

# HER2 POZİTİF MEME KANSERİNE CERRAHİ YAKLAŞIM NASIL OLMALI?

Can Atalay

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye

## ÖZET

Son yıllarda, meme kanseri hücreleri üzerinde HER2 gibi prediktif ve prognostik öneme sahip yeni moleküller belirlenmiş ve bu hedeflere yönelik tedaviler geliştirilmiştir. Meme kanserinin tedavisi ile uğraşan cerrahlar tarafından bu hedeflerin tanı, tedavi ve takip aşamalarında bilinmesi gereklidir. Meme kanserinde önemi olan prognostik ve prediktif faktörlerin ameliyat öncesi bilinmesi ve meme koruyucu cerrahi uygulamalarına yardımcı olması için ilk tanının kalın iğne biyopsisi ile konulması önemlidir. Neoadjuvan kemoterapi protokollerine HER2 reseptörünü hedefleyen moleküllerin eklenmesi ile meme koruyucu cerrahi uygulama olasılığını artırmak mümkündür. HER2 pozitif meme kanserli hastalarda, seçilecek cerrahi yöntemi araştıran çalışmalar retrospektif olduğundan ve az sayıda hasta içerdiğinden sonuçları yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, uygulanacak cerrahi yöntemi belirlemede doğru karar verebilmek için yeterli sayıda hasta içeren prospektif randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, HER2, cerrahi

## HOW SHOULD BE THE SURGICAL APPROACH TO HER2 POSITIVE BREAST CANCER?

### ABSTRACT

In recent years, new molecules on breast cancer cells, with predictive and prognostic value, have been detected and new therapies against these targets have been developed. Surgeons performing breast cancer surgery should be aware of these targets in diagnosis, treatment, and follow-up of the patients. Establishing the primary diagnosis with a core needle biopsy is important to verify prognostic and predictive factors in breast cancer before surgery and to help perform breast conserving surgical procedures. More breast conserving surgery can be performed with the addition of HER2 targeting molecules to the neoadjuvant chemotherapy protocols. The results of the studies evaluating the choice of surgical procedure in HER2 positive breast cancer patients should be cautiously interpreted since they are retrospective in nature and contain small number of patients. For this reason, in order to reach a correct decision on the surgical procedure, there is a need for prospective randomized trials with a larger number of patients.

Key words: breast cancer, HER2, surgery

## Giriş

Son yıllarda meme kanseri konusunda yapılan çalışmalar kanser hücreleri üzerinde prediktif ve prognostik öneme sahip yeni moleküllerin belirlenmesini sağlamıştır. Bu moleküller hastanın tedavisinin düzenlenmesinde önemlidir ve bu hedeflere yönelik tedaviler geliştirilmiştir. Meme kanserinin tedavisi ile uğraşan cerrahlar açısından bu hedeflerin tanı, tedavi ve takip aşamalarında bilinmesi gereklidir. Bu hedef moleküllerden birisi de HER2 reseptörüdür. Bu yazıda, HER2 geni veya reseptöründe meydana gelen değişikliklerin rol oynadığı HER2 pozitif meme kanserine cerrahın yaklaşımının nasıl olması gerektiği irdelenmiştir.

## HER2 pozitif meme kanseri

HER2, epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin dört üyesinden birisidir. Bu ailedeki diğer reseptörler EGFR (HER1), HER3 ve HER4'tür. HER2 proteini 17. kromozomun uzun kolunda bulunan ve bir proto-onkogen olan *c-erb-B2* geni tarafından sentezlenir. HER2, 185 kD ağırlığında ve tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran glikoproteindir. Epidermal büyüme faktörü re-

septör ailesine ait proteinler ligandın bağlanması sonucunda HER2 ile heterodimer yapıda reseptörler oluşturarak işlev görürler. HER2 reseptörleri aktif hale gelince hücre içindeki sinyal ileti yollarını etkinleştirerek hücrenin değişimine ve çoğalmasına neden olurlar.

