

Neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahide lokal nüksü etkileyen faktörler: Uzun dönem sonuçlarımız

Predictive factors for local recurrence after breast conservative surgery following neoadjuvant chemotherapy: our long-term results

Neslihan CABIOĞLU,¹ Mahmut MÜSLÜMANOĞLU,¹ Abdullah İÇCİ,¹ Beyza ÖZÇINAR,¹
Vahit ÖZMEN,¹ Temel DAĞOĞLU,¹ Yeşim ERALP,² Maktav DİNÇER,³
Işık ASLAY,³ Ekrem YAVUZ,⁴ Mehtap TUNACI,⁵ Adnan AYDINER,² Mustafa KEÇER¹

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi ¹Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ⁴Patoloji Anabilim Dalı, ⁵Radyoloji Anabilim Dalı;
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, ²Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ³Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı

AMAÇ

Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi (MKC) için uygun seçim kriterleri konusunda henüz konsensüs sağlanmamıştır. Bu çalışmada, neoadjuvan kemoterapi sonrası MKC yapılan hastalardaki uzun dönem sonuçları sunuldu.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1991-Temmuz 2005 tarihleri arasında neoadjuvan kemoterapi verilen klinik evre 2 ve evre 3 toplam 244 hastadan MKC uygulanan 29 hasta çalışmaya alınarak lokal nükse etkili faktörler araştırıldı.

BULGULAR

TNM sınıflamasına göre kemoterapi öncesi hastaların biri T₀, biri T₁, 14'ü T₂, 7'si T₃, 6'sı T₄ ve 2 hasta N₀, 9 hasta N₁, 17 hasta N₂ ve 1 hasta N₃ olarak değerlendirildi. İlk beş yılda 2 hastada (%7) ve 10 yılda toplam 4 hastada (%14) ipsilateral memede tümör nüksü saptandı. Beş yıllık ve 10 yıllık lokal nüksüz sağkalım oranları sırasıyla %91,5 ve %75 ve genel sağkalım oranları da sırasıyla %92 ve %78 bulundu. Lokal nükse etkili faktörler araştırıldığında kemoterapi öncesi T₀₋₂ hastalarda T₃₋₄ hastalara göre 10 yıllık lokal nüksüz sağkalım oranı daha yüksek bulundu (%86 ile %60; p=0,078).

SONUÇ

Lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi başlangıç klinik evresi T₀₋₂ hastalarda onkolojik olarak daha güvenle yapılabilmektedir.

Anahtar sözcükler: Lokal ileri meme kanseri; meme koruyucu cerrahi; neoadjuvan kemoterapi.

OBJECTIVES

There is still no consensus on the eligibility criteria for breast conservation after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. The present study investigated the long term outcome in patients with breast conservation following chemotherapy to determine its feasibility.

METHODS

Between January 1991 to July 2005, 29 patients with clinical stage 2 or 3 who underwent breast conservative surgery following chemotherapy, were included into the study.

RESULTS

The clinical stages before neoadjuvant chemotherapy were as follows: T₀ (n=1), T₁ (n=1), T₂ (n=14), T₃ (n=7), and T₄ (n=6); and N₀ (n=2), N₁ (n=9), and N₂ (n=17), and N₃ (n=1). Out of 4 ipsilateral breast tumor recurrences, 2 local recurrences (7%) were detected in the first 5 years, whereas 4 local recurrences (14%) were detected in the first 10 years. The 5-year and 10-year local recurrence free rates were 91.5% and 75%, and the 5-year and 10-year overall survival rates were 92% and 78%, respectively. The 10-year local recurrence-free survival rate was only found to be higher in patients with T₀₋₂ tumors compared to patients with T₃₋₄ tumors (86%, vs 60%, p=0.078).

CONCLUSION

Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy seems to be safe in selected patients with locally advanced disease including those with clinical T₀₋₂ tumors before neoadjuvant chemotherapy.

Key words: Breast conservative surgery; locally advanced breast cancer; neoadjuvant chemotherapy.

9. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi'nde sunulmuştur (5-9 Eylül 2007, Ankara).

İletişim (Correspondence): Dr. Neslihan CABIOĞLU. Zeytinlik Mah. ., Odabaşı Sok. ., No: 47/10, 34710 Bakırköy, İstanbul, Turkey.
Tel: +90 - 212 - 529 44 00 Faks (Fax): +90 - 212 - 589 62 29 e-posta (e-mail): neslicab@yahoo.com

Günümüzde neoadjuvan kemoterapi lokal ileri meme kanserinde standart tedavi olmuştur.^[1] Hastaya operasyon öncesi kemoterapi uygulamanın başlıca avantajları arasında tümörde küçülmeye yol açarak rezektabilitesini ve cerrahi sınır negatifliğini kolaylaştırmak, tümörün kemoterapiye cevabını görerek hastanın prognozu hakkında bilgi sahibi olmak ve bu kemoterapi cevabına göre hastanın tedavisini düzenlemek sayılabilir.^[1-6]

