

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

Prof. Dr. Fikri İÇLİ
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı
Tez Danışmanı

109571

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

1-3 LENF NODU POZİTİF OPERE MEME KANSERİNDE
ADJUVAN
4 KÜR SİKLOFOSFAMİD/ ADRIAMYCİN'E 2 KÜR
CİSPLATİN/ ETOPOSİD EKLENMESİ İLE ALINAN
SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tıbbi Onkoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi

Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN

107571

ANKARA-2001

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	15
SONUÇLAR.....	15
TARTIŞMA.....	21
TÜRKÇE ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER.....	27
İNGİLİZE ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER.....	29
KAYNAKLAR.....	31

TEŞEKKÜR

Tıbbi Onkoloji Yan Dal Uzmanlığı eğitimimde katkıları olan başta Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Fikri İçli olmak üzere, Prof. Dr. Dilek Dinçol'e, Prof. Dr. Ahmet Demirkazık'a, Prof. Dr. Handan Onur'a, Prof. Dr. Ali Pamir'e, Doç. Dr. Hakan Akbulut'a ve Doç. Dr. Filiz Çay Şenter'e teşekkür ederim. Ayrıca beraber çalışmaktan zevk aldığım başta Uz. Dr. Abdullah Büyükçelik ve Uz. Dr. M. Cem Börüban olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma, hemşirelere, klinik personeline de teşekkür ederim.

GİRİŞ VE AMAÇ

Adjuvan tedavilerin amacı primer küratif amaçlı cerrahi veya radyoterapiden sonra, belirlenebilir tümörü olmayan ancak sonraki yaşamında nükslere yol açabilecek olan mikrometastazları ortadan kaldırmak, böylece hastaların genel ve hastaliksız sağkalımına katkıda bulunmaktır. Kanserlerin erken dönemlerinden itibaren mikrometastazlar bulunabilmektedir. Bugünkü olanaklarla mikrometastazları erken saptamak mümkün değildir. Ancak nüks olasılığı için önemli prediktif faktörler bulunmaktadır.

Meme kanseri için lenf nodu metastazı, sarkomlar için ise greyd gibi faktörler önemli prediktif faktörlerdir.

Meme kanserinde tedavi yaklaşımlarında büyük değişimler olmuş, hem lenf nodu pozitif hem de negatif erken evre meme kanserinde adjuvan sistemik kemoterapiler sayesinde hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarında iyileşmeler sağlandığı kanıtlanmıştır. Sağkalım avantajı sağlayacak bu tedavi, primer tedaviden hemen sonra, yani tümör yükünün en az olduğu erken dönemde başlanmalıdır. Adjuvan olarak uygulanan tedavilerin yararları ancak uzun dönem hasta takibi ile anlaşılmaktadır, başarı hastalığın nüksetmemesi ile ölçülmektedir.

Kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseridir. Erken tanı ve adjuvan tedavi konusundaki gelişmelere rağmen meme kanseri önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Etkin adjuvan tedavilere rağmen aksilla metastazı olmayan hastaların üçte birinde, aksilla metastazı olan hastaların yarısından çoğunda metastatik hastalık gelişmektedir. Metastatik lenf nodu sayısı arttıkça nüks olasılığı da artmaktadır. Mevcut tedavi yöntemleriyle metastatik meme kanserinde şifa sağlamak mümkün değildir. Bu aşamada tedavinin amacı en az toksisite ile hayat kalitesini bozmadan iyi bir palyasyon sağlayabilmek ve yaşam süresini

kısmen de olsa uzatabilmektir. Bu bakımdan hastalığın metastatik döneme geçişine engel anlamına gelen adjuvan tedavi önem arz etmektedir. Standart kabul edilen tedavilere sağlanacak ek bir katkı sayısal olarak önemli bir hasta popülasyonu anlamına gelmektedir.

Dört ve üzerinde lenf nodu metastazı bulunan yüksek riskli hasta grubu için standart adjuvan tedavi olan 4 kür adriamisin-siklofosfamid yeterli gelmemektedir. Taxan grubu ilaçların eklenmesi veya uygulanan kür sayısının artırılması önerilmektedir.

Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde yapılan bir randomize çalışmada özellikle 1-3 lenf nodu pozitif hastalarda 4 kür Adriamisin–Siklofosfamide (AC) 2 kür Cisplatin-Etoposid (EP) eklenmesinin hastalıksız sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (1).

Bu retrospektif dosya değerlendirmesinde de; 1-3 lenf nodu pozitif olan hastalara standart adriamisin-siklofosfamid'e çapraz direnç oluşturmayan ve daha önce metastatik meme kanserinde etkinliği gösterilmiş olan (36,37,38,39) EP kombinasyonunun eklenmesinin hastalıksız ve genel sağkalım etkisi araştırılmış ve sonuçlar bir önceki araştırma ile karşılaştırılmıştır. Hastaların takip sürelerinin kısa olması nedeniyle yorum yapmak zor olacaktır, ancak nükslerin en sık görüldüğü ilk 2 yıllık medyan takip verileri eski çalışma sonuçlarını doğrulamış ve bu tedavi kombinasyonunun eklenmesinin sağkalım avantajı sağlayacağını göstermiştir.

GENEL BİLGİLER

Meme kanseri, kadınlarda en sık rastlanan kanserdir. Bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sık görülmesi nedeniyle, uygulanan tedavilerin etkinliğinde az miktardaki düzelmeler dahi on binlerce hastanın hayatının kurtarılması anlamına gelebilmektedir.

Kırk yıl öncesine kadar, meme kanserinin komşu dokulara doğrudan yayıldığı, daha sonra da vücudun diğer kısımlarına lenfatik yolla metastaz yaptığı en çok kabul gören görüştü. Bu nedenle, erken evre meme kanseri, kapsamlı cerrahi ve bazen de arkasından lökorejiyonel radyoterapi ile tedavi edilen lokorejiyonel bir hastalık olarak biliniyordu. Altmışlı yıllarda bu görüşte büyük değişimler olmuştur. Çalışmalar bölgesel lenf nodlarının anatomik önemden ziyade biyolojik öneme sahip olduklarını, birçok hastada tanı sırasında mikrometastazların bulunduğunu ve bunların lokal tedavi seçenekleriyle eradike edilemeyeceğini ortaya koymuştur. Deneysel hayvan çalışmalarında etkili antikanser ilaçların kullanımı ile tümör hücre kinetiğinin temel prensipleri belirlenmiş ve cerrahi tedaviye kemoterapinin eklenmesi optimal yaklaşım olarak benimsenmiştir.

Meme kanserinde nüksü azaltmak düşüncesiyle adjuvan kemoterapi uygulaması ilk olarak 1950'li yılların sonlarında uygulanmış ve erken nüksü azalttığı gösterilmiştir. Adjuvan kemoterapinin altın çağı 1970'lerin başlarında NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) ve Milan Kanseri Enstitüsünün randomize çalışmaları ile başlamıştır. NSABP çalışmasında 2 yıl boyunca kullanılan melfalan ile tek ajan kemoterapi test edilmiştir. Milan çalışmasında ise 12 aylık CMF olarak bilinen çok ajanlı rejimin kullanımı denenmiştir. Her iki çalışmada da adjuvan tedavi lenf nodu pozitif meme kanserli hastalara uygulanmıştır. Erken sonuçları ümit vadetmiştir, aynı zamanda benzer kemoterapi rejimlerini ve adjuvan endokrin tedaviyi gündeme getirerek birçok araştırmacıyı multidisipliner yaklaşım içinde prospektif çalışmalar yapmaya itmiştir. Son iki dekad boyunca meme kanserine yaklaşım,

tedavi ve değerlendirme konularında büyük bilgi birikimi olmuştur. Bu çalışmaların sonuçlarından sonra meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi standard hale gelmiştir. Günümüzde uygun adjuvan kemoterapi seçenekleri, zamanlama, doz, süre ve evrelere göre araştırılmaktadır (2,53).

Meme kanserinde adjuvan sistemik tedavilerin prognoza katkısını değerlendirmek amacıyla 1985'de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Grubu ulaşılabilen tüm prospektif randomize çalışmalardaki verileri toplayarak meta-analiz yapmışlardır. Bu analiz, adjuvan endokrin tedavi ve kemoterapi içeren tedavilerin hormon tedavi ve kemoterapi içermeyen tedavilere göre yıllık ölüm ve nüks oranlarında orta derecede, ancak istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağlayabildiğini ortaya koymuştur. 1995'de bütün çalışmaların takiplerinin güncelleştirilmesi tamamlanmış ve bulgular 1998'de yayınlanmıştır (2,3).