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar meme kanserinin aslında klinik davranış, tedaviye yanıt ve prognoz bakımından farklı alt tiplerden oluştuğunu ortaya koymuştur. Perou ve ark.'larının yaptıkları çalışmada meme kanserinin genetik özellikleri yönünden dört alt tipe ayrıldığı gösterilmiştir. Bu alt tipler; luminal tip, bazal tip, HER2 pozitif tip ve normale benzer tiptir (1-3). HER2 pozitif meme kanseri tüm meme kanserli hastaların yaklaşık %20-25'ini oluşturur ve meme kanserinin bu alt tipi bazal tipe beraber prognoz açısından kötü bir seyir gösterir. HER2 pozitif meme kanserinde genellikle grad ve proliferasyon hızı yüksek, hormon reseptörleri ise negatiftir. Bu gruptaki hastalarda tümör daha büyük, lenf bezi pozitifliği, viseral ve santral sinir sistemi metastazları daha sıktır. Bunlara bağlı olarak beklenen sağkalım süresi de daha kısadır.

HER2 pozitif meme kanseri olan hastaların kemoterapi ve hormon tedavisine yanıtları da diğer meme kanserli hastalardan farklıdır. Özellikle antrasiklinlere iyi yanıt alınırken CMF protokolüne direnç gözlemlenmiştir. Antrasiklinlerin hedefi olan *topoizomerasz-IIa* geninin *c-erb-B2* geni ile aynı amplikonda bulunması bunun nedeni olarak açıklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda tamoksifene karşı direnç mevcutken aromataz inhibitörleri ve taksanlarla ilgili yeterli veri yoktur. Son yıllarda, HER2 reseptörünü hedefleyen ve işlevini engellemek için geliştirilen iki molekül mevcuttur. Bunlardan trastuzumab HER2 reseptörüne bağlanarak etki eder. Buna karşın, lapatinib küçük molekül yapısında olduğundan hücre içine girerek hem EGFR hem de HER2 reseptörüne bağlı tirozin kinaz aktivitesini inhibe eder. Bu moleküllerin kullanılmaya başlaması ile HER2 pozitif meme kanserinde metastazların tedavisinde ve adjuvan tedavide sağkalımı uzatmak mümkün olmuştur.

#### Tanı yöntemleri

Meme kanserinin tedavisinde meme koruyucu cerrahinin artan sıklıkla kullanılmaya başlaması tanı yöntemlerinde de değişiklikler yapılmasını gerektirmiştir. İlk tanı anında kalın iğne biyopsisi insizyonel ve eksizyonel biyopsiye göre daha fazla tercih edilmektedir. Kalın iğne biyopsisi kullanıldığında cerrahi sırasında tümörün makroskopik olarak yerinde kalması negatif cerrahi sınırların sağlanmasında yardımcı olmaktadır. İnce iğne biyopsisi, kalın iğne biyopsisine bir alternatif olmasına karşın, tanı konulması için yeterli doku elde etmedeki güçlükler ve hormon reseptörleri ile HER2 reseptörü gibi prediktif ve prognostik öneme sahip parametrelerin belirlenmesinde doğruluk oranının daha düşük olması nedeniyle daha az kullanılmaktadır. Meme kanseri dokusunun, histolojik ve immünohistokimyasal özellikleri bakımından heterojen yapıda olması ince iğne biyopsisinin değerini azaltmaktadır. Özellikle neoadjuvan kemoterapi uygulanacak hastalarda kemoterapi öncesi alınacak doku örneği tedaviye patolojik olarak tam yanıt alınması halinde elimizdeki tek doku örneği olabilir. Bu nedenle, doku örneği alma yönteminin tümörün özelliklerini doğru saptaması gerekmektedir. Burge ve ark.'ları 87 hastada kalın iğne biyopsisi ile elde ettikleri doku örneklerini mastektomi spesimenleri ile karşılaştırmışlardır. Her iki örnek arasındaki uyum oranı ER, PR ve HER2 için %90-100 arasında değişmektedir (4). Benzer şekilde, Taucher ve ark.'ları da 325 hastalık serilerinde kalın iğne biyopsisi ile mastektomi spesimenleri arasındaki HER2 uyumunu %90-95 oranında bildirmişlerdir (5). Bu hasta grubu içinde neoadjuvan kemoterapi alanlarda da benzer uyum oranları mevcuttur. Cerrahi öncesi tedavi edilecek tümörün özelliklerinin doğru olarak saptanabilmesi için tanı konulması sırasında kalın iğne biyopsisi ile başlamak akılcı olacaktır. Buna karşın, neoadjuvan tedavi alan hastalarda tümörün özelliklerinin değişebileceği de akılda tutulmalıdır. Piper ve ark.'larının yaptıkları çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda ER, PR ve HER2 durumunda meydana gelen değişim incelenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda reseptör değişim oranı %25.7 iken almayanlarda bu oran %5.9 olarak bildirilmiştir (6). Tümörün özelliklerine göre hastaların doğru tedaviyi alabilmeleri için, neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen doku örneklerinden reseptör çalışması yapılması gerekmektedir.

