

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞLI MEME KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ
VE TEDAVİ KOMPLİKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nezaket KADI

Samsun / 2011

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞLI MEME KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ
VE TEDAVİ KOPMLİKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nezaket KADI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Güzin DEMİRAĞ

Samsun / 2011

İÇİNDEKİ**Sayfa No**

TABLO LİSTESİ	II
KISALTMALAR	III
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1 Epidemiyoloji:	2
2.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri:	2
2.3 Histopatoloji	5
2.4 Evreleme	6
2.5 Tanı Yöntemleri	10
2.5.1 Non-invaziv Yöntemler	10
2.5.2 İnvaziv Yöntemler	11
2.6: Prognostik Faktörler	12
2.7 Tedavi	15
2.7.1 Cerrahi Tedavi	15
2.7.2 Radyoterapi	15
2.7.3 Kemoterapi	16
2.7.3.1 Adjuvant tedavi:	16
2.7.3.2 Neoadjuvan kemoterapi:	17
2.7.3.3 Palyatif kemoterapi:	18
2.7.3.4 Trastuzumab Tedavisi	18
3- GEREÇ VE YÖNTEM	20
4- BULGULAR	21
5- TARTIŞMA	33
7- KAYNAKLAR	39

TABLO LİSTESİ	Sayfa No
Tablo I: AJCC Meme Tümörleri Histopatolojik Sınıflaması	6
Tablo II: Meme kanserinde TNM evrelemesi	10
Tablo III: Amerikan Kanser Birliği tarafından önerilen meme kanseri tarama rehberi	12
Tablo IV: Hastaların yaşa göre dağılımı.	21
Tablo V: Hastalarda görülen komorbid durumla	22
Tablo VI: Hastaların başvuru yakınma sıklıkları	22
Tablo VII: Tümörün memedeki lokalizasyonu	23
Tablo VIII: Tanı için yapılan girişimsel inceleme yöntemleri	23
Tablo IX: Hastalara uygulana cerrahi tedavi yöntemleri ve hasta oranları	24
Tablo X: Tümörün histopatolojik özellikleri.	24
TabloXI: Tümör çapı hastalara göre dağılımı	25
Tablo XII: Tümörlerin reseptör durumları	25
Tablo XIII: Tümörlerin diğer histopatolojik özellikleri.	25
Tablo XIV: Tümörlerin grade ve hasta sayısı	26
Tablo XV: Lenf nodu tutulumu	26
Tablo XVI: Hastaların evreler göre dağılımı	26
Tablo XVII: Tanı anında metastaz yeri	27
Tablo XVIII : Kemoterapi çeşitleri ve veriliş amaçları	27
Tablo XIX: Kemoterapi alan hastaların aldığı kemoterapi türleri ve hasta sayısı	28
Tablo XX:Hastalığın evresi ve verilen kemoterapiler	28
Tablo XXI:Endokrin tedavi alan hasta sayıları	29
Tablo XXII :Kemoterapiye bağlı gelişen komplikasyonlar	30
TabloXVIII:Trombositopeni derecesi	30
Tablo XXIV:Verilen kemoterapi ile nütropeni derecesi ve sıklığı	31
Tablo XXV:Anemi derecesi	31
Tablo XXVI:Endometrium küretaj / bx materyali histopatolojik özellikleri	32

KISALTMALAR:

