



**T.C. ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ABD
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ MEME KANSERİNİN NEOADJUVAN KEMOTERAPİSİNDE
EPİRUBİSİN, DOSETAKSEL VE SİSPLATİN KOMBİNASYONUNUN
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİRLİLİĞİ**

Dr. Nilüfer AVCI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Bursa-2012



**T.C. ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ABD
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ MEME KANSERİNİN NEOADJUVAN KEMOTERAPİSİNDE
EPİRUBİSİN, DOSETAKSEL VE SİSPLATİN KOMBİNASYONUNUN
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİRLİLİĞİ**

Dr. Nilüfer AVCI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Doç. Dr. Özkan KANAT

Bursa-2012

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
1.Epidemiyoloji ve risk faktörleri.....	2
2.Histopatoloji.....	3
3.Meme kanserinde moleküler intrinsik alt tipler.....	3
4.Evreleme.....	4
5.Meme kanserinde primer tedavi.....	8
6.Sistemik tedavi öncesi değerlendirme.....	9
7.Primer tedaviye cevabın prognostik faktörleri.....	11
8.Primer tedaviye cevabın prediktif faktörleri.....	11
9.Endikasyonları.....	12
10.Kemoterapi seçimi.....	12
11.Tedavide yeni yaklaşımlar.....	14
Gereç ve Yöntem	16
1.Alınma kriterleri.....	16
2.Primer (Neoadjuvan) kemoterapi.....	16
3.Doç modifikasyonları.....	17
4.Cevap değerlendirmesi.....	18
5.İmmunohistokimyasal skorlar.....	18
6.Toksisite değerlendirmesi.....	18
7.Doç yoğunluğu.....	19
Bulgular	22
Tartışma ve Sonuç	27
Kaynaklar	32
Ekler	36
Teşekkür	37
Özgeçmiş	38

ÖZET

Bu çalışmada, erken ve lokal ileri evre meme kanserinin neoadjuvan tedavisinde epirubisin, dosetaksel ve sisplatin kombinasyonunun etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Mart 2010-Mart 2011 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile neoadjuvan tedavi olarak 3 haftada bir ETC (epirubisin 60mg/m², dosetaksel 60mg/m² ve sisplatin 60mg/m²) kombinasyonu almış olan 42 kadın hasta çalışmaya alındı. Olguların 37'si toplam 6 kür ETC almıştı.

Hastaların ortalama yaşı 48 (23-73) idi. En sık gözlenen histolojik tip, invaziv duktal kanserdi (%88.1). Tedavi öncesi ortalama tümör çapı klinik olarak 3.13 cm ve radyolojik olarak 2.74 cm idi. ETC ile primer tedavi sonrası objektif cevap oranı (CR+PR) %78.6, patolojik tam yanıt oranı %42.8 idi. Primer kemoterapisi tamamlanan hastaların 40'na meme koruyucu cerrahi yapıldı. Başlıca rastlanan toksisite hematolojik toksisite idi. Tedavi ile ilişkili ölüm yoktu. Ortalama 17 aylık (13-21 ay) izlem süresinde nüks tesbit edilen hasta olmadı.

ETC kombinasyonu meme kanserinin neoadjuvan tedavisinde yüksek yanıt oranı oluşturması ve tolerabl olması nedeniyle tercih edilebilir bir kemoterapi rejimidir. Uzun dönem sağ kalım sonuçlarının elde edilmesi ile bu rejimin etkinliği netlik kazanacaktır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, neoadjuvan tedavi, sisplatin

SUMMARY

Effectiveness and Safety of Epirubicin, Docetaxel and Cisplatin Combination in the Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Breast Cancer

In this study, we aimed to evaluate the effectiveness and safety of epirubicin, docetaxel, and cisplatin combination in the neoadjuvant treatment of early and locally advanced breast cancer.

42 female patients were included in this study who were neoadjuvantly treated with the ETC combination (epirubicin 60 mg/m², docetaxel 60 mg/m², and cisplatin 60 mg/m²) every three weeks between March 2010 and March 2011 provided having the diagnosis of breast cancer. 37 of the cases had 6 cycles of ETC.

The mean age of patients is 48 years (23-73). Most common histologic type was invasive ductal carcinoma (88.1%). Pretreatment mean tumor size was 3.13 cm clinically and 2.74 cm radiologically. After primary treatment with ETC, objective response rate (CR+PR) was 78.6% and pathological complete response rate was 42.8%. 40 patients had breast preserving surgery after completion of primary chemotherapy. The most common side effect was hematologic toxicity. There wasn't any treatment related death. There was no recurrence in any patient after mean follow-up of 17 months (13-21 months)

Combination of ETC chemotherapy can be preferred in neoadjuvant treatment of breast cancer because of high response rate and tolerability. Effectiveness of this regimen will be confirmed after getting long-term survival rates.

Key words: Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, cisplatin

GİRİŞ

Neoadjuvan kemoterapi, meme kanseri tedavisinde yaygın kullanılan bir tedavi yöntemidir. Primer kemoterapi veya preoperatif kemoterapi olarak adlandırılır. Primer kemoterapi, ilk olarak lokal ileri meme kanserlerinin tedavisinde 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (1,2). Günümüzde ise primer tedavi lokal ileri, inoperabl meme kanserleri ve inflamatuvar meme kanserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Primer tedavi ile tümör cevabını indüklemek, cerrahi rezeksiyon ve radyoterapi ile lokal kontrolü iyileştirmek, hastalısız ve genel sağkalımı iyileştirmek hedeflenmektedir. Erken evre meme kanserlerinde primer kemoterapi ile adjuvan kemoterapi arasında uzun süreli hastalısız ve genel sağ kalımda fark gözlenmezken, primer kemoterapi ile meme koruyucu cerrahi oranını artırmak hedeflenmektedir. Primer kemoterapinin adjuvan kemoterapiye kıyasla diğer bir avantajı da klinisyene tümör cevabı hakkında bilgi vermesidir. Böylece kemoterapiye duyarsız tümörlerde alternatif bir tedaviye geçmek mümkün olacaktır (3).

Ancak primer tedavinin birtakım dezavantajları bulunmaktadır. Öncelikle sistemik tedaviye dirençli tümörlerde lokal tedaviyi geciktirebilir. Fakat yapılan çalışmalarda primer sistemik tedavi sırasında progresyon %5'den daha azdır. Diğer bir dezavantajı, tedavi öncesi patolojik lenf nodu durumu ve patolojik tümör boyutunun bilinmemesidir. Bu, primer tedavi öncesi yapılan sentinel lenf nodu biyopsisi ile önlenabilir (3,4).

Çalışmalarda primer kemoterapi üç aşamada değerlendirilir. İlk olarak yapılan çalışmalar primer tedavinin protipini oluşturmaktadır. Bu çalışmalarda sıklıkla kullanılan kemoterapötikler antrasiklinlerdir. Antrasiklinler ile klinik cevap oranı yüksek ancak patolojik cevap oranı düşüktür. Takip eden çalışmalarda antrasiklinlere taxanların eklenmesi ile patolojik cevap oranı %20'lerin üzerinde artış göstermiştir. Primer tedavide antrasiklin ve/veya taxan içeren kombinasyonlar yaygın olarak

kullanılmaktadır. Ancak yeni yapılan çalışmalarda tedaviye yeni sitotoksik veya biyolojik ilaçların eklenmesinin etkinliği araştırılmaktadır (5,6).

Sisplatin, meme kanseri tedavisinde yaygın kullanılan bir ilaç değildir. Metastatik meme kanserinin first-line tedavisinde tekli ilaç olarak kullanıldığında %47 gibi yüksek bir cevap oranı elde edilmiştir. Yine metastatik meme kanserinin first-line tedavisinde dozetaksel ve sisplatin kombinasyonu ile %60'lara varan genel cevap oranı elde edilmiştir. Bu çalışmalara dayanarak sisplatin pirimer tedavide değişik kombinasyonlarda kullanılmaya başlanmıştır (5,7).

1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri, kadın kanserleri arasında birinci sırada, kadınlarda kanser ölümlerinde ise ikinci sırada yer alır.

Meme kanseri insidansı bölgesel farklılık göstermektedir. En yüksek insidans Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zellanda, kuzey ve batı Avrupa'da gözlenir. En düşük insidans ise Asya ve Afrika'dadır. Ancak endstriyalizasyon sırasında sosyal değişikliklere bağlı olarak meme kanseri insidansının Kuzey Amerika'da azaldığı, Asya ve Afrika gibi ülkelerde arttığı bildirilmektedir.

Meme kanseri ile ilişkili mortalite 1975'li yıllardan itibaren mammografik taramanın yaygınlaşması ve adjuvan tedavideki gelişmelerle birlikte azalmaktadır (8,9).

