

69257

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI

ADJUVAN KEMOTERAPİ UYGULANAN  
PRİMER MEME KANSERLİ HASTALARIMIZIN  
ERKEN TAKİP SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

DR.BİNNAZ ŞEKEROĞLU

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR.MEHMET N. ALAKAVUKLAR

İZMİR-1998

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
Önsöz.....	1
Giriş.....	2
Genel Bilgi.....	3
Materyal ve Metod.....	49
Sonuçlar.....	56
Tartışma.....	65
Türkçe Özet.....	68
İngilizce Özet.....	69
Kaynaklar.....	70

## ÖNSÖZ

**Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda Uzmanlık öğrenciliğim sırasında deneyim, bilgi ve dostluklarından yararlandığım değerli hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, tez çalışmalarımda yardımcı olan Prof.Dr.Cavit Çehreli'ye, Prof.Dr.Mehmet N. Alakavuklar'a, Yrd.Doç.Dr.Uğur Yılmaz'a ve bana her zaman destek olan sevgili aileme çok teşekkür ederim.**

**Uzm.Dr.Binnaz Şekeroğlu**

## GİRİŞ

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Adjuvan kemoterapi ile yüksek sayılabilecek maliyetler karşılığında birçok kadının yaşamını kurtarmak mümkün olmaktadır.

Günümüzde, yapılan parametrik analizleri içeren çalışmalarda lokal meme kanseri kür fraksiyonunda %6 ve medyan sağkalım süresinde %38 artış, rejyonal meme kanserinde ise kür fraksiyonunda %15 ve medyan yaşam süresinde %64 artış olduğu bildirilmektedir (1).

Bu retrospektif çalışmada, D.E.Ü.T.F. İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğimize 1989-1996 yılları arasında adjuvan kemoterapi almak üzere başvuran primer meme kanserli hastalarımızın özellikleri ve standart prognostik faktörler ile standart doz kemoterapinin hastalıksız sağkalıma etkileri literatür ışığı altında irdelenmeye çalışılmıştır.

# GENEL BİLGİ

## MEME KANSERİ

Meme kanseri; dünyada ve ülkemizde kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü kanser mortalitesi nedenidir. Yıllık mortalite oranlarında da 1973 yılından itibaren bir artış görülmekle birlikte , bu artış görülme sıklığında olduğu kadar belirgin değildir. Bu çelişkili durum, son yıllarda daha etkili tedavilerin geliştirilmesine ve meme tümörü hücre biyolojisindeki değişikliklere bağlı olarak tedavi edilmemiş meme kanserli hastaların yaşam sürelerindeki artışa bağlı olabilir (1,2).

Meme kanserinin doğal seyri, çoğu kez uzun bir süreyi kapsar. Meme kanserleri, yavaş büyüyen tümörler arasında sayılabilir. Meme tümörü hücresi ikilenme zamanı (doubling time), yaklaşık olarak 100 gündür. Tanı öncesi, yani prelinik evre ve ilk tedaviden sonra hastalığın nüks etme riskinin devam ettiği süre oldukça uzundur ve 10 yılı aşabilmektedir. Hastalığın yavaş ilerleyen formlarında tedavinin yaşam süresi üzerinde etkili olduğunu göstermek zordur. Süre uzadıkça tümör hücrelerinde mutasyonlar meydana gelmesi için olasılıklar artar ve hastalar büyüme hızı, metastaz eğilimi ve ilaç duyarlılığı farklı olan pek çok tümör klonuna sahip olabilirler. Gerçekten de hastalar arasında belirgin bir heterojenite mevcuttur

Gelecekte, moleküler biyoloji ve genetik alanındaki gelişmelerle birlikte kötü ve iyi prognozlu gruplar belirlenerek gen tedavileri de dahil olmak üzere sağkalım-hastaliksız sağkalım avantajı ve maliyet-etkinlik açısından hastaya en uygun tedavi verilebilecektir (2-5).

# **MEME KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOLOJİSİ**

## **EPİDEMİYOLOJİ**

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) yılda 182 bin yeni olgu, Avrupa'da yılda 180 bin ve Türkiye'de 1994 yılına ait kanser bildirimlerinin değerlendirilmesine göre 1838 yeni olgu saptanmaktadır. Yaptığımız bir çalışmaya göre ise Amerika Birleşik Devletleri'nde güvenilir bir epidemiyolojik araştırma programı olan SEER'in (The Surveillance Epidemiology and End Results 1983-87) bu ülkedeki yaş gruplarına göre dağılım gösteren meme kanseri insidans sonuçları, 1990 Türkiye Nüfus Sayımında sayılan kadın nüfusun yaş dağılımına göre uyarlanarak Türkiye'deki yıllık yeni meme kanseri sayısı 18834 olarak tahmin edildi (4,5,6).

1948-1985 yılları arasında kadınlarda kanser nedeniyle oluşan ölümlerin %80'i meme kanserine bağlı iken, 1985'den itibaren akciğer kanseri, birinci sırada kanser mortalitesi nedeni olmuştur.

### **A. GÖRÜLME SIKLIĞI**

Meme kanseri görülme sıklığı, 1973'den itibaren A.B.D.'de yılda %1.8; dünyanın çeşitli ülkelerinde %1-2 ve ülkemizde de 1994 yılı kanser bildirimlerinin değerlendirilmesine göre %1.01'lik bir artış göstermekte olup, dünyada her yıl yaklaşık bir milyon yeni olguya tanı konmaktadır (4-7).

Yıllık görülme sıklığındaki artış, düşük riskli toplumlarda yüksek riskli toplumlara göre daha belirgindir ki bu nedenle de yıllar içinde batı ülkelerinde yaşayan kadınlarla, doğu ülkelerinde yaşayan kadınlar arasındaki meme kanseri sıklığı farkının kapanacağı beklenmektedir. Gelişmiş ülkeler içinde görülme sıklığındaki en büyük artış Kanada, A.B.D., İspanya ve İsveç'te ortaya çıkmıştır (7).

Meme kanseri sıklığı dünya üzerinde ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Hawaii, Kaliforniya, Kanada yılda yüzbinde 80-90 görülme sıklığı ile ilk sıralarda yer alırken, aynı değer Japonya'da sadece yüzbinde 12-15 arasındadır. Avrupa ülkelerinde ise görülme sıklığı kuzey ülkelerinden güneye ve batı ülkelerinden doğuya doğru gittikçe azalmaktadır. Dünya ülkeleri arasında hastalık sıklığındaki bu fark özellikle menopoz sonrası kadınlarda görülmekte olup, menopoz öncesi dönemde ülkelerarası farklar çok azdır.

Benzer şekilde, görülme sıklığındaki büyük farklılıklar aynı ülkede yaşayan farklı etnik gruplar arasında (A.B.D.'de hawaiiiler, Çinliler ve İspanyol kökenliler) ve beyaz-siyah ırk arasında da izlenmektedir. Bu fark çevresel etkenlere, yaşam tarzlarına ve sosyoekonomik duruma bağlanmaktadır (8).

Hastalık gelişme riski yaş ile doğrudan ilişkili olup, yaş artıkça hastalık görülme sıklığı giderek artar. 30 yaşından önce nadir görülür, bu yaşı takip eden reproduktif yıllarda hızlı bir tırmanış gösterir; menopoz dönemindeki hafif bir azalmayı takiben de menopoz sonrası yıllarda yavaş eğimle sürekli devam eden bir artış ortaya çıkar (9).

## **B. MORTALİTE**

Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'i meme kanseri nedeniyle oluşmakta ve meme kanserine bağlı ölümler, akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırayı almaktadır. Görülme sıklığında olduğu gibi, mortalite de yaşa bağlı olarak artmaktadır.

Dünyada meme kanserine bağlı mortalite, ülkeden ülkeye de değişmekte olup; İngiltere ve Galler'de en yüksek, Japonya ve Tayland'da ise en düşük seviyededir (2-4,7,9).

Göç eden insanlarda zaman içinde oluşan mortalite değişikliği meme kanseri oluşumunda çevresel etkenlerin ve yaşam tarzının önemli faktörler olduğu görüşünü desteklemektedir. A.B.D.'de ve Hawaii'de yaşayan Japonlarda meme kanserine bağlı mortalitenin, Japonya'da yaşayan Japonlara göre; A.B.D.'de doğan Japonlardaki mortalitenin de Japonya'da doğan ve A.B.D.'de yaşayan Japonlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7).

Yıllık mortalite oranlarında da 1973 yılından itibaren bir artış görülmekle birlikte, bu artış görülme sıklığında olduğu kadar belirgin değildir. Bu çelişkili durum, son yıllarda daha etkili tedavilerin geliştirilmesine ve meme tümörü hücre biyolojisindeki değişikliklere bağlı olarak tedavi edilmemiş meme kanserli hastaların yaşam sürelerindeki artışa bağlı olabilir (1,2).

## **ETYOLOJİ**

İnsanlarda meme kanserinin nedeni bilinmemektedir. Genetik, çevresel, hormonal, sosyobiyolojik ve psikolojik etkenlerin oluşumunda rol aldığı kabul edilmekle birlikte, meme kanserli kadınların %70-80'i bu risk faktörlerine sahip değildir. Hayvanlarda ise bazı kimyasal maddeler, iyonizan radyasyon ve virüsler kanser oluşumuna neden olurlar. Tüm bu ajanların mutasyona neden olabileceği ve kromozomal mutasyonların da insanda kanser ortaya çıkış ve gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (1-3).

### **A. GENETİK ETKENLER, HEREDİTER SENDROMLAR**

#### **1.GENETİK ETKENLER**

Asyalı kadınlarla, batı ülkelerinin kadınları arasında meme kanseri görülme sıklığı ve mortalitesindeki belirgin farklar meme kanserli kişilerin ailelerinde 2-9 kat artmış meme kanseri ortaya çıkışı, meme kanseri oluşumunda genetik etkenlerin rol aldığını düşündürmektedir (10).

Annesinde ve kızkardeşinde menopoz öncesi dönemde ortaya çıkan meme kanseri (birisinde de meme kanseri bilateral) olan bir kişide kalan yaşamı boyunca meme kanseri oluşma riski %50 gibi oldukça yüksek bir değere ulaşır (11).

Meme kanseri aile hikayesi olan kişilerde meme kanseri ortaya çıkma yaşı daha erken olup, hastalık bilateral olmaya eğilimlidir ve hastalığın erken ortaya çıkışı özellikle annesinde meme kanseri olanlarda daha da belirgindir.



Gerçek herediter meme kanserli olgular (BRCA1 VE BRCA2), tüm olguların ancak %5-8'ini oluşturmaktadır (12-14).

Son yıllarda, ailevi meme kanseri ile ilgili daha sağlam genetik veriler oluşmaya başlamış ve konuyla ilişkili olduğu düşünülen bazı genler izole edilmiştir.

Bu genlerden ilki BRCA1 (Breast cancer susceptibility gene-meme kanserine yatkınlık geni)'dir. Otozomal dominant bir gen, 17.kromozomun uzun bacağı (q) üzerinde yerleşmiş olup, mutasyonlar sonrası ailevi meme kanseri ve over kanserinde etyolojik rol oynadığı kabul edilmektedir. Sporadik olgularda ise bu genin bir rolü yoktur. BCRA2 ise 13.kromozom üzerinde bulunan ve ön değerlendirmelere göre ailevi olgularda hastalığın erken ortaya çıkışında ve bilateral hastalıkta rol oynayan bir gendir. Bu geni taşıyan kadınlarda ise meme kanseri oluşma riski %87 olarak hesaplanmıştır. BCRA2 geninin BCRA1'den farklı olarak, artmış over kanseri sıklığı ile bir ilişkisi yoktur (15-18).

BCRA1 ve BCRA2 genlerinin izole edilmesine karşın meme kanseri oluşumunda genetik etkenlerin rolü ve çevresel etkenlerle gerek risk gerek koruyucu etki bakımından etkileşimleri konusunda bilgilerin henüz sınırlı olması nedeniyle kişilere ait meme kanseri riski olasılıklarının yorumlanmasında bugün için çok dikkatli davranılması gerekmektedir.

## **2. HEREDİTER SENDROMLAR**

Herediter sendromlar, meme-over kanseri sendromu (BCRA1 geni ile ilişkili), bölgeye spesifik herediter meme kanseri (BCRA2 geni ile ilişkili), Li-Fraumeri sendromu, Cowden sendromu, Muir Sendromu'dur (10-20).

## **B. ENDOKRİN NEDENLER**

### **1.REPRODÜKTİF ETKENLER**

Menarş yaşı (erken menarj), menopoz yaşı (geç menopoz), ilk hamilelik yaşı, ilk doğum yaşı, doğum sayısı, laktasyon (21-25)

### **2. HORMONLAR**

Östrojen, androjenler, progesteron (26,27)

### **3. EKZOJEN HORMONLAR**

Oral kontraseptifler, eksik hormonu yerine koyma (post menopoz dönemde konjuge östrojen kullanımı) (28-36)

### **C. ÇEVRESEL ETKENLER**

Çevresel etkenler; beslenme (besinlerdeki yağ ve lif miktarı, boy ve vücut ağırlığı), vitaminler (A, E, C vitaminleri), selenyum, alkol, iyonizan radyasyon, elektromagnetik alanlar, fiziksel aktivite, sigaradır (37-54).

### **D. MEMENİN SELİM LEZYONLARI**

Memenin selim lezyonlarından hafif veya orta derecede artmış malignite riski taşıyan lezyonlar: orta derecede hiperplazi (solid veya papiller), fibrovasküler nüveli papilloma, atipik hiperplazidir (duktal, lobuler) (55,56).

## MEME KANSERİNİN BİYOLOJİSİ

Normal meme dokusunun kanser hücresine dönüşmesi çok aşamalı, karmaşık bir süreçtir. Başlangıçta, normal hücrelerde gerçekleşen ve nükleer ya da sitoplazmik onkogenleri aktifleştiren, transkripsiyonu düzenleyen mekanizmaları ve sinyal moleküllerini etkileyen, büyüme faktörü ve reseptör etkileşimini bozan veya tümör süpressör genlerin aktivitesini baskılayan çeşitli değişiklikler bu hücrelere belirli çoğalma avantajı sağlar. Buna paralel olarak ortaya çıkan yeni değişiklikler çok aşamalı meme karsinogenezinde komşu dokulara invaze olabilen, immün denetimden kaçan ve metastaz yapabilen klonlar oluşturur. Bu klonlar normal hücre çoğalmasını düzenleyen doğal sinyallere yanıt verme yeteneğini de kaybederek denetimsiz çoğalmaya başlar (2-4).

Meme kanserinde birçok kromozomal değişiklik saptanmış olup bunların başında allel kayıpları gelir. Bu kayıpların baskın olan normal alleli ortadan kaldırarak tümör baskılayıcı bir gendeki mutasyonun etkisinin ortaya çıkmasına neden olduğu kabul edilir. Sık görülen bir başka değişiklik de ilgili gen bölgesinde amplifikasyondur. Bu anomalilerin gözlenme oranı %15-70 arasında değişir. En çok 17.kromozom üzerindeki değişiklikler ilgi uyandırmakta olup bu kromozom üzerinde en az 14 ayrı lokus tanımlanmıştır (57-59).

Onkogenlerden c-myc, c-erb B2, int-2, hst1 ve bcl-1 gen amplifikasyonları gösterilmiştir (60-67).

Meme kanserinde rol oynayan başlıca tümör supressör genler BRCA1, p53 ve retinoblastoma genleridir (68-74).

Meme kanseri hücreleri IGF 1,2 (Insulin like growth factor), TGF  $\alpha,\beta$  (Transforming growth factor), FGF 1,2 (Fibroblast growth factor), EGFR (Epithelial growth factor) gibi birçok büyüme faktörünü salgılayarak bunlara otokrin ve parakrin tepki gösterirler. Bu büyüme faktörlerine ait reseptörlerde de artış meydana gelir ve reseptör artışı hormon reseptör düzeyi (ER ve/veya PR) ile ters orantılıdır (75-82).

Steroid reseptörleri, nükleer reseptörlerin büyük bir ailesinin bir bölümünü oluştururlar, hormonla indüklenebilen transkripsiyon faktörleri olarak etki ederler ve ortak bir yapısı vardır. ER (Östrojen reseptörü) ve PR (Progesteron reseptörü) ölçümü, meme kanserinde endokrin tedavi seçimini belirleme açısından standart hale gelmiştir. Bu reseptör düzeylerini saptamak için çeşitli metodlar kullanılmakta olup basit ve güvenilir olanı, kantitatif EIA (enzym-linked immunoassay)'dır. İmmunhistokimyasal metodlar; semikantitatif, subjektiftir ve eğitimli-deneyimli bir histopatoloğu gerektirir (83-85).

Hücre siklüsü ölçümleri ile ilişkili olarak DNA ploidi, hücre proliferasyon belirteçlerinden S fazı ölçümleri, Ki-67, PCNA'in (Proliferating cell nuclear antigen) prognozu belirlemede önem taşıdığı ileri sürülmektedir.

Günümüzde yeni geliştirilen yöntem ve yaklaşımlar, normal ve kanserli hücreler arasında farklılık gösteren moleküler marker'lerin tanımlanmasına olanak vermiştir. Bu marker'ler sayesinde klinik belirti vermeyen metastatik yayılımların saptanmasını sağlayan duyarlı test sistemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler; flow sitometri, immünhistokimya, RT-PCR (Reverse transcriptase-Polymerase chain reaction) Sitokeratin 19 ve PTH-benzer peptid , hücre kültürleridir (2-4).

Yine günümüzde immünolojik yöntemlerle meme kanseri tedavisine yönelik çalışmalar yapılmakta olup bunlar; monoklonal antikorlar ya da "antisense" oligonükleotidlerin kullanımı, CDK (Cyclin dependent kinase) inhibitör proteinlerinin etkisi ile aktif siklin D1-CDK kompleksinin aktivitesinin engellenmesi, IL-2 ve LAK (Lymphocyte activated killer cell) hücrelerinin kullanımı, TIL (Tumor infiltrating lymphocyte) ve meme kanseri hücrelerine özgü antikor-toksin konjugatlarının in vivo kullanımınıdır (86).

# MEME KANSERİNİN DOĞAL SEYRİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Meme kanserinin klinik davranışı uzun bir doğal seyir ve heterojenite ile karakterizedir

Meme kanserli hastaların prognozlarının ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde sağkalım eğrilerinin iyi anlaşılması önemlidir. Genel olarak, 10 yılın sonunda tedavi edilmiş olan hastaların sağkalım eğrisinin eğimi sıfırlaşır ("**inflection point**"). İyileşmenin gösterilebilmesi için bu hastaların 10 yıldan fazla takibi gereklidir (87).

Meme kanseri tanısı konan hastalar uzun süre metastaz riski taşırlar ve hastalıkta "**iyileşme**"nin tanımı sorundur. En sık kullanılan kavram **istatistik iyileşme**dir; bir hasta grubunda ölüm hızı, aynı yaş ve cins dağılımına sahip normal nüfusun tüm nedenlerden ölüm hızına eşit olduğunda hastalar istatistik olarak iyileşmiş sayılır. Meme kanserli hastalarda istatistik iyileşmeyi değerlendiren çalışmaların tümü devam eden bir mortalite riski olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda meme kanserli hastaların sağkalım eğrisi hiçbir zaman normal nüfusa paralel hale gelmemekte, 25-40 yıl sonra bile mortalite riski artmış olarak devam etmektedir (88-90).

Bir birey için **linik iyileşme** hastalığın tamamen ortadan kalkması anlamını taşır; bir grubun uzun süreli takipte meme kanserinden ölüm riski, genel nüfusta aynı yaş grubundaki kadınlardan farksız olduğunda, o grupta klinik iyileşme söz konusudur. Bir birey için **kişisel iyileşme** meme kanseri belirtileri olmadan yaşamak ve başka nedenle ölmek olarak tanımlanır.

Gerçekte, birçok epitelyal tümörde olduğu gibi meme kanserinde de büyüme Gompertzian modele uygundur. Bu modelde büyüme sabitesi eksponansiyel olarak azalır, tümör büyüdükçe ikilenme zamanı uzar. Tümör çapında büyüme hücre siklus süresi, proliferen olan hücre sayısı (büyüme fraksiyonu) ve bölünen hücrenin tümör kitlesine katkıda bulunma olasılığına (hücre kayıp faktörü) bağlıdır. Meme kanserinde büyüme fraksiyonu %5, hücre

kayıp faktörü ise %75 civarındadır; yani tümörün büyük bir kısmı bölünmeyen hücrelerden oluşmaktadır (91,92).

