

İNCELEME YAZISI

PRİMER VE METASTİK MEME KANSERLERİNİN KEMOTERAPİSİNDE HACETTEPE DENEYİMİ

THE EXPERIENCE OF HACETTEPE MEDICAL ONCOLOGY DEPARTMENT
IN CHEMOTHERAPY FOR PRIMARY AND METASTATIC BREAST
CANCER

Nilüfer GÜLER

SUMMARY

Hacettepe University Medical School is a rather new institution but it's not the reason for it to retain from starting many innovations in Turkish Medicine.

Its success within a short time comes from its departments like Medical Oncology here, that are the leaders in the field of Turkish medical research. In this paper a review of their studies on Breast Cancer chemotherapy has been presented.

(Key Words: Clinical Studies, Medical Research)

ÖZET

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi görece yeni olmasına karşın pekçok yenilikleri başlatmış bir eğitim kurumudur. Kısa zamanda büyük ilerlemeler kaydetmesi burada örneğini göreceğimiz Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı gibi pekçok bölümüyle ülkemizde araştırmalara önderlik etmesinin doğal sonucudur. Bu yazıda adı geçen dalın Meme Kanserlerinin kemoterapisi alanındaki araştırmalarına toplu bir bakış sunulmaktadır.

(Anahtar Sözcükler: Klinik Araştırmalar, Tıbbi Onkoloji)

Meme kanseri ülkemizde kadınlar arasında görülen en sık kanserdir. (1994) yılı hastane kayıtlarına göre, meme kanseri kadınlarda görülen kanserlerin % 14,9'unu, Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre %23,1'ini ve 16 patoloji ünitesinin dökümlerine göre %22,6'sını oluşturmaktadır (1,2). Kadınlarda kanserden ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (%16,6 ve % 13,8) (1).

Ünitemizde başvuran hastaların % 19,5'u meme kanseri olup, yeni hastaların % 26'sını meme kanserli hastalar oluşturmaktadır. Yılda 250-300 yeni meme kanseri olgusu başvurmaktadır. Tıbbi Onkoloji Ünitesi arşivinde 1900 meme kanserli hasta dosyası bulunmakta ve hastane arşivi ile birlikte kabaca 3000 dosya olduğu tahmin edilmektedir.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (H.Ü.T.F.) Erişkin Onkoloji Bölümü, 1972 yılında İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın bir dalı olarak kurulmuştur. Ocak 1978'de Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Araştırma Enstitüsü (H.Ü.O.E) kurulmuştur. Bu enstitü, 1982 yılı Temmuz ayına kadar araştırma, eğitim ve çok disiplinli hizmetlerini sürdürmüş ve Yüksek Öğretim Kurulu'nun Hacettepe Üniversitesi bünyesinde ulusal düzeyde bir Onkoloji Enstitüsü kurmasıyla öncelik görevini tamamlamıştır (3,4). Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji, Klinik Onkoloji ve Prevanatif Onkoloji olmak üzere üç Anabilim Dalı ve bunlara bağlı on bilim dalından oluşmaktadır(3):

- 1- Klinik Onkoloji Anabilim Dalı
 - a. Erişkin Onkoloji Bilim Dalı
 - b. Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı
 - c. Tümör Patolojisi Bilim Dalı
- 2- Temel Onkoloji Anabilim Dalı
 - a. Kanser Etiyolojisi Bilim Dalı
 - b. Kanser Biyokimyası Bilim Dalı
 - c. Kanser Genetiği Bilim Dalı
 - d. Tümör Biyolojisi ve İmmünolojisi Bilim Dalı
 - e. Deneysel Onkoloji Bilim Dalı

3- Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı :

- a. Kanser Epidemiyolojisi Bilim Dalı
- b. Kanser Eğitimi ve Sosyal Hizmetler Bilim Dalı

Erişkin Onkoloji Ünitesi ilk kurulduğu dönemden itibaren, Radrasyon Onkolojisi, Patoloji, Genel Cerrahi, Radyoloji, Nükleer Tıp Anabilim Dalları ile birlikte çok disiplinli bir yaklaşım içinde meme kanserinde pek çok çalışma yapmış ve yapmaktadır. Meme kanserinde yapılmış olan ve halen devam eden çalışmalar; adjuvan tedaviler, neoadjuvan tedaviler, metastatik meme kanseri tedavisi, uluslararası çalışmalar ve diğer çalışmalar başlıkları altında özetlenmeye çalışılacaktır.

ADJUVAN TEDAVİ ÇALIŞMALARI:

Ünitemizde meme kanseri adjuvan tedavi 1970'li yıllardan itibaren uygulanmaktadır. İlk yıllarda adjuvan kemoterapide L-PAM (L-fenil alanin mustard) kullanılmıştır. 1980'li yılların ortasında adjuvan CMF (Siklofosamid, Metotreksat, Fluorourasil) uygulanması başlamıştır. Adjuvan tamoksifen ilk yıllarda 20mg/gün, 2 yıl; daha sonra 3 yıl kullanılmıştır ve 1998 yılından itibaren bu süre 5 yıla çıkarılmıştır.

Ünitemizde primer operabl meme kanserlerinde adjuvan tedavi seçimi uluslararası uzlaşım (konsensus) sonuçları doğrultusunda yapılmaktadır. Son olarak 1998 yılı St Gallen uzlaşımı kullanılmaktadır (5). Kemoterapi seçimi patolojik bulgular yanında hasta yaşı, ek sağlık sorunları, genel durumu ve hasta isteği gözönüne alınarak yapılmaktadır. En sık kullanılan kemoterapi protokolları CMF (3 hafta ara ile 8 siklus) ve CAF (Siklofosmid, Adriamisin, 5- Fluorourasil; 3 hafta ara ile 6 siklus) protokollarıdır. Adjuvan tedavide taksanlar; yüksek riskli hasta grubunda; araştırma protokolları çerçevesinde ve etik kurul onayı ile kullanılmaktadır.