Yapılan ilk çalışmalarda neoadjuvan kemoterapiyle evre IIIA ve B hastaların %70-80'inde kısmi cevap ve %15-20'sinde klinik tam cevap elde edildiğini göstermiştir.^[7-9] Patolojik tam cevap oranları daha az olsa dahi bu bulgular bazı seçilmiş hastalara kemoterapi sonrası mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi (MKC) de uygulanıp uygulanamayacağını gündeme getirmiştir.^[10] Günümüze dek yapılan çeşitli çalışmalarda gerek nonenflamatuvar lokal ileri meme kanserinde gerekse meme/tümör oranının uygun olmadığı bazı opere edilebilir vakalarda neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahinin uygulanabilirliği araştırılmıştır.^[5,6,11-21]

Neoadjuvan kemoterapi sonrası MKC için uygun seçim kriterleri konusunda henüz konsensus sağlanmamıştır. Bu çalışmada, kliniğimizde evre 2 ve evre 3 meme kanserli neoadjuvan kemoterapi sonrası MKC yapılan hastalardaki uzun dönem sonuçlar ve lokal nükse etkili faktörler araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 1991-Temmuz 2005 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde klinik evre 2 ve evre 3 toplam 244 hastaya neoadjuvan kemoterapi verildi. Enflamatuvar meme kanserli hastalar bu analizin dışında bırakıldı. Retrospektif olarak hasta servis kartlarının incelenmesi sonucu bu hastalardan neoadjuvan kemoterapi sonrası MKC (%11,9) uygulanan 29 hasta çalışmaya alındı.

Tedavi öncesi değerlendirme

Hastaların fizik muayene, mamografi ve ultrasonografi (USG) gibi radyolojik tetkiklerle hastaların değerlendirilmesini takiben TNM evreleme sistemine göre klinik olarak evre 2 ve evre 3 olan

olgular çalışmaya alındı. Patolojik olarak, ince iğne aspirasyon biyopsisi (n=12), kor biyopsi (n=3), insizyonel biyopsi (n=12) veya eksizyonel biyopsi (n=2) ile tanı kondu. Evreleme için ayrıca akciğer grafisi, batin USG'si, kemik sintigrafisi, toraks ve batin tomografisi tetkikleri yapıp sistemik metastaz açısından hastalar değerlendirildi.

Neoadjuvan kemoterapi öncesi tek odak tümörlü olan ve özellikle tümör boyutu küçük olup kemoterapiyle tamamen regresyona uğrayabilecek ve meme koruyucu cerrahi uygulanması planlanan bazı seçilmiş hastalara son beş yıldır tümörün tam merkezine ultrason altında metalik klipsle işaret konmaktadır. Bu seride başlangıç klinik evresi T₂ olan bir hastaya USG altında tümörün merkezine metalik klipsle işaret kondu.

Kemoterapi

Hastalara preoperatif dönemde üç haftada bir çoğunlukla antrasiklin içerikli kemoterapi protokolleri uygulandı. Sistemik kemoterapi olarak 22 hastaya (%76) antrasiklinli kemoterapi ve 7 hastaya (%24) ise antrasiklinle kombine taksanlı kemoterapi verildi. Antrasiklinli protokol olarak cerrahi öncesi 3-4 kür olmak üzere toplam 6-7 kür 16 hastaya (%55) FAC (florourasil, 500 mg/m²; adriamisin, 50 mg/m²; siklofosfamid, 500 mg/m², 3 haftada bir) ve 6 hastaya (%21) FEC (florourasil, 500 mg/m²; epirubisin, 80 mg/m²; siklofosfamid, 500 mg/m², 3 haftada bir) uygulandı. Antrasiklinle kombine taksanlı kemoterapi olarak ise 4 hastaya (%14) toplam 6 kür TAC (taksoter, 75 mg/m²; adriamisin, 50 mg/m²; siklofosfamid, 500 mg/m², 3 haftada bir) ve 3 hastaya (%10) 4 AC (adriamisin, 60 mg/m²; siklofosfamid, 600 mg/m², 3 haftada bir) ve cerrahi girişim sonrasında 4 kür taksoter (100 mg/m², 3 haftada bir) uygulandı. Hastaların kemoterapiye cevabına göre TAC verilen 4 hastadan ikisi cerrahi öncesi 6 kür kemoterapiyi tamamlarken, diğer iki hastaya 3 kür kemoterapi sonrası cerrahi ve sonrasında 3 kür daha kemoterapi uygulandı.

Hastalar her 2 kür kemoterapi sonrasında muayene edilerek tümör büyüklüğü ölçüldü ve aksiller lenfadenopatiler fizik muayene ile değerlendirilerek, hastaların kemoterapi ilaçlarına cevap verip vermedikleri takip edildi. Hastaların kemoterapi

piye cevaplarına göre 3 veya 4 kür uygulanan kemoterapi protokolleri sonucunda kemoterapiye cevap, cerrah ve onkolog tarafından hem fizik muayene hem de kemoterapi sonrası yeniden çektilen mamografi ve USG ile radyolojik olarak değerlendirildi. Kemoterapiye cevap Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre klinik, radyolojik ve yapılan cerrahi girişim sonucu patolojik olarak belirlendi.^[22] Buna göre, tam cevap tümörün hem memede hem aksillada tamamen kaybolması, parsiyel cevap ise tümörün en geniş çaplarının çarpımının %50 ve fazlası küçülmesi idi. Tümörde minimal regresyon veya stabil olup hiç değişmemesi ise kemoterapiye cevapsız olarak değerlendirildi. Tümör büyüklüğünde veya aksilladaki patolojik lenfadenopatilerde büyüme veya herhangi yeni bir nüks lezyon çıkması ise progresyon olarak tanımlandı.

