



**T.C**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİNİN NEOADJUVAN KEMOTERAPİSİNDE**  
**TAKSANLARIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Mustafa SAKALLI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2011**



**T.C**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİNİN NEOADJUVAN KEMOTERAPİSİNDE**  
**TAKSANLARIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Mustafa SAKALLI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Özkan KANAT**

**Bursa--2011**

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iii
Giriş .....	1
Gereç ve Yöntem .....	33
Bulgular .....	34
Tartışma ve Sonuç.....	47
Kaynaklar.....	54
Teşekkür .....	60
Özgeçmiş.....	61

## ÖZET

Meme kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoterapi önemli yer tutmaktadır. Neoadjuvan kemoterapide klasik yaklaşım antrasiklinli rejimlerin kullanılmasıdır. Bu çalışmada neoadjuvan FEC (n:121) veya TAKSAN'lı (n:45) kemoterapi alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek, hastalara ait demografik özellikler, tümör özellikleri, kemoterapi sayısı ve toksisitesi, hastalısız ve genel sağkalım süresi ile ilgili veriler tespit edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı FEC grubunda 50,75 (25–78), TAKSAN'lı grupta ise 48,22 (24–78) idi. FEC grubunda hastaların %43,8'i premenopozal, %56,2'si postmenopozal; TAKSAN grubunda ise hastaların %48,9'u premenopozal , %51,1'i postmenopozal olarak saptandı.

FEC alan hastaların % 38'inde, TAKSAN alan hastaların %28'inde nüks geliştiği saptandı. Hastalısız sağkalım FEC grubundaki hastalarda 77,75 (67,686-87,814 SD 5,135 %95 CI) ay iken TAKSAN grubunda 84,583 (72,695-96,472 SD 6,066 % 95 CI) ay olarak saptandı. Hastaların genel sağ kalımları FEC grubunda 97,628 (87,671-107,584 SD 5,080 %95CI) ay iken TAKSAN grubunda 98,795 (88,374-109,215 SD5,316 %95CI) ay olarak saptandı. TAKSAN grubunda hem hastalısız hem de genel sağ kalım süreleri FEC grubundan daha uzun olarak bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,142). TAKSAN grubunda tüm parametrelerde FEC grubundan daha iyi veriler elde edilmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

**Anahtar kelimeler:** Meme ca, neoadjuvan kemoterapi, FEC ve TAKSAN kemoterapileri.

## SUMMARY

### The Efficacy Of Taxans In Neoadjuvant Chemotherapy Of Breast Cancer

Neoadjuvant chemotherapy plays special role in the treatment of breast cancer. The classical approach in neoadjuvant chemotherapy is using anthracycline based regimens. In this study documents about patients demographic and tumor features, the cycle and toxicity of chemotherapy, disease free and over all survivals were established by retrospective investigation of patients files who were taken FEC (n=121) and TAXAN (n=45) based chemotherapies. The mean age in FEC group was 50,75 (25-78), in TAXAN group 48,22 (24-78) % 43,8 of the patients in FEC group were premenopausal and %56,2 were postmenopausal; in TAXAN group %48,9 were premenopausal and %51,1 were postmenopausal.

Relapse was observed in FEC group % 38 and in TAXAN group %28 of the patients. Disease free survival in FEC group was 77,75 (67,686-87,814 SD 5,135 %95 CI) month and in TAXAN group was 84,583 (72,695-96,472 SD 6,066 % 95 CI) month. Over all survival in FEC group was 97,628 (87,671-107,584 SD 5,080 %95CI) month and in TAXAN group was 98,795 (88,374-109,215 SD 5,316 %95CI) month. Although the disease free and over all survival in TAXAN group was longer than FEC group, this difference was not statistically meaningful. In spite of the fact that all the parameters in TAXAN group were better than FEC group, the differences were not statistically meaningful.

**Key words:** Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, FEC and TAXAN chemotherapy.

## GİRİŞ

Meme kanseri batı ülkelerinde kadınlarda en çok görülen kanser türü olup, kansere bağlı ölümler arasında da akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Daha erken evrede tanı konulması ve daha etkili tedavi şekillerinin bulunması ile meme kanserine bağlı mortalite 1990 yılından itibaren düşüş göstermiştir(2). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde kadınlar arasındaki kansere bağlı ölümlerde ilk iki sırayı akciğer ve meme kanseri almaktadır. Akciğer kanserlerinden ölümlerin daha fazla olması, kadınlar arasındaki sigara alışkanlığının artışı ve son 50 yılda meme kanserlerinden ölüm oranlarının stabil kalması gibi nedenlerle izah edilmektedir. Hatta yaşla orantılı olarak meme kanserlerine bağlı ölüm oranları hafif azalmıştır. Oysa meme kanseri insidansında bir artma söz konusudur. Örneğin yine ABD'de 1940-1982 yılları arasında ortalama meme kanseri insidansındaki artış %1,2 iken, 1982-1986 yılları arasında bu oran %4'e yükselmiştir. İnsidanstaki artışa rağmen mortalitenin azalması; hastalığın benign formunun artmış olması, erken teşhis yada tedavideki ilerlemelere bağlı olabilir (3). Kadınlarda meme kanseri gelişme riski tüm yaşam boyunca (0-110 yaş) %7-10 arasındadır. Yani yaklaşık her 10 ile 14 kadından biri meme kanserine yakalanmaktadır.

Meme kanseri 25 yaşın altında nadirdir ve görülme sıklığı yaşla orantılı olarak artar. En sık 45- 74 yaşları arasında görülür(2).

Türkiye'de meme kanseri insidansı bölgeden bölgeye coğrafik, sosyal, kültürel faktörler nedeni ile farklılık arz eder. Doğu bölgelerinde insidans 20/100.000 iken batı bölgelerinde batılı yaşam tarzı, erken menarş, geç menopoz, ilk doğum yaşınının 30'un üstünde olması, çocuk emzirme süresinin az olması gibi nedenlerle 50/100.000'dir.

**Tablo-1:** Sağlık bakanlığı verilerine göre ülkemizde yıllara göre tahmini meme ca'lı hasta sayısı.

2010	48.809
2011	50.399
2012	51.990

## **Etiyoloji**

### **I. Genetik Etkenler**

Asyalı kadınlarla batı ülkelerinin kadınları arasında meme kanseri görülme sıklığı ve mortalitesindeki belirgin farklar, meme kanserli kişilerin ailelerinde 2-3 kat artmış meme kanseri ortaya çıkışı, meme kanseri oluşumunda genetik etkilerin rol aldığını düşündürmektedir (4-6).

Ailesel yatkınlıkta, meme kanserli kadınların kadın akrabaları daha yüksek bir riske sahiptir. Bu riskin sadece anne ve kız kardeş için değil, anne ile baba tarafındaki tüm kadın akrabalar için geçerli olduğu bilinmektedir (7). Meme kanseri frekansı hastaların 1. derece yakınlarında, başka tip kanseri olan kontrol grubunun yakınlarına oranla 2 kat fazladır. Risk postmenapozal hastaların yakınlarında artmazken, premenapozal hasta akrabalarında 9'a yükselmektedir (7). Buna göre anne ve kız kardeşinde meme kanseri bulunan bir genç kadında hayat boyu meme kanseri gelişme ihtimali %50'dir. Aile hikâyesi olan kadınlarda meme kanserinin ortaya çıkma yaşı daha erken olup, hastalık bilateral olmaya meyillidir ve hastalığın erken ortaya çıkışı özellikle annesinde meme kanseri olanlarda daha belirgindir (8).

Lynchve ark. (9) gerçek herediter meme kanserli olguların, tüm olguların ancak %8'ini oluşturduğunu saptamıştır . Claus ve ark. (10) geniş bir grupta yaptığı çalışmada hastalığın genç yaşta ortaya çıkışın da herediter olgular için ek bir gösterge olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

## **II. Herediter Sendromlar**

Bu sendromlar herediter meme over kanseri sendromu, bölgeye spesifik herediter meme kanseri, Li-Fraumeni sendromu, Cowden sendromu ve Muir sendromu olup ayırıcı tanı ve ailelerin yönlendirilmesi bakımından önemlidir.

## **III. Reprodüktif Etkenler**

Erken menarşın meme kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Fakat bunun yanında ilk düzenli menstruasyon yaşında önemlidir. Düzenli ovuluar dönemlerin sayısının artması östrojene maruz kalmayı artıracaktır. Yine menarşı geç başlayan kadınlarda östrojene maruz kalmanın azalacağı gösterilmiştir (11). Aktif menstruasyon dönemi 40 yıl veya daha fazla süren kadınlarda risk aynı dönemi 30 yıl veya daha az olan kadınların 2 katıdır(12). İlk doğumunu 30 yaşından sonra yapan bir kadında kanser riski, ilk doğumunu 20 yaşından önce yapan bir kadına göre 4 kat fazladır (13). Hiç doğurmamış kadınlarda ise riskin 2 kat fazla olması paradoks bir şekilde; evli fakat geç doğum yapan kadınlarda riskin hiç doğum yapmamış kadınlara göre daha fazla olduğunu ortaya çıkarmaktadır (14).

## **IV. Laktasyon**

Laktasyon etkisinin hangi bölgede olduğu henüz anlaşılamamıştır. Ancak uzun süren laktasyonların toplam ovuluar dönem sayısını azaltarak koruyucu bir etki yapması beklenmektedir (15). Laktasyonun süresinin artması durumunda meme ca riski düşmektedir (16)

## **V. Spontan ve Tıbbi Düşükler**

Farklı sonuçlar olmasına rağmen genel olarak gebeliği tamamlanmamış kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı yönündedir (17).

## **VI. Hormonlar**

Yıllardır meme kanseri hormonlara bağlı bir neoplazm olarak düşünülür. Hormonlar; hücre proliferasyonunu stimüle ederek, hücre



bölünmesini arttırarak ve rastlantısal mutasyonlara yol açarak meme kanserine yol açabilirler.

Östrojenlerin tümör hücreleri üzerine direkt etkileri de olup, mitojenik büyüme faktörlerinin salgılanmasına neden olurlar (18). Meme kanserli kadınların idrarlarında östriolün, östron ve östradiole göre azaldığı; plazmalarında ise total ve serbest östradiolün arttığı saptanmıştır (19). Hayvan çalışmalarında ise östron ve östradiolün karsinojenik etkileri olduğu, östriolün ise bazı kanserojen maddelerin etkisini engellediği ve diğer iki östrojeni inhibe ettiği gösterilmiştir (20).

Doğum yapmış kadınlarda, hiç doğum yapmamış kadınlara göre plazma cinsiyet hormonu bağlayabilen globülinin (SHBG-sex hormone binding globulin) yüksek düzeylerde saptanması ve androjenlerle, östrojenlere bağlanabilen SHBG'nin östrojenin meme epiteline girişini engellediğinin gösterilmesi östrojenin karsinojenik etkisini desteklemektedir (21).

Androjen düzeyi yüksek postmenapozal kadınlarda meme kanseri görülme sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak iki prospektif çalışmada premenapozal kadınlarda testosteron seviyesi ile meme kanseri arasında ilişki saptanmamıştır (22).

## **VII. Ekzojen Hormonlar**

### **VII.A. Oral Kontraseptifler (OK)**

OK kullanımı ile meme kanseri arasındaki ilişkinin varlığı uzun süreli tartışmalara neden olmuştur. Birçok epidemiyolojik çalışma OK kullananlar ile kullanmayanlar arasında meme kanseri oranları açısından bir farkın olmadığı yönündedir. Buna bağlı olarak bazı yazarlar erken premenopozal meme kanserinde artış olduğunu ileri sürerlerken bazı yazarlar da bunun tam tersine premenopozal dönemde meme kanserinde bir artışın olmadığını iddia etmektedirler.

Sonuç olarak halen OK kullanımı veya son zamanlarda OK kullanımı ile daha lokalize premenopozal meme kanserleri görülmektedir. Daha önce OK kullanımı metastatik meme kanseri riskini azaltmaktadır. Genç yaşta OK

kullanmak meme kanseri riskini %20 arttırmaktadır. OK kullanımı aile anamnezi olan ve benign mastopatisi olan kadınlarda meme kanseri riskini daha da arttırmaz. OK kullanırken aile öyküsü, alkol alımı, emzirme gibi diğer meme kanseri risk faktörleri göz önüne alınmalıdır.

### **VII.B. Hormon replasman tedavisi**

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmaların ışığında postmenopozal kadınların semptomları için kullandığımız hormon tedavisinin (HT) meme kanseri yapıp yapmadığı halen tartışılmaya devam etmektedir. Ancak postmenopozal bir kadında semptomların tedavisi için halen en geçerli yolun HT olduğu ve HT'nin kişiselleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir. HT'nin mümkün olan en kısa süre ve en az doz kullanılması üzerinde durulmuştur. HT ve meme kanseri konusunu irdelenecek olursak yakın zamana kadar gözlemsel çalışmaların çoğu 5 yıl ve üzerinde kullanımda postmenopozal kadında meme kanseri riskini arttırdığını belirtmişlerdir.

### **VII.C. Ovulasyon indüksiyon ajanları (OİA)**

Birçok olgu-kontrol veya kohort tarzı epidemiyolojik çalışma infertilite ve meme kanseri riski ilişkisi açısından kesin bir sonuç vermemektedir. Bazı çalışmalar infertil kadınlar arasında meme kanseri riskinin arttığını iddia ederken, bu bulguların aksine herhangi bir risk artışının olmadığını da söyleyenler vardır.

Sonuç olarak infertilite tedavisinde kullanılan OİA'larının meme kanseri riskini arttırdığına ait bilgiler kuvvetli deliller ile henüz kanıtlanmamıştır. Ancak bugün için OİA'larını mümkün olan en kısa süreli olarak kullanmak tavsiye edilmektedir. OİA'ları kullanıldığında da meme kanseri insidansındaki artış ilk bir yıl içinde olmaktadır.

## **VIII.Çevresel Etkenler**

### **VIII.A. Beslenme**

Yağdan zengin beslenmenin hayvanlarda meme tümörleri oluşturduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Ancak insanlar üzerinde yapılan pek çok çalışmanın sonucunda beslenmedeki yağ miktarı ile meme kanseri oluşumu arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (23).

Meme kanseri ve beslenme faktörlerinin ilişkisi araştırıldığında en belirgin ortaya konulmuş olan risk artırıcı faktör alkoldür. Reichman (24) günde 12 gr alkol alımının premenapozal kadınlarda total östrojen düzeyini artırdığını göstermiştir. Alkol alımının orta yaştan sonra bırakılmasının artmış olan riski azalttığı da pratik olarak gösterilmiştir. Alkolün bir diğer olumsuz etkisi folik asit inaktivasyonu üzerinden olmaktadır.

### **VIII.B. İyonizan radyasyon**

İmmatür meme dokusuna ve göğüs duvarına uygulanan 3 gray'ın altındaki dozların meme gelişmesinde gecikme oluşturmadığı bilinmektedir (25). Çocukluk çağında Hodgkin hastalığı nedeniyle meme dokusunu kısmen veya tamamen içine alan sahalardan radyoterapi gören kişilerde erişkin yaşlarda meme kanseri sıklığında artış bildirilmektedir (26). Bu nedenle çocukluk çağında Hodgkin hastalığı nedeniyle ışınlanmış kadınların 20 yaşından sonra yılda bir mamografi yaptırılarak takibi önerilmektedir. Akciğer tüberkülozu nedeniyle çok sık tekrarlanan fluoroskopik tetkiklere maruz kalan hastalarda da artmış meme kanseri sıklığı bildirilmiştir. Bu tetkikler 10-14 yaş arası yapılmış ise maximum risk artışı mevcuttur (27).

### **VIII.C. Sigara**

Yapılan geniş çalışmalarda sigara içimi ile meme kanseri riski arasında hiçbir ilişki gösterilememiştir (28).

## **IX. Memenin Selim Lezyonları**

### **Klinik**

Meme kanseri genelde uzun ve sinsi bir seyre sahiptir. Hastalığın çok önemli bir özelliği de heterojen karakterli oluşudur. Bu durum tanı ve tedavide daima göz önünde bulundurulmalıdır. Meme kanserli kadınların %70 kadarında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Kansere nedeniyle oluşan kitlelerin büyük bir kısmı (%45) üst-dış kadrantadır. Bunu %25 ile santral kadrant takip eder, üst-iç kadrant %15, alt dış kadrant %5'dir. Bu dağılım meme kadrantlarının ihtiva ettiği meme dokusu ile paralellik gösterir.

Meme dokusunun koltukaltı uzantısında da (axiller kuyruk) kansere rastlanır. Klinik ve laboratuvar kontrollerde bu bölge de göz önüne

alınmalıdır. Kitle çoğu kez ağrısızdır ve kadın tarafından rastlantı sonucu bulunur. Kitle genellikle sert ve hareketsizdir, ancak etrafındaki meme dokusu ile birlikte hareket eder ve bu özelliği ile bir fibroadenomun hareketinden kolayca ayırt edilebilir. Daha çok 40'lı yaşlardaki kadınlarda rastlanan medüller kanserler kenar ve yüzey düzgünlüğü ve mobil oluşları nedeniyle fibroadenomlara çok benzerler. Bu kanserleri mamografik ve ultrasonografik özellikleri ile de fibroadenomlardan ayırt etmek mümkün olmayabilir.

Memedeki kitlenin ele gelmesi, bunun deriye yakın ya da derinde oluşuna ve memenin büyüklüğüne bağlı olmakla birlikte genelde 1 cm boyutuna ulaşmasını gerektirir. Meme muayenesinde kitle aramak ve varsa özelliklerini saptayabilmek için palpasyon, usulüne uygun ve özenle yapılmalıdır (29). En iyi muayene zamanının mensin 6-7.günleridir (30). Meme içerisinde büyüyen tümör Cooper bağlarını infiltre ettiğinde bu bağların kılmasına neden olur. Cooper bağlarının kılması ise deriyi tümöre doğru çekerek derinin çukurlaşmasına (göbekleşme, retraksiyon) yol açar. Deri retraksiyonu başlangıç döneminde hasta yatar ya da oturur durumdayken görülmeyebilir; ancak kollar yukarı kaldırıldığında ya da hasta öne doğru eğildiğinde ortaya çıkabilir. Bu yollarla belirmeyen deri retraksiyonu kitlenin üzerindeki deri baş ve işaret parmakları arasında hafifçe sıkılarak görünür duruma gelir. Memede bulunan her kitlede buna deri retraksiyonunun eşlik edip etmediği mutlaka araştırılmalıdır. Deri retraksiyonunun varlığı memedeki kitlenin çok büyük olasılıkla kanser olduğunu düşündürmelidir.