Ünitemizde yapılmış olan adjuvan tedavi çalışmaları, geriye dönük ve randomize olmayan çalışmalardır. TOG (Türk Onkoloji

Grubu) içinde çok merkezli, ileriye dönük ve randomize çalışmalar planlanmaktadır. Yayınlanmış veya özet halinde sunumu yapılmış veya yapılacak olan tüm adjuvan tedavi çalışmaları Tablo 1'de özetlenmiştir (6-15).

Adjuvan tamoksifen tedavisinin jinekolojik yan etkilerin değerlendirildiği bir çalışmamızda ortanca 21 ay tamoksifen kullanmış olan 397 hastanın geriye dönük analizinde 1 endometrium kanseri, 1 serviks kanseri, 2 over kanseri, 18 endometrial hiperplazi, 39 myoma uteri, 15 over kisti, 6 endometrial polip, 6 adenomyozis ve 2 endometriyozis saptandı (16). İzlem sürecinde bir çeşit endometrium veya over patolojisi saptanan hastalarla, bu tür patoloji saptanmayan hastaların tamoksifen kullanma süresi arasında istatistik olarak önemli fark olduğu belirlendi ($p=0,015$).

H.Ü.T.F. Jinekoloji üniversitesi tarafından yapılmış olan ileriye dönük bir çalışmada, en az 2 yıl adjuvan tamoksifen kullanan 47 meme kanserli hastanın değerlendirmesinde aşağıdaki sonuçlar elde edildi(17). Üç atipik pap smear (1 serviks kanseri, 2 kronik servisit); 6 olguda 4 cm'den büyük over (1 dermoid kist, 1 fibroma, 4 basit kist; bunların 3'ünde endometrial hiperplazi); 10 olguda uterus normalden büyük (7'sinde tek veya çok sayıda fibroidler, bu hastaların 34 üne histerektomi yapılmış); 3 hastada basit tip endometrial hiperplazi (progesteron tedavisi).

Ünitemizde izlenen tüm meme kanserli hastalara yılda en az bir kez jinekolojik muayene yaptırılması önerilmektedir. Adjuvan tamoksifen tedavisi önerilen hastalar tamoksifen tedavisinin yan etkileri konusunda bilgilendirilmekte, tedavi öncesi ve sonrasında da düzenli jinekolojik kontrollerinin yapılması gerektiği belirtilmektedir (18).

Adjuvan kemoterapi uygulanan hastaların her 2 siklusa bir, kemoterapisini tamamlanmış olan hastaların ilk 3 yıl 4-6 ayda bir, 3-5 yıl arası 6 ayda bir, 5 yıldan sonra yılda bir olmak üzere kontrolleri yapılmaktadır. Yılda bir mamografi çekilmektedir.

Adjuvan radyoterapi endikasyonları; >4 cm tümör (göğüs duvarı); 10'dan az aksiller lenf bezi diseksiyonu, 3 ve üzerinde aksiller lenf bezi matastazı (aksilla); iç kadranda >4 cm tümör veya aksiller lenf bezlerinin %50'den fazlasında tutulum (mamaria interna), başlangıçta yerel ileri evre meme kanseri (tüm kadranslar) şeklinde özetlenebilir. Lenfovasküler invazyon, stromal invazyon gibi durumlarda radyoterapi endikasyonu, diğer patolojik bilgilerle konulmaktadır.

NEOAJUVAN TEDAVİ ÇALIŞMALARI

Ünitemizde lokal ileri evre meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi çalışmaları 1987 yılında Dr. Eşmen Baltalı tarafından başlatılmıştır. İleriye dönük olan bu çalışmaların sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir (19-23). Son olarak TOG bünyesi içerisinde ileriye dönük-randomize bir çalışma devam etmektedir (TEF : Taksoter, Epirubisin, 5-Fluorourasil ve CEF : Siklofosamid, Epirubisin, 5-Fluorourasil).

METASTATİK MEME KANSERİ TEDAVİSİ

Metastatik meme kanserli hastalarda tedavi seçimi hastanın yaşı, reseptör ve menopoz durumu, hastalıklı geçiren süre ve tutulan organlara göre yapılmaktadır (24). Organ tutulumu olan, hızlı seyirli hastalığı olan, hormon reseptörleri olumsuz hastalarda kemoterapi uygulanmaktadır. Daha önce ant-raksinli kombinasyon uygulanmamış olan, veya antrasiklinli kemoterapi'den 12 ay veya daha sonra yineleme saptanan ve aldığı doz kümülatif doza ulaşmamış olan hastalarda antrasiklinli kombinasyonlar öncelikle kullanılmaktadır. Antrasiklin dirençli hastalıkta veya antrasiklin alamayacak hastalarda diğer kombinasyonlar (taksanlar vd) önerilmektedir. Taksanların birinci basamak tedavide kullanımı araştırma protokolları çerçevesinde ve etik kurul onayı ile olmaktadır.

Ünitemizde yapılmış olan geriye dönük kemoterapi çalışmaları Tablo 3'te özetlenmiştir (25-39). TOG bünyesi içerisinde ileriye

TABLO 1: Opere meme kanserlerinde H.Ü.T.F. Onkoloji Enstitüsü, Erişkin Onkoloji Ünitesinde yapılmış olan ve halen devam eden adjuvan kemoterapi çalışmaları.