Meta-analize tamoksifen ile ilgili yayınlanmış dünya deneyimlerinin yaklaşık % 87'sini oluşturan 55 çalışma dahil edilmiştir. Östrojen reseptörü (ER) zayıf pozitif ya da negatif olan kadınlarda tamoksifenin etkili olmadığı düşünülerek değerlendirmeler ER pozitif tümörler ya da test edilmemiş tümörler ile kısıtlanmıştır. Özetle; tamoksifenin uzun süreli kullanımı ile hastalık nüksü ve ölüm oranında önemli azalmalar sağlanmıştır (Nüks için $p < 0.001$, ölüm için $p = 0.003$). Nksteki mutlak yarar cerrahiden sonraki ilk beş yılda daha fazla olmuştur. Sağkalımdaki yarar ise ilk 10 yıl boyunca sabit olarak artmıştır. Yaklaşık 5 yıllık tamoksifen tedavisi sonrası sağlanan yararlar yaş, menopoz durumu, günlük ilaç dozu ve kemoterapinin verilip verilmemesi ile ilişkisiz bulunmuştur. Bu veriler başka sonuçların da değerlendirilmesine imkan vermiştir. Tamoksifen karşı memede kanser gelişimini de azaltmıştır. Değerlendirmeler tamoksifen ile yaklaşık 5 yıllık tedavinin, karşı meme kanseri yıllık insidansını % 47 azaltabildiğini göstermektedir ($P < 0.001$). Tamoksifen, östrojenik etkisi nedeni ile endometrium kanserini indükleyebilir. 1-2 yıllık tamoksifen tedavisi ile endometrium kanserinde risk iki kat, tedavi 5 yıla uzatıldığında ise riskte yaklaşık 4 kat artış

gösterilmiştir. Günlük tedavi dozlarının 20 mg, 30 mg, ya da 40 mg olması ile endometrial kanser oranı riskinde belirgin artış gösterilememiştir (2,4,5).

Polikemoterapinin etkinliğini de metaanalizde değerlendirilmiştir. Polikemoterapiye karşı kemoterapisi verilmeyen 47 çalışma, kısa süreli tedaviye karşı uzun süreli tedaviyi içeren 11 çalışma, antrasiklin içeren kombinasyona karşı CMF benzeri rejimleri içeren 11 çalışma'nın meta-analizinde; Polikemoterapi 50 yaşın altındaki ve 50-69 yaşlardaki hastalarda nüks ve mortalitede önemli ve oldukça anlamlı azalmalar sağlamıştır. 50 yaşın altındaki hastalarda nükste %35 mortalitede %27, 50-69 yaşlardaki hastalarda ise nükste %20, mortalitede %11 azalmalar olmuştur ($P<0.001$). Çalışmalara 70 yaş ya da üzerindeki çok az hasta katılmıştır ve net tahminler yapılamamıştır. Nükslerdeki azalmalar esas olarak ilk 5 yılda ortaya çıkmıştır. Sağkalımdaki farklar ise 10 yıllık analiz boyunca artarak devam etmiştir. Polikemoterapinin yaşa özgü yararları menapoz, lenf nodu ve ER durumu ya da adjuvan tamoksifenin verilip verilmemesiyle ilişkili bulunmamıştır. Uzun ve kısa süreli kemoterapinin karşılaştırmasında, aynı rejimin 4-6 aydan uzun süre kullanımının herhangi bir avantajı gösterilememiştir. Antrasiklin içeren rejimlerin CMF benzeri kombinasyonlarla doğrudan karşılaştırmasının ilk 5 yıllık takip sonuçları alınmış ve antrasiklin rejimleri ile orta derecede ilave yararlar gösterilmiştir. İncelenen bütün çalışmalarda kemoterapi rejimine karşı kontrol grubunda diğer neoplastik nedenler ya da vasküler nedenlere bağlanabilecek ölümlerde anlamlı bir artış saptanmamıştır (6,7).

Nod pozitif meme kanserinde ilk CMF çalışmasının 20 yıllık sonuçları 1995'de yayınlanmıştır. 386 hastanın alındığı çalışmada 179 hasta sadece cerrahi tedavi, 207 hasta ise cerrahi sonrası 12 aylık CMF almıştır. Adjuvan CMF alan hastalarda nüksüz ve genel sağkalım tek başına cerrahi ile tedavi edilenlere göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Nüksüz sağkalım adjuvan CMF alanlarda %32 (medyan 83 ay), sadece cerrahi olanlarda ise %25 (medyan 40 ay) bulunmuştur. Genel sağkalım ise sırasıyla %34 (137 ay) ve %23 (104

ay) bulunmuştur ($P < 0.001$). Bu grup içerisinde 1-3 lenf nodu pozitif olan 138 hastanın 68'i adjuvan tedavi almış, CMF alan ve almayan hastalarda nüksüz sağkalım sırasıyla %37 ve %29, genel sağkalım ise %38 ve %24 bulunmuştur. CMF rejiminin sonuçları lenf nodu tutulumunun önemini doğrulamaktadır. Tutulan lenf nodu sayısı ile tedavi sonuçları arasında ısrarlı bir ters ilişki vardır. 20 yıllık sonuçlarda nüks oranında maksimum azalma cerrahiden sonraki ilk üç yılda ortaya çıkmıştır. İlk üç yıldan sonra iki tedavi kolundaki farklılık ilerleyen yıllarda hemen hemen aynı kalmıştır. Aksine ölüm oranındaki azalma ilk 7 yılda belirgin değil iken sonraki yıllarda artmıştır. Bu gözlemler mikrometastazların çoğu zaman sitotoksik kemoterapiye dirençli hücre gruplarını içerdiğini doğrulamıştır. Büyük olasılıkla bu çalışmalarda olduğu gibi tam ya da tama yakın dozda kemoterapi, ilaca duyarlı tümör hücrelerinin çoğunu, bazan tümünü öldürmek için yeterlidir. Erken ve geç nüksler primer dirençli tümör hücrelerinin artmasıyla olmaktadır (7,8). Adjuvan CMF'nin olumlu etkisi nod negatif ve ER negatif hastalarda yapılan bir çalışmada da doğrulanmıştır. Lökorejyonel tedaviden 12 yıl sonra, adjuvan CMF verilenlerin % 71'i, kontrol grubundaki hastaların ise %48'i hastaliksız kalmıştır. CMF sonrası tedavi yanıtı tümör büyüklüğü, greyd ve proliferatif aktivite ile ilişkili bulunmamıştır. Adjuvan kemoterapiden hem premenapozal hem de postmenapozal hastalar yarar görmüşlerdir (9).

Adjuvan kemoterapi meme kanseri olan hastaların sağkalımlarını uzatmıştır. Ancak uygulanan tedavinin doz yoğunluğunun katkısı az biliniyordu. 20 yıllık CMF sonuçları; lenf nodu yayılımı ya da menapoz durumuna bakmaksızın planlanan ilaç tedavisinin tam ya da tama yakın dozlarını alan hastalar düşük doz kemoterapi alanlardan anlamlı olarak daha iyi prognoza sahip olduklarını ortaya koymuştur. Bu bulgular CALGB (Cancer and Leukemia Group B)'nin CAF'ın üç farklı doz oranını inceledikleri prospektif randomize çalışmasıyla da desteklenmiştir. Bu çalışmada 1.grup hastalar siklofosfamidi 600 mg/m^2 ilk gün, adriamisini 60 mg/m^2 ilk gün ve flourourasil'i 600 mg/m^2 1 ve 8. günler, 28 günde bir dört kür, 2.grup

hastalar sırasıyla 400,40,400 mg/m², altı kür, 3.grup ise 300, 30, 300 mg/m² dört kür almışlardır. Medyan 3.4 yıllık takipte ilk iki grup arasında sağkalım farkı görülmezken, doz yoğunluğu düşük olan 3. gruba göre anlamlı hastaliksız sağkalım farkı saptanmıştır (10).

Adjuvan çalışmalarda başka önemli bir konu tedavilerin optimal süresidir. 12 aylık CMF'in 6 aylık CMF ile karşılaştırıldığı çalışmalarda 6 aylık siklusun uzatılmasının ek bir katkısı gösterilememiştir. Pratik olarak kısa süreli tedavi daha iyi maliyet-yarar oranı anlamına gelir, toksisitede ve maliyette azalma olur. Adjuvan kemoterapinin optimal süresi henüz netleştirilmemiş olmasına rağmen perioperatif bir kür kemoterapinin aynı ilaç kombinasyonunun 6 küründen daha az yararlı olduğu gösterilmiştir (2,7,11).