Cerrahi tedavi

Kemoterapi sonucunda deri ödeminin tamamen yok olması, rezidüel kitlenin <5 cm (meme/tümör oranının uygun olması), deri veya toraks duvarı invazyonu olmaması, mamografisinde şüpheli yaygın mikrokalsifikasyon ve multisentrik olmaması, tek odaklı veya multifokal olması, hastanın radyoterapi kontrendikasyonu olmaması ve meme koruyucu cerrahi istemesi gibi faktörler göz önünde bulundurularak hastalara meme koruyucu cerrahi uygulandı.

Kemoterapi öncesi başlangıç klinik evresi T₂ olan ve USG altında metalik klipsle tümörün işaretlendiği ve klinik ve patolojik tam cevap elde edilen bir olguda metalik klipsin olduğu bölge USG altında telle işaretlenerek o alan geniş olarak eksize edildi. Daha sonra çekilen spesimen grafisinde metalik klipsin yeri ve telle ilişkisi intraoperatif kontrol edilerek yeterli eksizyon yapıp yapılmadığı kontrol edildi. Tam cevap elde edilen diğer iki vakada tümör yatağı, mamografi ve USG bulgularına göre tümörün lokalizasyonu değerlendirilerek geniş eksize edilerek kadrantektomi yapıldı. Geri kalan tüm hastalarda kitlenin kemoterapi öncesi boyutları da göz önüne alınarak palpe edilen kitleden makroskopik en az 1 cm'lik cerrahi sınırla geniş kitle eksizyonu veya cerrah tercihi-ne göre kadrantektomi ve tüm vakalara aksiller

lenf nodu diseksiyonu (level-1 ve 2) yapıldı. Ek olarak cerrah tercihi olarak 4 hastaya peritümöral veya subareolar olarak mavi boya (lenfazurin) kullanılarak sentinel lenf nodu biyopsisi yapıldı ve intraoperatif incelemenin pozitif gelmesi sonucu aksiller diseksiyon tamamlandı. Ameliyat sonrası uygulanacak adjuvan radyoterapide tümör yatağına ayrıca ek doz verilmesi için bu bölgenin lokalizasyonunu kolaylaştırmak amacıyla kitle eksizyonu sonrası tümör yatağı superior, lateral, medial ve inferior sınırları olmak üzere metalik klipslerle işaretlendi. Spesimenin mürekkeple boyanmasını takiben intraoperatif cerrahi sınır incelemesi makroskopik ve gerekirse mikroskopik yapılarak temiz cerrahi sınırların yeterli olduğu belirlenince operasyona son verildi; ya da yakın veya pozitif olduğu düşünülen sınırlara intraoperatif reeksizyon yapılarak yeterli cerrahi sınır sağlanması amaçlandı. Serimizde ameliyat sonrası kesin patolojik incelemede cerrahi sınırı yakın saptanan (<0,2 cm) bir hastaya ikinci bir cerrahi girişimle reeksizyon uygulandı. Sonuç olarak tüm hastalarda cerrahi sınır negatif idi.

Patolojik değerlendirme

Geniş tümör eksizyonunun yapıldığı meme dokusu hem tümörün histopatolojik tipi, hem cerrahi sınır incelenmesi açısından değerlendirildi. Ayrıca gönderilen aksiller diseksiyon materyallerinde de lenf nodlarındaki tümör tutulumu araştırıldı. Kemoterapi öncesi biyopsi materyalinde östrojen ve progesteron reseptör tayini yapılmamışsa cerrahi spesimende ek olarak immünohistokimyasal yöntemle hormon reseptör tayini yapıldı. Tümör eksizyon spesimeninde ve aksillada invaziv tümör tespit edilmemesi tam cevap olarak yorumlandı. Tümör yatağında sadece *in situ* duktal karsinom saptanması da tümörün patolojik tam cevabı olarak değerlendirildi.

Radyoterapi

Cerrahi tedavi sonrası tüm hastalara kemoterapi protokollerini tamamlamalarını takiben radyoterapi uygulandı. Meme koruyucu cerrahi sonrası 24 hasta (%83) opere memeye tanjansiyel alanlardan 46-56 Gy/23-28 fraksiyonda eksternal radyoterapi ve ardından tümör yatağına 10 Gy/5 fraksiyonda genellikle elektron ile ek-doz olarak radyo-

terapi aldı. Ancak radyoterapistin tercihi olarak 5 hastaya (%17) eksternal radyoterapiyi takiben tümör yatağına Ir-192 ile düşük-doz-hızında 16 Gy brakiterapi uygulandı. Ayrıca meme alanlarına ek olarak aksilla ve supraklaviküler bölge de tedaviye alındı (50 Gy/ 25 fraksiyon). Östrojen ve/veya progesteron reseptörü pozitif hastalara 5 yıl tamoksifen (20 mg/gün) radyoterapi bitimini takiben başlandı.