Tümör çapında ikilenme tümör agresifliğinin sadece kaba bir göstergesi olarak yorumlanmalı ve onkogenез ile klinik kanser arasında geçen süreyi hesaplamada kullanılmamalıdır.

Meme kanserli hastada tümör ikilenme zamanı ortalama 100 gün ve primer tümör ile metastatik tümörün büyüme hızı eşit kabul edilirse, tek bir malign hücrenin 1 cm'lik çapa ulaşması 8 yıl alacaktır ve bu da tanıdan önce dahi yayılım için yeterli süre olduğunu göstermektedir (91).

Meme içinde tümör yayılımı 1) meme parankiminin doğrudan infiltrasyonu, 2) süt kanalları boyunca, 3) meme lenfatikleri yoluyla olur. En sık tutulan lenf nodları aksiller, internal meme ve supraklavikular nodlardır. Uzak metastazlarda en sık tutulum kemik, akciğer ve karaciğerde görülmektedir.

Meme kanserli hastada adjuvan tedavi seçiminde kriter olarak prognostik faktörler kullanılmaktadır (Tablo 1) (93-136).

## **TABLO 1. PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

### **Meme kanseri tedavisinde kullanılan standart prognostik faktörler:**

1. Aksiller lenf nodu durumu
2. Tümör büyüklüğü
3. Histolojik alttip
4. Nükleer veya histolojik grad
5. Östrojen ve progesteron reseptör durumu
6. Proliferasyon ölçümleri

### **Genel olarak prognostik faktörleri gruplandırarak olursak;**

#### ***Hastanın özellikleri :***

Tanı sırasında yaş ve menopoz durumu, etnik özellikler

#### ***Tümöre bağlı özellikler :***

Histolojik tip, aksiller nod tutulumu, tümör büyüklüğü, tümör gradı, yaygın intraduktal komponent, lenfatik invazyon, tümör nekrozu ve mononükleer inflamatuvar hücre reaksiyonu

#### ***Proliferasyon ölçümleri :***

Mitotik indeks (MI), Timidin işaretleme indeksi (TLI), S-faz fraksiyonu, Ki-67, Prolifere hücre nükleer antijeni (PCNA)

#### ***Steroid reseptörleri ve östrojene bağımlı faktörler :***

ER ve PR, pS2, Isı şok proteinleri (hsps)

#### ***Büyüme faktörleri ve reseptörleri :***

Epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR), HER-2/neu

#### ***Tümör supresör genleri :***

P53, nm23

#### ***İnvazyon ölçümleri :***

Katepsin D, plazminojen aktivatör ve inhibitörleri, laminin reseptörleri

#### ***Anjiyogenezis :***

Tümöre bağlı neovaskülarizasyon, Faktör VIII-ilişkili antijene karşı monoklonal antikorla veya adhezyon molekülü CD31'i tanıyan monoklonal antikorla boyanmadır.

## **MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ VE KORUNMA**

Meme kanseri oluşumundan bazı risk faktörleri sorumlu tutulmaktadır. Bunlar Tablo 2’de belirtilmektedir (137).

### **TABLO 2. RİSK FAKTÖRLERİ**

#### ***Yüksek risk :***

İleri yaş

Geçirilmiş meme kanseri (insitu ve invaziv)

Kuvvetli aile hikayesi

Biyopsi ile saptanmış atipi ile birlikte proliferatif lezyon

#### ***Orta risk :***

Yüksek sosyoekonomik durum

Obezite (postmenopoz dönemde)

Birinci derece akrabada meme kanseri

Geçirilmiş over veya endometrium kanseri

Göğüs üzerine radyasyon

İlk gebelik yaşı>30

Hiç doğum yapmama

#### ***Düşük risk :***

Alkol alımı

Menarj yaşı>12

Menopoz yaşı>55

#### ***Tam belirlenemeyen :***

Oral kontraseptif kullanımı

Östrojen replasman tedavisi



Meme kanserinden korunma ile ilgili faktörler Tablo 3'de belirtilmektedir (138-147).

### **TABLO 3. KORUNMA FAKTÖRLERİ**

Düşük yağ ve yüksek lifli gıda ile beslenme

Alkol alımının azaltılması

İlk doğum yaşının erken olması ve laktasyon

Oral kontraseptiflerin kullanımı ???

Östrojen replasman tedavisi ???

Kimyasal korunma :

Fenretinid ?

9-cis retinoik asit ?

Tamoksifen ?

# MEME KANSERİNİN ERKEN TANISINDA TARAMA YÖNTEMLERİ

Meme kanserinin erken tanısında kullanılan tarama yöntemleri ve erken tanıda izlenecek yol Tablo 4'te belirtilmektedir (148-153).

## TABLO 4. TARAMA YÖNTEMLERİ VE İZLEM

Kendi kendini muayene

Memenin fizik muayenesi

Mammografi

### Erken tanıda izlenecek yol

< 20	Her ay kendi kendini muayene
20-40	Her ay kendi kendini muayene ve 3 yılda bir klinik muayene
40-49	Her ay kendi kendini muayene, Her yıl klinik muayene ve riske bağlı 1-2 yılda bir mammografi
50 yaş üstü	Her ay kendi kendini muayene, her yıl klinik muayene ve mammografi

## DİĞER RADYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

Ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), dijital mammografi, bilgisayar destekli tanı, pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyon planar BT (SPECT), girişimsel yöntemler (ekzisyonel biyopsi öncesi işaretleme, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve core biyopsiler) konvansiyonel mammografiye yardımcı veya alternatif radyolojik tanı yöntemleridir. PET ve SPECT kullanımı ile ilgili araştırmalar yapılmakta fakat çalışma dışında rutinde kullanılmamaktadır (149,154-156).

**\*\*\* Memede oluşan lezyonların, özellikle meme kanserinin kesin tanısı ancak " BİYOPSİ " ile konur.**

## MEME KANSERİNDE KLİNİK BULGULAR VE EVRELEME

Meme kanserli kadınların %70'ine yakınında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Çoğu kez kitle ağrısızdır ve kadın tarafından rastlantı sonucu bulunur. Hastaların %8-10'unda ise kitle ağrılıdır ve kadın memesini ağrı nedeniyle yokladığı zaman ortaya çıkar.

Meme kanserli hastaların ortalama %10'unda ilk belirti meme başından olan akıntıdır. Kanserin neden olduğu meme başı akıntısı spontan, tek taraflı ve porustan olup genellikle kanlı, kanlı-seröz ya da seröz niteliktedir. Bu akıntıya palpabl bir kitle eşlik edebilir ya da etmeyebilir.

Hastaların %2 kadarında ise kanser kendini tek taraflı meme başı ve areolada ekzamatiform lezyon, erozyon ya da ülserasyon görünümü ile ortaya konar.

Hastaların %4'ünde kanser inflamasyon bulguları (peau d'orange) ile ortaya çıkar.

Meme kanseri seyrek de olsa kendini koltuk altında lenf bezi büyümesi ya da metastaz yaptığı organın kendine özel belirtileriyle ortaya koyabilir. Bu durumlarda memede herhangi bir patoloji söz konusu olmayabilir (2-4,157).

**Günümüzde, evrelemede hemen her yerde UICC (Union International Center Cancer) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer)'nin biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır.**

**Buna göre primer tümörü T, koltukaltı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir (Tablo 5,6,7).**

## **TABLO 5. EVRE GRUPLARI**

### **Primer Tümör: T**

Tx: Primer tümör değerlendirilemeyebilir

T0: Primer tümör bulgusu yok

Tis: Tümör bulgusu olmayan Paget hastalığı  
İnsitu tümör

T1: Tümör 2 cm veya daha küçük

T1a: Tümör 0.5 cm veya daha küçük

T1b: Tümör 0.5 cm'den büyük, fakat 1 cm'yi aşmamış

T1c: Tümör 1 cm'den büyük, fakat 2 cm'yi aşmamış

T2: Tümör 2 cm'den büyük fakat 5 cm'yi aşmamış

T3: Tümör 5 cm'yi aşmış

T4: Tümörün çapı ne olursa olsun deri yada toraks duvarına doğrudan doğruya  
Ulaşmış

T4a: Toraks duvarına ulaşmış

T4b: Meme derisinde ödem (Peau d'orange dahil), ülserasyon, tümörlü memede yandaş deri lezyonları

T4c: T4a + T4b

T4d: Enflamatuvar kanser

Paget hastalığında kitle varsa T'yi kitlenin büyüklüğü tayin eder.

T ölçümünde tümörün en büyük boyutu göz önüne alınır.

### **Bölgesel Lenf Bezleri: N**

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilmeyebilir (ör:daha önce çıkarılmıştır)

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yoktur

N1: Aynı taraf koltukaltında bir ya da fazla mobil lenf bezinde metastaz

N2: Aynı taraf koltukaltında bir ya da fazla mobil lenf bezinde metastaz; fakat bu lenf bezleri birbirlerine ya da etraf dokulara yapışık

N3: Tümörün bulunduğu taraftaki mammaria interna lenf bezi grubuna metastaz

### **Uzak Metastazlar: M**

Mx: Uzak metastazların varlığı değerlendirilemeyebilir

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

**Supraklaviküler lenf bezlerindeki metastazlar uzak metastaz olarak nitelenir.**

## **TABLO 6. PATOLOJİK EVRELEMEDE LENF BEZLERİNİN DURUMU (Patolojik evrelemede T ve M klinik evrelemeden farklılık göstermez)**

### **Patolojik (P) evrelemede lenf bezleri (N)**

pNx: Bölgesel lenf bezi metastazı değerlendirilemeyebilir

pN0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok

pN1: Aynı tarafta bir ya da daha fazla mobil lenf bezi metastazı

pN1a: metastazlar mikrometastazdır (hiçbiri 0.2 cm'den fazla değil)

pN1b: bir ya da daha fazla lenf bezinde metastaz; bunlardan herhangi biri 0.2 cm'den büyük

pN1bi: 1-3 lenf bezinde metastaz, bunlardan herhangi biri 0.2 cm'den büyük

pN1bii: 4 ya da daha fazla lenf bezinde metastaz; bunlardan biri 0.2 cm'den büyük, fakat hepsi 2 cm'den küçük

pN1biii: lenf bezi metastazı bezin kapsülünün dışına çıkmıştır; fakat boyu 2 cm'den küçüktür

pN1biv: lenf bezindeki metastazın boyutu 2 cm veya daha büyüktür

pN2: Aynı taraftaki metastazlı lenf bezleri birbirlerine ya da etraf dokulara yapışmıştır

pN3: Aynı taraftaki bir ya da daha çok mammaria interna lenf bezlerine metastaz

## **TABLO 7. TNM EVRELEME SİSTEMİ**

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	HerhangiN	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	T ve N ne olursa olsun M1 içeren tüm hastalar		

- **Enflamatuar kanserler Evre IIIB olarak kabul edilir.**
- **Aynı memede aynı anda birden fazla tümör varsa T için en büyüğünün boyutu alınır.**
- **Her iki memede aynı zamanda tümör varsa, her meme ayrı ayrı evrelenir.**
- **Deri ya da meme başı retraksiyonunun olup olmayışı durumu değiştirmez.**



## TÜMÖR BELİRLEYİCİLER

Tümör belirleyiciler; hücrenin malign transformasyonu sonucu doku, kan ve vücut sıvılarında artan düzeyleri biyokimyasal ve immünokimyasal yöntemlerle belirlenebilir. Bu değerler tedavi öncesi tümör yükünü, tedaviye yanıtın takibini, nüks ve rezidivi göstermesi açısından önem taşır.

Ca 15-3, CEA (Karsinoembriyonik antijen), MCA (Müsin benzer kansere bağlı antijen), Ca 549, CAM 26 (Kansere bağlı müsin antijen), Ca 27.29, Tetranektin, TATI (Tümöre bağlı tripsin inhibitörü), ferritin, TPA (Doku polipeptid antijen), TPS (Doku polipeptid spesifik antijen), PHI (Fosfoheksos izomeraz), HER-2/Neu, Katepsin D, pS2, p53, EGFR (Epidermal büyüme faktörü reseptörü), ER, PR, poliaminler (2-4,158,159).

## TANI VE TEDAVİDE RADYOİZOTOPLAR

Nükleer tıp tekniklerinin basit, tekrarlanır ve bazılarının ucuz oluşu klinik kullanımı arttırmaktadır ancak bu yöntemlerden hiçbiri ideal değildir. Teknikler arasında fiyat farkları oldukça büyüktür (160-169). Tanı ve tedavide aşağıda belirtilen radyoizotopların pratikte rutin kullanımı önerilmemekte, araştırmalar yapılmaktadır. Bu teknikler ;

- 18-Florür-FDG (Flouro-2-deoksi-D glukoz)
- 99m Teknesyum (99m Tc)-MIBI
- 99m Teknesyum –Tetrofosmin
- 99m Teknesyum-MDP
- 201 Talyum klorid (201-Tl)
- İşaretli antikor ve peptidlerin kullanımı
- Reseptör görüntülemesi
  - 111 In-Somatostatin
  - 18 F-Östradiol
- Lenfosintigrafi ile lenf metastazlarının incelenmesi
- Lenfosintigrafi ve cerrahi gama dedektörü ile sentinal lenf nodunun saptanması ve elektif olarak biyopsisidir.

# MEME TÜMÖRLERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI

## I. EPİTELYAL TÜMÖRLER

### A. BENİGN

1. İntraduktal papillom
2. Memebaşı adenomu
3. Adenom
  - a. Tubuler
  - b. Laktasyon

### B. MALİGN

1. Noninvaziv
  - a. İntraduktal (in situ duktal) karsinom
  - b. İn situ lobuler karsinom
2. İnvaziv
  - a. İnvaziv duktal karsinom
  - b. İntraduktal komponenti baskın invaziv duktal karsinom
  - c. İnvaziv lobüler karsinom
  - d. Müsinöz karsinom
  - e. Medüller karsinom
  - f. Papiller karsinom
  - g. Tubuler karsinom
  - h. Adenoid kistik karsinom
  - i. Sekretuar (Juvenil) karsinom
  - j. Apokrin karsinom
  - k. Metaplastik karsinom
    - Skuamöz tip
    - İğsi hücreli tip
    - Kartilaginöz ve osseöz tip
    - Mikst tip
  - l. Diğerleri
3. Meme başının Paget karsinomu

## II. MİKST KONNEKTİF DOKU VE EPİTELYAL TÜMÖRLER

- a. Fibroadenom
- b. Filloides tümör (Sistosarkoma filloides)
- c. Karsinosarkom

## III. ÇEŞİTLİ TÜMÖRLER

- a. Yumuşak doku tümörleri
- b. Deri tümörleri
- c. Hematopoietik ve lenfoid dokuların tümörleri

## IV. SINIFLANDIRILAMAYAN TÜMÖRLER

## V. MEME DİSPLAZİSİ/FİBROKİSTİK HASTALIK

## VI. TÜMÖRE BENZER LEZYONLAR

- a. Duktal ektazi
- b. İnflamatuar psödötümör
- c. Hamartom
- d. Jinekomasti



## MEME KANSERİ TEDAVİSİ VE TARİHÇE

Meme kanseri ile ilgili en eski belge M.Ö. 3000-2000 yılları arasında yazılan ve 1862 yılında Thebes, Mısır'da bulunan Edwin Smith Papirüsü'dür. Bilinen ilk doktor olan Imhotep tarafından yazıldığı sanılan bu belgede meme kanseri ve ülserlerinden söz edilmektedir (170).

Tarihçi Herodot (M.Ö.484-425), yazılarında, Darius'un karısı Atossa'da ülserleşmiş meme tümörü olduğunu ve bunun Pers'li doktor Democedes tarafından başarı ile tedavi edildiğini belirtmiştir (170).

Tıbbın babası Hippocrates (M.Ö.460-370), ilk olarak meme tümörlerini benign ve malign olarak ayırmıştır; meme kanserini (malign) yayılan ve ölüme neden olan diye tanımlamıştır (170).

Galen (M.S.131-203), kanseri vücuttaki siyah safranın artışı sonucu ortaya çıkan "melancholia"nın lokal bir belirtisi olarak göstermiştir. Bu durumda, eğer mümkünse hastalıklı memenin ekzizyonunu önermiştir. İnsizyonun sağlıklı, etkilenmemiş dokudan geçmesi gerektiğini ve yapılacak olan ameliyatı tarif etmiştir (170).

İskenderiye'de yaşayan Dr.Leonides (M.S.80), mastektomi ameliyatının nasıl yapılacağını detaylı olarak anlatmıştır (170).

Arap cerrah Albucasis (1013-1106) ve Fransız Henri de Mondeville (1260-1320) cerrahinin meme kanserlerindeki yerini vurgulamışlardır. Fransız cerrahisinin babası sayılan Lanfranc mastektomi tekniğini tarif etmiş ve Avrupa'da Tıp Okulları'nda bunun meme kanseri için standart bir tedavi olmasını sağlamıştır (170).

Alman cerrah Wilhelm Fabry von Hilden (1560-1624), aksilla disseksiyonunun gerekliliğini belirtmiş, Fransız cerrah Henri Francois Le Dran (1685-1770) ise "meme kanserinin başlangıçta memede lokal bir hastalık olduğu, büyüdükçe koltukaltı lenfatiklerine ve buradan da genel dolaşıma geçerek uzak organlara yayıldığı" teorisini savunmuş ve erken tanı ile agresif cerrahi girişimin mükemmel sonuç sağladığını vurgulamıştır (170).

Jean Louis Petit'in (1674-1750) cerrahi girişimi, radikal mastektominin başlangıcı olarak kabul görmüştür (170).

1850'li yıllarda, genel anestezinin gelişimi ve antisepsi prensiplerinin ortaya konulması ile meme kanserinde daha geniş cerrahi girişimlerin yapılmasını, mikroskopun yaygın kullanımı ise hücre patolojisinin öğrenilmesini sağlamıştır (170).

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde standart ve başarılı bir girişim olarak bilinen ve geniş bir kullanım bulan radikal mastektomi, özellikle William Stewart Halsted'in (1852-1922) çabalarıyla bu sonuca ulaşmıştır. Halsted 2 yıl süreyle Avrupa'da Theodor Billroth ve diğer Avrupalı cerrahlarla çalışmıştır (170).

1950'li yıllarda memenin medial kısmının lenfatik drenajının  $\frac{1}{4}$ 'ünün internal meme lenf nodlarına olduğu ortaya konduktan sonra, radikal mastektomiye internal meme lenf nodlarının çıkarılması eklenmiştir (genişletilmiş radikal mastektomi) (3,4).

Erken tanı ve geniş cerrahi girişimlere rağmen tedavideki başarı oranının düşük olması meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu teorisini sarsmıştır.

Sonuçta, Halsted ve diğer radikal mastektomi yapan cerrahların çoğu tek başına cerrahinin meme kanserinin tedavisinde yetersiz kaldığını kabul etmişlerdir (3,4).

Daha küçük cerrahi girişimlere yardımcı adjuvan tedaviler gündeme gelmiş olup 1895 yılında Emile Grubbe tarafından ilk defa meme kanseri tedavisinde radyoterapi uygulanmıştır (3,4).

1943 yılında Haagensen ve Stout, radikal mastektomiye (RM) rağmen sonucu çok kötü olan ve "inoperabl" olarak tanımlanan lokal ileri meme kanserinin özelliklerini yayınlamışlardır. Bu yazı daha önce Banks, Moore, Petit, Le Dran ve Hippocrates tarafından desteklenen "ileri kanserde cerrahinin sınırlanması" görüşünü desteklemiştir (3,4).

II.Dünya Savaşı'nı izleyen yıllarda meme kanserinde daha küçük cerrahi girişim arayışları devam etmiştir. Yüksek voltaj eksternal radyasyon gelişmiş ve daha etkin ve güvenli radyoterapi imkanı doğmuştur (3,4).

Londra Middlesex Hospital'dan Patey ve Dyson, 1948 yılındaki yayınlarında kendilerine ait "Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)" tekniklerini açıklamışlardır (3,4).

1982 yılında American College of Surgeons tarafından yapılan bir araştırmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ameliyatlarda RM oranı 1972 yılında %50 civarında iken, 1981'de %3.4'e düşmüştür. MRM oranı ise tersine değişmiştir. 1972 yılında %27.7 iken, 1981 yılında %72.3'e çıkmıştır. 1980 yılında NIH (National Institute of Health), MRM'nin Evre I,II meme kanserinde RM'ye alternatif olduğunu açıklamıştır.

1970 yılından itibaren yapılan çok önemli randomize klinik çalışmalarda (NCI-Milan, NSABP B-06, EORTC, Institut Gustave-Roussy ve Danish Breast Cancer Group) konservatif cerrahi + radyoterapi ile mastektomi karşılaştırılmıştır (2-4).