Meme kanseri ile ilişkili pek çok risk faktörü tanımlanmıştır (10);

- Yaş ve cinsiyet
- İrk ve etnisite
- Benign meme hastalıkları
- Meme kanseri yks
- Yaşam şekli ve diyetsel faktörler
- Reproduktif ve hormonal faktörler
- Aile yks ve genetik faktörler
- İyonize radyasyona maruziyet

- Çevresel faktörler
- Sigara içimi

2. Histopatoloji

İnvaziv meme kanserlerinde bir çok alt tip tanımlanmıştır. 1992 ve 2001 yılları arasında Ulusal Kanser Enstitüsünün Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) göre alt tiplerin sıklığı (11);

- İnvaziv duktal Ca %76
- İnvaziv lobüler Ca %8
- Duktal/lobüler Ca %7
- Müsinöz (kolloid) %2.4
- Tübüler %1.5
- Medüller %1.2
- Papiller %1

3. Meme Kanserinde Moleküler İntrinsik Alt Tipler

Terminal duktus lobül birimleri, patolojinin en çok gözlendiği yapıdır. Bu yapının iç kısmında sekretuar luminal hücreler varken, dış kısmında miyoepitel/bazal hücreler yer alır. Bazal/ miyoepitel hücreler heterojen özellik gösterirler. Sitokeratin (CK) 5/6 ve CK14 gibi yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler, bazal tabaka hücrelerinde saptandığı için bazal sitokeratinler olarak bilinmektedir. Bu nedenle meme kanserinin bu grubu “bazal/miyoepitelyal fenotip” olarak isimlendirilir. Bu alt grubun diğer özelliği hormon reseptör (HR) ve HER2 negatif olmasıdır. Yapılan çalışmalarda bu grubun p53 ve EGFR-1 ekspresyonları saptanmıştır. Ayrıca bazaloid özellik BRCA-1 mutasyonu ile de ilişkili olabilir. Bu nedenle seçilmiş vakalarda BRCA-1 testinin yapılması önerilir. Moleküler ve immunohistokimyasal sınıflamaya göre;

1.Luminal A: Tüm meme kanserlerinin %40'nı oluşturur.Tüm alt tipler arasında en iyi prognoza sahiptir. ER ilişkili genlerin ekspresyonu yüksek, HER2 ilişkili genlerin ekspresyonu düşüktür.

2.Luminal B: Tüm meme kanserlerinin %20'ni oluşturur. Prognoz, luminal A'ya göre daha kötüdür. ER ilişkili genlerin ekspresyonu nisbeten biraz daha düşük, HER2 genlerin ekspresyonu değişkendir.

3.HER2-enriched: Daha önceleri "HER2+/ER-" olarak gruplandırılmıştır. Meme kanserlerinin %10-15'ni oluşturur. Bu tümörlerde tipik olarak HER2 pozitif, ER/PR negatiftir.

4.Bazal like/bazaloid tip: Meme kanserlerinin %15-20'ni oluşturur. Luminal ve HER2 genlerin ekspresyonu düşüktür.Tipik olarak ER-,PR- ve HER2-,CK5/6+ ve/veya EGFR-1+.Bazal-like meme kanserlerinin çoğu sporadiktir. Ancak BRCA-1gen mutasyonu taşıyan meme kanserlerinin %80'i bazal-like özellik gösterir. Prognoz kötüdür, ancak modern kemoterapiye sensitivdir (12).

Tablo-1: Meme kanserinde moleküler alt guruplar (12)

Moleküler alt guruplar	
Luminal A	ER+ ve/veya PR+,HER2(-)
Luminal B	ER+ ve/veya PR+,HER2(+)
Bazal-like	ER- ve/veya PR-,HER2(-), CK5/6+
HER2+/ER-	ER-, PR-, HER2+

4. Evreleme

Evrelemede tümör nod metastaz (TNM) evrelemesinin son şekli (13) kullanılır

Primer tümör

TX- primer tümör saptanamaz

T0- primer tümöre ait bulgu yok

Tis- karsinoma in situ

Tis (DCIS)- Duktal karsinoma in situ

Tis (LCIS)- Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget)-

T1- tümör ≤ 20mm

T1mi- tümör ≤ 1mm

T1a- tümör >1mm fakat ≤ 5mm

T1b- tümör >5mm fakat ≤ 10mm

T1c- tümör >10mm fakat ≤ 20mm

T2- tümör >20mm fakat ≤ 50mm

T3- tümör >50mm

T4- tümör herhangi bir boyutta ancak göğüs duvarı ve/veya cilde direk yayılım vardır.

T4a- göğüs duvarına yayılım var ancak pektoralis kas invazyonu yoktur **T4b**- ciltte ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodül ve/veya ödem vardır. İnflamatuvar karsinom kriterleri yoktur.

T4c-T4a ve T4b

T4d- inflamatuvar karsinom

Klinik lenf nodu

cNX- bölgesel lenf nodu saptanamaz

cNO- bölgesel lenf nodu yoktur

cN1- ipsilateral level 1 ve 2'de hareketli aksiler lenf nodu metastaz

cN2- ipsilateral level 1 ve 2'de klinik olarak fikse aksiler lenf nodu veya klinik olarak aksiler lenf nodu yokluğunda ipsilateral internal mammary nod klinik olarak pozitifdir.

cN2a- ipsilateral level 1 ve 2'de fikse aksiler lenf nodu metastazı

cN2b- klinik olarak aksiler lenf nodu yokluğunda ipsilateral internal mammary nod klinik olarak pozitifdir

cN3- ipsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammary lenf nodu ve aksiler lenf nodu metastazı veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

cN3a- ipsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı

cN3b- ipsilateral internal mammary lenf nodu ve aksiler lenf nodu metastazı

cN3c- ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

Patolojik lenf nodu

pNX- regional lenf nodu saptanamaz

pN0- regional lenf nodu metastazı yoktur

pN0- histolojik olarak lenf nodu metastazı yoktur

pN0(i-) - histolojik olarak lenf nodu metastazı yoktur, IHC negatiftir

pN0(i+) –regional lenf nodunda <0.2mm malign hücreler, H&E ile saptanır

pN0(mol-) – histolojik olarak lenf nodu metastazı yoktur, moleküler bulgular negatiftir

pN0(mol+) - moleküler bulgular pozitifdir (RT-PCR), fakat histolojik veya IHC olarak lenf nodu metastazı yoktur

pN1- bir ile üç aksiler lenf nodunda metastaz veya mikrometastaz ve/veya klinik olarak negatif ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanabilen internal mammary nod metastazı

pN1mi- mikrometastaz (>0-2mm)

pN1a- bir ile üç aksiler lenf nodunda metastaz, metastazın en az biri >2mm

pN1b- sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanabilen internal mammary nod metastazı, ancak klinik olarak negatiftir

pN1c- bir ile üç aksiler lenf nodunda ve klinik olarak negatif sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanabilen internal mammary nod mikrometastaz veya mikrometastazı

pN2- dört ile dokuz aksiler lenf nodu metastazı veya aksiler lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak saptanabilen internal mammary lenf nodu

pN2a- dört ile dokuz aksiler lenf nodu metastaz (>2mm en az bir tümör deposu)

N2b- aksiler lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak saptanabilen ipsilateral internal mammary lenf nodu

pN2b- aksiler lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak saptanabilen internal mammary lenf nodu

pN3- on veya daha fazla aksiler lenf nodu; veya (level3 aksiller) infraklavikuler lenf nodu; veya level I,II de ≥ 1 pozitif aksiler lenf nodu metastazı ile ipsilateral internal mammary lenf nodu metastazı; veya ≥ 3

pozitif aksiler lenf nodu ve klinik olarak saptanamayan fakat sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanabilen internal mammary lenf nodu metastazı; veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodu

pN3a- on veya daha fazla aksiler lenf nodu; veya (level3 aksiller) infraklavikuler lenf nodu metastazı

pN3b- ≥ 1 pozitif aksiler lenf nodu metastazı ile klinik olarak saptanan ipsilateral internal mammary lenf nodu; veya ≥ 3 pozitif aksiler lenf nodu ve klinik olarak saptanamayan fakat sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanabilen internal mammary lenf nodu metastazı

pN3c- ipsilateral supraklavikuler lenf nodu

Uzak metastaz

M0- klinik ve radyografik olarak uzak metastaz yoktur

cM0(i+)- klinik veya radyografik olarak uzak metastaz yoktur fakat kan, kemik iliği veya non-regional nodal dokuda moleküler veya mikroskopik olarak tümör hücrelerinin görülmesi

M1- klinik ve radyografik olarak ve/veya histolojik olarak $>0.2\text{mm}$ uzak metastaz

Tablo-2: Meme kanserinde evreleme

Stage 0	Tis N0 M0				
Stage 1A	T1 N0 M0				
Stage 1B	T0 N1mi M0	T1 N1mi M0			
Stage IIA	T0 N1 M0	T1 N1 M0	T2N0M0		
Stage IIB	T2 N1 M0	T3 N0 M0			
Stage IIIA	T0N2M0	T1N2M0	T2 N2 M0	T3 N1 M0	T3 N2 M0
Stage IIIB	T4 N0 M0	T4 N1 M0	T4 N2 M0		
Stage IIIC	Any T N3 M0				
Stage IV	Any T Any N M1				

5. Meme Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan kemoterapi, primer veya preoperativ sistemik tedavi olarak da isimlendirilir. İlk olarak 1970'li yıllarda lokal ileri meme kanserinde (LİMK) klinik sonuçları iyileştirmek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Yalnız lokal tedaviler ile 5 yıllık sağ kalım %29-36 iken kemoterapinin eklenmesiyle bu oran %63'lere çıkmıştır (14).

LİMK, inoperabl meme kanseri ve inflamatuvar meme kanserinde standart bir tedavi şeklidir. Burada primer kemoterapi ile, cerrahi rezektabiliteyi mümkün kılarak lokal kontrolü iyileştirmek hedeflenmiştir. Ayrıca LİMK'de sistemik tedavi ile hastalısız ve genel sağkalımda iyileşme elde edilir. Primer tedavi ile komplet cevap oluşan hastalarda, inkomplet cevap oluşan hastalara göre hastalısız ve genel sağkalımda anlamlı iyileşme vardır (15).