ABY	:Akut Böbrek Yetmezliği
AC	:Doksorubisin + Siklofosamid
AIs	:Aromatoz inhibitörleri
AJCC	:The American Joint Committee on Cancer
ALND	:Aksiler Lenf Nodu Diseksiyonu
AT	: Doksorubisin + Dosetaksel
CALGB	:Cancer and Leukemia Group B
CCI	:Chalson Komorbidite İndeksi
CMF	:Siklofosamid + metotreksad + 5- flurourasil
DCIS	:Duktal karsinoma in situ.
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
EBCTCG	:Early Breast cancer Trialists Colaborative group
EC	: Epirubisin + Siklofosamid
ER	:Öströjen Reseptörü
ET	:Epirubisin + Dosetaksel
FAC	:5-fluorourasil + Doksorubisin + Siklofosamid
FEC	:5-fluorourasil + Epirubisin + Siklofosamid
FNAB	:İnce iğne aspirasyon biyopsisi
HERA	: Herceptin Adjuvant Trial
HRT	:Hormon Replasman Tedavisi
HR	:Hormon Reseptörü
IARC	:International Agency for Research on Cancer
IBCSG	: International Breast Cancer Study Group
İHK	:İmmünohistokimyasal
KKMM	:Kendi Kendine Meme Muayenesi
KKY	:Konjestif Kalp Yetmezliği
KT	:Kemoterapi
LCIS	:Lobüler carsinoma in situ
MMK	:Metastatik Meme Kanseri
MRM	:Modifiye Radikal Mastektomi
NCCTG	:The North Central Cancer Treatment Group
NOS	:Not otherwise specified

NSAB P	:National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
PET	:Pozitron emisyon tomografi
PR	:Progesteron Reseptörü
RT	:Radyoterapi
RT-PCR	:Reverse transkriptaz / polimeraz zincir reaksiyonu
SEER	:Surveillance Epidemiyoloji End Results
SERMs	:Estrojen Receptor Modulator
SLND	:Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu
SVH	:Serebro Vasküler Hastalık
TAC	:Doksetaksel + Doksorubisin + Siklofosfamid
TC	:Doksetaksel + Siklofosfamid
TT	:Doksetaksel + Trastuzumab

ÖZET:

GİRİŞ VE AMAÇ:

Koruyucu ve tedavi edici tıptaki gelişmeler ile beslenme ve hayat şartlarındaki iyileştirmeler sonucu genel nüfus içindeki yaşlı insan sayısı hızla artmaktadır. Tüm kanser vakalarının %50'si 65 yaş üzerinde görülür ve 65 yaş üzerinde ölüm nedenleri arasında kanser ikinci sıradadır(1). Kadınlarda en sık rastlanan malignite olan meme kanserinin görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Geriatrik nüfusta kanser tedavisi planlanırken öncelikle bireysel fonksiyonel kapasite iyi değerlendirilmelidir. Bu çalışmanın amacı 65 ve üzeri yaştaki meme kanserli hastalarda tümör özelliklerinin, verilen tedavi rejimlerinin ve tedavi komplikasyonlarının değerlendirilmesidir.

YÖNTEM:

Çalışmamız hastanemiz onkoloji kliniğine 2000- 2011 yılları arasında başvuran 65 ve üzeri yaştaki hastaların dosya kayıtları incelenerek yapıldı. Toplam 205 hastanın dosya kaydına ulaşıldı. Hasta özellikleri verilen tedavi rejimleri ve tedaviye bağlı komplikasyonlar değerlendirildi.

SONUÇLAR:

Dosya kaydına ulaşılan 205 hastanın %99'u kadındı. Hastaların 64,3'üne endokrin tedavi, %73,2'sine kemoterapi verildiği görüldü. Kemoterapi alan hastalarda komplikasyon olarak %69,4 ile en sık nötropenin geliştiği tespit edildi. İki hastanın tedaviyi tolere edemediği ve bir hastada da tedavi sonrası kalp yetmezliği geliştiği görüldü. Tamoksifen kullanan hastaların birinde endometrium adenokarsinomu geliştiği belirlendi. Yaşın artmasıyla ile kemoterapi komplikasyonları arasında ilişki olmadığı tespit edildi.

YORUM:

Yaş ile kemoterapi komplikasyonları arasında ilişki yoktur. Yaş, kemoterapi verilmesi açısından kontrendikasyon oluşturmaz. İleri yaştaki hastalara kemoterapi verirken kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılması, tedavi kararının ve kemoterapi rejiminin buna göre belirlenmesi gereklidir.