Son klinik prospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlar, meme kanserinde lokal ve bölgesel cerrahi tedavinin genişliğinin hastanın yaşam süresini çok fazla etkilemeyeceği şeklindedir. Bu kavram, Halsted'den beri neredeyse bir asır süren meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu düşüncesinde çok önemli değişikliklere neden olmuştur. Özellikle son 20 yıl içinde meme kanserinin erken dönemlerinde bile sistemik bir hastalık olduğu ve uzak metastazların gelişiminde tümör hücre kinetikleri, tümör büyüme hızı ve muhtemelen hormonal ve immünolojik mekanizmalarla düzenlenen organizma-tümör ilişkileri gibi faktörlerin rol aldığını söyleyebiliriz. Bu faktörler insanlara göre farklı özellikler taşımaktadır. Etkin ve kesin tedavi sağlayacak en önemli çözüm, sistemik tedavi gibi gözükmemektedir. Çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalarda bu hipotezi destekler sonuçlar alınmaktadır (171-176).

Hormonal tedavi meme kanserinde uygulanan ilk sistemik tedavi olmuştur. 1896 yılında Sir George Beatson ileri meme kanseri olan bir hastasına ooforektomi yapmıştır (4).

Sitotoksik kemoterapi 1950'lerin sonuna doğru popüler olmuştur ve 1990'lardaki meta analizlerle yeri daha kesinleşmiştir (175).

## **İN SİTU (NONİNVAZİV) MEME KANSERİNİN TEDAVİSİ**

In situ kanser, meme kanserinin en erken tanınan ve en iyi huylu formu olan intraepitelyal-noninvaziv evresidir. Orijinlerine göre iki tipe ayrılır: 1. İn situ Duktal Karsinom (İSDK) 2. İn Situ Lobuler Karsinom (İSLK)

### **İSDK :**

Literatürde İSDK tedavisi konusunda fikir birliği yoktur.

1980'li yıllara kadar İSDK mastektomi ile tedavi edildi. Başarı %100'dür. Günümüzde, koruyucu meme cerrahisi başladıktan sonra İSDK tedavisi için de bu yöntem düşünölmeye başlandı. Ancak, son zamanlardaki çalışmaların çoğu İSDK'un multifokal ve multisentrik olduğunu göstermektedir. Rezidüel hastalık riski açısından birçok cerrah mastektominin gerekliliğini savunmaktadır.

Her hasta bireysel değerlendirilmeli ve seçilecek cerrahi tedavi tipi hastaya göre belirlenmelidir.

Özellikle palpabl ve komedo tipi olanlarda standart tedavi mastektomi olmalıdır. Gerekirse rekonstrüksiyon yapılabilir.

Diğer tiplerinde ise koruyucu meme ameliyatları + radyoterapi + ( ER + ise) Tamoksifen uygulanabilir.

Aksiller nod disseksiyonu ve kemoterapi gerekmez (173,174,176).

### **İSLK :**

İSLK'da uygulanan tedavi şekli hastalığın seyrinin tam bilinmemesi nedeniyle gerek cerrahın düşüncesi ve gerekse hastanın kararına bağlı olarak değişiklik gösterir. İSLK'lu birçok kadında lezyonun karsinoma dönüşmemesi, kanser gelişme riskinin bilateral olması ve gelişen tümörlerin büyük kısmının infiltratif duktal karsinom olması, İSLK'un kanser gelişiminde risk faktörü olduğu hipotezini doğrular. Dikkatli yakın izlem bu hastalar için uygulanabilecek bir yöntemdir. Hastalar yılda iki kez muayene ve bir kez de mammografi çekerek izlem altında tutulabilir. İzleme alınan hastanın izlem süresi yaşam boyudur.

Diğer bir yöntem ise, risk taşımak istemeyen hastalarda hastanın kararına göre bilateral mastektomi ve aynı seansta meme rekonstrüksiyonudur.

Aksiller nod disseksiyonu ve radyoterapi endike değildir (173-175).

# ERKEN EVRE (Evre I-III) MEME KANSERLERİNDE TEDAVİ

## **Modifiye Radikal Mastektomi (MRM) endikasyonları (2-4,177-182)**

1. Evre I,II tümörlerde
2. Evre II tümörlerde (ancak M.Pectoralis Major'a fikse olmayan ve kitlesel aksiller met. olmayanlarda)
3. Değişik kadranlarda mammografik olarak hastalığın saptanması durumunda
4. Konservatif tedavi ile emniyetli sınır sağlanamayan lezyonlarda
5. Büyük tümör ancak küçük memeye sahip olanlarda
6. Hastanın tercih etmesi durumunda
7. Gerek tümör büyüklüğü, gerekse lokalizasyon bakımından, tümör çıkarıldıktan sonra kozmetik yönden uygun şeklin sağlanamaması halinde
8. Tümörün yaygın intraduktal komponentinin olması
9. Post-operatif dönemde hastayı takip etme zorluğunun olması
10. Radyoterapiye kontrendike bir halin bulunması (hamilelik, ileri akciğer hast vb.)
11. Tümörün 5 cm'den büyük olması
12. Memeye daha önce radyoterapi yapılmış olması
13. Ciddi bir kollagen hastalığının varlığı
14. Mültifokal, mültisentrik lezyonların olması ve mammografide diffüz mikrokalsifikasyonların bulunması hallerinde MRM yapılabilir.

## **Total Mastektomi (TM) Endikasyonları**

1. Erken veya operabl meme kanserlerinde primer tedavi olarak
2. Meme koruyucu tedavi yapılanlarda gelişen nüksler veya yeni oluşan karsinomlarda
3. Yaygın biçimdeki İSDK ve İSLK olgularında
4. Eksülsere olmuş veya olma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini arttırmak için (tuvalet mastektomisi)
5. Yaşlılarda veya ameliyat rizikosu olan, aksillası negatif genç hastalarda ve bazı olgularda profektik amaçla yapılabilir.

## **Profliktik mastektomi endikasyonları**

1. Yüksek kanser riski taşıyanlarda
  - Birinci derece akrabalarının 2 veya daha fazlasında menopoz öncesi dönemde meme kanseri olanlar
  - Birinci derecede akrabaların birisinde menopoz öncesi dönemde 2 tarafta meme kanseri gelişmesi
  - Biyopsi ile kanıtlanmış atipik duktal veya lobuler hiperplazi
  - Biyopsi sonucu duktal veya lobuler karsinoma in situ tesbit edilenler
  - Patolojinin lobuler ve multifokal olması halinde
2. Fizik ve mamografik muayene ile ciddi mastopatisi olanlarda
3. Değişik nedenlerle cerrahi dışı takip ve tedavi istemeyenlerde
4. Bir tarafta meme kanseri olanlar (diğer memede risk her yıl için %1 olarak düşünülebilir)

## **Meme koruyucu cerrahi (MKC) endikasyonları (2-4,183)**

### **MKC KARARINI ÖNCELİKLE ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

1. Hastanın tercihi
2. Tıbbi nedenler
3. Kozmetik sonuçlar
4. Hastanın yaşı
5. Tümörün boyutu ve sayısı
6. Aksiller lenf düğümlerinin durumu
7. Mammografik bulgular
8. Radyoterapinin kalitesi

### **MKC SONUÇLARINI VE KARARINI ETKİLEYEN PATOLOJİK FAKTÖRLER**

1. Tümörün histolojik tipi
2. Tümörün histolojik ve nükleer gradı
3. Vasküler invazyon varlığı
4. Ekstansif (yaygın) intraduktal komponent varlığı
5. Diğer faktörler (tümörde nekroz, mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu)

# **MEME KORUYUCU CERRAHİ VE MASTEKTOMİ SONRASI ADJUVAN RADYOTERAPİ**

## **MKC TEDAVİ SONRASI RADYOTERAPİ ENDİKASYONLARI**

Günümüzde standart meme koruyucu tedavide radyoterapi mutlak bir tedavi komponenti olarak görülmektedir. MKC tedavide radyoterapinin lokal kontrole katkısı ve gerekliliği bilinmekle beraber sağkalıma etkisi günümüzde tartışmalıdır (179-184).

Adjuvan kemoterapi-radyoterapi uygulamalarında, randomize klinik çalışmalar sonuçlanıncaya kadar “ SANDVIÇ “ modeli (kemoterapi – radyoterapi – kemoterapi) önerilmektedir.

## **MRM YAPILMIŞ VE SİSTEMİK TEDAVİ ALAN HASTALARDA POSTOPERATİF RADYOTERAPİ ENDİKASYONLARI**

Günümüzde Modifiye Radikal Mastektomi operasyonu sonrası aşağıda belirtilen durumlarda radyoterapi uygulanmaktadır (184-186).

### **A) Toraks duvarı ışınlanması**

- 5 cm ve daha büyük tümörler
- Pektoral fasyaya invaze veya çok yakın (patolojik tarife göre) tümörler
- T4 tümörler
- Aksillada 4'den fazla ganglionda metastaz veya kapsül dışına taşan ganglion metastazı veya çapı 2 cm'den büyük metastatik ganglion varsa
- N2, N3



### B) Supraklavikuler ve aksiller bölge ışınlanması

- Nx (6 veya daha az ganglion disseke edilmiş)
- Aksilla'da 4'den fazla ganglionda metastaz veya kapsül dışına taşan ganglion metastazı veya çapı 2 cm'den büyük metastatik ganglion varsa
- N2, N3

### C) Mammarya interna bölgesi ışınlanması

- İç kadran veya santral tümörlü aksilla pozitif olgular
- Dış kadran tümörlü olup aksillada 4'den fazla ganglionda metastazı olan olgular (tümörün ve diğer adjuvan tedavilerin özelliklerine ve hekimin tercihine bağlı olarak)

**Kemoterapi - Radyoterapi ardışık tedavi uygulamalarında, öncelik verilecek tedavi protokolunun seçimi kanser tedavisinde en önemli hedef olan genel sağkalım avantajına göre değerlendirilmelidir ve bu avantajı randomize çalışmalarda istatistiksel anlamlı şekilde ve tekrarlanabilir olarak gösteren adjuvan tedavi yöntemi kemoterapi olduğundan dolayı sistemik sitotoksik tedavinin öncelik alması ve radyoterapiden önce uygulanması hakkıdır .**

# **MEME KANSERİNDE İLAÇ TEDAVİSİ**

## **MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE KULLANILMAKTA OLAN İLAÇLAR (187)**

Cyclophosphamide

Doxorubicin

5-Fluorouracil

Methotrexate

Mitomycin-C

• Paclitaxel

• Vinblastine

- Refrakter hastalıkta kullanımı onaylamıştır. Avrupa'da Docetaxel kullanılmaktadır.

## **MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE ETKİNLİĞİ ARAŞTIRILMAKTA OLAN YENİ İLAÇLAR (187)**

Taxenler

Paclitaxel

Docetaxel

Vinorelbine

Topoisomeraaz inhibitörleri

Topo I

Topotecan

Irinotecan

Topo II

Anthrapyrazoles

Losoxantrone

Anthracenediones

Mitoxantrone

Antifolatlar

Edatrexate

Trimetrexate

TS inhibitörleri

Leucovorin

Liposomal

Doxorubicin

Biyolojik tedavi

HER-2/neu

Anti-EGFR

Palyatif tedavi

Bifosfonatlar

Pamidronate

Clodronate

Strontium

## ADJUVAN İLAÇ TEDAVİSİ

Meme kanseri adjuvan tedavi protokolünü belirlemede kullanılan prognostik ve prediktif faktörler, lenf nodu negatif meme kanserinde risk kategorilerinin tanımlanması, lenf nodu negatif ve pozitif hastalarda adjuvan tedavi yaklaşımı, 70 yaşın üzerindeki genel durumu uygun olan olgularda adjuvan tedavi yaklaşımı; 1995 St.Gallen Uluslararası Primer Meme Kanseri Adjuvan Tedavi Konsensus Paneline göre, sırasıyla Tablo 8, 9, 10,11,12 'de belirtilmektedir (188).

**TABLO 8. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler**

<b>Hastalığın ortaya çıkışı</b>	<b>Riski tanımlamada Prognostik faktörler</b>	<b>Adjuvan tedavi seçimi için Prediktif faktörler</b>
Non invaziv tümörler: İSDK	Cerrahi sınırlarda tümör olması	Yok
Memenin küçük, invaziv, malign tümörleri: tarama ile saptanan	Nod durumu	Yok
Lenf nodu negatif Meme kanseri (en az 10 lenf nodu incelenmeli)	Tümör büyüklüğü Grad ER	ER Yaş Menopoz durumu
Minimal-düşük risk İyi risk Yüksek risk		
Lenf nodu pozitif meme Kanseri	Tutulan lenf nodu sayısı	Yaş ER Menopoz durumu

**TABLO 9. Lenf nodu negatif meme kanserinde risk kategorilerinin tanımlanması**

Faktör	Minimal-düşük Risk	İyi risk	Yüksek risk (aşağıdakilerden en az bir tanesi)
Patolojik tümör büyüklüğü	< 1 cm	1-2 cm	> 2 cm
ER	Pozitif	Pozitif	Negatif
Grad	1	1-2	2-3
Yaş	> 35		

**TABLO 10. Lenf nodu negatif meme kanserinde adjuvan tedavi yaklaşımı**

Tedavi grubu	Minimal-düşük risk	İyi risk	Yüksek risk
Premenopoz			
ER (+)	Adj tedavisiz grup ile Tamoksifen*	Tamoksifen Ooferektomi* KT* GRHA*	KT±Tamoksifen Ooferektomi* GRHA*
ER (-)	Kuralı yok	Kuralı yok	KT
Postmenopoz			
ER (+)	Adj tedavisiz grup ile Tamoksifen*	Tamoksifen	Tamoksifen±KT*
ER (-)	Kuralı yok	Kuralı yok	KT±Tamoksifen*
Yaşlı	Adj tedavisiz grup ile Tamoksifen*	Tamoksifen	Tamoksifen; ER negatif ise KT±Tamoksifen*

**TABLO 11. Lenf nodu pozitif meme kanserinde adjuvan tedavi yaklaşımı**

Hasta grubu	Tedavi
Premenopoz ER (+)	Kemoterapi± Tamoksifen* Over ablasyonu± Tamoksifen* “GnRH analogu”*
ER (-)	Kemoterapi± over ablasyonu “GnRH analogu” ± Tamoksifen*
Postmenopoz ER (+)	Kemoterapi
ER (-)	Tamoksifen±kemoterapi*
Yaşlı	Kemoterapi± Tamoksifen*
	Tamoksifen: ER(-) ise Kemoterapi± Tamoksifen*

**TABLO 12. 70 yaş üzerindeki genel durumu uygun olan olgularda adjuvan tedavi**

Tümör büyüklüğü (cm)	Pozitif nod sayısı	Yaklaşık 10 yıllık rekürrens riski	Tedavi
< 1	yok	%10	yok*
≥ 1-5	yok	20-30	Tamoksifen*
Farketmez	1-3	50	Tamoksifen±KT*
Farketmez	4+	80	Tamoksifen±KT*

- \* Tedaviler randomize klinik çalışmalarda halen test edilmektedir (187-225).
- KT: kemoterapi ER: östrojen resptörü Adj: adjuvan GRHA: gonadotropin releasing hormon analogu

Meme kanserini adjuvan tedavi yaklaşımları yönünden değerlendirirsek; in situ kanserli olgularda tamoksifen de dahil olmak üzere adjuvan tedavi endikasyonunun olmadığı, tamoksifen kullanımının bu grup hastalarda invazyon ve relaps riskini azaltmadaki etkileri devam eden çalışmalarda araştırılmakta olduğu, genellikle tarama ile saptanan 1 cm'den küçük invaziv tümörü olan olgularda adjuvan kemoterapinin yararının henüz bilinmediği görülmektedir. Bu grup olgularda, kötü prognozu gösteren durumlarda (örneğin lenf nodu pozitifliği) sistemik sitotoksik tedavi uygulanabilir; diğer durumlarda tamoksifen gibi sistemik tedavi uygulanması halen araştırma konusudur. Buna karşılık, 1 cm veya daha büyük invaziv kanserli olgularda ise rekürrens riski oldukça yüksektir (10 yılda en az > %10); bu da adjuvan tedavinin gerekliliğini desteklemektedir (188).

1988 ve 1996 yıllarında EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) tarafından değerlendirilen 28.896 kadını içeren adjuvan sistemik sitotoksik tedavi ve endokrin tedavi ile ilgili 61 prospektif randomize çalışmanın sonuçlarını içeren yayınlarında, hem kemoterapinin hem de hormonoterapinin primer meme kanserli hastalarda meme kanseri-spesifik ölüm ve rekürrens oranlarını azalttığını belirtmişlerdir. Kombinasyon kemoterapilerin, tek ajanlı tedavilerden daha üstün olduğu ve 4-6 siklülük adjuvan tedavilerin daha uzun süreli tedaviler kadar etkili olduğunu göstermişlerdir (98-100,102,187,190).

Sistemik kemoterapinin premenopoz dönemdeki hastalarda daha fazla olmak üzere tüm yaş gruplarında yararlı olduğu bilinmektedir.

Hem tamoksifenin hem de over ablasyonunun benzer yarara sahip oldukları, ancak over ablasyonunun yararının premenopoz dönemdeki hastalarla sınırlı olduğu, tamoksifenin ise tüm yaş gruplarında rekürrens ve ölümü azalttığı görülmektedir (191).

Günümüzde rekürrens riskini tahmin etmede en duyarlı ve doğru belirteç ipsilateral metastatik lenf nodu sayısıdır. Bir lenf nodu metastazı olan bir hastada bile relaps riski %30'u geçmektedir. Herhangi bir adjuvan tedavi rekürrens oranını en az %20 azaltarak bu kişinin 10 yıllık hastalıksız olma şansını en az %5 arttırmaktadır.

Aksiller lenf nodu negatif olan hastalarda durum belirsizdir. Bu hastaların 1/3'ü gelecekte Evre IV olacaktır ki nod negatifliğinin sadece lokal kontrolle kür sağlayamayacağı bilinmektedir.

1993 yılında PP Rosen ve arkadaşları, 767 T1N0M0/T2N0M0 hasta grubunu 20 yıldan fazla bir süre adjuvan sistemik tedavi vermeden izleyerek prognozu etkileyen faktörler açısından incelemişlerdir ve sonuçlarını yayınlamışlardır. 1 cm'e kadar invaziv duktal veya lobuler karsinomlu hastalarda 21 yılda gerçek relaps riskini sadece %13 olarak saptamışlardır. 3 cm'e kadar olan nod negatif özel histolojik tipler- tubuler, papiller, gerçek medüller, müsinöz, adenoid kistik –düşük rekürrens riskine sahiptirler. Rekürrens oranında 1/3'lük bir azalma bu hastalara %4'lük yarar (21 yılda %87'den %91'e çıkan hastalısız oran) sağlayacaktır ve 10 yılda yarar %2'den daha az olacaktır. Bu nedenle 1990 yılında Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü, bu grup hastaların, az fakat gerçekten ciddi yan etkileri olan sistemik tedaviler için iyi aday olmadıklarını açıklamıştır (189).

Bu nedenle adjuvan sistemik tedavilerden maksimum fayda görecektir alt grupları belirlemek için sürekli prognostik faktör arayışları devam etmektedir.





## **MEME KANSERİNDE KULLANILAN ADJUVAN KEMOTERAPİ ŞEMALARI**

<b>Kemoterapi rejimi</b>	<b>Doz (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Verilme yolu</b>	<b>Tedavi günleri</b>	<b>Siklüs aralığı</b>
<b>CMF</b>				4 hafta
Cyclophosphamide	100	p.o.	1-14	
Methotrexate	40	i.v.	1 ve 8	
Fluorouracil	600	i.v.	1 ve 8	
<b>CMF</b>				3 hafta
Cyclophosphamide	600	i.v.	1	
Methotrexate	40	i.v.	1	
Fluorouracil	600	i.v.	1	
<b>CMF</b>				4 hafta
Cyclophosphamide	600	i.v.	1 ve 8	
Methotrexate	40	i.v.	1 ve 8	
Fluorouracil	600	i.v.	1 ve 8	
<b>FAC</b>				4 hafta
Fluorouracil	500	i.v.	1 ve 8	
Doxorubicin	50	i.v.	1	
Cyclophosphamide	500	i.v.	1	
<b>FAC</b>				3 hafta
Fluorouracil	500	i.v.	1	
Doxorubicin	50	i.v.	1	
Cyclophosphamide	500	i.v.	1	
<b>AC</b>				3 hafta
Doxorubicin	60	i.v.	1	
Cyclophosphamide	600	i.v.	1	
<b>A → CMF</b>				
Doxorubicin x4	75	i.v.	1	3 hafta
<b>CMFx6</b>				3 hafta
Cyclophosphamide	600	i.v.	1	
Methotrexate	40	i.v.	1	
Fluorouracil	600	i.v.	1	

## **MEME KANSERİNDE PRİMER (NEOAJUVAN) KEMOTERAPİ**

Meme kanserinin tedavisinde son zamanlarda kemoterapinin ve hormono terapinin katkılarının belirgin olarak ortaya çıkması sonucu, primer tedavi olarak öncelik taşıyan cerrahinin bazı özel durumlarda geriye atılması, artık kaçınılmaz olmuştur. Koruyucu meme cerrahisinin başarısı, lokal ileri meme kanserinde kemoterapinin verdiği yüksek yanıt oranı, enflamatuvar meme kanserinde kemoterapinin dışında hastanın başka şansının olmaması, bu tedavi tarzının vazgeçilmez primer kemoterapi (KT) olmasını desteklenmiştir.