Erken evre operabl meme kanserinde ise primer tedavi ile meme koruyucu cerrahi (MKC) oranını artırmak hedeflenmiştir. Bu grupta primer tedavi ile elde edilen hastalısız ve genel sağkalım sonuçları adjuvan sistemik tedavi ile benzerlik göstermektedir.

Primer tedavinin önemli bir diğer avantajıda, tümörün tedaviye yanıtının gözlenebilmesine bağlı olarak invivo duyarlılık testi yerine geçmesidir. Ayrıca, sistemik hastalığın erken kontrolü ile mikrometastazlar önlenir ve tümörün vasküler yapısı bozulmadan sistemik tedavi uygulanmasına olanak sağlanır (Tablo 3).

Primer tedavinin avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bunların başlıcaları (Tablo 3);

-Primer tümörün biyolojik özelliklerinde değişme ve lokal tedavide gecikme olabilir.

-MKC sonrası lokal nüks riski artar.

-primer tümör yanıtıyla sistemik mikrometastazların yanıtı farklı olabilir (16,17).

Tablo-3:Primer tedavinin avantaj ve dezavantajları

Avantajlar	Dezavantajlar
*Daha az ilaç direnci	*İlaç direnci gelişebilir
*İlaç duyarlılığının invivo testi	*MKC sonrası lokal nüks oranında artma
*Kozmetik sonuçlar	*Primer tümörün biyolojik özelliklerinde değişme
*MKC oranını artırması	*Lokal tedavinin gecikmesi
*Tümör vaskülaritesinin korunması	
*Hastalısız sağ kalımda uzama	

MKC:Meme koruyucu cerrahi

6. Sistemik Tedavi Öncesi Değerlendirme

Primer tedavi öncesi yapılması gerekenler (18);

-Öykü-fizik muayene: Sistemik tedaviden önce tüm hastalardan ayrıntılı öykü alınmalı fizik muayenesi yapılmalıdır. Özellikle inflamatuvar meme kanserinde cilt bulgularının kaydedilmesi veya fotoğrafının çekilmesi yanıtın takibinde önemlidir.

-Görüntüleme: Meme ve aksillanın görüntülenmesinde bilateral mamografi ve ultrasonografi (USG) önerilir. Evreleme için PA akciğer grafisi, batin USG yapılmalıdır. Metastaz şüphesi var ise ileri radyolojik görüntüleme yöntemleri önerilir.

-Tanısal biyopsi: Memedeki kitleden sağlıklı hücresel ve moleküler analizlerin yapılabilmesi için kalın iğne (kor) biyopsisi önerilir. Aksiller lenf nodu (ALN) metastazının neoadjuvan tedavi öncesi belirlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir. Bu nedenle klinik ve radyolojik pozitif ALN varlığında bu bölgeden biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi raporunda belirtilmesi gereken özellikler; histolojik tip, grade, vasküler invazyon, in situ odak varlığı, ER, PR ve HER2'dir

-Klinik cevap ölçümü: tedaviye başladıktan sonra düzenli aralıklar ile tümör cevabı takip edilmelidir. Progresyon veya yetersiz yanıtta sistemik tedavi değiştirilmelidir. Ancak çalışmalarda ilk tedaviye yetersiz yanıtta farklı bir sistemik tedaviye geçiş yapılması ile sonuçlarda iyileşme gösterilememiştir. Tümör yanıtı klinik palpasyon, mamografi ve USG ile

izlenmelidir. Klinik tümör yanıtının değerlendirilmesinde “Response Evaluation Criteria in Solid Tumors” (RECIST) kullanılır (Tablo 4) (19).

Tablo-4: Solid tümörlerde RECIST kriterleri

Hedef Lezyon	RECIST
CR	Tüm lezyonların kaybolması ve tüm patolojik lenf nodu kısa aks ölçümünün<10mm
PR	Lezyonların en uzun aksında başlangıç değerlerine göre >%30 azalma
PD	Lezyon çapında (lezyonların çaplarının ortalamalarında) %20 oranda atma veya yeni lezyonların saptanması
SD	Tümör çapında değişiklik olmaması ve progresif hastalık kriterlerine uymayan

CR: Komplet cevap, PR: Parsiyel cevap, PD: Progresif hastalık, SD: Stabil hastalık
referans: Eisenhauer, E,et al. EUR J Cancer 2009;45:228

-Patolojik cevap ölçümü: Patolojik komplet cevap (pCR), meme veya ALN'da rezidüel invaziv tümör hücrelerinin histopatolojik olarak görülmemesidir. Meme ve aksillada pCR, klinik komplet cevaba (cCR) göre uzun süreli yaşam beklentisinin daha iyi göstergesidir. Primer kemoterapi sonrası pozitif lenf nodu varlığı, memedeki rezidüel hastalığa göre daha kötü prognozun göstergesidir (20). Patolojik cevap ölçümünde farklı kriterler (Chevallier, Miller-Payne classification) kullanılır (Tablo 5-6) (21, 22).

Tablo-5: Chevallier's classification

CHEVALLIER'S CLASSIFICATION	
Class 1	Makroskobik ve mikroskobik tm görülmemesi
Class 2	Lenf nodunda invaziv tm ve tm hücrelerinin görülmemesi,ancak memede in situ tm olması
Class 3	Stromal değişiklik ile birlikte invaziv tm varlığı
Class 4	Tm görünümünde değişiklik çok az veya yoktur

Tm:tümör

Tablo-6: Miller-Payne Grادلama Sistemi

MILLER-PAYNE GRADLAMA SİSTEMİ	
Grade1	Genel tm hücresinde azalma yok.Malign tm hücresinde bazı değişiklikler var
Grade2	İnvaziv tm hücresinde minimal azalma var, ancak hücre yoğunluğu yüksek(<%30)
Grade3	Tümör hücresinde orta derecede azalma (%30-90)
Grade4	İnvazi hücrede belirgin kayıp, sadece dağınık hücre arasında ufak kümeler (>%90)
Grade5	Primer tm bölgesinde invaziv hücreler tesbit edilemez,DCIS olabilir

Tm:tümör, DCIS:Duktal karsinoma insitu

7. Primer Tedaviye Cevabın Prognostik Faktörleri

Tedaviden bağımsız olarak klinik sonuçlar ile ilgili bilgi sağlayan faktörlere “prognostik faktörler” denir. LİMK’de sistemik tedavinin başarısını belirleyen prognostik faktörler;

-Başlangıçtaki hastalık evresi

-Genç yaş

-Klinik olarak negatif aksilla

-Tümör grade

-Primer tümörde KT ile %50’den fazla küçülme

-Primer tümör ve aksiler lenf nodlarındaki patolojik yanıt

Günümüzde tedavi başarısını belirleyen en önemli prognostik faktör Pcr olarak kabul edilmektedir (23).

8. Primer Tedaviye Cevabın Prediktif Faktörleri

Uygulanan tedavi modeli ile ilişkili olası cevaplara ışık tutan faktörlere ise “prediktif faktörler” denir. LİMK’de primer tedaviye cevabı predikte eden faktörler;

-Primer tümör büyüklüğü

-Tümör grade

-Ki67 proliferasyon indeksi

-Apoptotik indeks

-Menapozal durum

-ER

Küçük tümörlerde, proliferasyon ve apoptotik indeksi yüksek olanlarda, neoadjuvan kemoterapiye erken cevap oluşarlarda, ilaç direnç parametreleri düşük olan tümörlerde, invaziv duktal karsinomda, hormon reseptör (HR) negatif olan tümörlerde yanıt daha iyidir. HER2 durumuna göre yanıt değişkenlik göstermektedir (23,24,25).

9. Endikasyonları

-Lokal ileri, inoperabl meme kanseri (stage 3A, 3B ve 3C)

-Erken evre, operabl meme kanserinde MKC isteniyor ancak tümör boyutu nedeni ile yapılamıyorsa veya kozmetik edenler ile (stage 2A, 2B, 3A T3N1)

-İnflamatuvar meme kanseri (İMİK), LİMİK içinde farklı bir grup olarak ele alınmaktadır. Memenin 1/3 veya daha fazlasını kaplayan tipik deri değişiklikleri ve hızlı klinik seyirle karakterizedir. Tüm meme kanserlerinin %1-6'sını oluşturur (25).

10. Kemoterapi Seçimi

Çalışmalarda en çok antrasiklin içeren rejimler kullanılmıştır. Adjuvan olarak uygulanan kemoterapi rejimlerinin hemen hepsi neoadjuvan olarak da uygulanabilir. Amerika çalışmalarında doksorubisin ve siklofosfamid (AC) sıklıkla fluorourasil ile kombine edilirken (CAF veya FAC), Avrupa ve Kanada çalışmalarında antrasiklin olarak epirubisinli rejimler (FEC veya CEF) kullanılmıştır. Antrasiklinlerin kontrendike olduğu durumlarda non-antrasiklin kemoterapi rejimi siklofosfamid, metotreksat ve fluorouracil (CMF) önerilir (18).