Takip

Hastalar anamnez ve fizik muayene ile ameliyat sonrası ilk iki yıl her 3-4 ayda bir ve bu süre zarfında nüks saptanmamışsa sonraki üç yıl her 6 ayda bir ve sonra senede bir kez olmak üzere takip edildi. Hastalardan yılda bir kez biyokimyasal kan tetkikleri ve hemogram, meme USG'si ile beraber mamografi ve gereğinde meme magnetik rezonans görüntüleme ve kemik sintigrafisi, PA-AC grafisi ve karaciğer USG'si istendi. Lokorejyonel ve uzak metastazlar görüntüleme teknikleri ve/veya biyopsiyle saptandı ve tanısı kondu.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Primer tümörün teşhisinden memede lokal nüks saptanan tarihe dek geçen süre göz önüne alınarak Kaplan-Meier testi ile lokal nüksüz sağkalım analizleri yapıldı. Benzer şekilde primer tümörün teşhisinden lokal nüks veya uzak metastaz gelişmesine dek süre değerlendirilerek hastaliksız sağkalım ve ölüm tarihleri gözönünde bulundurularak genel sağkalım oranları hesaplandı. Log rank tek değişkenli analiz ile tümör ve hasta özellikleri ile ilgili

çeşitli prognostik faktörlerin lokal nüksüz sağkalıma etkileri araştırıldı. P değeri <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Hastaların ortanca yaşı 42 idi (22-68). Hastaların neoadjuvan kemoterapi öncesi TNM sınıflamasına göre klinik evreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre TNM sınıflamasına göre kemoterapi öncesi hastaların biri T₀ (%3,5), biri T₁ (%3,5), 14'ü T₂ (%48,2), 7'si T₃ (%24,1) ve 6'sı T₄ (%20,7) olarak değerlendirildi. Ayrıca kemoterapi öncesi aksiller evreleme 2 hasta N₀ (%6,9), 9 hasta N₁ (%31) ve 17 hasta N₂ (%58,6) ve bir hastada N₃ (%3,5) olarak saptandı. Neoadjuvan kemoterapi sonrası hastaların 3'ünde (%10,3) patolojik tam cevap, 25'inde (%86,2) parsiyel cevap, 1'inde ise (%3,5) stabil cevap elde edildi.

Sürvi

Hastaların ortalama takip süresi 63 aydı (12-166 ay). Bu süre zarfında ilk 5 yılda 2 hastada (%6,9) ve 10 yılda toplam 4 hastada (%13,8) ipsilateral memede tümör nüksü saptandı. Bu hastaların klinik ve tümör özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre hastaların hepsi 50 yaş öncesi grupta olup, kemoterapi öncesi klinik evrelemeye göre biri T₁, biri T₃ ve 2'si T₄ idi. T₁ olan olgudaki tümör multifokal, diğer olgulardaki tümörler ise tek odaklıydı. Tüm bu olgular başlangıçta kemoterapiye kısmi cevap göstermişlerdir.

Hastaların demografik, klinik ve patolojik bulguları ve lokal nükse etkili faktörlerin incelenmesi Tablo 3'te gösterilmiştir. Kaplan-Meier sürvi

Tablo 1

Hastaların neoadjuvan kemoterapi öncesi klinik evreleri

TNM evrelemesi	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	Toplam
T ₀	0	0	1	0	1 (%3,5)
T ₁	0	0	1	0	1 (%3,5)
T ₂	0	6	8	0	14 (%48,2)
T ₃	1	1	5	0	7 (%24,1)
T ₄	1	2	2	1	6 (%20,7)
Toplam	2 (%6,9)	9 (%31)	17 (%58,6)	1 (%3,5)	29

Klinik evre IIB (n=7) ve evre III (n=22).