Meme asinüslerini saran lenf damarlarına giren tümör hücreleri memenin yüzeyel ve derin pleksuslarına taşınarak bir yandan bölgesel lenf bezlerine giderken özellikle subareolar pleksustan çıkan dallarla meme derisi lenfatiklerine taşınır. Lenf damarları içerisinde artan tümör hücre miktarı lenf damarlarında daralmaya ve dolayısıyla lenfatik akımın yavaşlamasına yol açar. Lenf akımındaki yavaşlama ise deri ve derialtı dokusunun aşırı beslenmesine neden olur. Deri kalınlaşır, kıl folikülleri içeri çekilmiş gibi kalır ve bu durum deriye portakal kabuğu (peaud'orange) görünümü kazandırır. Bu görünüm ileri evre meme kanseri belirtisidir.

Tümör hücrelerinin deri lenfatiklerini daha fazla tıkaması sonucu derinin beslenmesi bozulur; önce deri kızarır, eritem oluşur. Zamanla beslenmesi daha da bozulan deride ülserasyonlar başlar. Meme derisinde eritem ve ülserasyon oluşması meme içinde büyüyen tümörün doğrudan meme derisini infiltre etmesi ile de ortaya çıkar. Bazen meme derisi lenfatikleri içindeki tümör hücreleri bulunduğu yere yerleşip çoğalmaya devam eder ve bir nodül oluşturur. Bu nodüllere satellit nodül denir.

Bazen tümör özellikle derin planda olanlar, arkaya doğru büyürken önce pektoral kasın fasiyasını daha sonra da pektoral kası ve toraks duvarını tutar. Tümör pektoral kası tutmuşsa hasta rahat pozisyonda otururken, meme her yöne doğru hareket ettirilebilir; şayet hasta o taraftaki kolunu uyluğuna bastırıp ya da muayene eden hekimin omuzunu itmeye çalışıp pektoralis kasını sabit hale getirirse meme oynatılamaz. Toraks duvarının infiltrasyonunda ise hasta rahat durumda olduğunda da meme hareket ettirilemez.

Memenin santral kadranda yer alan bir tümör bazen meme başını içeri doğru çekerek meme başı retraksiyonuna yol açar. Bazı kadınlarda meme başı retraksiyonu yapısalıdır, bunlar daima iki taraflıdır ve memelerin gelişmesi ile beraber oluşmuştur. Çok az da olsa patolojik bir neden içermeyen tek taraflı meme başı retraksiyonu da vardır. Tek taraflı ve sonradan oluşmuş meme başı retraksiyonlarının ardında kanserle aynı sıklıkta kronik enfeksiyonlar ve enflamasyonlar bulunur ve bunların ayırımı için titiz araştırma gerekir.

Meme üst kadranda yer alan tümörlerde meme başı tümörün bulunduğu kadrana doğru çekilebilir. Bu durum memelerde ve meme başlarında asimetrik görünüme yol açabilir.

Kadınların %1'inde karşı memede de eşzamanlı olarak primer meme kanseri gelişir ve kitle palpabl boyutta olabilir. Primer tümörün bulunduğu memede aynı kökenli (multifokal) veya farklı kökenli (multisentrik) tümörler olabilir. İncelemede bu durum daima göz önünde bulundurulmalıdır.

Meme kanserli kadınların ortalama %10 kadarında ilk belirti meme başından olan akıntıdır . Laktasyonda olmayan kadınların önemli bir

bölümünde meme başı-areola bölümü baş ve işaret parmağı arasında yeterli basınç uygulayarak sıkıldığında meme başında akıntı olur. Bu tip akıntılar, altında herhangi bir patoloji yatmadığından, normal kabul edilir. Spontan akıntılarının %90'a yakınının altında selim bir olay yatsa da akıntının nedenini ortaya çıkaracak araştırmaların yapılması gerekir. Spontan meme akıntılarının bir bölümü fizyolojiktir. Örneğin puberte esnasındaki seröz gebeliğin son trimester ve laktasyon başlangıcındaki kanlı, uzun süre gebelik önleyici hap alanlardaki koyu renkli ve klimakteryumdaki kirli bulanık akıntılar gibi. Kanserin neden olduğu meme başı akıntısı hemen daima tek taraflı, tek porustan ve spontandır. Areolaya bası yapıldığında her zaman aynı tek porustan gelir. Akıntının önemli bir özelliği de seröz, seröz-kanlı ya da kan oluşudur. Bu akıntıya palpabl bir kitle de eşlik edebilir. Kitle varsa daima areola altındadır ve üzerine basılınca bol miktarda akıntı olur. Bu nedenle areola ve çevresi dikkatle palpe edilmelidir. Bu niteliği taşıyan akıntılarının %8-10'unu kanser, geriye kalanının ise yarısı intraduktal papillom ve diğer yarısı da intraduktal ektazi olmasına rağmen neden kesinlikle açığa kavuşturulmalıdır.

Hastaların %2'sinde kanser kendini önce meme başı daha sonraları areolayı da içine alabilen ekzamatiform bir lezyon ve erozyon ileri dönemde ülserasyon ile ortaya koyar. Meme başları tahrişe açık bölgelerdir. Bu nedenle meme başlarında bu tip olaylara rastlamak olağandır. Tahrişin neden olduğu bu tip lezyonlar meme başlarını korumak ve bir pomad kullanmakla kısa sürede iyileşir. Tedaviye rağmen iki hafta içinde iyileşmeyen lezyonlarda paget düşünmeli ve gerekli işlemler yapılmalıdır. Paget kanserinde meme başından kanlı akıntı da olabilir. Bu nedenle meme başından akıntı şikayeti olan hastalarda meme başı ve areolada erozyon ve ülserasyon olup olmadığı kontrol edilmelidir. Ayrıca Paget kanserlilerin yarısına yakınında areola altında bir kitle oluştuğundan bu bölge palpasyonla dikkatlice kontrol edilmelidir.

Hastaların %2-4'ünde kanser inflamasyon enfeksiyon bulguları ile ortaya çıkar. Meme derisi kızarır ve kalınlaşarak portakal kabuğu görünümü alır; iki parmak arasında sıkıştırılınca portakal kabuğu görünümü çok daha

belirginleşir. Lokal ısı, hassasiyet ve ağrı vardır. Meme bütünüyle büyümüş ve sertleşmiştir, içinde herhangi bir kitle palpe edilemez. Bu görünümü dolayısıyla inflamatuvar kanserli hastaların azımsanmayacak bir bölümü uzun süre antibiyotik tedavisi görür. 1-2 haftalık antibiyotik tedavisine cevap vermeyen durumda ileri inceleme yapılmalıdır. Enflamatuvar kanser tanısı klinik olarak konulan bir tanıdır ve hemen daima aynı tablo çizilmiştir.

Memesinden şikayetle gelen bir kadında klinik bulguların değerlendirilmesinin yanı sıra hastanın yaşı, adet durumu, doğum ve laktasyon, pelvis içi ve endokrin sistemle ilgili hastalık ve ameliyatlar, daha önce kullandığı veya kullana geldiği ilaçlar, daha önceki meme sorunları ve meme ameliyatları meme kanseri risk faktörleri de incelenip göz önünde bulundurulmalıdır.

## **Tanı**

### **I. Fizik muayene (FM)**

Premenopozal kadında FM için en uygun zaman menstrüasyonu takip eden haftadır. Bu dönemde meme en az gergin düzeydedir. Palpasyon özellikleri ile kitle benign, malign ya da kuşkulu olarak tanımlanır. Benign kitleler genellikle iyi sınırlı, hareketli, sert ya da yumuşak olup, üzerindeki deride değişikliğe yol açmazlar. Fibrokistik değişiklikler sıklıkla yaygın simetrik kalınlaşma tarzında bulgu verir. Malign kitleler ise sert, immobil, çevre yumuşak doku ve deriye fikse olup sınırları düzensizdir (31). Hassasiyetin olmaması karsinom için tipiktir ama değişmez bir bulgu değildir. Kitle üzerindeki deride çöküntü, meme başında çekilme ve kanlı akıntı maligniteyi düşündürülen bulgulardır. Eritemli, gergin ve dokunmakla ağrılı lezyonlar mastit gibi enfeksiyöz etiyolojiyi düşündürür. Apse formu oluşmuş ise daha iyi sınırlandırılabilen kitle bulgusu alınır. Ancak benzer semptomların inflamatuvar meme karsinomlarında da olabileceği akılda tutulmalıdır. Değişik serilere göre tek başına meme muayenesi ile doğru tanı konma oranı %44-85 arasında değişmektedir (32-35).

Boyd ve ark.'nın(36) çalışmasında deneyimli klinisyenler arasında bile FM bulguları açısından yüksek oranda uyumsuzluk olabileceği bildirilmiştir . Lumpektomi uygulanmış ve radyoterapi almış meme kanseri olgularında ele gelen kitleler nüks açısından iyi irdelenmelidir. Bu hastalarda ilk 10 yıl içinde nüks görülme olasılığı %10 düzeyindedir (37)

FM'de ele gelen kitle kistik ya da solid özellikte olabilir. FM ve mamografisi kuşkulu olmayan ve aspirasyon sonrası rezorbe olan berrak içerikli kistik bir kitlede malignite olasılığı çok düşük olduğundan, sitolojik inceleme her zaman anlamlı ve ekonomik olmayabilir. Ciatto ve ark.'nın (38) bir çalışmasında 6782 kist sıvısı incelenmiş ve bunlar içinde atipik hücre görülen 1677 olguya cerrahi biyopsi uygulanmıştır. Rastlantısal okült lobuler karsinom olan bir olgu dışında hiçbirinde malignite saptanmamıştır. Bu çalışmada berrak kist sıvılarında %24,7 gibi yüksek oranda atipik hücre varlığı bildirilmesine rağmen bu olgularda malignite oranının çok düşük olması tartışmaya açık bir durum teşkil etmektedir. Bulanık yeşil renkli ve kanlı içeriği olan kistik kitlelerde ise karsinom oranı %1 düzeyindedir (39). Kanlı içeriği olan, aspirasyon sonrası rezorbe olmayan ya da İİAB'ni takiben kısa aralıklarla (4-6 hafta içinde) tekrarlayan kistlerde cerrahi eksizyon planlanmalıdır. 40 yaş üstü kadında FM'de saptanan solid kitle aksi kanıtlanıncaya kadar olası karsinom olarak kabul edilmeli ve bunu ekarte etmeye yönelik olarak tetkikler planlanmalıdır. Bu durumda ilk yapılacak şey mamografik inceleme ve sonrasında İİAB'dir (40). 40 yaş altı kadında meme dokusunun yoğun özelliği dolayısıyla mamografi anlamlı değildir ve ultrasonografiye (USG) yönlendirilmelidir. USG'de kitle saptanmadığı takdirde 2-4 ay aralıklarla FM tekrarlanabilir(41). 35-40 yaş arası normal ya da kuşkulu USG bulguları olan kadında ise mamografi yapılabilir. Kitle klinik muayenede benign özellikte ise hasta ve cerrahın ortak kararı ile eksizyon planlanabilir ya da takibe alınır. Klinik olarak takip edilecek kitlenin benign natürünü konfirme etmek amacıyla USG ve İİAB yapılmalıdır (42). Daha sonrasında her 3-4 ayda bir kitlenin özellikleri tekrar değerlendirilir. Benign özellikteki dominant kitlelerde böyle bir yaklaşım ancak bu konuda deneyimli klinisyenlerin kontrolünde yapılmalıdır.



## II. Radyolojik İnceleme

Meme lezyonlarının yaklaşık %25'i kistik olup, USG ile solid/kistik ayrımı efektif olarak yapılabilir. Özellikle mamografinin normal olduğu, ancak FM'de kuşkulu olan lezyonların yorumlanmasında USG yardımcı olabilir. USG tarama testi olmamakla birlikte, 40 yaş altı kadında, dense meme dokusu olan ve FM'de ele gelen benign özellikteki kitlelerin tanısında mamografiden daha duyarlıdır. Mamografide ise temel amaç kitlenin özelliklerini tanımlamaktan ziyade, klinik olarak gizli lezyonlar açısından memeyi değerlendirmektir. Diğer bir deyişle mamografi bir tarama testidir. Erken tanıda, 40 yaş üstü kadında yılda bir kez periyodik mamografik tetkik önemli olmakla birlikte, ele gelen kitle ile birlikte olan meme kanserlerinin %9-22'sinde mamografi normal olabilmektedir (43,44). Dolayısıyla memede dominant bir kitle varlığında mamografinin normal olması karsinomu kesin olarak ekarte ettirmez. Tanısal mamografi meme kanserinin saptanmasında %87 oranında duyarlılığa sahiptir(45). 35 yaş altı kadında ve gebelerde ise yöntemin duyarlılığı oldukça düşüktür. Mamografik olarak meme karsinomları tipik olarak spiküle sınırlıdır ve ince kalsifikasyonlar içerir. Ancak fibrokistik değişiklikler, yağ nekrozu ve skar dokusu da sıklıkla bu bulguları verebilir. Ya da daha az sıklıkla karsinomlar düzgün sınırlı kitle imajı oluşturup, fibroadenom yada lenf nodunu taklit edebilir. Dolayısıyla mamografik sonuç her zaman üçlü test içinde değerlendirilmeli ve yorumlanmalıdır. Radyolojik inceleme öncesi İİAB yapılmışsa en az 2 hafta sonra mamografi ya da USG çekilmelidir. İİAB sonrası gelişebilecek küçük hematomlar radyolojik olarak yorumlama hatalarına ve yanlış pozitif tanıya yol açabilir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme son yıllarda memede tanısal amaçlı kullanıma girmiştir. MR özellikle silikon implantlı memenin incelenmesinde ve USG ya da mamografinin problemlili olduğu durumlarda (meme koruyucu cerrahi yapılanlar, primeri bilinmeyen aksiller metastazı olan vakalar, yoğun postoperatif skar dokusu olanlar, çok dens meme parankimi olan kadınlar) tercih edilir. Ancak MR, insitu ve 3 mm'den küçük kanserlerin saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Bununla birlikte yüksek riskli hasta grubunda MR'ın duyarlılığı mamografiye kıyasla oldukça yüksektir (46).

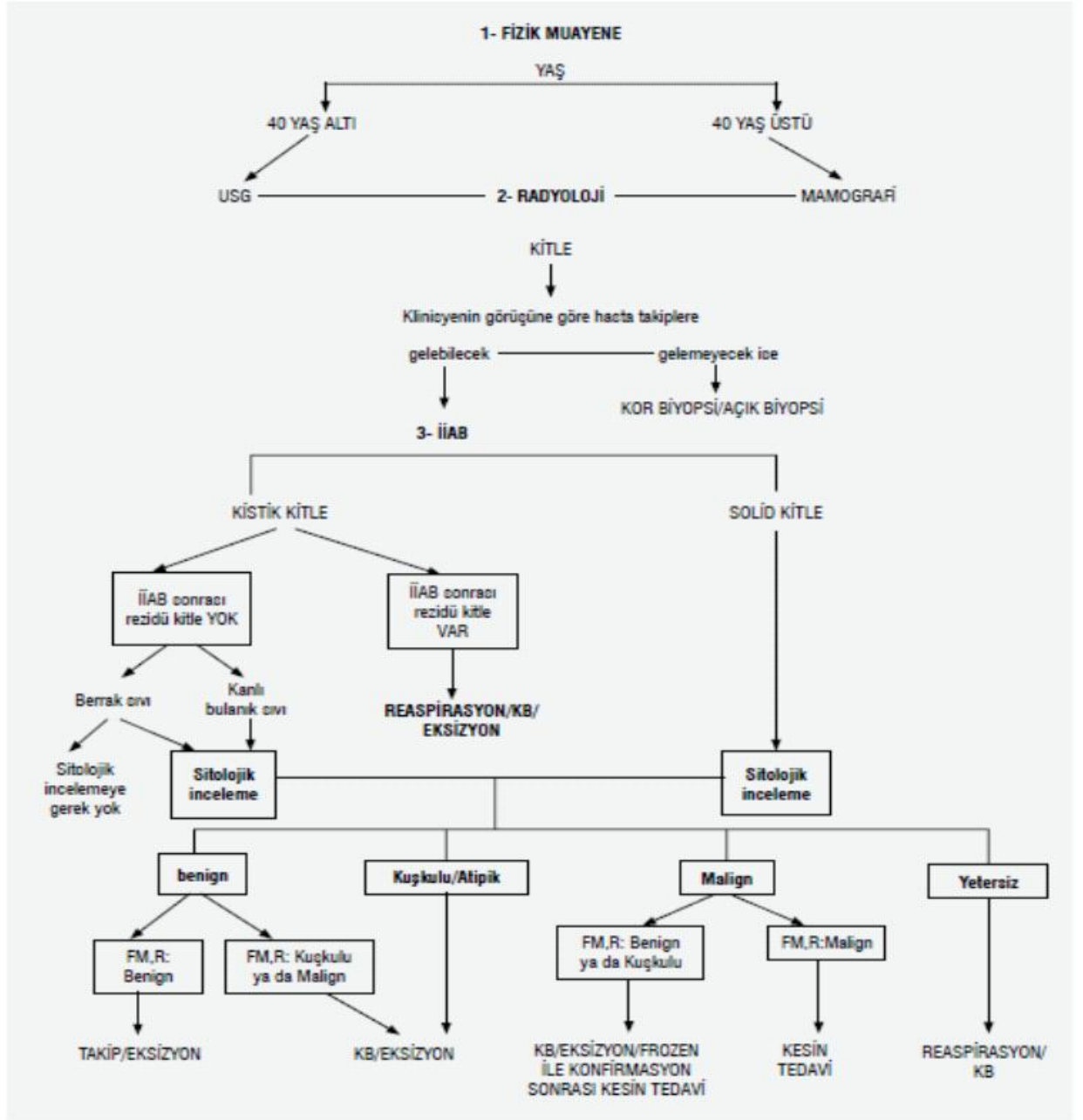
### III. Biyopsi

Memede solid ya da kistik bir kitleye; ele geliyor ise direkt, ele gelmiyor ise görüntüleme eşliğinde "stereotaktik" (USG/mamografi eşliğinde) biyopsi yapılabilir. Memede biyopsi amaçlı üç farklı yöntemden biri tercih edilir: İİAB, kör (kalın) iğne biyopsisi ve cerrahi eksizyonel biyopsi. Klinisyen; hastanın takiplere gelme durumu, mamografi/USG bulguları, hangi biyopsi yönteminde daha deneyimli olduğu, patoloğuna güveni ve klinikopatolojik iletişimin derecesine göre hangi yöntemi seçeceğine karar verir. Lokal ya da genel anestezi altında yapılan cerrahi eksizyonel biyopsi; biyopsi yöntemleri içinde en travmatik, en pahalı ve ardında bıraktığı skar dokusu ile daha sonraki mamografik takiplerde en çok sorun yaratan yöntemdir. Hastanın takibe alınamayacağı durumlarda direkt tanısal amaçlı açık biyopsi yapılabilir. Kör biyopsi ise genellikle 14-18 gauge kesici iğnelerle yapılan, doku örneği elde edilen, daha az travmatik ve açık cerrahi biyopsiye kıyasla daha az skar dokusu bırakan bir yöntemdir. Ancak kuşku kitlelerde, milimetrik çaptaki küçük lezyonları atlama olasılığı vardır. İİAB ile kıyaslandığında özgüllük; kör biyopsi ve İİAB'de aynı iken, duyarlılık İİAB'de daha yüksektir (İİAB: %97,5; kor biyopsi:%90) (47).