Taksanların adjuvan çalışmalarda yararının gösterilmesi ile birlikte özellikle nod pozitif hastalarda kullanılmaları artmıştır. Bu rejimler;

-Taksanlar antrasiklinler ile konkurent olarak verilebilir:

Dosetaksel, doksorubisin ve siklofosfamid (TAC)

Doksorubisin ve paklitaksel

Doksorubisin ve dosetaksel

-Taksanlar antrasiklinler ile sekansiyel olarak verilebilir:

AC-----dosetaksel / veya paklitaksel

FEC veya FAC----dosetaksel / veya paklitaksel

EC----dosetaksel

Taksanların neoadjuvan tedavideki etkinliği TAX-301 (Aberdeen) alışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmada 162 hastaya ilk olarak 4 siklus CAVP (AC+vinkristin ve prednizolon) rejimi verilmiştir. Takiben yanıt veren hastalar iki kola randomize edilmiştir: Birinci kol aynı rejim ile devam ederken ikinci kol 4 siklus dozetaksel almıştır. Yanıt vermeyen hastaların tamamına ise dozetaksel uygulanmıştır. Ardışık dozetaksel alan grupta pCR oranının arttığı ve 5 yıllık sağ kalımda avantaj (%97x%78;p=0.04) gözlenmiştir (26).

Prospektif randomize bir faz III alışma olan NSABP-27 çalışmasına operabl invazif meme kanseri tanısı almış olan 2411 kadın hasta (1072 hastanın tümör çapı 4 cm'den büyük) alınmış ve 3 tedavi kolu oluşturulmuştur.

1.kol: preoperatif 4 siklus AC, ardından operasyon

2.kol: preoperatif 4 siklus AC, ardından 4 siklus dozetaksel, ardından operasyon

3.kol: preoperatif 4 siklus AC, ardından operasyon, ardından 4 siklus dozetaksel

Bu alışma sonucunda; pCR oranı 2.kolda 1.koldan daha yüksektir (%26 x %12.8). Ancak AC sonrası ardışık olarak uygulanan dozetaksel ile hastalısız (HS) ve genel sağkalımda (GS) fark gözlenmemiştir (27).

Sonuçta antrasiklin temelli tedaviye taksan eklenmesinin faydalı olduğu ve pCR artırdığı randomize çalışmalarda gösterilmiştir. pCR oranındaki artış meme kanserlerinde artmış sağkalım ile ilişkilidir. Bu nedenle pCR artırmada etkisi kanıtlanmış kemoterapi kombinasyonları kullanılmalıdır.

Taksanların uygulama şekli (haftalık, 3 haftalık) kesinlik kazanmamıştır. Çalışmalarda paklitakselin doz yoğun veya haftalık uygulaması daha iyi sonuçlanmıştır. Dozetakselin etkinliği ise uygulama sıklığından bağımsız gibi görünmektedir. Ayrıca antrasiklin ve taksanların beraber kullanılması mı, yoksa ardışık olarak kullanılması mı daha etkilidir? Yanıt henüz belli değildir (25).

11. Tedavide Yeni Yaklaşımlar

Pirimer tedavide antrasiklin ve/veya taxan içeren kombinasyonlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak yeni yapılan çalışmalar ile tedaviye yeni sitotoksik veya biyolojik ilaçların eklenmesinin etkinliği araştırılmaktadır (5,6).

Metastatik meme kanserinde (HER2 dikkate alınmaksızın) platin ve taksan kombinasyonları oldukça aktiftir. Perez ve arkadaşları metastatik meme kanserli hastaların ilk seçim tedavisi olarak paklitaksel ve karboplatin ile yaptıkları bir çalışmada %62'lere varan yüksek cevap oranı bildirmişlerdir. Bu çalışmalardaki yüz güldürücü sonuçlara bağlı olarak, primer tedavide özellikle triple negatif meme kanserinde platin bileşiklerine ilgi giderek artmaktadır. Bu yeni çalışmalarda sisplatin tekli olarak veya farklı kombinasyonlarda kullanılmaktadır. Ayrıca, antrasiklin ve taksan içeren rejimlere gemitabin veya kapesitabin ilavesi de araştırılmaktadır (28,29). Yeni üçlü (epirubisin-sisplatin-kapesitabin ve gemitabin-epirubisin-dosetaksel) ve ikili kombinasyonlarda (haftalık dosetaksel-karboplatin ve lipozomal doksorubisin-siklofosfamid) sonuçlar ilgi çekicidir.

Primer kemoterapinin optimal süresi bilinmemektedir. Çalışmalarda 6 siklus kemoterapi ile pCR oranının, üç veya dört siklus kemoterapiye göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Genellikle primer kemoterapide tüm siklusların cerrahi öncesi tamamlanması tercih edilmektedir.

Gerekli görülen aralıklar ile ve cerrahi öncesi radyolojik yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır. Tedaviye maksimum tümör yanıtı elde edilene kadar; 6-8 kür devam edilmelidir (25,30). Tedaviye yanıtı olmayan hastalara cerrahi öncesi yeni bir kombinasyon tedavisi uygulanabilir veya radyoterapi planlanabilir. Preoperatif kemoterapiye yanıtı olmayan veya rezidüel tümörlerde; bir görüşe göre "preoperatif antrasiklin ve taksan içeren rejimler yeterli sayıda verildi ise başka bir rejime geçilmesinin faydası yoktur". Diğer bir görüşe göre ise "bu hastalarda yaklaşım belirsiz olup farklı ajanlar ile adjuvan kemoterapinin yeri araştırılmalıdır" (31,32).

Biz bu çalışmada, erken ve lokol ileri evre meme kanserlerinin pirimer tedavisinde epirubisin, dosetaksel ve sisplatin kombinasyonunun etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Alınma Kriterleri

2010-2011 yıllarında primer kemoterapi alan erken evre ve lokal ileri evre meme kanseri hastalar tarandı. (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu, 17/Mayıs/2011, Karar No:2011-11/6). Bu hastalardan tru-cat biyopsi ile invaziv meme kanseri tanısı almış olan 18-75 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar American Joint Commission on Cancer Tumor Node Metastasis stagingine göre T1-4, N1-3 ve M0 idi. Hastaların Eastern Cooperative Oncology Group performansı (ECOG) ≤ 2 , kemik iliği (nötrofil sayısı $\geq 2000\text{mm}^3$, trombosit sayısı $\geq 100.000\text{mm}^3$ ve hemoglobin $\geq 10\text{gr/dl}$), karaciğer (bilirubin $< 1.5\text{ N}$, AST ve/veya ALT $< 2\text{XN}$), böbrek (kreatin klirensi $> 60\text{ml/dk}$) ve kardiyak (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu > 50 , 2-3. kalp bloku ve aritmileri olmayan, çalışmadan 4 ay öncesinde akut miyokart infarktüsü geçirmemiş olmak) fonksiyonları yeterli idi.

Bilateral meme hastalığı, metastatik meme kanseri tanısı almış olanlar, gebelikte ve laktasyon döneminde gelişen meme kanseri, tanısal amaçlı eksizyonel biyopsi yapılanlar, malignite öyküsü olanlar, psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

2. Primer (Neoadjuvan) Kemoterapi

Hastaların tamamı 4-6 siklus epirubisin, dosetaksel ve sisplatin kombinasyonundan oluşan primer kemoterapi aldı. Epirubisin 60mg/m^2 250cc %5 dekstroz içinde 1/ h intravenöz (i.v.) infüzyon, takiben dosetaksel 60mg/m^2 250cc izotonik içinde 1/h i.v. infüzyon ile verildi. Sisplatin 60mg/m^2 500cc izotonik içinde 3/h i.v. infüzyon ile verildi.

Tüm hastalara kemoterapiden 24 saat önce deksametazon $8\text{mg/gün}/2\text{x1}$ ile premedikasyon yapıldı. Deksametazon ile premedikasyona,

tedaviden sonra aynı dozda 48 saat süreyle devam edildi. Tedaviden önce 1000cc izotonik ile hidrasyon ve antiemetik (5HT₃ reseptör antagonisti) yapıldı. Standart antiemetiklere ek olarak tüm hastalara ilk gün 125mg/gün ve takiben 2 gün süre ile 80mg aprepitant verildi. Doseksel ile oluşabilecek hipersensitivite reaksiyonunun profilaksisi için doseksel verilmeden 30 dk önce 16mg deksametazon, 50mg prometazin ve 50mg ranitidin yapıldı. Tüm hastalara tedavinin 3-7.günlerinde profilaktik granülosit koloni-sitümulan faktör (G-CSF; 5mcg/kg/gün,sc) uygulandı. Siklus 3 haftada bir tekrarlandı. 4. Siklus sonunda fizik muayene ile tüm hastalara mammografi ve/veya meme USG yapıldı. Görüntüleme, kitlede progresyon gelişmeyen hastalara 2 siklus daha kemoterapi verilerek tedavi 6 siklusa tamamlandı. Kemoterapisi tamamlanan hastalara tekrar mamografi ve/veya meme USG yapılarak CA15-3 düzeyi ölçüldü. Hastaların tamamına son kemoterapiyi takiben 3. haftanın sonunda meme cerrahisi uygulandı.

3. Doz Modifikasyonları

Tedavi siklusu, granülosit sayısı >1500, trombosit sayısı >100.000 ve diğer toksik etkiler (alopesi hariç) grade ≤1 ise 3 haftada bir tekrarlandı. Nötrofil sayısı 1000-500 ise epirubisin ve doseksel dozlarında %15 doz modifikasyonu yapıldı. Nötrofil düzeyi <500 ve /veya febril nötropeni var ise epirubisin ve doseksel dozlarında %25 doz modifikasyonu yapıldı. Grade 3-4 non-hematolojik toksisite de (24 saatten fazla parenteral sıvı tedavisi gerektiren, günde 7 dışkılamadan daha fazla diyare ve grade 3 mukozit) epirubisin ve dosekselde %25 doz modifikasyonu yapıldı. Kontrol edilemeyen şiddetli bulantı ve kusmada sisplatinde %20 doz modifikasyonu yapıldı (33,34,35).