Kaynak no	Protokol*	Seans sayısı	Hasta grubu-Yıllar	Ortanca yaş	Ortanca İzlem	HızS	TÖ	Diğer
6	L-PAM: 1 mg/kg/gün,5 güne bölünerek, 6 haftada bir,p.o.	8(4-18)	Evre II-III A, 46 hasta, 1978-1990	44 (39-69)	61 ay (18-108 ay)	8 yılda %65	8 yılda %70	ALB* ve tümör çapı önemli
7	L-PAM L-PAM+ Tam Tamoksifen	Tamoksifen 20mg/gün,2 yıl	Evre I-II B 142 hasta, 1980-1991	44 (25-67) 49 (35-63) 58,5 (34-78)	88-6 ay (7-124 ay)	10 yılda: %50 %37 %67	10 yılda: % 70 % 65 % 84	ALB ve tümör çapı önemli
8	CMF (600/40/600, 1.ve 8.gün;28 gün ara ile) CMF+RT	6	Evre I-III A, 229 hasta Ekim 1981- Aralık 1993.	42(24-71)	-	5 yılda: % 57.5 % 40	5 yılda: %85 %64	ALB sayısı en önemli prognostik faktör
9	CMF+RT CMF+Tam+RT	6 Tam: 2 yıl	Evre I-III A, 296 hasta, 1981-1993	Pre ve Post	113 ay 70 ay	Ortanca: 66.4 ay 51.3 ay	Ortanca: 113 ay 70.5 ay	Tedavi, tümör çapı,evre,ALB önemli prognostik faktörler.
10	Tam: 20mg/gün Tam+RT	2 yıl	Evre I-II B, 73 hasta, 1980-1993	54 post 19 pre	-	Ortalama: 110 ay 120 ay	Ortalama: 120 ay 142 ay	-
11	CMF	6-8	Evre I-III A, Pre 1985-1999	42(23-54)	45 ay (1-165 ay)	Ortanca değere ulaşamadı	Ortanca değere ulaşamadı	Evre, tümör çapı ve ALB önemli
12	CEF RT (600/70/600; 21 gün ara ile)	6	Evre II A-B 65 hasta	47 (30-74)	23 ay (1-88 ay)	Ulaşılamadı	Ulaşılamadı	11 relaps, Tümör çapı önemli.
13	CAF (500/50/500; 21 gün ara ile)	6	Evre I-III A, 233 hasta, 1987-2000	45 (21-75)	23,9 ay (4,8-156,2 ay)	5 yılda %75,5	Ulaşılamadı	ALB önemli, özellikle 4 ve üzerinde olması kötü prognozla birlikte
14	CMF RT Tam	6-8	Evre I-III, 239 post 1985-1999	-	59 ay	5 yıllık %80	5 yıllık:%87,5	49 nüks, 30 eksitus,
15	CEF-Taksol RT (500/70/500; 21 gün ara ile; 175,3 saat IV inf, 21 gün ara ile)	4+4	80 hasta; %82 ALB+	-	14 ay (4-28 ay)	2 hastada lokal nüks, 5 hastada uzak metastaz	1 hasta enfeksiyon ile eksitus	Sitopeni; %79 Nöropati %36 6 hastada kardiyotoksisite

* Dozlar mg/m²/ gün olürük verilmiştir. CMF: Siklofosamid, Metotreksat, 5- Fluorourasil; CEF: SİKLOFOSFAMİD, EPİRUBİSİN, 5- FLUOROURASİL;
CAF: Siklofosamid, Adriamisin, 5- Fluorourasil; Tam: Tamoksifen; RT: Radyoterapi; HızS: Hastalısız sağkalım, TÖ: Toplam Ömür, ; ALB: Aksiller lenf bezi

TABLO 2: Yerel ileri evre meme kanserlerinde H.Ü.T.F. Onkoloji Enstitüsü, Erişkin Onkoloji Ünitesinde yapılmış olan ve halen devam eden, neoadjuvan kemoterapi çalışmaları.

Kaynak no	Protokol*	Uygulama	Hasta Sayısı	Ortanca İzlem	Yanıt %	Hzs	TÖ	Toksisite
19	CEF 500/60/500; (21 gün ara ile)	3 CEF cerrahi 3 CEF RT	1987-1990 25	-	TY: %16 KY: %68 YO: % 84	3 yılda relaps hızı %12	-	Bulantı-kusma; alopesi, lökopeni
20 (*TOG çalışması)	Haftalık Epirubisin (40; haftada bir)	Haftalık Epi, 6 doz haftalık epi 3 doz Cerrahi Haftalık Epi 4 doz RT Haftalık Epi 4 doz	1991-1995 54	-	TY: %14,8 KY: %63 YO: %78	3 yılda %55, ortanca 39 ay.	Ulaşılamadı.	35 hasta tedaviyi tamamladı. Lökopeni, bulantı-kusma, alopesi. 3 hastada kardiyotoksosite görüldü. Bulantı-kusma, stomatit, lökopeni
21, randomize çalışma	CNF RT (500/12/500; 21 gün ara ile)	3 CNF RT Cerrahi 3CNF	1989-1996 67 A: RT+ B: RT-	21 ay (5-63)	TY: %16,4 KY: %76,1 YO: %92,5	A: 54 ay B: 42 ay Fark yok	A: 62 ay B: 44 ay Fark yok	Bulantı-kusma, stomatit, lökopeni
22 (TOG çalışması)	• CEF-CMF 5 kez; (500/70/500; 21 gün ara ile 600/40/600; 21 gün ara ile 3 kez)	4 CEF Cerrahi 1 CEF RT 3 CMF	85	31 ay	Patolojik TY: %17 YO: %89	20 ay (13-32 ay)	23 ay (17-32 ay)	Bulantı-kusma, alopesi, lökopeni, 3 hastada kardiyotoksosite.
23	TEF (80/60/500;2 1 gün ara ile)	4 TEF Cerrahi 1 TEF RT 2 TEF	60	-	TY: %25 KY: %70 YO: %95	Ortalama 16 ay	Ortalama 19 ay	Bulantı-kusma alopesi Lökopeni 2 hastada kardiyotoksosite.

* Dozlar mg/m²/ gün olarak verilmiştir. CMF: Siklofosfamid, Metotreksat, 5- Fluorourasil; CEF: Siklofosfamid, Epirubisin, 5- Fluorourasil; CNF: Siklofosfamid, Mitoksantron, 5- Fluorourasil; TEF: Taksoter, Epirubisin, 5- Fluorourasil; RT: Radyoterapi; Hzs: Hastaliksız Sağlıkım, TÖ: Toplam Ömür, TY: Tamyantıt; KY: Kısmi yanıt YO: Yanıt oranı TOG: Türk Onkoloji Grubu

TABLO 3A: Metastatik meme kanserlerinde H.Ü.T.F. Onkoloji Enstitüsü, Erişkin Onkoloji Ünitesinde yapılmış olan ve halen devam eden, kemoterapi çalışmaları

Kaynak no	Protokol*	Hasta Özellikleri	Yanıt (%)	Yanıt süresi (ay)	YZ-TÖ (ay)	Toksosite-Diğer
25 Randomize	Tam vs Tam+Mit (20 mg/gün; 14, 1. V. 21 gün ara ile)	Postmenopozal 58 yaş-48 yaş 55 hasta 1. basamak	TY: 18,5 vs 28.5 KY: 14,8 vs 25 YO: 33,3 vs 53,5 Fark yok	8 (3-36) 9 (3-20)	-	Myelotoksosite %11; kardiyotoksosite yok
26	MMM (50/12/10, IV; 4 hafta ara ile) Salvage	Ortanca yaş 40 20 hasta	TY: 15 KY:25 YO: 40	KY hastalarında 7, 18 ve 33 ay	-	4° myelotoksosite %35; kardiyotoksosite %20
27 (*TOG çalışması)	Haftalık Epirubisin (20-45; haftalık, IV)	Ortanca yaş: 47 64 hasta	TY: 31 KY: 44 YO: 75	8	-	Alopese, nötropeni, bulantı-kusma. 5 hastada kardiyotoksosite
28	CEF/CNF ; (500/70/500 IV 500/12/500, IV); 21 gün ara ile	Ortanca yaş: 48 26/18 hasta	YO: 27/22	15,4/9,3	-	Alopese, bulantı/kusma, 1 tiroid kanseri, 1 KLL. Ciddi kardiyotoksosite
29	NVB/Mit-C (25,1. ve 8. gün 10, 1.gün; 28 gün ara ile IV) Salvage	Ortanca yaş: 52 21 hasta, antraksilin tedavisi almış	TY: 9,5 KY: 27,6	2 (2-5)	-	Enjeksiyon yerinde flebit, alopesi, 3 hastada grade 3 nötropeni, bulantı-kusma.
30	IM Ep (1800, 1-5 günler, IV 1800,1-5. günler, IV, 28 gün ara ile) Salvage	Ortanca yaş: 50 16 hasta	TY: 6 KY: 44 YO: 50	9,6	-	Alopesi Bulantı-kusma Lökopeni
31	IMEt 1500, 1-5, günler; 1500, 1-5 günler; 120, 1-3 günler; 28 gün ara ile Salvage	Ortanca yaş: 49 41 hasta	TY: 2,5 KY: 20,5 YO: 23	5,3	-	Bulantı-kusma- Myelotoksosite Hematüri
32	Paklitaksel (175; 3 saat I.V. İnfüzyon, 21 gün ara ile	Ortanca yaş: 45 29 hasta	TY: 0 KY: 27,6 YO: 27,6	4 (3-10)	5 (2-11+) 11 (2-17) Yanıt veren ve vermeyen arasında fark yok	Antraksilin duyarlı hastalıkta yanıt oranı yüksek (%54,5 vs %11). Alopesi, nötropeni, halsizlik.
33	Dosetaksel (100; IV, 21 gün ara ile)	Ortanca yaş: 46 Antraksilin dirençli 20 hasta	TY: 16 KY: 42 YO: 58	4 (2-8)	TÖ: Yanıt veren -vermeyen: 19 ay, 9 ay; Fark anlamlı.	Alopesi, ödem, ishal, tırnak değişiklikleri. Grade 3 nötropeni % 15,5.

TABLO 3B: Metastatik meme kanserlerindeki çalışmalarımız (devam)

34	NFL (12,1. gün, IV; 500, 1-3. günler, IV; 120, 1-3. günler, oral; 21 gün ara ile	Ortanca yaş: 47 42 hasta	TY: 19 KY: 45,3 YO: 64,3	10,5 (7-30 ay)	TÖ: Yanıt veren -vermeyen: 29 ay vs11 ay; fark önemli	Alopesi, bulantı/kusma, nötroheni, stomatit, 1 hastada sekonder AML.
35 (TOG çalışması)	NEF (25,IV, 1 ve 8. günler 35-40 IV, 1 ve 8. günler 350, IV, 1. ve 8. günler)	Ortanca yaş: 48 52 hasta	TY: 14 KY: 56 YO: 70		7 ay (2-22) 14 ay (5-32+)	Alopesi, nötroheni, enjeksiyon yerinde flebit.
36	Dosetakel- Doksorubisin 80, IV; 60, IV; 21 gün ara ile) 1. basamak	Ortanca yaş: 47 43 hasta	TY: 21,4 KY: 57,2 YO: 78,6		8 ay (3-18 ay)	Bulantı/kusma, nötroheni, alopesi
37	Paklitaksel/ Doksorubisin 200, IV, 3 saat inf; 50 IV, 21 gün ara ile.	Ortanca yaş: 49 45 hasta	TY: 28,5 KY: 42,2 YO: 71		Yanıtlı hastalarda 9,5-12 ay	Bulantı/kusma, alopesi, nötroheni, nörotoksosite. 1. hastada kardiyotoksosite.
38	TEC (100, IV; 60, IV; 500, IV;) 21 gün ara ile. 1. basamak	Ortanca yaş: 54 21 hasta	TY: 19 KY: 52,4 YO: 71,4		-	Bulantı/kusma, alopesi, nötroheni, ishal, mukozit. Bir hepatotoksite ve 1 kardiyotoksosite.
39	İMEt (2500, IV, 3 gün; 2500, IV, 3 gün; 120, IV, 3 gün) Kurtarma:Antrasiklin ve taksan sonrası	Ortanca yaş: 43 16 hasta	TY: 6 KY: 6 YO: 12	4 (2-12) ay		Beş hastada grade 4 nötroheni, 1 nötrohenik ateş ile eksitus, 1 hastada grade 4 trombositopeni.

• * Dozlar mg/m²/gün olarak verilmiştir. CEF: Siklofosamid, Epirubisin, 5- Fluorourasil; CNF: Siklofosamid, Mitoksantron, 5- Fluorourasil; MMM: Methotreksat, Mitoksantron, Mitomisin-C; Tam: Tamoksifen; Mit: Mitoksantron; NFL: Mitoksantron, Fluorourasil, Lökoverin; NEF: Navelbin, Epirubisin, Fluorourasil; NVB/Mit-C: Navelbin, Mitomisin-C; İmEp: İfosamid, Mesna, Epirubisin; İMEt: İfosamid, Mesna, Etoposid; TEC: Taksoter, Epirubisin, Siklofosamid; YZ: Yineleme zamanı (TTP), TÖ: Toplam Ömür, TY: Tam Yanıt, KY: Kısmi Yanıt, YO: Yanıt: Yanıt Oranı, TOG: Türk Onkoloji Grubu.

TABLO 4: Menopozal duruma göre metastatik memekanserinde hormonal tedavi

	Premenopozal	Postmenopozal
1. basamak	Tamoksifen veya over ablasyonu (kimyasal, cerrahi, veya radyoterapi)	Antiöstrojenler
2. basamak	Over ablasyonu veya tamoksifen	Aromataz inhibitörleri
3. basamak	Progesteronlar veya over ablasyonu sonrası aromataz inhibitörleri	Progesteronlar
4. basamak	Androjenler	Androjenler veya östrojenler

dönük randomize bir çalışma olan, ant-raksiklin dirençli meme kanserinde Taxol yerine Sisplatin-Etoposid çalışması devam etmektedir.

Metastik meme kanserinde hormonal tedavi uygulamaları Tablo 4'te özetlenmiş olan genel prensipler çerçevesinde yapılmaktadır (40). Son yıllarda kombine hormonal tedavi uygulamaları ile daha başarılı sonuçlar bildirilmektedir (41,42). TOG içerisinde, ileriye dönük randomize "kombine hormonal tedavi" çalışması planlanması düşünülmektedir.

ULUSLARARASI ÇALIŞMALAR

Ünitemiz uluslararası çok merkezli randomize çalışmalara katılmaktadır. Bu çalışmalardan bazıları aşağıda özetlenmiştir.

1- Postmenopozal metastik meme kanserli hastalarda birinci basamak tedavide anastrozol yerine tamoksifen (43).

2- Postmenopozal ileri evre meme kanserli hastalarda tamoksifen sonrası eksemestan yerine megestrol asetat, çift kör randomize çalışma (44).

3- Aksiller lenf bezi tutulumu olan preperimenopozal hastalarda adjuvan tedavide Zoladex yerine CMF kemoterapisi (45)

4- Postmenopozal opere meme kanserli hastalarda adjuvan tedavide tamoksifen yerine anastrozol veya tamoksifen+anastrozol .

5- Metastatik meme kanserli hastalarda birinci basamak tedavide tamoksifen yerine tamoksifen+somatostatin analogu.

DiĞER ÇALIŞMALAR

Ünitemizde tümör belirleyicileri ve prognostik faktörle ilgili yapılmış birkaç çalışma aşağıda özetlenmiştir:

1- Serum serüloplazmin düzeyi 28 meme kanserli (15 metastatik, 13 nonmetastatik) hastada çalışılmış ve metastatik hastalıkta serum serüloplazmin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (804 mg/L vs 592 mg/L; p<0,05) (46).

2- Tümör belirleyicilerden CEA ve CA

15-3'ün meme kanserinde izlemdeki yeri 103 meme kanserli hastada çalışıldı. CEA'nın karaciğer, CA15-3'ün kemik metastazlarda en yüksek değerlere ulaştığı, CA15-3'ün metastazı saptamada daha duyarlı olduğu (%83 vs %50; p<0,01) saptandı (47).

3- Meme kanserlerinin C-erbB-2 ekspresyonu, p-53, hormon reseptörleri açısından değerlendirilmesi ve diğer prognostik faktörlerle korelasyonu çalışmasında;38 meme kanserli hastanın analizinde c-erbB-2 aşırı ekspresyonu %16; p53 pozitifliği %11; ÖR+:%58; PR+:%27 olarak belirlendi. Anöploid oranı %26 olarak bulundu. C-erbB-2, p53,hormon reseptörleri ile diğer prognostik faktörler arasında korelasyon gösterilmedi (48).

4- "Meme kanserinde tümörün biyolojik özelliklerinin prognostik önemi" başlıklı bir çalışmada 61 opere meme kanserli hastanın analizinde c-erbB-2 aşırı ekspresyonu oranı %69,p53+liği %35, ÖR+liği %62, PR+liği %71, anöploid oranı %27 olarak saptandı (49). Hastalısız sağkalım ve genel sağkalımda tümör derecesi (grade) en önemli faktör olarak belirlenirken, yeni prognostik faktörlerin prognostik önemi gösterilemedi. Enzim İmünö asay (EİA) ve imünhistokimyasal (İHK) yöntemle yapılan hormon reseptör çalışmaları arasındaki uyum %50; akım sitometri yöntemi ile ölçülen S Faz Fraksiyonu ile İHK yöntemle ölçülen PCNA arasındaki uyum %55,8 olarak belirlendi.

5- Temel Onkoloji Ünitesi'nde yapılan bir çalışmada 68 premenopozal meme kanserli hasta ve 60 sağlıklı gönüllüde HLA-B7 ve HLA-DR3 çalışıldı. İki grup arasında fark bulunamadı (50). Aynı grupta INT3 protoonkogeninin moleküler analizi devam etmektedir.

6- Ünitemizde izlenen 19 duktal karzinoma insit (DKİ) olgusunun değerlendirilmesinde ortanca 40 aylık (10-121 ay) bir izlem süresi sonunda iki hastada kemik metastazları saptandı (tanıdan 61 ve 73 ay sonra) (51). Gerçek DKİ'da metastaz beklemekten kendi hastalarımızda 19 hastadan 2'sinde (%10) metastaz görülmesi nedeniyle

DKİ tanısı alan hastalarda tanının mutlaka yeniden doğrulanması ve klinisyen-patolog arasında sıkı bir işbirliği gerektiği sonucuna varıldı. Patoloji ünitesinin 12 DKİ ve mikroinvaziv kanser vakasını yeniden değerlendirmesinde 2 vakaya invaziv kanser tanısı konuldu (52). Büyük tümör boyutuna sahip olan olguların çok sayıda kesitle invazyon açısından incelenmesi gerektiği, kuvvetli ve yaygın c-erbB-2 tutulumu gösteren olguların invazyon açısından dikkatle ele alınması gerektiği belirtildi.

7- Ünitimizde 1989-2000 yılları arasında izlenen 97 evre 1 meme kanserli hastanın analizinde, ortanca 40 aylık (2-141 ay) izlem süresi sonunda 3 hastada uzak metastaz geliştiği ve 2 olgunun hastalık ilerlemesiyle kaybedildiği saptandı (53). Beş yıllık hastaliksız sağkalım %95 ve toplam ömür%98 olarak belirlendi.

Kuvvetli aile öyküsü olan ve genç meme kanserli hastaların kan örnekleri alınıp DNA'ları ayrılarak genetik çalışma için saklanmaktadır.

Meme kanserli hastalar için risk faktör formu doldurulmaktadır.

Tamoksifen tedavisi uygulanan hastalarda, tamoksifen'in pıhtılaşma faktörleri üzerine etkisini belirlemek amacıyla bir çalışma başlatılmıştır. Tedavi öncesi ve sırasında hastalardan kan örnekleri alınarak saklanmaktadır.

Yukarıda özetlenmiş olan araştırma çalışmaları dışında çeşitli dergilere davetli olarak derleme makaleler de yazılmaktadır (54-59).

SONUÇ

Bu yazıda ünitemizde şimdiye kadar yapılmış olan ve devam eden çalışmalar özetlenmiştir. Bundan sonraki hedef, kayıt sisteminin iyileştirilmesi ve standartizasyonu, ekip çalışmasına ağırlık verilmesi ve ileriye dönük randomize çalışmaların artırılmasıdır. En önemli amaç, hastalığın tedavisinden çok, hastalığın oluşumunun engellenmesi ve erken tanı-

tama programlarına ağırlık verilmesi olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fırat D, Çelik I. *Cancer Statistic in Turkey and in the World (1993-1995)*. 1st ed, The Turkish Association for Cancer Research and Control, Ankara-Alp Ofset Matbaacılık Ltd Şti, 1998.

2. Tuncer I, Burgut R, Bozdemir N, Coşar EF. *Cancer frequency in Turkey*. The Scientific and Technical Research Council of Turkey and Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, 1994.

3. *Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü ve Hastanesi*, Ankara H.Ü.T.F. Onkoloji Enstitüsü yayımları, 1997.

4. Fırat D. *Anularla Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü ve Hastanesi*. Ankara H.Ü.T.F. Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1999.

5. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. *Meeting Highlights: International Consensus Panel On The Treatment of Primary Breast Cancer*. *Cancer* 1998 ; 90 : 1601-8.

6- Demirkazık A, Güllü I, Baltalı E, Kars A, Tekuzman G, Koç Y, Güler N; Barışta I, Fırat D. Evre II-IIIa meme kanserlerinde adjuvant kemoterapi olarak L-Phenylalanine Mustard (L-PAM) kullanımı. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 1991 ; 1(3) : 133-136.

7-Baltalı E, Kars A, Güler N, Enünlü T, Özışık Y, Demirkazık A, Tekuzman G, Güllü I, Özyılkan Ö, Fırat D. Adjuvant melphalan, tamoxifen, melphalan+tamoxifen in breast carcinoma: Ten years follow-up. *Tur J Cancer* 1994 ; 24(4) : 195-205.

8. Baltalı E, Güler N, Kars A, Fırat D. Evre I-IIIa meme kanserinde Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil (CMF) veya CMF+Radyoterapi ile adjuvant tedavi. 3. *Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi*, Poster No: 59, 19-21 Ekim 1995, İstanbul.

9. Baltalı E, Güler N, Kars A, Tekuzman G. Operabl evre I-IIIa meme kanserinde adjuvant CMF+Radyoterapi ve CMF+Tamoxifen+Radyoterapi sonuçları. 3. *Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi*, Poster No: 61, 19-21 Ekim 1995, İstanbul. (İzmir Meme Hastalıkları Derneği 3.lük ödüllü).

10. Baltalı E, Güler N, Kars A, Özışık Y. Operabl evre I-IIb meme kanserinde adjuvan temoxifen tedavisi sonuçları. 2. *Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi*, Poster No: 62, 19-21 Ekim 1995, İstanbul.

11. Altundağ MK, Yalçın Ş, Baltalı E, Özışık Y, Güler N, Çelik I, Abbasoğlu O, Onat DA, Atahan IL, Tekuzman G. Premenopozal opere evre I-IIIa meme kanserli hastalarda adjuvant siklofosfamid-methotreksat-5-fluorourasil (CMF) sonuçlarının incelenmesi. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2000 ; 2 : 61-69.

12. Baltalı E, Güler N, Özışık Y, Altundağ K, Tekuzman G, Fırat D. Erken meme kanserli hastalarda adjuvan CEF tedavisi. *Cerrahi Onkoloji Dergisi* 1999 ; 1 : 51 (V. Meme Hastalıkları Kongresi Özel Sayısı, P3-121).

