

Bölüm 18

LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ

Eda TANRIKULU ŞİMŞEK¹

GİRİŞ

Meme kanseri olgularında neoadjuvan tedavi(NAT), definitif cerrahi öncesi uygulanan sistemik tedavidir. Sistemik tedavide çoğunlukla kullanılan kemoterapi(KT) olmakla birlikte, endokrin tedavinin neoadjuvan kullanımıyla ilgili veri de artmaktadır.

Sistemik tedavinin neoadjuvan uygulaması ile başlıca, tümörü küçülterek meme ve/veya aksillaya yapılacak cerrahinin sınırlarını daraltmak, böylece kozmetik sonuçları iyileştirmenin dışında, lenfödem riskini azaltmak, sistemik tedavinin tümör üzerindeki etkinliğinin patolojik olarak görülmesi ile tedavi etkinliği ve dolayısıyla prognoz hakkında bilgi edinmek, sistemik rekürrens riskini azaltmak amaçlanır.

Geçmişte NAT öncelikli olarak lokal ileri evre olguları operasyona uygun hale getirme mantığıyla kullanılmaya başlanmış olsa da günümüzde daha erken evre olgularda da, uygun durumlarda uygulanabilmektedir. Bu bölümde lokal ileri evre olgularda NAT'nin ayrıntılarına değinilecektir.

Lokal ileri evre ile evre III (N2, N3, T3N1, T4) ve T3 tümöre sahip olan tümörler kastedilir.

Patolojik evrelemede 'y' harfinin kullanılması, evrelemenin NAT sonrası yapıldığını ifade eder. Patolojik tam yanıtla (patological complete response, pCR) kastedilen ise çıkarılan dokuda invaziv tümör odağının saptanmamış olmasıdır(ypT0/ins ypN0).

¹ Uzm. Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi edatanrikulu@gmail.com

dair veri yoktur(31). Bu nedenle NAT kararı verilen HR+ hastalarda KT standart tedavi olma özelliğini korumaktadır. Ancak komorbiditeleri, hasta tercihi gibi nedenlerle KT uygulanmayan, postmenapozal hastalarda endokrin tedavi iyi bir alternatif olabilir. Endokrin tedavide iaromataz inhibirtörleri(AI) tamoksifene kıyasla daha iyi sonuçlar sağladığından tercih edilirler. Bir metaanalizde AI ile daha iyi klinik yanıt, radyolojik yanıt ve meme koruyucu cerrahi oranları sağlandığı gösterilmiştir(31). Endokrin tedavi ile yanıt sağlanabilmesi için en az 3-4 aylık bir süre gerekir. Bunun yanında maksimum faydanın sağlanması için çok daha uzun süreler gerekir. Bu nedenle neoadjuvan endokrin tedavinin tercih edildiği durumlarda, tedavi süresi bireyselleştirilmelidir. Çoğu kez 4-6 ay endokrin tedavi sonrası cerrahi uygulanır. Eğer 6 aylık tedavi sonrasında meme koruyucu cerrahi hala uygun hale gelmedi ise hastayla riskler tartışılarak tedavi 12 aya uzatılabilir ya da KT ile devam edilmesi değerlendirilebilir.

NEO-ADJUVAN TEDAVİ DEVAM EDERKEN DEĞERLENDİRME

İki-dört haftada bir fizik muayene ile meme ve aksillanın değerlendirilmesi, fizik muayenede progresyondan şüphelenilmesi halinde USG ve/veya MRG ile teyit edilmesi önerilir. Tedavi sırasında progresyon saptanması halinde cerrahinin öne çekilmesi önerilir.

NEO-ADJUVAN TEDAVİ SONRASI DEĞERLENDİRME VETEDAVİ

Birçok hastada tedavi bitiminde fizik muayene ile klinik değerlendirme yeterlidir. Görüntüleme yöntemleri sadece cerrahi planlamada kullanılması gerekiyorsa istenmelidir. Bu amaçla da en çok USG kullanılır. Ancak USG ile tümörün visualize edilemediği hallerde MRG'dan faydalanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. J Clin Oncol. 2016;34(10):1072.
2. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). Ann Surg.2016;263(4):802.
3. Mieog JS, van der Hage JA, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005002. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer.
4. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol. 1997 Jul;15(7):2483-93.
5. Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype.J Clin Oncol. 2017;35(10):1049.

6. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ . Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007
7. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul;384(9938):164-72.
8. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26:778.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) . Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27.
10. Michael Untch, Christian Jackisch, Andreas Schneeweiss et al. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69–GeparSepto. *J Clin Oncol.* 2019 May 13;JCO1801842.
11. Gianni L, Mansutti M, Anton A, et al. Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):302.
12. Earl HM, Vallier AL, Hiller L, et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):201.
13. RH Alvarez, G Bianchini, L Hsu, et al. Clinical outcome of two sequences of administering paclitaxel (P) and anthracyclines (A) as primary systemic therapy (PST) and adjuvant chemotherapy (ACT) in breast cancer (BC) patients: a retrospective analysis from the MD Anderson Cancer Center. *Cancer Res.* 2010;70S:SABCS #P5.
14. von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2015.
15. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan;366(4):310-20.
16. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1037.
17. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(1):13.
18. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747.
19. von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A, et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). *Cancer Res* 2015; 76S: SABCS #S2-04.
20. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1317.
21. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Nov;14(12):1183-92.
22. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):135-44.

23. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1630-1640. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9.
24. Yu KD, Liu GY, Chen CM, et al. Weekly paclitaxel/carboplatin/trastuzumab therapy improves pathologic complete remission in aggressive HER2-positive breast cancers, especially in luminal-B subtype, compared with a once-every-3-weeks schedule. *Oncologist.* 2013;18(5):511-7.
25. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2278-84.
26. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273.
27. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384:164.
28. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* 2014; 15:640.
29. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:25.
30. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3069.
31. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1477.