4. Cevap Değerlendirmesi

Klinik cevap her siklus sonrası fizik muayene, 4 ve 6 siklustan sonra radyolojik değerlendirme ile RECIST (Revised response evaluation criteria) kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo 4).

Patolojik cevabının ölçülmesinde Miller-Payne skorklama sistemi kullanıldı (Tablo 6). Miller-Payne gradlama sistemi tedavi öncesi yapılan kor biyopsi ile rezekte edilen tümörde kanser selleritesini karşılaştırarak cevap değerlendirmesini hedeflemektedir. Rezidüel tümör çapı dikkate alınmaz.

5. İmmunohistokimyasal Skorlar

ER ve PR ekspresyonunun IHC olarak saptanmasında, Ventana Benchmark XT cihazında Ultra View Universal DAB detection set kullanıldı.

HER2 ekspresyonu, İHC olarak 3 (+) veya FISH pozitif ise pozitif olarak kabul edildi. P53 ve Ki67 ekspresyonu tümör hücrelerinde nükleer boyama ile ölçüldü. P53 skoru 2 ve üzerinde ise pozitif, Ki67 skoru 3 ve üzerinde ise pozitif olarak kabul edildi.

Skorklama p53 için; skor 1= $\leq 1/10$, skor 2= $1/10-1/2$, skor 3= $\geq 1/2$ (36)

Skorklama Ki67 için; skor 1= $\leq 1/100$, skor2= $1/100-1/10$, skor3= $1/10-1/2$, skor4= $\geq 1/2$ (36).

6. Toksikite Değerlendirmesi

Her kemoterapiden 1 hafta sonra hastaların tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (AST-ALT), böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitleri (sodyum, potasyum, magnezyum, klor) lld. Toksikite National Cancer Institute Common Toxicity criteria (NCI-CTC) göre değerlendirildi (Tablo 7) (37).

7. Doz Yoğunluğu

Kanser kemoterapisinde sitotoksik aktivite, doz ve zaman birim başına verilen ilaç miktarı ile ilgilidir. Doz yoğunluğu (DI) terimi, zaman birimi başına verilen ilaç dozunu tanımlamak için kullanılırken, mg/m²/ haftada olarak ifade edilir.

DI aslında ön görülen doz ile alınan dozu karşılaştırmak için yararlıdır. DI'nun, tümör yanıtı veya hayatta kalma ile ilişkisi tam olarak ortaya konulmamıştır. (38,39)

Meme kanserli hastalarda DI'nun önemi ilk olarak Hryniuk ve Bush tarafından tanımlanmıştır (40,41). Primer meme kanserli hastalarda klinik uygulamada anlamlı doz reduksiyonları ve tedavide gecikmeler olabilir. Çalışmalarda, metastatik meme kanserli hastalarda firstline antrasiklin-taksan

Tablo-7: NCI Common Toxicity Criteria (CTC) 2.0 1999

Toksosite	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Alerjik reaksiyon	-	Geçici raş Ateş<38 °C	Ürtiker,ateş>38 °C,ve/veya asemptomatik bronkospazm	Semptomatik bronkospazm, parenteral tedavi gerekiren angioödem	anafilaksi
Hemoglobin		>10.0g/dl	8-10g/dl	6.5-<8g/dl	<6.5g/dl
Lökosit		3000mm ³	≥2000- <3000mm ³	≥1000-<2000mm ³	<1000mm ³
Nötrofil		≥1500-<2000	≥1000-<1500	≥500-<1000	<500
Trombosit		<LLN- <75000mm ³	≥50000- <75000mm ³	≥10000- <50000mm ³	<1000mm ³
Trombosit transfüzyonu	-	-	-	evet	Yaşamı tehdit eden kanama ile trombosit transfüzyonuna refrakter
Eritrosit transfüzyonu	-	-	-	evet	-
SGOT		>ULN- 2.5xULN	>2.5-5ULN	>5-20XULN	>20XULN
SGPT		>ULN- 2.5xULN	>2.5-5ULN	>5-20XULN	>20XULN
Kreatin	wnl	>ULN- 1.5XULN	>1.5-3XULN	>3-6XULN	>6XULN
Hipokalsemi		<LLN-8mg/dl	7-<8mg/dl	6-<7mg/dl	<6mg/dl
Hipomagnezemi		<LLN- 1.2mg/dl	0.9-1.2mg/dl	0.7-<0.9mg/dl	<0.7mg/dl

Febril nötropeni	-	-	-	mevcut	Yaşamı tehdit eden sepsis
Halsizlik	-	Normal aktivitede değişiklik yok	Karnofsky %20 azalma	Karnofsky %40 azalma	
Kilo artışı Plevral effüzyon,ödem,asite bağlı	<%5	5-<%10	10-<%20	≥%20	-
Kilo kaybı	<%5	5-<%10	10-<%20	≥%20	-
Diğer konstitusyonel semptomlar	-	hafif	orta	şiddetli	disabling
Baş ağrısı	-	hafif	Orta Analjezi gerekli	Şiddetli Normal aktivitede kısıtlanma	
Tırnak değişikliği	N	Renk değişikliği	Tırnakta parsiyel veya tam kayıp	-	-
Anoreksia	yok	İştahda azalma	Oral alımda anlamli azalma	İv sıvı gerekli	Parenteral beslenme
Bulantı	yok	Yemek yiyebilir	Oral alımda anlamli azalma	İv sıvı gerekli	-
Konstipasyon	yok	Diyette modifikasyon	Laksatif gerekli	Elle müdahale veya enema gerekli	Toksik megakolon
Diyare	yok	<4/gün	4-6/gün	≥7veya inkontinans	Hemodinamik kollabs
Dehidratasyon	yok	Cilt turgor tonusunda azalma	İv kısa süreli sıvı gerekli	İv devamlı sıvı gerekli	Hemodinamik kollabs
Kusma	yok	1 atak/gün	2-5 atak/gün	≥6 atak/gün Veya iv sıvı gerekli	Hemodinamik kollabs
Tat değişikliği	N	hafif	belirgin		
Abdominal ağrı	yok	hafif	orta	Şiddetli	disabling
Baş ağrısı	yok	Hafif Tedavi gerekli değil	Orta Analjezik gerekli	Şiddetli Günlük aktiviteyi bozan	disabling
Nöropati-motor	N	Subjektif güçsüzlük	Hafif objektif kayıp	Günlük aktiviteyi bozacak objektif güçsüzlük	paralizi
Nöropati-duyusal	N	Parastezi Tedavi gerekli değil	Parestezi Tedavi gerekli	Parestezi Günlük aktiviteyi bozan	Kalıcı duyusal kayıp
Alopesi	N	Haif saç kayıbı	Belirgin saç kayıbı	-	-

N:normal

bazlı kemoterapide RTDI'nın %85 ve üzerinde olması hedeflenmektedir. Bonadonna ve arkadaşları kanserli hastalarda pratik uygulamada düşünülen

total dozun %85'den azının verilebildiğini göstermişlerdir (42,43). Ayrıca, Bonadonna ve arkadaşları meme kanserinin adjuvan tedavisinde CMF'nin optimal dozunun %85 ve üzerinde uygulanmasının daha uzun RFS ve OS ile ilişkili olduğunda göstermişlerdir. Relativ dozun %85'den az olması durumunda OS'in adjuvan kemoterapi almayan hastalar ile karşılaştırılabilir olduğunu vurgulamışlardır. Doz reduksiyonları ve gecikmelerinin, yaşam kalitesini etkileyen kabul edilemeyecek toksisitelere bağlı nedenlerinin anlaşılması önemlidir (44,45).

Planlanan total doz yoğunlu (PTDI); tedavide kullanılan her bir kemoterapatik ilaç için planlanan total dozun (mg), tedavinin planlanan toplam süresine (hafta) oranı ile hesaplanır.

PTDI (mg/hafta)=planlanan total doz /planlanan tedavinin toplam süresi

Güncel total doz yoğunluğu (GTDI); tedavide kullanılan her bir kemoterapatik ilaç için verilebilen total dozun (mg), tedavinin toplam süresine (hafta) oranı ile hesaplanır.

GTDI (mg/hafta)=verilebilen total doz / tedavinin toplam süresi

Relatif total doz yoğunluğu (RTDI); GTDI'nın PTDI' ya yüzde olarak oranı ile hesaplanır (42).

RTDI(%)=(GTDI / PTDI)X100

BULGULAR

Hasta Özellikleri

Çalışmaya alınan 42 hastanın klinik özellikleri tablo 8'de gösterilmiştir. Hastaların tamamı kadın olup ortalama yaş 48 (23-73) idi. Hastaların %47.6'ı premenapozal, %47.6'ı postmenapozal ve %4.8 perimenapozal idi. Hastaların tedavi öncesi ortalama tümör çapı klinik olarak 3.13 (1-7) cm ve radyolojik olarak 2.74 (1.2-7) cm idi. AJCC evreleme sistemine göre hastaların çoğu evre 2A (%45.2) ve 2B(%38.1) idi. En sık gözlenen histolojik tip invaziv duktal kanserdi (%90.5). Dört olgu invaziv lobüler kanserdi. Olguların immunohistokimyasal özellikleri incelendiğinde 31 olguda östrojen reseptör (ER), 20 olguda progesteron reseptör (PR) , 7 olguda HER2 pozitif. Yedi olgu ise triple negatif idi.