Primer kemoterapi, neoadjuvan KT veya başlangıç KT; daha sonraki cerrahi girişimi kolaylaştırmak, lokal kontrolü artırmak, uzun vadeli sonuçları düzeltmek amacıyla sistemik tedavinin lokal tedaviden önce yapılmasıdır.

Kemoterapiyle lokal ileri meme kanserinde elde edilen yüksek yanıt oranları nedeniyle, artık daha erken evrelerde de primer kemoterapinin yeri de yaygın olarak araştırılmaktadır (226-243).

# METASTATİK MEME KANSERİNDE VE LOKOREJYONAL YİNELEMELERDE TEDAVİ

## METASTATİK MEME KANSERİNDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Metastatik meme kanserinde yapılan tedavilerin çoğu palyasyon sağlamaya yöneliktir. Bu evrede hastalık sağaltımsız kabul edilmektedir. Ancak, küçük bir hasta yüzdesinde yıllarla ifade edilen remisyonlar sağlanabilmektedir. Metastatik meme kanserinin sistemik tedavisi endokrin sistemin manipulasyonu ve sitotoksik kemoterapi olmak üzere iki genel kategoride irdelenebilir. İmmünoterapi ve gen tedavileri ise günümüzde henüz deneysel düzeydedir. Kemoterapi ve endokrin tedavilerin ardıl olarak kullanılması tedavi rasyoneli açısından daha doğru görülmektedir. Böylece, hem hastanın hangi tedavi modalitesine yanıt verdiği daha iyi gözlenebilmekte, hem de diğer seçenek bir sonrası için elde hazır tutulabilmektedir.

Metastatik meme kanserinde tedavi seçimini belirleyecek pekçok faktör tanımlanmıştır. Hastanın tümör dokusunda belirlenen hormonal reseptörler bu faktörlerin en önemlilerindendir. Hem Östrojen hem de Progesteron reseptörü negatif olan hastalarda endokrin tedaviye yanıt %10 düzeyinde kalmakta, iki reseptörden birinin pozitifliğinde %33-35 arasında değişmekte, İki reseptörün de birlikte pozitifliğinde %75'e kadar çıkabilmektedir. Reseptörlerin kalitatif saptanması kadar reseptör proteinlerinin kantitatif ekspresyonları da tedaviye yanıtı belirleyen önemli bir değişken niteliğindedir (244-251) .

Hormon reseptörü ekspresyonu dışında tedavi seçiminde yol gösterecek diğer faktörler:

1. Hastaliksız sağkalım süresi
2. Metastatik hastalığın yeri ve metastatik bölgelerin toplam sayısı
3. Hastanın yaşı, performansı, organ rezervleri
4. Önceki tedaviye yanıt

## METASTATİK HASTALIKTA KEMOTERAPİ

Hızlı ilerleyen, yaygın organ tutulumu olan (özellikle karaciğer ve lenfanjitik yayımlı akciğer), adjuvan tedavi sonrası hastalıksız intervali 2 yıldan kısa olan, ilk endokrin tedaviye yanıtızsız hastalarda bu seçenek gündeme gelmektedir.

Hastaların hepsinde çeşitli organ fonksiyon ve rezervlerinin (böbrek, karaciğer, kemikiliği) öncelikle değerlendirilmesi gereklidir. Ayrıca hastalığın cerrahi ya da radyoterapi ile lokal tedavi seçenekleri de (göğüs duvarında nüks, supraklavikular lenf bezi metastazı, spinal-epidural kord basısı, plevral-perikardiyal tutulum) sistemik tedavi yanında mutlak gözden geçirilmelidir. Kemoterapi, metastatik meme kanserli hastada palyatif amaçla ilk seçenek tedavi (first-line) ya da yanıtızsız hastalarda kurtarma ( salvage ) tedavisi şeklinde düzenlenebilir. Kemoterapinin bu hastalarda sağkalımı etkilemediği durumlarda bile, yaşam kalitesini artırıcı etkisi kurtarma amaçlı tedavinin en önemli dayanağını oluşturmaktadır. Daha önce kemoterapi almamış metastatik meme kanserli bir hastada kombinasyon kemoterapisi %45-80 arasında bir objektif yanıt oluşturabilmektedir. Bu yanıtın medyan süresi 15-33 ay, yanıt veren hastaların medyan sağkalımları yanıt vermeyenlere oranla 2-3 kat daha uzun olmaktadır. Ayrıca günümüzde metastatik hastalıkta objektif yanıt, hastalıksız sağkalım ve sağkalım üzerinde standart tedavilere göre daha üstün olan yüksek doz kemoterapi ve periferik kan kök hücre nakli ile ilgili tedavi çalışmaları da yapılmaktadır. Lenfokinler ve sitokinlerin, deneysel ve klinik Faz 1 çalışmalarıyla etkinlikleri araştırılmaktadır. (250-265).

## METASTATİK HASTALIKTA ENDOKRİN TEDAVİ

1. Ablatif tedavi (menopoz öncesi ve perimenopoz dönemdeki hastalarda)  
Ooferektomi, radyoterapi ile kastrasyon, LHRH (Luteinizan hormon salgılatıcı hormon) ve GnRH agonistleri (Leuprolide, goserelin, triptoreline)
2. Antiöstrojenler  
Agonist-antagonist etkili  
Tamoxifen, Toremifene, Droloxifene  
Pür antagonist

ICI-182780

3. Aromataz inhibitörleri

Glutetimid deriveleri	Steroidal	Nonsteroidal
Aminoglutetimide	Formestane	Anastrozole
Pyridoglutetimide	Atamestane	Fadrozole
	Exemestane	Letrazole
	Trilostane	Vorozole

4. Progestinler

Medroxyprogesterone acetate (MPA) ve Megestrol acetate (MGA)

**\*\*\* Endokrin tedavide, rutin klinik kullanımda olan tamoksifen, aminoglutetimid ve progestinler haricindeki ilaçların kullanımını halen randomize klinik çalışmalarla test edilmektedir (245-250).**

**METASTATİK HASTALIKTA RADYOTERAPİ**

Meme kanserinde oluşan metastazların dağılımı incelendiğinde, kemiklerin %40-60 oranı ile en sık tutulum yeri olduğu görülmektedir. Akciğer metastazları %15-22, plevra metastazı %10-14, karaciğer metastazı %5-15, Yumuşak doku metastazı %7-15, beyin metastazları %7 civarında görülmektedir.

İlk metastaz oluşumundan sonra medyan yaşam süresi kemik için ortalama 14-34 ay, plevra için 28-48 ay, akciğer için 17-20 ay, karaciğer için 6-12 ay, beyin için 6-15 aydır.

Semptomları gidermek ve palyasyon sağlamak amacıyla radyoterapi yapılır.

Kemik, beyin, orbita, leptomeningeal, mediastinal, çok ağrılı karaciğer, ağrılı yumuşak doku ve medulla spinalis metastazlarında radyoterapi uygulanmaktadır (2-4,266-268).

## LOKOREJYONAL YİNELEMELERDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

### I -Mastektomi sonrası oluşan nüksler II- Meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası oluşan nüksler

- I- Mastektomiden sonra lokorejyonel nüks riskini arttıran birçok faktör vardır. Bunları klinik, patoloji ve tedavi ile ilgili faktörler olarak ayırabiliriz. Klinik faktörler: tümör çapı, yaş ve hormon reseptör durumu; Patolojik faktörler: aksiller lenf ganglion durumu, tümör gradı, histolojik tip ve rezeksiyon sınırının durumu; Tedavi ile ilgili faktörler: cerrahinin şekli, adjuvan sistemik kemoterapi, radyoterapi ve tamoksifen kullanılmasıdır. Lokal nüks sternum, klavikula, posterior aksiller çizgi ve kosta yayının sınırları içinde deride, derialtında, göğüs duvarında ve kasta; rejyonel nüks ise aksilla, mamma interna, supra ve infraklavikuler lenf ganglionlarında hastalığın yeniden ortaya çıkmasıdır. Lokorejyonel nüks genellikle kötü prognozu göstermektedir. Nüksün tedavisinden sonra 5 yıllık yaşam süresi %20-50, 10 yıllık süre ise %10-33 arasında değişmektedir. Nüks ortaya çıktığında bunların %50-70'inde sistemik yayılım da ortaya çıkacaktır. Mastektomiden sonra lokorejyonel nüks en çok ilk 2 yıl içinde görülmektedir. Ancak 5 yıldan sonra görülme ihtimali azalmakla birlikte, 50 yıl sonra bile görüldüğü literatürde bildirilmektedir.
- Lokorejyonel nükslerin histopatolojik tanısından sonra primer tedavisi radyoterapidir. Ancak radyoterapi dozunu azaltmak için nüksün geniş lokal ekzizyonu yapılır (269-277).
- II- MKC'den sonra memeye radyoterapi (RT) yapılmayan hastalarda lokal nüks oranı %40'lara çıkarken, memeye RT ilavesiyle lokal nüks oranı 5 yılda %5-10, 10 yılda %10-15 seviyesine düşürülmüştür. Adjuvan kemoterapi ile bu oran daha da azalmıştır. Bununla beraber, nadir de olsa ilk tedaviden 10 yıl sonra bile lokal nüks görülebilir.

MKC'den sonra, memede ortaya çıkan lokal nüks iki şekilde görülür:

- a. Primer tümör ekzisyonu yapılan lokalizasyon veya hemen komşuluğundaki meme parankiminde (orijinal tümör nüksü) (%65-80)
- b. Ekzilyon alanının uzağında, meme parankiminin herhangi bir yerinde (yeni tümör)

MKC'den sonra lokal nüks gelişen hastaların %5-10'unda uzak metastaz görülür. Aynı şekilde, %5-10 hastanın lokal nüksü cerrahi tedaviye imkan vermeyecek şekilde büyük ve yaygındır. Birçok çalışmada, MKC+RT'den sonra görülen lokal nükslerde prognozun, mastektomi sonrası lokal nükslerden daha iyi olduğu belirtilmektedir. 3 yıldan önce nüks edenlerde 5 yıllık yaşam süresinin %45, sonra nüks edenlerde ise %87 olduğu bildirilmiştir. Erken nüksler daha agresif olup, sıklıkla aynı anda nodal ve sistemik yayılımla birlikte bulunurlar. Lokalize nükslerde (2-3 cm'den küçük) prognoz iyidir. Diffüz cilt tutulumu ile beraber olan nükslerde ise prognoz kötüdür. Lokal nükslerin yaklaşık olarak %70'i ilk 5 yıl içinde meydana gelir.

Standart tedavi mastektomidir. Hastaların %90'ında lokorejyonel kontrol sağlanır. Seçilmiş olgularda 2. kez MKC yapılabileceği bildirilmektedir. Yine seçilmiş olgularda endikasyona göre radyoterapi, sistemik tedavi (kemoterapi/veya hormonoterapi) uygulanabilir (277-279) .

## YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ

Antrasiklinlerin metastatik hastalıkta ve adjuvan tedavide yaygın olarak kullanılmaları ve etkinliklerinin gösterilmesi, bazı çalışmalarda standart adjuvan kemoterapi protokolu olan CMF'den daha üstün olduğunun belirtilmesi ve doksorubisinin artan doz – yanıt ilişkisinin gösterilmesi ile doz intensitesi (kemoterapi siklüs intervallerinin kısaltılması) ve doz densitesi (bir siklüsde uygulanan doz düzeyinin artırılması) kavramları ileri sürülmüştür. W. Wood ve arkadaşları 1994 yılındaki yayınlarında adjuvan tedavide uzun süreli hastaliksız sağkalım üzerinde dozun önemini vurgulamışlardır.

1990 yılından beri, gerek metastatik veya refrakter meme kanserli hastalarda gerekse yüksek riskli meme kanserli hastalarda tedavi amacıyla hematopöietik destek ile yüksek doz kemoterapi uygulamalarının başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere Avrupa'da ve Güney Afrika'da gittikçe artan sıklıkta yapıldığını gösteren çalışmaların literatüre aktığı görülmektedir.

1992 yılında GW Sledge ve arkadaşları, metastatik meme kanserinde, kısa süreli, hematopöietik destek ile çok yüksek doz kemoterapinin seçilmiş hasta gruplarında yüksek oranlarda klinik tam yanıt (%35-59) oluşturduğunu ve bazı hastalarda da uzun süreli hastaliksız sağkalım (3 yılda %40) elde ettiklerini (oysa antrasiklin içeren kombine standart doz kemoterapi rejimleri ile klinik tam yanıt %5-20, hastaliksız sağkalım süresi medyan 5-13 ay) yayınlamışlardır. Ancak bazı araştırmacılar, yapılan çalışmaların prospektif randomize olmadığı ve bu sonuçların sadece hasta seçimine sekonder olabileceği öne sürülmüşlerdir .

1993 yılında WP Peters ve arkadaşları, 1995 yılında AM Gianni ve arkadaşları; pilot çalışmalarla çok yüksek riskli evre II (10'dan fazla lenf nodu metastazı olan) hastalarda hematopöietik destek ile çok yüksek doz kemoterapinin yüksek doz tek ajanlarla ardışık veya eş zamanlı kombinasyonlarının, yanıt oranları ve sağkalım avantajı (2 yılda hastaliksız sağkalım %76-90, 4 yılda %70) açısından daha yararlı olduğunu yayınlamışlardır.



1996 yılında Garcia-Conde ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir araştırmada, 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı olan Evre II-III, yüksek riskli meme tümörü olan 161 hastada standart doz CMF veya Doxorubicin içeren rejimlerle adjuvan tedavi verilmesini takiben 48 ayda DFS (hastaliksız sağkalım süresi) %40, RR (Relaps oranı) %60 bulunurken, aynı özelliklere sahip 93 hastaya 6 kür FEC veya FAC indüksiyon rejimini takiben periferik kan kök hücre nakli ve yüksek doz kemoterapi STAMP-V uygulaması ile 48 ayda DFS %70, RR %30 olarak saptamışlardır. Aynı araştırmacılar, 3 kür antrasiklin içeren rejimler ile indüksiyon tedavisini takiben cerrahi ve daha sonra periferik kan kök hücre nakli ve yüksek doz kemoterapi uyguladıkları lokal ileri Evre II 7 hasta, Evre III 24 hastada 48 ayda %81 DFS ve %19 RR saptamışlardır. Yine aynı otorler benzeri tedavi uyguladıkları 18 inflamatuvar meme tümürlü hastada 40 ayda %60 DFS, %40 RR gözlerken; 27 aynı özellikleri taşıyan hasta grubunda konvansiyonel doz kemoterapi ile 48 ayda %35 DFS ve %65 RR saptamışlardır. Literatürde benzer sonuçları gösteren pek çok çalışma mevcuttur.

Günümüzde relaps riski yüksek olan hastalarda, adjuvan sistemik tedavide periferik kan kök hücre nakli ve yüksek doz kemoterapi mi, G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) ile maksimal doz ardışık AC (Doxorubicin, Cyclophosphamide) tedavisi mi, yoksa konvansiyonel AC tedavisi mi daha etkili olacak ? Taxenler (Docetaxel ve Paclitaxel) yalnız antrasikline dirençli vakalarda değil birinci sıra adjuvan tedavide antrasiklinlerin yerini alabilecek mi, birlikte ardışık kullanımlarının etkinliği ne olacak ? Bu soruların yanıtını araştırmak üzere INT-0137, NSABP B-25, INT-0148, CALGB 9082, NSABP B-27, NSABP B-28, CALGB-9741 (North American Adjuvant Breast Cancer Trials), SBG (Scandinavian/Nordic Adjuvant Trials in Breast Cancer), ECOG, IBCSG (International Breast Cancer Study Group), GROCTA (Italian Breast Cancer Study Group), EORTC-BIG (Breast International Group) ve GABG (German Adjuvant Breast Cancer Group) tarafından prospektif randomize çalışmalar yapılmaktadır .

Ayrıca periferik kan kök hücre kaynağı, mobilizasyon rejimi, aferez işlemi, elde edilen ürünün kalitesi, tümör hücre kontaminasyonunun saptanması, eliminasyonu, klinik önemi, farklı dondurma prosedürlerinin etkinliği, seçilecek optimal yüksek doz kemoterapi protokolleri, siklus sayısı, elde edilen ürünün reinfüzyon zamanı, engraftment, optimal destek tedavi uygulamalarının da yanıtları yapılmakta olan randomize klinik çalışmalar ile araştırılmaktadır (280-308).



## MATERYAL VE METOD

Araştırmamız sırasında, 1989 –1996 yılları arasında DEÜTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda 6 siklüs adjuvan kemoterapi alan primer meme kanserli hastalara ait 216 dosya retrospektif olarak incelendi. Daha önce başka primeri olmayan, ilk kez DEÜTF Hastanesi'nde meme kanseri tanısı alan veya başka merkezlerde tanı konmuş ancak adjuvan kemoterapi uygulanmamış olan kadın olgular araştırma kapsamına alındı. 12 hasta kemoterapi toksisitesi dışı sosyo-ekonomik nedenlerden dolayı 6 siklüsden daha az kemoterapi almıştı. Bu olgular çalışma dışı bırakıldı.

Dosyalardan elde edilen veriler ile hastalar; demografik özellikleri, menopoz durumları, evreleri, cerrahi tedavi tipleri, cerrahi uygulama yerleri, uygulanan kemoterapi protokolleri, doz intensiteleri, prognostik faktörler açısından tümör boyutları, lenf nodu tutulumu, tutulan lenf nodu sayısı, histolojik tipleri, hormon reseptör durumları, dereceleri (grad) (histolojik, nükleer, mitoz), lenfatik ve vasküler invazyon durumlarına göre değerlendirildi ve özellikleri tanımlandı. Bu hastalara, multidisipliner nitelikli bir grup olan DEMKG (Dokuz Eylül Meme Kanseri Grubu) olarak bir protokol çerçevesinde tedavi uygulandı.

27-75 yaşlar arasında (ortalama 48.5, medyan 46.5) değişen toplam 216 kadın hasta çalışmaya alındı.

Olguların %88'i (191/216) şehir kökenli idi, %12'si (25/216) ise kırsal kesimden başvurmuştu.

1989 – 1996 yılları arasında Medikal Onkoloji polikliniğine kemoterapi almak üzere başvuran hastaların yıllara göre dağılımı Tablo 13'de belirtilmektedir:

**TABLO 13. HASTALARIN YILLARA GÖRE DAĞILIMI**

1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
3	4	4	8	32	68	50	47

TNM Evreleme Sistemine göre T1-3 N0-2 M0 (Evre I – IIIA) evrelerindeki olgular değerlendirildi.

Hastaların özellikleri Tablo 14-31'de belirtilmektedir.

## HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

**TABLO 14. CERRAHİ TEDAVİ TİPİ**

	Hasta sayısı	%
MRM(Modifiye Radikal Mastektomi)	160	78
MKC(Meme Koruyucu Cerrahi)	56	22

**TABLO 15. CERRAHİ TEDAVİ UYGULAMA YERİ**

	Hasta sayısı	%
DEÜTF	116	54
Başka kurumlar	100	46

**TABLO 16. MENOPOZ DURUMU**

	Hasta sayısı	%
Premenopoz	120	55
Postmenopoz	96	45

**TABLO 17. TÜMÖR BOYUTU**

Tümör boyutu : 3 cm (0.6 – 13 cm)		
T1 : 18 hasta	T2 : 58 hasta	T3 : 140 hasta

**TABLO 18. LENF NODU METASTAZI**

	Hasta sayısı	%
Pozitif	160	78
Negatif	56	22

**TABLO 19. ÖSTROJEN RESEPTÖR (ER) DURUMU**

	Hasta sayısı	%
Pozitif	70/140***	50
Negatif	70/140	50

**TABLO 20. PROGESTERON RESEPTÖR (PR) DURUMU**

	Hasta sayısı	%
Pozitif	9/16***	56
Negatif	7/16	44

**TABLO 21. GRAD (DERECE)**

	Hasta sayısı (146)***	%
I	20	14
II	70	48
III	56	38

**TABLO 22. HİSTOLOJİK DERECE**

	Hasta sayısı (114)***	%
I	15	13
II	30	26
III	69	61

**TABLO 23. NÜKLEER DERECE**

	Hasta sayısı (111)***	%
I	4	3.6
II	55	48.6
II	52	47.8

**TABLO 24. MİTOZ**

	Hasta sayısı (98) <sup>***</sup>	%
I	44	45
II	30	30.5
III	24	24.5

<sup>\*\*\*</sup> Patoloji A.B.D.'da değerlendirilebilen olgular

**TABLO 25. HİSTOLOJİK TİP**

	Hasta sayısı	%
İnv. Duktal	163	75
İnv. Lobuler	12	6
İnv.Duk.+İnv.Lob.	17	7
Diğerleri (Medüller, İnfla.)	24	12

**TABLO 26. LENFATİK İNVAZYON**

	Hasta sayısı (105) <sup>***</sup>	%
Pozitif	91	88
Negatif	14	12

**TABLO 27. VASKÜLER İNVAZYON**

	Hasta sayısı (105) <sup>***</sup>	%
Pozitif	31	30
Negatif	74	70

<sup>\*\*\*</sup> Patoloji A.B.D.'da değerlendirilebilen olgular

**TABLO 28. KEMOTERAPİ PROTOKOLLERİ**

	Hasta sayısı	%
CMF	121	56
FEC	69	32
FAC	26	12

Cerrahi tedaviden 1. Kür kemoterapi başlangıcına kadar geçen süre medyan 55 gün (7-176).

**KEMOTERAPİ PROTOKOLLERİ****CMF (mg/m<sup>2</sup>)**

4 hafta

Cyclophosphamide	600	i.v.	1 ve 8
Methotrexate	40	i.v.	1 ve 8
Fluorouracil	600	i.v.	1 ve 8

**FEC**

3 hafta

Fluorouracil	500	i.v.	1
Epirubicin	90	i.v.	1
Cyclophosphamide	500	i.v.	1

**FAC**

3 hafta

Fluorouracil	500	i.v.	1
Doxorubicin	50	i.v.	1
Cyclophosphamide	500	i.v.	1

**TABLO 29. BOY, KİLO, VÜCUT YÜZEY ALANI (MEDYAN)**

Boy	1.57 (1.42-1.76)
Kilo	69 (48-102)
BSA (Vücut yüzey alanı)	1.7 m <sup>2</sup> (1.37-2.10)

**TABLO 30. DOZ İNTENSİTESİ**

Toplam 6 kür adjuvan kemoterapi alan hastalarda mg/m <sup>2</sup> /hafta uygulanan medyan sitotoksik ilaç dozu	
Cyclophosphamide (C)	3043 mg
Methotrexate (M)	300 mg
Epirubicin (E)	297 mg
Doxorubicin (A)	291 mg
Fluorouracil (F)	3529 mg

Relaps riski yüksek, kötü prognostik faktörlere sahip (Premenopoz, östrojen reseptörü negatif, vasküler invazyon pozitif, T ≥ 3 cm, grad III, metastatik lenf nodu sayısı > 3) meme kanserli hastalarımıza adjuvan antrasiklin içeren kemoterapi protokolü (FEC, FAC), iyi prognozlu diğer gruba ise CMF tedavi rejimi uygulandı.

Endokrin tedavi: ER (östrojen reseptörü) pozitif olan hastalarda standart Tamoksifen tedavisi 20 mg/gün, 2-5 yıl

Radyoterapi : MRM yapılan hastalarda – Meme ve perilenfatiklere 45-50 Gy total, 180-200 cGy fraksiyon dozu ile haftada 5 fraksiyonlu tedavi, aksillada periganglioner yaygın hastalıkta özellikle patolojik tanımlarda belirsizlik var ise 10-15 Gy'lik ek doz uygulanmaktadır.

MKC yapılan hastalarda - Meme ve perilenfatiklere 45-50 Gy total, 180-200 cGy fraksiyon dozu ile haftada 5 fraksiyonlu tedavi, bu hastalarda lokal mikroskopik hastalığın kontrolünü arttırmak amacıyla, meme ışınlamasına ek olarak, tümör yatağına (boost), cerrahi kesi sınırları patolojik olarak negatif olan hastalara 10-15 Gy, pozitif olan veya belirsizlik taşıyanlara ise 20-25 Gy ek doz uygulanmaktadır.



**TABLO 31. HASTALIKSIZ İZLEM, ÖLÜM VE METASTAZ BÖLGERİNE GÖRE HASTA DAĞILIMI**

Hastaliksiz izlem	116 hasta
Ölüm	39 hasta
Relaps	61 hasta
Lokal relaps	5 hasta
Uzak met.	59 hasta
Akciğer	14 hasta
Karaciğer	10 hasta
Kemik	23 hasta
Kemikiliği	1 hasta
Beyin	1 hasta
Yumuşak doku ve lenf nodu	10 hasta

Ölen hastalar dahil olmak üzere medyan izlem süresi : 20 ay (3-99 ay)

Hasta ile ilgili verilerin kaydı için Excel-Windows, istatistiksel analizler için SPSS-Windows, sağkalım analizleri için ise Kaplan-Meier sağkalım testleri ve kurvleri kullanıldı.

Sağkalım hesaplamalarında kemoterapinin 1. günü dikkate alındı.

## SONUÇLAR

Prognostik faktörlere göre hastalıksız sağkalım (DFS) analiz sonuçları (%)

Tablo 32-46'da bildirilmektedir.

**TABLO 32. TÜMÖR BOYUTUNA GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

	T1	T2	T3
1 YIL	100	95.3	83.5
2 YIL	72.9	83.9	74.2
3 YIL	48.6	77.5	67.4
4 YIL	48.6	72	48.2
MEDYAN (AY)	31	57	38

**TABLO 33. LENF NODU METASTAZINA GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

	N (-)	N (+)
1 YIL	100	90.9
2 YIL	97	77.6
3 YIL	88.4	68.7
4 YIL	88.4	62.2
MEDYAN (AY)	ULAŞILMAMIŞ	56

\*\*\* P = 0.0018

**TABLO 34. METASTATİK LENF NODU SAYISINA GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

	N0	N1-3	N4-9	N ≥10
1 YIL	100	95.4	92.1	80
2 YIL	97.0	83.0	72.7	63.6
3 YIL	88.4	83.0	63.6	38.2
4 YIL	88.4	74.7	44.5	38.2

\*\*\* P = 0.0004

**TABLO 35. GRADA (DERECE) GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

	<b>GRADI</b>	<b>GRADII</b>	<b>GRADIII</b>
<b>1 YIL</b>	100	94.4	84.7
<b>2 YIL</b>	93.3	78.3	79.7
<b>3 YIL</b>	84.9	71.9	73.6
<b>4 YIL</b>	84.9	63.4	73.6
<b>MEDYAN (AY)</b>	ULAŞILAMAMIŞ	ULAŞILAMAMIŞ	ULAŞILAMAMIŞ

**TABLO 36. ÖSTROJEN RESEPTÖR DURUMUNA GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

	<b>ER (-)</b>	<b>ER (+)</b>
<b>1 YIL</b>	93.4	93.6
<b>2 YIL</b>	78.7	87.1
<b>3 YIL</b>	67.8	83.9
<b>4 YIL</b>	57.4	79.9
<b>MEDYAN (AY)</b>	48	56

**TABLO 37. PROGESTERON RESEPTÖRÜNE GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

	<b>PR (-)</b>	<b>PR (+)</b>
<b>1 YIL</b>	68.6	80
<b>2 YIL</b>	34.3	80
<b>MEDYAN (AY)</b>	14	ULAŞILMAMIŞ

**TABLO 38. MENOPOZ DURUMUNA GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

	PREMENOPOZ	POSTMENOPOZ
1 YIL	89	93.2
2 YIL	74.9	82.4
3 YIL	65.3	77.4
4 YIL	58.8	73.9
MEDYAN (AY)	60	57

**TABLO 39. HİSTOLOJİK TİPE GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

	INV.DUKTAL	INV.LOBULER	INV.DUK.+ INV.LOB.
1 YIL	90.2	100	94.1
2 YIL	75	88.9	94.1
3 YIL	67.2	88.9	82.4
4 YIL	61	88.9	82.4
MEDYAN (AY)	56	ULAŞILMAMIŞ	ULAŞILMAMIŞ

**TABLO 40. LENFATİK İNVAZYONA GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

	L.INV. (-)	L.INV. (+)
1 YIL	100	90.6
2 YIL	100	81.7
3 YIL	90.9	76.1
4 YIL	90.9	71.4
MEDYAN (AY)	ULAŞILMAMIŞ	ULAŞILMAMIŞ

**TABLO 41. VASKÜLER İNVAZYONA GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

	VAS.INV. (-)	VAS.INV. (+)
1 YIL	94	84.9
2 YIL	86.1	76.4
3 YIL	82.6	60.7
4 YIL	82.6	50.6
MEDYAN (AY)	ULAŞILMAMIŞ	ULAŞILMAMIŞ

\*\*\* P = 0.0279

**TABLO 42. KEMOTERAPİ TİPİNE GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

	CMF	FEC	FAC
1 YIL	97.5	84.3	89.8
2 YIL	83.8	77.2	72.6
3 YIL	77.3	71.2	58.1
4 YIL	68.8	67	43.6
MEDYAN (AY)	56	ULAŞILMAMIŞ	38

**TABLO 43. CERRAHİ TİPİNE GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

	MKC	MRM
1 YIL	97.5	89.7
2 YIL	92.3	75.2
3 YIL	79	70.5
4 YIL	79	60.2

\*\*\* P < 0.05

**TABLO 44. CERRAHİ TEDAVİ MERKEZİNE GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

	<b>DEÜTF</b>	<b>DİĞER MERKEZLER</b>
<b>1 YIL</b>	93.8	90.4
<b>2 YIL</b>	84.4	73.7
<b>3 YIL</b>	81.3	64.5
<b>4 YIL</b>	77.6	56.4
<b>MEDYAN (AY)</b>	<b>ULAŞILMAMIŞ</b>	56

**TABLO 45. HASTANIN YAŞADIĞI YERE GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

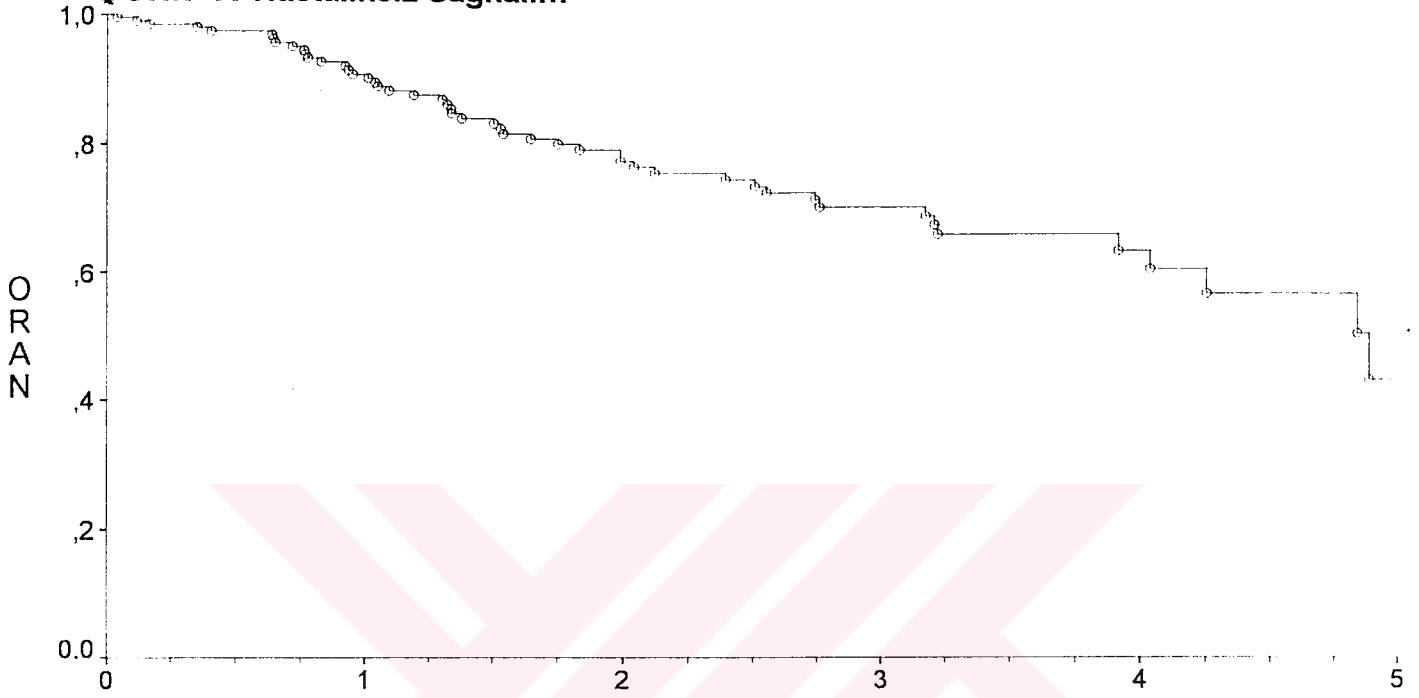
	<b>ŞEHİR</b>	<b>KÖY</b>
<b>1 YIL</b>	91.1	85.7
<b>2 YIL</b>	77.4	71.4
<b>3 YIL</b>	69.8	71.4
<b>4 YIL</b>	62.6	71.4
<b>MEDYAN (AY)</b>	56	<b>ULAŞILMAMIŞ</b>

**TABLO 46. GENEL SAĞKALIM VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

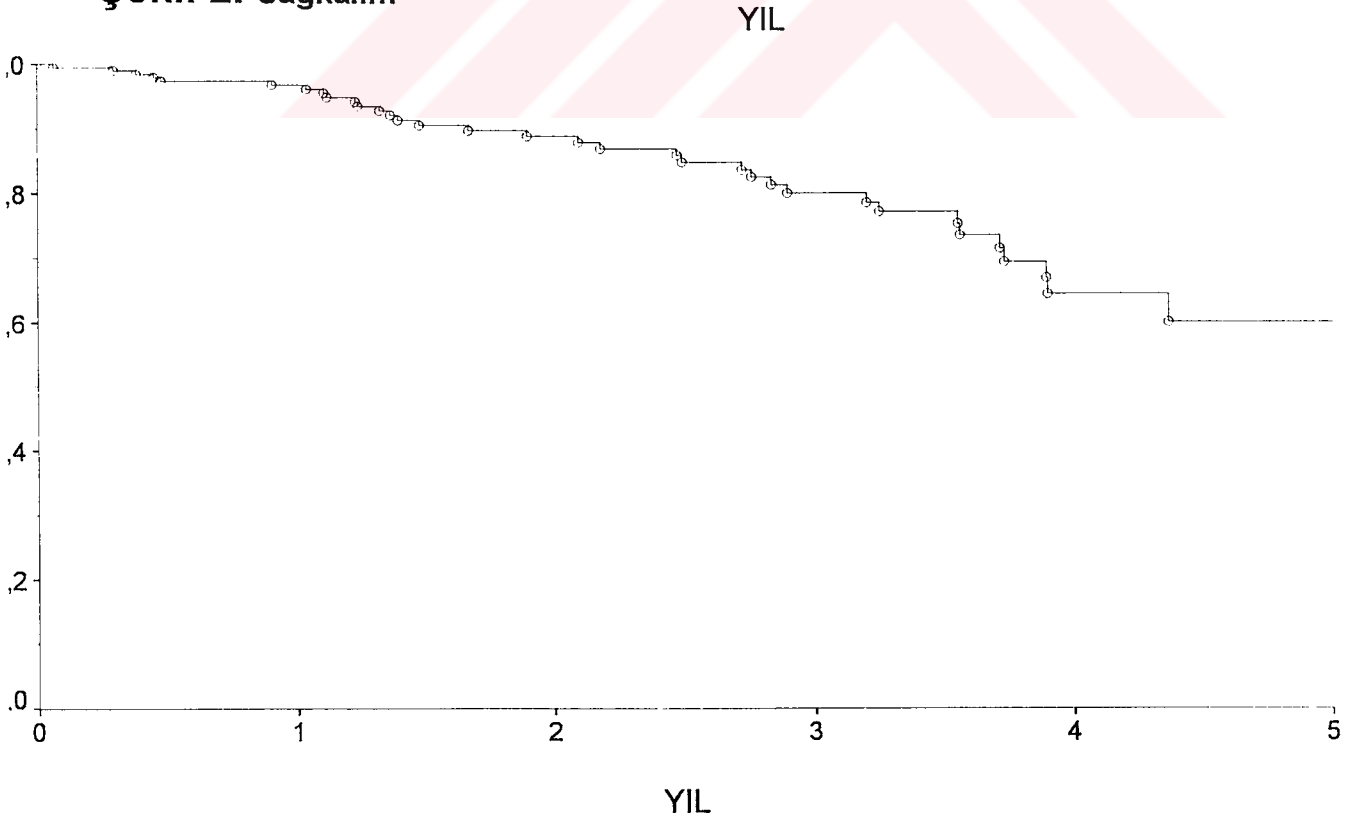
	<b>GENEL SAĞKALIM (%)</b>	<b>HASTALIKSIZ SAĞKALIM (%)</b>
<b>1 YIL</b>	96.7	90.7
<b>2 YIL</b>	88.7	77.2
<b>3 YIL</b>	79.9	70
<b>4 YIL</b>	64.3	63.1
<b>MEDYAN (AY)</b>	64	57

Sağkalım analizlerine ait tablolar Şekil 1-7'de gösterilmektedir.

