tedaviler verilebilir. Antrasiklinli adjuvan tedavi almış olan hastalarda tek ajan taksan veya kombinasyonu uygulanır.

GEÇ RELAPSDA (1 YILDAN SONRA):

Antrasiklinli adjuvan tedavi almamış olan hastalarda antrasiklinli kombinasyon rejimleri kullanılır. Performans statusu uygun olmayanlarda tek ajan tedavi veya haftalık tedaviler verilebilir. Antrasiklinli adjuvan tedavi almış olan hastalarda tek ajan taksan veya kombinasyonu uygulanır.

Kemoterapi sırasında ölçülebilir rezidüel tümörü olan ve yukarıdaki tedavilerden yanıt alınamayan hastalarda diğer rejimler uygulanır.

ADJUVAN KEMOTERAPİ ALMAMIŞ OLAN VAKALARDA:

Antrasiklinli kombinasyon başlanır. Antrasiklin alamayacak hastalara CMF veya tek ajan kemoterapiler verilebilir.

HER-2 POZİTİF HASTALAR:

HER-2 immünohistokimya ile 2 pozitif hastalarda FISH yapılmalıdır. FISH pozitif veya immünohistokimya ile HER-2 üç pozitif olan hastalara trastuzumab verilebilir. (2-4) HER2/*neu* için IHC 0 veya 1+ olan veya FISH'le amplifikasyon göstermeyen tümörü olan hastalarda trastuzumaba yanıt oranı çok düşük olduğundan trastuzumabla tedavi gerekmez. Düşük hacimli test merkezlerinde yalancı pozitif sonuçlara sık rastlanmaktadır. (5, 6) Bu nedenle tedaviye karar vermede dikkatli olunmalıdır. Nükste başlangıç tedavisi olarak cerrahi uygulanmış olan hastalarda ise kullanımı henüz belirsizdir.

Tümörü aşırı HER2/*neu* ekspresyonu yapan metastatik veya yineleyen meme kanseri olan hastalarda trastuzumab, tek başına (7, 8) veya bazı kemoterapötiklerle birlikte düşünülebilir. Trastuzumabla kombine olarak dosetaksel, vinorelbin ve platin bileşikleri gibi ilaçların eklenmesi lehinde erken nonrandomize veriler mevcuttur. Paklitaksel kemoterapisine trastuzumab eklenmesinden yarar sağlandığını gösteren tek bir randomize çalışma mevcuttur. Trastuzumab ve doksorubisin/siklofosamid kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği %27 oranında görülmektedir ve bu şekilde kullanımı önerilmez. (9, 10)

HORMON RESEPTÖR POZİTİF HASTALARDA LOKAL ve REJYONEL REKÜRREN MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

Premenopozdaki hastalarda tamoksifen ve over ablasyonu/supresyonu uygulanır. Daha sonraki tedavi seçimi aromataz inhibitörleridir. Bu durumda LHRH agonisti devam etmelidir veya over ablasyonu yapılmalıdır. Kötü prognostik faktörlerin varlığında (erken relaps, büyük tümör ve dermal invazyon gibi) kemoterapi verilebilir.

Postmenopozdaki hastalarda aromataz inhibitörü ilk seçimdir. İkinci seçim tedavi Tamoksifen'dir. Endokrin tedaviden yarar görmeyen hastalarda tedavi reseptör negatif hastalar gibidir.

HER-2 POZİTİF HASTALAR:

Her2/neu immünohistokimya ile 2 pozitif hastalarda FISH yapılmalıdır. FISH pozitif veya HER-2 üç pozitif olan hastalara Herceptin verilebilir. Herceptin ölçülebilir tümörü olan hastalarda hormon tedavileri ile kombine olarak uygulanabilir. Kötü prognostik bir faktör olması nedeni ile bu hastalarda kemoterapi bir süre verildikten sonra hormon tedavisine geçilebilir. Nükste başlangıç tedavisi olarak cerrahi uygulanmış olan hastalarda ise kullanımı henüz belirsizdir.

METASTATİK MEME KANSERİ

Metastatik meme kanserinde temel tedavi yöntemi sistemik ilaç uygulamasıdır. Bu, endokrin tedavi, kemoterapi veya biyolojik ilaç tedavilerini içerir. Bu hastalarda tam iyileşme söz konusu olmadığı için uygun olan hastalarda öncelikle endokrin tedavi veya tek ajan kemoterapi gibi az toksik ilaçlar denenmelidir.

ENDOKRİN TEDAVİDE GENEL PRENSİPLER

Endokrin tedavi ER veya PR pozitif hastalarda verilmelidir.