Uygulanan Tedavi

42 hastanın, 37'si preoperatif 6 kür ETC aldı. İki hasta 5, biri 4, biri 2 ve bir hastada 1 kür ETC aldı. Primer kemoterapisi tamamlanan hastaların 40'na meme koruyucu cerrahi, 2'ne total mastektomi yapıldı (tablo 9).

Cerrahi sonrasında HER2 pozitif 7 olgunun 6'sına Trastuzumab başlandı; 1 olguya tedaviyi kabul etmediği için trastuzumab uygulanamadı. Cerrahi sonrasında toplam 41 hastaya radyoterapi uygulandı. Bir hasta radyoterapiyi kabul etmedi. Radyoterapi bitiminde 31 olguya hormonoterapi verildi. Hormonoterapi verilen hastaların 13'ü aromataz inhibitörü alırken, 18'i tamoksifen aldı. Premenapozal hastaların sadece 13'ne (%31) GnRH başlandı.

Tablo-8: Hastaların klinik özellikleri

		N(%)
Cinsiyet	Kadın	42(%100)
Menapozal durum	Premenapozal	20(%47.6)
	Perimenapozal	2(%4.8)
	Postmenapozal	19(%47.6)
Preoperatif T	T1	9(%21.4)
	T2	23(%54.8)
	T3	4(%9.5)
	T4	6(%14.3)
Preoperatif N	0	18(%42.9)
	1	23(%54.8)
	3	1(%2.4)
ER	Pozitif	31(%73.8)
PR	Pozitif	20(%47.6)
HER2	Pozitif	7(%16.7)
Histolojik tip	İnvaziv duktal kanser	38(%90.5)
	İnvaziv lobüler kanser	4(%9.5)

T:tümör boyutu; N:nodal durum; ER:östrojen reseptör; PR:progesteron reseptör

Tablo-9: Primer tedavi sonrası uygulanan cerrahi tipleri

Cerrahi tipi	n	%
Basit Mastektomi	8	16,7
Segmental Mastektomi	22	52,4
MRM	4	9,5
Lumpektomi	6	14,3
Total Mastektomi	2	%7.1

MRM:modifiye radikal mastektomi

Etkinlik

Primer kemoterapinin 4 ve 6. siklusunda tümör çapında cevap değerlendirmesi fizik muayene ve radyolojik olarak RECIST kriterlerine göre incelendi Primer kemoterapinin 4. siklusunda klinik olarak olguların %33.3'de tam yanıt, %40.5'de kısmi yanıt ve %21.4'de stabil hastalık gözlemlendi. Primer kemoterapinin 6. siklusunda ise hastaların klinik olarak %47.6'da tam yanıt, %35.7'de kısmi yanıt ve %7.1'de stabil hastalık gözlenirken, radyolojik olarak ise %47.6'da tam yanıt, %31'de kısmi yanıt ve %11.9'da stabil hastalık gözlemlendi (tablo 10). Ortalama 17.79 aylık (13-21ay) izlem süresinde nüks gözlenmedi.

Tablo-10: 6 siklus ETC ile klinik ve radyolojik cevap oranları

Primer tedavi ile oluşan cevap	Klinik N(%)	Radyolojik N(%)
SD	3(7.1)	5(11.9)
PR	15(35.7)	13(31)
CR	20(47.6)	20(47.6)
Değerlendirilemeyen	4(9.5)	4(9.5)

CR:Tam cevap; PR: Kısmi cevap; SD:Stabil hastalık

Primer kemoterapi sonrası tümörde patolojik cevap oranına bakıldığında (tablo 11) olguların %42.8'de Grade 4- 5, %38.1'de Grade 3 yanıt gözlenirken olguların sadece %11.9'da Grade 2, %4.8'de grade 1 yanıt gözlemlendi. 1olgu ise değerlendirilemedi.

Tablo-11: Miller-Payne gradlama sistemine göre tümör patolojik yanıt oranları

Tümör patolojik cevap	n	%
Grade 1	2	4,8
Grade 2	5	11,9
Grade 3	16	38,1
Grade 4	8	19,0
Grade 5	10	23,8

Klinik cevap oranları, meme kanserinin hormon reseptör durumu ile ilişkisi Kruskal Wallis Test ile değerlendirildi (Tablo 12). Klinik olarak CR ve PR izlenen grupta sıklıkla hormon reseptör (ER veya PR) pozitif/HER2 negatif idi (p=0.310)

Tablo-12: Klinik cevap oranlarının hormon reseptör ve HER2 ile ilişkisi

Klinik cevap	Total sayı N	ER+ veya PR+/HER2-	ER- / PR- HER2+	Triple negatif	P
CR	20	13(%65)	1(%5)	3(%15)	0.310
PR	15	12(%80)	0(%0)	3(%15)	0.310
SD	3	1(%25)	2(%50)	1(%25)	0.310

CR:Tam cevap; PR: Kısmi cevap; SD:Stabil hastalık

Toksisite

Tüm tedavi süresince hastalarda gelişen hematolojik toksisiteyi tablo 13'de gösterildi. Febril nötopeni tüm tedavi süresince 7 hastada (%17) gelişti.

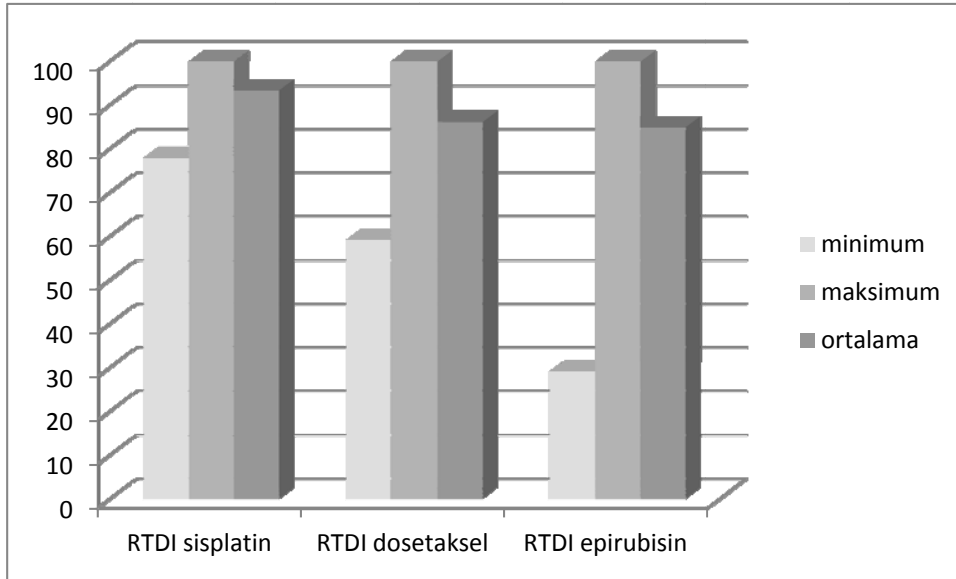
Tablo-13: ETC kombinasyonunda hematolojik toksisite

Hematolojik Toksikite	Grade1 N(%)	Grade2 N(%)	Grade3 N(%)	Grade4 N(%)
Lökopeni	0	1(%2)	1(%2)	3(%8)
Nötropeni	3(%7)	19(%46)	20(%49)	30(%73)
Anemi	5(%12)	30(%75)	2(%5)	0
Trombositopeni	0	0	0	0

National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Common Toxicity Criteria (37)

Doz Yoğunluğu

Çalışmamızda ETC kombinasyonunda her bir ilaç için ayrı rölatif total doz yoğunluğu (RTDI) hesaplandı (Figür). RTDI sisplatin için ortalama %93.41, dosetaksel için %86.21 ve epirubisin için %84.94 idi.



Şekil-1: ETC kombinasyonunda RTDI oranları

RTDI: Rölatif total doz yoğunluğu

TARTIŞMA VE SONUÇ

Primer veya preoperatif sistemik tedavi olarak da isimlendirilen neoadjuvan kemoterapi, İlk olarak 1970'li yıllarda lokal ileri meme kanserinde (LİMK) klinik sonuçları iyileştirmek amacıyla kullanılmıştır (14). Günümüzde ise primer kemoterapi, LİMK, inoperabl ve inflamatuvar meme kanserinde standart bir tedavi şekli olmuştur. Primer kemoterapide amaç operabl meme kanserinde meme koruyucu cerrahi oranını artırmak, inoperabl ve inflamatuvar meme kanserlerinde ise operabiliteyi sağlamaktır (16,17). Çalışmalarda primer kemoterapide adjuvan kemoterapiye göre sağ kalımda avantaj sağlanmadığı söylenirken ilk olarak 1998 yılında NSABP-B18 çalışması ile primer kemoterapide komplet cevap gelişen hastalarda relaps riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Takip eden çalışmalarda ise primer tedaviye komplet cevap oluşan hastalarda hastaliksız ve genel sağkalımda ki iyileşmenin, inkomplet cevap oluşan hastalara göre daha yüksek (15) olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle primer tedavide pCR oranlarını artırmada etkisi kanıtlanmış kemoterapi kombinasyonları araştırılmaktadır.

Primer tedavide çalışmalar, antrasiklin içeren rejimler ile başlamıştır. Ancak metastatik meme kanserinde antrasiklinlere taksan eklenmesi ile yaşam süresindeki iyileşme, erken evre meme kanserinin primer tedavisine taksan eklenmesine neden olmuştur (46,47). Randomize bir faz 2 çalışmada preoperatif antrasiklin bazlı bir rejim (AC -doksorubisin/siklofosfamid) ile antrasikline taksan eklenmesi (AP- doksorubisin/paklitaksel) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya toplam 247 hasta (AP, n=180; AC, n=67) alınmış olup ara değerlendirmede pCR'ın antrasiklin kolunda, taksanlı kola göre düşük olması nedeniyle AC kolu erken sonlandırılmıştır. Bu çalışmada antrasiklinlere taksan eklenmesi ile pCR'da (%16 & %10) ve meme koruyucu cerrahi oranında (%56 & %45) iyileşme sağlanmıştır (48).