Ancak mutlak duyarlılık oranları kıyaslandığında tam tersi olarak kör biyopsinin İİAB'ne belirgin üstünlük gösterdiği de bildirilmektedir(48). Berner ve ark.'nın (49) çalışmasında tanısal yeterli materyal içeren İİAB ve kör biyopsisinde her iki yöntemde de yüksek özgüllük ve duyarlılık oranları saptanmıştır (İİAB ve kor biyopsi için sırasıyla özgüllük %63,7 ve %94,5; duyarlılık %92,2 ve %88,3). Ancak her iki yöntem arasında yeterlilik açısından belirgin fark izlenmiştir. İİAB'de yetersiz materyal oranı %19,1 iken, kör biyopside %1,1 olarak bildirilmiştir (49). Fibrotik lezyonlar ya da yoğun fibrozisin eşlik ettiği radyal skar ve lobuler karsinom gibi durumlarda, preoperatif tanı için kor biyopsi tercih edilen yöntemdir. Yine İİAB'nin yetersiz kaldığı durumlarda ya da ele gelmeyen lezyonlarda görüntüleme eşliğinde kör biyopsiye başvurulabilir (50). Ele gelmeyen lezyonlar genelde atipik hiperplazi ve intraduktal karsinom gibi İİAB'de tanısal sorun yaratan lezyonlardır.

İİAB özellikle ele gelen kitlelerde yüksek tanısal değere sahiptir. Ele gelmeyen lezyonlarda İİAB'nin tanısal doğruluğu büyük oranda aspiratörün ve sitopatoloğun deneyimiyle direkt ilgilidir. Ancak kör biyopsilerde de %9 oranında yanlış negatif tanı olasılığı akılda tutulmalıdır (47-51). Dolayısıyla normal meme dokusu şeklinde tanı verilen kör biyopsilerde, bu histolojinin klinik ve mamografik olarak saptanan hedef lezyonu yansıtmayı yansıtmadığı iyi irdelenmelidir. Literatürde materyal yeterliliğine dair genel kabul edilmiş bir kriter olmamakla birlikte, Nottingham grubu malignite kuşkusu olan lezyonlarda en az 5 biyopsi alınmasını önermektedir (49-52). Buna karşın çoğunlukla deneyimli ellerde 2 pasaj yeterli olabilmektedir (53). Eğer patolojik kalsifikasyon görüldüyse bu sayı 8-10'a da çıkabilmektedir. Berner ve ark.'nın (49) çalışmasında kör biyopside yanlış negatif tanı alan 11 (%5,7) karsinom olgusunda, İİAB'de bu olgulardan altısında malign, iki olguda ise kuşkulu malign tanı verilmiştir. Burada, her iki yöntemin birbirlerini tamamlayıcı olma özelliğini ortaya koymaktadır. Ancak İİAB'nin kör biyopsisinin yerini alabileceği de ileri sürülmektedir (54). Kör biyopsinin İİAB'ne bazı üstünlükleri olarak; benign lezyonlarda kesin tanı vermesi, malign lezyonlarda invazyon, derece, hormon reseptör durumu ve diğer prognostik belirleyiciler hakkında bilgi vermesi ve neoadjuvant tedavi planlanmasına olanak tanınması sayılabilir (54,55). Ancak İİAB'de de, deneyimli ellerce yapıp değerlendirildiğinde kör biyopsideki veriler elde edilebilir (56). İİAB ve kör biyopsisinin kombine kullanımı diğer bir alternatif yöntemdir. Özellikle malign düşünülen olgularda; sitoloji ile hızlı tanı; kor biyopsi ile de histolojik konfirmasyon yapılarak yanlış pozitif tanı riski önlenir ve ayrıca tedaviyi yönlendirmede işe yarayacak prognostik bilgiler elde edilir (57). Ancak sonuçta doku elde edilen her durumda parafin takip ve kesit gerekliliği maliyeti artırdığı gibi tanı zamanını geciktirmekte ve dolayısıyla hasta anksiyetesini de uzatmaktadır. Biyopsi yöntemleri içinde İİAB; en basit, en hızlı, en az travmatik, en ekonomik olan ve aynı zamanda yüksek tanısal doğruluk oranına sahip bir yöntemdir (39-41). Anestezi ve hospitalizasyon gerektirmemesi, poliklinik şartlarında yapılabilir olması diğer önemli avantajlarıdır. Cerrahi biyopsi ile kıyaslandığında ABD'de her 1000 İİAB'de 250.000-750.000 dolar arası

tasarruf sağlanmaktadır (58). Ayrıca USG ya da mamografi eşliğinde yapılan stereotaktik İİAB, ele gelmeyen milimetrik kitlelerde ya da mikrokalsifikasyonlarda dahi tanı olanağı sağlayabilmektedir (59-61). Boerner ve ark.'nın 1885 olguyu gözden geçirdikleri serilerinde kesin benign ve malign tanısal kategorilere bakıldığında, USG eşliğinde İİAB'nin duyarlılığı %97 ve özgüllüğü %99 olarak saptanmıştır (59). Aynı seride yanlış negatif tanı %3,7; yanlış pozitif tanı ise %0,68 olarak bildirilmiştir. Stereotaktik İİAB'de temel sorun, tanısal olmayan materyal oranının yüksekliği olup; geniş serilerde bu oran %8,6-36 arasında değişmektedir (62-65). İşlem sırasında deneyimli bir sitopatolog eşliğinde on-site sitolojik inceleme ile yeterliliğin anında değerlendirilmesi ve buna göre birden fazla örnekleme ile bu sorun en aza indirgenebilir (61). USG eşliğinde İİAB'de benign ve yetersiz tanıları mutlaka klinik ve radyolojik bulgularla korele edilmeli ve uyumsuz olgularda biyopsiye gidilmelidir (59).



**Şekil-1:**Meme ca'da tanısal algoritma.

## Patoloji

Meme malign tümörlerinin önemli bölümü adenokarsinomlardır ve günümüzde bunların memenin terminal duktal lobuler ünitesinden köken aldığı kabul edilmektedir. Skuamöz hücreli karsinom, phyllodes tümör, sarkom ve lenfoma gibi adenokarsinom dışı diğer malign tümörler ise %5'den

az bir grubu oluşturmaktadır. Histolojik olarak meme karsinomları insitu ve invaziv karsinomlar olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. İnsitu karsinomda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı iken, invaziv (infiltratif) karsinomda neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromaya invazyon göstermektedir. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir.

İnvaziv meme karsinomları morfolojik olarak birbirinden farklı fenotipik özellikler gösterebilen tümörlerdir ve bunların bazılarının klinik ve prognostik açıdan karakteristik özellikleri vardır. Histopatolojik sınıflamada, tümör hücrelerinin sitolojik özellikleri yanı sıra oluşturdukları yapısal paternler de göz önüne alınmaktadır. İnvaziv karsinoma değişik oranlarda insitu komponent eşlik edebilmektedir. Bu iki komponentin morfolojik özellikleri her zaman birbiri ile paralellik göstermeyeceğinden invaziv komponentin tip tayini insitu komponentten bağımsız olarak yapılmalıdır. Günümüzde meme karsinomlarının histolojik sınıflamasında en çok kullanılan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen sınıflamadır

**Tablo-2:** Meme ca sınıflaması.

<b>1. İn situ karsinom</b> - İn situ duktal karsinom - İn situ lobuler karsinom
<b>2. İnvaziv karsinom</b> - İnvaziv duktal karsinom - İnvaziv lobuler karsinom - Tubuler karsinom - İnvaziv kribriform karsinom - Medüller karsinom - Müsinöz karsinom - İnvaziv papiller karsinom - İnvaziv mikropapiller karsinom - Apokrin karsinom - Sekretuar (juvenil) karsinom - Adenoid kistik karsinom - Metaplastik karsinom - Nöroendokrin karsinom - İnflamatuar karsinom

## **I. İnsitu Duktal Karsinom**

Günümüzde Duktal Karsinoma İnsitu (DCIS) tüm meme kanserlerinin %15-25 ini oluşturmaktadır. Bazı serilerde mamografik olarak saptanan palpabl olmayan meme kanserlerinin %45'i DKİS'dir. DKİS semptomatik (palpabl kitle, meme başı akıntısı, paget) ve asemptomatik (mamografik) bulgular olarak karşımıza çıkar. Ortalama 50 yaşındaki kadınlarda görülür. Hastaların %70'i postmenopozal dönemdedir. Meme biyopsilerinde %5-6 arasında saptanır. Meme kanseri biyopsilerinde ise %25-35 civarında bulunur. Aksiller metastaz bulunma olasılığı %1-2'dir. DKİS'da invaziv kanser gelişim riski normal kişilere göre 10-16 defa daha fazladır (%30-50). Genellikle %99 aynı memede gelişir.

## **II. İnsitu Lobüler Karsinom**

LKİS (Lobüler Karsinoma İnsitu) hemen daima 35-55 yaşları arasındaki premenopozal ve hormon replasman tedavisi gören postmenopozal kadınlarda bulunur. Başka bir nedenle yapılan meme biyopsisi spesimenlerinde rastlantı sonucu ortaya çıkarılan mikroskopik bir bulgudur. Kanser ya da kanser prekürsörü değildir. Meme kanseri gelişiminde bir risk faktörüdür. Kitle oluşturmaz, meme başı akıntısına neden olmaz. Varlığının belirtisi olabilecek kendine özgü bir klinik ve mamografik bulgusu yoktur. Sıklıkla multisentrik ve bilateraldir. Metastaz görülmez.

## **III. İnvaziv Duktal Karsinom (spesifik olmayan tip)**

İnvaziv meme kansinomlarının en sık görülen tipidir (%70-80) ve diğer alt tiplerden herhangi birine ait spesifik özellikleri taşımayan geniş bir grubu oluşturmaktadır. Makroskopik olarak olguların çoğu sert kıvamlı ve düzensiz sınırlıdır. Kesit yüzeyi sarımsı-gri renkte ve kumlu görünümde olup çevre meme dokusuna doğru yıldızsı uzantılar göstermektedir. Kitlenin santral bölümünde elastotik stromanın oluşturduğu beyaz renkli noktavari odaklar veya çizgiler bulunabilir. Özellikle büyük boyutlu tümörlerde nekroz, kanama ve kistik dejenerasyon görülebilir. Bu tümörlerin yoğun fibröz stromaya sahip formları önceleri "skirrö karsinom" olarak isimlendirilmişse de, günümüzde ayrı bir mikroskopik tip olarak tanımlanmamaktadır. Bu tümörlerin mikroskopik özellikleri oldukça değişkenlik göstermektedir. İyi

diferansiye tümörler minimal hücresel atipi gösteren tübüler yapılardan oluşmakta ve bu nedenle sklerozan adenozis, radyal skar gibi benign psödoinfiltratif lezyonlar ile ayırıcı tanı güçlüğü oluşturabilmektedir. Bu tür invaziv duktal karsinomlar tipik olarak östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olup HER-2/neu (c-erbB-2) overekspresyonu göstermezler. Az diferansiye invaziv duktal karsinomlar ise, büyük pleomorfik hücrelerden oluşan irili ufaklı kitleler şeklindedir ve hormon reseptör ekspresyonu daha az; buna karşın HER-2/neu overekspresyonu daha fazladır. İnvaziv duktal karsinomların çoğu bu iki grup arasında kalan orta derecede diferansiye formlardır. Duktal karsinomlarda tümör hücreleri genel olarak, lobuler karsinom hücrelerine göre daha büyük ve pleomorfik, daha geniş sitoplazmalı ve nukleolleri belirgindir.

Olguların %60'ında kalsifikasyon ve nekroz görülür. Özellikle az diferansiye formlarda yaygın nekroz sonucu psödokist gelişebilir. Stromadaki lenfoplazmositer hücre yanıtı ve desmoplazi değişkendir. İltihabi hücre yanıtı fazla olan tümörlerin medüller karsinomlar ile karıştırılmaması gereklidir. İnvaziv duktal karsinomların %70-80'inde östrojen reseptörü, %60-70'inde progesteron reseptörü, %15-30'unda HER-2/neu pozitifdir.

#### **IV. Yaygın İn Situ Komponent İçeren İnvaziv Duktal Karsinom**

İnvaziv karsinomlardaki insitu duktal karsinom komponenti oldukça değişkendir ve olguların çoğunda insitu ve invaziv komponentin grade'leri birbiri ile paralellik göstermektedir. Eğer tümör içinde veya çevresinde invaziv tümörün %25'inden fazlasını oluşturan insitu duktal karsinom var ise "yaygın insitu komponent içeren invaziv duktal karsinom" olarak isimlendirilmektedir. Bu durum özellikle meme koruyucu cerrahi uygulanmış olgularda lokal nüksler açısından önem taşımaktadır.

#### **V. İnvaziv Lobuler Karsinom**

Tüm invaziv meme karsinomlarının %5-15'ini oluşturmaktadır ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda daha sık görülmektedir. Diğer tip invaziv meme karsinomlarına göre daha yüksek oranda bilateral ve multifokal olurlar. Makroskopik olarak sert kıvamlı düzensiz sınırlı kitle oluşturabildikleri gibi, bazen de belirgin bir kitle olmaksızın sınırları belirsiz bir indürasyon



şeklinde görülebilirler. İnvaziv lobuler karsinomun klasik tipinde kohezyon yetenekleri az olan küçük, dar sitoplazmalı uniform hücreler tek sıralı hücre dizileri oluşturmakta ve normal duktuslar çevresinde targetoid tarzda konsantrik dizilim göstermektedir. Solid tip invaziv lobuler karsinomda yukarıda tanımlanan tipik lobuler karsinom hücreleri diffüz üreyiş gösterirken, alveolar tipte ise yirmi veya daha fazla hücreden oluşan yuvarlak hücre kümeleri oluşturmaktadır. Tubulolobuler varyant invaziv lobuler karsinomun iyi diferansiye formudur ve klasik invaziv lobuler karsinom alanları yanı sıra mikrotubuler yapılar da içermektedir. Pleomorfik tip invaziv lobuler karsinomda klasik infiltrasyon paternini oluşturan hücreler iri ve pleomorfiktir. Histolojik alt tipler invaziv lobuler karsinomun prognozunu belirlemektedir. Klasik tipe göre tubulolobuler tip daha iyi, pleomorfik ve solid tip ise daha kötü prognoz göstermektedir. Diğer meme karsinomları ile karşılaştırıldığında, invaziv lobuler karsinomun farklı bir metastaz paterni vardır. Periton, retroperiton, kemik, leptomeninks, gastrointestinal sistem, overler ve uterusu metastaz sıktır. Buna karşın akciğer ve plevra metastazı daha az görülmektedir. İnvaziv lobuler karsinomların %70-95'i östrojen reseptörü, %60-70'i progesteron reseptörü pozitifdir. Pleomorfik tip dışında HER-2/neu genellikle negatiftir.

#### **VI. Tubüler Karsinom**

Meme karsinomlarının %2'sini oluşturmaktadır. Ancak günümüzde mamografinin tarama amaçlı kullanımı ve yeni tekniklere bağlı olarak, 1 cm'den küçük tümörlerin %10'unun tübüler karsinom olduğu gösterilmiştir.

#### **VII. İnvaziv Kribriform Karsinom**

İnvaziv karsinomların nadir görülen bir tipi olup tübüler karsinom gibi çok iyi prognoza sahiptir.

#### **VII. Müsinöz (Kolloidal) Karsinom**

Az görülen bir tip olup meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturur. Daha çok ileri yaş kadınlarda görülür ve prognozu iyidir.

#### **VIII. Medüller Karsinom**

Meme karsinomlarının %1-5'ini oluşturur. Medüller karsinom daha çok 50 yaş altındaki kadınlarda ve BRCA1 genini taşıyanlarda görülür. İyi

sınırlı, yumuşak kıvamlı kitle oluşturur ve bu nedenle klinik ve radyolojik olarak fibroadenom gibi benign meme lezyonu olarak yorumlanabilir.