Şekil 1. Hastalısız Sağkalım

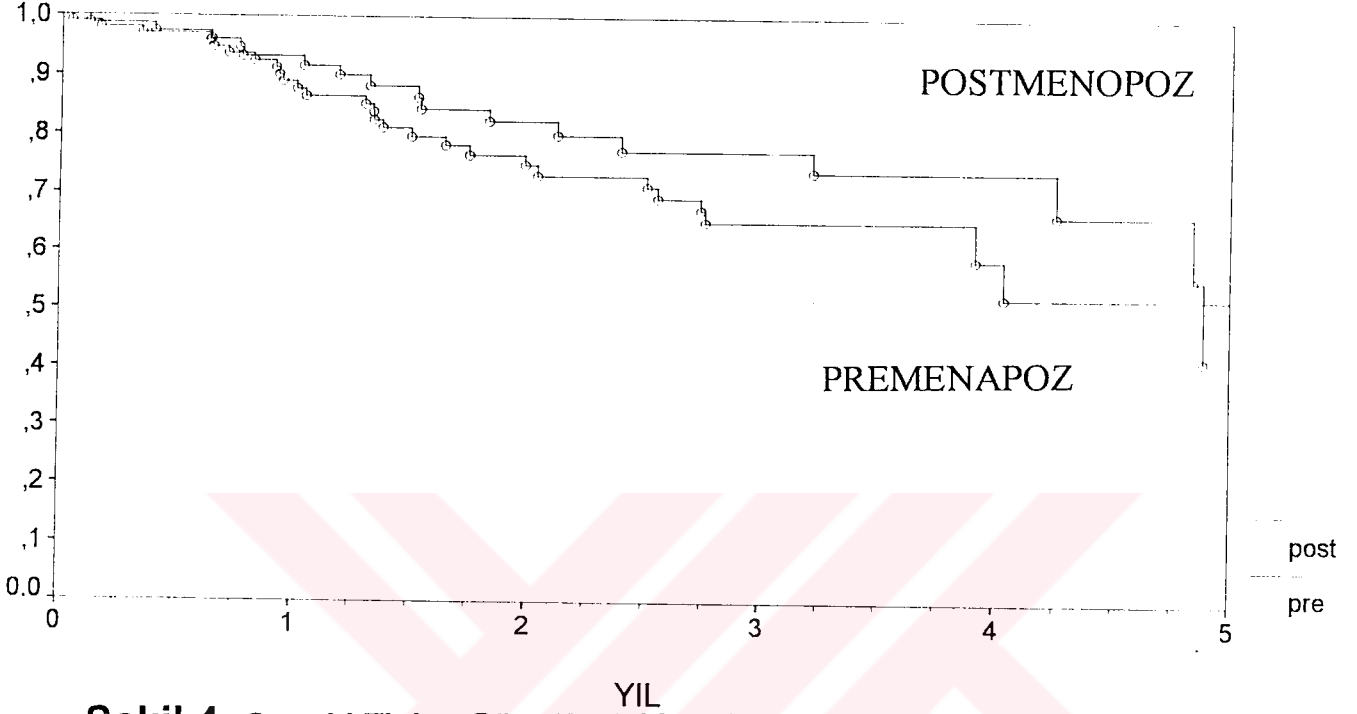


Şekil 2. Sağkalım



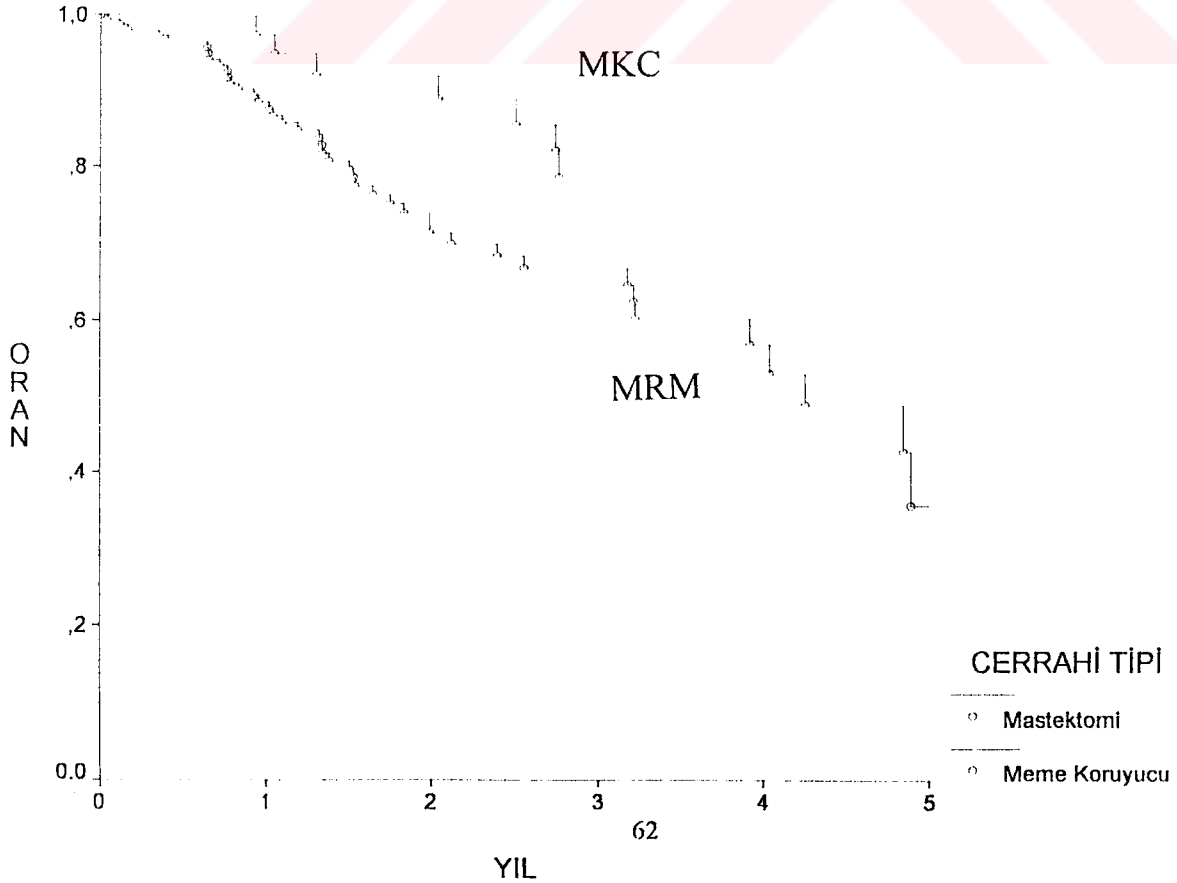
**Şekil 3. Menopoz Durumuna Göre Hastaliksiz Sağkalım**

MENOPOZ DURUMUNA GÖRE  
HASTALIKSIZ SAĞKALIM



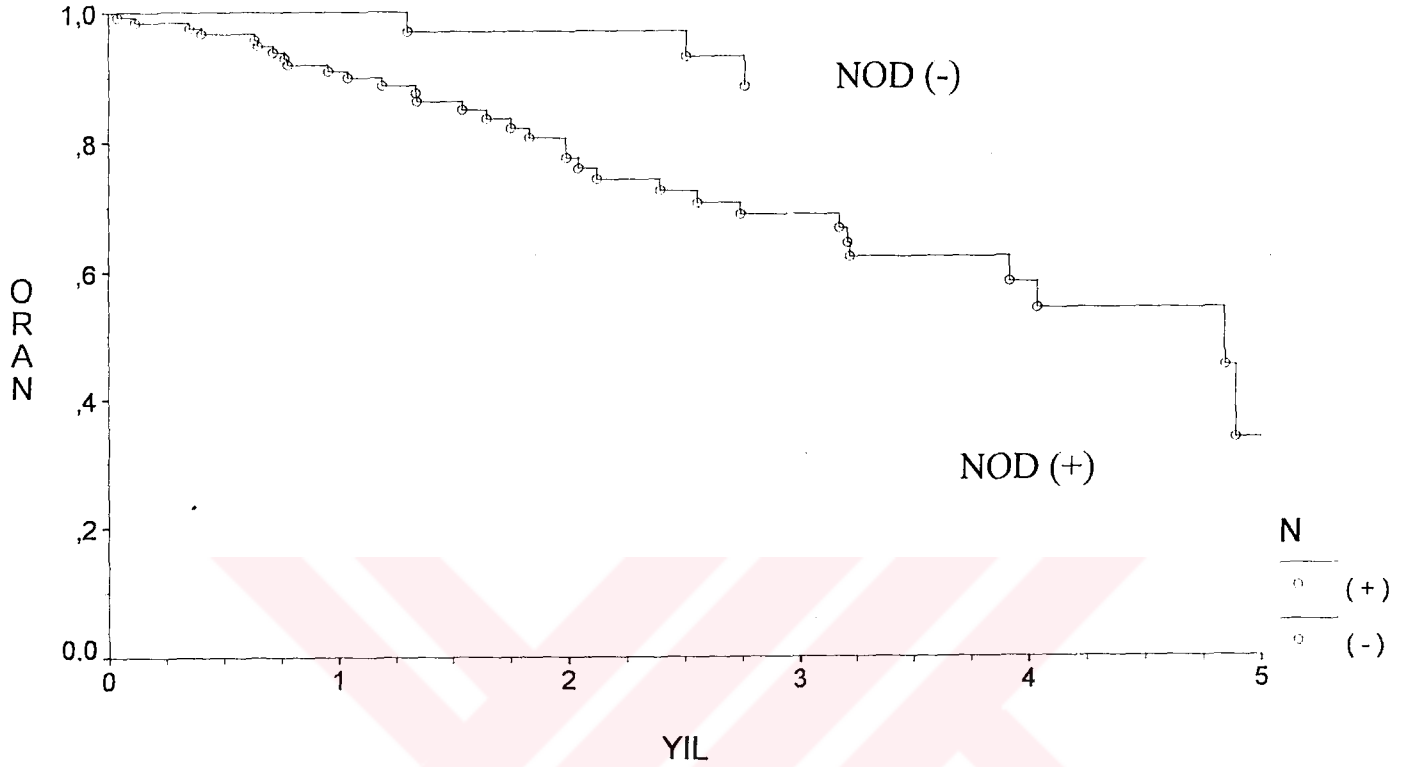
**Şekil 4. Cerrahi Tipine Göre Hastaliksiz Sağkalım**

HASTALIKSIZ SAĞKALIM



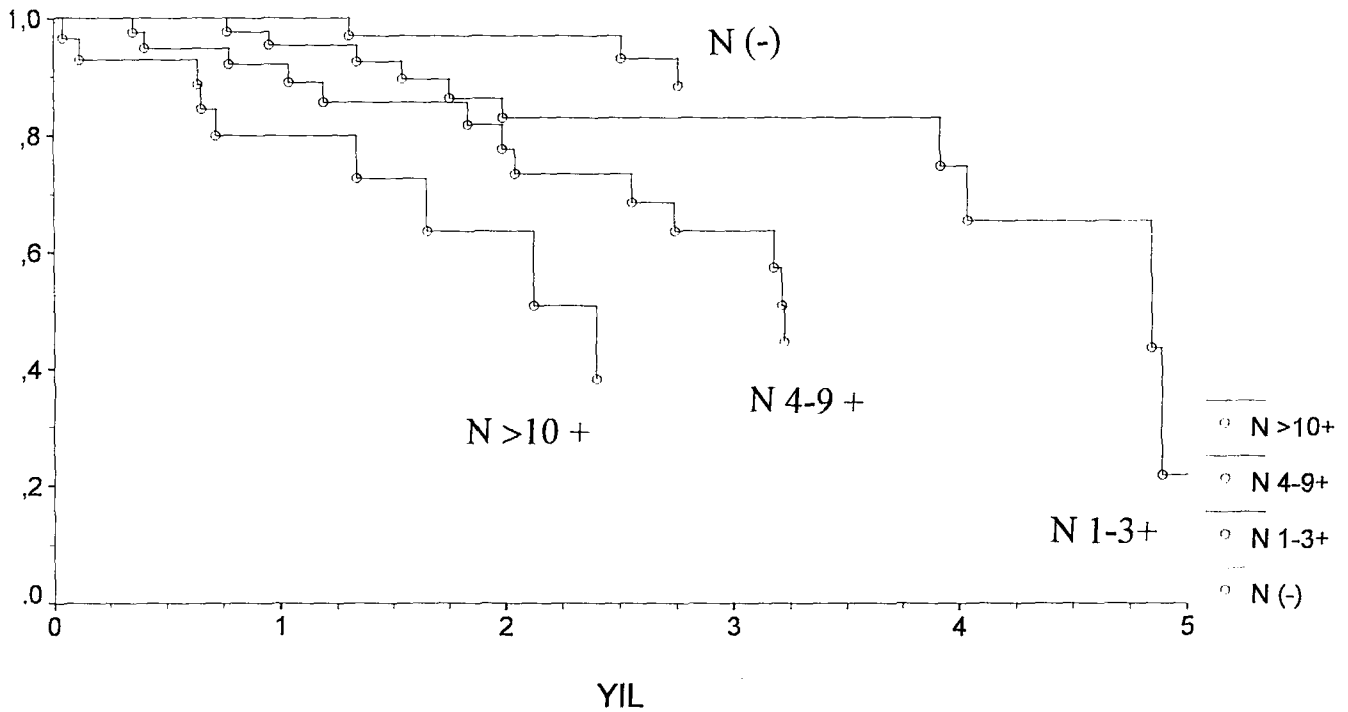


**Şekil 5. Lenf Nodu Metastazına Göre Hastaliksız Sağkalım**  
**HASTALIKSIZ SAĞKALIM**

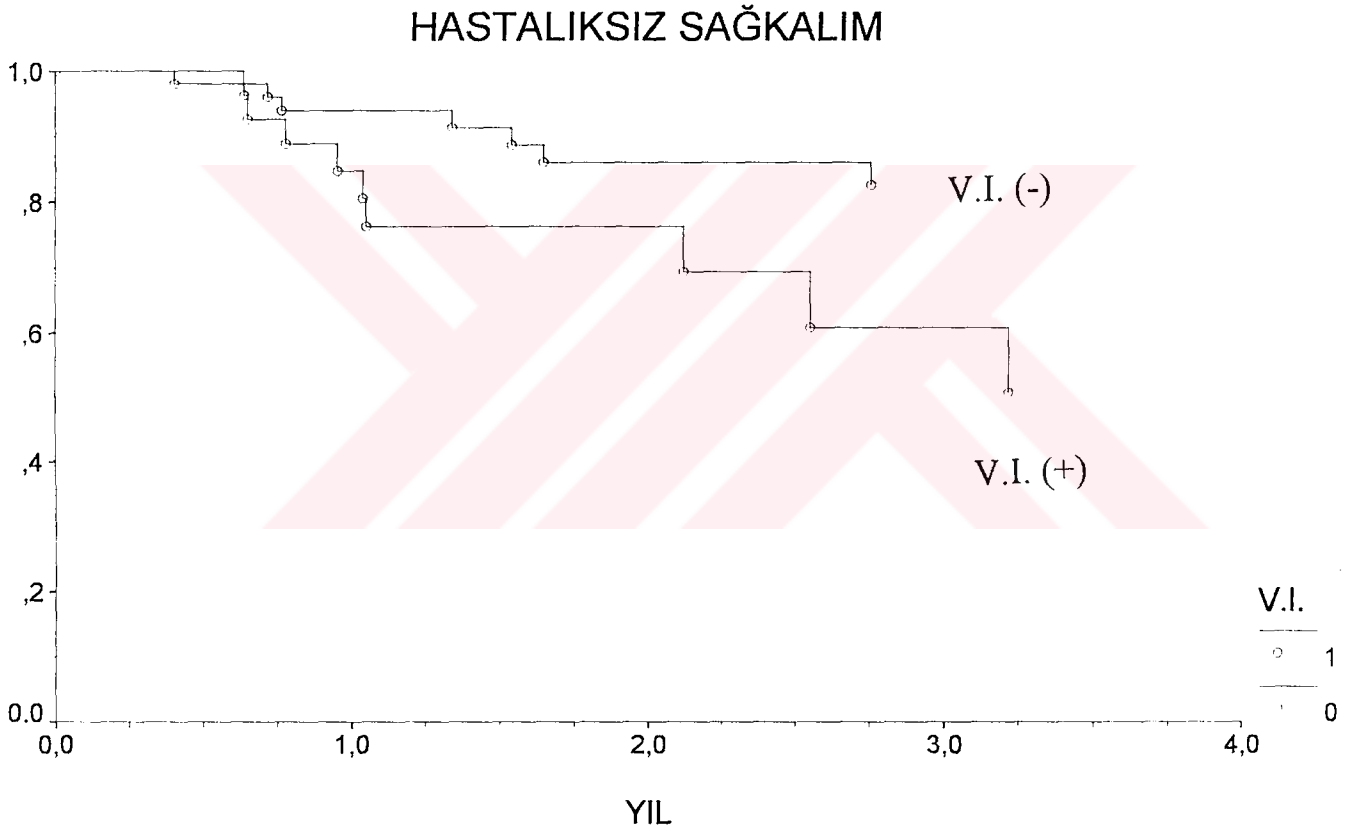


**Şekil 6. Metastatik Lenf Nodu Sayısına Göre Hastaliksız Sağkalım**

**NOD SAYISINA GÖRE**  
**HASTALIKSIZ SAĞKALIM**



Şekil 7. Vasküler İnvazyona Göre Sağkalım



## TARTIŞMA

Araştırmamızda, adjuvan kemoterapi almak üzere Medikal Onkoloji polikliniğimize başvuran primer meme kanserli kadın hastalarımızın özelliklerini ve standart olarak tanımlayabileceğimiz en önemli prognostik faktörler ile standart doz kemoterapinin hastalısız sağkalıma etkilerini literatür ışığı altında irdelemeyi amaçladık.

Değerlendirmeye aldığımız olgu grubu, evre I-IIIa operabl meme kanserli hastalardan oluşmaktaydı. Hastanemizin ilk yıllarında başvuran, dosyası kaybolan ya da tedavisi dışarıda uygulanmış evrelemesi hakkında sağlıklı bilgi edinemediğimiz olgular, değerlendirme dışında bırakıldı. Polikliniğimize başvuran hastalarda premenopoz dönemdeki hasta oranının daha fazla olduğu (%55) görüldü. Bunun nedeni ise düşük riskli, postmenopoz dönemdeki, sadece tamoksifen tedavisi veya tedavisiz izlenen olguların dışındaki yüksek riskli, adjuvan sistemik sitotoksik tedavi alması gerekli hastaların polikliniğimize başvurmaları idi.

Hastaların varolan hastalıkları konusunda yeterli bilgiye sahip olmaları, önerilen tedavilerin sağlayacağı yarar ve zarar oranlarını anlayabilmeleri, uygulanacak olan tedavilere uyum gösterebilmeleri, belirtilen süre içinde tedaviye devam etmeleri için yeterli entellektüel düzeye ve maliyetleri oldukça yüksek olan sitotoksik ilaçları ve gelişebilecek olası toksisiteleri engellemek amacıyla premedikasyonda kullanılan preventif ilaçları alabilmeleri için gerekli sosyoekonomik koşullara ve sosyal güvenceye sahip olmaları açısından kabaca değerlendirme yapabilmek amacıyla yaşadıkları lokalizasyonlar da incelendi. Olguların %88'i şehir kökenli idi.

Hastalarımızın %75'inde invaziv duktal karsinom tanısı, %88'inde lenfatik invazyon mevcuttu. Lenf nodu metastazı %78 olup lenfatik invazyon ile korelasyon göstermekteydi. %72 olguda steroid reseptör durumu değerlendirilebilmiş ve bunların %50'sinde negatif saptanmıştı.

Başvuruda varolan prognostik faktörlerden en önemlileri olan tümör boyutu, lenf nodu metastazı, metastatik lenf nodu sayısı ve grada göre olguların yaklaşık olarak %80-85'inin ileri evrede, relaps açısından yüksek riskli grubu oluşturduğu görüldü.

Adjuvan kemoterapi alan hastaların %78'inde tümör boyutu meme koruyucu cerrahi tedavi için uygun olmadığından (%65  $T \geq 5$  cm) modifiye radikal mastektomi operasyonu yapılmıştı.

Hastaliksız sağkalım analizlerinde, endokrin tedavi ve radyoterapi değerlendirmeye alınmadı, kemoterapinin 1.günü dikkate alındı.

Araştırmamızda ilginç olan bir sonuç ise 4 yılda T1 olgulara ait hastaliksız sağkalım oranlarının T2 ve T3 olgularından daha düşük olması idi. Bunun da nedeni, adjuvan sistemik sitotoksik tedavi uygulanacak olan bu gruba oldukça kötü prognozlu - lenf nodu metastazı, vasküler invazyonu, yüksek gradı, östrojen reseptörü negatif olan premenopoz dönemdeki hastaların alınması idi.

Prognostik faktörler açısından lenf nodu metastazı, metastatik lenf nodu sayısı, vasküler invazyon ve modifiye radikal mastektomi (tümör boyutu nedeniyle); hastaliksız sağkalım açısından kötü prognoz göstergesi olarak istatistiksel ( $p < 0.05$ ) anlamlılık gösterdi. Bu sonuç literatür ile uyumludur.

Ayrıca istatistiksel anlamlılık göstermeseler de yüksek gradlı, invaziv duktal karsinomlu, lenfatik invazyonlu, östrojen reseptörü negatif, doxorubicin içeren antrasiklinli kemoterapi protokolu uygulanan, premenopoz dönemdeki olgularda 4 yılda hastaliksız sağkalım oranları iyi prognozlu diğer gruba göre daha düşük saptandı.

Kırsal kesimden gelen ve DEÜTF Hastanesi dışındaki merkezlerde opere olan hastalarda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da hastaliksız sağkalım oranları düşüktü. Bunun nedeni hastaların daha ileri evrede başvurması ve periferdeki sağlık kurumlarında onkolojik tedavi yaklaşımlarının yeterli düzeyde bilinmemesi nedeniyle hastaların yetersiz tedavisi veya geç yönlendirilmesidir.

Koruyucu meme operasyonu olanlar ve diğer bir grup olarak CMF kemoterapi protokolu uygulanan hastalar, seçilmiş iyi prognozlu olgular oldukları için 4 yılda hastaliksız sağkalım oranları daha yüksek saptanmıştır.