Semiglazov ve ark. (49) yaptıkları çalışmada ise 4 kür AP (doksorubisin, paklitaksel) ile 4 kür FAC (5FU,doksorubisin,siklofosfamid) karşılaştırılmıştır. AP ile pCR ve MKC oranında istatistiksel olarak anlamlı

iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışmada AP ile pCR %25 ve MKC oranı ise %35 olarak bildirilmiştir.

Randomize bir faz 2 çalışmada operabl meme kanserinde primer tedavide 6 kür FEC ile ET (epirubisin 100mg/m² , dozetaxel 75mg/m²) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada FEC'e göre ET ile cevap oranında (%72 & %84) ve MKC (%69 & %85) artış saptanmıştır. pCR oranları ise (%24 & %24) benzerdir (50).

Espinosa ve ark. (51) lokal ileri meme kanserinde yüksek doz epirubisin (E;120mg/m²) ile dozetakselin (T;75mg/m²) etkinliğini araştırdıkları çalışmada; ET cerrahi öncesi 4 kür verilmiştir. ET ile klinik CR %20, pCR ise %18 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak epirubisin ve dozetaksel kombinasyonuna sisplatin eklenmesinin etkinliğini araştırdık. ET ile objektif cevap oranları Espinosa ve ark. (51) yaptıkları çalışmada %78 olup Andrea de Matteis ve ark. (50,52) yaptıkları çalışmada ise %76.7 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ET'ye sisplatin eklenmesine rağmen radyolojik olarak objektif cevap oranları (%78.6) benzerlik göstermekteydi. Ancak çalışmamızda klinik komplet cevap oranı %47.6 olup literatürde ET ile bildirilen komplet cevap oranlarına göre daha yüksektir. Ek olarak her iki çalışmada da ET ile 4. kür sonunda toplam 2 hastada progresyon gelişirken ETC ile tedavi sırasında progresyon gelişmedi (Tablo 14) Bizim çalışmamızda ETC ile klinik cevap oranı ET'ye benzerlik gösterecek şekilde klinik CR daha yüksektir.

Günümüzde tedavi başarısını etkileyen en önemli prognostik faktör pCR olarak kabul edilmektedir. pCR tanımı kaynaklara göre değişkenlik gösterebilir, primer kemoterapi sonrası meme ve/veya aksiler lenf nodunda tümör kalmaması olarak tanımlanır (53,54). Çalışmamızda 6 kür ETC ile pCR %42.8 olup S.Han ve ark. (56) yaptıkları çalışmada 6 kür ET ile bildirilen pCR'a göre (%24) daha yüksektir.

Tablo-14: Primer kemoterapide ET ve ETC'nin klinik ve patolojik cevap oranları

	A.Hirano ve ark N=21(%)	Espinosa ve ark. N=51(%)	A.Matteis ve ark. N=30(%)	Avcı ve ark. N=42(%)
Tedavi	ETX4 ETX6	ETX4	ETX4	ETCX6
Klinik cevap				
CR	5(%23.8)	10(%20)	6(%20.0)	20(%47.6)
PR	14(%66.7)	29(%58)	17(%56.7)	13(%31)
SD	2(%9.5)	8(%16)	2(%6.7)	5(11.9)
PD	0	2(%4)	3(%10)	0
Değerlendirilmeyen	0	1	2(%6.7)	4(%9.5)
Patolojik cevap				
pCR	2(%9.5)	9(%18)	4(%13.3)	18(%42.8)
Değerlendirilmeyen		8(%16)	3(%10.0)	1(%2.4)

ET:epirubisin+dosetaksel; ETC:epirubisin+dosetaksel+sisplatin

Lokal ileri meme kanserinde primer tedavi ile meme koruyucu cerrahi oranını artırmak hedeflenmektedir. Primer tedavi ile oluşan tümör cevabı meme koruyucu cerrahi oranını etkiler. Ancak literatürde cerrahın tecrübesinde bu oranı etkileyeceği bildirilmektedir (55). Espinosa ve ark. (51) yaptığı çalışmada ET ile klinik cevap oranı yüksek olmasına rağmen meme koruyucu cerrahi oranı düşük (%20) bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise meme koruyucu cerrahi oranı 4 kür ET ile %47, 6 kür ET ile %58 olarak bildirilmiştir (56). Çalışmamızda ETC ile vakalarımızın tamamına meme koruyucu cerrahi yapılmıştır. Ancak 1 vakada cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle, 2. vakamızda da BRCA2 mutasyon pozitifliğine bağlı olarak hastanın kendi isteği ile total mastektomi yapıldı. Bu oranlara göre ET 'ye sisplatin eklenmesi meme koruyucu cerrahi oranını artırmaktadır.

Günümüzde primer tedavinin optimal süresi bilinmemektedir. Ancak kür sayısının 6'ya uzatılması ile pCR artış saptanmıştır (47,55,56). S.Han ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 4 kür ET ile pCR %11 iken 6 kür ET

sonunda pCR'ın %24'e kadar arttığı (p=0.047) gözlenmiştir. Ayrıca 6 kür ET ile meme koruyucu cerrahi oranı da daha yüksektir (%58 & %47, p=0.17) (56).

Lokal ileri meme kanserinde primer tedaviye yanıt premenapozal hastalarda, hormon reseptör negatif (HR), yüksek apoptotik indeksi olan tümörlerde daha iyi olup HER2 durumuna göre değişkenlik göstermektedir (54). Ancak bizim çalışmamızda farklı olarak pCR gelişen grupta (n:18) hormon reseptör pozitiflik oranı (n:11) daha fazlaydı (p=0.310). Bu durum, toplam vaka sayısının az (n=42) olmasına bağlı olarak HR durumuna göre dağılımın eşit olmaması ile açıklanabilir .

Epirubisin (E) ve dosetaksel (T) kombinasyonunun kullanıldığı çalışmalarda önerilen doz E:75mg/m² , T:75-80mg/m² olup doz artışı cevap oranını etkilememiştir (57). Literatürde ileri ve rekürren meme kanserli kadınlarda tekli dosetaksele (60-70mg/m²) epirubisin ilavesi ile miyelosupresyonun hızlanmasına bağlı olarak kombinasyonda dosetaksel dozu 60mg/m² olarak önerilmiştir (58). Epirubisin, dosetaksel ve sisplatin kombinasyonunun etkinlik ve güvenirliliği için literatür taraması yaptığımızda metastatik veya anrezektabl mide ve transizyonel hücreli mesane kanserlerinde uygulanabilirliğini gördük (33,34,35). Biz de çalışmamızda meme kanserinde primer tedavide epirubisin, dosetaksel ve sisplatin kombinasyonunun etkinliğini ve güvenirliliğini değerlendirdik. Literatürler eşliğinde her bir ilaç dozunu 60mg/m² olarak belirledik.

S.Han ve ark. (56) yaptıkları çalışmada epirubisin ve dosetaksel 75mg/m² olarak kullanılmış olup hastalara primer kemoterapi sonrası profilaktik G-CSF verilmemiştir. Bu çalışmada tedavinin iyi tolere edildiği belirtilmiş olmasına rağmen grade 3 nötropeni sıklığı %27 ve grade 4 nötropeni sıklığı %31'dir. Bir başka çalışmada da 75mg/m² epirubisin ve 80mg/m² dosetaksel kombinasyonu ile birlikte rutinde profilaktik G-CSF verilmemiştir. Ancak, febril nötropeni veya dört günden daha fazla devam eden grade 4 nötropenide profilaktik G-CSF kullanılmıştır. A. Matteis ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada grade 4 nötropeni oranı (%80) oldukça

yüksek bildirilmiştir (52). Bu nedenle çalışmamızda ETC'nin ilk kürü ile birlikte 5 gün profilaktik G-CSF kullandık.

Literatürde ET ile ilişkili fatal bir nötropeni bildirilmemiştir (56,54). ET ile bildirilen febril nötropeni sıklığı ise %10'dur (50). Çalışmamızda ET'ye sispatin eklenmesi fatal bir nötropeni oluşturmamıştır ve ETC ile FEN gelişme oranı %17'dir.

DI aslında ön görülen doz ile alınan dozu karşılaştırmak için yararlıdır. DI tümör yanıtı veya hayatta kalma ile ilişkisi tam olarak ortaya konmamıştır. (38-39). Meme kanserli hastalarda DI'nin önemi ilk olarak Hryniuk ve Bush tarafından tanımlanmıştır (40,41). Primer meme kanserli hastalarda klinik uygulamada anlamlı doz reduksiyonları ve tedavide gecikmeler olabilir. Çalışmalarda, metastatik meme kanserli hastalarda firstline antrasiklin-taksan bazlı kemoterapide RTDI'nin %85 ve üzerinde olması hedeflenmektedir. Bonadonna ve ark. (42,43) kanserli hastalarda pratik uygulamada düşünülen total dozun %85'den azının verilebildiğini göstermişlerdir. Ayrıca, Bonadonna ve ark. (42,43) meme kanserinin adjuvan tedavisinde CMF'nin optimal dozunun %85 ve üzerinde uygulanmasının daha uzun RFS ve OS ile ilişkili olduğunda göstermişlerdir. Relativ dozun %85'den az olması durumunda OS'in adjuvan kemoterapi almayan hastalar ile karşılaştırılabilir olduğunu vurgulamışlardır. Doz reduksiyonları ve gecikmelerinin, yaşam kalitesini etkileyen kabul edilemeyecek toksisitelere bağlı nedenlerinin anlaşılması önemlidir (44). Çalışmamızda ETC kombinasyonunda yer alan her bir ilaç için ayrı ayrı RTDI değerleri incelendiğinde; optimal dozun verildiğinin gözlenmesi bu kombinasyonun uygulanabilirliğini göstermektedir.