#### Cerrahi yöntemin genişliği

HER2 pozitif meme kanserinde prognoz diğer alt tiplere göre daha kötüdür. Bunun nedenleri tümörün proliferasyon hızının daha yüksek olması ve metastaz potansiyelindeki artıştır. Seçilen cerrahi yöntemin genişliğinin de bu gruptaki meme kanserli hastaların prognozu üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Cerrahi yöntemin genişliği, oluşan yaradan büyüme faktörlerinin salınımına, mikrometastazların uyarılmasına ve erken dönemde uzak metastazların ortaya çıkmasına neden olabilir. Yapılan deneysel çalışmalarda yara iyileşmesi sırasında trombositlerden salınan epidermal büyüme faktörlerinin HER2 pozitif meme kanserinin büyümesini hızlandırdığı gösterilmiştir (7). Bu çalışmaya dayanarak, radikal mastektomi ile kadranektominin karşılaştırıldığı Milan 1 çalışmasına alınan meme kanserli hastalar içinden her iki gruptan 167'şer hasta seçilerek cerrahi yöntemin genişliğinin HER2 pozitif meme kanserli hastaların sağkalımına etkisi retrospektif olarak incelenmiştir (8). Bu çalışmada, lenf bezi metastazı olmayan hastalarda, HER2 pozitif veya negatif olan grupta cerrahi yöntem sağkalıma etkili bulunmamıştır. Benzer şekilde, lenf bezi metastazı saptanan ve HER2 negatif olan hastalarda da cerrahi yöntem sağkalım üzerinde etkisizdir. Buna karşın, lenf bezi metastazı ve HER2 pozitifliği olan hastalarda radikal mastektomi yapılması sağkalımı olumsuz etkileyen bir faktör olarak bulunmuştur (8). Günümüzde sıklıkla uygulanan modifiye radikal mastektomi ile meme koruyucu cerrahi yöntemlerinin karşılaştırılması halinde hastaların sağkalımında ortaya çıkacak farkın daha az olması beklenebilir. Bu iki cerrahi yöntemin genellikle farklı evrelerdeki hastalarda uygulanıyor olması da bu yöntemleri karşılaştıran bir çalışmanın yapılmasını zorlaştırmaktadır.

Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği bir başka çalışmada ise hastalar lokal olarak nüks edenler ve etmeyenler olarak gruplandırılmış ve uzak metastaz ile genel sağkalıma etki eden prognostik faktörler araştırılmıştır (9). Lokal nüksü olan hastalarda HER2 amplifikasyonunun hem uzak metastaz görülmesine hem de genel sağkalıma olumsuz etki eden bağımsız prognostik bir faktör olduğu saptanmıştır. Lokal nüks saptanan hastalarda HER2 amplifikasyonu uzak metastaz görülme olasılığını 10.75 kat artırmakta ve genel sağkalımı 4.22 kat azaltmaktadır (9). Bu çalışmadaki hastaların primer tümörleri ile lokal nükslerinin HER2 amplifikasyonu yönünden benzer olması saptanan lokal nükslerin uzak metastazların nedeni değil habercisi olduğunu düşündürmektedir. Meme koruyucu cerrahi yöntemleri destekleyen Milan çalışmasının aksine, bu çalışma, HER2 pozitif meme kanserinde meme koruyucu cerrahi sonrası sağkalımın olumsuz etkilenebileceğini vurgulamaktadır. Ancak, HER2 pozitif meme kanserli hastalarda cerrahi yöntemlerin etkilerini inceleyen her iki çalışmanın da retrospektif olması ve az sayıda hasta içermesi birbirile çelişkili sonuçlara varılmasına neden olmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçların, hasta sayısı daha fazla olan prospektif randomize çalışmalarda değerlanması gerekmektedir.

Meme koruyucu cerrahi ilk uygulandığı yıllarda endikasyonları sınırlandırılmış olmasına karşın günümüzde tümörsüz cerrahi sınırların sağlandığı ve optimal kozmetik sonuçların elde edilebileceği tüm hastalarda uygulanmaktadır. Multifokal veya multisentrik tü-

mörleri olan hastalarda da meme koruyucu cerrahi daha sık kullanılmaktadır. Multifokal veya multisentrik tümörleri olan ve meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilen 476 hastada lokal nüks ve genel sağkalıma etki eden faktörler değerlendirilmiştir (10). Hastaların ortalama takip süresi 73 ay olup 5-yıllık lokal nüks oranı %5.1 olarak saptanmıştır (10). HER2 pozitifliği ve ER/PR negatifliği lokal nüks oranını artıran bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, ER/PR negatifliği ve  $\geq 4$  lenf bezi pozitifliği de genel sağkalıma etki eden faktörler olarak bildirilmiştir. HER2 pozitif ve ER/PR negatif olan multifokal veya multisentrik tümörlerde meme koruyucu cerrahi planlanırken lokal nüks oranlarının artabileceği akılda tutulmalıdır.

Uygulanan cerrahi yöntemin HER2 pozitif meme kanserli hastada tümör hücrelerini uyarmasını engellemek için değişik önlemler alınabilir. Bu önlemler, HER2 reseptörlerinin ameliyat öncesi trastuzumab ile blokajı ve cerrahi sırasında veya hemen sonrasında erken kemoterapi uygulanması olabilir (7,11).

#### *Sentinel lenf bezi biyopsisi*

Sentinel lenf bezi biyopsisinin meme kanserinin cerrahi tedavisine girmesi ile aksilla diseksiyonlarının sayısında azalma olmuştur. Sentinel lenf bezi biyopsisi meme kanserli hastalarda ameliyat öncesi aksillada lenfadenopati saptanmayan hastalara uygulanmaktadır, ancak bazı özel durumlarda yapılması ise tartışmalıdır. Neoadjuvan kemoterapi verilen hastalarda da sentinel lenf bezi uygulamasının zamanlaması konusunda fikir birliği mevcut değildir. Yamamoto ve ark.'ları neoadjuvan kemoterapi ve HER2 pozitif hastalarda trastuzumab verilen lokal ileri evre meme kanserli 20 hastada sentinel lenf bezi biyopsisinin başarı oranını retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, sentinel lenf bezi saptama oranı %100, doğruluk oranı %95 ve yanlış negatiflik oranı %14 olarak bulunmuştur (12). Hastalar HER2 reseptör durumuna göre değerlendirildiğinde ise HER2 negatif hastalarda yanlış negatiflik oranı %17 iken HER2 pozitif hastalarda bu oran %0 olarak bildirilmiştir (12). Hasta sayısı az olan bu retrospektif çalışmada, neoadjuvan kemoterapi ve trastuzumab kullanımı sonrası sentinel lenf bezi biyopsisinin geçerli bir yöntem olduğu ve HER2 pozitif hastalarda sentinel lenf bezi biyopsisi ile aksillanın durumunun doğru olarak gösterilebileceğine dikkat çekilmiştir.