Ülkemizde, gelişmiş ülkelerde olduğu gibi meme kanseri tarama programlarının olmaması, epidemiyolojik çalışmaların sağlıklı yapılmaması, merkezi, bölgesel ve ulusal kanser kayıt-data sistemlerinin oluşturulmaması, hastaların ve diğer toplum bireylerine kanser epidemiyolojisi, etyolojisi, koruyucu önlemler ve tedavisi konusunda yeterli eğitim verilmemesi, onkoloji eğitimi verecek kişilerin yeterli bilgi ve deneyime sahip olması gerekliliğinin günümüzde tam olarak anlaşılmış ve benimsenmiş bir kavram olmaması nedeniyle tanı ve tedavide gecikmeler olmakta, dolayısıyla ileri evre hastalıkta metastaz riski ve mortalite yüksek oranlarda olduğu için maliyeti oldukça yüksek – agresif adjuvan tedavilerin uygulanması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Görülmektedir ki olanakları oldukça kısıtlı olan ülkemizde, kadınlarda en sık morbidite ve mortalite nedeni olan bir hastalıkta kaynak kullanımının verimliliği açısından sistematik bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak adjuvan kemoterapi uyguladığımız 216 primer meme kanserli hastamızdan elde ettiğimiz verileri literatür ile karşılaştıracak olursak;

Tüm olguların (Evre I-IIIa) değerlendirilmesinde sağkalım medyan 64 ayda %13.1 ve hastalıksız sağkalım ise medyan 57 ayda %16.1 saptandı. Literatürde Evre I-II olgularda sağkalım 10 yılda (120 ay) %75-80, 5 yılda (60 ay) %90-95, 10 yılda (120 ay) hastalıksız sağkalım ise %70; Evre III olgularda ise 5 yılda (60 ay) sağkalım %60, hastalıksız sağkalım %20-50 olarak bildirilmektedir. Elde ettiğimiz değerler, literatürde belirtilenlerden çok daha düşüktü. Bunun nedeni de ileri evrede ( %65 Evre IIIa ) başvuran kötü prognozlu hasta sayısının daha fazla olmasıydı. Bu olgulara standart doz sistemik sitotoksik tedaviler değil, tümördeki intrinsik direnç mekanizmaları da göz önünde tutularak daha etkin yüksek doz tedaviler uygulanması gerekliliği görüldü.

Uyguladığımız kemoterapi rejimlerinin sekanslarının homojen olmaması (önce radyoterapi, sandviç tedavi veya önce kemoterapi) nedeniyle doz intensitesi, cerrahiden kemoterapiye kadar geçen süre ya da kemoterapinin 1.siklüsü ile 6.siklüsü arasında geçen süre ile prognoz arasında bağlantı izlenemedi. Bu tip analizler için hastaların homojen olarak tedavi edildiği gruplarda çalışmanın daha uygun olacağı sonucuna varıldı.

## ÖZET

Bu tez çalışmasında 1989 – 1996 yılları arasında D.E.Ü.T.F.'ne başvuran meme kanseri hastalarından Evre I-III A 216 olgunun Medikal Onkoloji Polikliniğinde adjuvan kemoterapi (CMF, FEC, FAC) aldığı saptandı. Günümüzde adjuvan sistemik tedavide prognozu belirleyen, standart olarak nitelendirilebilen en önemli prognostik faktörler olarak bilinen lenf nodu metastazı, metastatik lenf nodu sayısı, tümör boyutu, hormon reseptör durumu, menopoz durumu, grad, histolojik tip, lenfatik ve vasküler invazyon açısından olgular 48 ayda hastalıksız sağkalım yönünden değerlendirildi.

Lenf nodu metastazının olması, metastatik lenf nodu sayısındaki artış (LN (+)  $\geq 4$ ), vasküler invazyonun pozitif olması ve artmış tümör boyutu (MRM yapılan hastalar) kötü prognozu belirleme açısından istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ) saptandı. Literatür ile uyumlu idi.

Koruyucu Meme Cerrahisi uygulanan hastalar ile adjuvan CMF kemoterapi protokolu alan hastalar, tedavi stratejisinin belirlenmesi sırasında özellikle iyi prognozlu seçilmiş olgular oldukları için, bu olgularda 48 ayda hastalıksız sağkalımın diğer tedavi rejimlerine göre daha yüksek olduğu görüldü.

Tüm olgular (Evre I-III A) genel olarak değerlendirildiğinde, sağkalım medyan 64 ayda %13.1, hastalıksız sağkalım medyan 57 ayda %16.1 olarak saptandı. Bu değerlerin, literatürde benzer olgu gruplarına ait çalışma sonuçlarında bildirilenlerden daha düşük olduğu belirlendi. Bunun nedeni, adjuvan kemoterapi uyguladığımız hastaların çoğu kötü prognostik faktörlere sahip (premenopoz, lenf nodu metastazı olan, metastatik lenf nodu sayısı  $\geq 4$ , tümör boyutu  $\geq 3$ cm, %50 ER (-), Grad II-III, Invaziv duktal ) olgular idi ve konvansiyonel doz kemoterapinin bu olgu grubunda yetersiz kaldığı görüldü.

## SUMMARY

In this study 216 patients with stage I-IIIa breast cancer who were treated between 1989 – 1996 with adjuvant chemotherapy (CMF, FEC, FAC) were evaluated for 4 year survival analysis in terms of most currently known prognostic factors which are lymph node metastases, number of metastatic lymph nodes, tumor diameter, hormone receptor status, menopausal status, grade, histological subtype, lymphatic and vascular invasion.

The presence of lymph node metastasis, the increment in lymph node number (LN +  $\geq 4$ ), the positive vascular invasion and increased tumor diameter (in patients treated with MRM) found to be significant in determining prognosis.

As the patients who had protective breast surgery and the patients who had CMF chemotherapy were predicted to have good prognosis before determining therapy strategy, in these patient group 48 months DFS was found to be higher when compared to other regimens.

When all patients (Stage I-IIIa) were evaluated in general OS was 13.1% in 64 months and DFS was 16.1% in 57 months. These values were lower when compared with similar groups in the literature. This was due to the fact that most of the patients treated with adjuvant chemotherapy had adverse prognostic factors (premenopausal, lymph node metastasis, metastatic lymph nodes  $\geq 4$ , tumor diameter  $\geq 3$  cm, ER negativity and tumor type such as invasive ductal carcinoma) and conventional dose chemotherapy was inadequate for this therapy group.

## KAYNAKLAR

1. Edwards MJ et al. Improvement in the prognosis of breast cancer from 1965 to 1984. *J Clin Oncol* 16(3):130-5,1998
2. Harris JR et al. Malign tumors of the breast. In: DeVita VT et al (eds): *Cancer-Principles and Practice of Oncology*. 5<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, Lippincott-Raven,1997
3. Donegan WL et al (eds): *Cancer of the breast*. 4<sup>th</sup> Ed. Philedelphia, W.B.Saunders Company,1995
4. Topuz E (ed): *Meme kanseri-biyoloji, tanı, evreleme, tedavi*. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 3,1997
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın No:582. *Kanser Bildirimlerinin Değerlendirilmesi 1993-1994*. Ankara,1997
6. Şekeroğlu B ve ark. Meme kanseri tedavisinde adjuvan kemoterapi maliyetinin araştırılması. *Meme Hastalıkları Dergisi* 3(4):158-67,1996
7. Lipworth L et al. *Epidemiology of Breast Cancer*. *Eur J Cancer Prev* 4:7,1995
8. Muir C et al (eds): *Cancer incidence in five continents, vol 5 IARC Scientific Publication No 88*. Lyon International Agency for Cancer Research, 1987
9. Boring CC et al. *Cancer statistics 1993*. *C. A. Cancer J Cli* 43:4-26,1993
10. Anderson DE. Some characteristics of familial breast cancer. *Cancer* 28:1500-4,1971
11. Anderson DE. Breast cancer in families. *Cancer* 40:1855-60,1977
12. Anderson DE et al. Risk of familial breast cancer. *Cancer* 56:383-7,1985
13. Ottman R et al. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* ii:556-9,1983
14. Lynch HT et al. Genetic predisposition to breast cancer. *Cancer* 53:612-21,1984
15. Futreal PA et al. BRCA 1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 266:120-2,1994
16. Miki Y et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266:66-71,1994



17. Wooster R et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 265:2088-90,1994
18. Lynch HT et al. Hereditary breast/ovarian cancer syndrome. *Proc ASCO* 13:Abs 27,1994
19. Li FP et al. A cancer family syndrome in twenty four kindreds. *Cancer Res* 48:5358-62,1988
20. Willard W et al. Cowden's disease. A case report with analysis at molecular level. *Cancer* 69:2969-76,1992
21. Henderson BE et al. Breast cancer and the estrogen window hypothesis. *Lancet* 2:263-67,1981
22. Henderson BE et al. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk ? *Cancer* 56:1206-8,1985
23. Henderson BE et al. Elevated serum levels of estrogen and prolactin in daughters of patients with breast cancer. *N Engl J Med* 293:790-94,1975
24. Musey VC et al. Long-term effect of a first pregnancy on the secretion of prolactin. *N Engl J Med* 316:229-32,1987
25. Newcomb PA et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 330:81-7,1994
26. Cole P et al. Estrogen profiles of premenopausal women with breast cancer. *Cancer Res* 38:745-51,1978
27. Secreto G. Increased androgen activity and breast cancer risk in premenopausal women. *Cancer Res* 44:5902-5,1984
28. Rookus MA et al. For the Netherlands Oral Contraceptives and Breast cancer Study Group: Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. *Lancet* 344:844-51,1994
29. Stadel BV et al. Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet* 1:1257-60,1989
30. Meirik O et al. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. *Lancet* 2:650-56,1986
31. UK National Case-Control Study Group: Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. *Lancet* 1:973-7,1989

32. Hoover R et al. Menopausal estrogens and breast cancer. *N Engl J Med* 295:401-6,1976
33. Bergkvist L et al. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 321:293-7,1989
34. Hiatt R et al. Exogenous estrogens and breast cancer after oophorectomy. *Cancer* 54:139-43,1984
35. Persson I et al. Combined estrogen-progestogen replacement and breast cancer risk. *Lancet* 340:1044,1992
36. Colditz GA et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 332:1589-93,1995
37. Willett WC et al. Dietary fat and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 22:316-20,1987
38. Mills PK et al. Dietary habits and breast cancer incidence among Seventh Day Adventists. *Cancer* 64:582-90,1989
39. Willett WC et al. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 268:2037-41,1992
40. Van den Brandt PA et al. A prospective cohort study on dietary fat and breast cancer risk. *Cancer Res* 53:75-8,1993
41. Goldin BR et al. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N Engl J Med* 307:1542-7,1982
42. Albanes D et al. Total calories, body weight and tumor incidence in mice. *Cancer Res* 47:1987-91,1987
43. Freedan LS et al. Analysis of dietary fat, calories, body weight and the development of mammary tumors in rats and mice. *Cancer Res* 50:5710-15,1990
44. Sporn MB et al. Role of retinoids in differentiation and carcinogenesis. *Cancer Res* 43:3034-3038,1983
45. Hunter DJ et al. A prospective study of consumption of vitamins C, E, and A and breast cancer risk. *N Engl J Med* 329:234-9,1993
46. Van Noord PA et al. A prospective study of selenium status and breast cancer risk. *JAMA* 264:11228-34,1990

47. Longnecker MP et al. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 652:260-65,1988
48. Hildreth NG et al. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 321:1281-4,1989
49. Evans JS et al. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med* 315:810-5,1986
50. Boice JD et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 326:781-7,1992
51. Vena JE et al. Use of electric blankets and risk of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 134:180-4,1991
52. Vena JE et al. Risk of premenopausal breast cancer and use of electric blankets. *Am J Epidemiol* 140:974-9,1994
53. Frisch R et al. Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age at onset of training. *JAMA* 246:1559-62,1981
54. MacMahon B et al. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 307:1062-5,1982
55. Love SM et al. Fibrocystic "disease" of the breast- A "nondisease"? *N Engl J Med* 307:1010-4,1982
56. Dupont WD et al. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 312:146-51,1985
57. Bieche I et al. Loss of heterozygosity on chromosome 7q and aggressive primary breast cancer. *Lancet* 339:139-43,1992
58. Narod SA et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q13. *Lancet* 338:82-3,1991
59. Hall JM et al. Linkage of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250:1684-9,1990
60. Garcia I et al. Genetic alterations of c-myc, c-erb B2 and c-Ha-ras protooncogenes and clinical associations in human breast carcinomas. *Cancer Res* 49:6675-9,1989

61. Cline MJ et al. Protooncogene abnormalities in human breast cancer. Correlation with anatomic features and clinical course of disease. *J Clin Oncol* 5:999-1003,1987
62. Faust JB et al. Amplification and expression of the bcl-1 gene in human solid tumor cell lines. *Cancer Res* 52:2460-3,1992
63. Yokota J et al. Amplification of c-erb B2 oncogene in human adenocarcinomas in vivo. *Lancet* 1:765-7,1986
64. Paik S et al. Pathologic findings from national surgical breast and bowel project: Prognostic significance of c-erb B2 protein overexpression in primary breast cancers. *J Clin Oncol* 8:103-12,1990
65. Toikkanen S et al. Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast cancer. A 30 year follow-up. *J Clin Oncol* 10:1044-8,1992
66. Gusterson BA et al. Prognostic importance of c-erb B2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 10:1049-56,1992
67. Muss HB et al. C-erb B2 expression and response to adjuvant therapy in woman with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 330:1260-6,1994
68. Mazars R et al. p53 mutations occur in aggressive breast cancer. *Cancer Res* 52:3918-23,1992
69. Kinoshita T et al. Comparison of p53 gene abnormalities in bilateral and unilateral breast cancer. *Cancer* 76:2504-9,1995
70. Lee EYHP et al. Inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene in human breast cancers. *Science* 241:218-21,1988
71. Borg A et al. The retinoblastoma gene in breast cancer: Allele loss is not correlated with loss of gene protein expression. *Cancer Res* 52:2991-4,1992
72. Miki Y et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266:66-71,1994
73. Ford D et al. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet* 343:692-5,1994
74. Wooster R et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 265:2088-90,1994

75. Cullen KJ et al. Growth factor mRNA expression by human breast fibroblasts from benign and malignant lesions. *Cancer Res* 51:4978-85,1991
76. Coffey RJ et al. Acceleration of mammary neoplasia in transforming growth factor alpha transgenic mice by 7, 12-DMBA. *Cancer Res* 54:1678-83,1994
77. Arteaga C et al. Transforming growth factor beta potential autocrine growth inhibitor of estrogen receptor negative human breast cancer cells. *Cancer Res* 48:3898-904,1988
78. Chiquet-Ehrismann R et al. Participation of tenascin and transforming growth factor beta in reciprocal epithelial-mesenchymal interactions of MCF-7 cells and fibroblasts. *Cancer Res* 49:4322-5,1994
79. McLeskay SW et al. MDA-MB 134 breast cancer cells overexpress FGF receptors and are growth inhibited by FGF ligands. *Cancer Res* 54:523-30,1994
80. Ro J et al. Amplified and overexpressed epidermal growth factor receptor gene in uncultured primary human breast carcinoma. *Cancer Res* 48:161-4,1988
81. Pekonen F et al. Receptors for epidermal growth factor and insulin-like growth factor and their relation to steroid receptors in human breast cancer. *Cancer Res* 48:1343-7,1988
82. Berns EMJJ et al. Sporadic amplification of the insulin like growth factor I receptor gene in human breast tumors. *Cancer Res* 52:1036-9,1992
83. Sainsbury JRC et al. Epidermal growth factor receptors and estrogen receptors in human breast cancer. *Lancet* 1:364,1985
84. Osborne CK et al. Effects of tamoxifen on human breast cancer cell cycle kinetics. Accumulation of cells in early G1. *Cancer Res* 43:3583,1983
85. Goldhirsch A et al. Endocrine therapies of breast cancer. *Semin Oncol* 23(4):494-505,1996
86. Garrett Smith et al. New treatments for breast cancer. *Semin Oncol* 23(4):506-528,1996
87. Harris J et al. Observations on survival curve analysis with particular reference to breast cancer treatment. *Cancer* 57:925,1986

88. Hellman S. The natural history of small breast cancers. David A. Karnofsky Memorial Lecture. *J Clin Oncol* 12:2229,1994
89. Brinkley D et al. Long term survival of women with breast cancer. *Lancet* 1:1118,1984
90. Rutqvist L et al. Long-term survival of 458 young breast cancer patients. *Cancer* 55:658,1985
91. Fournier D et al. Growth rate of 147 mammary carcinomas. *Cancer* 45:2198,1980
92. Norton L. Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer res* 48:7067,1988
93. Fisher B. Breast cancer management: alternatives to radical mastectomy. *N Engl J Med* 301:326,1979
94. Hellman S et al. The appropriate breast cancer paradigm. *Cancer Res* 2:339,1987
95. Shapiro S. Determining the efficacy of breast cancer screening. *Cancer* 63:1873,1989
96. Fisher B et al. Ten year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 312:674,1985
97. Fisher B et. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer . *N Engl J Med* 320:822,1989
98. Fisher B et al. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor negative tumors. *N Engl J Med* 320:473,1989
99. Fisher B et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor negative tumors. *N Engl J Med* 320:479,1989
100. Mansour EG et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk- node-negative breast cancer: an Intergroup study. *N Engl J Med* 320:485,1989

101. The Ludwig Breast Cancer Study Group: Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 320:491,1989
102. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet* 339:71,1992
103. Fisher B et al. Relation of number of positive axillary lymph nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update. *Cancer* 52:1551,1983
104. Chadha M et al. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer: a multivariate analysis. *Cancer* 73:350,1994
105. Silverstein MJ et al. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated ? *Cancer* 73:664,1994
106. McGuire WL et al. Prognostic factors and treatment decisions in axillary node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 326:1756,1992
107. Davies BW et al. Prognostic significance of tumor grade in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer* 58:2662,1986
108. Costesso G et al. The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1010 patient, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy. *J clin Oncol* 5:1378,1987
109. Fisher B et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node-negative breast cancer patients: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Cli Oncol* 6:1076,1988
110. Henson DE et al. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer: the basis for a prognostic index. *Cancer* 68:2142,1991
111. de la Rochefordiere A. Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 341:1039,1993



112. Nixon AJ et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 12:888,1994
113. Futreal PA et al. BRCA 1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 266:120,1994
114. Vernon SW et al. Ethnicity, survival and delay in seeking treatment for symptoms of breast cancer. *Cancer* 55:1563,1985
115. Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas: mitotic count is the best single predictor. *Cancer* 68:1309,1991
116. Silvestrini R et al. Prognostic significance of proliferative activity and ploidy in node-negative breast cancers. *Ann Oncol* 4:213,1993
117. Muss HB et al. c-erb B2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 330:1260,1994
118. Wintzer H-O et al. Ki-67 immunostaining in human breast tumors and its relationship to prognosis. *Cancer* 67:421,1991
119. Veronese SM et al. Proliferation index as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 71:3926,1993
120. Bianchi Z et al. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen in lymph node-negative breast cancer patients. *Cancer* 72:120,1993
121. Clark GM et al. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol* 15:20,1988
122. Kinsel LB et al. Immunocytochemical analysis of estrogen receptors as a predictor of prognosis in breast cancer patients: comparison with quantitative biochemical methods. *Cancer Res* 49:1052,1989
123. Berger U et al. Comparison of an immunocytochemical assay for progesterone receptor with a biochemical method of measurement and immunocytochemical examination of the relationship between progesterone and estrogen receptors. *Cancer Res* 49:5176,1989
124. Foekens JA et al. Prediction of relaps and survival in breast cancer patients by pS2 protein status. *Cancer Res* 50:3832,1990



125. Ciocca DR et al. Response of human breast cancer cells to heat shock and chemotherapeutic drugs. *Cancer Res* 52:3648,1992
126. Oesterreich S et al. The small heat shock protein hsp27 is correlated with growth and drug resistance in human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 53:4443,1993
127. Allred DC et al. HER2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 10:599,1992
128. Gusterson BA et al. Prognostic importance of c-erb B2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 10:1049,1992
129. Gasparini G et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 12:454,1994
130. Caleffi M et al. p53 gene mutations and steroid receptor status in breast cancer: clinicopathologic correlations and prognostic assessment. *Cancer* 73:2147,1994
131. Foekens JA et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and prognosis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 12:1648,1994
132. Radvin PM et al. Cathepsin D by western blotting and immunohistochemistry: failure to confirm correlations with prognosis in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 12:467,1994
133. Duffy MJ et al. Urokinase plasminogen activator as a prognostic marker in different subgroups of patients with breast cancer. *Cancer* 74:2276,1994
134. Craft PS et al. Clinical prognostic significance of tumor angiogenesis. *Ann Oncol* 5:305,1994
135. Weidner N et al. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 324:1,1991
136. Horak Er et al. Angiogenesis assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 340:1120,1992