#### **IX. İnvaziv Papiller Karsinom**

İnvaziv meme karsinomlarının nadir görülen bir tipidir. Makroskopik olarak genellikle iyi sınırlıdır. Fibrovasküler koku olan papiller yapıların varlığı karakteristik mikroskopik özelliğidir. Prognozu genellikle iyidir.

#### **X. İnvaziv Mikropapiller Karsinom**

Pür formu invaziv meme karsinomlarının %1-2'sini oluşturur. Daha fazla sıklıkta mikst tipte invaziv karsinomlarda, özellikle invaziv duktal karsinoma eşlik eden ikinci bir komponent şeklindedir.

#### **XI. Sekretuar (Jüvenil) Karsinom**

Nadirdir ve genellikle 30 yaş altındaki kadınlarda görülür. Genellikle iyi sınırlı kitle oluştururlar. Prognozu oldukça iyidir.

#### **XII. Metaplastik Karsinom**

Adenokarsinom ile birlikte sarkoma benzer işsi hücreli alanlar, skuamöz diferansiasyon, kondroid ve osseöz diferansiasyon alanları içeren tümör grubudur. Bazen pür skuamöz hücreli karsinom şeklinde de görülebilir. Nadir bir tümör olup prognozu kötüdür.

#### **XIII. Nöroendokrin Karsinom**

Meme karsinomlarının %2-5'ini oluşturur. Genellikle ileri yaş kadınlarda görülür. Bu grup tümörler gastrointestinal sistem ve akciğerdeki nöroendokrin tümörlere benzer morfolojik özellikler gösterirler.

#### **XIV. Apokrin Karsinom**

Nadir görülen tümör grubudur. Tümör hücreleri iri, geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı, belirgin nükleollü olup tübüler yapılar ve kordonlar oluşturmakta ya da solid üreyiş göstermektedir. Prognozu aynı grade ve evredeki invaziv duktal karsinomlar ile aynıdır.

#### **XV. İnflamatuar Karsinom**

İnvaziv meme karsinomlarının özel bir klinik prezentasyonudur. Yaygın dermal lenfatik invazyon sonucunda lenfatik drenaj bozulur ve deride ödem yanı sıra eritem, endurasyon, hassasiyet ve portakal kabuğu görünümü vardır. İnflamatuar bir durumu taklit etmesi nedeniyle bu isim verilmiştir.

Mikroskopik olarak herhangi bir inflamatuvar tablo yoktur. Altta yatan invaziv karsinom genellikle yüksek grade'li invaziv duktal karsinomdur.

### **TNM Evrelemesi**

Meme kanserinde TNM evrelemesi 2003 (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER - AJCC)

#### **Primer Tümör (T)**

Patolojik ve klinik sınıflamalarda primer tümörün tanımlanması aynıdır. Tümör boyutu ölçümü eğer fizik muayene ile yapıldıysa, sınıflamada ana gruplar (T1, T2 veya T3), mamografik veya patolojik olarak yapıldıysa T1'in alt grupları kullanılabilir.

**TX** Primer tümör saptanamamaktadır

**T0** Primer tümör yok

**Tis** Karsinoma in situ

**Tis(DCIS)** Duktal karsinoma in situ

**Tis(LCIS)** Lobuler karsinoma in situ

**Tis (Paget)** Meme başının kitlesiz Paget hastalığı

(Tümör olan Paget hastalığında sınıflama tümörün boyutuna göre yapılır.)

**T1** Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az

**T1mic** En büyük boyutu 0,1 cm veya daha az olan mikroinvazyon

**T1a** En büyük boyutu 0,1cm'den büyük olan ancak 0,5cm'yi geçmeyen tümör

**T1b** En büyük boyutu 0,5 cm'den büyük olan ancak 1 cm'yi geçmeyen tümör

**T1c** En büyük boyutu 1 cm'den büyük olan ancak 2 cm'yi geçmeyen tümör

**T2** En büyük boyutu 2 cm'den büyük olan ancak 5 cm'yi geçmeyen tümör

**T3** En büyük boyutu 5 cm'den büyük olan tümör

**T4** Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım

**T4a** Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı

**T4b** Meme cildinde ödem (peau d'orange da dahil) veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri

**T4c** T4a ve T4b birlikte

**T4d** Enflamatuvar karsinom

### **Bölgesel Lenf Nodülleri (N)**

#### **Klinik Sınıflama**

**NX** Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır (örn. daha önce çıkartılmış)

**N0** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1** İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)

**N2** Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin\* aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarında metastaz

**N2a** Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz

**N2b** Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında klinik olarak belirgin\* ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz olduğunda

**N3** Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin\* ipsilateral internal mammaryal lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nod(ları) metastazı

**N3a** İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)ında metastaz

**N3b** İpsilateral internal mammaryal lenf nod(lar)ında veya aksiller lenf nod(lar)ında metastaz

**N3c** İpsilateral supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz

\* Görüntüleme metotları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile veya patolojik olarak açıkça görülerek saptanma durumunda 'klinik olarak belirgin' terimi kullanılır.

Patolojik Sınıflama (pN)<sup>a</sup>

**pNX** Bölgesel lenf nodları saptanamamakta (örn. patolojik inceleme için daha önce çıkartılmış veya çıkartılmamış)

**pN0** Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı olmayan, izole tümör hücreleri(ITH) için ek inceleme yok

Not: H&E boyası ile verifiye edilebilen ancak sıklıkla sadece immünohistokimyasal(IHK) veya moleküler metotlarla saptanan, 0,2mm'den daha geniş olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri 'izole tümör hücreleri(ITH)' olarak tanımlanır. ITH, proliferasyon veya stromal reaksiyon gibi malign aktivite kanıtlarını genellikle göstermez.

**pN0(i-)** Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif IHK

**pN0(i+)** Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif IHK, 0,2mm'den geniş IHK kümesi yok

**pN0(mol-)** Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)<sup>b</sup>

**pN0(mol+)** Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)<sup>b</sup>

(a) Sınıflama sentinel lenf nodu diseksiyonu uygulanan veya uygulanmayan aksiller lenf nodu diseksiyonuna göre yapılır. Ardından aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanmayan sentinel lenf nodu diseksiyonuna dayalı yapılan sınıflama, sentinel nod için (sn) ile belirtilir, örn ; pN0(i+)(sn).

(b)RT-PCR: revers transkriptaz/ polimeraz zincir reaksiyonu

**pN1** 1-3 arası aksiller lenf nodlarında ve/veya internal mamaryal nodlarda sentinel lenf nodudiseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil\*\*

**pN1mi** Mikrometastaz ( 0,2mm'den geniş, 2,0mm'den geniş değil)

**pN1a** 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz

**pN1b** Sentinel lenf nodu diseksiyonu ile internal mammaryal nodlarda mikroskopik hastalık olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil\*\*

**pN1c** 1-3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile mikroskopik olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil\*\* (3 aksillerlenf nodundan fazla pozitif nod varsa, artmış tümör yükünü göstermek için internal mammaryal lenf nodları pN3b olarak sınıflandırılır) (pN1a + pN1b).

**pN2** 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin\* metastaz

**pN2a** 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2,0mm'den büyük en az bir tümör odağı)

**pN2b** Aksiller lenf nodu metastazı yokken, internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin\* metastaz

**pN3** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklavikular lenf nodlarında, veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin\* ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz; veya internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastazla birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

**pN3a** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2,0mm'den büyük en az bir tümör odağı), veya infraklavikular lenf nodlarına metastaz

**pN3b** 1 veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak belirgin\* ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı veya sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan fakat klinik olarak belirgin olmayan\*\* mikroskopik hastalıkla birlikte 3 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mammaryal lenf nodlarında metastaz.

**pN3c** ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

\*Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanan metastazlarda 'klinik olarak belirgin' terimi kullanılır.

\*\* Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanamayan metastazlarda 'klinik olarak belirgin olmayan' terimi kullanılır.

**Uzak Metastaz (M)**

**MX** Uzak metastaz bulunamıyor

**M0** Uzak metastaz yok

**M1** Uzak metastaz var (Tümörün olduğu tarafta supraklaviküler lenf nodları ve karşı memenin bölgesel lenf nodlarına metastazlar dahil)

**Histopatolojik Grade(G):**

Medüller karsinom dışındaki tüm invaziv meme kanserleri derecelendirilmelidir. Buna invaziv lobuler ve müsinöz karsinomlar da dahildir.

**Gx** Değerlendirilemiyor

**G1** İyi diferansiye

**G2** Orta derecede diferansiye

**G3** Kötü Diferansiye

**G4** indiferansiye

**Rezidüel Tümör (R):**

Hastada küratif amaçlı tedaviden sonra kalan tümör (örn. Kür için cerrahi rezeksiyon) R sınıflaması adı altında bir sistemle sınıflanır.

**RX** Rezidü tümör varlığı gösterilememektedir

**R0** Rezidü tümör yok

**R1** Mikroskopik rezidü tümör

**R2** Makroskopik rezidü tümör

Evre 0	Tis	N0	M0	Evre IIIB	T4	N0	M0
					T4	N1	M0
					T4	N2	M0
Evre I	T1*	N0	M0				
Evre IIA	T0	N1	M0	Evre IIIC	Herhangi T	N3	M0
	T1*	N1	M0				
	T2	N0	M0	Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1
Evre IIB	T2	N1	M0				
	T3	N0	M0				
Evre IIIA	T0	N2	M0				
	T1*	N2	M0				
	T2	N2	M0				
	T2	N2	M0				
	T3	N1	M0				
	T3	N2	M0				

\*T1, T1mic'i de içerir.

**Not :** Cerrahi sonrası görüntüleme metodları uzak metastaz varlığını gösteriyorsa ( inceleme tanıdan sonraki 4 ay içinde ve hastalık progresyonu yok iken yapıldığında ve hasta henüz neoadjuvan tedavi almadı ise) evre değişebilir.

**Şekil-2:** Meme kanserinde TNM sınıflamasına göre evrelerin gruplandırılması (2003).

#### **Lokal ileri meme ca:**

Meme kanserinde uygun tedavi dizilerinin seçimi için temel gereklilik, öncelikle hastalığın yayılımı ve mikroskopik özelliklerinin tam olarak ortaya konulmasıdır. Kullanılan tanı araçlarının ve edinilen bilgilerin tümü; hastalığın doğru evrelendirilmesine, nüks risklerinin belirlenmesine ve tedaviye alınacak yanıtın önceden saptanabilmesine yöneliktir. Farklı prognostik özellikleri nedeniyle meme kanseri; erken, lokal ileri ve metastatik olmak üzere üç büyük gruba ayrılmıştır. Bilindiği gibi lokal ileri tümörler ameliyat öncesi kemoterapinin hastaya ameliyatla başlayan bir tedavi dizisinden daha fazla yarar sağlayacağına öngörüldüğü gruba oluşturmaktadır. Tanı sırasında operabl olan T3N1M0 dışındaki N2 tümörleri kapsayan Evre IIIA, T4 tümörleri içeren Evre IIIB ve N3 tümörlerin bulunduğu Evre IIIC bu grupta yer almaktadır. Neoadjuvant kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi tedavi uygulanan büyük Evre IIA ve IIB tümörler bu tanımın dışındadırlar. Evre IIB



tümörler esas olarak lokal ileri grupta bulunmakla birlikte son yıllarda yukarıya kayma eğilimi göstermektedirler.

Erken evre	Evre 0	Tis	N0	M0
	Evre I	T1	N0	M0
	Evre IIA	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
Lokal ileri evre	Evre IIB	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
	Evre IIIA	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
T3		N1	M0	
Metastatik	Evre IIIB	T3	N2	M0
		T4	N(herhangi)	M0
	Evre IIIC	T(herhangi)	N3	M0
	Evre IV	T(herhangi)	N(herhangi)	M1

**Şekil-3:** Lokal ileri meme ca.

Neoadjuvant kemoterapi görmesi planlanacak hasta grubunu tanımlamak için de çeşitli zorluklar karşımıza çıkmaktadır. Klasik olarak evre III= neoadjuvant kemoterapi kavramının yanında lokal ileri tümörlerde meme koruyucu cerrahi tedavinin giderek yaygınlaşmasına bağlı olarak bu grubun üst sınırında ve erken evrenin alt sınırlarında endikasyon açısından değişimler gözlenmektedir. Eğer hasta, tümör boyutu dışında diğer meme koruyucu tedavi kriterlerine uymakta ise büyük evre IIA, IIB ve T3 N1M0 tümörlerde neoadjuvant tedavi sonrası meme koruyucu cerrahi tedavi seçeneği de kendisine belirtilmesi gereken bir zorunluluk haline gelmektedir. Bu grupta yer alan hastalarda tedavi öncesi primer tümör ve aksillanın durumu hakkında eksiksiz bilgi edinilmesi çok daha fazla önem kazanmıştır.

Tanısal açıdan bakıldığında neoadjuvant kemoterapi öncesi iğne aspirasyon biyopsileri veya kesici iğne biyopsileri ile tümör ve aksiller lenf nodlarının durumu belirlenmeli, özellikle aksillada klinik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile yetinilmemelidir Preoperatif kemoterapiye yanıtı ölçülebilmek için fizik muayene ve mamografilere ek olarak MR %77'lik sensitivitesi ile daha sağlıklı sonuçlar vermektedir (Mamografide %40). Kemoterapi öncesi pozitif olan aksillanın, kimyasal tedavi sonrası negatif

bulunması tartışmalı olmakla birlikte tümörün küçülmesinden daha önemli bir yanıt kriteri olarak değerlendirilmektedir. Neoadjuvant kemoterapi sonrası patolojik komple veya parsiyel yanıt oranları bize lokal ileri tümörlü hastaların yaklaşık %30'unun meme koruyucu cerrahi tedaviye aday olduğunu göstermektedir. Bu özellik kesici iğne biyopsileri sırasında tümörün içine titanyum klipslerin yerleştirilmesini zorunlu hale getirmektedir. Aksi halde kemoterapiye tam yanıt alındığında meme koruyucu cerrahinin yerini ve sınırlarını belirlemek mümkün değildir.

Neoadjuvant kemoterapi öncesi veya sonrası sentinel lenf nodu biyopsileri de büyük merkezlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2006 kılavuzunda neoadjuvant kemoterapi öncesi klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda biyopsi yapılabileceği belirtilmiştir. Sentinel negatif ise definitif cerrahi tedavi sırasında aksiller diseksiyon yapılmayabilir. Pozitif ise kemoterapi sonrası Level I,II aksilla diseksiyonu gerçekleştirilebilir. Sentinel lenf nodu histolojik olarak pozitifse, o zaman primer cerrahi tedavi sırasında I. ve II. düzeyde aksiller diseksiyon gerçekleştirilmelidir. Kemoterapi öncesi sentinel lenf nodu eksizyonu yapılmamışsa, primer cerrahi tedavi sırasında I. ve II. derece aksiller diseksiyon veya sentinel lenf nodu eksizyonu (sentinel lenf nodu pozitifse,I. ve II. düzeyde aksiller diseksiyon) yapılmalıdır. Sentinel lenf nodlarının saptanabilme ve hatalı negatiflik oranları ise erken evredekilerle benzer oranlardadır. Tanısal açıdan önemli bir diğer faktör de östrojen, progesteron reseptörlerine ek olarak epidermal growth faktör reseptör overekspresyonunun prognostik ve prediktif önemi nedeniyle tüm meme kanserlerinde Her 2/neu ekspresyonunun belirlenmesidir. Over ekspresyon gösteren tümörlerde neoadjuvant kemoterapi rejimine trastuzumab eklenmesi, yaklaşık %25 olan patolojik komple yanıt oranını iki katına çıkarabilmektedir.

## Tedavi

NSABP(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-18 çalışması sonuçları, preoperatif kemoterapi sonrasında memenin korunma oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (66). Bununla beraber, preoperatif kemoterapi, evre II tümörü olan hastalarda sağ kalımda avantaj sağlamamıştır. NSABP B-27, 4 siklus AC sonrasında 4 siklus dozetakselle tedavi edilenlerde, cerrahi sırasında tam patolojik yanıt oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmada 2500 hasta randomize edilmiştir. Hastalısız sağkalım ve genel sağ kalımın daha iyi olduğu gösterilememiş, preoperatif ve postoperatif dozetaksel karşılaştırıldığında, klinik sonuç yönünden herhangi bir fark bildirilmemiştir (67). Adjuvan tedavi koşullarında tavsiye edilen rejimlerin preoperatif kemoterapi ortamında düşünmek uygun olacaktır. Aşırı HER2/*neu* ekspresyonu görülen tümörü olan ve neoadjuvan kemoterapi verilen kadınlarda, paklitaksele neoadjuvan trastuzumab eklenmesi, ardından FEC kemoterapisi verilmesi patolojik tam yanıt oranında %26'dan %65,2'ye ulaşan bir artışla ilişkiliydi ( $p=0.016$ )(68). Dolayısıyla, neoadjuvan kemoterapi rejimlerine trastuzumab eklenmesi, aşırı HER2/*neu* ekspresyonu yapan tümörlerde önemli görünmektedir. Meme koruyucu tedaviyi, meme ve bölgesel lenf nodu ışınlamasının yanında bireye özel (örn. taksanlarla) kemoterapi izlemelidir. İnternal meme lenf nodlarının bölgesel lenf nodu alanına dâhil edilmesinin gerekip gerekmediği açık değildir. Bu sonuçlarla adjuvan tedavi koşullarında tavsiye edilen rejimler preoperatif kemoterapi için de uygundur. Birkaç randomize çalışmada, östrojen reseptörü pozitif meme kanserli postmenopozal kadınlarda neoadjuvan endokrin terapinin değeri araştırılmıştır. Aromataz inhibitörüyle preoperatif hormon tedavisi, hormon reseptörü pozitif postmenopozal kadınların tedavisinde bir seçenektir. Tek başına anastrozol veya letrozol kullanımıyla daha yüksek meme koruyucu cerrahi oranları ve objektif yanıt elde edilebileceği gösterilmiştir (69,70).