Sisplatin, meme kanserinin primer tedavisinde sık kullanılan bir ilaç değildir. Lokal ileri ve erken evre meme kanserinde primer tedavide ET'ye sisplatin eklenmesi ile literatürde bildirilen pCR ve MKC oranlarında iyileşme sağlanmıştır. Progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım etkisini değerlendirebilmek için daha uzun süreli izlem gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer* 1983;51:763.
2. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008;26:814.
3. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004;100:2512.
4. Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224.
5. Ikeda T, Jinno H, and Kitajima M. The Evolution of Primary Chemotherapy in Breast Cancer Treatment. *Breast Cancer* 2004;148-155.
6. Villman K, Öhd JF, Lidbrink E. A phase 2 study of epirubicin, cisplatin and capecitabine as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced or inflammatory breast cancer. *Eur J Cancer* 43(2007);1153-60.
7. Hurley J, Doliny P, Silva O, et al. Neoadjuvant herceptin/taxotere/cisplatin in the treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;196.
8. Jemal A, Bray F, Xenter MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69.
9. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784.
10. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, ve ark. Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 konsensus raporu. *Meme Sağlığı Dergisi* 2011; 7:47-67.
11. Li Cı, Uribe DJ, Dling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:1046.
12. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007; 8: 235-44.
13. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al.(eds). *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*. 7th edition. New York: Springer-Verlag; 2010.
14. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer* 1983; 51:763.
15. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008;26:814
16. Silva OE, Zurida S. Stage 3 disease In *Breast Cancer. A Practical Guide* 3rd edition. Elsevier Saunders, Toronto: 2005:230-7.

17. Briest S, Srearns V. Neoadjuvant Therapy. In Early Diagnosis and treatment of Breast cancer. Jacobs L, Finlayson CA(eds) Saunders-Elsevier Philadelphia:2011:261-79
18. Breast Cancer In: NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology v.2.2011
19. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1) Eur J Cancer 2009;228-47
20. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. J Clin Oncol. 2002; 20:1304.
21. Penault-Llorca F, Abrial C, Raouf I et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. Human Pathology 2008; 39:1221-8
22. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. J Clin Oncol 2006:1940-9.
23. Ellis P, Smith I, Ashley S, et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. J Clin Oncol 1998;16:107.
24. MacGregor M, Gonzales-Angulo AM. Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy and residual disease. Clin Transl Oncol 2010; 12:461-7.
25. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 2006; 24:1940.
26. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. Breast Cancer Res Treat 2005; 90:169-85.
27. 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.
28. B. Sirohi, M. Arnedos, S. Popat, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. Ann Oncol 2008;19:1847-52
29. Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. Ann Oncol. 2010; 21:48-54.
30. Reirsamer R, Peintinger F, Prokop E, Hitzl W. Pathological complete response rates comparing 3 versus 6 cycles of epirubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with stage II and III breast cancer. Anticancer drugs 2005; 16:867.
31. Cristofanilli M, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Update on the management of Inflammatory Breast Cancer. The Oncologist 2003;8:141-8

32. Giordano SH. Update on Locally Advanced Breast Cancer. *The Oncologist* 2003; 8:521-30.
33. Yamashita H, Toyama T, Nishio M, et al. p53 protein accumulation predicts resistance to endocrine therapy and decreased post-relapse survival in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research* 2006; 1-8.
34. Lee SH, Kang WK, Park J, Kim HY, Kim JH. Combination chemotherapy with epirubicin, docetaxel and cisplatin (EDP) in metastatic or recurrent, unresectable gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;18-22.
35. Pectasides D, Visvikis A, Aspropotamitis A, Halika A. Chemotherapy with cisplatin, epirubicin and docetaxel in transitional cell urothelial cancer. Phase 2 trial. *Eur J Cancer* 2000; 74-9.
36. Lauro LD, Belli F, Arena MG. Epirubicin, cisplatin and docetaxel combination therapy fo metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2005;1498-502.
37. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Manual,version 2.0 <http://www.hset.org/cms/>(accessed January 1, 2012).
38. Miles DW, Fogarty O, Ash CM, et al. Received Dose-Intensity: A Randomized Trial of Weekly Chemotherapy With and Without Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 12:77-82.
39. Bronchud MH, Howell A, Crowther D, et al: The use of granulocyte colony-stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast and ovarian cancer. *B J Cancer* 1989;60:121-25.
40. Tjan-Heijnen VCG, Wagener DJG, Postmus PE. An analysis of chemotherapy dose and dose-intensity in small-cell lung cancer: lessons to be drawn. *Ann Oncol* 2002;13: 1519–30.
41. Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1984;68:43-61.
42. Loibl S, Skacel T, Nekljudova V, et al. Evaluating the impact of Relative Total Dose Intensity (RTDI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic breast cancer- a pooled analysis. *BMC Cancer* 2011;11:131.
43. Link BK, Budd GT, Scott S. Delivering adjuvant chemotherapy to women with early stage breast cancer. *Cancer* 2001; 92:1354-67.
44. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node positive breast cancer. *New Engl J Med* 1995; 14:901-16.
45. Hsiao YH, Chou MC, Fowler C, Mason JT. Breast cancer heterogeneity:mechanism. Proofs. And implications. *J.Cancer* 2010;1:6-13.
46. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 26:778-85.
47. M. S. Mano, A. Awada. Primary chemotherapy for breast cancer: the evidenceand the future. *Ann Oncol* 2004; 15: 1161–71.
48. Pouillart P, Fumoleau P, Romieu G et al. Final results of a phase II randomized, parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and

- doxorubicin/taxole (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of localregional breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 73.
49. Semiglazov VF, Bojok AA, Arsumanov AS et al. Breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy paclitaxel+doxorubicin vs fluorouracil+doxorubicin+ cyclophosphamide in locally advanced breast cancer. Br Cancer Res Treat 2002; 76.
 50. Luporsi E, Vanlemmens L, Coudert B et al. 6 cycles of FEC 100 vs 6 cycles of epirubicin-docetaxel (ED) as neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients (pts): preliminary results of a randomized phase II trial of Girec S01. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:355.
 51. Espinosa E, Morales S, Borrega P, et al. Docetaxel and high-dose epirubicin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2004; 54:546-52.
 52. Matteis A, Nuzzo F, D'Aiuto G, et al. Docetaxel plus Epirubicin as Neoadjuvant Treatment in Patients with Large Operable or Locally Advanced Carcinoma of the Breast. American Cancer Society 2002;895-901.
 53. Hirano A, Shimizu T, Imamura H, et al. The Combination of Epirubicin plus Docetaxel as Neoadjuvant Chemotherapy in Locally-advanced Breast Cancer. Anticancer Research 2006;26:581-84.
 54. Güler N, Karabulut B, Koçdor MA, ve ark. Lokal ileri meme kanseri 2010 İstanbul meme kanseri konsensus toplantısı. Meme Sağlığı Dergisi 2011;68-89.
 55. Steger GG, Galid A, Gnant M, et al. Pathologic Complete Response With Six Compared With Three Cycles of Neoadjuvant Epirubicin Plus Docetaxel and Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Operable Breast Cancer: Results of ABCSG-14. J Clin Oncol 25:2012-18.
 56. Han S, Kim J, Lee J, et al. Comparison of 6 cycles versus 4 cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel chemotherapy in stages II and III breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2009;35(6):583.

EKLER

Tablo-15: ECOG-WHO performans skalası

Skor	Kriter
0	Hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabiliyor
1	Zorlu aktivitede kısıtlama var, ayakta ve hafif işleri yapabiliyor
2	Ayakta ve kendi bakımını yapabiliyor, ancak herhangi bir işte çalışmıyor, gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebiliyor
3	Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin yarısından fazlasını yatarak geçiriyor veya sandalyede oturuyor
4	Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresinde her zaman yanımızda olan Prof. Dr. Osman Manavoğlu, Prof. Dr. Türkkkan Evrensel, Doç. Dr. Ender Kurt'a ve tez danışmanım Doç. Dr. Özkan Kanat'a çok teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmalarım katkıda bulunan Prof. Dr. Şehsuvar Gökgöz, Prof. Dr. Şahsine Tolunay, Prof. Dr. Uğur Topal'a çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Sivas'ta doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Sivas'ta tamamladım.

1990 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp fakültesinde tıp eğitimime başladım. 1996 yılında birincilik ile mezun olarak hekimlik hayatıma başladım.

1998-2002 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlığımı tamamladım. 2002-2008 tarihleri arasında Kocaeli Devlet Hastanesinde İç Hastalıkları uzmanı olarak görev yaptım. 2007 yılında 3 ay süreyle Çapa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları-Endokrinoloji Bilim Dalında Diyabetes Mellitus ve tedavisi üzerine eğitim aldım.

2007 yılında Tıpta yan dal uzmanlık sınavını kazanarak 2008 Haziran ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda yan dal uzmanlık eğitimime başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.