Çeşitli ajanların tek bir kombinasyonda eş zamanlı verilmesine bir alternatif, bunları ardışık ilaç rejimleri şeklinde vermektir. Primer ilaç direnci fenomeni için adjuvan ardışık kemoterapi çalışmaları yapılmıştır. Meme kanseri için adjuvan kemoterapide bu yaklaşım CALGB'nin bir çalışmasında denenmiştir. Eş zamanlı CMF + Vinkristin + Prednison (CMFVP) 14 ay, ardışık CMFVP 8 ay + takiben 6 aylık Vinblastin , doksorubicin , thiotepa ve floksinestenon (VATH) ile karşılaştırılmıştır. Erken sonuçlarda (CMFVP-VATH) ardışık rejimlerin, 3'ten fazla nod pozitif hastalarda daha üstün olduğu gösterilmiştir.(2,12)

Aralarında çapraz direnç olmaması nedeniyle CMF ve Doxorubicin'in ardışık kullanımı diğer iki farklı çalışmada da denenmiştir. Doxorubicin 75 mg/m² dozunda üç haftada bir, dört kür olarak verilmiştir. Oral tedaviye uyumsuzluk yaratmamak için CMF'deki her üç ilaç intravenöz olarak 21 günde bir verilmiştir. Lenf nodu 1-3 pozitif hastalar 12 kür CMF'ye karşın 8 kür CMF + 4 kür adriamisin (CMF-A) ardışık rejimini alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Çalışmanın amacı, olası 6 aylık CMF tedavisi ile oluşan ilaç direncini antrasiklin'in yenip yenemeyeceğini değerlendirmek olmuştur. Yeni güncelleştirilen 14 yıllık sonuçlar tek başına CMF'nin sağladığı nüksüz sağkalım ve genel sağkalıma CMF sonrası verilen adriamisin'in ek katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Nüksüz sağkalım sırasıyla

%52 ve %51, genel sağkalım ise %65 ve %64 bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

3'den fazla lenf nodu pozitif olan hastalarda A- CMF'nin ardışık verilmesi aynı rejimin alterne verilmesi (CMF/A) ile karşılaştırılmıştır. 14 yıllık sonuçlar ardışık A-CMF alan hastaların cevabının alterne tedavi alan gruba göre anlamlı olarak daha iyi olduğu doğrulanmıştır. Nüksüz sağkalım sırasıyla %39 ve %27, genel sağkalım ise %48 ve %35 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sadece verilen ilaçların sırasının değişmesi ile A-CMF sonrası nüksüz sağkalımın ortalama süresi ikiye katlanmıştır (86 vs 47 ay). Antrasiklin eklenmesine rağmen, alterne tedavi grubunda tek başına klasik CMF'ye benzer sonuçlar alınmıştır. Adriamisin'in önce kullanıldığı grupta elde edilen sonuçlar total dozun miktarı, doz intensitesi ve iki rejimin veriliş sırası ile açıklanabilir. Tedavi süresi, total ilaç dozu, ve total alınan ilaç yoğunluğu her iki tedavi grubunda benzer idi. Total tedavi süresi 33 hafta gerektirmiştir. Ancak ardışık tedavi planında 4 kür antrasiklin 9 haftada verilirken, alterne planda 27 haftaya yayılmıştır. Ardışık grupta antrasiklinin doz yoğunluğu (tam dozda ve zamanında verilmesi) anlamlı olarak artmıştır bu durum diğer tedaviye üstünlüğünün tek nedeni olabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır (8,13,14).

Antrasiklinler metastatik meme kanserin tedavisinde en etkili ajanlar arasındadır. Ve 1973'den beri adjuvan tedavide kullanılmaktadır. Gözlemler adriamisin içeren rejimlerin CMF benzeri rejimlere kıyasla orta derecede ek yarar sağlayabileceğini doğrulamıştır. NSABP'nin nod pozitif hastalardaki büyük çalışmasında 4 siklus AC, 6 aylık sikluslu standart CMF ile karşılaştırılmıştır. Benzer cevaplar alınmış, ancak AC tercih edilmiştir, çünkü süresi daha kısa ve adriamisin ile total alopesi CMF'ye göre daha sık olmasına rağmen AC daha iyi tolere edilmiştir (15,16). Yakın zamanda yapılan diğer bir çalışmada nod pozitif premenapozal hastalarda doz intensif siklofosfamid, epirubicin ve fluorourasil (CEF) ile CMF karşılaştırılmıştır. 59 aylık medyan takip sonrası CEF ile tedavi edilenlerde hastalıksız

sağkalım (%63 vs %53, p=0.009) ve genel sağkalım (%77 vs %70, p=0.03) avantajı bildirilmiştir. Ancak, beş olguda sekonder lösemi görülmüştür; tümü epirubicin grubundan ve ortalama 18. ayda görülmüştür (17).

Taksanlar ileri evre meme kanserinde etkili ilaç grubundandır. Docetaksel ve paklitakselin adjuvan olarak tek başına, antarsiklinlerle kombine ya da ardışık olarak kullanımları ile ilgili çok sayıda çalışma halen sürdürülmektedir. Adjuvan taksanlar ile ilgili en önemli veri Intergrupun bildirdiği, 3 farklı adriamisin dozunun (60, 75, ve 90 mg/m²) siklofosfamid (600 mg/m²) ile 21 günde bir kullanılması ve takiben dört kür paklitaksel (175 mg/m²) 3 haftada bir eklenmesi yada kemoterapi eklenmemesi çalışmasıdır. 18. aydaki ilk sonuçlar paklitaxel eklenmesinin hastalık nüks riskini % 22, ölüm rizkini %26 azalttığını göstermiştir. Ancak 30 aylık takipte fark giderek kapanmakta ve avantajın sadece ER (-) premenopozal olgularda olduğu belirtilmektedir. Avantajın paklitaksel'e mi yoksa kür sayısı (4'karşı 8 kür) ve tedavi süresine mi bağlı olduğu tartışmalıdır. MD Anderson ve NSABP B-28 çalışmalarında ise tedavi süreleri eşit tutulmuş ve paklitaksel eklenen kolun tek başına antrasiklinli koldan farklı olmadıkları bildirilmiştir (18,19,20,21).

Konvansiyonel rejimlerde myelosüpresyon, bazı ilaçların daha yüksek dozda verilmesini ya da tedavi siklusları arasındaki aralıkları kısaltma olasılığını sınırlayan en önemli faktördür. Hematopoetik koloni stimüle edici faktörlerin (CSF) klinik pratiğe girişi ile bazı standart ilaç rejimlerinin hematolojik toksisitesinde azalma olmuştur. Çalışmaların çoğunda yüksek ilaç dozları ya da sikluslar arasındaki kısa intervaller major toksisitelere neden olmamıştır. Ancak tedavi sonuçları, doz yoğunluğu yüksek rejimlerin tam doz standart polikemoterapiye ek bir katkıda bulunmadığını göstermiştir (22).

Otolog kemik iliği veya periferik kök hücre desteğinde yüksek doz kemoterapi uygulamalarında ilk tecrübeler, bu tedavi seçeneğinin standart konvansiyonel kemoterapiye göre daha iyi sonuç verebileceğini düşündürmüştür. Otolog transplantasyon destekli yüksek

doz kemoterapiyi standard dozlardaki adjuvan tedaviyle karşılaştıran randomize iki çalışmanın ön sonuçlarında hem hastaliksız hem de genel sağkalımda olumlu etkisi gösterilememiştir. Halen adjuvan tedavide yüksek doz kemoterapinin araştırmaları devam etmektedir ve standard değildir (23,24).

Meme kanserinde prognostik faktörlerin önemi

İdeal olan prognostik faktörler, sistemik adjuvan tedaviden en iyi yarar görecektir meme kanserli hastaların doğru seçimine yardımcı olmalıdır.

Prognostik faktörler kullanılarak erken evre meme kanserli hastalar farklı gruplara ayrılabilir. Bu durum aynı zamanda sistemik tedavi seçimi için de yol gösterici olur. Örneğin, iyi prognozlu bir hastada adjuvan tedavi almaksızın nüks şansı %10'un altında iken, orta prognozlu hastalar için %10–15, kötü prognozlu olanlarda ise %50'nin üzerindedir. Risk durumuna göre tedavi yaklaşımleri değişmektedir. Orta risk grubunda bulunan hastalar için standart tedavi olarak kabul edilen 4 kür AC yeterli görülmektedir, ancak yüksek risk grubundaki hastalar için bu tedavinin yetersiz olduğu kabul edilmektedir (25,26).

Kanıtlanmış prognostik faktörler.

TNM evrelemesi, aksiller lenf nodu durumu ve tümör büyüklüğü uzun zamandır bilinen prognostik faktörlerdir, nüks için *güçlü* göstergelerdir. Bunlara ek olarak tümörün histolojik tipi, greydi, lenfatik ve vasküler invazyon durumu *orta derecede* prognostik faktörlerdir. Hormon reseptör durumu ise *zayıf* prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (26).

TNM evrelemesi: TNM'den elde edilen sonuçlar güçlü bir prognostik bilgi sağlamaktadır. Yeni tanı almış meme kanserli hastanın 5 yıllık yaşam oranı büyük oranda hastalığın evresinden etkilenir. 1989 yılı ABD verilerine göre hastaların beş yıllık sağkalım ve evre ilişkileri şöyledir: evre I için % 87, evre IIA %78, evre IIB % 68, III A % 51 evre, evre III B

% 42, evre IV %13. Bu oranlar TNM evrelemesinin sağkalım üzerine olan etkisini ortaya koymaktadır (27).

Aksillanın durumu: Aksiller lenf durumu da meme kanserinin nüks tahmininde önemlidir. 24.740 meme kanserli hastada lenf nodu sayısı ile sağkalım arasındaki ilişki gözden geçirilmiş; 5 yıllık sağkalım aksilla negatiflerde %92, 1-3 lenf nodu pozitif olanlarda %81, 4'ten fazla lenf nodu olanlarda ise %57 bulunmuştur. 20.000'den fazla meme kanserli hastayı içeren bir değerlendirmede de beş yıllık nüks riskinin aksilla negatif olanlarda %19, 1-3 pozitif olanlarda %37, 4-10 pozitif lenf nodu olanlarda ise %56 olduğu saptanmıştır (26,28).