ANAHTAR KELİMELER

Meme kanseri, yaşlı hasta, kemoterapi komplikasyonları

ABSTRAC:

Background and purpose:

Thanks to the results of the development in preventive and therapeutic medicine and the improvements in living conditions; number of older people among population are rapidly increasing. Among all cases of cancer; almost one-half are 65 years of age or older and cancer is the second leading cause of deaths occur in people over the age of 65 years (1). Being the most frequent malignancy in women, the incidence of breast cancer is increasing with ageing. Individual functional capacity primarily should be well evaluated while planning cancer treatment in geriatric population. The aim of this study is to evaluate the tumor characteristics, therapeutic regimens and complications of treatment in breast cancer patients 65 years of age or older.

Materials and methods:

In this study, the records of breast cancer patients referred to our oncology outpatient clinic between the years of 2000 and 2011 who were 65 years of age or older at the time of diagnosis were examined. 205 file records were accessed. Patients' characteristics, therapeutic regimens and complications related to the treatment were evaluated.

Results:

99 % of 205 patient whose records were accessible were women. 64.3 % of patients had endocrine treatment while 73.2 % were given chemotherapy. Neutropenia was the most common complication with the rate of 69.4 %. Two patients had intolerance to treatment and a patient developed congestive heart failure after the treatment. One of the patients receiving tamoxifen developed endometrial adenocarcinoma. There were no relationship between ageing and complications of chemotherapy.

Discussion and conclusion:

There is no relationship between age and complications of chemotherapy. Increasing age is not a contraindication for chemotherapy. It is necessary for the evaluation of complete geriatric assessment in elderly delivering chemotherapy and therapeutic choices and chemotherapy regimen should be determined according to this evaluation.

Key words: Breast cancer, older patient, complications of chemotherapy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koruyucu ve tedavi edici tıptaki gelişmeler ile beslenme ve hayat şartlarındaki iyileştirmeler sonucu genel nüfus içindeki yaşlı insan sayısı hızla artmaktadır. Tüm kanser vakalarının %50'si 65 yaş üzerinde görülür ve 65 yaş üzerinde ölüm nedenleri arasında kanser ikinci sıradadır(1). Geriatrik nüfusta kanser tedavisi planlanırken öncelikle bireysel fonksiyonel kapasite iyi değerlendirilmelidir. Yaşlılar, erişkinlerin sadece yaşça büyükleri olmayıp, daha farklı fizyolojik özelliklere ve farmakolojik yanıt biçimine sahiptirler.(1)

Kadınlarda en sık rastlanan malignite olan meme kanserinin görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Amerika da 2000 yılında 1.250.000 civarında yeni kanser olgusu saptanmış ve tüm kanserlerin ortalama %80'inin 55 yaş ve üzerinde görüldüğü bildirilmiştir(2). Tümörlerin %50'si de 65 yaş üzerindeki kişilerde oluşur ve bu popülasyon halen tüm nüfusun %15'idir ancak 2010 yılında bu oranın %50 dolayında olması beklenmektedir. Yukarıda verilen bilgiler ışığında bu durum değerlendirildiğinde, gelecekte Türkiye'de ve Dünyada daha fazla yaşlı hastada meme kanseri tanısı konacak ve tedavi edilmesi gerekecektir. Ancak günümüzde yaşlılarda meme kanseri tedavisi ile ilgili geniş çalışmalar yoktur.(2) Memede kitle ve mastalji bu yaş grubunda görülen en sık yakınmadır. Her yıl yapılacak meme muayenesi ile birlikte iki yılda bir mamografi, 65 yaş üstü kadınlarda önerilen tarama yöntemidir. Yaşlılarda meme kanserinin cerrahi ve medikal tedavi prensipleri kuramsal olarak daha genç popülasyondan farklılık göstermemektedir. Ancak bu yaş grubunda yandaş hastalıkların sıklıkla var olması nedeniyle optimum tedavi olanaklarının kullanılması mümkün olmayabilir(3).