- Endokrin tedavi tercihi için cut-off noktaları şu şekilde belirlenmiştir:
Ligand-binding assay ile: > 10 fmol/mg protein
Enzim immünoasay > 20 fmol/mg protein
İmmünohistokimyasal > 2 IRS
veya > 20 H-skor
veya > % 10 hücrede pozitif boyanma
- Akciğer parankiminde metastazı nedeni ile dispnesi olan hastalarda birkaç kür kemoterapi sonrası semptomlar geriledikten sonra endokrin tedavi başlanabilir. Benzer tedavi yöntemi masif karaciğer metastazlarında da uygulanabilir. Tedavi seçiminde reseptör pozitifliğinin derecesi önemlidir (Her2 de yol gösterici olabilir).
- Premenopoz hastalarda LHRH agonisti ile tamoksifen birlikte verilmelidir. Postmenopoz hastalarda yeni jenerasyon aromataz inhibitörleri veya tamoksifen gibi periferik antiöstrojen verilmelidir. Daha önce antiöstrojen tedavi almamış veya önceki antiöstrojen tedavisinin üzerinden bir yıldan uzun süre geçmiş menopoz sonrası kadınlarda aromataz inhibitörleriyle elde edilen sonuç tamoksifenle olduğundan daha üstün görünmektedir, ancak aradaki fark büyük değildir.(11-15) Bu nedenle, bu gibi durumlarda ya tamoksifen ya da bir aromataz inhibitörü uygun birer seçenektir.
- Daha önce trombotik hikâyesi olan kişilerde öncelikle aromataz inhibitörleri tercih edilmelidir.
- Postmenopoz hasta adjuvan tedavide tamoksifen kullanmışsa rekürrenste aromataz inhibitörü tercih edilmelidir. Daha önce antiöstrojen tedavi almış ve antiöstrojen kullanımının ilk yılı içinde olan postmenopozal kadınlara dair yeni kanıtlar, yineleyen hastalıkta tercih edilen ilk sıra tedavi olarak selektif bir aromataz inhibitörü kullanılmasını desteklemektedir.(16, 17)
- Birinci seçim endokrin tedaviye yanıt veren tüm hastalarda (tam yanıt, parsiyel yanıt, veya en az 6 ay süre ile stabil hastalık), relapsta, sitotoksik kemoterapi yerine ikinci seçim endokrin tedavi tercih edilmelidir.
- Birinci seçimde tamoksifen kullanılan ve yanıt alınan postmenopoz hastalarda ikinci seçimde üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri kullanılmalıdır ve vice versa.
- Daha önce antiöstrojen tedavi almış ve antiöstrojen kullanımının ilk yılı içinde olan premenopozal kadınlarda tercih edilen ikinci sıradaki tedavi cerrahi veya radyoterapötik ooforektomi veya antiöstrojenle birlikte veya tek başına lüteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonisti verilmesidir. Bu hastalarda aromataz inhibitörü tamoksifen yerine verilir. Antiöstrojenlerle hiç karşılaşmamış olan kadınlarda, başlangıç tedavisi olarak bir LHRH agonistiyle beraber antiöstrojen veya tek başına bir antiöstrojen verilmesi tercih edilir.(18)

- Menopoz öncesi kadınlarda uygulanacak tedaviler şunlardır: LHRH agonistleri, cerrahi veya radyoterapötik ooferektomi, tamoksifen, üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri (hasta menapozda sokulursa), projestin (megestrol asetat), androjenler (fluoksimesteron), yüksek doz estrogen (etinil estradiol). İkinci sıra hormon tedavisinden sonrası için, uygun hormon terapisi sıralamasını belirlemede yardımcı olacak yüksek derecedeki kanıtlar azdır.
- Menopoz sonrası kadınlara verilen endokrin terapiler arasında şunlar yer alır: Selektif nonsteroid aromataz inhibitörleri (anastrozol ve letrozol), steroid aromataz inhibitörleri (eksemestan), saf antiöstrojenler (fulvestran); tamoksifen, progestin (megestrol asetat), androjenler (fluoksimesteron), yüksek doz östrojen (etinil östradiol).
- Bir antiöstrojen olan fulvestran, daha önce bir antiöstrojenle tedavi edilmiş olan hormon reseptörü pozitif metastatik meme kanserli postmenopozal kadınların tedavisi için yakın geçmişte kullanıma sunulmuştur. Fulvestran, önceki endokrin terapide hastalığı ilerleyen hastalarda en az anastrozol kadar etkili görünmektedir, (19) bu çalışmaların yakın tarihte yapılan bir analizi, fulvestran lehine daha uzun yanıt süresi olduğunu göstermektedir.20 Fulvestran, tamoksifenin östrojen agonistik etkisine sahip değildir ve aylık tek gluteal intramüsküler enjeksiyon halinde iyi tolere edilir.

ENDOKRİN TEDAVİDE YANIT DEĞERLENDİRİLMESİ:

- Tedavi başlangıcında ve progresyonda tüm sistemler taranmalıdır (görüntüleme yöntemleri, tümör markırları ve serum biyokimyası).
- Sistemik tedavi yanıtının değerlendirileceği metastatik lezyonlar tedavi öncesi belirlenmelidir.
- Klinik olarak progresyonu düşündüren durumlarda bu lezyonlar tekrar değerlendirilmelidir.
- Progresyonda sistemik tedavi değiştirilmelidir. Bu durumda, en az 6 ay progresyonsuz kalan hastalarda yeni bir endokrin tedavi verilmelidir (yan etki sorunu yoksa).
- Yan etkiler yakından takip edilmelidir.
- Progresyon belirtileri yok ise, progresyon veya yanıt değerlendirmesi 3 ayda bir yapılmalıdır:
- Başlangıçta yanıt değerlendirmesi için seçilen lezyonun görüntülemesi yapılır.
- Serum markırları
- Daha önce anormal olan diğer biyokimyasal tetkikler (karaciğer fonksiyon testleri) tekrarlanmalıdır.
- WHO veya RECIST kıstasları yanıt değerlendirilmesinde kullanılmalıdır.
- Tümör yanıtının ölçülmesinde en uygun teknikler tercih edilmelidir.
- Karaciğer metastazının progresyonunun takibinde US kullanılabilir, ancak BT veya MRI'dan daha az hassastır.
- Başka değerlendirilebilecek yöntem varsa, sadece tümör markırları (CA15-3, CEA) yanıtın veya progresyonun değerlendirilmesinde kullanılmamalıdır. "Flare" etkisi göz önünde tutulmalıdır.
- Başlangıçta tümör markırı yüksek ise, tam yanıt denilebilmesi için ölçülebilir lezyonlar kaybolmalı ve tümör markırları normal düzeye inmelidir.

