

LOKAL İLERİ MEME KANSERLİ OLGULARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI HASTALIKSIZ VE GENEL SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER UZUN DÖNEM SONUÇLARIMIZ

Alper Öztürk¹, Atilla Bozdoğan¹, Derya Selamođlu¹, Mahmut Müslümanođlu², Abdullah İđci², Vahit Özmen²

¹Şişli Florence Nightingale Hastanesi Meme Sağlığı Merkezi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

FACTORS AFFECTING DISEASE FREE AND OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (LABC) (THE 10-YEAR RESULTS)

ABSTRACT

Introduction: The rate of locally advanced breast cancer (LABC) is low in countries with organized population based mammographic screening (5-10%), but it is more than 50% in low-middle income countries. Aim of this study is to find factors affecting disease free and overall survival in patients with LABC after Neoadjuvant Chemotherapy (NAC).

Materials and methods: 322 patients who received NAC for LABC were enrolled in this study. Tru-cut biopsy (59%) and incisional biopsy (41%) were performed for histopathologic diagnosis, respectively. Most of the patients (97%) received NAC including antracycline. In 18% of patients, taxanes were added to the regime.

Results: The complete (cPR) and partial pathologic response (pPR) rates were 6% and 84%, respectively. There were no response to NAC in 32 (10%) patients. NAC plus taxanes increased complete pathologic response rate to 15.5%. The 10-year rates of overall and disease free survival were 57% and 45%, respectively. The 10-overall survival rate was higher in patients with antracycline plus taxane group than other treatment group (64% vs 42%, p=0,009). Age (≤ 40), pPR, presence of lenfovasküler invasion (LVI) and loco-regional and/or systemic recurrence, and negative hormonal receptors were significant factors affecting prognosis in univariate analysis. In multivariate analysis, young age (≤ 40), tumor size before NAC, pathologic stage after NAC, LVI, estrogen receptor (ER) negativity, HER2 positivity, and distant metastasis were indepent prognostic factors.

Conclusion: In addition to taxanes to NAC has increased cPR rate and overall survival in patients with LABC. Young age (≤ 40), presence of LVI, and systemic recurrence, and estrogen receptor (ER) negativity were significant factors affecting survival both in univariate and multivariate analyses.

Key words: local, advanced, breast cancer, neoadjuvant therapy, pathologic, response, mammography, survival

ÖZET

Amaç: Gelişmiş ülkelerde mamografik tarama lokal ileri meme kanseri (LİMK) oranını düşürmektedir (%5-10). Düşük/orta gelirli ülkelerde ise, bu oran %50'nin üzerindedir. Neoadjuvan kemoterapi (NAK), LİMK tanısı alan hastalarda standart bir tedavi olup, tedaviye tam cevap oranı yeni jenerasyon ilaçlarla artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, LİMK olan hastalarda NAK sonrası hastaliksiz sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen faktörleri ortaya koymaktır.

Yöntem ve Gereçler: Kliniğimizde LİMK tanısı ile tedavi edilen 322 hasta çalışma kapsamına alındı. Patolojik tanıları, kor biyopsi (%59) veya insizyonel biyopsi (%41) ile konuldu. Olguların %97'sine antrasiklin içeren kemoterapi uygulanırken, %18 olguda antrasiklinli rejime taksan eklenmişti.

Bulgular: Hastaların %10'unda kemoterapiye cevap alınmadı. Patolojik tam (pTC) ve parsiyel cevap (pPC) oranları, %6 ve %84 olarak bulundu. Taksanlı kemoterapi alan olguların %15,5'inde pTC alınırken, taksan verilmeyen grupta bu oran %4'tü (p=0,003). Ortalama 10 yıllık takipte; 48 olguda (%15) lokal-bölgesel nüks, 114 olguda (%35) uzak metastaz saptandı. 10 yıllık genel ve hastaliksiz sağkalım oranları %57 ve %45 olup, bu oranlar antrasiklinli rejime taksanların eklendiği grupta (%68 ve %62,5), taksan almayan gruba göre (%53 ve %43) daha yüksekti (p=0,049 ve p=0,010). Tek değişkenli analizde, yaş (≤ 40), tümör çapı, KT rejimi, aksilla pozitifliği, lenfovasküler invazyon (LVI), hormon reseptör negatifliği, lokal nüks varlığı, uzak organ metastazı prognozu olumsuz etkileyen faktörler olarak tespit edildi. Çok değişkenli analizde ise, yaş (≤ 40), başlangıçtaki tümör çapı, patolojik evre, LVI, östrojen reseptörü (ÖR) negatifliği, HER-2 ekspresyonu ve uzak organ metastazı sağkalımı etkileyen bağımsız faktörlerdi (p<0.05).

Sonuç: LİMK'de Antrasiklinli rejime taksanların eklenmesi, NAK'a cevabı artırmakta, sağkalımı olumlu etkilemektedir. Genç yaş, tümör çapı, patolojik evre, ÖR negatifliği ve HER-2 pozitifliği prognozu etkileyen faktörlerdir.

Anahtar sözcükler: lokal, ileri, meme kanseri, neoadjuvan tedavi, patolojik cevap, mamografi, sağ kalım

Meme kanseri, kadınların en sık görülen kanseri olup, sıklığı ve mortalitesi gelişmiş ülkelerde azalırken, düşük-orta gelirli ülkelerde artmaktadır (1). Bu artışın en önemli nedenleri, yaşam süresinin uzaması, yaşam tarzının (reproduktif fonksiyonlar, çevresel faktörler, beslenme, egzersiz azlığı, stres, hormonlarla ve katkı

maddelerle daha fazla temas vs.) batıya benzemesi (Westernizing Life) ve fırsatçı mamografik taramanın artmasıdır (2,3). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bağlı International Agency on Cancer for Research (IARC)'ın 2008 yılı verilerine göre, yeni tanı konulan 1.400.000 meme kanserli hastanın yarısı düşük-orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (1).