Tümörün preoperatif kemoterapiye yanıt vermesi durumunda, meme koruyucu tedavinin şartları mevcutsa, lumpektomi artı aksiller lenf nodu

diseksiyonu düşünülebilir. Birkaç siklus preoperatif kemoterapiden sonra tümör hala yanıt vermiyorsa, yanıt minimale veya hastalık herhangi bir noktada ilerliyorsa, meme rekonstrüksiyonu olsun veya olmasın, mastektomi artı aksilla diseksiyonu yapılmalıdır. Bu hastalarda postoperatif tedavi, bireye özel olarak belirlenmelidir.

Lokal ileri meme kanserinde tedavi hemen her zaman multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Tedavi sıralarının belirlenmesi konusundaki görüş ayrılıkları günümüzde de sürmektedir. Ancak genellikle üç-dört kür antrasiklin içeren bir neoadjuvant kemoterapi kombinasyonunun sonrasında cerrahi tedaviyi takiben adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve reseptör durumuna göre endokrin tedavi yaygın olarak kullanılan sıralamayı oluşturmaktadır. Olguların özelliklerine göre kemoterapi rejimlerinde değişiklikler, eş zamanlı neoadjuvant kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları görülebilmektedir. Cerrahi tedavinin uygun olmadığı olgularda lokal regional tedavide radyoterapi seçilebilmektedir. Bu evredeki tümörlerin lokal cerrahi tedavisinde klasik yaklaşım sıklıkla modifiye radikal mastektomi uygulamasıdır. Ancak neoadjuvant kemoterapi sonrası alınan yanıt, olguların bir bölümünü meme koruyucu cerrahi tedaviye de uygun duruma getirmektedir. Bu gruba girebilecek hastaların seçiminde ve en uygun tedavi stratejisinin belirlenmesinde cerrah, radyolog, patolog, radyoterapist ve medikal onkologların işbirliği gerekmektedir

Neoadjuvant kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi tedavi kriterleri

- Hastanın memesinin korunması isteği
- Radyoterapi olanağı
- Cilt ödeminin kaybolması
- Rezidüel soliter tümör boyutunun <5cm olması
- Deri veya göğüs duvarı fiksasyonu bulunmaması
- Kollajen vasküler hastalıkların bulunmaması
- Yaygın meme içi lenfatik invazyon bulunmaması
- Yaygın şüpheli mikrokalsifikasyonların bulunmaması
- Multisentrik tümör olmaması

- Cerrahi sınırların negatif olması

Çeşitli merkezlerde Evre IIB ve Evre IIIA'daki olguların yarısına yakın bir bölümü meme koruyucu cerrahi tedaviden yararlanabilmektedir. Bu olanağın sağlanmasındaki en önemli etkenler ise tanı aşamalarında edinebilecek tüm bilgilerin ortaya konabilmesine ve tüm tedavi planının multidisipliner bir yaklaşımla oluşturulmasına bağlıdır.

AC (doksorubisin 60 mg/m<sup>2</sup> + siklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> her 3 haftada bir 4 kür)

CMF (siklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 40 mg/m<sup>2</sup> + 5-florourasil 600 mg/m<sup>2</sup> her 3 haftada bir 6 kür)

FEC (5-florourasil 500 mg/m<sup>2</sup> + epirubisin 100 mg/m<sup>2</sup> + siklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> her 3 haftada bir 6 kür)

CAF (siklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> + doksorubisin 50 mg/m<sup>2</sup> + 5-florourasil 500 mg/m<sup>2</sup> her 3 haftada bir 6 kür)

\*TAC (dozetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> + doksorubisin 50 mg/m<sup>2</sup> + siklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> her 3 haftada bir 6 kür)

\*Doz yoğun AC-P (doksorubisin 60 mg/m<sup>2</sup> + siklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> her 2 haftada bir 4 kür, takiben paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> her 2 haftada bir 4 kür, bütün kürler G-CSF desteğinde)

\*AC-T (doksorubisin 60 mg/m<sup>2</sup> + siklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> her 3 haftada bir 4 kür, takiben dozetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> her 3 haftada bir 4 kür)

---

**Şekil-4:** Meme ca'da kullanılan neoadjuvan kemoterapi rejimleri.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Neoadjuvan kemoterapi alan meme ca'lılarda FEC ve TAKSAN'lı kemoterapilerin etkinliklerinin karşılaştırılması konulu tez çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'nun 18 Mayıs 2010 tarih ve 2010-1/14 no'lu kararı ile başlatıldı. Çalışmaya 2000 ve 2009 yılları arasında U.Ü.T.F Onkoloji A.B.D(Ana Bilim Dalı)'da meme kanseri nedeni ile kemoterapi almış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bunlardan neoadjuvan kemoterapi almış olan hastalardan bilgilerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya alındı. Toplam 166 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Aldığı kemoterapiler karşılaştırıldı. Hastalar FEC ve TAKSAN'lı kemoterapi alanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların yaşı, tanı tarihleri, preop ve postop patolojileri, postop tümörün histolojik özellikleri, lokal nüks, organ metastazı, genel ve hastaliksız sağ kalım, kemoterapiye cevap oranlarına bakıldı. Genel sağ kalım tanı anından ex olunan veya çalışmanın bitirildiği tarihe kadar olan süre, hastaliksız sağ kalım operasyondan sonra nüks veya metastaza kadar olan süre olarak hesaplandı. Takipten çıkan hastalardan ev telefonu numarasına ulaşılanlar telefonla aranarak son durumları hakkında bilgi alındı. Telefon numarasına ulaşılamayanların Avicenna programı vasıtası ile T.C kimlik numaraları bulundu. T.C kimlik numaraları ile ilçe nüfus müdürlüğünden bu hastaların sağ olup olmadıkları ve vefat edenlerin ölüm tarihleri alındı. Bulgular SPSS 16 For Windows 7 programı vasıtası ile değerlendirildi.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

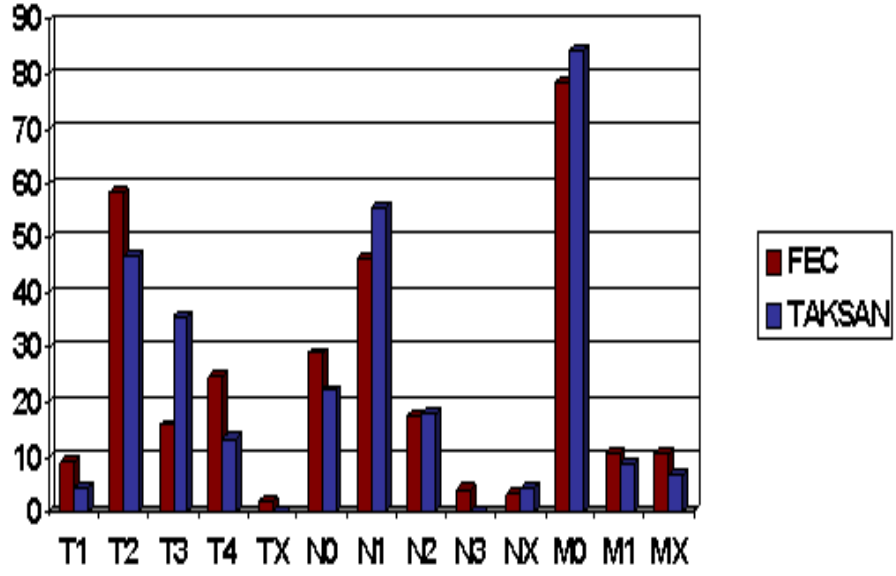
Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri Tablo-3'de gösterilmiştir. Buna göre çalışmaya alınan FEC grubunda yaş ortalaması 50,75 (25–78 SD 11,297) iken TAKSAN'lı kemoterapi grubunda 48,22 (24–78 SD 11,366) idi. FEC grubunda hastaların % 53 (%43,8)'i premenopozal, %56,2'si postmenopozal, TAKSAN grubunda % 22 (%48,9)'u premenopozal , % 23 (%51,1)'i postmenopozal olarak saptandı.

FEC grubunda T1 % 9,1, T2 % 48,8, T3 % 15,7, T4 % 24,8, TX % 1,7 iken TAKSAN grubunda T1 % 4,4, T2 % 46,7, T3 % 35,6, T4 % 13,3, TX % 0 olarak saptandı. FEC grubunda N0 % 28,9, N1 % 46,3, N2 % 17,4, N3 %4,1, NX %3,3 iken TAKSAN grubunda N0 % 22,2, N1 % 55,6, N2 % 17,8, N3 % 0, NX % 4,4 saptandı. FEC grubunda M0 % 88,0, M1 % 12,0 iken TAKSAN grubunda M0 %90,5 M1 % 9,5 olarak saptandı.

**Tablo-3:** Hastaların genel özellikleri.

	<b>FEC</b>	<b>TAKSAN</b>	<b>P değeri</b>
<b>YAŞ</b>	50,75 (11,297 SD 25–78) N=121	48,22 (11,366 SD 24–78) N=45	0,202
<b>MENOPOZ</b>			0,558
<b>PREMENOPOZ</b>	53 (%43,8)	22 (%48,9)	
<b>POSTMENOPOZ</b>	68 (%56,2)	23 (%51,1)	
<b>TÜMÖR</b>			
<b>T1</b>	11 (%9,1)	2 (%4,4)	
<b>T2</b>	59 (48,8)	21 (46,7)	
<b>T3</b>	19 (%15,7)	16 (%35,6)	
<b>T4</b>	30 (% 24,8)	6 (%13,3)	
<b>TX</b>	2 (%1,7)	0(%0)	
<b>N0</b>	35 (% 28,9)	10 (% 22,2)	
<b>N1</b>	56 (%46,3)	25 (% 55,6)	
<b>N2</b>	21(%17,4)	8 (% 17,8)	
<b>N3</b>	5(%4,1)	0 (% 0)	
<b>NX</b>	4(%3,3)	2 (% 4,4)	
<b>M0</b>	95 (% 88,0)	38 (%90,5)	
<b>M1</b>	13 (% 12,0)	4 (% 9,5)	



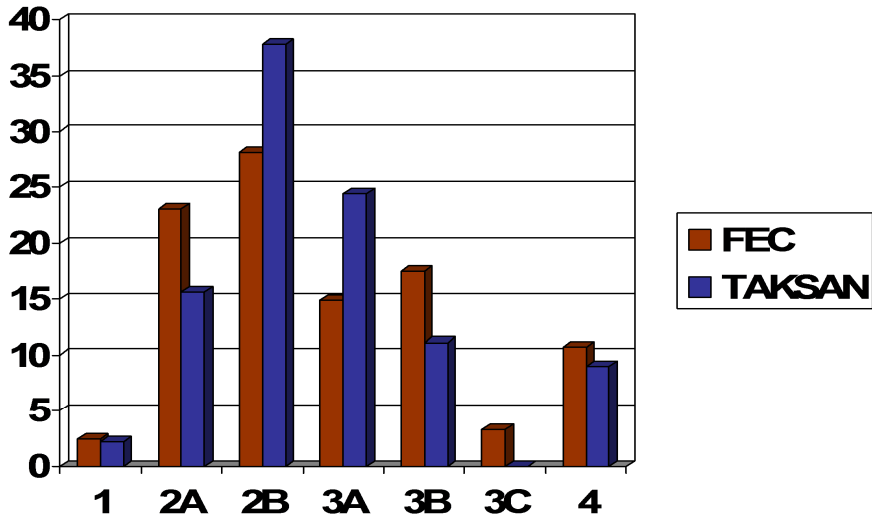


**Şekil-5:** Hastaların TNM dağılımı.

Hastaların evrelerinin dağılımı aşağıdaki Tablo-4 ve Şekil-6'da gösterilmiştir. FEC grubunda Evre 1 % 2,5 , Evre 2A %23,1, Evre 2B % 28,1, Evre 3A %14,9 , Evre 3B % 17,4 ,Evre 3C % 3,3 Evre 4 % 10,7 iken TAKSAN grubunda Evre 1 % 2,2 ,Evre 2A %15,6 ,Evre2B % 37,8 , Evre 3A %24,4 Evre 3B % 11,1 ,Evre 3C % 0 ,Evre 4 % 8,9 olarak saptanmıştır.

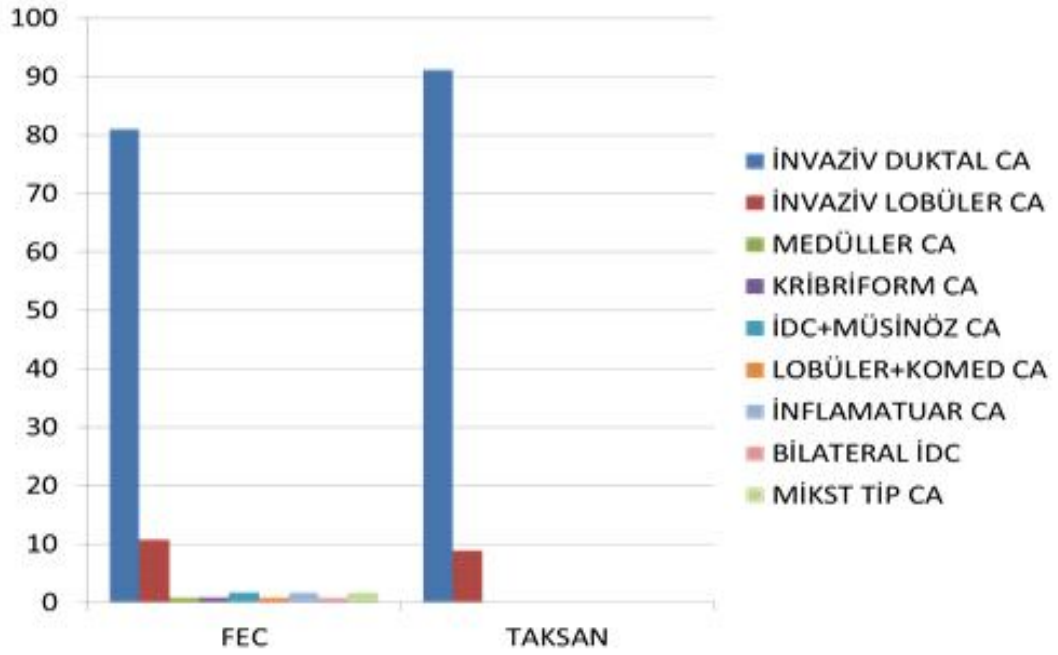
**Tablo-4:** Hastaların evrelerinin dağılımı.

Evre	FEC	TAKSAN
1	3 (%2,5)	1 (%2,2)
2A	28 (%23,1)	7 (%15,6)
2B	34 (%28,1)	17 (%37,8)
3A	18 (%14,9)	11 (%24,4)
3B	21 (%17,4)	5 (%11,1)
3C	4 (%3,3)	0 (% 0)
4	13 (%10,7)	4 (%8,9)



**Şekil-6:** Hastalarının evrelerinin dağılımı.

Hastaların kemoterapi öncesi patolojik tanıların dağılımı aşağıdaki Şekil-7’de gösterilmiştir. FEC grubunda İnvaziv duktal ca oranı %81,0, Lobüler ca oranı %10,7, TAKSAN grubunda ise sırasıyla %91,1 ve 8,9 olarak saptandı.



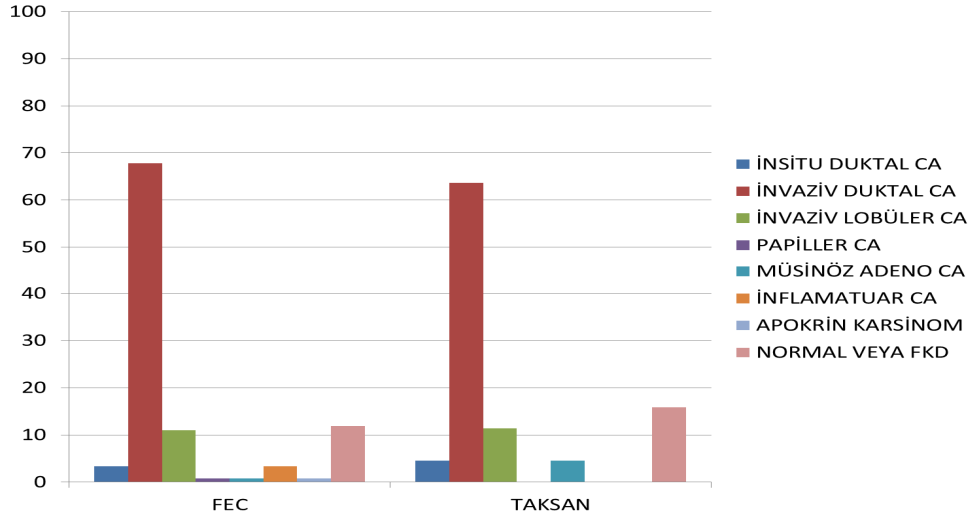
**Şekil-7:** Hastaların preop tanılarının dağılımı.

Hastaların tanıdan sonra operasyona kadar geçen süreler ay olarak aşağıdaki Tablo-5’de gösterilmiştir. Bu tabloya göre FEC grubunda hastalar median olarak tanıdan 4.4 (2,03-16,03 SD 1,99) ay sonra ,TAKSAN grubunda ise 4.08 (2,43-13,16 SD 1,67) ay sonra opere olmuştur.

**Tablo-5:** Tanıdan sonra operasyona kadar geçen süre (ay).

FEC	TAKSAN	P
4,4 (2,03-16,03 SD 1,99)	4,08 (2,43-13,16 SD 1,67)	0,259

Hastaların postop patolojilerinin dağılımı aşağıdaki Şekil-8’de gösterilmektedir. Buna göre FEC grubunda %67,8 ve TAKSAN grubunda %63,6 oranında invaziv duktal ca görülmüştür. İnvaziv Lobüler ca her iki grupta sırasıyla %11,0 ve 8,0 görülmüştür. FEC grubunda 18 hastada (%14) ve TAKSAN grubunda 9 hastada (%20) patoloji normal veya fibrokistik hastalık olarak saptanmıştır.