Tümör Büyüklüğü: Tümör büyüklüğü lenf nodu durumundan bağımsız olarak incelenir. 13.464 lenf nodu negatif ve tümör boyutu 1 cm'in altında olan hastada 5 yıllık rölatif genel sağkalım % 99'a yakın bulunmuş, tümör boyutu 1-3 cm olanlarda bu oran %89 , 3-5 cm olanlarda ise % 86 bulunmuştur. Aynı şekilde 764 nod-negatif hastada yapılan retrospektif bir çalışmada tümör büyüklüğü ve uzun dönem 20 yıllık nüksüz sağkalım oranları incelenmiş; tümör çapı < 1 cm olanlarda %88, 1.1-3.0 cm olan olgularda %72, 3.1-5.0 cm olanlarda ise %59 olarak saptanmıştır.(26,29)

Tümör Greydi ve Tipi: İnvaziv meme kanserinin histopatolojik alt tiplerinin de prognostik önemi vardır. Saf tübüler, papiller ve medüller kanserleri içeren bazı histopatolojik subtipler doğrudan iyi prognozu gösterir ve uzun dönem nüks oranı % 10'dan azdır. Ancak bunlar invaziv kanserlerin % 5'ini oluşturan ve az görülen tiplerdir.

Çeşitli objektif greydleme sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kabul gören Scarff Bloom Richardson (SBR) sınıflamasıdır. Bu sistemde mitotik index, diferansiyasyon ve pleomorfizm, 1'den 3'e kadar skorlanlanmıştır. Daha sonra elde edilen skorlar toplanır. İyi diferansiye veya greyd-I 3-5, Orta diferansiye veya greyd-II 6-7, Az diferansiye veya greyd III ise skoru 8-9 kadar olan toplam olarak belirtilmiştir. 1.262 kadın hastada yapılan bir çalışmada, SBR sistemi kullanılmış ve nod-negatif ve pozitif gruplarda 5 yıllık hastaliksız

sağkalım ile histolojik greyd arasındaki ilişki araştırılmış, skoru 3 olan hastalar SBR skoru 1 olan gruba göre 4.4'lük bir rölatif nüks riski taşıdıkları gösterilmiştir. Fakat greyd sistemlerindeki standardizasyon eksikliği yüzünden bu sistem orta düzeyde bir prognostik faktör kabul edilmektedir (26,30).

Lenfatik ve vasküler invazyon: Çalışmalarda lokal ve uzak nüks durumunu tahmin etmek için peritümöral lenfatik ve damar duvar invazyonu bakılmıştır. 1.275 olguyu içeren bir çalışmada nod-negatif meme kanserli hastalar tek siklus perioperatif kemoterapiye karşılık adjuvan sistemik tedavi verilmeyen grup olarak randomize edilmişlerdir. Lenfatik ve vasküler invazyon varlığının 5 yıl içinde nüks riskini % 15 arttıran bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bu etki hastanın adjuvan tedavi alıp almamasından bağımsız bir etkidir. Bir başka çalışmada da lenfatik ve vasküler invazyon varlığı ile hastalık nüks riski ve ölüm arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (23,26). 461 evre I hastanın 20 yıllık takiplerinde nüks oranı lenfatik invazyonu pozitif olanlarda % 38 iken, olmayan grupta % 22 bulunmuştur. Lenfatik invazyon orta düzeyde bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (26).

Hormon reseptör durumu: Hormon reseptör durumunun prognoz üzerine etkisi karışık bir konudur. Adjuvan tamoxifen ER-pozitif hastalarda dramatik etkili, buna karşılık ER-negatif hastalarda etkili olmamaktadır. Prognostik faktör olarak ER'nin önemi adjuvan tedavi almamış hastalarda gösterilmelidir. NSABP-06 çalışmasında erken evre meme kanserli hastalar mastektomi/lumpektomi ve radyoterapi veya sadece lumpektomiye randomize edilmişlerdir. Bu hastalar adjuvan sistemik tedavi almamışlardır. Bu çalışmada ER-pozitif olanlarda 5 yıllık hastalısız ve genel sağkalım sırasıyla % 74 ve %92 , ER-negatiflerde ise sırasıyla %66 ve %82 bulunmuştur. Uzun takipli çalışmalar ER-pozitif hastalarda ilk 3 yıldaki iyi prognozun daha sonraki yıllarda devam etmediğini göstermektedir. Bu etkinin hormonal tedaviden bağımsız olduğu gösterilmiştir. ER-pozitif tümörlerin metastaz yapma

potansiyelleri ER-negatif olanlardan farklı değildir, ancak daha yavaş bir yayılma hızı vardır. ER durumu zayıf bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.(26,31)

Aday prognostik belirleyiciler:

C-erb B2 (Her-2/Neu), komedo inraduktal karsinomların hepsinde, invaziv duktal ve invaziv lobuler karsinomların %10-20 gibi az bir kısmında saptanır (32). Hastalık seyrinin tahmininde ve adjuvan tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olabilir. Erken evre meme kanserinde fazla ekspresyonu hormon reseptör pozitif, düşük greydli ve aksilla negatif bile olsa nüksün habercisi olabilir. Retrospektif analizde fazla eksprese eden tümörlerin endokrin tedavilere ve CMF'ye yanıt vermedikleri, antrasiklinlere ise duyarlı oldukları ve özellikle antrasiklin'in doz yoğunluğunun önemli olduğu gözlenmiştir. Her-2/Neu'nun fazla eksprese olmasının bağımsız olarak kötü bir prognostik gösterge olduğu ve çok agresif hastalık seyri ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Her-2/Neu pozitiflik derecesinin önemi ve tedavi seçenekleriyle olan ilişkisi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Her-2/Neu fazla ekspresyonu ve topoizomeraz II amplifikasyonu (ki bunun sonucunda gen ürünü fazla eksprese olur) arasında ilişki bulunmuştur. Bu durum antrasiklin duyarlılığını açıklayabilir (33,34).

Mutant p53 potansiyel bir prediktif faktördür. Tümör süpresör gen olan p53 mutasyonunun sağkalım üzerine olumsuz etkileri vardır. Preklinik ve klinik bazı çalışmalarda p53 mutasyonunun taxan grubu ilaçlara duyarlılık ve antrasiklinlere direnç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (33).

Mikrotubulin ile ilişkili protein düzeyi de taxan duyarlılığı için bir prediktif faktör olabilir.

Ki67'deki değişiklikler lokal ileri hastalıkların neoadjuvan tedavi ve hormonal tedaviye duyarlılığında yol gösterici olabilir.

Anjiogenez parametreleri ise araştırma halindedir (26).

Sonuç olarak; TNM evrelemesi, aksiller lenf nodu durumu, tümör byklg ve greydi, lenfatik ve vasküler invazyonun olup olmaması, ve hormon reseptör durumu sistemik adjuvan tedavinin planı hakkında çok önemli ipuçları vermektedir. Her-2/neu, p53, Katepsin D, anjiogenik faktörler, ürokinaz plazminojen aktivatör sistemi gibi henüz araştırılmakta olan biyolojik belirleyiciler de risklerin belirlenmesi ve adjuvan tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olacaktır.



HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalına Kasım 1997-Aralık 2000 yılları arasında 1-3 lenf nodu pozitif meme kanseri nedeniyle opere olan, adjuvan kemoterapi olarak 4 kür Siklofosfamid (600 mg/m², 1. gün)-Adriamisin (60 mg/m², 1. gün) + 2 kür Cisplatin (70 mg/m², 1. gün) – Etoposid (100 mg/m² gün, 1-7.gün) almış ve düzenli takipleri yapılmış olan 54 hasta retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Hastaların yaş, patolojik tanı, metastatik lenf nodu sayısı, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, C-erb B2 durumu, tümör çapı, tümörün greydi, lenfatik ve vasküler invazyon durumları gözden geçirildi. Hastalısız sağkalımları ve genel sağkalımları değerlendirildi. (Tablo-1)

İSTATİSTİK ANALİZ

İstatistik analiz, SPSS for Windows 8.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Non-parametrik testlerin değerlendirilmesi için X² , sağkalım analizleri için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde long rank, çok değişkenli analiz için cox-regresyon testi kullanıldı. P≤0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Ellidört kadın hasta değerlendirildi. 1 hastaya bilateral meme kanseri tanısıyla bilateral MRM uygulanmıştı. Medyan yaş 46 (30-69), medyan takip süreleri 24.5 ay (6-44) olduğu saptandı. Altı hastada nüks (%11), 3 hastada ise ölüm (%5.5) görüldü. Östrojen reseptörü (ER) %10 ve üzeri pozitif kabul edildi, 36 hastada ER-pozitif (%66.7), 18 hastada ise ER-negatif (%33.3) idi. PR durumu 36 olguda (%66.7) değerlendirilmiş olduğu görüldü. %10 ve üzeri pozitif kabul edildi. 23 pozitif (%42.6), 13 negatif bulundu (%24.1). C-erb B2, 11 hastada değerlendirilmişti: 5 hastada pozitif 6 hastada ise negatif bulundu. Tümör greydi 35 hastada (%64.8) değerlendirilmişti: 5 olgunun greyd I (%14.3), 27 olgunun greyd II (%77.1),

Tablo-1: Hastaların klinik ve patolojik özellikleri.