Lokal ileri meme kanseri (LİMK), gelişmiş ülkelerde yeni tanı almış meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturmaktadır (3-5). Düşük orta gelirli ülkelerde LİMK oranı ise, %50'nin üzerindedir (4-5). Tarama programlarının olmaması, etkin tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşamama, farkındalığın olmaması ve eğitim düzeyinin düşüklüğü bu yüksek oranların önemli nedenleridir (3-5). Tanının geç evrede konulması, meme kanserine bağlı mortalite oranının da yüksek olmasına neden olmaktadır. Yine IARC'in verilerine göre, meme kanserine bağlı ölümlerin %59'u gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (1). Bugün 17.000 hastaya ulaşan Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyon'u (MHDF) Meme Kanseri Kayıt Program'ı verilerine göre, ülkemizde LİMK oranı %20 civarındadır (3-5). Bu oran İstanbul Tıp Fakültesi Meme Ünitesi verilerinde %14, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da %50'nin üzerindedir (5).

LİMK lokal/bölgesel ve sistemik yineleme riski oldukça yüksek ve evreleme açısından heterojen bir gruptur. Klinik evre IIB (T3N0M0) ve evre IIIA,B,C'yi içermektedir. Bu hastalarda sistemik metastaz oranının yüksek olması, tedaviye öncelikle kemoterapi ile başlanmasını gündeme getirmiş, son 20 yılda neo-adjuvan kemoterapi (NAK), LİMK saptanan hastalarda standart bir tedavi olarak uygulanmaya başlanmıştır (6-10). Yeni jenerasyon kemoterapötik ilaçlarla, kemoterapiye patolojik tam cevap oranı %30'lara ulaşmıştır (8-9). Yapılan prospektif randomize çalışmalar, LİMK tanısı alan hastalarda kemoterapinin primer veya adjuvan olarak uygulanmasının sağkalımda farklılık oluşturmadığını göstermektedir (8-9). Ancak, kemoterapinin cerrahi tedaviden önce uygulanmasının tümörün kemoterapiye duyarlılığının belirlenmesi ve tümörde küçülmeye yol açarak bazı seçilmiş olgularda meme koruyucu cerrahiye izin vermesi gibi avantajları vardır. Neo-adjuvan kemoterapinin en önemli dezavantajı ise, kemoterapiye duyarlı hastalarda tümörün progresyonu ve cerrahi tedavinin güçleşmesidir (8)

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Meme Ünitesi'nde klinik olarak evre IIB ve III meme kanseri tanısı almış, neoadjuvan kemoterapi uygulanmış ve takip edilebilen 322 olgunun tedavi sonrası uzun dönem sonuçları değerlendirilmiş, hastaliksız ve genel sağkalıma etkili faktörler belirlenmiştir.

Yöntem ve Gereçler

1 Ocak 1992-31 Aralık 2008 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Meme Ünitesi'nde lokal ileri meme kanseri tanısı ile neoadjuvan kemoterapi (NAK) alan ve takip edilebilen 322 olgu çalışmaya alındı. İnflamatuvar meme kanserli olgular çalışma dışında bırakıldı. Olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri kaydedildi.

Tedavi öncesi değerlendirme

Fizik muayene ve radyolojik bulgularla (mamografi, ultrasonografi, Magnetik Rezonans Görüntüleme) değerlendirilen ve klinik olarak evre IIB ve III olan olgularda patolojik tanı, kor biyopsi (n=190, %59) veya insizyonel biyopsi (n=132, %41) ile konulmuştu. Sistemik metastaz varlığını araştırmak için, akciğer grafisi, batin ultrasonografisi,

kemik sintigrafisi, bilgisayarlı pozitron emisyon tomografisi (PET-CT), toraks ve batin bilgisayarlı tomografisi yapıldı.