#### **Neoadjuvan kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler**

Meme kanseri olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi uygulanması lokal ileri evredeki hastaların ameliyat edilebilir hale getirilmesini sağlamıştır. Aynı zamanda, tümörün verilen kemoterapi ilaçlarına yanıtı da erken dönemde gözlemlenebilmiştir. İlerleyen yıllarda, neoadjuvan kemoterapi tümörü küçülterek meme koruyucu cerrahi yapma olasılığını artırmak için de kullanılmaya başlanmıştır. HER2 pozitif meme kanserinde kemoterapiye ek olarak

hedefe yönelik tedaviler de geliştirilmiştir. Trastuzumab bu gruptaki hastalarda kullanılan ilk hedefe yönelik ilaçtır. Trastuzumab, rekombinant teknolojiyle üretilmiş bir monoklonal antikordur ve HER2 reseptörlerini bloke ederek etki eder.

HER2 pozitif meme kanserinin tedavisinde trastuzumabın klinik kullanıma girmesiyle neoadjuvan uygulamaları içeren çalışmalara da başlanmıştır. Trastuzumab, taksanlar, sisplatin ve vinorelbin ile kombine edilerek kullanılmıştır. Bu kemoterapi protokolleri ile bildirilen klinik objektif yanıt oranları %75-88 ve patolojik tam yanıt oranları %12-39 arasında değişmektedir. Buzdar ve ark.'ları çalışmalarında HER2 pozitif meme kanseri olan hastalarda neoadjuvan uygulanan FEC – paklitaksel kemoterapisine trastuzumabın eklenmesinin etkilerini araştırmışlardır (13). Kemoterapiyle birlikte trastuzumab verildiğinde klinik tam yanıt oranı %47.4'ten %86.9'a ve patolojik tam yanıt oranı da %26.3'ten %65.2'ye yükselmiştir (13). Trastuzumabın neoadjuvan kemoterapiye eklenmesiyle elde edilen yanıt oranları antrasiklin veya taksanların neoadjuvan kullanımından elde edilen sonuçlara göre daha iyidir. NSABP B-27 çalışmasında neoadjuvan antrasiklin tedavisine dosetaksel eklenerek klinik tam yanıt oranı %40'tan %65'e ve patolojik tam yanıt oranı %13.7'den %25.6'ya yükseltilmiştir (14). Benzer şekilde Aberdeen çalışmasında da klinik tam yanıt (%94 vs %66) ve patolojik tam yanıt (%34 vs %16) oranlarında antrasiklinlere dosetaksel eklenmesiyle artış sağlanmıştır (15). HER2 pozitif meme kanseri olan lokal ileri evredeki hastaları operabl hale getirmek ve erken evredeki hastalarda da meme koruyucu cerrahi oranlarını artırmak için neoadjuvan tedavilere trastuzumabın eklenmesi yarar sağlayacaktır.