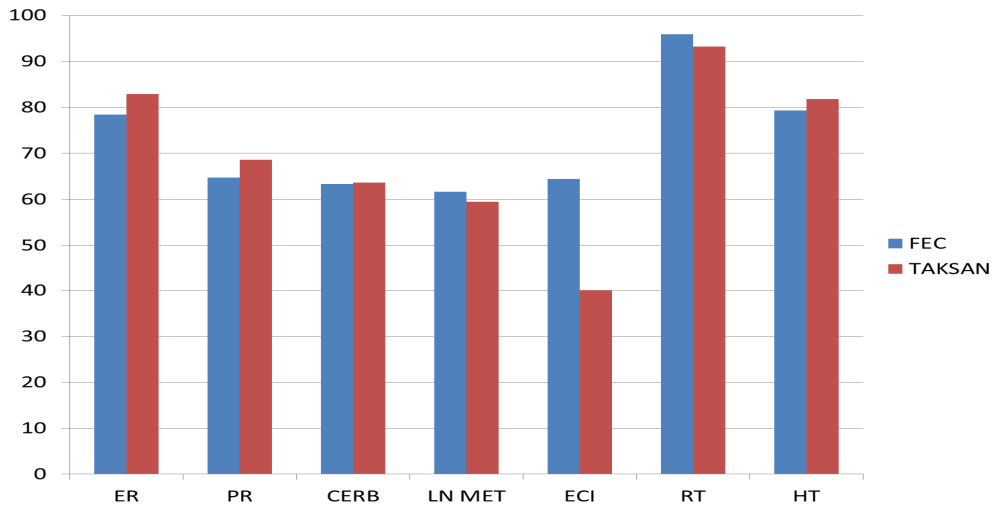


**Şekil-8:** Hastaların Postop patolojik dağılımı.

Hastaların postop tümör özellikleri aşağıdaki Tablo 6'da ve östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, cerb durumu, lenf nodu metastazı ve kapsül invazyonları, hastaların radyoterapi ve hormonoterapi alma durumu kendi içlerinde pozitiflik açısından Şekil 9'da görülmektedir. Bu tabloya göre her iki grupta östrojen reseptör pozitifliği FEC grubunda %78,4, TAKSAN grubunda %82,9'du. Progesteron reseptör pozitifliği FEC grubunda %64,7, TAKSAN grubunda %68,6 'dı. FEC grubunda %63,3 ve TAKSAN grubunda %63,6 C-erb pozitifliği mevcuttu. Çıkarılan lenf nodlarından metastazı olanlar FEC grubunda %61,7, TAKSAN grubunda %59,5'du. Bu lenf nodlarından kapsül invazyonu FEC grubunda %64,4, TAKSAN grubunda %40,0'dı. Hastaların FEC grubunda %95,9'u ve TAKSAN grubunda %93,2 si kemoterapiyi takiben Radyoterapi aldı.

**Tablo-6:** Hastaların tümör özellikleri.

	POZİTİF		NEGATİF	
	FEC	TAKSAN	FEC	TAKSAN
ER	80 (%78,4)	29 (%82,9)	22 (%21,6)	6 (%17,1)
PR	66 (%64,7)	24 (%68,6)	36 (%35,3)	11(%31,4)
CERB-B2	57 (%63,3)	21 (%63,6)	33 (%36,7)	12(%36,4)
LN MET	71 (%61,7)	25 (%59,5)	44 (%38,3)	17(%40,5)
ECI	38 (%64,4)	8 (%40,0)	21 (%35,6)	12(%60,0)
RT	116 (%95,9)	41 (%93,2)	5 (%4,1)	3 (%6,8)
HT	96 (%79,3)	36 (%81,8)	25 (%20,7)	8 (%18,2)



**Şekil-9:** Parametrelerin pozitiflik durumu.

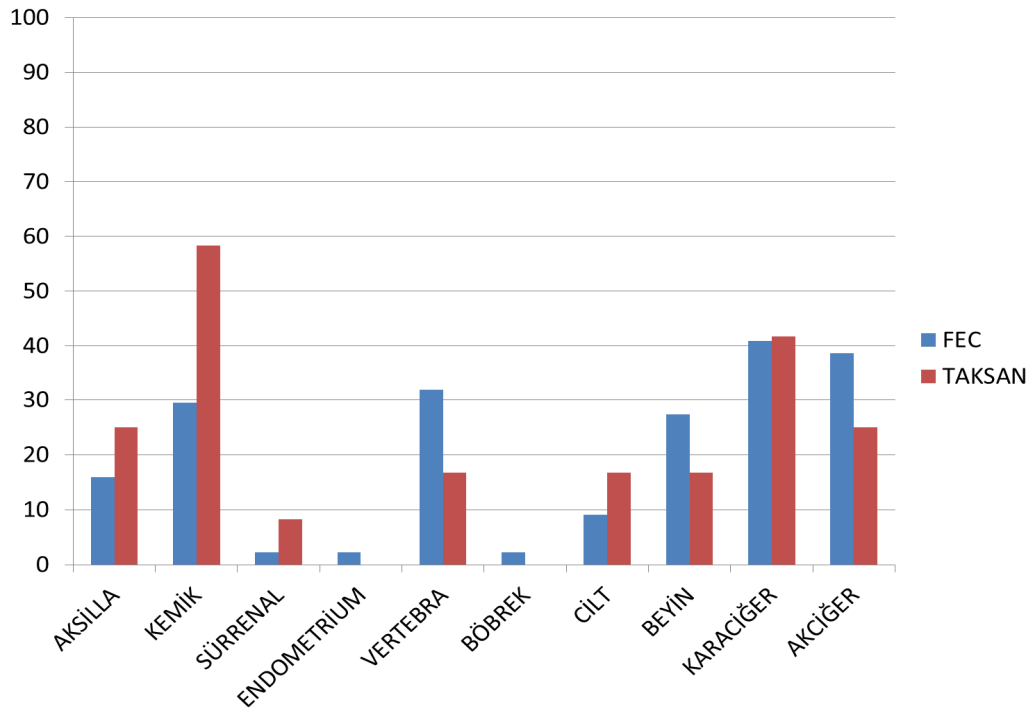
Hastaların lokal nüks veya metastaza kadar olan süreleri Tablo-7’de gösterilmiştir. Buna göre FEC grubunda hastaların % 38’inde median 22,33 (1-98,6 SD 23,05) ay sonra lokal nüks veya metastaz saptanırken, TAKSAN

grubundaki hastaların %28 median 23,3 (8,8-80,70 SD 22,62) ay sonra lokal nüks veya metastaz saptanmıştır.

**Tablo-7:**Nüks veya metastaza kadar geçen süre (ay).

FEC n=47 (% 38)	TAKSAN n=13 (% 28)	P=0,518
22,33 (1-98,6 SD	23,3 (8,8-80,70 SD	
23,05)	22,62)	

Metastaz yapılan yerlerin kendi grup içlerinde yüzdeleri aşağıdaki Şekil 10'da gösterilmiştir. Buna göre metastaz durumunda metastaz yapılan yerler sırasıyla FEC grubundaki hastalarda % 40,9 Karaciğer, %38,6 Akciğer, %31,8 Vertebra, %29,5 Kemik , %27,3 Beyin, %15,9 Aksilla, %9,1 Cilt %2,3 Sürrenal, %2,3 Endometrium, %2,3 Böbrek; TAKSAN grubundaki hastalarda sırasıyla %58,3 Kemik, %41,7 Karaciğer, %25,0 Aksilla, %25,0 Akciğer, %16,7 Beyin, %16,7 Cilt, %16,7 Vertebra, %8,3 Sürrenaldir. Bu grupta böbrek ve endometrium metastazı görülmemiştir.



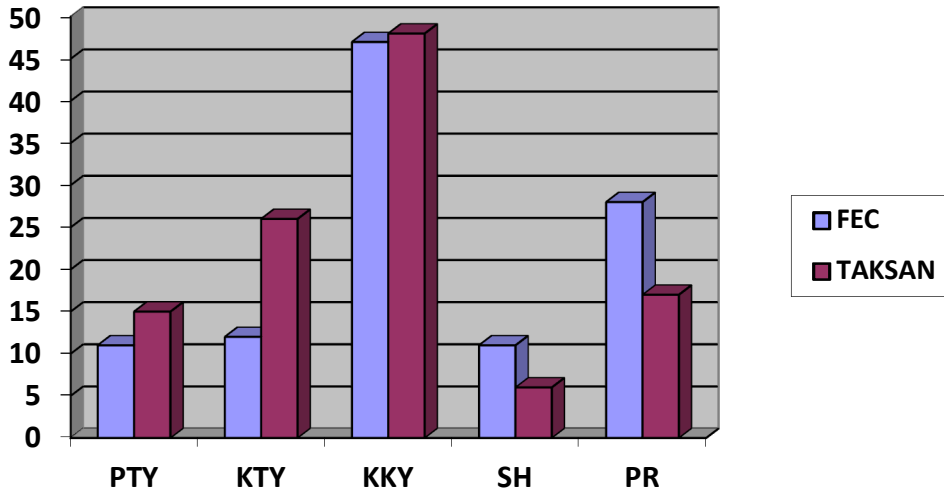
**Şekil-10:** Metastaz durumunda metastaz yapılan yerler.

Hastaların yanıt oranları aşağıdaki Tablo-8 ve Şekil-11'de verilmiştir. Patolojik tam yanıt oranı FEC ve TAKSAN grubunda sırasıyla %14 vs.%20, Klinik Tam Yanıt oranı sırasıyla %12 vs. %26, Klinik Kısmi Yanıt oranı sırasıyla %47 vs. %48, Stabil Hastalık oranı sırasıyla %11 vs. %6, Progresyon sırasıyla %28 vs. %17 saptandı.

**Tablo-8:** Kemoterapiyanıt oranları.

	FEC	TAKSAN	P
<b>PTY</b>	%11 (n=14)	%15 (n=7)	0,492
<b>KTY</b>	%12 ( n=15)	%26 (n=12)	0,270
<b>KKY</b>	%47 (n=57)	%48 (n=22)	0,838
<b>SH</b>	%11 (n=14)	%6 (n=3)	0,565
<b>PR</b>	%28 (n=35)	%17(n=8)	0,145

PTY: Patolojik Tam yanıt, KTY: Klinik Tam Yanıt, KKY: Klinik Kısmi Yanıt, SH: Stabil Hastalık PR: Progresyon.



**Şekil-11:** Yanıt yüzdeleri PTY: Patolojik Tam yanıt, KTY: Klinik Tam Yanıt, KKY: Klinik Kısmi Yanıt, SH: Stabil Hastalık PR: Progresyon

Yanıt durumlarında olan Hastalısız Sağ Kalımlar aşağıdaki Tablo-9' ve şekil 12'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre Hastalısız Sağ Kalım süresi

ortalama ay olarak FEC ve TAKSAN grubunda sırasıyla Patolojik Tam Yanıt durumunda 42,85 vs. 75,96, Klinik Tam Yanıt durumunda 78,25 vs. 85,76 , Klinik Kısmi Yanıt durumunda 87,75 vs. 79,42, Progresyon durumunda 42,03 vs.65,12 ay olarak saptandı.

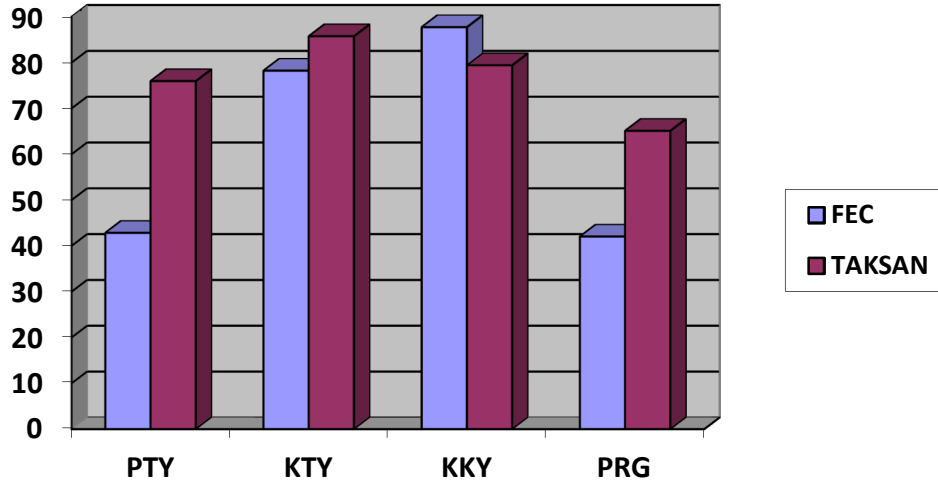
Patolojik tam yanıtta TAKSAN grubunda ölüm görülmediği için KAPLAN-MEIER ortalama sağ kalım süresi bakılamamıştır. Stabil hastalık grubunda TAKSAN grubunda veri sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır.

**Tablo-9:** Yanıt durumlarına göre Hastalısız Sağ Kalım süreleri (ay).

	<b>FEC</b>	<b>TAKSAN</b>	<b>P değeri</b>
<b>PTY</b>	42,85 (8,16-72,36)	75,96 (40,13-89,23)	0,073
<b>KTY</b>	78,25 (60,06-96,44 SD 9,28 %95CI)	85,761 (75,03-96,48 SD 5,472 %95CI)	0,354
<b>KKY</b>	87,75 (73,94-101,55 SD 7,04 %95CI)	79,42 (61,35-97,49 SD 9,22 %95CI)	0,914
<b>PRG</b>	42,03 (32,69-51,38 SD4,76 %95CI)	65,12 (45,51-84,73 SD10,00 %95CI)	0,071

PTY: Patolojik Tam Yanıt, KTY: Klinik Tam Yanıt, KKY: Klinik Kısmi Yanıt, PRG: Progresyon





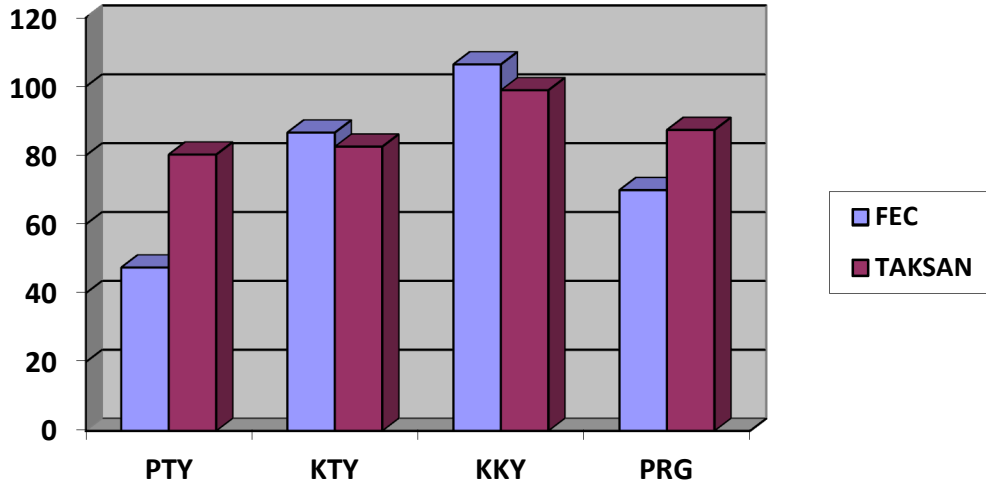
**Şekil-12:** Yanıt durumuna göre hastalısız sağ kalım süresi (ay) PTY: Patolojik Tam yanıt, KTY: Klinik Tam Yanıt, KKY: Klinik Kısmi Yanıt, PR: Progresyon.

Yanıt durumlarında olan Genel Sağ Kalımlar aşağıdaki Tablo-10 ve Şekil 13’de gösterilmiştir. Bu tabloya göre Genel Sağ Kalım süresi ortalama olarak FEC ve TAKSAN grubunda sırasıyla Patolojik Tam Yanıt durumunda 47,45 vs.80,26 , Klinik Tam Yanıt durumunda 86,65 vs. 82,7 , Klinik Kısmi Yanıt durumunda 106,47 vs. 98,96 , Progresyon durumunda 69,94 vs. 87,42 ay olarak saptandı.

**Tablo-10:** Yanıt durumlarına göre Genel Sağ Kalım Süreleri (ay).

	FEC	TAKSAN	P değeri
<b>PTY</b>	47,45 (14-76)	80,26 (45-93)	0,067
<b>KTY</b>	86,65 (71,24-102,05 SD 7,8 %95CI)	82,57 (77,41-97,73 SD7,736 %95CI)	0,990
<b>KKY</b>	106,47 (93,97-118,98 SD 6,37 %95CI)	98,96 (83,62-114,29 SD7,82 %95CI)	0,914
<b>PRG</b>	69,94 (51,23-88,65 SD 9,54 %95CI)	87,42 (66,61-99,87 SD 7,42 %95 CI)	0,031

PTY: Patolojik Tam yanıt, KTY: Klinik Tam Yanıt, KKY: Klinik Kısmi Yanıt, PR: Progresyon

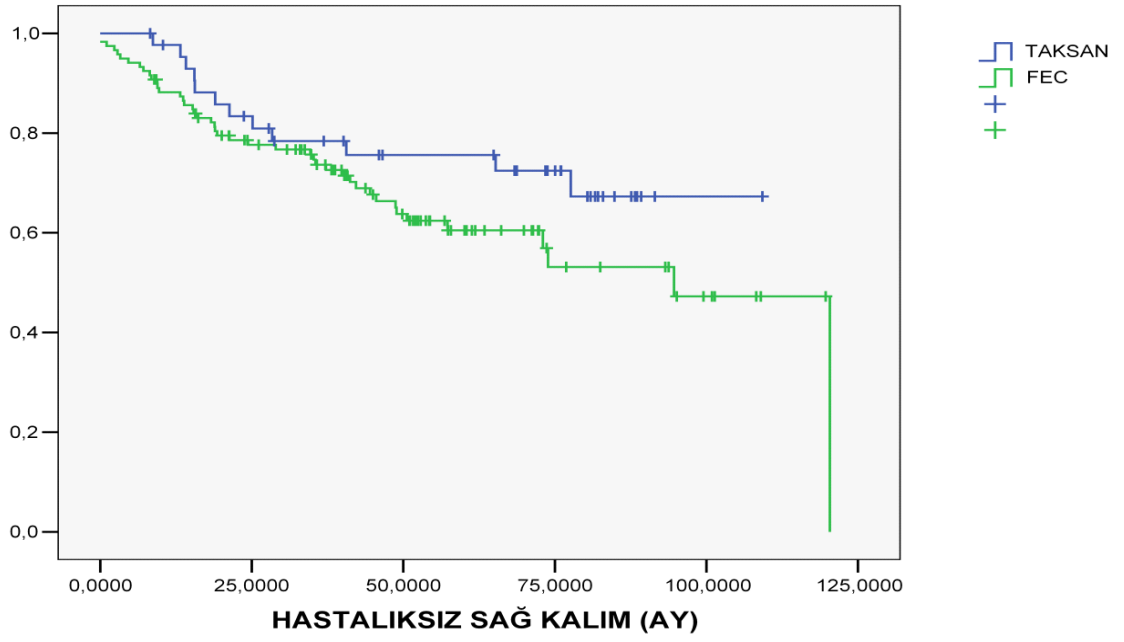


**Şekil-13:** Yanıt durumuna göre Genel sağ kalım süresi (ay) PTY: Patolojik Tam yanıt, KTY: Klinik Tam Yanıt, KKY: Klinik Kısmi Yanıt, SH: Stabil Hastalık PR: Progresyon.