Sistemik tedavi

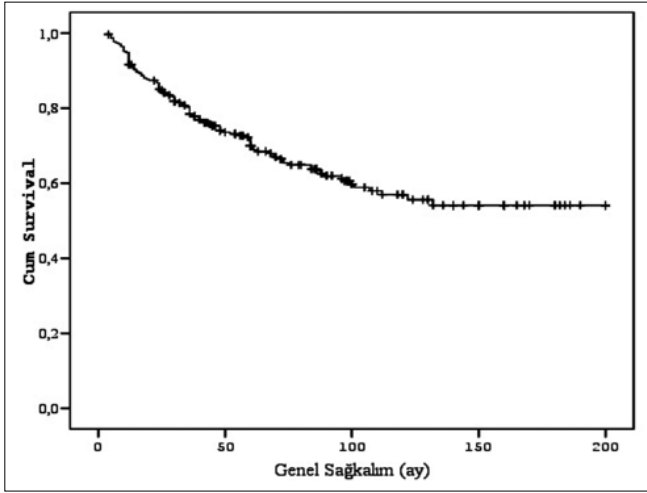
Neo-adjuvan kemoterapi, üç haftada bir çoğunlukla antrasiklin içeren rejimlerle uygulandı. Hastalardan 254'üne (%79) antrasiklinli, 58'ine (%18) antrasiklin+ taksanli, 10'una ise (%3) diğer kemoterap (KT) protokolleri uygulandı. Antrasiklinli protokol olarak 173 olguya (%54) 6-7 kür FAC [5-flourourasil (500 mg/m²), adriamisin (50 mg/m²), siklofosamid (500 mg/m²)/ 3 haftada bir], 70 olguya (%22) 6 kür FEC (5-floro-urasil, 500 mg/m²; epirubisin, 80 mg/m²; siklofosamid, 500 mg/m², 3 haftada bir) ve 11 olguya (%3,4) 4 kür AC (adriamisin, 60 mg/m²; siklofosamid, 600 mg/m²/ 3 haftada bir) verildi. Antrasiklinle kombine taksanli kemoterapi olarak 14 olguya (%4,3) toplam 6 kür TAC (taksoter, 75 mg/m²; adriamisin, 50 mg/m²; siklofosamid, 500 mg/m², 3 haftada bir) ve 44 olguya (%10) 4 AC (adriamisin, 60 mg/m²; siklofosamid, 600 mg/m², 3 haftada bir) ve 4 kür taksoter (100 mg/m², 3 haftada bir) uygulandı. Kemoterapiye patolojik tam cevap (pTC), tümörün hem memede hem aksillada tamamen kaybolması, parsiyel cevap (pPC) ise, tümörün en büyük çapının \geq 30 küçülmesi olarak kabul edildi. Tümörün minimal regresyonu veya stabil olması kemoterapiye cevapsızlık, tümörde ve/veya aksilladaki patolojik lenf nodüllerinde büyüme veya yeni bir lezyon çıkması ise progresyon olarak tanımlandı. Cerrahi tedavi sonrası radyoterapi ve hormon reseptörü pozitif olgulara hormonoterapi uygulandı.

İstatistiksel analiz

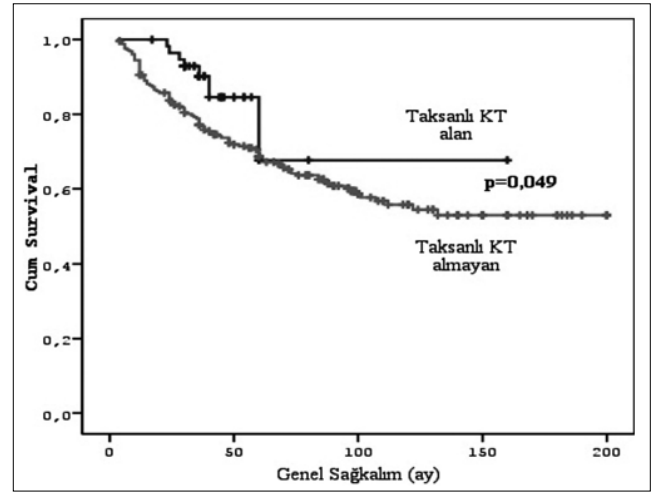
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlardan (sayı, yüzde, ortanca) yararlanıldı. Sağkalım analizlerinde, tümörün ilk patolojik tanısı ile hastalığın lokal/bölgesel olarak ilk yinelemesi arasında geçen süre lokal nüksüz sağkalım, ilk tanı ile hastalığın lokal/bölgesel yinelemesi veya uzak bir organa metastazına kadar geçen süre hastaliksız sağkalım ve ilk tanı ile ölüm tarihine kadar geçen süre genel sağkalım olarak hesaplandı. Takip süresi; ilk tanı tarihi ile son kontrol veya ölüm tarihi arasındaki süreler dikkate alınarak belirlendi. Sağkalım hesapları Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Log-rank tek değişkenli analiz testi ile tümör ve hasta özellikleri ile ilgili çeşitli prognostik faktörlerin hastaliksız ve genel sağkalıma etkileri araştırıldı. Ayrıca birden çok prognostik faktörün aynı anda hastaliksız ve genel sağkalıma etkileri çok değişkenli analizlerde Cox regresyon testi ile araştırılırken, gruplar arasındaki oransal farklılıklar Ki-Kare Testi (Continuity Correction, Fisher's Exact Test) ile hesaplandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Olguların ortanca yaşı 47 (22-80) olup, %58'i premenopozaldi. NAK öncesi klinik ve sonrası patolojik TNM sınıflaması Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Bu veriler incelendiğinde, NAK sonrası pT0 oranının %11'e ulaştığı, %41 olan T4 oranının ise %8'e düştüğü görülmektedir. NAK sonrası pN0 hasta oranı %23'e, pN1 oranı %31'e ulaştı. NAK



Şekil 1. Genel sağkalm grafiği



Şekil 2. KT rejimine göre genel sağkalm grafiği

Tablo 1. Hastaların Neoadjuvan Kemoterapi (NAK) öncesi klinik evreleri.

NAK öncesi klinik evreleme

T	N0	N1	N2	N3	Toplam
1	0	0	7	0	7 (%2,2)
2	0	47	55	1	103 (%32,0)
3	13	36	28	2	79 (%24,5)
4	28	65	39	1	133 (%41,3)
Toplam	41 (%12,7)	148 (%46,0)	129 (%40,1)	4 (%1,2)	322 (%100,0)

Tablo 2. Hastaların Neoadjuvan Kemoterapi (NAK) sonrası patolojik evreleri.

NAK sonrası patolojik evreleme

T	N0	N1	N2	N3	Toplam
0 (p Tam yanıt)	20	8	7	0	35 (%10,9)
1	13	20	16	6	55 (%17,1)
2	36	61	54	18	169 (%52,5)
3	2	7	21	7	37 (%11,5)
4	3	4	9	10	26 (%8,1)
Toplam	74 (%23,0)	100 (%31,1)	107 (%33,2)	41 (%12,7)	322 (%100,0)

sonrası 13 olgu (%4) evre I'e, 64 olgu (%21) ise, evre IIA'ya geriledi. Patolojik tam cevap oranı %6, pPC oranı %84 olup, 32 hastada (%10) NAK'a cevap alınmadı. Cevap alınamayan olguların 31'ine (%97) Antrasiklin; 1'ine (%3) ise Taksan içeren KT rejimi verildiği saptandı. NAK olarak antrasiklin+taksanlı tedavi rejimi uygulanan olguların %15,5'inde tedaviye patolojik tam cevap alınırken; taksan verilmeyen grupta bu oran %4'te kaldı (p=0,003). Taksan verilen grupta lokal/bölgesel nüks ve uzak organ metastaz görölme oranları sırasıyla %3,4 ve %17,2; taksan verilmeyen grupta ise bu oranlar %17,4 ve %39,4 olarak hesaplandı (p=0,004; p=0,002) (Tablo 7).

Tümörlerin %76'sı invaziv duktal karsinom, %14'ü mixt tip (invaziv duktal+invaziv lobüler karsinom, %7'si invaziv lobüler karsinom, %3'ü ise diğer histopatolojik tiplere sahipti (Tablo 3). 141 olguda (%44) lenfovasküler invazyon (LVI) pozitif bulundu. Histolojik grad III olan hastaların oranı ise %66 idi. Östrojen (ÖR), Progesteron reseptörleri (PR) ve HER-2 pozitiflik oranları, %58, %44 ve %29'du (Tablo 3).

277 olguya (%86) modifiye radikal mastektomi (MRM), ve 45 olguya (%14) ise meme koruyucu cerrahi (MKC) yapıldı.

Tablo 3. Hasta ve tümöre ait özellikler (n=322).

Faktörler	n	%	Ortanca değer	Aralık
Yaş	-	-	47	22-80
≤40	97	30,1		
>40	225	69,9		
Menopozal durum				
Premenopozal	186	57,8		
Postmenopozal	136	42,2		
Patolojik Evre*				
1	13	4,3		
2a	64	21,2		
2b	63	20,9		
3a	105	34,8		
3b	16	5,3		
3c	41	13,6		
Histolojik tip				
İnvaziv duktal karsinom	245	76,1		
İnvaziv lobüler karsinom	23	7,1		
Mkst (İDK+İLK)	44	13,7		
Diğer	10	3,1		
Lenfovasküler invazyon				
Var	141	43,8		
Yok	181	56,2		
Histolojik Grade				
II	110	34,2		
III	212	65,8		
ER				
Pozitif	187	58,0		
Negatif	135	42,0		
PR				
Pozitif	141	43,8		
Negatif	181	56,2		
Her2				
Pozitif	38	28,6		
Negatif	103	71,4		
Bilinmeyen	189	-		

*:patolojik tam cevap alınan olgular evrelemeye dahil edilmedi.

Sağkalım

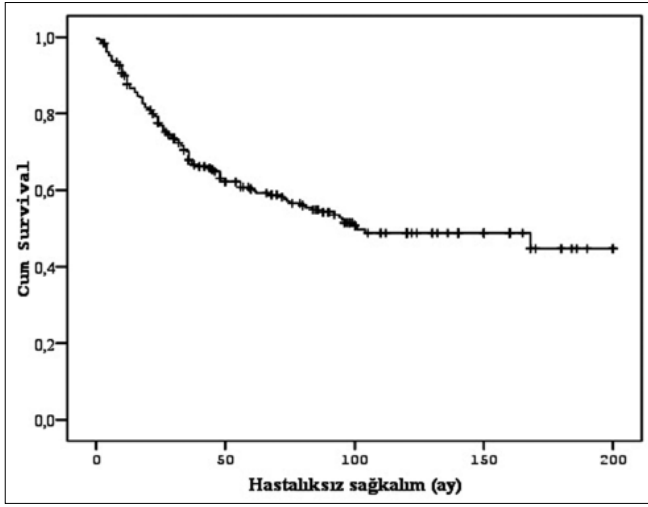
Genel Sağkalım

Kaplan-Meier analizinde, çalışmaya dahil edilen 322 olgunun 10 yıllık genel sağkalım oranı %57'dir (Şekil 1). Tek değişkenli analizde, yaş (≤40), NAK öncesi ve sonrası tümör çapı (>2cm), NAK sonrası aksilla pozitifliği ve patolojik evre, KT rejimi, LVI, ÖR ve PR

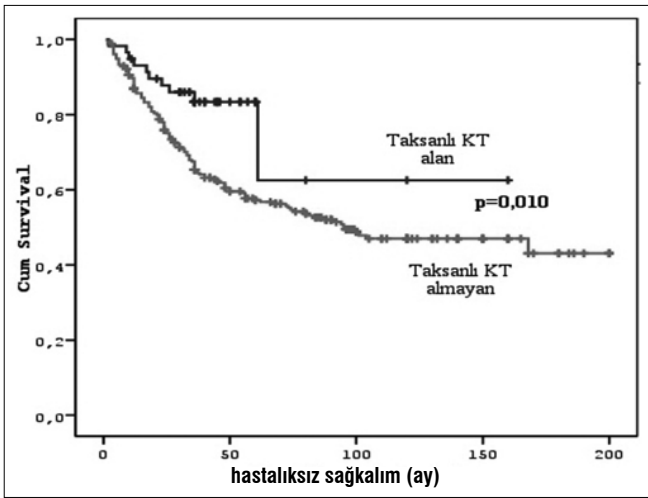
Tablo 4. Genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler.

Faktörler	10 yıllık Genel sağkalım %	Tek değişkenli analiz (p değeri)	Çok değişkenli analiz (p değeri)
Yaş		0,035*	0,048*
≤40	52,2		
>40	59,2		
KT öncesi tümör büyüklüğü		0008**	0,006*
T0-2	62,0		
T3-4	48,0		
KT sonrası Tümör büyüklüğü		0,017*	AD
≤2 cm	72,0		
>2cm	51,2		
KT sonrası aksilla pozitifliği		0,001**	AD
Negatif	82,0		
Pozitif	50,2		
KT sonrası patolojik Evre		<0,001**	0,036*
Patolojik tam cevap	85,0		
I-II	70,3		
IIIa-IIIb	47,2		
IIIc	0,08		
KT rejimi		0,049*	AD
Taksanlı KT	67,7		
Diğer	52,9		
Histolojik tip		0,607	AD
İDK	55,0		
Diğer	63,4		
Histolojik Grade		0,334	AD
II	53,0		
III	52,0		
Lenfovasküler invazyon		<0,001**	0,001*
Var	21,3		
Yok	81,3		
ER		0,008**	0,010**
Pozitif	62,0		
Negatif	43,2		
PR		<0,001**	AD
Pozitif	70,0		
Negatif	43,3		
HER-2***		0,117	-
Pozitif	72,4		
Negatif	43,0		
Lokal nüks		<0,001**	AD
Var	29,1		
Yok	63,2		
Uzak organ metastazı		<0,001**	0,001**
Var	16,2		
Yok	82,0		

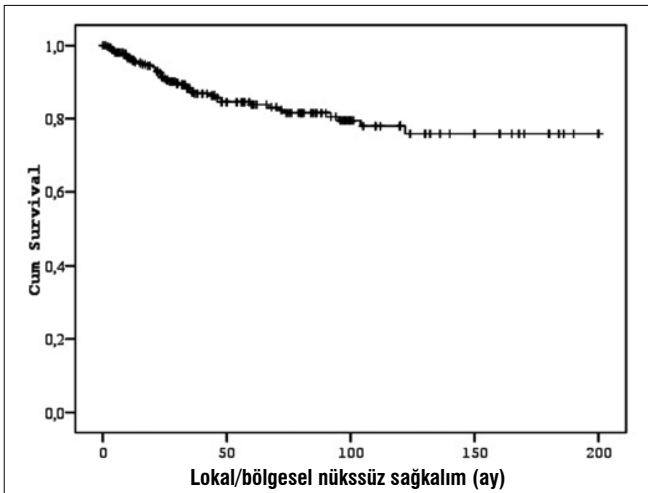
*p<0,05,**p<0,01;Tek değişkenli analiz: Log Rank testi, Çok değişkenli analiz :Cox regresyon, AD: Anlamlı değil, ***HER 2 ekspresyonu hastaların tümünde bakılmadığı için çok değişkenli analizlere dahil edilmedi.



Şekil 3. Hastaliksız sağkalım grafiği.



Şekil 4. KT rejimine göre hastaliksız sağkalım grafiği.



Şekil 5. Lokal/bölgesel nüksüz sağkalım.

Tablo 5. Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler.

Faktörler	10 yıllık hastaliksız sağkalım %	Tek değişkenli analiz (p değeri)	Çok değişkenli analiz (p değeri)
Yaş		0,001**	<0,001**
≤40	33,4		
>40	55,0		
KT öncesi tümör büyüklüğü		0,009**	AD
T0-2	55,0		
T3-4	41,0		
KT sonrası Tümör büyüklüğü		0,010*	AD
≤2 cm	63,0		
>2cm	43,4		
KT sonrası aksilla pozitifliği		0,020*	AD
Negatif	63,4		
Pozitif	45,0		
KT sonrası patolojik Evre		<0,001**	0,001**
Patolojik tam cevap	84,2		
I-II	57,4		
IIIA-IIIB	43,0		
IIIC	0,0		
KT rejimi		0,010*	AD
Taksanlı KT	62,5		
Diğer	43,3		
Histolojik tip		0,337	AD
İDK	47,2		
Diğer	52,3		
Histolojik Grade		0,618	AD
II	45,4		
III	42,5		
Lenfovasküler invazyon		<0,001**	<0,001**
Var	28,0		
Yok	64,0		
ER		0,028*	0,040*
Pozitif	53,2		
Negatif	42,0		
PR		0,003**	AD
Pozitif	60,0		
Negatif	40,4		
Her2		0,422	-
Pozitif	61,1		
Negatif	50,4		

*p<0,05,**p<0,01;Tek değişkenli analiz: Log Rank testi, Çok değişkenli analiz:Cox regresyon
AD: Anlamli değil
***HER 2 ekspresyonu hastaların tümünde bakılmadığı için çok değişkenli analizlere dahil edilmedi.

Tablo 6. Lokal/bölgesel nüksüz sağkalımı etkileyen faktörler.

Faktörler	10 yıllık lokal nüksüz sağkalım %	Tek değişkenli analiz (p değeri)	Çok değişkenli analiz (p değeri)
Yaş		0,645	AD
≤40	81,0		
>40	80,0		
KT öncesi T evresi		0,031*	0,027*
T0-2	84,4		
T3-4	73,0		
KT öncesi aksiller tutulum		0,389	AD
Negatif	80,0		
Pozitif	80,0		
KT sonrası tümör çapı		0,003**	AD
≤2 cm	90,0		
>2cm	75,3		
KT sonrası aksiller tutulum			AD
Negatif	79,0	0,887	
Pozitif	80,0		
KT sonrası patolojik Evre		<0,001**	AD
Patolojik tam cevap	95,0		
I-II	82,0		
IIIA-IIIB	79,0		
IIIC	52,0		
KT rejimi		0,028*	AD
Taksanlı KT	96,4		
Diğer	77,4		
Histolojik tip		0,583	AD
İDK	79,0		
Diğer	82,2		
Histolojik Grad		0,019*	0,011*
II	89,2		
III	74,0		
Cerrahi Tedavi		0,736	AD
MKC	87,0		
Mastektomi	85,0		
LVI		<0,001**	0,002**
Var	67,0		
Yok	88,0		
ER		0,090	AD
Pozitif	83,1		
Negatif	75,1		
PR		0,058	AD
Pozitif	85,1		
Negatif	76,0		
Her2***		0,785	-
Pozitif	67,1		
Negatif	83,0		

*p<0,05,**p<0,01;Tek değişkenli analiz: Log Rank testi, Çok değişkenli analiz :Cox regresyon testi, AD: Anlamlı değil, ***HER 2 ekspresyonu hastaların tümünde bakılmadığı için çok değişkenli analizlere dahil edilmedi.

Tablo 7. Tedavi rejimine göre tedaviye verilen patolojik cevap lokal/bölgesel nüks ve uzak organ metastaz oranları.

Faktörler	Taksanlı Kemoterapi Alan		Taksanlı Kemoterapi Almayan		Anlamlılık p
	n	%	n	%	
Tedavi yanıt oranı					
Patolojik tam cevap	9	15,5	11	4,0	0,003*
Parsiyel+stabil cevap	49	84,5	253	96,0	
Lokal/bölgesel nüks					
Var	2	3,4	46	17,4	0,004*
Yok	56	96,6	218	82,6	
Uzak organ metastazı					
Var	10	17,2	104	39,4	0,002*
Yok	48	82,8	160	60,6	

* = p<0,05;Ki-Kare Testi (Continuity Correction, Fisher's Exact Test)

negatifliği, lokal nüks ve uzak organ metastazı varlığı genel sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ise, yaş (≤40), NAK öncesi tümör çapı (T0-2/T3-4), patolojik evre, LVI, ÖR negatifliği, HER-2 ekspresyonu ve uzak organ metastazı varlığı genel sağkalıma olumsuz etki eden bağımsız faktörlerdi (Tablo 4). Ayrıca Kaplan-Meier sağkalım analiz hesaplamalarında NAK protokollerine taksan eklenen grubun (n=58) 10 yıllık genel sağkalım oranı %68; eklenmeyen grubun ise (n=264) %53 olarak hesaplanmıştır (p=0,049) (Şekil 2).

Hastaliksız sağkalım

Ortalama 10 yıllık takip süresinde 114 olguda (%35) uzak organ metastazı görüldü. Uzak organ metastazları sırasına göre, kemik (%13), akciğer (%10), beyin (%6), karaciğer (%4) ve birden fazla organda (%3) vardı. Kaplan-Meier sağkalım analizinde hastaların 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %45 bulundu (Şekil 3). Tek değişkenli analiz sonucunda genç yaş (≤40), NAK öncesi (T0-2/T3-4) ve sonrası tümör çapı (>2cm), NAK'a patolojik cevap, hormon reseptör (ER, PR) negatifliği ve LVI hastaliksız sağkalıma etki eden prognostik faktörler olarak tespit edildi. Çok değişkenli analizde ise yaş (≤40), patolojik evre, LVI ve ÖR negatifliği hastaliksız sağkalıma etki eden bağımsız faktörlerdi (Tablo 5).

Lokal/bölgesel nüksüz sağkalım

Ortalama 10 yıllık takip süresinde 48 olguda (%15) lokal-bölgesel nüks saptandı. Bunlar, hastaların 33'ünde (%10) göğüs duvarı ve/veya memede, 8'inde (%2,5) aksillada, 7'sinde (%2) ise supraklaviküler bölgede görüldü. Tek değişkenli analiz sonucunda NAK öncesi klinik ve sonrası patolojik tümör çapı, KT rejimi, histolojik grad, patolojik evre, LVI lokal-bölgesel nüksüz sağkalıma etki eden faktörler olarak tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizde ise NAK öncesi tümör çapı (T0-2/T3-4), histolojik grad ve LVI varlığı lokal-bölgesel nüksüz sağkalıma etki eden bağımsız faktörlerdi (Tablo 6). MKC ve MRM yapılan olguların 10 yıllık lokal-bölgesel

nüks oranları sırasıyla %13 ve %15'ti. Yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde cerrahi tedavi şeklinin (MKC/Mastektomi) lokal/bölgesel nüksüz sağkalıma etkili faktör olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tartışma

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve ölüm nedeni olan kanserdir (1). Sıklık ve mortalite, gelişmiş ülkelerde 2000'li yıllardan itibaren azalmaya başlarken, orta-düşük gelirli ülkelerde artmaktadır. Dünya Sağlık örgütü'ne bağlı IARC 2002 yılı verilerine göre, yeni meme kanserli olguların %40'ı gelişmekte olan ülkelerde görülmekte iken 2008 yılı verilerinde bu oran %50'ye yükselmiştir (1-11). Gelişmekte olan ülkelerdeki artış, nüfusun yaşlanması, reproduktif ve diğer risk faktörlerinin artmasına (yaşam tarzının batıya benzermesi-Westernizing Life) bağlanmaktadır (2-3). Düşük orta gelirli ülkelerde toplum tabanlı organize tarama mamografisinin uygulanamaması, LİMK oranının ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde %5-10 arasında olan LİMK, gelişmekte olan ülkelerde %50'nin üzerine çıkmaktadır (2-4). İstanbul Tıp Fakültesi Meme Ünitesi'ndeki kayıtlara göre patolojik LİMK oranı %35'dir.

Ülkemizde nüfusun genç olması, premenopozal kanserli hasta oranının daha yüksek olmasına neden olmaktadır. Daha önce yaptığımız çalışmada, Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun Meme Kanseri Hasta Kayıt Programı'na giren meme kanserli hastaların %45'inin premenopozal olduğu görülmüştür (4). Gelişmiş ülkelerde ise bu oran %25 civarındadır (12). Bizim bu serimizde LİMK tanısı alan hastalarımızın %58'i premenopozal olup, bu artmış olan oran, premenopozal hastalarda memenin daha yoğun olması sonucu tanıdaki gecikme ile ilgili olabilir.

Neoadjuvan kemoterapi (NAK), LİMK tanısı alan hastalarda son 20 yıldır standart bir tedavi olarak kabul edilmektedir (13-16). Bu gruptaki hastalar sistemik hastalık ve standart tedavi sonrası lokal nüks gelişmesi açısından yüksek riske sahiptir. NAK'ın, tümörün kemoterapiye cevabının in vivo olarak değerlendirilebilmesi, seçilmiş olgularda meme koruyucu tedavi yapılabilmesi, sistemik hastalığın tedavisine erken başlanabilmesi, inoperabl hastaların mastektomi yapılabilecek duruma getirilmesi gibi avantajlarına rağmen, çalışmalar sağkalım avantajı sağlamadığını göstermektedir (9). NAK alan hastalar içerisinde yaptığımız analizde ise, taksan içeren KT rejimi alan hasta gruplarında sağ kalım oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür.

LİMK tanısı alan hastalarda uygulanan NAK'a alınan patolojik cevap, ortalama ve hastalısız sağkalım oranlarının tahmin edilmesinde en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (13,16-19). Antrasiklinleri içeren birinci jenerasyon kemoterapötik ilaçlar ile NAK sonrası patolojik tam cevap (pTC) oranları %5-15, patolojik parsiyel cevap (pPC) oranları ise %50-80 arasında değişmektedir (17-19). Bu tedaviye taksanların eklenmesi ile pTC

cevap oranları %20-30'lara ulaşmıştır (19). HER-2 neu reseptörü pozitif olan olgularda, tedaviye trastuzumabın eklenmesi ise pTC oranı %50'nin üzerine çıkmıştır (8,9,18). Bizim serimizde, antrasiklin ağırlıklı kemoterapi uygulanmış olup, tüm hastalarda patolojik tam cevap oranı %6, parsiyel cevap ise %84'tür. Antrasiklinli kemoterapiye, taksanların eklenmesi, pTC oranını %15.5'e yükseltmiştir.

NAK sonrası tedaviye iyi cevap alınması, iyi seçilmiş olgularda meme koruyucu cerrahi oranlarını %30-40'a çıkarmaktadır (19-22). Ancak, bu hastalarda lokal nüks oranının yüksek olması, MKC'ye daha dikkatli yaklaşılmasını gerektirmektedir. MD Anderson Kanseri Merkezi, NAK sonrası MKC yapılacak olan hastalar için bir prognostik indeks (MDAPI) yayımlamıştır (14). Klinik N2-3 hastalık, rezidüel tümör çapı >2 cm, multifokal kanser ve lenfovasküler invazyon varlığı bu indekste yer alan kriterlerdir. Bu kriterlerin hiçbirini taşımayanlar Skor 0, hepsini taşıyanlarda Skor 4 olarak belirlenmiştir (Skor 0-4). 5 yıllık lokal nüksüz sağkalım oranları; Skor 0-1 olanlarda %94, Skor 2 olanlarda %83, Skor 3-4 olanlarda %58'dir. Bizim daha önce yaptığımız çalışmamızda, LİMK tanısı ile NAK alan ve meme koruyucu cerrahi uygulanan olgularımızda 5 yıllık sağkalım oranı %66, lokal nüks oranı ise %14 bulunmuştur (20). Tümör çapı ve N2 nodal tutulum lokal nüksle ilgili bulunmuştur. Bu çalışmamızda, hastalarımızın %14'üne (45 olgu) meme koruyucu cerrahi yapılabildiği. 10 yıllık takip süresinde, MKC veya mastektomi yapılan olgular arasında lokal nüks açısından bir fark görülmemiştir (%15 ve %13). Çok değişkenli analizde, tümör çapı, histolojik grad ve LVİ varlığı lokal-bölgesel nüksüz sağkalıma etki eden bağımsız faktörler olarak bulunmuştur. Özellikle tümörün tedaviye tam cevap vermesi, tek ve çok değişkenli analizde önemli bir prognostik faktör olarak ortaya çıkmaktadır.

LİMK olan hastalarda genç yaş, primer ve NAK sonrası tümör çapı ve aksilladaki pozitif lenf nodülü sayısı, menopozal durum, uygulanan kemoterapi rejimi, lenfovasküler invazyon varlığı, ortalama ve hastalısız sağkalımı belirleyen önemli prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (14-23). Bu çalışmada yapılan tek değişkenli analizde, genç yaş (≤ 40), tümör büyüklüğü, aksilla pozitifliği, kemoterapi rejimi, patolojik evre, LVİ, ÖR ve PR negatifliği, lokal nüks ve uzak organ metastazı varlığı sağkalımı etkileyen önemli faktörler olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise, yaş (≤ 40), NAK öncesi tümör çapı, patolojik evre, LVİ, ÖR negatifliği, HER-2 ekspresyonu ve uzak organ metastazı sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız faktörlerdi. Ayrıca antrasiklinli kemoterapi rejimine taksan eklenmesi de, 10 yıllık genel sağkalım oranını %53'ten %68'e çıkarmıştır.

Sonuç olarak, LİMK'nde NAK standart bir tedavi olmalıdır, seçilmiş hasta grubunda MKC uygun bir tedavidir. Antrasiklinli kemoterapiye taksanların eklenmesi sağkalımı artırmaktadır. Kemoterapiye patolojik cevap, prognozu belirlemede önemli bir prognostik faktördür. Genç yaş, LVİ varlığı, ÖR negatifliği, lokal veya sistemik metastaz varlığı prognozu olumsuz yönde etkilemektedir.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-2917. (PMID: 21351269)
2. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, et al. Guideline Implementation for Breast Healthcare in Low-Income and Middle-Income Countries. *Cancer* 2008;113:2221-2243. (PMID: 18816619)
3. Ozmen V, Anderson BO. The Challenge of Breast Cancer in Low- and Middle-income Countries— Implementing the Breast Health Global Initiative Guidelines. *US Oncology* 2008, 76-79.
4. Ozmen V. Breast Cancer in the world and Turkey. *The Journal of Breast Health* 2008; 4:7-12.
5. Ozmen V. Locally advanced breast cancer: Controversial Issues. *The Journal of Breast Health* 2011; 7:191-195.
6. Chavez-MacGregor M, Gonzalez-Angulo AM. Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy and residual disease. *Clin Transl Oncol* 2010; 12:461-467. (PMID:20615822)
7. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgon PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 ;20:3628-3636. (PMID:12875597)
8. Goel S, Chirgwin J, Francis P, Stuart-Harris R, Dewar J, Mileskin L, Snyder R, Michael M, Koczwara B. Rational use of trastuzumab in metastatic and locally advanced breast cancer: implications of recent research. *Breast* 2011;20:101-110. (PMID:21183347)
9. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008 ;26:778-785. (PMID:18258986)
10. NCCNGuidelines2011.http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
11. Parkin M, M. G. Fernandez LMG. Use of Statistics to Assess the Global Burden of Breast Cancer. *The Breast Journal* 2006; 12:70–80. (PMID:16430400)
12. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104:1575-1579. (PMID:16134178)
13. Liu SV, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:283-291. (PMID:20187061)
14. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Sahin AA, Perkins GH, Babiera G, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103:689-695. (PMID:15641036)
15. Eralp Y, Keskin S, Akşk E, Akşk E, Iğci A, Muslumanoğlu M, Yılmaz S, Tunac M, Camla H, Tuzlal S, Saip P, Dalay N, Ozmen V, Topuz E. Predictive Role of Midtreatment Changes in Survivin, GSTP1, and Topoisomerase 2 Expressions for Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Breast Cancer. *Am J Clin Oncol* 2012; Mar 20: Published Ahead-of-Print (PMID:22441341)
16. Keskin S, Muslumanoglu M, Saip P, Karanlık H, Guveli M, Pehlivan E, Aydoğan F, Eralp Y, Aydiner A, Yavuz E, Ozmen V, Iğci A, Topuz E. Clinical and pathological features of breast cancer associated with the pathological complete response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Oncology* 2011;81:30-38. (PMID: 21912195)
17. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, Hug V, Holmes FA, Romsdahl MM, Fraschini G, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988;62:2507-2516. (PMID:3056604)
18. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, Gerber B, Huober J, Costa SD, Jackisch C, Loibl S, Mehta K, Kaufmann M; German Breast Group. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:552-562. (PMID:18398094)
19. Aydiner A. Neoadjuvan kemoterapi. In *Meme Hastalıkları Kitabı. Vahit zmen ve ark (editorler)*. p473-479. Guneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2012, ISBN:978-975-402-405.
20. Asoglu O, Muslumanoglu M, Iğci A, Ozmen V, Karanlık H, Ayalp K, Bozfakioglu Y, Kecer M, Parlak M. Breast conserving surgery after primary chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Acta Chir Belg* 2005;105:62-68. (PMID:15790205).
21. Rustogi A, Budrukkar A, Dinshaw K, Jalali R. Management of locally advanced breast cancer: evolution and current practice. *J Cancer Res Ther* 2005;1:21-30. (PMID:17998621)
22. Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, Mansfield CM, Cantor RI, Biermann WA, Fellin FM, McFarlane J. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994;73:362-369. (PMID:8293401)
23. Kim J, Lee J, Chang E, Suh K, Lee C, Jee J, Shin H. Prognostic Factors in Patients with Stage II/III Breast Cancer Treated with Adjuvant Extension of Neoadjuvant Chemotherapy: A Retrospective Cohort Study with Ten-Years of Follow-Up Data. *J Breast Cancer* 2011;14:39-45. (PMID:21847393)

İletişim

Alper zturk
E-Posta : alperozturk79@gmail.com