#### **Sonuç**

Günümüzde meme kanserini tedavi ederken bu hastalığın aslında farklı moleküler ve klinik özellikler taşıyan alt tiplerden oluştuğuna ve HER2 pozitif meme kanserinin de bu alt tiplerden biri olduğuna dikkat edilmelidir. Meme kanserinde önemi olan prognostik ve prediktif faktörlerin ameliyat öncesi bilinmesi ve meme koruyucu cerrahi uygulamalarına yardımcı olması için ilk tanının kalın iğne biyopsisi ile konulması önemlidir. Neoadjuvan kemoterapi protokollerine HER2 reseptörünü hedefleyen moleküllerin eklenmesi ile meme koruyucu cerrahi uygulama olasılığını artırmak mümkündür. HER2 pozitif meme kanserli hastalarda, seçilecek cerrahi yöntemi araştıran önceki çalışmalar retrospektif olduğundan ve az sayıda hasta içerdiğinden sonuçları yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. Bu çalışmaların sonuçları bir yandan radikal mastektomi gibi daha geniş cerrahi uygulamaların sağkalımı azaltabileceğine işaret ederken diğer yandan meme koruyucu cerrahi ile lokal nüks görülme olasılığının artabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, uygulanacak cerrahi yöntemi belirlemede doğru karar verebilmek için yeterli sayıda hasta içeren prospektif randomize çalışmalara gereksinim vardır.

### Kaynaklar

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752. (PMID: 10963602)
2. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Eystein Lonning P, Borresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-10874. (PMID: 11553815)
3. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lonning PE, Brown PO, Borresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8418-8423. (PMID: 12829800)
4. Burge CN, Chang HR, Apple SK. Do the histologic features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens? *The Breast* 2006; 15: 167-172. (PMID: 16095904)
5. Taucher S, Rudas M, Mader RM, Gnant M, Dubsy P, Roka S, Bachleitner T, Kandioler D, Steger G, Mittlböck M, Jakesz R. Prognostic markers in breast cancer: the reliability of HER2/neu status in core needle biopsy of 325 patients with primary breast cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 26-31. (PMID: 15030120)
6. Piper GL, Patel NA, Patel JA, Malay MB, Julian TB. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer results in alterations in preoperative tumor marker status. *Am Surg* 2004; 70: 1103-1106. (PMID: 15663054)
7. Tagliabue E, Agresti R, Carcangiu ML, Ghirelli C, Morelli D, Campiglio M, Martel M, Giovanazzi R, Greco M, Balsari A, Menard S. Role of HER2 in wound-induced breast carcinoma proliferation. *Lancet* 2003; 362: 527-533. (PMID: 12932384)
8. Tagliabue E, Agresti R, Casalini P, Mariani L, Carcangiu ML, Balsari A, Veronesi U, Menard S. Linking survival of HER2-positive breast carcinoma patients with surgical invasiveness. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1057-1061. (PMID: 16624551)
9. Lopez-Guerrero JA, Llombart-Cussac A, Noguera R, Navarro S, Pellin A, Almenar S, Vazquez-Alvadalejo C, Llombart-Bosch A. HER2 amplification in recurrent breast cancer following breast-conserving therapy correlates with distant metastasis and poor survival. *Int J Cancer* 2006; 118: 1743-1749. (PMID: 16217770)
10. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, Da Lima L, Caliskan M, Garcia-Etienne CA, Sosnovskikh I, Intra M, Mazzarol G, Musmeci S, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Viale G, Goldhirsch A, Veronesi U. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 577-583. (PMID: 18330695)
11. Colleoni M, Gelber S, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, Rudenstam CM, Lindtner J, Collins J, Thürlimann B, Holmberg SB, Cortes-Funes H, Simoncini E, Murray E, Fey M, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group. Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4141-4149. (PMID: 11689582)
12. Yamamoto M, Mehta RS, Baich CH, Su MY, Lane KT, Butler JA, Hsiang DJ. The predictive value of sentinel lymph node biopsy in locally advanced breast cancer patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Am Surg* 2007; 73: 977-980. (PMID: 17983061)
13. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676-3685. (PMID: 15738535)
14. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-4174. (PMID: 14559892)
15. Hutcherson AW, Heys SD, Sarkar TK; Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79 Suppl 1: S19-24. (PMID: 12868802)

### İletişim:

Can Atalay  
E-Posta : atalay\_can@hotmail.com  
Tel : +90 (312) 336 09 09  
Faks : +90 (312) 215 19 24