Hasta sayısı	54	
Medyan yaş (yıl)	46	
	(30-69)	
Medyan takip süresi (Ay)	24.5	
	(6-44)	
Kemoterap başlama zamanı		
İlk 21 günde	24	%44.4
21.günden sonra	30	%55.6
Nüks-Total	6	%11
Karaciğer	2	
Kemik	2	
Beyin	1	
Akciger	1	
Ölen hastalar (total)	3	%5.5
Beyin metastazı	1	
Hepatik yetmezlik	1	
Sebebi bilinmeyen	1	
Medyan sağkalım	Ulaşılamadı	
2.yılda hastalısız sağkalım		%89
Medyan hastalısız sağkalım	Ulaşılamadı	
2.yılda genel sağkalım		%94.5
Histolojik tip		
İnfiltratif duktal	47	%87
İnfiltratif lobüler	3	%7.4
Meduller	4	%5.5
Metastatik LN sayısı		
1 lenf nodu	21	%38
2 lenf nodu	18	%33.3
3 lenf nodu	16	%27.7
Tümör çapı		
Tx	1	%1.8
T1	8	%14.8
T2	37	%68.5
T3	8	%14.8
ER		
≥%10	36	%66.7
<%10	18	%33.3
PR(değerlendirilen)	36	
≥%10	23	%42.6
<%10	13	%24.1
C-erb B2(değerlendirilen)	11	
Pozitif	5	
Negatif	6	
Greyd		
G1	5	%14.3
G2	27	%77.1
G3	4	%8.6
Lenfatik invazyon	9(0/9)	
Vasküler invazyon	10(3/7)	

3 olgunun ise greyd III (%8.6) olduğu saptandı. Lenfatik invazyon durumu sadece 9 hastada değerlendirilmiş ve hiçbirinde saptanmamıştı. Vasküler invazyon durumu ise 10 hastada değerlendirilmişti. 3 hastada invazyon saptanmıştı. MRM ile kemoterapi başlama tarihi arasında geçen süre değerlendirildiğinde 24 (%44.4) hastanın adjuvan tedaviyi ilk 21 günde 30 (%55.6) hastanın ise 21. günden sonra başladığı tespit edildi

Medyan genel sağkalıma (OS) ulaşılamadı. Üç hastada ölüm saptandı (%5.5). İki yıllık medyan takip sonunda genel sağkalım %94.5 olarak belirlendi.

Medyan hastalıksız sağkalıma da (DFS) henüz ulaşılamadı. Altı hastada nüks saptandı (%11). İki yıllık medyan takip sonunda hastalıksız sağkalım oranı %89 olarak belirlendi.

Medyan takip sürelerinin 24.5 ay olması nedeniyle ikinci yıldaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım'ın tümör çapı (T_1, T_2, T_3), metastatik lenf nodu sayısı (1, 2, 3 lenf nodu), ER durumu (pozitif, negatif), PR durumu (pozitif, negatif), kemoterapiye başlama zamanları (ilk 21 günde ve 21. günden sonra) ve tümör greydi (G_1, G_2, G_3) ile ilişkisine bakıldı: Hasta gruplarının az ve takip sürelerinin kısa olması nedeniyle prognostik faktörlerden hiçbirinin DFS ve OS ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). (Tablo-2).

Hastalıksız sağkalım-tümör çapı ilişkisi; T_1 olan 3 hastada nüks görüldü. Medyan hastalıksız sağkalıma ulaşılamadı. İki yıllık medyan takip sonunda T_1 olan hastalarda DFS %62.5 olarak saptandı. T_2 olan 2 hastada nüks saptandı (DFS %94.6). T_3 olan 1 hastada nüks gelişti. DFS %87.5 olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Genel sağkalım-tümör çapı ilişkisi; T_1 'de medyan sağkalıma ulaşılamadı. 2 hastada ölüm görüldü. OS %75 olarak saptandı. T_2 'deki hastaların tümü yaşıyor (OS %100). T_3 'de medyan sağkalıma ulaşılamadı. T_3 'te ikinci yılda OS %87.5 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Hastaliksız sağkalım-lenf nodu sayısı ilişkisi: 1 lenf nodu olan hastaların hiçbirinde nüks gelişmedi. (DFS %100). İki lenf nodu tutulumu olan grupta 2 nüks saptandı. (DFS %89). 3 lenf nodu tutulumu olan grupta ise 4 nüks görüldü. (DFS %75). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Genel sağkalım-Lenf nodu sayısı ilişkisi: Bir lenf nodu olan hastaların tümü yaşıyor (OS %100). İki lenf nodu tutulumu olan grupta 1 ölüm saptandı (OS %94.5). Üç lenf nodu grubunda ise 2 ölüm saptandı (OS %87.5). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Hastaliksız sağkalım-tümör greydi ilişkisi: G_1 'de nüks görülmüdü (DFS %100). G_2 'de 2 nüks görüldü. ikinci yılda DFS %92.6 olarak saptandı. G_3 'de 1 nüks saptandı. İkinci yılda DFS %75 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Genel sağkalım-tümör greydi ilişkisi: G_1 'de ölüm görülmüdü (OS %100). G_2 'de 2 ölüm görüldü (OS %92.6). G_3 'de 1 ölüm saptandı (OS %75). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Hastaliksız sağkalım-ER ilişkisi: ER-negatif olanlarda 3 nüks saptandı. İkinci yılda DFS %85.4 olarak bulundu. %ER pozitif olanlarda da 3 nüks saptandı (DFS %91.7). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Genel sağkalım-ER ilişkisi: ER-negatif olanlarda 1 ölüm saptandı (OS 94.5). ER pozitif olanlarda ise 2 ölüm saptandı (OS %94.5). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Hastaliksız sağkalım-PR ilişkisi: PR-negatif olanlarda 2 nüks gelişti (DFS %84.7). PR değerlendirilmiş olup pozitif olanlarda ise nüks saptanmadı (DFS %100). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Genel sağkalım-PR ilişkisi: PR değerlendirilmiş olup negatif olan 1 hastada ölüm saptandı (OS %92.4). PR değerlendirilmiş olup pozitif olanlarda ise ölüm saptanmadı (%100). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Hastaliksız sağkalım-kemoterapi başlama zamanı ilişkisi: ilk üç hafta içinde başlayan 4 hastada nüks gelişti (DFS %83.7). 21 günden sonra başlayan 2 hastada nüks görüldü. İkinci yılda DFS %93.6 olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Genel sağkalım-kemoterapi başlama zamanı ilişkisi: ilk üç hafta içinde başlayan 2 hastada ölüm görüldü (OS %91.7). 21 günden sonra başlayanlarda 1 hastada ölüm görüldü (OS %96.7). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).



Tablo-2: İki yıllık medyan takip sonunda prognostik faktörler ve Hastalısız-Genel sağkalım ilişkisi

Prognostik faktörler		Hastalısız sağkalım		Genel sağkalım	
Tümör çapı	T ₁	3/8 (%62.5)	p> 0.05	2/8 (%75)	p> 0.05
	T ₂	2/37 (%94.6)		0/37 (%100)	
	T ₃	1/8 (%87.5)		1/8 (%87.5)	
LN sayısı	1	0/21 (%100)	p> 0.05	0/21 (%100)	p> 0.05
	2	2/18 (%89)		2/18 (%89)	
	3	4/16 (%75)		2/16 (%87.5)	
Greyd	G ₁	0/5 (%100)	p> 0.05	0/5 (%100)	p> 0.05
	G ₂	2/27 (%92.6)		2/27 (%92.6)	
	G ₃	1/4 (%75)		1/4 (%75)	
ER	Pozitif	3/36 (%91.7)	p> 0.05	2/36 (%94.5)	p> 0.05
	Negatif	3/18 (%85.4)		1/8 (%94.5)	
PR	Pozitif	0/23 (%100)	p> 0.05	0/23 (%100)	p> 0.05
	Negatif	2/13 (%84.7)		1/13 (%92.4)	
KT başlama Zamanı	İlk 3 hafta	4/24 (%83.7)	p> 0.05	2/24 (%91.7)	p> 0.05
	3 haftadan sonra	2/30 (%93.6)		1/30 (%96.7)	

TARTIŞMA

Adjuvan tedavideki gelişmelere rağmen meme kanseri olan birçok hastada nüks gelişmektedir ve dolayısıyla hastalık nedeniyle ölmektedirler. Bugün için standart adjuvan tedavi olarak kabul edilen CMF ve AC kombinasyonları ile benzer hastaliksız ve genel sağkalım oranları elde edilmiştir. Meme kanserinde adjuvan tedavi olarak düzenlenmiş birçok randomize çalışmada DFS ve OS oranları değişik bildirilmekle beraber hemen tümünde 2 yıllık ve 5 yıllık DFS'ler sırasıyla %80 ve %55-65 dolaylarında olduğu görülmektedir.

Bonadonna ve arkadaşları adjuvan CMF rejimini çoğunluğunu 1-3 lenf nodu pozitif olan hasta grubunda uygulamışlardır. 20 yıllık sonuçları da yayınlanan çalışmanın sağkalım eğrileri değerlendirildiğinde 5 yıllık hastaliksız sağkalımın %60'ın altında (yaklaşık %58), 2 yıllık hastaliksız sağkalım'ın ise %80 dolaylarında olduğu görülmektedir (8).

Benzer şekilde çoğunluğunu 1-3 lenf nodu pozitif olan hastaların oluşturduğu ve doz yoğunluğunun araştırıldığı çalışmada Wood ve arkadaşları 3 yıllık hastaliksız sağkalımı, dozun en yoğun ve optimal olduğu grupta bile %74±2.3, 3 yıllık genel sağkalımı ise % 92 ±1.5 bulmuşlardır. Sağkalım eğrisinde ikinci yılda hastaliksız sağkalım %85, genel sağkalım ise %96 dolaylarında olduğu görülmektedir (10).

EBCTCG'nin meta-analizinde sağkalım eğrileri değerlendirildiğinde hem CMF hem de antrasiklin içeren kombinasyonları alan gruplarda 2 yıllık sağkalımın %80'nin altında olduğu görülmektedir (7).

1-3 lenf nodu pozitif olan hastalarda adjuvan CMF'ye antrasiklinin eklenmemesinin sağlayacağı katkıları değerlendirmek amacıyla Moliterni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 5 yıllık hastaliksız ve genel sağkalım, adriamisin almayan grupta sırasıyla %74 ve 89, antrasiklin eklenen grupta sırasıyla %72 ve 86 bulunmuştur. Sağkalım eğrisinde ikinci

yılın sonunda hastaliksız sağkalım, CMF grubunda %88 antasiklin eklenen grupta %90 olduğu görülmektedir (14).

Ragaz ve arkadaşlarının lenf nodu pozitif premenapozal kadınlarda adjuvan kemoterapiye radyoterapinin ek katkısını araştırdıkları çalışmalarında 1-3 lenf nodu pozitif olanlarda ikinci yılın sonunda hastaliksız sağkalımın %92'lerde olduğu görülmektedir (35)

Levin ve arkadaşlarının doz intensiv CEF ile CMF'yi karşılaştırdıkları çalışmalarına 610 hasta alınmıştır. 433' 1-3 lenf nodu pozitif olan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım sırasıyla %69 ve 62, genel sağkalım ise sırasıyla %82 ve 78 bulunmuştur. Lenf nodu 1-3 pozitif olan hastalar için ayrı bir sağkalım eğrisinin verilmediği çalışmada tüm hasta grupları için ise 5 yıllık hastaliksız sağkalım sırasıyla %63 ve %53, genel sağkalım ise %77 ve %70 bulunmuştur. İkinci yılın sonunda hastaliksız sağkalım sırasıyla %80 ve %75 olduğu görülmektedir (17).

Kemoterapinin ilk sikluslarında kontrol altına alınan ancak eradike edilemeyen dirençli tümör hücrelerinin kaldığı ve hastalık nksne, bu dirençli tümör hücrelerinin yol açtığı kabul edilmektedir. Bugün için standart tedavi olarak kabul edilen AC'ye çapraz direnç oluşturmayan ajanların eklenmesi tümör yükünün az olduğu 1-3 lenf nodu pozitif meme kanserinde sağkalım avantajı sağlayabilir. Cisplatin ve etoposid kombinasyonu çapraz direnç oluşturmayan arasında ilk göze çarpan ilaçlardandır.

Cisplatin içeren kombinasyonlar lokal ileri ve metastatik meme kanserli hastalarda kullanılmış, bir kısmı antrasiklinli rejimlere dirençli olan hastalar da olmak üzere etkili olduğu gösterilmiştir (36,37,38,39).

Cocconi ve arkadaşları daha önce yoğun kemoterapiler almış ileri evre meme kanserli 14 hastada etoposid-sisplatin kombinasyonu ile %17 PR ve %25 toplam yanıt elde etmişlerdir (40).

Hormonal tedavi ve kemoterapiye dirençli metastatik meme kanserinde cisplatin ve etoposid kombinasyonunun uygulandığı bir başka çalışmada ise 29 hasta değerlendirilmiş, %10'unda TR (3 hasta), %35'inde (8 hasta) parsiyel yanıt ve %35'inde (8 hasta) stabil yanıt elde edilmiştir. Çalışmada daha önce birçok kemoterapi almış olan hastalarda bu kombinasyonun etkili olduğu vurgulanmıştır (41).

Fried ve arkadaşlarının antrasiklinlere dirençli metastatik meme kanserinde cisplatin ve oral etoposidi kullandıkları faz II çalışmalarında %4 (1/26) TR, %46 (12/26) PR elde edilmiştir. Medyan yanıt süresi 7 ay bulunmuştur (42).

Cocconi ve arkadaşlarının prospektif randomize çalışmasında; metastatik meme kanserinde birinci basamak tedavi olarak standart CMF'ye karşı EP kombinasyonu kullanılmıştır. Yüzotuz hastanın değerlendirildiği çalışmada TR oranı sırasıyla %11 ve %12 bulunmuştur. Total yanıt ise sırasıyla %48 ve %63 bulunmuştur ($p=0.08$). Progresyona kadar geçen süre (75 vs 76 hafta), yanıt süresi (48 vs 39 hafta) ve sağkalımda (75 vs 76 hafta) fark bulunamamıştır. Bu çalışma ile etoposid-sisplatin kombinasyonunun metastatik meme kanserinde birinci basamak tedavi olarak CMF kadar etkili olduğu ve genel yanıt oranı göz önüne alındığında CMF'ye üstün olduğu istatistiksel olarak da sınırdan anlamlı olduğu bildirilmiştir. Ancak sağkalım avantajının olmaması ve hematolojik toksisitenin daha çok görülmesi nedeniyle rutinde önerilmeyeceği, daha fazla çalışma için dikkate değer bir tedavi seçeneği olduğu vurgulanmıştır (43).

Bir başka faz II çalışmada metastatik meme kanseri olan 22 hastaya birinci basamak tedavi olarak EP kombinasyonu kullanılmış, 1 hastada TR sağlanmış, objektif yanıt oranı %50 olarak bildirilmiştir. Medyan progresyona kadar geçen süre 23 hafta olmuştur. Bu çalışmada da cisplatin etoposid kombinasyonunun ilerlemiş meme kanserinde etkili bir kombinasyon olduğu gösterilmiştir (44).

Metastatik meme kanseri tedavisinde birinci basamak olarak tek başına cisplatin ile %54 yanıt alınırken daha önce tedavi almış olan hastalarda bu oran %21 olarak bulunmuştur. Dirençli hastalarda tek başına etoposid'in etkinliği ise %9-17'dir. Sinerjistik etki nedeniyle metastatik meme kanserinde bu iki ilaç kombinasyonu İçli ve arkadaşlarının Faz II çalışmasında da kullanılmıştır. İleri evre meme kanserinde cisplatin (20 mg/m², 5 gün) ve i.v. etoposid (100 mg, 5 gün) kombinasyonunun daha önce kemoterapi almış hastalarda etkili olduğunu göstermişlerdir. Yirmidokuz hastanın alındığı çalışmada total yanıt oranı %38 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada yanıt oranının daha yüksek olması etoposidin 3 gün yerine 5 gün kullanılmasına bağlanmıştır (45). İçli ve arkadaşları bu çalışmayı esas alarak i.v. yerine oral etoposidin etkinliğini ortaya koymak için lokal ileri veya metastatik meme kanseri olan ve hemen tümü antrasiklinlere dirençli olan 35 hastada cisplatin (70 mg/m², 1.gün) ve oral etoposid (2x50 mg, 7 gün) kombinasyonunu kullanmışlardır. 15 hastada yanıt alınmış (%42.8), 11 hastada ise hastalık stabil kalmıştır (%32). Bu tedavi seçeneğinin yeni ve pahalı olan tedavilerle karşılaştırılabilir düzeyde etkili olduğu ve ayaktan uygulanabilme avantajına sahip olduğu vurgulanmıştır (46).

Metastatik meme kanserinde standart tedaviye çapraz direnç oluşturmeyen başka kombinasyonlar da kullanılmıştır. Carboplatin ve etoposid kombinasyonunun kullanıldığı 27 hastalık bir faz II çalışmada 5 hastada parsiyel yanıt (%18.5), 2 hastada ise minimal yanıt alınmıştır. %85 oranında ciddi myelotoksisite gözlenmiştir (47,48). Antrasikline dirençli hastalarda Vinorelbin ve ifosfamid kombinasyonunun kullanıldığı bir başka çalışmada ise %28 objektif yanıt alınmıştır (49). Rosati ve arkadaşlarının faz II çalışmasında ise antrasiklin içeren kombinasyonlara dirençli meme kanserinde paclitaxel ve cisplatin kombinasyonu ile %45 klinik yanıt elde edilmiştir (50).

Literatürde cisplatin-etoposid'in adjuvan tedavide kullanımı ile ilgili yayınlar çok sınırlıdır. Yapılan tek kollu bir çalışmada 10 ve üzerinde lenf nodu pozitif olan 53 hastaya 3

kür siklofosfamid-adriamisin-flourourasil sonrası konsolidasyon amacıyla kök hücre desteği olmaksızın tek doz yüksek doz siklofosfamid-etoposid-cisplatin uygulanmış, 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım sırasıyla %60 ve %40 bulunmuştur. Sonuçlar konvansiyonel tedavilerle karşılaştırıldığında sağkalımda bir miktar avantaj sağladığı gösterilmiştir (51).

Bisagni ve arkadaşlarının çalışmasında 10 ve üzerinde lenf nodu pozitif olan kötü prognozlu evre II meme kanserli 113 hasta 6 kür CMF'ye karşın 3 kür EP+ 3 kür CMF +3 kür AL (adriamisin-Leucovorin) ile randomize edilmişlerdir. 3 yıllık hastalıksız sağkalım sırasıyla %34 ve %87, 5 yıllık hastalıksız sağkalım %28 ve %35 bulunmuştur. Genel sağkalım ise 3. yılda sırasıyla %80 ve %77, 5 yıllık ise %58 ve %55 bulunmuştur. Bu çalışmada CMF rejimine sisplatin ve adriamisin içeren kombinasyonların eklenmesinin hastalıksız sağkalımı arttırabileceği, bu sağkalım avantajının özellikle 10-15 lenf nodu pozitif ve postmenapozal hastalarda olduğu gösterilmiştir (52).

Adjuvan tedavide cisplatin-etoposid'in kullandığı prospektif randomize çalışmalardan biri de İçli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Lenf nodu pozitif 158 hasta standart tedavi olarak bilinen 4 kür AC'ye karşılık 4 kür AC+2 kür cisplatin-etoposid şeklinde randomize edilmişlerdir. Mayıs 1992'de başlayan çalışma Mayıs 1996'da tamamlanmıştır. 1-3 lenf nodu pozitif olan 29 hasta, 4-9 lenf nodu olan 26 hasta ve 10'dan fazla lenf nodu olan 23 hasta Cisplatin-etoposid kombinasyonunu almışlardır. 72 aylık takip sonucunda ilave 2 kür sisplatin-etoposid alan hasta grubu sadece AC alan grupla karşılaştırıldığında tüm hasta grupları için nüks oranı sırasıyla %52.6 (40/78) ve %68.8 (55/80), hastalıksız sağkalım 50 ± 4 ve 33 ± 7 ay, 5 yıllık hastalıksız sağkalım 45.5 ve 30.4 ay ($p=0.048$), genel sağkalım ise 68.6 ve 59.1 ay bulunmuştur. 1-3 lenf nodu pozitif olanlarda hastalıksız sağkalımdaki avantaj daha belirgin bulunmuştur (sırasıyla %70.4 ve %43.7). Değerlendirmede 1-3 lenf nodu pozitif olan ve Cisplatin-etoposid alan grupta istatistiksel olarak anlamlı olan hastalıksız sağkalım avantajına sahip olduğu gösterilmiştir (1).

54 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda 1-3 lenf nodu pozitif hastalarda medyan sağkalım değerine ulaşılamamış, iki yıllık DFS ve OS'nin sırasıyla %89 ve %94.5 olarak bulunmuştur. Literatürdeki sağkalım eğrileri ile karşılaştırıldığında 2 yıllık sağkalım avantajının olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak: Daha önce kliniğimizde yapılmış olan randomize çalışmada elde edilen avantajın devam edip etmediğini değerlendirmek amacıyla yapılan bu retrospektif dosya taramasında; takip sürelerinin kısa olması nedeniyle uzun süreli sağkalım hakkında yorum yapmak zor olacaktır. Ancak medyan takip süresi olan 2 yıllık sonuçlar göz önüne alındığında hastalısız sağkalım oranı İçli ve arkadaşlarının randomize çalışmasında elde edilen sonuçları desteklemektedir. Uzun takipler daha sağlıklı bilgilerin elde edilmesini sağlayacaktır.



ÖZET

1-3 LENF NODU POZİTİF OPERE MEME KANSERİNDE ADJUVAN 4 KÜR SİKLOFOSFAMİD-ADRIAMİSİN'E 2 KÜR CİSPLATİN-ETOPOSİD EKLENMESİYLE ALINAN SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışma 1-3 lenf nodu pozitif opere meme kanserinde standart tedavi olarak kabul edilen 4 kür siklofosfamid-Adriamisin'e 2 kür Cisplatin-Eteoposid eklenmesinin total sağkalım ve hastalıksız sağkalıma katkısını değerlendirmek amacıyla retrospektif olarak yapılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Kasım 1997- Aralık 2000 tarihleri arasında 1-3 lenf nodu pozitif meme kanseri tanısıyla opere olan, adjuvan kemoterapi olarak 4 kür Siklofosfamid (600 mg/m^2 , 1. gün)-Adriamisin (60 mg/m^2 , 1. gün) + 2 kür Cisplatin (70 mg/m^2 , 1. gün) – Etoposid (Oral, 100 mg/m^2 gün, 1-7.gün) almış ve düzenli takipleri yapılmış olan 54 hasta retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Hastaların hastalıksız sağkalımları ve genel sağkalımları değerlendirildi. Ayrıca yaş, patolojik tanı, metastatik lenf nodu sayısı, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), C-erb B2 durumu, tümör çapı, tümörün greydi, lenfatik ve vasküler invazyon durumu, mastektomi ile kemoterapi başlama tarihi arasındaki süre gözden geçirildi. Bu parametrelerin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olan etkileri değerlendirildi.

Sonuçlar: 54 kadın hasta değerlendirildi. 1 hastaya bilateral meme kanseri tanısıyla bilateral MRM uygulanmıştı. Medyan yaş 46 (30-69), medyan takip süreleri 24.5 ay (6-44) olduğu bulundu. 6 hastada nüks (%11), 3 hastada ise ölüm (%5.5) görüldü.

Takip sürelerinin kısa olması nedeniyle genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımda medyan değere ulaşamadı. Medyan iki yıllık takip sonunda hastalıksız sağkalım oranı %89, genel sağkalım ise %94.5 olarak bulundu.

Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım'ın tümör çapı (T₁, T₂, T₃), metastatik lenf nodu sayısı (1, 2, 3 lenf nodu), ER durumu (pozitif, negatif), PR durumu (pozitif, negatif), kemoterapiye başlama zamanları (ilk 21 günde ve 21. günden sonra) ve tümör greydi (G₁, G₂, G₃) ile ilişkisine bakıldı. Hasta sayısını azlığı ve takibin kısalığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p> 0.05).

Yorum: 1-3 lenf nodu pozitif meme kanserinde adjuvan 4 kür siklofosfamid-Adriamisine 2 kür Sisplatin-etoposid eklenmesi historik grup olarak sadece adjuvan 4 kür siklofosfamid-Adriamisin alanlar ile karşılaştırıldığında literatür bulgularına göre 2 yıllık medyan takipte total sağkalım ve hastalıksız sağkalım avantajı sağladığı saptandı. Uzun dönem avantajları takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, adjuvan kemoterapi, siklofosfamid-adriamisin, cisplatin, etoposid.

SUMMARY

ADJUVANT 2 CYCLES OF CISPLATIN-ETOPOSIDE FOLLOWING 4 CYCLES ADRIAMYCINE-CYCLOPHOSPHAMIDE IN PATIENT OF RESECTABLE BREAST CANCER WITH ONE TO THREE POSITIVE AXILLARY NODES: EVALUATION OF RESULT.

Background: Four cycles of adriamycine-cyclophosphamide has been accepted one of the standart adjuvant treatment in breast cancer. In this study we aimed to asses the efficacy of adjuvant cisplatin-etoposide combination following 4 cycles of standart adjuvant treatment in patient with operabl breast cancer and one to three positive axillary lymph node metastasis.

Patient and methods

Fifty four patient with one to three axillary positive lymph nodes and who were given two cycles adjuvant cisplatin (70 mg/m^2 1.th day i.v)-etoposide (100 mg/m^2 , 1-7 day, po) combination following four cycles of adriamycine (60 mg/m^2 1.th day)-cyclophosphamide (600 mg/m^2 , 1.th day) following radical mastectomy from november 1997 to december 2000 were evaluated retrospectively. Two year disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were assessed with regard to patients characteristics including age, number of lymph nodes, hormon receptor status, c-erbB2 status, tumor size and grade, vascular and lymphatic invasion, and the time between mastectomy and adjuvant treatment.

Results Fifty four patients were included in the study, one of them had undergone bilateral mastectomy because of bilateral breast cancer. Median age was 46 (30-69), and median follow-up was 24.5 (6-44) months. Relapse, and mortality observed in six (11%) and three (5.5%) patients respectively.