137. Newell GR et al. Personal risk factors: What they mean? *Cancer* 62:1695-701,1988
138. Bagga D et al. Effects of a very low fat, high fiber diet on serum hormones and menstrual function. *Cancer* 76:2491-96,1995
139. Hunter DJ et al. Cohort studies of fat intake and risk of breast cancer. A pooled analysis. *N Engl J med* 334:356-61,1996
140. Torrisi R et al. The synthetic retinoid fenretinide lowers plasma insulin like growth factor I levels in breast cancer patients. *Cancer Res* 53 (4): 769-71,1993
141. Anzono MA et al. Prevention of breast cancer in the rat with 9-cis retinoic acid as a single agent and in combination with tamoxifen. *Cancer Res* 54:4610-17,1994
142. Love RR et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 326:852-6,1992
143. Saarto T et al. Antiatherogenic effects of adjuvant antiestrogens: A randomized trial comparing the effects of tamoxifen and toremifene on plasma lipid levels in postmenopausal women with node positive breast cancer. *J Clin Oncol* 14:429-33,1996
144. Gotfredsen A et al. The effects of tamoxifen on bone mineral content in premenopausal women with breast cancer. *Cancer* 53:853-57,1984
145. Magripes V et al. High grade endometrial carcinoma in tamoxifen treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 11:485-90,1993
146. Fornander T et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1:117-20,1989
147. Ratko TA et al. Chemopreventive efficacy of combined retinoid and tamoxifen treatment following surgical excision of a primary mammary cancer in female rats. *Cancer Res* 49:4472-6,1989
148. Bassett LW et al. Mammography and breast cancer screening. In: Candy B et al (eds). *The Surgical Clinics of North America*, August 1996

149. Schapira DV et al. Breast cancer screening and compliance and evaluation of lesions. In: Herold AH et al (eds). The Medical Clinics of North America, January 1996
150. Dodd GD. American Cancer Society guidelines on screening for breast cancer 60:1885-7,1992
151. Roberts MM et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. Lancet I:241-6,1990
152. Mellink WAM et al. The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer. Cancer 67:1844-8,1991
153. Teixidor HS et al. The value of mammography after limited breast surgery and before definitive radiation therapy. Cancer 69:1418-23,1992
154. Azavedo E et al. Stereotactic fine needle biopsy in 2594 mammographically detected nonpalpable lesions. Lancet 1:1033-6,1989
155. Donegan WL et al. Evaluation of a palpable breast mass. N Engl J Med 327:937,1992
156. Layfield LS et al. The palpable breast nodule a cost-effectiveness analysis of alternate diagnostic approaches. Cancer 72:16,1993
157. Harris JR et al. Breast cancer. N Engl J Med 327:319,1992
158. Safi F et al. The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer. Cancer 68:574-82,1991
159. Frenette DS et al. The diagnostic value of CA 27.29, CA 15-3, mucinlike antigen (MCA), CEA and CA 19.9 in breast and gastrointestinal malignancies. Proc.Annu.Meet.AM.Soc.Clin.Oncol 12:A251,1993
160. Khalkhali I et al. Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using Tc 99m-Sestamibi. Eur J Nucl Med 21:357-62,1994
161. Waxman AD et al. Thallium scintigraphy in evaluation of mass abnormalities of breast. J Nucl Med 34:18-23,1993
162. Viera MR et al. 99mTC-Tetrofosmin scintigraphy in the diagnosis of breast cancer. (abst). Eur J Nucl M 22:742,1995

163. Piccolo S et al. Technetium - 99m - methylene diphosphonate scintimammography to image primary breast cancer. *J Nucl Med* 36:718-24,1995
164. Wahl RL et al. Positron emission tomographic scanning of primary and metastatic breast carcinoma with radiolabelled glucose analog 2-deoxy F-18-fluoro-d-glucose. *N Engl J Med* 324:200,1991
165. Dehdashti F et al. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med* 336:1766-74,1995
166. van Eijck CHJ et al. Somatostatin-receptor scintigraphy in primary breast cancer. *Lancet* 343:640-3,1994
167. Tjandra JJ et al. Immunolymphoscintigraphy for the detection lymph node metastases from breast cancer. *Cancer Res* 49:1600-8,1989
168. Alazraki N. Lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe. *J Nucl Med* 36:1780-3,1995
169. Uren RF et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 36:1775-80,1995
170. Robinson JO. Treatment of breast cancer thorough the ages. *Am J Surg* 151:317-33,1986
171. Tabar L et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet* 1:829-32,1985
172. Fisher B et al. The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology-an overview of findings. *Cancer* 46:1009-25,1980
173. Wood WC et al. Management of lobular carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ of the breast. *Semin Oncol* 23(4):446-52,1996
174. Gelber R et al. Adjuvant therapy of primary breast cancer (6<sup>th</sup> International Conference). *Eur J Can* 34(1):S3-11,1998
175. Hayes DF et al. Adjuvant systemic therapy. In: Hayes DF (ed). *Atlas of breast cancer*. London, Mosby-Year Book Europe Ltd.:11.2-11.8,1993

176. Huges KS et al. Controversies in the treatment of ductal carcinoma in situ. *Sur Clin North America* 76(2):243-67,1996
177. Fisher B et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 328:1581-6,1993
178. Fisher ER et al. Pathologic findings from the NSABP Protocol B-17. *Cancer* 75:1310,1995
179. Nixö A et al. Options in the local management of invasive breast cancer. *Semin Oncol* 23(4):453-63,1996
180. Veronesi U et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy axillary dissection and radiotherapy in patients with cancers of the breast. *N Engl J Med* 305:6-11,1981
181. Sarrazin D et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 mm or less. The experience of the Institute Gustave-Roussy. *Cancer* 53:1209-13,1984
182. Fisher B et al. Five year results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy to segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 312:665-73,1985
183. Jacobson JA et al. Ten year results of comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1332:907-11,1995
184. EBCTCG: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 333:1444-55,1995
185. Recht A et al. The return of postmastectomy radiotherapy . *J Clin Oncol* 13:2861-4,1995
186. Arriagada R et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 13:2869-78,1995
187. Hudis CA et al. Adjuvant drug therapy for operable breast cancer. *Semin Oncol* 23(4):475-93,1996
188. Goldhirsch A et al. International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *Eur J Cancer* 31A(11):1754-9,1995

189. Rosen PP et al. A long term follow-up study of survival in stage I (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 7:355-66,1989
190. EBCTCG: Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: an overview of 61 randomized trial among 28896 women. *N Engl J Med* 319:1681-1692,1988
191. Brincker H et al. Evidence of a castration – mediated effect of adjuvant cytotoxic chemotherapy in premenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 5:1771-8,1987
192. Padmanabhan N et al. Mechanism of action of adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Lancet* 2:411-4,1986
193. Richard MA et al. Adjuvant chemotherapy, methotrexate and fluorouracil in patients with axillary node positive breast cancer. An update of the Guy's/Manchester trial. *J Cli Oncol* 8:2032-9,1990
194. Tormey DC et al. Adjuvant chemohormonal therapy with cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU and prednisone (CMFP) or CMF plus tamoxifen compared with CMF for premenopausal breast cancer patients: An ECOG trial. *Cancer* 65:200-6,1990
195. Gelber RD et al. Adjuvant therapy for breast cancer: Understanding the overview. *J Clin Oncol* 11:580-5,1993
196. Shapiro CL et al. Adjuvant therapy of breast cancer (Shapiro CL et al – eds) .*Hem Oncol Clin North Am* 8:213-31,1994
197. Fisher B et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients:findings from the NSABP B-14. *J Natl Cancer Inst* 86:527-37,1994
198. Buzdar AU et al. Bioequivalence of 20 mg once daily tamoxifen relative to 10 mg twice daily tamoxifen regimens for breast cancer. *J Cli Oncol* 12:50-4,1994
199. Taylor SG et al. Six-year results of the ECOG trial of observation versus CMFP versus CMFPT in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 7:879-888,1989
200. Fisher B et al. Postoperatif chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive node breast cancer patients aged

- 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the NSABP B-16. *J Clin Oncol* 8:1005-18,1990
201. Boccardo F et al. Chemotherapy vs tamoxifen vs chemotherapy plus tamoxifen in node positive, estrogen receptor positive breast cancer patients. Results of multicentric Italian Study. *J Clin Oncol* 8:1310-20,1990
202. Kaufmann M et al. Adjuvant randomized trials of doxorubicin / cyclophosphamide vs doxorubicin / cyclophosphamide / tamoxifen and CMF chemotherapy vs tamoxifen in women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 11:454-60,1993
203. Scottish Cancer Trials Breast Group, ICRF Breast Unit of Guy's Hospital, London: Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma. The Scottish trial. *Lancet* 341:1293-1298,1993
204. The Ludwig Breast Study Group: Combination adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer: inadequacy of a single perioperative cycle. *N Engl J Med* 319:677-88,1988
205. Bonadonna G et al. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer Res* 52:2127-37,1992
206. Curtis RE et al. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 326:1745-51,1992
207. Tallman MS et al. Leukomogenic potential of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: The ECOG experience. *J Clin Oncol* 13:1557-63,1995
208. Rosen PP et al. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 9:1650-61,1991
209. Tancini G et al. Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 vs 6 cycles. *J Clin Oncol* 1:2-10,1983
210. Buzdar AU et al. Ten year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 12:123-8,1989
211. Fisher B 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* 8:1483-96,1990
212. Rivkin SE et al. Adjuvant CMFVP versus melphalan for operable breast cancer with positive axillary nodes: 10 year results of a SWOG study. *J Clin Oncol* 7:1229-38,1989
213. Wood WC et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 330:1253-9,1994
214. Focan C et al. Dose-response relationship of epirubicin-based first-line chemotherapy for advanced breast cancer:a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 11:1253-63,1993
215. Hryniuk WM et al. Average relative dose intensity and the impact on design of clinical trials. *Semin Oncol* 14:65-74,1987
216. Fisher B et al. Recent developments in the use of systemic adjuvant therapy for the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 19:263-77,1992
217. Peters WP et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 11:1132-43,1993
218. Moliterni A et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 9:1124-30,1991
219. Carpenter J et al. Prospective randomized comparison of cyclophosphamide, doxorubicin and fluorouracil vs cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil for breast cancer with positive axillary nodes:Asoutheastern Cancer Study Group Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:45a,1991
220. Fisher B et al. Doxorubicin-containing regimens for the treatment of stage II breast cancer. The NSABP experience. *J Clin Oncol* 7:572-82,1989
221. Bonadonna G et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node positive breast cancer:the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 332:901-6,1995



222. Hillner BE et al. Efficacy and effectiveness of adjuvant chemotherapy in women with node negative breast cancer. *N Engl J Med* 324:160-8,1991
223. Smith TJ et al. The efficacy and cost-effectiveness of adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *J Clin Oncol* 11:771-6,1993
224. Desch CE et al. Should the elderly receive chemotherapy for node negative breast cancer ? A cost effectiveness analysis examining total and active life-expectancy outcomes. *J Clin Oncol* 11:777-82,1993
225. Muss HB et al. The role of chemotherapy and adjuvant therapy in the management of breast cancer in older women. *Cancer* 74:2165-71,1994
226. Kayar R ve ark. Erken evre meme kanserinde primer kemoterapi. *Türk Onkoloji Dergisi*,11:1,1996
227. Jacquillat C et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 66:119-29,1990
228. Trimble EL et al. Neoadjuvant therapy in cancer treatment. *Cancer* 72(s):3515-24,1993
229. Booser DJ et al. Treatment of locally advanced breast cancer. *Semin Oncol* 19:3:278-85,1992
230. Bajetta E et al. Hormone therapy in advanced breast carcinomas:Present and future trends antitumor treatment. *Cancer Treat Rev* 20:241-58,1994
231. Smith IE et al. High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *J Clin Oncol* 13(2):424-9,1995
232. Raudin MP et al. Phase II trial Docetaxel in advanced anthracycline resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 13(12):2873-85,1995
233. Bonadonna G et al. Response to primary chemotherapy increases rates of breast preservation and correlates with prognosis ASCO proceedings 13:107,1994
234. Hortobagyi G et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer ASCO proceedings 10:55,1991

235. Mauriac L et al. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. *Ann Oncol* 2:347-54,1991
236. Fisher B et al. Effect of preoperative therapy for breast cancer on local-regional disease:First report of NSABP B-18, *ASCO Proceedings* 13:64,1994
237. Swain SM et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach in locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 47:3889-94,1987
238. Bonadonna G et al. Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 7:1380-97,1989
239. Feldman L et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 46:2578-81,1986
240. Jacquillat C et al. Results of a conservative treatment combining induction and intersitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer. *Cancer* 61:1977-82,1988
241. Piccart MJ et al. Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 62:2501-6,1988
242. Hortobagyi GN et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 62:2507-16,1988
243. Fields JN et al. Prognostic factors of inflammatory breast cancer. Univariate and multivariate analysis. *Cancer* 63:1225-32,1989
244. Hortobagyi G et al. Controversies in the management of early stage breast cancer. *ASCO Education Book*:128-41,1998
245. Haskell CM. Systemic treatment for metastatic breast cancer. In: Haskell CM (ed) *Cancer treatment*, 4<sup>th</sup> edition, Philadelphia, WB Saunders Co,1995
246. Sunderland MC et al. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer, a review. *J Clin Oncol* 9:1283-97,1991
247. Haller DG et al. Progestational agents in advanced breast cancer. *Semin Oncol* 13:2-8,1986

248. Gregory EJ et al. Megestrol acetate therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 3:155-60,1985
249. Bruning PF et al. Low dose aminoglutethimide without hydrocortisone for the treatment of postmenopausal advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 25:369-76,1989
250. Henderson IC et al. Comprehensive management of disseminated breast cancer. *Cancer* 66:1439-48,1990
251. Garber JE et al. The use of chemotherapy in metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 3:807-21,1989
252. Akman DL et al. The effect on survival of initiating chemotherapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 5:1928-32,1987
253. Coates A et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. *N Engl J Med* 317:1490-5,1987
254. Henderson IC et al. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 7:560-71,1989
255. Trantum BL et al. Adriamycin combinations in advanced breast cancer, SWOG study. *Cancer* 49:835-9,1982
256. Swain SM et al. 5-FU and high dose leucovorin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 7:890-9,1989
257. Holmes FA et al. Phase II trials of taxol in metastatic breast cancer. *ASCO Proceedings* 178:94,1993
258. Seidman AD et al. Paclitaxel and recombinant human colony stimulating factors as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 11:1943-51,1993
259. Radvin PM et al. Review of Docetaxel highly active new agent for the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 22(2):17-21,1995
260. Dieras V et al. Second EORTC-Clinical Screening Group, phase II trial of taxotere as first line chemotherapy in advanced breast cancer. *ASCO Proceedings* 13:A115,1994

261. Weber B et al. Multicenter phase II trial of navelbine in advanced breast cancer. ASCO Proceedings 12:61,1993
262. Weidner N et al. Tumor angiogenesis and metastasis correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med 324:1-8,1991
263. Abrams J et al. New chemotherapeutic agents for breast cancer. Cancer 74(3):1164-76,1994
264. Williams SF et al. High dose consolidation therapy with autologous stem cell rescue in stage IV breast cancer. JNCI 83:920-6,1991
265. Borden EC et al. Lymphokines and cytokines as cancer treatment. Cancer 65:800-14,1990
266. Ton C et al. The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the study by the RTOG. Cancer 50:893,1982
267. Blitzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation symptomatic osseous metastasis. Cancer 55:1468,1985
268. Okkan S ve ark. Meme kanserindeki kemik metastazlarında farklı iki fraksiyonasyon şemasının ağrı palyasyonu üzerindeki etkinliği. Türk Onkoloji dergisi 9:1538,1994
269. Bedwinek JM et al. Local regional treatment of patients with simultaneous local regional recurrence and distant metastases following mastectomy. Am J Clin Oncol 6:295,1983
270. Chen K et al. Results of irradiation in the treatment of locoregional breast cancer recurrence. Cancer 56:1269-73,1985
271. Patanaphan V et al. Prognosticators in recurrent breast cancer. Cancer 54:228-39,1984
272. Ames FC et al. Management of local and regional recurrence after mastectomy or breast-conserving treatment. The Surg Clin North Am 70:5,1990
273. Beck TM et al. Local or regionally recurrent carcinoma of the breast:results of therapy in 121 patients. J Clin Oncol 1:400,1983
274. Bedwinek JM et al. Prognostic indicators in patients with isolated local regional recurrence of breast cancer. Cancer 47:2232-5,1981

275. Aberizk WJ et al. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 58:1214-8,1986
276. Magno I et al. Analysis of prognostic factors in patients with isolated chest wall recurrence of breast cancer. *Cancer* 60:240,1987
277. Janjan NA et al. Management of locoregional recurrent breast cancer. *Cancer* 58:1552,1986
278. Kurtz JM et al. Why are local recurrences after breast conserving therapy more frequent in your patients ? *J Clin Oncol* 8:591,1990
279. Fisher ER et al. Pathologic findings from the NSABP Protocol 6.II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 57:1717,1986
280. Gianni AM et al. Growth factor supported high dose sequential adjuvant chemotherapy in breast cancer with more than 19 positive nodes. *ASCO Proceedings* 11:60,1992
281. Peters WP et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standart dose adjuvant therapy for high risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 11:1132-43,1993
282. Armitage JO et al. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 330:827-38,1994
283. Basser R. New developments in high-dose chemoherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 34(1):S9,1998
284. Frick M et al. Tandem high dose chemotherapy in 58 patients with high risk breast cancer-interim results from a multicenter phase II and phase III study. *ASCO Proceedings Abst* 321,16:91a,1997
285. Stemmer SM et al. Benefit and cost of consolidation with high-dose chemotherapy and autologous perspheral hematopoietic stem cell support for high risk stage II-III and stage IV breast cancer patients. *ASCO Proceedings Abst* 334,16:95a,1997
286. Bengala C et al. High-dose thiotepa and melphalan with hematopoietic progenitor support as consolidation treatment following paclitaxel-containing chemotherapy in metastatic breast cancer: a phase II study with

- pharmacokinetic profile analysis. ASCO Proceedings Abst 343,16:98a,1997
287. Hu WW et al. Factors associated with outcome for patients with stage IV reast cancer undergoing high dose chemotherapy with hematopoietic cell support. ASCO Proceedings Abst 344,16:98a,1997
288. Sobrevilla-Calvo P et al. Autologous refrigerated peripheral blood stem cells are as efficient in achieving hematologic recovery after high dose chemotherapy as cryopreserved PBSC. ASCO Proceedings Abst 362,16:104a,1997
289. Adkins DR et al. Outcomes of high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in stage IIIB inflammatory breast cancer. ASCO Proceedings Abst 363,16:104a,1997
290. Hansen KS et al. High dose chemotherapy with Cytosan, thiotepa and carboplatin (STAMP V) and autologous hematopoietic stem cell transplantation in stage II,III and IV breast cancer:a community program experience. ASCO Proceedings Abst 365,16:105a,1997
291. deLima M et al. High dose chemotherapy and autologous blood and marrow transplant for high-risk breast cancer. ASCO Proceedings Abst 383,16:109a,1997
292. Cottu PH et al. Improved survival with high dose sequential cyclophosphamide and epirubicin with peripheral blood stem cell as first-line therapy for metastatic breast cancer. ASCO Proceedings Abst 393,16:112a,1997
293. Singh B et al. Survival duration after relapse following high dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for high risk breast cancer patients. ASCO Proceedings Abst 411,16:117a,1997
294. Bonaddona G et al. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. N Engl J Med 304:10-15,1981
295. Wood W et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node positive breast carcinoma. N Engl J Med 330:1253-9,1994

296. Dimitrov N et al. Dose intensification and increased total dose of adjuvant chemotherapy for breast cancer: Findings from NSABP B-22. ASCO Proceedings Abst 58,13:64,1994
297. Sledge GW et al. Progress in chemotherapy for metastatic breast cancer. Semin Oncol 19:317-32,1992
298. Hortobagyi GN et al. High dose chemotherapy is not an established treatment for breast cancer. ASCO Ann Mtg, Los Angeles,CA, May 20-23,1995
299. Canellos GP et al. Selection bias in trials of transplantation for metastatic breast cancer: Have we picked the apple before it was ripe ? J Clin Oncol 15(10):3169-70,1997
300. Rahman ZU et al. Impact of selection process on response rate and long-term survival of potential high dose chemotherapy candidates treated with standart dose doxorubicin containing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 15(10):3171-7,1997
301. Carbonero RG et al. Patient selection in high dose chemotherapy trials: Relevance in high-risk breast cancer. J Clin Oncol 15(10):3178-84,1997
302. Peters WP et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. J Clin Oncol 11:1132-43,1993
303. Gianni AM et al. Five-year results of high dose sequential adjuvant chemotherapy in breast cancer with > 10 positive nodes. ASCO Proceedings Abst 61,14:90,1995
304. Garcia-Conde J et al. ASCO Proceedings 15:342,1996
305. Garcia-Conde J et al. Annals of Oncol 7:13,1996
306. Leonard RCF et al. The advancement of high dose chemotherapy and dose intensification schedules. Annals Oncol 8(3):S3-6,1997
307. Bergh J et al. Dose intensity in patients with metastatic breast cancer-time for novel thoughts ? Annals Oncol 8:109-10,1997
308. Gianni AM et al. High dose chemotherapy and autotransplants : A time for guidelines. Annals Oncol 8:933-5,1997