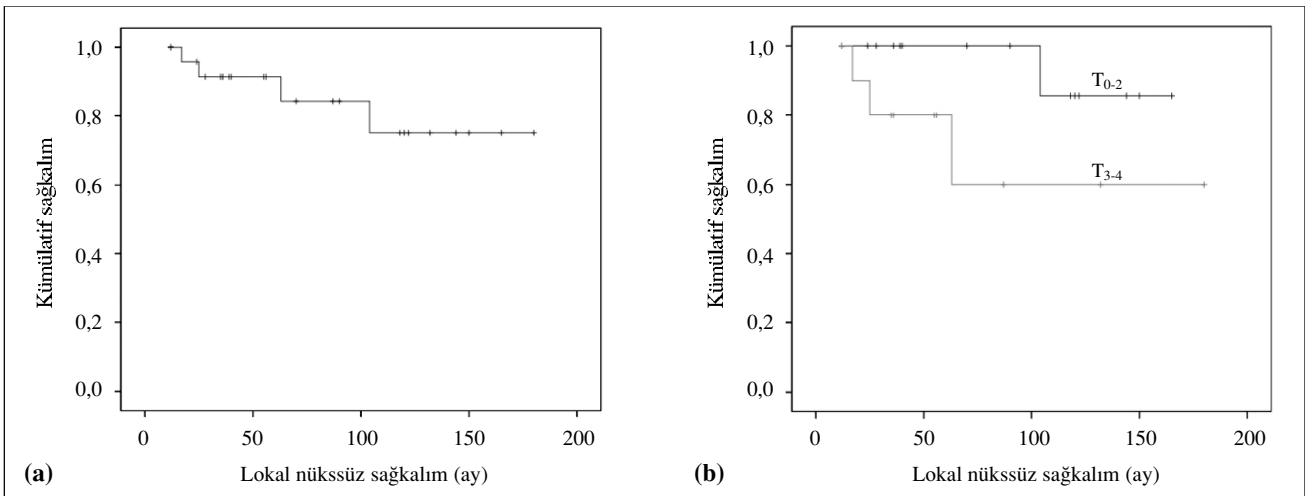
Tablo 2

Lokal nüksü hastaların klinik ve tümör özellikleri

Klinik ve tümör özellikleri	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Yaş	42	46	34	41
Neoadjuvan kemoterapi öncesi klinik T	T ₄	T ₁	T ₄	T ₃
Neoadjuvan kemoterapi öncesi klinik N	N ₁	N ₂	N ₁	N ₂
Neoadjuvan kemoterapiye cevap	Kısmi	Kısmi	Kısmi	Kısmi
Neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik T	T ₂	T ₁	T ₀	T ₁
Neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik N	N ₂	N ₀	N ₁	N ₂
Tek odak / Multifokalite	Tek odak	Multifokal	Tek odak	Tek odak
Histolojik grad	Kemoterapiye bağlı değerlendirilemedi	Kemoterapiye bağlı değerlendirilemedi	3	2
Nükleer grad	Kemoterapiye bağlı değerlendirilemedi	Kemoterapiye bağlı değerlendirilemedi	2	3
Lenfovasküler invazyon	Bilinmiyor	Yok	Yok	Yok
Histolojik tip	İnvaziv duktal karsinom	İnvaziv duktal karsinom	İnvaziv duktal karsinom	İnvaziv duktal karsinom
Ameliyat sonrası lokal nüks zamanı	17. ay	104. ay	63. ay	25. ay

analizinde 5 yıllık ve 10 yıllık lokal nüksüz sağkalım oranları sırasıyla %91,5 ve %75 bulundu (Şekil 1a). Tek değişkenli analizde lokal nükse etkili faktörler incelendiğinde 10 yıllık lokal nüksüz sağkalım oranları kemoterapi öncesi T₀₋₂'li hastalarda (n=16) T₃₋₄ hastalara (n=13) kıyasla istatistiksel anlamlılığa yakın olarak daha yüksekti

(T₀₋₂, %86 ile T₃₋₄, %60; p=0,078; Şekil 1b). Hasta yaşının ≤50 olması, kemoterapi öncesi aksiller evrenin N₂₋₃ olması, kemoterapi sonrası aksilla pozitifliği, kemoterapi sonrası rezidüel tümör büyüklüğünün 2 cm'den fazla olması ve östrojen ve progesteron reseptör pozitiflikleri, yüksek histolojik grad ve yüksek nükleer grad gibi faktörler lo-



Şekil 1. Hastaların lokal nüksüz sağkalım analizleri. (a) Tüm hastalarda 5 yıllık ve 10 yıllık lokal nüksüz sağkalım oranları sırasıyla %91,5 ve %75'dir. (b) 10 yıllık lokal nüksüz sağkalım oranları kemoterapi öncesi T₀₋₂'li hastalarda (n=16) T₃₋₄ hastalara (n=13) kıyasla istatistiksel anlamlılığa yakın olarak daha yüksek bulunmuştur (T₀₋₂, %86 ile T₃₋₄, %60; p=0,078).

Tablo 3**Lokal nükse etkili faktörler**

Hasta ve tümör özellikleri	5 yıllık lokal nüksüz sağkalım (%)	10 yıllık lokal nüksüz sağkalım (%)	p
Yaş			0,415
<50 (n=22)	%90	%72	
≥50 (n=7)	%100	%100	
Kemoterapi öncesi tümör büyüklüğü			0,078
T ₀₋₂ (n=16)	%86	%86	
T ₃₋₄ (n=13)	%80	%60	
Kemoterapi öncesi aksiller evre			0,847
N ₀₋₁ (n=12)	%90	%77	
N ₂₋₃ (n=17)	%92	%74	
Kemoterapi sonrası patolojik tümör büyüklüğü			0,498
≤2 cm (n=15)	%92	%63	
>2 cm (n=14)	%91	%91	
Kemoterapi sonrası aksilla pozitifliği			0,971
Negatif (n=17)	%87	%87	
Pozitif (n=11)	%100	%67	
Histolojik grad			0,383
İyi ve orta derece diferensiyasyon (n=6)	%100	%100	
Yüksek (n=12)	%92	%79	
Nükleer grad			0,999
İyi ve orta derece diferensiyasyon (n=9)	%100	%80	
Yüksek (n=10)	%87,5	%87,5	
Östrojen reseptörü			0,282
Negatif (n=13)	%83	%55	
Pozitif (n=14)	%82,5	%83	
Progesteron reseptörü			0,860
Negatif (n=19)	%86	%75	
Pozitif (n=7)	%50	%50	

* Faktör sayılarındaki eksikler, verideki eksiklikten veya kemoterapi sonrası histolojik grad veya nükleer gradın değerlendirilememesinden kaynaklanmaktadır. Bu eksik olgular istatistiksel analizlerde göz önünde bulundurulmamıştır.