- Değerlendirilebilir başka lezyon yok ise, belirtinin artması ile birlikte tümör markır yüksekliği progresyonu gösterir.
- Semptomlarda artış olmadan tümör markırında yükselme varsa hasta progresyon veya yeni lezyonlar yönünden ayrıntılı incelemeden geçirilmelidir.
- Değerlendirilebilir lezyon yoksa ve serum tümör markır haftalar/aylar içinde sürekli artış gösteriyorsa progresif hastalık olarak kabul edilip tedavi değiştirilebilir.

KEMİK METASTAZLI HASTADA YANIT DEĞERLENDİRMESİ:

- Kemik lezyonlarının ölçümü zordur.
- Litik lezyonların rekalsifikasyonu yanıtı gösterir.
- Radyoterapi yapılan lezyonlarda sistemik tedaviye yanıt değerlendirilmesi yapılamaz.
- Bisphosphonat kullanan hastalarda sadece progresyon yönünden hasta değerlendirilebilir.
- Femur kırığı olanlarda ömür beklentisi 1,5 aydan daha fazla olanlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

TEDAVİ DEĞİŞTİRMEDE GENEL KURALLAR

- Tedavi hastalıkta progresyon varsa değiştirilmelidir.
- Değerlendirilebilir lezyon yoksa ve tümör markırları normal sınırlarda ise tedavi değişikliği bulguların değerlendirilmesi ile yapılabilir.
- Değerlendirilebilir lezyon yoksa ve serum tümör markır haftalar/aylar içinde sürekli artış gösteriyorsa progresif hastalık olarak kabul edilip tedavi değiştirilebilir.

TEDAVİ BAŞLAMADA KRİTERLER:

HAYATİ ORGAN METASTAZI OLMAYAN veya MİNİMAL ORGAN METASTAZLI (SEMPTOMU OLMAYAN) HASTALAR (HORMON RESEPTORÜ POZİTİF)

Reseptör pozitifliğinde sadece endokrin tedavi seçimi için kesin pozitiflik sınırı belirsizdir.

Premenopozdaki hastalar:

Bu hastalara tamoksifen verilir (20 mg/gün) ve over ablasyonu yapılır (veya supresyonu = LHRH-A). Birinci seçim hormon tedavisinden yanıt alınan hastalarda (tam yanıt, parsiyel yanıt, veya en az 6 ay süre ile stabil hastalık) daha sonra ilerleme olduğu zaman aromataz inhibitörleri kullanılır (LHRH-A devam edilir veya over ablasyonu yapılır). Endokrin tedaviden yarar görmeyen hastalara kemoterapi başlanır. İkinci seçim endokrin tedaviden yanıt alınan ve sonra progresyon olan hastalarda üçüncü seçimde progestinler kullanılır.

Postmenopozdaki hastalar:

(Bakınız postmenopoz tanımı)

İlk seçim tedavi aromataz inhibitörüdür. Yanıt alınan (tam yanıt, parsiyel yanıt, veya en az 6 ay süre ile stabil hastalık) fakat daha sonra ilerleme olan hastalarda ikin-

ci seçim tedavi Tamoksifen'dir. Üçüncü seçim tedavide ise progestinler kullanılır. Endokrin tedaviden yanıt alınamayan vakalarda sistemik kemoterapi uygulanır.

HAYATİ ORGAN METASTAZI OLAN VEYA MİNİMAL ORGAN METASTAZI OLUP SEMPTOMU OLAN VEYA HORMON RESEPTÖRÜ NEGATİF OLAN HASTALAR

Bu hastalarda sistemik kemoterapi uygulanır: Kombine kemoterapinin ardışık tek ajan kullanımına üstün olduğuna dair çok az ikna edici kanıt bulunmuştur. Bu nedenle, ardışık tek ajanlar veya kombine kemoterapiler ilk sırada tercih edilen kemoterapilerdir. Tercih edilen ilk sıra tek ajanlar arasında, doksorubisin, epirubisin, pegile lipozomal doksorubisin (Türkiye'de henüz onay almadı), dosetaksel, paklitaksel, kapesitabin, vinorelbin ve gemitabin yer almaktadır. Tercih edilen ilk sıra kombine rejimler ise siklofosfamid, doksorubisin ve fluorourasil (FAC/CAF); fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid (FEC); doksorubisin, siklofosfamid (AC); epirubisin, siklofosfamid (EC); dosetaksel veya paklitakselle kombine doksorubisin (AT); siklofosfamid, metotreksat, fluorourasil (CMF); dosetaksel, kapesitabin; gemitabin, paklitaksel bulunmaktadır. Diğer aktif ajanlar sisplatin, karboplatin, oral etopozid, vinblastin ve sürekli infüzyonla fluorourasildir. Endokrin terapiyle olduğu gibi, kemoterapiyle de ardışık yanıtlar sık gözlenir, bu da ardışık tek ajan ve kombine kemoterapi rejimlerinin kullanımını desteklemektedir.

Tümörü aşırı HER2/*neu* ekspresyonu yapan metastatik veya yineleyen meme kanseri olan hastalarda trastuzumab, tek başına 7,8 veya bazı kemoterapötiklerle birlikte düşünülebilir. Trastuzumab tedavisi için, ya FISH ile amplifiye HER2/*neu* için pozitif, Hercept testiyle HER2/*neu* için IHC 3+ olan veya Hercept testiyle HER2/*neu* için IHC 2+ ve FISH'le amplifikasyonla pozitif tümörlü hastalar seçilmelidir. 2-4 HER2/*neu* için IHC 0 veya 1+ olan veya FISH'le amplifikasyon göstermeyen tümörü olan hastalarda trastuzumaba yanıt oranı çok düşük olduğundan trastuzumabla tedavi gerekmez. Düşük hacimli test merkezlerinde yalancı pozitif sonuçlara sık rastlanmaktadır ve tedavi kararında dikkat edilmelidir. 5,6 Trastuzumabla kombine olarak dosetaksel, vinorelbin ve platin bileşikler gibi ilaçların eklenmesi lehinde erken nonrandomize veriler mevcuttur. Paklitaksel kemoterapisine trastuzumab eklenmesinden yarar sağlandığını gösteren bir randomize çalışma mevcuttur. Trastuzumab ve doksorubisin/siklofosfamid kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği %27 oranında görülmektedir ve bu şekilde kullanımı önerilmez. 9,10