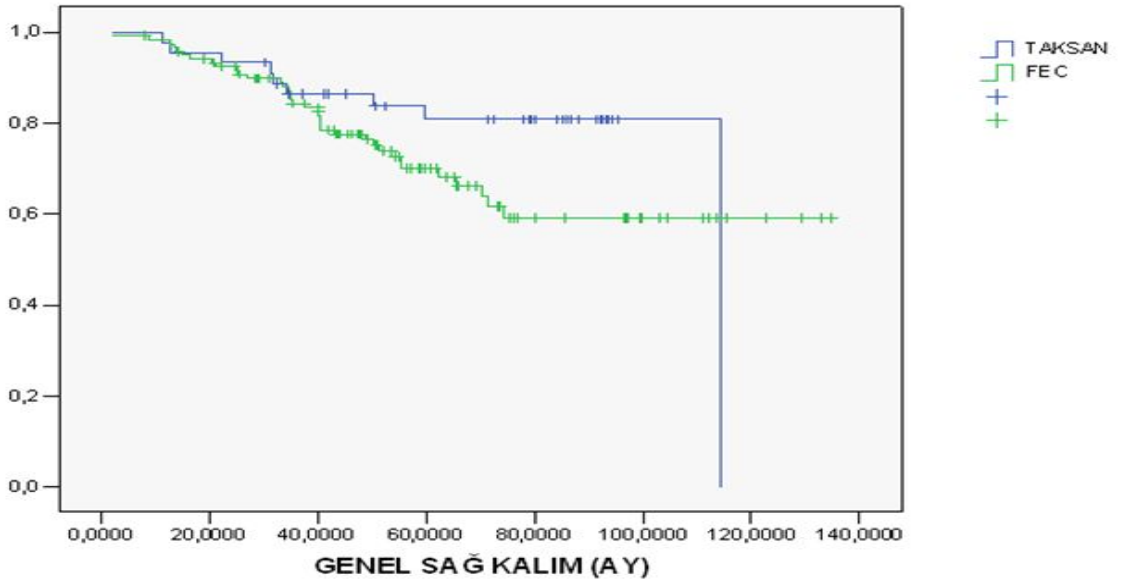
Hastaların Hastalısız ve Genel sağ kalım oranları ve Kaplan-Meier eğrileri Şekil 14-15 ve Tablo-11’de gösterilmiştir. Buna göre FEC grubundaki hastalarda Hastalısız Sağ Kalım süresi 77,75 (67,686-87,814 SD 5,135 %95 CI) ay iken TAKSAN grubunda 84,583 (72,695-96,472 SD 6,066 % 95 CI) ay olarak saptanmıştır. Hastaların Genel Sağ Kalımları FEC grubundaki hastalarda 97,628 (87,671-107,584 SD 5,080 %95CI) ay iken TAKSAN grubunda 98,795 (88,374-109,215 SD5,316 %95CI) ay olarak saptanmıştır.

**Tablo-11:** Hastalısız ve Genel sağ kalım süreleri (ay).

	FEC	TAKSAN	P
<b>Hastalısız sağ kalım</b>	77,75 (67,686-87,81 SD 5,13 %95CI)	84,58 (72,695-96,47 SD 6,06 % 95CI)	0,142
<b>Genel sağ kalım</b>	97,62 (87,671-107,58 SD 5,08 %95CI)	98,79 (88,37-109,21 SD 5,31 %95CI)	0,102



**Şekil-14:** Hastaliksız sağ kalım süresi.



**Şekil-15:** Genel sağ kalım süresi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser türüdür. Sıklığı iyonizan radyasyona maruziyet gibi çevresel etkenlerle, doğurulan çocuk sayısının azalması, doğurulan çocukların kozmetik veya sosyal nedenlerle kısa süre emzirilmesi, obezite, sedanter yaşam, toplumsal bilinçlendirme ile kendi kendine meme muayenesinin yapılması ve kanser taramalarının yaygınlaşması gibi nedenlerle gün geçtikçe artmaktadır. Kanser kelimesinin toplum üzerinde yaptığı kötü psikolojik etki ve korkuya rağmen tüm kanser türlerinde olduğu gibi meme kanserinde de erken tanı, tedavi ve tedavi sonrası düzenli takip yapılarak başarılı sonuçlar alınmaktadır. Meme kanserindeki tedavi algoritmi ilk başlarda kemoterapi ve kanserli memenin total rezeksiyonu şeklindeyken günümüzde bu görüş değişmiştir. Önceleri kanser nedeni ile memesinden tamamen vazgeçebilen kadınlar tedavi sonrası bu durumun kendileri açısından kozmetik bir sorun olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle mastektomi sonrası meme protez ameliyatı yaptırmaktadırlar. Bunun nedeni özellikle reproduktif yaşda memenin kozmetik açıdan önemli ve cinsel bir organ olarak benimsenmesidir.

Meme kanseri tedavisinde ilk başlardaki rejimler daha çok tümör belirlendiği esnada operasyon, operasyon sonrası kemoterapi ve radyoterapi şeklindeydi. Bu tedavi ile operasyon ve kemoterapi sonrası görüntülemelerde kitle olmamasına rağmen takiplerde uzak organ metastazı çıkması mikrometastaz terimini ortaya çıkarmıştır. Meme ca sistemik bir hastalıktır ve tanı anında hematojen yolla uzak organlara mikrometastaz yapmaktadır. Bu nedenle mikrometastazlar preop eradike edilmelidir.

Gerek mikrometastaz gerekse kozmetik nedenler nedeni ile özellikle 1970'li yıllardan sonra primer ya da diğer adıyla neoadjuvant kemoterapi meme kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedavide hastaya operasyon öncesi 3-6 siklus kemoterapi verilmekte; kemoterapi sonrası preop görüntülemeler elde edilmektedir. Görüntülemeler sonrası meme cerrahisinin nasıl yapılacağı belirlenmekte ve kitle boyutuna göre tümörün

kullanılan kemoterapotiklere cevabı değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme adjuvan tedavi rejiminde etkili olmaktadır.

Neoadjuvant kemoterapi görmesi planlanacak hasta grubunu tanımlamak için de çeşitli zorluklar karşımıza çıkmaktadır. Klasik olarak evre III= neoadjuvant kemoterapi kavramının yanında lokal ileri tümörlerde meme koruyucu cerrahi tedavinin giderek yaygınlaşmasına bağlı olarak bu grubun üst sınırında ve erken evrenin alt sınırlarında endikasyon açısından değişimler gözlenmektedir. Eğer hasta, tümör boyutu dışında diğer meme koruyucu tedavi kriterlerine uymakta ise büyük evre IIA, IIB ve T3 N1Mo tümörlerde neoadjuvant tedavi sonrası meme koruyucu cerrahi tedavi seçeneği de kendisine belirtilmesi gereken bir zorunluluk haline gelmektedir.

Neoadjuvan tedavi yüksek yanıt oranları sağlayabilmektedir ve postop kemoterapi kadar efektifdir. Literatürde yapılan çalışmalarda % 80'e kadar tümör boyutunda azalma gösterilmiştir (71-74). Bazı çalışmalarda neoadjuvan kemoterapinin genel ve hastaliksız sağ kalıma olumlu katkı yapmadığı belirtilse de bunun genellikle çalışmaların dizaynı, alınan kemoterapi siklusu, tümör stage'i gibi farklılıklardan kaynaklandığı belirtilmiştir (73,74,75).

Meme canın neoadjuvan tedavisinde Antrasiklin bazlı rejimler standart tedavi olmuştur (71). Mouret-Reynier MA ve ark.'nın yaptığı FEC 100(5-florourasil 500 mg/m<sup>2</sup> + Epirubisin 100 mg/m<sup>2</sup> +Siklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>) tedavisinin etkinliğini araştıran çalışmada 6 siklus FEC 100 tedavisi ile %32,5 cCR, %15 pCR saptanmış %70 hastada meme koruyucu cerrahi yapılmıştır (76).

Taksanların meme ca'daki etkinliği konusunda Joseph A. Sparano 'nun yayınladığı 18 çalışmanın alındığı rewiewde ATxT rejimi (Doxorubisin (50 mg/m<sup>2</sup>)+Doksetaksel (75 mg/m<sup>2</sup>)) ile AC rejimi (Doxorubisin 60 mg/m<sup>2</sup>+Siklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>) karşılaştırılmış. ATxT rejiminde istatistiksel olarak anlamlı % 60 vs % 47 klinik yanıt oranı, 8,7 vs. 7,4 ay hastaliksız sağ kalım süresi elde edilmiştir (77).

Buzdar ve ark.'nın (78). yaptığı çalışmada Paklitaksel (250 mg/m<sup>2</sup> 24 saat infüzyon) ile FAC ((5-Fluorourasil 500 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>,

Siklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> 3 haftada bir 4 siklus ) tedavileri karşılaştırılmış, tüm hastalara postop 4 kür FAC verilmiştir. Her iki grup arasında cCR arasında anlamlı fark bulunmamış (%80 vs. %79), patolojik CR oranlarında %1 vs. %12 FAC kolunda yükseklik bulunmuştur. 2 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları (DFS) arasında %94 vs %89 anlamlı fark bulunmamıştır

Klinik çalışmalar TAKSAN ve Antrasiklin kombinasyonu neoadjuvan kemoterapinin klinik yanıt oranını belirgin olarak arttırdığını göstermiştir. Pre veya postop aksiller lenf nodu pozitif olan hastalar için TAKSAN'lı rejimler, aksiller lenf nodu negatif olan hastalar için FEC rejimi uygun bulunmuştur. Preop aksiller lenf nodu metastazının neoadjuvan tedavi ile eradike edildiğinde daha iyi uzun dönemler sonuçlar alındığı belirtilmiştir (73).

Neoadjuvan kemoterapide hem FEC rejiminin hemde TAKSAN'lı rejimlerin etkinliği Bei Wang ve ark.'nın (83) yaptığı çalışmada karşılaştırılmıştır Bu çalışmaya 217 meme ca'lı kadın hasta alınmıştır. Hastalar 112 neoadjuvan kemoterapi ve 105 kontrol gruplarına randomize edilmiştir. FEC rejimi 5-Fluorourasil (600 mg/m<sup>2</sup>), Epirubisin (70 mg/m<sup>2</sup>), Siklofosfamid (600 mg/m<sup>2</sup> üç haftada bir); TEC rejimi Paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup>), Epirubisin (70 mg/m<sup>2</sup>), Siklofosfamid (600 mg/m<sup>2</sup> üç haftada bir)'den oluşmuştur. 105 neoadjuvan meme ca'nın preop aksiller lenf nodu negatif olan 77'si FEC rejimi ile aksiller lenf nodu pozitif olan 35 'i TEC rejimi ile tedavi edilmiştir

Hastalara son seans kemoterapiden iki-üç hafta sonra mastektomi operasyonu yapılmıştır. TEC rejimi alanlar postop aynı rejimle devam etmiş, FEC rejimi alan hastalarda postop aksiller lenf nodu pozitifse, stabil hastalık veya progresyon varsa tedavi TEC rejimine değiştirilmiştir. Kontrol grubunda aksiler lenf nodu negatif olan 49 hasta FEC rejimi ile, aksiller lenf nodu pozitif olan 56 hasta ise TEC rejimi ile tedavi edilmiştir. Her iki grupta da hastalar ER ve PR pozitifliği durumunda 5 yıl hormon preparatı almıştır. Her iki grupta aksiller lenf nodu pozitif olanlar radyoterapi almıştır. Hastalar median 61,4 ay izlenmiştir.

Neoadjuvan tedavi kolunda %27,7 hastada klinik komplet remisyon(cCR), %51,8 hastada klinik parsiyel remisyon (cPR), %17,9

hastada stabil hastalık (SD), 3 hastada progresif hastalık (PD) saptanmıştır. 5 yıllık genel sağ kalım süresi neoadjuvan tedavi kolunda kontrol koluna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,045). 5 yıllık hastalısız sağ kalım süresi neoadjuvan tedavi kolunda kontrol koluna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,043). Aksiller lenf nodu pozitif olan hastaların 5 yıllık genel ve hastalısız sağ kalımları neoadjuvan tedavi kolunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Çalışmamıza alınan hastaların genel özellikleri birbirine benzer nitelikteydi. Yaş ortalaması FEC ve TAKSAN grubunda sırasıyla 50,75 vs. 48,22 olarak saptandı. Her iki grupta da postmenopozal hastalar çoğunluğu oluşturmaktaydı (%56,2 vs. %51,1). Tümör evrelemesinde T2 tümörler (%48,8 vs. %46,7), N1 tümörler (%46,3 vs. %55,6), M0 tümörler (%88,0 vs. %90,5) her iki grupta da çoğunluğu oluşturmaktaydı. Hastalık evresi değerlendirildiğinde evre 2B tümör grubu (%28,1 vs. %37,8) her iki grupta da çoğunluğu oluşturmaktaydı. Hastaların kemoterapi öncesi patolojik tanılarının dağılımı literatürdeki oranlarla benzer olarak FEC grubunda İnvaziv duktal ca oranı %81,0, Lobüler ca oranı %10,7, TAKSAN grubunda ise sırasıyla %91,1 ve 8,9 olarak saptandı.

FEC grubunda hastalar median olarak tanıdan 4.4 (2,03-16,03 SD 1,99) ay sonra, Taksan grubunda ise 4.08 (2,43-13,16 SD 1,67) ay sonra opere olmuştur. Literatürdeki çalışmalarda genel olarak operasyon süresi son kemoterapiden sonra hesap edilmiştir. Bei Wang ve ark.'nın(79) yaptığı çalışmada operasyona kadar geçen süre 2-3 haftadır. Çalışmamızdaki hastalarda operasyon son kemoterapiden 3-4 hafta sonra yapılmıştır. Operasyona kadar geçen süre her iki grupta da benzer olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızda 121 hastaya FEC 100 (5-Florourasil 500 mg/m<sup>2</sup> 1.gün + Epirubisin 100 mg/m<sup>2</sup> 1.gün + Siklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> 1.gün; 3 haftada bir) ve 45 hastaya TAKSAN'lı rejimler verildi. TAKSANLI rejimler 35 hastaya ET (Epirubisin 75 mg/m<sup>2</sup> 1.gün + Doksetel 80 mg/m<sup>2</sup> 1.gün; 3 haftada bir), 6 hastaya FEC+ET, 3 hastaya TAC (Doksetel 75 mg/m<sup>2</sup> 1.gün, Adriamisin 50 mg/m<sup>2</sup> 1.gün, Siklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> 1.gün; 3 haftada bir), 2 hastaya

Taxoter +Xeloda (Xeloda 2000 mg/m<sup>2</sup>/gün 1-14.günler, Doseetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> 1.gün; 3 haftada bir) rejimleriydi. FEC grubundaki 121 hastada; preop 10 (%8) hastaya 3 kür, 43 (%35) hastaya 4 kür, 10 (%8) hastaya 5 kür, 57 (%47) hastaya 6 kür, 1 (%0,8) hastaya 7 kür kemoterapi verildi. TAKSAN grubundaki 45 hastada; 1 (%2) hastaya 1 kür, 1(%2) hastaya 3 kür, 27 (%60) hastaya 4 kür, 2 (%4) hastaya 5 kür, 13 (%28) hastaya 6 kür, 1 hastaya 8 kür kemoterapi verildi.

FEC grubunda postop lenf nodu pozitif olan 42 (%34) hastanın kemoterapisi TAKSAN'lı rejimlerle değiştirildi. Geriye kalan 79 (%65) hastanın 32 (%26)'sinde tedavi FEC rejimi ile devam edildi, 47 (%38)'sinde postop kemoterapi verilmedi.

Postop FEC ile devam eden 32 hastanın 23 (%71)'ünde lenf nodu pozitifliği mevcuttu. Bu 23 hastanın takipte 13 (%56)'ünde nüks veya metastaz gelişti. Postop lenf nodu negatif olduğu için FEC ile devam edilen 9 hastanın 2 (%22)'sinde takipte nüks veya metastaz gelişti. Bu sonuçla postop lenf nodu pozitifliği durumunda tedaviye FEC ile devam edilirse nüks veya metastaz oranının arttığı görüldü. FEC grubunda tedavisi postop FEC ile devam edilen 32 hastanın toplam 15 (%46)'inde, TAKSAN'lı rejimlere geçilen 42 hastanın 17 (%40)'sinde, postop kemoterapi verilmeyen 47 hastanın 10 (%21)'unda takiplerde nüks veya metastaz gelişti. Postop FEC tedavisinden TAKSAN'lı rejimlere geçmek bu sonuçlarla oluşabilecek nüks veya metastazı azaltan bir etken olarak görüldü. Postop kemoterapi verilmeyen hastalardaki nüks veya metastazın az olmasının sebebi bu hastaların patolojilerinde normal doku veya fibrokistik hastalığın fazla olmasına bağlandı.