13. Oyan B, Güler N, Altundağ K, Özışık Y, Baltalı E, Çelik I, Tekuzman G. Meme kanserinde adjuvan CAF kemoterapisi sonuçları ve prognoza' etki eden faktörler. **Abstrakt olarak Ulusal Kanser Kongresi** sunuldu.
14. Oran B, Özışık Y, Baltalı E, Altundağ K, Güler N, Tekuzman G. Postmenopozal meme kanserli hastalarda adjuvan siklofosamid, metotreksat, fluorourasil (CMF) tedavisi. **Abstrakt olarak Ulusal Kanser Kongresine** sunuldu.
15. Erman M, Baltalı E, Engin H, Karaoğlu A, Özışık Y, Güler N, Altundağ K, Atahan L, Sayek I, Tekuzman G. Yüksek riskli meme kanserli hastaların adjuvan tedavisinde ardışık CEF+paklitaksel tedavisi: Erken sonuçlar. **Abstrakt olarak Ulusal Kanser kongresine** sunuldu.
16. Ören H, Baltalı E, Özışık Y, Güler N, Kars A, Barışta I, Güllü I, Fırat D, Ayhan A. Meme kanserli hastalarda temoksifen kullanımına bağlı gelişen jinekolojik komplikasyonlar. **XII. Ulusal Kanser Kongresi**, Poster No: 150, 23-26 Nisan 1997, Belek Antalya.
17. Yüce K, Tuncer ZS, Ayhan A, Baltalı E Güler N, Fırat D, Öncüoğlu C. Tamoksifen and genital system pathologies. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7 : 89 (P227). (Sixth Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, 21-24 October 1997, Fukuoka- JAPAN).
18. ACOG Committee opinion. Tamoksifen and endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1996 ; 53 : 197-199.
19. Baltalı E, Kars A, Öner Z, Özışık Y, Güler N, Tekuzman G, Fırat D, Sayek I. CEF combination as neoadjuvant therapy in stage III breast cancer patients. *The Turkish Journal of Cancer* 1991 ; 21 : 136-141.
20. Baltalı E, İçli F, Mandel NM, Onat H, Aktan G, Ober A, Üskent N, Kımay M, Berk Ö, Fırat D. Weekly doses of epirubicin in locally advanced breast cancer patients as neoadjuvant chemotherapy. *Tur J Cancer* 1997 ; 27 : 58-65.
21. Baltalı E, Güler N, Kars A, Tekuzman G, Öner Z, Sayek I, Çakmakçı M, Fırat D, Onat D.A., Atahan L, Barışta I, Güllü I. CNF protocol as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast carcinoma. 2nd Balkan Congeress of Oncology, Monduzzi Editore, *International Proceeding Division*, 1998; 197-203.
22. Baltalı E, Günel N, Onat DA, Atahan IL, Akçalı Z, Büyükkünel E, Fırat D. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer. A preliminary report. *Turkish Oncology Study Group. Tumori* 1999 ; 85 : 483-487.
23. Baltalı E, Altundağ K, Abbasoğlu O, Özışık Y, Güler N, Atahan L, Berberoğlu U, Altınok M, Çelik I, Tekuzman G, Lokal ileri evre meme kanserli hastalarda neoadjuvan takoter-epirubisin-5-fluorourasil kemoterapisi-preliminer sonuçlar.
Abstrakt olarak Ulusal Kanser Kongresine sunuldu.
24. Hortobagyi GN. Options for treatment of metastatic breast cancer. ASCO Educational Book, Perry MC (ed). *RPR Oncology*, 1999 : 515-521.
25. Kars A, Baltalı E, Tekuzman G, Fırat D, Alakavuklar M, Tamoksifen yerine Tamoksifen+Mitoxantrone, treatment in metastatic breast cancer. *J Chemother. Proceedings-VI Mediterranean Congress of Chemotherapy* 1989 ; Suppl 4 : 1196-1197.
26. Tekuzman G, Barışta I, Baltalı E, Güllü I, Özyılkan Ö, Güler N, Kars A, Akpek G, Fırat D. Methotrexate, mitoxantrone, mitomycin-C (MMM) salvage chemotherapy in metastatic breast carcinoma. **XVI International Cancer Congress, Abstract Book-1, page:159, Abstract no: PSBR4-22, Oct 30- Nov 5, 1994, New Delhi, INDIA.**
27. Fırat D, Baltalı E, İçli F, Onat H, Mandel N, Berk Ö, Ober A, Aktan G. Phase II study of weekly doses of epirubicin in advanced breast cancer. *Tur J Cancer* 1996 ; 26 : 62-69.
28. Turgut M, Baltalı E, Barışta I, Güllü HI, Güler N, Kars A, Tekuzman G, Özyılkan Ö, Akpek G, Fırat D. CEF (Cyclophosphamide, Epirubicin, Fluorouracil) And CNF (Cyclophosphamide, Mitoxantrone, Fluorouracil) Chemotherapy protocols In stage 4 breast carcinoma. **UICC Proceedings Of The XVI. International Cancer Congress, New Delhi-India, Oct 30th-nov 5th 1994, Volume 2: 1437-1440.**
29. Baltalı E, Güler N, Özışık Y, Tekuzman G, Altundağ K, Kars A, Fırat D. Navelbine and mitomycin combination as salvage chemotherapy in metastatic breast cancer. *Annals Oncol* 1996 ; 7 (Suppl 5): A143, 32. (21st ESMO congress, Vienna, Austria, 1-5 November 1996).
30. Kiraz S, Baltalı E, Güler N, Barışta I, Benekli M, Çelik I, Güllü IH, Kars A, Tekuzman G, Fırat D. Ifosfamide, mesna and epirubicin as second-line chemotherapy in advanced breast cancer. *J Chemother.* 1996 ; 8 : 310-314.
31. Kiraz S, Baltalı E, Güler N, Barışta I, Benekli M, Çelik I, Güllü I, Kars A, Tekuzman G, Fırat D. Ifosfamide and etoposide in previously treated patient with advanced breast cancer. *Tumori.* 1997 ; 83 : 604-607.
32. Güler N, Baltalı E, Altundağ K, Zengin N, Tekuzman G, Özışık Y, Fırat D. Paclitaxel in the salvage treatment of metastatic breast carcinoma. *J BUON.* 1999 ; 4 : 275-281.
33. Güler N, Baltalı E, Altundağ K, Zengin N, Özışık Y, Tekuzman G, Fırat D. Docetaxel (Taxotere) in the salvage treatment of anthracycline resistant metastatic breast cancer. *Tur J Cancer.* 1999 ; 29 : 119-129.
34. Baltalı E, Güler N, Kars A, Fırat D, Tekuzman G, Barışta I, Güllü I, Özışık Y. Mitoxantrone, 5-fluorouracil and oral leucovorin in the treatment of metastatic breast carcinoma. *J B.U.O.N.* 2000 ; 5 : 393-398.
35. Güler N, Yücel I, Özet A, Bilkay BÇ, Erkişi M, Onur H, Büyükkünel E, Turhal S, Fırat D. Vinorelbine, epirubicin and 5- fluorouracil combination in the first-line treatment of metastatic breast carcinoma. *Annals Oncol* 2000 ;11 (Suppl 4) : 33 (136P) (25th ESMO Congress).
36. Baltalı E, Özışık Y, Güler N, Altundağ K, Fırat D. Combination of docetaxel and doxorubicin as first-line therapy in metastatic breast cancer. Accepted by *Tumori*, May 2000.
37. Baltalı E, Güler N, Özışık Y, Altundağ K, Tekuzman G, Fırat D. Metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde paklitaksel ve doksorubisin kombinasyonu: **Abstrat olarak Ulusal Kanser Kongresi'ne** sunuldu.
38. Karaoğlu A, Baltalı E, Engin H, Erman M, Öksüzöğlü B, Altundağ Ö, Altundağ K, Özışık Y, Güler N, Tekuzman G. Metastatik meme kanserinde TEC kombi-

nasyonu. **Abstrakt olarak Ulusal Kanser Kongresi'ne** sunuldu.

39. Öksüzoğlu B, Güler N, Baltalı E, Karaoğlu A, Engin H, Erman M, Altundağ K, Özışık Y, Tekuzman G. İlerlemiş meme kanserli hastalarda antraksilin ve taksan sonrası ifosfamid-etoposid tedavisi. **Abstrakt olarak Ulusal Kanser Kongresi'ne** sunuldu.

40. Gradishar JW, Jordan WC. Hormonal therapy for breast cancer. *Hematol/Oncol Clin North Am.* 1999 ; 13 : 435-455.

41. Ingle JN, Suman VJ, Jordan VC- Dowsett M. Combination hormonal therapy involving aromatase inhibitors in the management of women with breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 1999 ; 6 : 265-9.

42. Klijin JGM- Beex LVAM, Mauriac L, et al. Combined treatment with busorelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: A randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 903-11.

43. Bonnelerre J, Thürlimann B, Robertson JFR, et al. Anastrozole yerine tamoxifen as firstline therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3748-57.

44. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1399-411.

45. Namer M. Zoladex (Goserelin) versus CMF as adjuvant therapy in pre-/perimenopausal node-positif breast cancer. Preliminary Efficacy results from the ZEBRA study (ZEBRA Zoledex Early Breast Cancer Research Association-Trialist's Group). *Annals Oncol* 2000 ;11 (Suppl 4):16 ; abstract no : 600(25th ESMO Congress).

46. Özyılkan Ö, Ünlü E, Baltalı E, Tekuzman G, Güler N, Koç Y, Fırat D. The value of ceruloplasmin levels in monitoring of patients with breast cancer. *Journal of Islamic Academy of Sciences* 1991 ; 4 : 179-80.

47. Güler N, Baltalı E, Koray Z, Kars A, Tekuzman G, Güllü I, Fırat D. CEA and Ca15-3 in the clinical follow-up of breast carcinoma. *Tur J Cancer* 1992 ; 22 : 132-41.

48. Güç D, Dorak MT, Baltalı E, Güler N, Kansu E. Türkiye'de meme kanseri ve HLA. **XII. Ulusal Kanser Kongresi**, Poster No: 174, 23-26 Nisan 1997, Belek-Antalya.

49. Güler N. Meme kanserlerinin Histopatoloji, DNA analizi, Hormon reseptörleri ve c-erbB-2 Onkogen Ekspresyonu Yönünden değerlendirilmesi. **HÜTF, Onkoloji Enstitüsü**, Medikal Onkoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 1992.

50. Güler N, Sungur A, Canpınar H, Sayek I, Öner Z, Kılıç S. Meme kanserinde tümörün biyolojik özelliklerinin prognostik önemi. **TÜBİTAK; TAG-1215.**

51. Öksüzoğlu B, Güler N, Güler G, Üner A, Özışık Y, Altundağ K, Baltalı E. Intraduktal karsinoma izlem sonuçları. **Abstrakt olarak Ulusal Kanser Kongresi'ne** sunuldu.

52. Güler G, Üner A, Güler N. Duktal karsinoma in situ ve mikrovazif karsinomlarda c-erbB-2 ve p-53 ekspresyonlarının incelenmesi. **Abstrakt olarak Ulusal Kanser Kongresi'ne** sunuldu.

53. Öksüzoğlu B, Güler N, Engin H, Baltalı E, Karaoğlu A, Erman M, Altundağ Ö, Altundağ K, Özışık Y, Tekuzman G. Evre I meme kanserli hastaların izlem sonuçları. **Abstrakt olarak Ulusal Kanser Kongresi'ne** sunuldu.

54. Güler N. Meme kanserinde yeni hormonal tedaviler. **Aktüel Tıp Derg.** 1998 ; 3 : 526-32.

55. Güler N. Postmenopozal metastatik (evre IV) meme kanserlerinin konvansiyonel tedavisi ve takip prensipleri. **Klinik Gelişim.** 1999 ; 12 : 735-43.

56. Güler N. Meme kanserinde hormonal tedaviler. **Türk Hematoloji-Onkoloji Derg.** 1999 ; 9 : 55-70.

57. Güler N. Meme kanserinde yeni ilaçlar ve güncel tedavi yaklaşımları. **Hacettepe Tıp Derg.** 1999 ; 30 : 25-35.

58. Güler N. Meme kanserinde kemoprevansiyon. **Hacettepe Tıp Dergisi** 1999 ; 30 : 292-301.

59. Güler N. Meme kanserinde endokrin tedavide standart yaklaşımlar. **Hematoloji-Onkoloji Güncel Derleme Derg'ne** yayımlanmak üzere yollandı.