Within a median follow-up period of 24.5 months hasn't been reached at median survival.

The end of two year's median follow-up DFS's were 89%, and OS's were 94.5%.

Correlation between the DFS, OS and patients characteristics including age, number of lymph nodes, hormon receptor status, c-erbB2 status, tumors size, tumors grade, vascular and lymphatic invasion were evaluated. No statistical correlation between this parameters and timing of adjuvant chemotherapy on survival. ($p > 0.05$).

Conclusion: Two cycles of adjuvant cisplatin-etoposide combination following four cycles of standart adjuvant treatment in patient with operabl breast cancer and one to three positive axillary lymph node metastasis seems to decrease the relapse rate compared with historic groubs. Long term follow-up is needed.

Keywords: Breast cancer, adjuvant chemotherapy, cyclophosphamide-adriamycine cisplatin, etoposide.

KAYNAKLAR

1. İçli F, Akbulut H, Dinçol D, et al. A randomized trial of four cycles of adjuvant AC (Adriamycine+Cyclophosphamide) ± two cycles of EP (Etoposide+Cisplatin) in node positive patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1011-1013
2. Gianni L, Valagussa P, Zambetti M, et al. Adjuvant and Neoadjuvant treatment of Breast Cancer. *Semin Oncol* 2001; 28 (1): 13-29
3. Tucker SJ, Chap LI, Haskell CM. Adjuvant treatment of breast cancer. In: Haskell CM eds. *Cancer treatment, Fifth ed.* Philadelphia, Saunders comp, 2001: 576-585
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: An overview of 61 randomized trials among 28.896 women. *N Engl J Med* 1988;319:1681-1692
5. Henderson IC. Endocrine therapy, chemotherapy, or both as adjuvant systemic treatment of patients with early breast cancer. *ASCO Educational Book* 2001: 53-60
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-1467
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized of randomized trials. *Lancet* 1998 : 352: 930-942
8. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332:901-906
9. Zambetti M, Valagussa P, Bonadonna G, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-negative and estrogen receptor-negative breast cancer. Updated results. *Ann Oncol* 1996;7:481-485

10. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al: Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node positive breast carcinoma. *N Eng J Med* 1994;330:1253-1259
11. Tancini G, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Adjuvant CMF in breast cancer: Comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. *J Clin Oncol* 1983 :1:2-10
12. Hudis C, Seidman A, Raptis G, et al. Sequential adjuvant therapy: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Semin Oncol* 1996; 23 (1):58-64
13. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P, et al. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year result. *JAMA* 1995 ; 273:542-547
14. Moliterni A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991; 9 (7):1124-1130
15. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV. Et al: Two months of Doxorubicine-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen non-responsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-15. *J Clin Oncol* 1990 ; 8: 1483-1496
16. Bang SM, Heo DS, Lee KH, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. *Cancer* 2000 15; 89(12):2521-2526
17. Levine MN, Branwell VH, Pridchard KI, et al: Randomized trial of intensive Cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil chemotherapy compared with

Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2651-2658

18. Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al. Improved DFS and OS from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicine (A) dose-level in the adjuvant chemotherapy of patients with node positive primary breast cancer. *Proc ASCO* 1998;17:101A(390)
19. Lohrich C, Di leo A, Piccart MJ. Optimal adjuvant cytotoxic therapy for breast cancer. *ASCO 2001 Educational Book*: 61-67.
20. Davidson NE. The use of anthracyclines and taxanes for adjuvat therapy of breast cancer. *Breast* 2001;10(suppl):S9 (abstr)
21. Onur H. Erken Evre Meme Kanserinde Adjuvan Kemoterapide Standart Yaklaşımlar. *Hematoloji-Onkoloji* 2001; 3 (2) 172-174
22. Yau JC, Gertler SZ, Hanson J, et al. A phase III study of high-dose intensification without hematopoietic progenitor cells support for patients with high-risk primary breast carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000; 23 (3):292-296
23. Goldirsh A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlight: International consensus panel on the treatment of primary breasy cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1601-1608
24. Onat H, Başaran M. Aksilla tutulumu olan Meme Kanserli hastalarda Adjuvan Kemoterapi. *Hematoloji-Onkoloji* 2001; 3 (2) 106-111
25. Hayes DF, Trock B, Harris A: Assesing the clinical impact of prognostic factors: When is 'statistically significant' clinically useful?. *Breast Cancer Res Treat* 52: 305-319, 1998 (abstr)
26. Isaacs C, Stearns V, Hayes DF. New Prognostic Factors for Breast Cancer Recurrence. *Semin Oncol* 2001; Vol 28 (1) 53-67

27. Fleming D, Cooper JS, Henson DE, et al (eds): AJCC Cancer Staging Handbook 1998 (fifth edition) 159-170
28. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-187
29. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, et al: Natural history of node negative breast cancer: A study of 826 patient with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1995;13:1144-1151
30. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 2000; 18 (10): 2059-2069
31. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al: Relative worth of estrogen or progesteron receptor and pathologic characteristics of differatiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: Findings from NSABP-06. *J Clin Oncol* 1988; 6:1076-1087
32. Pak I. Erken evre meme kanserinde prognostik faktörler. *Hemetoloji-Onkoloji* 2001; 3(2): 79-83
33. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. *erbB-2*, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (18):1346-1360 (abst)
34. Paik S, Bryant J, Park C, et al. *erbB-2* and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998 16; 90 (18):1361-1370
35. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherrapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Eng J Med* 1997;337:956-962
36. Cocconi G, Bisagni G, Ceci G, et al. Three new active cisplatin-containing combinations in the neoadjuvant treatment of locally advanced and locally recurrent breast carcinoma: a randomized phase II trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999 Jul;56(2):125-132 (Abstr)

37. Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V, et al. Vinorelbine and cisplatin in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines. *Ann Oncol* 2000; 11(9):1155-1160
38. Colozza M, Gori S, Mosconi AM, et al. Induction chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (CAP) in a combined modality approach for locally advanced and inflammatory breast cancer. Long-term results. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(1):10-17
39. Cartei G, Marsilio P, Morandini G, et al. Cyclophosphamide, adriamycin and platinum (CAP) in the preoperative neoadjuvant phase and the therapy phase. *Chir Ital* 1986 Oct;38(5):534-542 (abstr italiana)
40. Cocconi G, Tonato M, Di Costanzo F, et al. Platinum and etoposide in chemotherapy refractory metastatic breast cancer. A phase II trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22 (7):761-764
41. Cox EB, Burton GV, Olsen GA, et al. Cisplatin and etoposide: an effective treatment for refractory breast carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1989;12 (1):53-56
42. Fried G, Stein ME, Haim N. Clinical activity of cisplatin and prolonged oral administration of etoposide in previously treated, anthracycline-resistant, metastatic breast cancer patients: a phase II study. *Med Pediatr Oncol* 2000;34 (1):10-13
43. Cocconi G, Bisagni G, Bacchi M, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma: a prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 1991; 9: 664-669

44. Lluch A, Azagra P, Cervantes A, et al. Phase II trial of cisplatin and etoposide as first-line therapy in metastatic breast carcinoma. *Oncology* 1994; 51(4): 352-355
45. İçli F, Günel N, Dinçol D, et al. Cisplatin plus VP-16 combination chemotherapy in advanced refractory breast cancer. *J Surg Oncol* 1992; 50:251-253
46. İçli F, Demirkazık A. Cisplatin and oral etoposide (PEO) in heavily pretreated patients with advanced breast cancer patients. *The ASCO proceeding* 1998;17:147a (Abstr no: 561)
47. Vinolas N, Daniels M, Estape J, et al. Phase II trial of carboplatin and etoposide activity in pretreated breast cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1992 ;15 (2):160-162
48. Deltetto F, Durando A, Camanni M, et al. Carboplatin plus etoposide regimen in advanced breast cancer. A phase II study *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18(3):185-187.
49. Pronzato P, Queirolo P, Landucci M, et al. Phase II study of vinorelbine and ifosfamide in anthracycline resistant metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 42(2):183-186 (abst)
50. Rosati G, Riccardi F, Tucci A, et al. A phase II study of paclitaxel / cisplatin combination in patients with metastatic breast cancer refractory to anthracycline-based chemotherapy. *Tumori* 2000; 86 (3):207-210 (abst)
51. Ballestrero A, Rubagotti A, Stura P, et al. Adjuvant chemotherapy with high dose cyclophosphamide, etoposide and cisplatin intensification without progenitor cell support in breast cancer patients with ten or more involved nodes: 5-year results of a pilot trial; GROCTA (Italian Breast Cancer Adjuvant Study). *Oncology* 2001; 60 (3): 221-227

52. Bisagni G, Cocconi G, Algori R, et al. CMF vs sequential cisplatin/anthracycline containing regimen as adjuvant chemotherapy (CT) in stage II breast carcinoma with ≥ 10 involved axillary nodes. A prospective randomized study. Proc ASCO 1998,17, 116a (447)
53. Harris DT. Adjuvant Systemic therapy for breast cancer. Semin Oncol 1995, 22 (6);553-570.