Vasküler endotel büyüme faktörü reseptörüne (VEGF reseptörü) karşı geliştirilen bir humanize monoklonal antikor olan bevasizumabın yineleyen meme kanserli kadınlarda ilk sıra kemoterapi olarak paklitakselle kombine kullanımı yayınlanmıştır. 21 Bu çalışmaya göre, tek başına paklitaksele kıyasla hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım bevasizumab artı paklitaksel lehinedir.

ADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ OLAN VAKALARDA METASTAZDA TEDAVİ SEÇİMİ:

Adjuvan tedaviden sonra 1 yıldan önce metastazı ortaya çıkan hastalarda adjuvan tedavide kullanılan rejim önerilmez.

Adjuvan tedaviden 1 yıldan sonra metastazı ortaya çıkan hastalarda adjuvan tedavide kullanılan rejim kullanılabilir.

KEMOTERAPİDE YANIT ALINMAMASI

Ardışık 3 kemoterapi rejimine tümörün yanıt vermemesi veya ECOG performans durumu 3 veya üstünde olan durumlarında tek başına destekleyici tedavi uygundur (öneri 2). Kemoterapi rejimine yanıt alındıktan sonra hastalığın ilerlemesi yanıt görülmemesi olarak kabul edilmez.

YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ

Araştırma konusudur.

KEMİK METASTAZINDA BISPHTHONATLAR

Kemik metastazı bulunan kadınlara, özellikle de lezyonlar litikse, beklenen yaşam süresi 3 ay ve daha uzunsa ve kreatinin düzeyleri 3.0 mg/dL'nin altındaysa, bir bifosfonat (örn. pamidronat veya zoledronik asit), kalsiyum sitrat ve D vitaminiyle birlikte verilmelidir (öneri 1). (22-28) Litik meme metastazlarında zoledronik asit pamidronattan üstün olabilir. (29, 30) Bifosfonatlar kemoterapi veya endokrin terapiye ek olarak verilir. Özellikle osteolitik lezyonlu hastalarda yararlı olmaktadır. Sistemik kanser tedavisi devam ettiği sürece verilebilir.

CERRAHİ

- Sistemik metastatik hastalığı kontrol altına alınan ve memede tümörü bulunan hastalarda memedeki tümöre yönelik cerrahi uygulanabilir.
- Soliter organ metastazında tedavi: İkinci primer tümör olasılığı araştırılmalıdır. Seçilmiş hastalarda metastaz yerine ve hastanın performans durumuna göre cerrahi uygulanabilir. Cerrahi tedavi sonrası meme kanserine yönelik sistemik tedavinin verilmesi önerilir (ikinci primer tümör ise bu tümöre yönelik tedavi uygulanır).
- Akciğerde tek metastazı olan ve hastalığı olmayan sağkalım uzun olan ve diğer sistemlerinde metastazı olmayan vakalarda cerrahi tedavi açısından hasta değerlendirilmelidir.
- Karaciğerde tek metastazı olan ve hastalığı olmayan sağkalım uzun olan hastalarda cerrahi tedavi veya kemoembolizasyon uygulanabilir. Beyin metastazları hariç, karaciğer dışı metastazlar karaciğerdeki metastazın çıkarılması sonrasında sağkalım üzerinde önemli etki yapmamaktadır. Çünkü diğer metastazlar karaciğer metastazından daha yavaş ilerlemektedir.
- Soliter beyin metastazında “cerrahi + RT + sistemik tedavi” veya “RT + sistemik tedavi” uygulanır.
- Kemik metastazında fraktür beklenen, medulla spinaliste spinal kord veya sinir basısı yapabilecek hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

RADYOTERAPİ

- Sistemik metastatik hastalığı kontrol altına alınan ve memede tümörü bulunan hastalarda memedeki tümöre yönelik lokal tedavi planlandığında ve cerrahi tedavi uygulanmadığı takdirde palyasyon amaçlı RT uygulanabilir (Halverson KJ. Int J Rad Oncol Biol Physics 19: 851, 1990).
- Beyin metastazı, kemik metastazı, leptomeningeal metastazda RT uygulanır.
- Beyin metastazında acil olarak RT uygulanmalıdır.
- Stereotaktik RT seçilmiş hastalarda yararlı olabilir.
- Lokal tümör palyasyon gerektiriyorsa lokal RT yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Blamey RW; EUSOMA. Guidelines on endocrine therapy of breast cancer EUSOMA. Eur J Cancer. Mar 2002; 38(5):615-34.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Roche PC, Suman VJ, Jenkins RB, et al. Concordance between local and central laboratory HER2 testing in the breast intergroup trial N9831. J Natl Cancer Inst. Jun 5 2002;94(11):855- 857.
6. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. Real-world performance of HER2 testing—National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. J Natl Cancer Inst. Jun 5 2002;94(11):852-854.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol. Mar 1 2002;20(5):1215-1221.
11. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol. Nov 15 2000;18(22):3748-3757.
12. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a

- phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* May 15 2001;19(10):2596-2606.
13. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol.* Nov 15 2000;18(22):3758-3767.
 14. Vergote I, Bonnetterre J, Thurlimann B, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer.* Sep 2000;36 Suppl 4:S84-85.
 15. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, et al. First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts) – A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). 2004;23(abstract 515).
 16. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol.* Jul 15 2001;19(14):3357-3366.
 17. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. *Arimidex Study Group. Cancer.* Sep 15 1998;83(6):1142-1152.
 18. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol.* Jan 15 2001;19(2):343-353.
 19. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* Aug 15 2002;20(16):3386-3395.
 20. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer.* Jul 15 2003;98(2):229-238.
 21. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. E2100 a randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer. Paper presented at: 2005 ASCO Annual Meeting, 2005; Orlando, FL.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. Theriault RL. The role of bisphosphonates in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2003;1:232-241.
29. 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.
30. 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.