TAKSAN grubundaki 45 hastanın 31 (%68)'inin tedavisine postop TAKSAN'lı rejimlerle devam edildi. 14 (%31) hastaya postop kemoterapi verilmedi. Postop TAKSAN'lı rejimlerle devam edilen 31 hastanın 9 (%29)'unda, postopkemoterapi verilmeyen 14 hastanın 2 (%14)'sinde takiplerde nüks veya metastaz gelişti. TAKSAN rejimi ile başlayan kemoterapi FEC ile başlayıp postop FEC ile devam eden rejime göre nüks veya metastaz açısından daha olumlu sonuçlar verdi (%29 vs %46).



Hastaların postop patolojik dağılımında FEC grubunda %67,8 ve TAKSAN grubunda %63,6 oranında invaziv duktal ca görüldü. İnvaziv lobuler ca her iki grupta sırasıyla % 11,0 ve 8,0 görüldü. FEC grubunda 14 hastada (%11) ve TAKSAN grubunda 7 hastada (%15) patoloji normal veya fibrokistik hastalık olarak saptandı. Patolojisi normal veya FKD gelen FEC grubundaki 14 hastanın 4 (%28)'ünde, TAKSAN grubundaki 7 hastanın 1 (%14)'inde nüks veya metastaz görüldü. TAKSAN grubundaki hastaların postop patolojisi normal geldiği zaman nüks etme eğilimi FEC grubundan daha az olarak görüldü.

Hastalara hormon reseptörü pozitiflikleri durumunda 5 yıl süreyle hormon preparatı verildi. Her iki grupta da hastaların çoğuna radyoterapi verildi (%95,9 vs. %93,2). Toplamda 8 hasta radyoterapi almadı. Bu hastalardan 3 'ü dış merkezde opere olarak takibimizden çıkmış olan, 3'ü postop takiplerine gelmeyen, 1'i kemoterapi aldığı dönemde ex olan, 1'inde radyoterapiye gerek görülmeyen hastalardı. Lenf nodu pozitif veya negatif olsun tüm hastalara radyoterapi verildi.

Hastaların FEC grubunda toplam % 38'inde ve median 22,33 (1-98,6 SD 23,05) ay sonra lokal nüks veya metastaz saptanırken, Taksan grubundaki hastaların % 28'inde ve median 23,3 (8,8-80,70 SD 22,62) ay sonra lokal nüks veya metastaz saptandı (p=0,518). TAKSAN grubunda hem nüks veya metastaz olma oranı ve zamanı FEC grubundan daha az görülsede iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

FEC grubundaki hastalarda metastaz durumunda metastazların sırasıyla % 40,9 karaciğer, %38,6 akciğer, %31,8 vertebra, %29,5 kemik , %27,3 beyin, %15,9 aksilla, %9,1 cilt %2,3 sürrenal, %2,3 endometrium, %2,3 böbrek, Taksan grubundaki hastalarda sırasıyla %58,3 kemik, %41,7 karaciğer, %25,0 aksilla, %25,0 akciğer, %16,7 beyin, %16,7 cilt, %16,7 vertebra, %8,3 sürrenal olduğu görüldü. FEC grubunda TAKSAN grubuna göre akciğer, beyin, vertebra metastazı daha çok görülürken; kemik, cilt, aksilla metastazı daha az oranda görüldü.

Hastaların hastaliksız sağ kalım süresi FEC grubundaki hastalarda 77,75 (67,686-87,814 SD 5,135 %95 CI) ay iken TAKSAN grubunda 84,583

(72,695-96,472 SD 6,066 % 95 CI) ay olarak saptandı. Hastaların genel sağ kalımları FEC grubundaki hastalarda 97,628 (87,671-107,584 SD 5,080 %95 CI) ay iken TAKSAN grubunda 98,795 (88,374-109,215 SD 5,316 %95 CI) ay olarak saptandı. TAKSAN grubunda hem hastalısız hemde genel sağ kalım süreleri FEC grubundan daha uzun olarak bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,142$ ). Her iki süreninde KAPLAN-MEIER eğrilerinde TAKSAN grubunda özellikle 25. aydan sonra sağ kalım oranının daha iyi olduğu saptandı.

Hastaların yanıt oranlarında TAKSAN grubunda belirgin üstünlük görüldü. Bu grupta Patolojik Tam Yanıt %15 vs. %11, Klinik Tam Yanıt %26 vs.%12, Klinik Kısmi Yanıt %48 vs. %47, Stabil Hastalık %6 vs.%11, Progresyon %17 vs.%28 oranında görüldü.

Hastalısız sağ kalım süresinde ortalama ay olarak TAKSAN grubunda Patolojik Tam Yanıt durumunda 75,96 vs. 42,85, Klinik Tam Yanıt durumunda 85,76 vs. 78,25, Progresyon durumunda 65,12 vs. 42,03 ay olarak üstünlük saptanırken Klinik Kısmi Yanıt durumunda FEC grubunda 87,75 vs. 79,42 üstünlük saptandı.

Genel sağ kalım süresinde ortalama ay olarak TAKSAN grubunda Patolojik Tam Yanıt durumunda 80,26 vs. 47,45 Progresyon durumunda 87,42 vs. 69,94 ay üstünlük saptanırken, FEC grubunda Klinik Tam Yanıt durumunda 86,65 vs. 82,7, Klinik Kısmi Yanıt durumunda 106,47 vs. 98,96 ay üstünlük saptandı. Genel ve hastalısız sağ kalım sürelerinde sadece progresyon durumunda olan genel sağ kalımda TAKSAN grubunun üstünlüğü anlamlı olarak saptandı.

Sonuç olarak, meme kanserinin neoadjuvan kemoterapisinde TAKSAN içeren rejimler klasik antrasiklinli FEC rejimine göre nüks veya metastaza kadar geçen süre, nüks veya metastaz oranı, hastalısız ve genel sağ kalım süreleri, Patolojik ve Klinik yanıt oranları bakımından daha üstün olarak görüldü; fakat bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T. Et all. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J 2004;54:8-29
2. Chu KC, Tarone RE, Kesler RG.et all. Recent trends in U.S breast Cancer incidence, survival and mortality rates.J Natl Cancer inst 1996; 88:1571-1579
3. Harris JR, Morrow M, Bonadonna G. Cancer of the breast. In: DeVita VT, Hellman S,Rosenberg SA (eds). Cancer, principles and practice of oncology.Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1993. 1264-5.
4. Hoover R. Breast cancer: geographic, migrant, and time-trend patterns In: Former JSP (ed). Accomplishments in cancer research. New York: Lippincott-Raven; 1996.
5. Seer J. Cancer statistics review 1973-1990. In: Miler B, Gloeckler R, Hankey B et al (eds). Breast. Bethesda: NIH publication; 1992.
6. Tulinius H. Familial breast cancer in Iceland. Int J Cancer 1982; 29: 365-71.
7. Mocklin MT. Comparison of the number of breast cancer deaths observed in relatives of patients and the number expected on the basis of mortality rates.JNCI1959; 22: 927-40.
8. Ottman R, Pike MC, King MC, Henderson BE 1983 Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. Lancet 3:556–558
9. Lynch HT, Watson P, Conway TA et al. Clinical genetic features in hereditary breast cancer.Breast Cane Res Treat 1990; 15 : 63-75.
10. Claus EB, Risch NJ, Thompson W. Age at onset as an indicator of familial risk of breastcancer. Am J Epidemiol 1990;131: 961-7
11. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J et al. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer. Int J Cancer 1982; 29: 13-20.
12. Brinton LA, Hoover R. Fraumeni JF. Reproductive factors in the aetiology of breast cancer. Br J Cancer 1983;47: 757-62.
13. VeJronesi U, Goldhirsch A, Yarnold J. Breast Cancer. In: Peckham M, Pinedo H. Veronesi U (eds). Oxford textbook of oncology. Oxford: Oxford University Press;1995. 1243-89.
14. MacMahon B, Cok P, Lin TM et al. Age at first birth and cancer of the breast. A summary of an international study. Bull WHO 1970; 43: 203-12.
15. Musev VC, Collins DC, Musey FI et al. Long-term effect of a first pregnancy on the secretion of prolactin. N Engl J Med1987; 316 : 229-32.
16. Kavlak O, Yılmaz HB, Dülgerler Ş. Emzirme Ve Kanser Araştırmalarının İncelenmesi. Meme Sağlığı Dergisi 2010; 6:
17. J Brind, V M Chinchilli, W B Severs, and J Summy-Long.Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. JEpidemiol Community Health1996; 50: 481- 96,

18. Miler WR, Oestrogens and breast cancer. Biological considerations. Br Med Bull 1990; 47: 470-8.
19. Moore JW, Clak GM, Bulbrook RD, et al. Serum concentrations of total and nonprotein bound oestradiol in patients with breast cancer and normal controls. Int J Cancer 1982; 29 : 17-22.
20. Pullinger BD. Increase in mammary carcinoma and adenoma and incidence of others tumors in C3Hf females after oophorectomy and high dosage with some estrogens. Br J Cancer 1961; 15 : 574-80.
21. MacMahon B, Cole P, Brown JB et al. Urine estrogen profiles of Asian and North American Women. Int J Cancer 1974; 14: 161-8.
22. Wysowski DK, Comstock GW, Helsing KJ, Lau HL. Sex hormone levels in serum in relation to the development of breast cancer. Am J Epidemiol 1987;125: 791-9.
23. Howe Gr, Hirohata T, Hislop TG et al : Dietary factors and risk of breast cancer :combined analysis of 12 case-control studies. JNCI 1990;82: 561-8.
24. Reichman ME, Judcl JT, Lonscope C,Schatzkin A et al .Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. J Natl Cancer Inst1993; 85 : 722-6.
25. Kolar J, Bek V. Vrabeck R . Hypoplasia of the growing breast after contact -X-ray therapy for cutaneous angiomas. Arch Dermatol 1967; 96: 427-9.
26. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT . Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. JNCI 1993; 85 ; 25-9.
27. Kvans JS, WennbergJE. McNeil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. N Engl J Med 1986; 315: 810-5
28. Palmer JR, Rosenberg L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. Epidemiol Rev 1993;15: 145-8.
29. Greennall, MJ. Cancer of the breast.In: MorrisPJ, Malt RA (eds). Oxford Textbook of Surgery. New York: Oxford University Press; 1994.
30. Ç. Erol ,İç Hastalıkları. G.A. Başaran, H. Onat. Meme Kanseri .1.Baskı, Türkiye; MN Medikal-Nobel Kitapevi;2008.427-41
31. Donegan WL. Evaluation of a palpable breast mass. N Engl J Med 1992;327:937-42.
32. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? JAMA 1999;282:1270-80.
33. Layfi eld LJ, Glasgow BJ, Cramer H. Fine-needle aspiration in the management of breast masses. Pathol Ann 1989;242:23-62.
34. Shabot MM, Goldberg IM, Schick P, Nieberg R, Pilch YH. Aspiration cytology is superior to Tru-Cut needle biopsy in establishing the diagnosis of clinically suspicious breast masses. Ann Surg 1982;196:122-6.
35. Erozan YS, Bonfiglio TA. Fine needle aspiration of subcutaneous organs and masses. 1th edn. New York, Lippincott-Raven;1996:7-50.

36. Boyd NF, Sutherland HJ, Fish EB, Hiraki GY et al. Prospective evaluation of physical examination of the breast. *Am J Surg* 1981;142:331-4.
37. Dershaw DD, McCormick B, Cox L, Osborne MP. Differentiation of benign and malignant local tumor recurrence after lumpectomy. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:35-8.
38. Ciatto S, Cariaggi P, Bulgaresi P. The value of routine cytologic examination of breast cyst fluids. *Acta Cytol* 1987;31:301-4.
39. Ramzy I. *Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy*, 2nd edition. USA, PA: McGraw-Hill; 2001. 466-8.
40. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy National Cancer Institute Fine-Needle Aspiration of Breast Workshop Subcommittees *Diagn. Cytopathol.* 1997, 16:295-311.
41. Morris A, Pommier RF, Schmidt WA, Shih RL et al. Accurate evaluation of palpable breast masses by the triple test score. *Arch Surg* 1998;133:930-4.
42. Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician* 2000;61:2371-8.
43. Hollingsworth AB, Taylor LD, Rhodes DC. Establishing a histologic basis for false-negative mammograms. *Am J Surg* 1993;166:643-7
44. Edeiken S. Mammography and palpable cancer of the breast. *Cancer* 1988;15;61:263-75.
45. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1151-9.
46. Kuhl CK, Schraging S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz Net all. Mammography, breast ultrasound and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469-76.
47. Ballo MS, Sneige N. Ca. Core needle biopsy replace fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of palpable breast carcinoma. A comparative study of 124 women. *Cancer* 1996;78:773-7.
48. Agarwal T, Patel B, Rajan P, Cunningham DA et al. Core biopsy versus FNAC for palpable breast cancers. Is image guidance necessary? *Eur J Cancer* 2003;39:52-6.
49. Berner A, Davidson B, Sigstad E, Risberg B. Fine-needle aspiration cytology vs. core biopsy in the diagnosis of breast lesions. *Diagn Cytopathol* 2003;29:344-8.
50. Oyama T, Koibuchi Y, McKee G. Core needle biopsy (CNB) as a diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). *Breast Cancer* 2004;11:339-42.
51. Sun W, Li A, Abreo F, Turbat-Herrera E et al. Comparison of fine-needle aspiration cytology and core biopsy for diagnosis of breast cancer. *Diagn Cytopathol* 2001;24:421-5.
52. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Abramson AF et al. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed? *Radiology* 1994;192:793-5.

53. Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez MV, et al. US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? *Radiology* 2003;226:779-82.
54. Wallis M, Tarvidon A, Helbich T, Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Eur Radiol* 2007;17:581-8.
55. Gianni L, Zambetti M, Clark K et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7265-77.
56. Zafar N, Jamal S, Mamoon N, Luqman M et al. Typing and grading of cytological category C5 breast lesions. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15:221-4.
57. Pilgrim S, Ravichandran D. Fine needle aspiration cytology as an adjunct to core biopsy in the assessment of symptomatic breast carcinoma. *Breast* 2005;14:411-4.
58. Koss LG, Melamed MR. *Diagnostic Cytopathology and Its Histopathologic Bases*, 5th edn. USA, Lippincott Williams&Wilkins, 2006.
59. Boerner S, Fornage BD, Singletary E, Sneige N. Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesions: a review of 1885 FNA cases using the National Cancer Institute-supported recommendations on the uniform approach to breast FNA. *Cancer* 1999;87:19-24.
60. Klijanienko J, Cote JF, Thibault F, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions: Institut Curie's experience with 198 histologically correlated cases. *Cancer* 1998;84:36-41.
61. Cangiarella J, Mercado CL, Symmans WF, Newstead GM et al. Stereotaxic aspiration biopsy in the evaluation of mammographically detected clustered microcalcification. *Cancer*.1998;84:226-30.
62. Ciatto S, Rosselli Del Turco M, et al. Nonpalpable breast lesions: stereotaxic fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1989;173:57-9.
63. Dowlatshahi K, Gent HJ, Schmidt R, Jokich PM et al. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with stereotaxic localization and fine-needle aspiration. *Radiology* 1989;170:427-33.
64. Hann L, Ducatman BS, Wang HH, et al. Nonpalpable breast lesions: evaluation by means of fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1989;171:373-6.
65. Lofgren M, Andersson I, Lindholm K. Stereotactic fine-needle aspiration for cytologic diagnosis of nonpalpable breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:1191-5.
66. Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-85.
67. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. A randomized trial comparing preoperative doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by

- postoperative T in patients with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. Paper presented at: 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2004.
68. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significantly high 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;23:3676-85.
  69. Semiglazov V, Semiglazov VV, Ivanov VG, et al. Anastrozole (A) vs tamoxifen (T) vs combine (A+T) as neoadjuvant endocrine therapy of postmenopausal breast cancer patients Paper presented at: Proc Am Soc Clin Oncol 2003.
  70. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-16.
  71. Fisher B, Braynt J, Brown A, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local/regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 *J Clin Oncol* 1997,15:2483-93.
  72. Zhang B, Cai Y, Zhang Q. Long-term results of preoperative chemotherapy for operable breast Cancer. *Chin J Oncol* 1997;19:277-80.
  73. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006,24:2019-27.
  74. Liu K, Wang GB, Cheng B, et al. Clinical comparison of GC regimen (gemcitabine and cisplatin) versus FEC regimen (fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide) as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ai Zheng* 2007,26:427-30
  75. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Braynt J et al. 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.
  76. Mouret-Reynier MA, Abrial CJ, Ferriere JP, et al. Neoadjuvant FEC 100 for Operable Breast Cancer: Eight-Year experience at Centre Jean Perrin. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 303-7.
  77. Nabholz JM, Falkson G, Campos D, J Sezanto et al. A phase III trial comparing doxorubicin (A) and docetaxel (T) (AT) to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first line chemotherapy for MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999;18:127a
  78. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Boose DJ et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant

therapy in patients with operable breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17:3412-17.

79. Wang B,Fu JF,Hong ZW. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy with FEC and TEC regimen on breast cancer.Ai Zheng 2009;28;292-6.



## TEŐEKKÖR

Tez yazım aŐamasında yardımından dolayı hocam Doç. Dr. Özman KANAT'a ve eŐim Dr. Hilal SAKALLI'ya teŐekkÖr ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

30.09.1981 tarihinde Düzce'de doğdum. İlk ve ortaöğrenimimi bu şehirde tamamladıktan sonra liseyi 1996 yılında girdiğim Zonguldak Fen Lisesinde okudum. 1999 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanarak fakülteden Temmuz 2005 tarihinde mezun oldum. Haziran 2006'da fakültemizin İç Hastalıkları A.B.D'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım.