

Bölüm 10

LOKAL İLERİ EVRE MEME KANSERİNDE TEDAVİ VE CERRAHİ YAKLAŞIM

Tuncer ÖZTÜRK¹

GİRİŞ

Lokal ileri meme kanseri (LİMİK); AJCC kanser evreleme kılavuzuna göre, meme dokusunda uzak metastazı olmayan ve genellikle 5 cm'den büyük, meme kanserlerini ifade etmektedir.

Gelişmiş ülkelerde tarama yapılan kadınlar arasında LİMİK sıklığı %5'in altındayken gelişmekte olan ülkelerin çoğunda tanısı yeni konmuş meme kanserlerinin %40-60'ını oluşturmaktadır. LİMİK, sanayileşmemiş toplumlarda %40-50 gibi yüksek oranlarda görülebilir. Batı toplumlarında veya sanayileşmiş toplumlarda ise %10-25 oranlarında görülür (01). LİMİK, Kuzey Amerika'da yeni tanı konmuş meme kanserlerinin %5-10'unu oluşturmaktadır (02). Küresel olarak yılda 300.000-450.000 yeni LİMİK tanısı konacağı hesaplanmaktadır (03-05).

LİMİK tedavi edilmezse, büyüyebilir, meme cildine yayılabilir, ya da göğüs duvarına penetre olabilir. Meme derisinde büyük akıntılı yaralar ile ortaya çıkabilir. LİMİK'de, bazı yayınlarda %80'lere ulaşman metastaz oranları raporlanmıştır (06).

LİMİK, genel olarak evre III meme kanserlerini ifade eder. Bazen evre IIB kanserleri de bu gruba dahil eden çalışmalar vardır. Eğer LİMİK'de meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılmıyorsa tedaviye neoadjuvan kemoterapi (NAKT) ile başlanarak hastanın MKC'ye uygun hale getirilmesi denenebilir (07).

TANIM

LİMİK; Dört farklı hastalıktan oluşmaktadır:

- Lokal rekürren MK,
- İnflamatuvar MK,
- Evre IIIA MK,
- Evre IIIB MK.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, dr.tuncerozturk@hotmail.com.tr

Evre IIIA LİMİK; kitle ≥ 5 cm ve birbirine yapışık olmayan aksiller lenfadenopati (LAP) ya da kitle herhangi bir çapta ve birbirine yapışık, aksiller çevre dokulara yapışık LAP (+) kanserleridir.

Evre IIIB LİMİK; kitlenin çapından bağımsız olarak aksiller LAP (+) ile beraber deri veya göğüs duvarı invazyonu yapmış tümör veya mamaria interna LAP (+) ile beraber deri veya göğüs duvarı invazyonu yapmış tümörler ya da mamaria interna LAP (+) olan meme tümörünü içerir.

Evre IIIC LİMİK; American Joint Committee for Cancer (AJCC) evrelendirmesinde aynı taraftaki infraklaviküler veya supraklaviküler lenf tutulumu N3'dür. Tümör boyutu ise herhangi bir çapta olabilir.

Evre IIB'de kitle ≥ 5 cm LAP (-)'dur (08-11).

LİMİK, meme dokusunda lokal olarak meydana gelmiş ve uzak metastaz yapmamış meme kanserleridir (12). LİMİK, genellikle 5 cm'den büyük ve heterojen yapıdadır. Meme derisini ve/veya altta yatan pektoral kasları tutabilir. Aksiller, supraklaviküler ve / veya infraklaviküler LAP olabilir. İnflamatuvar karsinom şeklinde görülebilir (13).

Farklı bir şekilde ifade edecek olursak;

Evre IIIA (T0N2M0; T1 / 2N2M0; T3N1 / 2M0),

Evre IIIB (T4N0-2M0)

Evre IIIC (T0-4N3M0) ile temsil edilirler (12).

Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER) veri tabanına göre, evre III için ortalama sağkalım süresi 4,9 yıldır (14, 15).

TEDAVİ

LİMİK multidisipliner bir tedavi yaklaşımı ile tedavi edilmelidir. Tedavide öncelikle hangi tedavi uygulanması gerektiği ile ilgili görüş ayrılıkları halen devam etmektedir. İlk olarak NAKT, sonra cerrahi, cerrahiden sonra AKT ve daha sonra duruma göre radyoterapi veya endokrin terapi yaygın olarak uygulanan sırayı oluşturur (16). Cerrahi, kemoterapi (chemotherapy, CT), radyoterapi (radiotherapy, RT), endokrin tedavisi (endocrine therapy, ET), biyoterapi (biotherapy, BT) ve hedefe yönelik tedavinin geliştirilmesi meme kanserinin tedavi etkinliğini büyük ölçüde artırmıştır.

MEDİKAL TEDAVİ

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT)

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT), LİMİK için artık genellikle standart tedavi olarak kabul edilmektedir. NAKT, LİMİK'de yaygın bir tedavi şekli olarak kullanılmaktadır. Çünkü başlangıçta mastektomi uygulanacak veya inoperabl olan LİMİK hastalarında meme koruyucu cerrahinin (MKC) yapılmasına izin verebileceği gösterilmiştir (17-19). Ayrıca preoperatif veya postoperatif kemoterapi ile tedavi edilen ameliyat edilebilir meme kanseri hastalarında eşdeğer genel sağkalım (Overall survival, OS) ve preoperatif kemoterapiyi takiben artmış MKC oranları vardı (20, 21). MKC ile tatmin edici kozmetik sonuçlar ve yaşam kalitesi artışı mümkündür (22-24).

LİMİK'in cerrahi tedavisi uzun yıllar radikal cerrahi ve sonrasında radyoterapi uygulanan veya uygulanmayan hastalar ile sınırlıydı (25). Adjuvan kemoterapi kullanımı sağkalım oranını artırdı ve uzak rekürrens (Distant recurrence, DR) ve lokal rekürrensi (local recurrence, LR) azalttı (26). 1988 yılında, Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi B-18 (NSABP B-18), ameliyat öncesi NAKT'nin özellikle 5 cm'den büyük tümörü olan hastalarda MKC oranını artırdığını bildirmiştir (27). Bununla birlikte, postoperatif NAKT olan / olmayan hastalar arasında OS ve hastaliksız sağkalım (Disease-free survival, DFS) arasında anlamlı bir fark yoktu (28). Bu nedenle NAKT, LİMİK'li hastalar için bir tedavi standardı olarak kabul edilmiştir (29). NAKT, LİMİK'te ameliyattan önce verilen kemoterapiyi ifade eder. Sonucunda genellikle tümör boyutu küçülür ve bu cerrahi seçenekleri genişleterek, memenin korunma oranını artırır ve ameliyat edilemeyen meme kanserine cerrahi müdahaleyi mümkün kılar (30-33).

Adjuvan Kemoterapi (AKT)

LİMİK'de adjuvan kemoterapinin etkinliği uzun süredir bilinmektedir. Meme kanserli hastalarda menepoz oluşturarak etki eden hormon tedavisi, cerrahi veya tıbbi olarak 19. yüzyılın başlarından beri bilinmektedir. Günümüzde meme kanser tedavisinde hedefe yönelik tedaviler sık kullanılmaktadır. Örneğin, HER-2 (+) meme kanserinde hedefe yönelik tedavi olarak Trastuzumab vb. ilaçlar kullanılmaktadır. LİMİK'de; hedefe yönelik tedaviler neoadjuvan, adjuvan ve metastatik evre tedavilerinde kullanılabilir. Meme kanseri tipine bağlı olarak, modern adjuvan sistemik tedavi şimdi sitotoksik kemoterapi, östrojene yönelik hormonal tedavi (östrojen üretiminin blokajı veya ER'ne östrojenin bağlanması blokajı) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'ye (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2) yönelik hedefli tedaviyi içerir (34, 35). Meme kanseri için

sistemik adjuvan kemoterapi, çeşitli rejimlerle gerçekleştirilir, agresiflik ve etki birinci, ikinci ve üçüncü nesil rejimler ile artar (36). Tüm rejimler bir alkilleyici ajan (genellikle siklofosamid), bir taksan (paklitaksel veya dosetaksel) ve / veya antrasiklin (doksorubisin veya epirubisin) kombinasyonunu kullanır. ER-pozitif hastalık için, kemoterapiden sonra, genellikle toplam 5 yıl boyunca anti-östrojen tedavisi verilirken, HER2-pozitif meme kanseri için, HER2 reseptörüne yönelik bir monoklonal antikor, trastuzumab (Herceptin) ile tedavi, kemoterapi ile eşzamanlı olarak verilir. Kemoterapiden sonra, genellikle toplam 12 ay tedaviye devam edilir.

RADYOTERAPİ (RT)

Radyoterapi; MKC yapılan hastalarda meme kanseri tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Kobalt ışını ile radyoterapi 1960'lerde kullanılmaya başlandı. 1970'li yıllarda radyoterapide doğrusal hızlandırıcılar (linear accelerators) kullanılmaya başlandı. Meme kanserinin sistemik bir hastalık olması ve adjuvan kemoterapinin gelişmesi, LİMK için yapılan tedavide radikal mastektominin yerine MKC'nin uygulanmasına neden olmuştur.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, toplam 50 Gy'lik doz 25 ila 28 günlük aralar halinde, haftada 5 gün, toplam 5 ila 7 hafta boyunca, tüm göğüs veya göğüs duvarına uygulanır.

Lumpektomi uygulanan kadınlarda, lokal nüks riskini daha da azaltmak için genellikle lumpektomi ile çıkarılan meme dokusu boşluğuna ilave 10-15-Gy "boost" (artırma, destekleme) dozu verilir. Radyoterapi uygulanacak alanlar, lokal lenf nodu nüks riski yüksek olduğu düşünülen hastalarda tüm aksilla, intramammary ve/veya supraklaviküler lenf nodu bölgelerini içerecek şekilde genişletilebilir (37). Daha yüksek radyoaktif ışın miktarının daha kısa bir sürede (3 hafta) verildiği hipofraksiyone tam göğüs radyoterapisi, seçilmiş hasta popülasyonlarında kozmesis ve lokal rekürrens üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri hakkında endişeler giderildiği için daha yaygın olarak kullanılmaktadır (38).

Hedefe yönelik Terapiler (Endokrin tedavi, ET ve Hedefe yönelik tedavi, HYT)

Geniş bir grubu oluşturan ilaçlardan burada bazılarından bahsedilecektir.

- Hormonal tedaviler: %60-70 (Tamoksifen, anastrozol, letrozole, fulvestrant vb.)
- Anti-HER2 tedaviler: %20-25(Trastuzumab "Herceptin", Lapatinib, Petuzumab, Neratinib, Trastuzumab-DM1)
- PI3 Kinaz

- mTOR inhibitörü (Everolimus)
- src
- IGFR-1
- RAF/MEK/ERK
- HSP90 inhibitörleri: Tanespimisin
- TGF-beta
- PARP inhibitörü (İnaparib)
- FGFR-1
- Anjiyogenez inhibitörleri: (Bevacizumab, Küçük molekül ağırlıklı tirozin kinaz inhibitörleri).

Meme kanserinde en yüksek insidans postmenopozal kadınlarda bulunur. Metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %67-70'i, endokrin tedavisine potansiyel olarak duyarlı olan östrojen-reseptör (ER) veya progesteron-reseptör (PR) pozitifdir (39). Hormon reseptörü pozitif (HR+), insan epidermal büyüme faktörü 2-negatif (HER2 -) LİMK veya metastatik MK tedavisi öncelikle palyatiftir. LİMK'de uygulanacak tedavi sağkalımı uzatmayı amaçlamalıdır. Uygulanacak tedavi ile yaşam kalitesini iyileştirmek veya korumak ya da kemoterapinin başlamasını geciktirmek hedeflenir. Günümüzde, endokrin tedavi; HR(+) ve / HER2 (-) meme kanserleri için temel tedavilerden biri olarak kabul edilir ve yaşamı tehdit eden hastalığı olanlar hariç, LİMK'de veya metastatik MK olan hastaların çoğunda düşünülmelidir (40, 41).

Tümör hücrelerinin %1'inden fazlasında ER(+) tüm meme kanserlerinin, anti-östrojen tedavisi kullanımından fayda sağlaması beklenir (42). PR'e yönelik tedavinin rolü tartışmalıdır. Ancak, PR'nin olmaması tedaviden beklenen faydayı azaltır (43). Sağlam over fonksiyonu olan premenopozal kadında endokrin tedavi, tamoksifen ilacı ile ER'ye bağlanan östrojenin bloke edilmesiyle sınırlıdır. Tamoksifen primer olarak antiöstrojen etki yaparak, östrojenin, östrojen reseptörüne bağlanmasını önler. Hipofiz-over ekseninde, hipofiz tarafından algılanan östrojen "eksikliği" tamoksifen tarafından bozulur. Sonuç olarak, luteinize edici hormon ve folikül uyarıcı hormonda bir artışa neden olur ve östrojen üretimi uyarılır. Tamoksifen alan kadınlarda östrojen seviyeleri bu geri bildirim mekanizmasının bir sonucu olarak son derece yüksek olabilir. Tamoksifen, memedeki östrojene karşı bir antagonist görevi görür. Ancak uterus ve başka yerlerde agonist etkileri olabilir. Kadınlarda bir kısmında amenore olmaz.

Östrojenin kanser yapıcı özelliğinin olduğu bir çok çalışmada ortaya konulmuştur. Bu bilgilere dayanarak östrojen reseptör blokajı ve östrojen sentezinin önlenmesine yönelik yaklaşımlar ile mem kanseri gelişimi önlenir veya ilerlemesi yavaşlatılabilir. Antiöstrojenler, reseptör blokajı yaparak; aromataz inhi-

bitörleri ise östrojen sentezi inhibe ederek meme kanserinin tedavisinde kullanılırlar. Kadınlarda östrojen üretimi over, yağ dokusu ve kas dokusunda yapılır. Premenopozal östrojen üretimi baskın olarak overde yapılır. Postmenpoz östrojen üretimi ise yağ ve kas dokusuna kaymıştır. Yağ ve kas dokusunda, androjenlerin aromatzasyonu sonucu östrojenler meydana gelir. Aromataz enzim inhibisyonu (AI) yaparak östrojen üretimi engellenir. Anastrozol, letrozole, eksemestan gibi AI'leri östrojen üretimini yüksek oranda engellerler. AI'nin birkaç büyük klinik çalışmada tamoksifenden üstün olduğu kanıtlanmıştır. Tamoksifen gibi 5 yıllık bir süre boyunca tedavide kullanılmıştır (42). İlk 5 yıllık tamoksifenin ardından 5 yıllık AI kullanımı, hastalısız sağkalım için küçük bir fayda sağlar. 5 yıldan uzun AI kullanımının faydası ortaya konulmamıştır. AI'nin neden olduğu östrojendeki azalma nedeniyle, menopoz semptomları şiddetlenebilir ve osteoporoz meydana gelebilir. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü, kalsiyum ve D vitamini takviyesinin yıllık değerlendirmesini ve genellikle osteoporozu önlemek veya tedavi etmek için takip edilmelidir.

HER2 reseptörünün aşırı üretimi (overekspresyon) ve bu yol boyunca çeşitli moleküllerin tetiklenmesi, meme kanseri hücrelerinde büyüme ve anjiyogenezin önemli bir itici gücüdür. HER2'ye yönelik tedavinin ortaya çıkmasına kadar, HER2 pozitifliği en kötü prognozlu meme kanseri grubunu oluşturuyordu. Metastatik MK ve LİMİK'de HER2 reseptörüne bağlanan trastuzumab'ın (monoklonal bir antikorun), adjuvan kemoterapi ile birlikte kullanımının etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bazı durumlarda, trastuzumab (Herceptin) kullanımı sadece kemoterapi ile görülen sağkalımı iki katına çıkarmıştır (44). HER2 (+) meme kanseri için adjuvan kemoterapiye trastuzumab ilavesi artık standardtır. HER2 fonksiyonunu hedeflemeye yönelik ek yöntemler, küçük moleköl tirozin kinaz inhibitörü lapatinib ile olduğu gibi, şu anda klinik çalışmalarda test edilmektedir.

Trastuzumab tedavisine direncin, PI3-kinaz/AKT yolunun aktivasyonu ile meydana geldiği bilgisi, trastuzumab ve PI3-kinaz yolunun inhibitörleri ile tedavi denemelerin çıkış noktasıdır (45). Tedaviye dirençli ER-pozitif meme kanserinin giderek artan bir şekilde epitelyal-mezenkimal geçiş benzeri bir profil elde ettiği bilgisi src-inhibitörlerinin ER blokajı ile kombinasyonunun uygulanmasının kaynağıdır (46, 47). Fibroblast büyüme faktörü reseptör polimorfizminin meme kanseri riskini arttırdığı ve fibroblast büyüme faktörü reseptör genlerinin meme kanseri alt kümelerinde çoğaltıldığı bilgisi, bu yolu hedefleyen ajanların meme kanserinde kullanılmasını sağlamıştır (48). Meme kanserini genom düzeyinde hastalığa neden olan patolojisini; inceleyerek, anlayarak ve tanımlayarak, kanser tedavisinde yeni yaklaşımlar ortaya konulmaktadır (49).

Fulvestrant, seçici ER downregülasyonu (SERD) uygulayan ve ER'ye rekabetçi bir şekilde bağlanan saf östrojen reseptörü (ER) antagonistidir. Fulvestrant, tamoksifenin afinitesinden 100 kat daha büyük bir bağlanma afinitesine sahiptir. Bununla birlikte, tamoksifenin aksine, fulvestrant'ın ER'ye bağlanması, reseptörü östrojene karşı kullanılamaz veya tepkisiz hale getiren hızlı bir bozulmaya neden olur. ER'nin gen transkripsiyonunu aktive etme yeteneğini zayıflatır. Fulvestrant'ın etki biçimini tümördeki östrojen ve progesteron reseptör seviyelerini sürekli olarak azaltmasıdır (41, 50). Son yıllarda endokrin tedavisi için seçenekler, yeni ve daha etkili ajanların mevcudiyeti ile birlikte genişlemiştir.

Hormon direncine katkıda bulunan biyolojik yolların daha iyi anlaşılması, rapamisin'in memeli hedefi (mammalian target of rapamycin, mTOR) ve sikline bağlı kinaz 4, 6 (cyclin-dependent kinase, CDK4 / 6) inhibitörleri gibi hedeflenen ajanların onaylanmasına yol açmıştır. HR (+) ve HER2 (-) ileri meme kanseri tedavisinde son 5 yıldaki en önemli gelişmelerden biri, endokrin ajan ile kombinasyon halinde uygulanan everolimus ve palbociclib'in piyasaya sürülmesi olmuştur (51). CDK4 / 6'nın spesifik bir inhibitörü olan palbociclib'in, hormon reseptörü pozitif ileri meme kanserinde hayatta kalma avantajı sağladığı gösterilmiştir; ancak, direnci ve ilgili mekanizmaları belirsizdir (52).

Kanser kök hücreleri; tümör dokularında bulunan ve kendini yenileme, tek yönlü farklılaşma potansiyeline sahip, tümör ilerlemesini, metastazını ve kemorezistansını kolaylaştırdığı kanıtlanmış hücrelerdir (53). PI3K / Akt / mTOR yolunun tümör sapmasına katıldığı gösterilmiştir

Bir mTOR inhibitörü olan Everolimus, meme kanseri (54) ve renal karsinomun (55) tedavisine yardımcı olmak için onaylanmıştır. Bununla birlikte, everolimus'un ER + meme kanseri kök hücrelerini azaltıp azaltmadığı hala belirsizdir.

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi tedavilerden sınıflandırma olarak bahsettikten sonra LİMİK'de yaygın olarak kullanılan cerrahi tedavi ve cerrahi tedavi ile birlikte kullanılan tedavi kombinasyonlarından bahsedilecektir.

- Total ("simple", basit) mastektomi (TM)
- TM ve aksiller temizlik (TM + ALND)
- Modifiye radikal mastektomi (MRM); Patey operasyonu, Scanlon's operasyonu, Auchincloss' MRM
- Halsted radikal mastektomi (HRM)
- Meme koruyucu cerrahi (MKC), "Conservative breast surgeries, CBS"
- Yaygın lokal eksizyon

- Lumpektomi
- Kuadrenektomi
- Tuvalet mastektomi
- Cilt koruyucu/anahtar deliği mastektomi, “Skin-sparing mastectomy, SSM”

LİMK’de; lokal cerrahi sıklıkla modifiye radikal mastektomi ameliyatıdır. Neoadjuvant kemoterapi sonrası olguların bir bölümü meme koruyucu cerrahi tedaviye de uygun duruma gelmektedir. Meme koruyucu cerrahi (MKC) (Breast conserving surgery, BCS) hastalarının seçiminde cerrah, radyolog, patoloğ, radyoterapist ve medikal onkologların işbirliği önemlidir. MKC; primer meme tümörünün, meme dokusu ile birlikte tümörsüz cerrahi sınır elde edilerek çıkarılmasıdır.

Operabl LİMK;

NAKT → cerrahi → RT ± ET

NAKT → cerrahi → AKT → RT ± ET

NAKT → RT → cerrahi ± ET

NAKT → RT ± ET

NAKT + RT → cerrahi → ± ET

Total mastektomi → RT → AKT ± ET

Inoperabl LİMK;

NAKT → cerrahi → RT ± ET

NAKT → RT → cerrahi ± ET

NAKT → ET

NAKT → cerrahi → RT ± ET

NAKT ± RT → cerrahi → ± ET, tedavileri uygulanır.

Meme kanserinin cerrahi tedavisi gelişmeye devam ediyor. 1890’larda William Halsted; memenin, pektoralis majör ve minör kaslar, aksiller ve supraklaviküler lenf düğümleri ile blok halinde rezeke edildiği radikal mastektomi (RM) operasyonunu yaptı. Deri greftleri rutin olarak büyük deri kayıplarını örtmek için kullanıldı. RM hızla yaygın kabul görmüştür. Diğer cerrahi operasyonlara göre sağkalım oranlarını artırmıştır. Lokal rekürrens oranlarını azaltmıştır. 1800’lü yıllarda meme kanserinin çoğu büyüktü ve tanı sırasında lokal olarak ilerlemişti. 20. yüzyılın son yarısındaki bazı gelişmeler, modifiye radikal mastektomi (MRM) ve basit mastektomi (SM) dahil olmak üzere meme kanseri için daha az radikal operasyonların benimsenmesine yol açtı. 1960’lı yıllarda mamografinin kullanıma girmesiyle, daha küçük, erken evre meme kanserlerinin tanımlanmasına mümkün oldu.

Meme başı-areola kompleksini ile birlikte total meme dokusu ve seviye I ve II aksiller lenf düğümlerinin rezeke edildiği ve pectoralis major kasının korunduğu MRM, 1970'lerden başlayarak meme kanseri için standart cerrahi tedavi oldu. RM'nin aksine, pektoralis kasları ve seviye III lenf nodları bırakılır. 1970'lerde yapılan iki randomize, prospektif çalışma, MRM'ye kıyasla RM ile tedavi edilen kadınlarda genel sağkalım ve lokal rekürrens oranlarını karşılaştırdı (56, 57). Günümüzde MRM, tanı anında klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu tutulumu olan büyük kanserli kadınlar için tercih edilen cerrahi tedavidir. MRM'lerden günümüzde en sık Auchincloss' MRM yapılmaktadır.

LİMK'in tedavisinde cerrahi önemli bir rol oynar. Gelişmekte olan ülkelerde, MRM cerrahi tedavinin dayanak noktası olmaya devam etmektedir. Yemende kadınların yaklaşık %50'si MRM, %10'u RM geçirmektedir (58). MKC ve RT'nin birlikte kullanımının mastektomi (MT) ile eşdeğer olduğu kanıtlanmıştır (59). Erken evre meme kanserinde MKC'nin yaygın uygulanmasına rağmen, LİMK'de MKC kullanımı hala tartışmalıdır.

Uzun takip süresine sahip birçok randomize çalışma, MKC'de hastalısız sağkalım (disease-free survival, DFS), genel sağkalım (overall survival, OS) ve lokal nüksün (local recurrence, LR) erken evre meme kanserinde mastektomiden (mastectomy, MT) bile daha yüksek olduğunu gösteren yeterli kanıt sağlamıştır (60-64).

MKC'ye engel durumlar: 1.Memede multisentrik tümör olması. 2. Görüntülemelerde tüm memede kalsifikasyonlar. 3. İnflamatuvar meme ca. 4. Toraks bölgesine RT uygulanmış olması. MKC sonrası RT için hastanın durumunun uygun olmaması. 5. Patolojik incelemelerde cerrahi sınırdaki (CS) tümör olması. 6. Gebe hastalarda ilk 3 ay içinde RT uygulanması.

MKC'de göreceli engel durumlar: 1. Meme kanserlerinde, tümör boyutundan ziyade çıkarıldığında kozmetik olarak sıkıntı oluşturmayacak ve geride rezidü tümör dokusu kalmayacak çaptaki tümörlere MKC uygulanabilir. 2.SLE ve sklerodermada, RT (meme derisi tutulumu yoksa) uygulanabileceğinden MKC yapılabilir. 3. MKC için yaş engel değildir. 4. Meme kanserinin yeri MKC'ye engel değildir. 5. Meme başında çekinti, meme derisinde çekinti MKC'de önemli değildir, cerrahi uygulanabilir (65).

MKC'de; uygulanan başlıca cerrahi girişimler:

- Lumpektomi
- Tümörektomi
- Geniş lokal eksizyon
- Kadranektomidir.

Bu cerrahi işlemler; “Parsiyel mastektomi” olarak adlandırılır. Lumpektomi; Meme kanserinin en az 1 cm tümör invazyonu olmayan meme derisi ile tümörün altındaki fasya tabasına kadar çıkarılmasıdır. Tümörektomi/Geniş lokal eksizyon; Geniş meme derisinin çıkarılmasına ve tümör altındaki fasya tabasına kadar meme dokusu çıkarılmasına gerek yoktur. Kadrenektomi; Lumpektomiye göre da geniş bir cerrahi operasyondur. Meme kadranı, tümörden 2-3 cm uzak olacak şekilde meme derisinde kapsayan, tümörün altındaki fasya ile birlikte tümörün çıkarılmasıdır. Kozmetik sonuçları Lumpektomiye göre kötüdür, ancak cerrahi sınır da tümör bulunma ihtimali daha düşüktür.

Aksillaya cerrahi yaklaşım da daha az radikal hale gelmiştir, çünkü standart aksiller lenf nodu diseksiyonu hastayı lenfödem (% 15-20 insidans), kanatlı skapula deformitesi, sınırlı omuz aralığı gibi nörovasküler hasar için önemli morbidite riski altına sokar. Diğer istenmeyen durumlar ise: hareket kısıtlılığı, rahatsızlık (drenler genellikle standart aksiller diseksiyondan sonra yerleştirilir) akut ve kronik ağrı sendromlarıdır (66).

Nüks hastalarda tedavi

Nükseden meme kanseri öncelikle kemoterapi ve ER(+) hastalarda antiöstrojen tedavi ve HER2 ekspresyonunu bloke etmeyi veya durdurmayı hedefleyen ajanlarla tedavi edilir.

Trastuzumab gibi yeni ajanlar, tekrarlayan meme kanserinin bazı alt gruplarında önemli aktivite göstermiştir.

Tekrarlayan meme kanseri yönetimi, meme tümörü büyümesini sağladığı bilinen moleküler biyobelirteçler tarafından belirlenir. Bu nedenle, ER ve PR eksprese eden östrojenle çalışan tümörler tercihen tipik olarak tamoksifen ve aromataz inhibitörlerinin yanı sıra ER'nin seçici downregülatörünü içeren anti-östrojen etkili fulvestrant ile tedavi edilir (67). HER2(+) hastalık, anti-HER2 monoklonal antikoru trastuzumab ile taksanlar'ın birleştirilmesi; Trastuzumab ile kemoterapi birlikte uygulanması denenebilir. Alternatif olarak HER2(+) hastalıkta floöürasil ön-ilaç ve kapesitabin kombinasyonu, tirozin kinaz önleyici lapatinib ile hedef tedavide kullanılır (68). Ancak son zamanlarda, moleküler hedeflerin çift hedefli tedavi araştırılmıştır, örneğin, lapatinib ve trastuzumab (hedefleme çift HER2) birleştirilerek ve lapatinib ve bir aromataz inhibitörü (HER2 ve ER hedeflemesi) (69, 70).

Tekrarlayan hastalıklarda kemoterapiye yanıt olarak DNA onarım yeterliliğinin rolünün tanınması, üçlü negatif meme kanserinde olduğu gibi DNA onarım eksikliğinin şüphelendiği veya onaylandığı belirli meme kanserinin alt gruplarına yönelik tedavinin kullanılmasına yol açmıştır. Üçlü negatif meme kanserinde,

yüksek genomik instabilite oranı, tek sarmalın, baz eksizyonunun temel bir bileşeni olan poli (ADP riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri gibi DNA onarımını daha fazla devre dışı bırakacak ajanlara potansiyel bir duyarlılık önerdi (71). Karboplatin ve gemsitabin ile birleştirildiğinde, PARP inhibitörü iniparib, sadece kemoterapiye kıyasla metastatik üçlü negatif meme kanserinde hayatta kalma süresinin üç katına çıkmasını ve uzatılmasını sağladı.

Önceki ışınlamadan sonra bölgesel bölgesel tekrarlayan meme kanseri için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Önceden ışınlanmış dokuda doku perfüzyonunda bozulma nedeniyle kemoterapinin etkinliği engellenebilir. Bu nedenle mastektomi veya lokal eksizyon ve rekonstrüktif cerrahi tercih edilen tedavilerdir. Bununla birlikte, son yıllarda kanıtlar, tedavinin bir parçası olarak yeniden ışınlama ile ikinci bir meme koruyucu yaklaşımın uygulanabilir ve güvenli olabileceğini ve ayrıca yeniden ışınlamanın palyasyon için bir seçenek olabileceğini biriktirmektedir.

SONUÇ

LİMK'de; güncel tedavide en yaygın uygulama, NAK sonrasında MKC ve RT uygulamasıdır (72). Meme kanseri hastasına göre tedavi; çeşitli tedavi yöntemleri ile modifiye edilebilmektedir.

Meme kanseri tedavisi son 30 yılda çarpıcı bir şekilde gelişmiştir. Lokal hastalığın tedavisi için, bu çağ meme üzerinde ameliyatın giderek azalmasıyla, birçok vakada mastektominin yerine lumpektomi ve birçok kadın için tam aksiller diseksiyonun yerini alan aksillada lenf nodu örnekleme ile işaretlenmiştir. Radyasyon onkolojisinde, yeni teknoloji hem memeye hem de çevreleyen normal dokulara radyasyon terapisinin boyutunda bir azalmaya izin vererek normal yapılara toksisitede bir azalma sağlamıştır. Kesin lokal terapi ile birlikte, mikrometastatik hastalık riskini kontrol etmek için sistemik adjuvan tedavi kullanımında, meme kanserlerinin moleküler analizi ve genomik profili, gereksiz kemoterapiden kaçınılmasına ve spesifik kemoterapilerin son derece etkili olabileceği hastaların belirlenmesine izin vermiştir. Meme kanserinin içsel biyolojisine yönelik daha az toksik, hedefe yönelik tedavinin kullanılması, tedavi oranlarında artışlara ve kemoterapiye olan bağımlılığın azalmasına neden olmuştur. Metastatik ortamda, genom, transkriptom ve proteom seviyesi ile karakterize edilen meme kanserinin eşsiz ve heterojen biyolojisinin artan anlayışı, bu hedeflere yönelik yeni moleküler hedeflerin ve potansiyel tedavilerin patlamasını yaratmıştır. Meme kanserinin geleceği moleküler ve genomik düzeydedir. Klinik araştırmalar, meme kanserinin bu tanımına uygun hedeflenen ajanların rasyonel kombinasyonunu içeren çalışmaları kullanıma dahil etmiştir. Günümüzde klinik uygulamalarda, laboratuvarlardan elde edilen biyolojik bilgiler meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Lokal ileri meme kanseri, Neoadjuvan Kemoterapi, LİMK cerrahi tedavi, LİMK hormon tedavisi, Radyoterapi

KAYNAKÇA

1. Akhtar M, et al. Is locally advanced breast cancer a neglected disease? *Indian J Cancer*. 2011;48(4):403-5.
2. Raphael J, Paramsothy T, Li N, et al. A single-institution experience of salvage therapy for patients with early and locally advanced breast cancer who progress during neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163:11-9.
3. Rodriguez-Cuevas S, Macias CG, Franceschi D, et al. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cancer* 2001;91:863-868.
4. Tewari M, Krishnamurthy A, Shukla HS. Breast conservation in locally advanced breast cancer in developing countries: Wise or waste. *Surg Oncol* 2009;18:3-13.
5. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Kent Osborne C, editors. *Diseases of the breast*. 4th. Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2010. p.745-761.
6. Deo SV. Myocutaneous versus thoraco-abdominal flap cover for soft tissue defects following surgery for locally advanced and recurrent breast cancer. *J Surg Oncol*. 2003;83:31-5.
7. Özbaş S, Girgin S. Lokal İleri Evre ve Nüks Meme Kanseriine Yaklaşım. Management of Locally Advanced and Recurrent Breast Carcinoma. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*. 2013;6(2):95-102.
8. Mathew J, Asgerisson KS, Cheung KL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: A review of the literature and future directions. *EJOS* 2009;35:113-122.
9. Singletary SE, Allred C, Ashley p, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20: 3629-3636.
10. Beahm EK, Hunt KK, Pollock RE. Surgical procedures for advanced local and regional malignancies of the breast. In: Bland KI, Copeland EM, editors. *The Breast; comprehensive management of benign and malignant disorders*. Third edition. St. Louis, Missouri: Saunders; 2004. p. 1235-1254.
11. El Saghier NS, Eniu A, Carlson RW, Aziz Z, et al. Locally advanced breast cancer: Treatment guideline implementation with particular attention to low- and middle-income countries. *Cancer Supplement* 2008;113:2315-2324.
12. Yalcin B. Overview on locally advanced breast cancer: defining, epidemiology, and overview on neoadjuvant therapy. *Exp Oncol* 2013;35:250-2.
13. Balogun OD, Formenti SC. Locally advanced breast cancer—strategies for developing nations. *Front Oncol* 2015;5:89.
14. Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso MJ, et al. Management of locally advanced breast cancer—perspectives and future directions. *Nat Publ Gr* 2015;12:147-62.
15. Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:195-203.
16. Çerçel A. Lokal İleri Meme Kanseri. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No: 54. Aralık 2006; s. 121 – 125.
17. Fitzal F, Mittlboeck M, Steger G, et al. Neoadjuvant chemotherapy increases the rate of breast conservation in lobular-type breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:519-526.
18. Ishitobi M, Ohsumi S, Inaji H, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) in patients with operable breast cancer who undergo breast-conserving treatment after receiving neoadjuvant chemotherapy: risk factors of IBTR and validation of the MD Anderson Prognostic Index. *Cancer*. 2012;118:4385-4393.
19. Chen S, Chen CM, Yu KD, et al. A prognostic model to predict outcome of patients failing to

- achieve pathological complete response after anthracycline-containing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Surg Oncol.* 2012;105:577–585.
20. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;30:96–102.
 21. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001;19:4224–4237.
 22. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol.* 2004;22:2303–2312.
 23. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol.* 1998;9:1179–1184.
 24. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer.* 1992;69:2849–2852.
 25. Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced breast cancer. *Oncologist* 1996;1:8–17.
 26. Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Med* 2015;13:195.
 27. Untch M, Konecny GE, Paepke S, et al. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast* 2014;23:526–37.
 28. 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;15:2483–93.
 29. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978;1:53–9.
 30. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1539–45.
 31. Beriwal S, Schwartz GF, Komarnicky L, et al. Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: long-term results. *Breast J* 2006;12:159–64.
 32. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940–9.
 33. Connolly RM, Stearns V. Current approaches for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Pharmacol* 2013;717:58–66.
 34. Kelly CM, Warner E, Tsoi DT, Verma S, Pritchard KI. Review of the clinical studies using the 21-gene assay. *Oncologist.* 2010;15(5):447-456.
 35. Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita J, et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene mammprint signature. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1406-1413.
 36. Adjuvant Online. <http://www.adjuvantonline.com>. Accessed January 18, 2012.
 37. Marks L. Radiotherapy techniques. In: Bland K, Copeland EM, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders*. St. Louis, MO: Saunders; 2004:1139-1144.
 38. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513-520.
 39. Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, et al. Breast cancer risk factors defined by oestrogen and progesterone receptor status: the multi-ethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 15: 1251–1259.
 40. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast* 2017; 31: 244–259.
 41. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3069–3103.
 42. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical

- Practice Guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.*2010;28(23):3784-3796.
43. Liedtke C, Hatzis C, Symmans WF, et al. Genomic grade index is associated with response to chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3185-3191.
 44. Brufsky A. Trastuzumab-based therapy for patients with HER2-positive breast cancer: from early scientific development to foundation of care. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(2):186-195.
 45. O'Brien NA, Browne BC, Chow L, et al. Activated phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling confers resistance to trastuzumab but not lapatinib. *Mol Cancer Ther.* 2010;9(6):1489-1502.
 46. Chen Y, Alvarez E, Azzam D, et al. Combined Src and ER blockade impairs human breast cancer proliferation in vitro and in vivo. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;1-10.
 47. Mayer EL, Krop IE. Advances in targeting Src in the treatment of breast cancer and other solid malignancies. *Clin Cancer Res.* 2010;16(14):3526-3532.
 48. Hynes NE, Dey JH. Potential for targeting the fibroblast growth factor receptors in breast cancer. *Cancer Res.* 2010;70(13): 5199-5202.
 49. Janssen EAM, Slewa A, Gudlaugsson E, et al. Biologic profiling of lymph node negative breast cancers by means of microRNA expression. *Mod Pathol.* 2010;23(12):1567-1576.
 50. Ciruelos E, Pascual T, Arroyo Vozmediano ML, et al. The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Breast* 2014; 23: 201-208.
 51. Kümler I, Knoop AS, Jessing CA, et al. Review of hormone-based treatments in postmenopausal patients with advanced breast cancer focusing on aromatase inhibitors and fulvestrant. *ESMO Open* 2016; 1: e000062.
 52. Chen L, Yang G, Dong H. Everolimus Reverses Palbociclib Resistance in ER+ Human Breast Cancer Cells by Inhibiting Phosphatidylinositol 3-Kinase(PI3K)/Akt/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Pathway. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 77-86.
 53. Knutson TP, Truong TH, Ma S, et al. Post-translationally modified progesterone receptors direct ligand-specific expression of breast cancer stem cell-associated gene programs. *Journal of Hematology & Oncology.* 2017;10(1):89.
 54. Dhakal A, Matthews CM, Levine EG, et al. Efficacy of palbociclib combinations in hormone receptor-positive metastatic breast cancer patients after prior everolimus treatment. *Clinical Breast Cancer.* 2018. Epub ahead of print.
 55. Buchler T, Bortliczek Z, Poprach A, et al. Efficacy of everolimus in second- and third-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: A registry-based analysis. *Urol Oncol.* 2014;32(5):569-7.
 56. Maddox WA, Carpenter JT Jr, Laws HL, et al. A randomized prospective trial of radical (Hals-tead) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg.* 1983;198(2):207-212.
 57. Turner L, Swindell R, Bell WG, et al. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 1981; 63(4):239-243.
 58. Harhra NA, Basaleem HO. Trends of breast cancer and its management in the last twenty years in Aden and adjacent governorates, Yemen. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(9):4347-51.
 59. Wang L, Ouyang T, Wang T, et al. Breast-conserving therapy and modified radical mastectomy for primary breast carcinoma: a matched comparative study. *Chin J Cancer Res* 2015;27:545-52.
 60. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
 61. Atkins H, Hayward JL, Klugman DJ, et al. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of a clinical trial. *Br Med J* 1972;2:423-9.
 62. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995;332:907-11.
 63. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial com-

- paring breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-50.
64. Gasparini G, Panizzoni GA, Dal Fior S, et al. Conservative surgery and irradiation (QUART) in the treatment of 243 stage I-II breast cancer patients. *Anticancer Res* 1991;11:1635-40.
 65. Kontiras HD, De Los Santos JF, Bland KI. Breast conservation in invasive breast cancer. In: Bland K, Copeland EM, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders*. St. Louis, MO: Saunders; 2004:885-898.
 66. Gaskin T. Rehabilitation. In: Bland K, Copeland EM, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders*. St. Louis, MO: Saunders; 2004:1545-1555.
 67. Pritchard K, Rolski J, Papai Z, et al. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2). *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(2):453-461.
 68. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010;15(9):924-934.
 69. Campone M, Juin P, André F, et al. Resistance to HER2 inhibitors: is addition better than substitution? Rationale for the hypothetical concept of drug sedimentation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78(3):195-205.
 70. Sherrill B, Amonkar MM, Sherif B, et al. Quality of life in hormone receptor-positive HER-2+ metastatic breast cancer patients during treatment with letrozole alone or in combination with lapatinib. *Oncologist*. 2010;15(9):944-953.
 71. Annunziata CM, O'Shaughnessy J. Poly (ADP-ribose) polymerase as a novel therapeutic target in cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(18):4517-4526.
 72. Eroğlu A, Aydin F. Management of non-inflammatory locally advanced breast cancer. Focus on surgical approaches. *Exp Oncol*. 2013; 35(4):272-9.