EK I. MENOPOZUN TANIMI

Menopoz kalıcı olarak overlerden östrojen sentezinin azalmasıdır.

Menopozun saptanmasında kriterler aşağıdakilerden herhangi biri olabilir:

- Eski bilateral ooforektomi
- 60 yaş üstü
- <60 yaş ve kemoterapi, tamoksifen, toremifen ya da over baskılanması olmaksızın 12 ya da daha fazla ay boyunca amenoreik olmak ve FSH ve östradiolün postmenapozal aralıkta yer alması
- Eğer tamoksifen ya da toremifen almıyorsa ve <60 yaş ise, o zaman FSH ve östradiolün postmenapozal aralıkta yer alması

LH-RH agonisti ya da antagonistini almakta olan kadınlar için menopoza girdi demek mümkün değildir.

Adjuvan kemoterapi sırasında premenopozal olan kadınlarda, amenore menopoza girmenin güvenilir bir göstergesi değildir.

EK II. ADJUVAN KEMOTERAPİ REJİMLERİ

TRASTUZUMAB İÇERMEYEN REJİMLER

- FAC/CAF (fluorourasil/doksorubisin/siklofosfami) ya da FEC/CEF (siklofosfamid/epirubisin/fluorourasil)
- AC (doksorubisin/siklofosfamid) ± ardışık paklitaksel
- EC (epirubisin/siklofosfamid)
- TAC (dosetaksel/doksorubisin/siklofosfamid), filgrastim desteğiyle birlikte
- A → CMF (doksorubisinin ardından siklofosfamid/metotreksat/fluorourasil)
- E → CMF (Epirubisin ardından siklofosfamidin/metotreksat/fluorourasil)
- CMF (siklofosfamid/metotreksat/fluorourasil)
- AC x 4 (doksorubisin/siklofosfamid) + ardışık paklitaksel x 4, filgrastim desteğiyle birlikte her 2 haftada bir uygulanan rejim
- A → T → C (doksorubisinin ardından paklitaksel, onun da ardından siklofosfamid) filgrastim desteğiyle birlikte her 2 haftada bir uygulanan rejim
- FEC → T (fluorourasil/ epirubisin/siklofosfamidin ardından dosetaksel)

TRASTUZUMAB* İÇEREN REJİMLER (*Resmi kurumlarda onaylı değil)

Adjuvan:

- AC → T + Trastuzumab (doksorubisin/siklofosfamidin ardından paklitaksel veya dosetaksel artı trastuzumab)

Neoadjuvan:

- T + Trastuzumab → CEF + Trastuzumab (paklitaksel artı trastuzumabın ardından siklofosfamid/epirubisin/fluorourasil artı trastuzumab)
- Yukarıda belirtilen adjuvan kemoterapi rejimlerinin bitiminde trastuzu mab.

MEME KANSERİNDE ÖRNEK ADJUVAN KEMOTERAPİ REJİMLERİ

TRASTUZUMAB İÇERMEYEN KOMBİNASYONLAR

FAC kemoterapisi

- 1. ve 8. ya da 1. & 4. günler 500 mg/m² IV 5-fluorourasil
 - 1. gün 50 mg/m² IV (ya da 72 saatlik sürekli infüzyonla) doksorubisin
 - 1. gün 500 mg/m² IV siklofosfamid
- 6 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.

CAF kemoterapisi

- 1.-14. günler 100 mg/m² PO siklofosfamid
 - 1. ve 8. günlerde 30 mg/m² IV doksorubisin
 - 1. ve 8. günlerde 500 mg/m² IV 5-fluorourasil
- 6 siklus boyunca 28 günde bir uygulanır.

FEC kemoterapisi

- 1.-14. günler 75 mg/m² PO siklofosfamid
 - 1.-8. günler 60 mg/m² IV epirubisin
 - 1. ve 8. günler 500 mg/m² IV 5-fluorourasil
- Kotrimoksazol desteğiyle.
6 siklus boyunca 28 günde bir uygulanır.

AC kemoterapisi

- 1. gün 60 mg/m² IV doksorubisin
 - 1. gün 600 mg/m² IV siklofosfamid
- 4 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.

AC ardından paklitaksel kemoterapisi

- 1. gün 60 mg/m² IV doksorubisin
 - 1. gün 600 mg/m² IV siklofosfamid
- 4 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.

Ardından

- 1. gün 175-225 mg/m² 3 saatlik IV infüzyonla paklitaksel
- 4 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.

EC kemoterapisi

- 1. gün 100 mg/m² IV epirubisin
 - 1. gün 830 mg/m² IV siklofosfamid
- 8 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.

TAC kemoterapisi

- 1. gün 75 mg/m² IV dosetaksel
 - 1. gün 50 mg/m² IV doksorubisin
 - 1. gün 500 mg/m² IV siklofosfamid
- 6 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.
(Bütün sikluslarda filgrastim desteği vardır.)

A ardından CMF kemoterapisi

- 1. gün 75 mg/m² IV doksorubisin
- 4 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.
Bunun ardından CMF kemoterapisi izler
- 1. gün 600 mg/m² IV siklofosfamid
 - 1. gün 40 mg/m² IV metotreksat
 - 1. gün 600 mg/m² IV 5-fluorourasil
- 8 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.

E ardından CMF kemoterapisi

- 1. gün 100 mg/m² IV epirubisin
- 4 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.
Bunun ardından
- 1.-14. günler 100 mg/m² PO siklofosfamid
 - 1. ve 8. günler 40 mg/m² IV metotreksat
 - 1. ve 8. günler 600 mg/m² IV 5-fluorourasil
- 4 siklus boyunca 28 günde bir uygulanır.
YA DA
- 1. gün 750 mg/m² IV siklofosfamid
 - 1. gün 50 mg/m² IV metotreksat
 - 1. gün 600 mg/m² IV 5-fluorourasil
- 4 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.

CMF kemoterapisi

- 1.-14. günler 100 mg/m² PO siklofosfamid
 - 1. ve 8. günler 40 mg/m² IV metotreksat
 - 1. ve 8. günler 600 mg/m² IV 5-fluorourasil
- 6 siklus boyunca 28 günde bir uygulanır.

Doz yoğun AC'nin ardından paklitaksel kemoterapisi

- 1. gün 60 mg/m² IV doksorubisin
 - 1. gün 600 mg/m² IV siklofosfamid
- 4 siklus boyunca 14 günde bir uygulanır.
Ardından
- 1. gün 175 mg/m² 3 saatlik IV infüzyonla paklitaksel
- 4 siklus boyunca 14 günde bir uygulanır.
(Bütün sikluslarda filgrastim desteği vardır.)

Doz yoğun A-T-C kemoterapisi

- 1. gün 60 mg/m² IV doksorubisin
- 4 siklus boyunca 14 günde bir uygulanır.
Ardından
- 1. gün 175 mg/m² 3 saatlik IV infüzyonla paklitaksel
- 4 siklus boyunca 14 günde bir uygulanır.
Ardından
- 1. gün 600 mg/m² IV siklofosfamid
- 4 siklus boyunca 14 günde bir uygulanır.
(Bütün sikluslarda filgrastim desteği vardır.)

FEC ardından dozetaksel kemoterapisi

- 1. gün 500 mg/m² IV 5-fluorourasil
- 1. gün 100 mg/m² IV epirubisin
- 1. gün 500 mg/m² siklofosfamid

3 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.

Ardından

- 1. gün 100 mg/m² dozetaksel
- 3 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.

TRASTUZUMAB* İÇEREN KOMBİNASYONLAR (*Resmi kurumlarda onaylı değil)

– AC ardından Trastuzumabla birlikte T kemoterapisi

- 1. gün 60 mg/m² IV doksorubisin
- 1. gün 600 mg/m² IV siklofosfamid

4 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.

Ardından

- 1. gün 175 mg/m² 3 saatlik IV infüzyonla paklitaksel
- 4 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.

YA DA

- 12 hafta boyunca haftada bir 80 mg/m² 1 saatlik IV paklitaksel
- Paklitakselin ilk dozuyla birlikte 4 mg/kg IV trastuzumab

Ardından

Bir yıllık tedaviyi tamamlamak üzere haftada bir 2 mg/kg IV trastuzumab YA DA 3 haftada bir 6 mg/kg

Başlangıçta, 3., 6. ve 9. aylarda kardiyak takip.

– Yukarıda belirtilen etkili adjuvan kemoterapilerin bitiminde trastuzumab verilebilir. İlk doz 8 mg/kg sonra 3 haftada bir 6 mg/kg.

Trastuzumabla birlikte neoadjuvan T'nin ardından FEC kemoterapisi

- Paklitakselin ilk dozundan hemen önce başlayan bir doz 4 mg/kg IV trastuzumab

Ardından

- 23 hafta boyunca haftada bir 2 mg/kg IV trastuzumab
- 4 siklus boyunca 21 günde bir 225 mg/m² 24 saatlik IV infüzyonla paklitaksel

Ardından

- 1. ve 4. günler 500 mg/m² 5-fluorourasil
- 1. gün 75 mg/m² IV epirubisin
- 1. gün 500 mg/m² siklofosfamid

4 siklus boyunca 21 günde bir uygulanır.

EK III. REKÜRAN YA DA METASTATİK MEME KANSERİNDE TERCİH EDİLEN KEMOTERAPİ REJİMLERİ

Tercih Edilen Tek İlaçlar

- Doksorubisin
- Epirubisin
- Pegillenmiş lipozomal doksorubisin (resmi kurumlarda onaylı değil)
- Paklitaksel
- Dozetaksel
- Kapesitabin
- Vinorelbin
- Gemsitabin

Bevasizumabla (resmi kurumlarda onaylı değil) birlikte kullanımı tercih edilen ilaçlar

- Paklitaksel

Tercih Edilen Kombinasyonlar

- CAF/FAC (siklofosfamid/doksorubisin/fluorourasil)
- FEC (fluorourasil/epirubisin/siklofosfamid)
- AC (doksorubisin/siklofosfamid)
- EC (epirubisin/siklofosfamid)
- AT (doksorubisin/dozetaksel; doksorubisin/paklitaksel)
- CMF (siklofosfamid/metotreksat/fluorourasil)
- Dozetaksel/kapesitabin
- GT (gemsitabin/paklitaksel)

Diğer Aktif İlaçlar

- Sisplatin
- Karboplatin
- Etoposid (po)
- Vinblastin
- Fluorourasil sürekli infüzyon

TRASTUZUMABLA KOMBİNASYON HALİNDE KULLANILMAK ÜZERE TERCİH EDİLEN KEMOTERAPİ REJİMLERİ

(Aşırı HER-2 eksprese edilen metastatik hastalık)

Dozetaksel ± Karboplatin

Paklitaksel ± Karboplatin

Vinorelbin

METASTATİK MEME KANSERİNDE ÖRNEK KEMOTERAPİ REJİMLERİ

KOMBİNASYONLAR

FAC kemoterapisi

- 1. ve 8. ya da 1. & 4. günler 500 mg/m² IV 5-fluorourasil
 - 1. gün 50 mg/m² IV doksorubisin
 - 1. gün 500 mg/m² IV siklofosfamid
- 21 günde bir uygulanır.

CAF kemoterapisi

- 1.-14. günler 100 mg/m² PO siklofosfamid
 - 1. ve 8. günler 30 mg/m² IV doksorubisin
 - 1. ve 8. günler 500 mg/m² IV 5-fluorourasil
- 28 günde bir uygulanır.

AC kemoterapisi

- 1. gün 60 mg/m² IV doksorubisin
 - 1. gün 600 mg/m² IV siklofosfamid
- 21 günde bir uygulanır.

CMF kemoterapisi

- 1.-14. günler 100 mg/m² PO siklofosfamid
 - 1. ve 8. günler 40 mg/m² IV metotreksat
 - 1. ve 8. günler 600 mg/m² IV 5-fluorourasil
- 28 günde bir uygulanır.

Dosetaksel ve Kapesitabin

- 1. gün 75 mg/m² IV dosetaksel
 - 1.-14. günler günde iki kere 950 mg/m² PO kapesitabin
- 21 günde bir uygulanır.

GT kemoterapisi

- 1. gün 175 mg/m² 3 saatlik IV infüzyonla paklitaksel
 - 1. ve 8. günler 1250 mg/m² IV gemitabin (1. gün paklitakselin ardından)
- 21 günde bir uygulanır.

FEC kemoterapisi

- 1.ve 8. günler 400 mg/m² IV siklofosfamid
 - 1.ve 8. günler 50 mg/m² IV epirubisin
 - 1. ve 8. günler 500 mg/m² IV 5-fluorourasil
- 28 günde bir uygulanır.

TEK İLAÇLAR

- 1. gün 60-75 mg/m² IV doksorubisin
21 günde bir uygulanır.
YA DA
- 20 mg/m² IV doksorubisin, haftada bir.

- 1. gün 60-90 mg/m² IV epirubisin
21 günde bir uygulanır.

- 1. gün 50 mg/m² IV pegillenmiş lipozomal enkapsüle doksorubisin*
28 günde bir uygulanır.

- 1. gün 175 mg/m² 3 saatlik IV infüzyonla paklitaksel
21 günde bir uygulanır.
YA DA
- 80 mg/m² 1 saatlik IV infüzyonla paklitaksel, haftada bir.

- 1. gün 60-100 mg/m² 1 saatlik IV infüzyonla dosetaksel
21 günde bir uygulanır.
YA DA
6 hafta boyunca haftada bir 40 mg/m² 1 saatlik IV infüzyonla dosetaksel
ardından 2 hafta istirahat, sonra tekrar edilir.

- 25 mg/m² IV vinorelbin, haftada bir.

- 1.-14. günler günde iki kere 1000-1250 mg/m² PO kapesitabin
21 günde bir uygulanır.

BEVASİZUMAB* İÇEREN REJİMLER (*Resmi kurumlarda onaylı değil)

Paklitaksel artı bevasizumab

- 1., 8. ve 15. günler 90 mg/m² 1 saatlik IV infüzyonla paklitaksel
- 1. ve 15. günler 10 mg/m² IV bevasizumab
28 günde bir uygulanır.

METASTATİK MEME KANSERİNDE TRASTUZUMABLA KOMBİNASYON HALİNDE ÖRNEK KEMOTERAPİ REJİMLERİ

KEMOTERAPİ BİLEŞENİ

KOMBİNASYONLAR

PCH

- 1. gün 6 AUC'lık IV karboplatin
 - 1. gün 175 mg/m² 3 saatlik IV infüzyonla paklitaksel
- 21 günde bir uygulanır.

Haftalık TCH

- 1., 8. ve 15. günler 80 mg/m² 1 saatlik IV infüzyonla paklitaksel
 - 1., 8. ve 15. günler 2 AUC'lık IV karboplatin
- 28 günde bir uygulanır.

TEK İLAÇLAR

- 1. gün 175 mg/m² 3 saatlik IV infüzyonla paklitaksel
- 21 günde bir uygulanır

YA DA

- 80-90 mg/m² 1 saatlik IV infüzyonla paklitaksel, haftada bir.

- 1. gün 80 ila 100 mg/m² 30 dakikalık IV infüzyonla dosetaksel
- 21 günde bir uygulanır

YA DA

- 35 mg/m² 30 dakikalık IV infüzyonla dosetaksel, haftada bir
- 25 mg/m² IV vinorelbin, haftada bir.

TRASTUZUMAB BİLEŞENİ

- 1. gün 4 mg/kg 90 dakikalık IV infüzyonla trastuzumab
- Ardından

- 2 mg/kg 30 dakikalık IV infüzyonla, haftada bir

YA DA

- 1. gün 8 mg/kg 90 dakikalık IV infüzyonla trastuzumab
- Ardından

- 6 mg/kg 90 dakikalık IV infüzyonla, 3 haftada bir

EK IV. ÖNERİLERİN AÇIKLANMASI

- Öneri 1:** Yüksek kanıtlara dayalı herkes tarafından kabul edilen öneriler.
- Öneri 2:** Daha düşük kanıtlara dayalı, ancak çoğunluk tarafından onaylanan öneriler.
- Öneri 3:** Uygulanabilir olan, ancak büyük oranda tartışmalara neden olan öneriler.