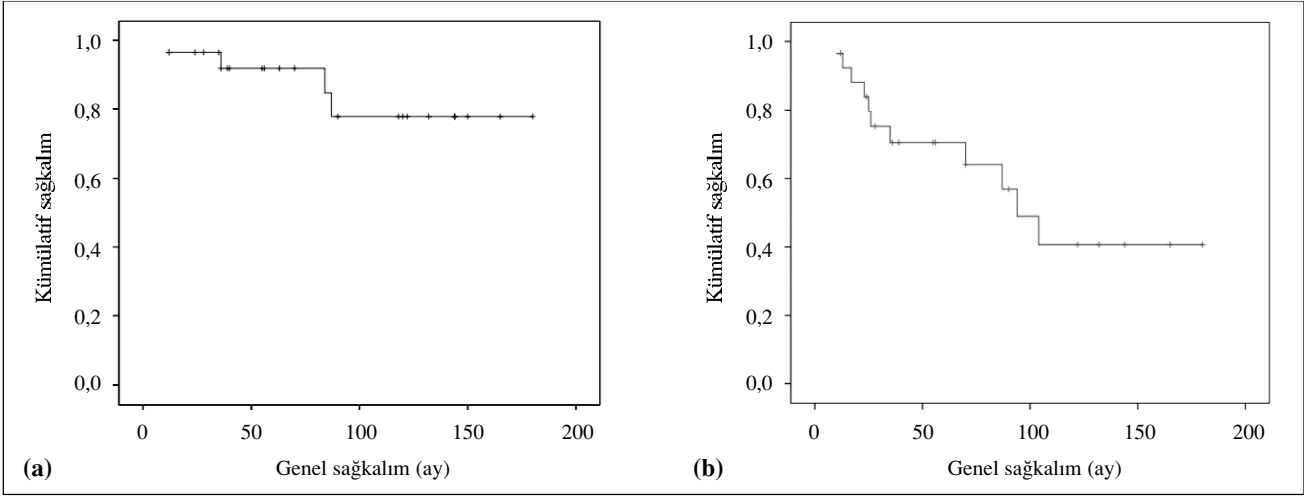
kal nüksüz sağkalıma etkisiz bulundu (Tablo 3). Tüm grupta 4 hastada (%14) multifokalite, 5 hastada lenfovasküler invazyon pozitifliği (%21, 19 hasta lenfovasküler invazyon negatif) ve 5 hastada (%17) invaziv duktal karsinom dışı histolojik tip (3 hasta invaziv duktal-lobuler, 1 hasta lobuler karsinom, 1 hasta meduller karsinom) saptandı. Bu söz konusu faktörler, log rank testi ile karşıt grupların sürvileri ile karşılaştırmak açısından hasta sayılarındaki yetersizliklerden dolayı incelendi.

Takip süresince 9 hastada (%31) uzak metastaz saptandı. Bunlardan altısı kemik, ikisi akciğer ve biri karaciğer metastazıydı. Hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %92 ve %78 (Şekil 2a), 5 yıllık ve 10 yıllık hastalısız

sağkalım oranları ise %70 ve %41 (Şekil 2b) olarak bulundu.

TARTIŞMA

Günümüzde lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi güvenilir bir standart tedavi yaklaşımıdır. Gerek mikrometastatik hastalığın eradikasyonu, gerek kemoterapiye cevabın monitörizasyonu gibi avantajların yanı sıra en önemli avantajlarından biri de bazı başlangıçta MKC için uygun olmayan tümörün küçülmesi veya kaybolması sonucunda seçilmiş bazı vakalarda MKC uygulanabilirliğini artırmasıdır. Bu konuda Singletary ve ark.^[10] tarafından M.D. Anderson Kanser Merkezi'nde yapılan ilk çalışmalarda lokal ileri 143 hastanın neoadjuvan kemoterapi sonrası mas-



Şekil 2. Hastaların genel ve hastaliksız sağkalım analizleri. (a) Hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %92 ve %78'dir. (b) Hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %70 ve %41'dir.

tektomi spesimenlerindeki patolojik bulgulara göre %23 hastanın aslında MKC uygulanabilir hale geldiği görülmüştür. Bu kriterler başlıca rezidüel kitlenin büyüklüğünün 4 cm veya daha altında olması, multisentrisite olmaması ve başlangıçtaki deri bulgularının tamamen kaybolması olarak belirlenmiştir.

Bu sonuçları takiben Bonadonna ve ark.^[11] yaptıkları başka bir çalışmada opere edilebilir meme kanserinde neoadjuvan kemoterapinin meme koruyucu cerrahi oranlarını artırdığını göstermişlerdir. Bu seride primer tümör büyüklüğü 3 cm ve üzeri olan hastalarda 3 kür doksorubisin kemoterapisi sonrası %77 tümör cevap oranı ve %81 MKC oranı bildirilmiştir. NSABP B-18 çalışmasında da opere edilebilir 1500 evre I-IIIa preoperatif veya postoperatif kemoterapiye randomize edilmiştir.^[5] Sonuç olarak preoperatif kemoterapi grubunda meme koruyucu cerrahi oranları (%68 versus %60) tümör büyüklüğü 5 cm ve üzeri hastalarda daha fazla olmak üzere daha artmış bulunmuştur. Son yıllarda neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidüel tümör boyutunu tahmin eden ve hastaların meme koruyucu cerrahi için uygun olup olmadığını belirleyen bazı nomogramların geliştirilmesi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.^[23]

Biz bu çalışmamızda, gerek başlangıç klinik evresi 2 olan opere olabilir hasta grubunda gerekse klinik deri bulguları olan T₄ evre 3 nonenflama-

tuvar lokal ileri meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi sonrası daha önce diğer çalışmalarda belirlenmiş kriterleri göz önünde bulundurarak MKC uyguladığımız hastalardaki uzun dönem sonuçlarımızı ve lokal nüks etkili bulduğumuz faktörleri bildirdik. Sonuç olarak bu seride 5 yıllık ve 10 yıllık lokal nüks oranlarımızı sırasıyla yaklaşık %7 ve %14 olarak bulduk. Bu oranlar daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.^[5,16,18]

Prospektif randomize bir çalışma olan NSABP B-18 çalışmasında ortalama 9 yıllık takip süresinde preoperatif kemoterapi grubunda %10,7 ve postoperatif kemoterapi grubunda ise %7,6 lokal nüks oranı bildirilmiştir.^[5] Ancak iki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,12). Benzer şekilde her iki grup arasında gerek genel sağkalım (sırasıyla %69 ile %70, p=0,80), gerekse hastaliksız sağkalım (sırasıyla %55 ile %53, p=0,50) açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur.

Chen ve ark.^[16] tarafından yayınlanan çalışmada M.D. Anderson Kanser Merkezi'nde 1987-2000 yılları arasında neoadjuvan kemoterapi uygulanmış 340 evre 1-3 hastanın sonuçlarına göre ortalama 5 yıllık takip süresince 16 hastada (%4,7) ipsilateral meme tümör nüksü saptanmış ve ipsilateral meme tümör nüksüz sağkalım oranı %95 bulunmuştur. Bu çalışmada ipsilateral meme

tümör nüksünü artıran faktörler neoadjuvan kemoterapi öncesi klinik N₂ veya N₃ hastalık, patolojik residü tümör büyüklüğünün >2 cm'den fazla olması, multifokalite ve lenfovasküler invazyon varlığı olarak tespit edilmiş^[16] ve bu faktörler kullanılarak M.D. Anderson Prognostik İndeksi skorumla sistemiyle memede tümör nüksü açısından düşük, orta ve yüksek riskli gruplar belirlenmiştir.^[17] Buna göre 5 yıllık ipsilateral meme tümörü nüksüz sağkalım oranları düşük, orta ve yüksek riskli gruplarda sırasıyla %97, %88 ve %82'dir.^[17] Ayrıca başlangıç evresi T₁₋₂ olan hastalarda 5 yıllık ipsilateral meme tümörü nüksüz sağkalım oranı T₃₋₄ hastalarınkine göre daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (sırasıyla %96 ile %92, p=0,19).^[16] Benzer olarak biz de çalışmamızda başlangıç evresi T₀₋₂ olan hastalarda 5 yıllık ipsilateral meme tümör nüksüz sağkalım oranını T₃₋₄ olgulara kıyasla istatistiksel anlamlılığa yakın oranla daha yüksek bulduk (sırasıyla %86 vs %80, p=0,078). Her iki çalışmadaki sağkalım oranlarındaki farklılıklar hastaların özelliklerine göre dağılımındaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Örneğin bizim çalışmamızdaki T₃₋₄ hasta oranı yaklaşık %45 iken, Chen ve ark.'nın çalışmasında bu oran %32'dir. Ancak gene sayısal ve hasta dağılım özellikleri gibi nedenlere bağlı olarak bizim çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi öncesi klinik N₂ veya N₃ hastalık ve patolojik residü tümör büyüklüğünün >2 cm'den fazla olması gibi faktörler ipsilateral meme tümör nüksü açısından anlamsız bulunmuş ve multifokalite ve lenfovasküler invazyon varlığı gibi faktörler ise kıyaslama için sayısal yetersizlik nedeniyle değerlendirilememiştir.

Gene M.D. Anderson Kanseri Merkezi'nde 1987-1999 yılları arasında başlangıç klinik evresi T₄ olan ve çoğunda (%88) klinik olarak deri bulguları (eritem, deri tutulumu, ülserasyon veya *peu'd orange*) tamamen kaybolan ve meme koruyucu cerrahi uygulanmış 33 hastanın klinik sonuçları değerlendirilmiştir.^[18] Bu sonuçlara göre medyan 91 aylık takip süresinde 5 yıllık ipsilateral meme kanseri nüks oranı %6 (2/33), 5 yıllık hastaliksiz ve genel sağkalım oranları ise sırasıyla %70 ve %78 olarak bulunmuştur.

Son yıllarda taksan içeren yeni kemoterapi protokolleri ile hem meme koruyucu cerrahi oranları hem de tam cevap oranları artmaktadır.^[24,25] Ancak bizim serimizde sadece 3 hastaya taksan içeren neoadjuvan kemoterapi protokolü uygulandığından bu yönde bir analiz yapılmamıştır. Son yıllarda lokal ileri meme kanserinde 4 AC& 4 taksoter veya 6 kür TAC daha sıklıkla kullanıldığından bu değerlendirmelerin sonuçları ilerideki çalışmalarımızda bildirilecektir.

Peintinger ve ark.^[21] tarafından neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik tam cevap elde edilen 109 meme kanserli hastada ise medyan 6,6 yılda sadece 2 hastada (%1,8) ipsilateral meme nüksü saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki tam cevap elde edilen 3 hastada (%10) da çalışma takip süresince ipsilateral meme nüksü saptanmamıştır. Tam cevap elde edilen hastalarda yaklaşım tümör yatağına geniş eksizyon uygulamaktır. Clouth ve ark.^[26] tarafından yapılan bir çalışmada klinik ve radyolojik tam cevap elde edilen hastalara kemoterapi sonrası tümör yatağına kor biyopsi uygulanması sonucu patolojik olarak tam cevap görülen hastalar bu şekilde ek bir cerrahi girişim olmaksızın radyoterapi verilerek takip edilmişlerdir. Ancak ortalama 33,5 aylık takipte kor biyopsi ile patolojik tam cevap gösteren 16 hastanın ikisinde lokal nüks saptanmıştır. Bu oranın yüksekliği nedeniyle patolojik tam cevap elde edilen vakalarda mutlaka tümör yatağına cerrahi eksizyon önerilmektedir. Bu yüzden günümüzde tam cevap sağlanabilecek hastalarda neoadjuvan kemoterapi öncesi metalik klipslerle tümör lokalizasyonunu işaretlenmektedir.^[27,28] Tam cevap elde edilirse bu metalik klipsin olduğu bölge tel veya benzeri tekniklerle işaretlenip bu bölge geniş olarak çıkarılmaktadır. Bu işlem özellikle tümör büyüklüğünün nispeten küçük olduğu T₁ ve T₂ olgularda ve/veya 1-2 neoadjuvan kemoterapi sonrası çok iyi cevap veren hastalarda tercih edilmektedir.^[15] Bu serimizde sadece bir hastada kemoterapi öncesi metalik klipsle işaret konulmuş ve tam cevap elde edilince telle işaretlenerek o bölgeye geniş eksizyon uygulanmıştır. Diğer tam cevap elde edilen 2 hastada ise kemoterapi öncesi radyolojik bulgularına göre tümör yatağı geniş olarak eksize edilmiştir. Ancak bölümümüzde son yıllarda metalik klipsle

işaretleme işlemi daha sıklıkla kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, uzun dönem klinik takip bulgularımız lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi sonrası klinik ve radyolojik bulgularla değerlendirilerek uygun seçilmiş vakalarda meme koruyucu cerrahinin onkolojik olarak güvenle yapılabileceğini göstermektedir. Son yıllarda sıklıkla kullanılan taksanlı neoadjuvan kemoterapi protokolleriyle gerek meme koruyucu cerrahi uygulanan hasta oranında artış gerekse lokal nüks oranlarında azalma olup olmadığı gelecek çalışmalarımızda bildirilecektir.

KAYNAKLAR

1. Lee MC, Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Surg Clin North Am* 2007;87(2):379-98, ix.
2. Wolff AC, Davidson NE. Preoperative therapy in breast cancer: lessons from the treatment of locally advanced disease. *Oncologist* 2002;7(3):239-45.
3. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer* 2003;98(6):1150-60.
4. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, Newman LA, Breslin TM, Ames FC, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999;230(1):72-8.
5. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(30):96-102.
6. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005002.
7. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1994;74(1 Suppl):416-23.
8. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988;62(12):2507-16.
9. Green M, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2002;16(7):871-98.
10. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992;69(11):2849-52.
11. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(19):1539-45.
12. Veronesi U, Bonadonna G, Zurrada S, Galimberti V, Greco M, Brambilla C, et al. Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg* 1995;222(5):612-8.
13. Vlastos G, Mirza NQ, Lenert JT, Hunt KK, Ames FC, Feig BW, et al. The feasibility of minimally invasive surgery for stage IIA, IIB, and IIIA breast carcinoma patients after tumor downstaging with induction chemotherapy. *Cancer* 2000;88(6):1417-24.
14. Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE, Kuerer HM, Buchholz T, Ames FC, et al. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):228-34.
15. Kuerer HM, Singletary SE, Buzdar AU, Ames FC, Valero V, Buchholz TA, et al. Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg* 2001;182(6):601-8.
16. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2303-12.
17. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103(4):689-95.
18. Shen J, Valero V, Buchholz TA, Singletary SE, Ames FC, Ross MI, et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11(9):854-60.
19. Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L, Youmsi E, Rajan R, Garbay JR, et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 2004;101(5):918-25.
20. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008;26(5):814-9.
21. Peintinger F, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM,

- Boughey JC, Buzdar AU, Yu TK, et al. The safety of breast-conserving surgery in patients who achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2006;107(6):1248-54.
22. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47(1):207-14.
23. Rouzier R, Puzstai L, Garbay JR, Delaloue S, Hunt KK, Hortobagyi GN, et al. Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 2006;107(7):1459-66.
24. von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G, Löhner A, Gerber B, Heinrich G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005;16(1):56-63.
25. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2676-85.
26. Clouth B, Chandrasekharan S, Inwang R, Smith S, Davidson N, Sauven P. The surgical management of patients who achieve a complete pathological response after primary chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(8):961-6.
27. Edeiken BS, Fornage BD, Bedi DG, Singletary SE, Ibrahim NK, Strom EA, et al. US-guided implantation of metallic markers for permanent localization of the tumor bed in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *Radiology* 1999;213(3):895-900.
28. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, Hunt KK, Yu TK, Woodward WA, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer* 2007;110(11):2420-27.