İNDEKS

- A -

Adjuvan endokrin tedavi 28
Adjuvan kemoterapi almamış olan vakalarda 54
Adjuvan kemoterapi almış olan vakalarda 54
Adjuvan kemoterapi rejimleri 65
Adjuvan sistemik tedavide genel yaklaşımlar 36
Adjuvan sitotoksik kemoterapi 33
Adjuvan tedavi almış olan vakalarda metastazda tedavi seçimi 60
Adjuvan Trastuzumab Tedavisi 34
Aromataz inhibitörlerinin (AI) ER ve/veya PR (+) postmenopozde Hastalarda adjuvan kullanımı 30

- B -

Başlangıç tedavisi olarak cerrahi rezeksiyonu uygun olmayan veya teknik olarak mümkün olmayan hastalar (klinik IIIA (T3N1M0 hariç), IIIB veya inflamatuvar) 42
Başlangıç tedavisi olarak cerrahi uygulanmış hastalar 42
Büyük klinik evre IIA ve IIB tümörler ve T3N1M0 tümörlerde preoperatif kemoterapi 41

- C -

Cerrahi 18, 52, 60

- D -

DCIS sınıflandırması 8
Duktal karsinoma in situ (DCIS) 8, 14

- E -

Endokrin tedavide genel prensipler 53, 56
Endokrin tedavide temel prensipler 30
Endokrin tedavide yanıt değerlendirilmesi 57
Erken evre (Evre I,II) meme kanserinde cerrahi tedavi öncesi yapılması gereken tetkikler (Klinik Evre I-II) 10

Erken evre meme kanserinde (Evre I,II) sistemik tedavi öncesi tetkikler 11
Erken relapsda (adjuvan sistemik tedaviden sonra 1 yıldan önce) 54
Erken tanı 1
Evre I, IIA, IIB veya T3N1M0 invazif meme kanseri 18
Evre III invazif meme kanseri (klinik evre III hastalar) 42
Evre IV metastatik veya rekürren meme kanseri 12
Evreleme 3

- G -

Geç relapsda (1 yıldan sonra) 54

- H -

Hayati organ metastazı olan veya minimal organ metastazı olup semptomu olan veya hormon reseptörü negatif olan hastalar 59
Hayati organ metastazı olmayan veya minimal organ metastazlı (semptomu olmayan) hastalar (hormon reseptörü pozitif) 58
HER-2 pozitif hastalar 54, 55
Histolojik grad 5
Histolojiye göre tümörlerde adjuvan tedavi 34
Hormon reseptör pozitif hastalarda lokal ve reyonel rekürren meme kanserinde sistemik tedavi 55
Hormon reseptörü negatif hastalarda lokal ve reyonel rekürren meme kanserinde sistemik tedavi 54

- K -

Karsinoma in situ 8
Kemik metastazında bisphosfonatlar 60
Kemik metastazlı hastada yanıt değerlendirmesi 58
Kemoterapide yanıt alınmaması 60
Kemoterapi-radyoterapi-tamoksifen sırası 48

76 • İNDEKS

- L -

Lenf nodu negatif hastalık (T1-T3N0) 21
Lenf nodu pozitif hastada sistemik tedavi 38
Lenf nodu pozitif hastalık 21
Lobüler karsinoma in situ (LCIS) 8
Lobüler karsinoma in situ 16
Lokal ileri meme kanserinde lokal tedavi
öncesi tetkikler (Klinik Evre III) 11
Lokal tedavi 52
Lokal ve bölgesel yineleme 52
Lokal-bölgesel tedavi 18

- M -

Meme kanserinde biyopsi 9
Meme kanserinde örnek adjuvan kemoterapi
rejimleri 66
Meme kanserinde tedavi öncesi
değerlendirme 10
Meme kanserinde yeni TNM sınıflandırması 4
Meme kanserinin histopatolojisi 8
Meme koruyucu cerrahi kriterleri 20
Meme koruyucu cerrahide 20
Meme koruyucu cerrahide radyoterapi
endikasyonları 21, 22
Meme koruyucu tedavisinin kesin
kontrendikasyonları 19
Memenin patolojik sınıflaması (WHO) 9
Metastatik meme kanseri 56
Metastatik meme kanserinde örnek
kemoterapi rejimleri 70
Metastatik meme kanserinde trastuzumabla
kombinasyon halinde örnek kemoterapi
rejimleri 72
Mikrometastazlar ve izole tümör hücreleri 5
Modifiye radikal mastektomi sonrası
radyoterapi endikasyonları 21

- N -

Neoadjuvan endokrin tedavi 43
Neoadjuvan kemoterapi rejimleri 43

- O -

“Over ablasyonu veya supresyonu +
tamoksifen” ne zaman tercih edilmelidir 30

- P -

Patolojik değerlendirme 8
Postmenopoze 36, 37, 38
Postmenopoze (IIIA) 42
Premenopoze 36, 38
Premenopoze (IIIA) 42

- R -

Radyoterapi 21, 52, 61
Reküran ya da metastatik meme kanserinde
tercih edilen kemoterapi rejimleri 69

- S -

Saf invazif olmayan karsinomlar (Evre 0) 13
Sentinel lenf nodülü biyopsisi 5
Sistemik tedavi 24, 52
Sistemik tedavi seçimi için yapılan
değerlendirme ve prognostik ve prediktif
faktörler 24
Sonuç 6

- T -

T1N0M0 36
T2T3N0 36
Takip 16, 17
Tedavi 12
Tedavi başlamada kriterler 58
Tedavi değiştirmede genel kurallar 58
Tedavi sonrası sürveyans ve takip 44
Tetkikler 12
Tutulan lenf nodu sayısı ve aksilla dışı lenf
nodları 5

- Y -

Yüksek doz kemoterapi 60