Çalışmadaki amacımız; yaşlılarda meme kanserinin de adjuvant ve palyatif kemoterapi ve yan etkileri üzerinde durmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji:

Dünya'da kadınlarda görülen tüm kanserler arasında ¼ oranı ile meme kanserinin ilk sırada; kadın ve erkek birlikte değerlendirildiğinde ise akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer aldığı ve kanserden ölüm nedenleri arasında 5. olduğu görülmektedir(4,5). 2005 yılında Dünya'da yaşamını yitiren toplam 58 milyon kişiden 7,6 milyonunun (%13) kanser; 502.000 kişinin meme kanseri nedeniyle kaybedildiği belirtilmektedir.(5)

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2005 yılı verilerine göre 1999 yılında 100 binde 58,13 olan kanser insidansının; 2005 yılında 100 binde 173,85'e yükseldiği; kadınlarda meme kanserinin 100 binde 35,47 ile ilk sırada, kadın ve erkeklerdeki kanserlerin ortak değerlendirilmesinde ise 100 binde 17,96 ile 4. sırada yer aldığı bildirilmektedir(6).

2010 SEER (Surveillance Epidemiyoloji End Results) verilerine göre 2003–2007 yılları arasında meme kanseri tanı konulma yaşı ortalaması 61 dir. Yaşlara göre meme kanseri yüzdeleri ; <20 yaş % 0, 20–34 yaş % 1,9, 35–44 yaş % 10,5, 45–54 yaş %25, 55–64 yaş %24,1, 65–74 yaş %19,5, 75–84 yaş %15,8, 85 yaş üstü %5,6 dır. Bu verilere göre meme kanserli olguların %40' ını 65 yaş üstü hastalar oluşturmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) bir kuruluşu olan IARC (International Agency for Research on Cancer), 2002 yılında düşük-orta gelirli ülkelerde 514.000; gelişmiş ülkelerde 636.000 yeni meme kanseri tanısı konulduğunu ancak düşük-orta gelirli ülkelerdeki mortalite oranının, geç tanı ve yetersiz tedavi nedeniyle gelişmiş ülkelere göre daha fazla (düşük-orta gelirli ülkelerde 221.000 ölüm, %43 mortalite; gelişmiş ülkelere 190.000 ölüm, %30 mortalite) olduğunu bildirmiştir(7). Düşük-orta gelirli ülkelerdeki meme kanseri insidansının gelişmiş ülkelere göre daha hızlı artış göstermesinde, batı yaşam tarzının benimsenmesi, doğurganlık, laktasyon özelliklerinin değişmesi, kötü beslenme ve eksojen faktörlere (hormon tedavisi) daha fazla maruz kalma gibi nedenlerin etkili olduğu belirtilmektedir(4,7),

2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri:

Meme kanserinde etiyoloji tam olarak ortaya konamamıştır. Genetik, çevresel, hormonal ve psikolojik faktörler suçlanmaktadır (8).

2.2.1 Cinsiyet: Kadınlarda en çok görülen kanser türü meme kanseridir. Meme kanseri vakalarının %99'unu kadınlar oluşturmakta, erkeklerde ise %1 ya da daha az oranda görülmektedir (9).

2.2.2 Yaş: Meme kanseri için yaş önemli bir risk faktörüdür. Menopoz öncesi dönemde daha az, menopoz sonrası dönemde ise daha fazla görülen meme kanseri sıklığının yaşla birlikte arttığı belirtilmektedir. Meme kanserinin %78'i 50 yaş üzeri kadınlarda görülürken, sadece %22'sinde 50 yaş altındaki kadınlarda görülmektedir (10,11,12).

2.2.3 Irk: Meme kanseri beyaz kadınlarda, Latin Amerika ve Afrikalı kadınlardan daha sık görülmektedir (14,15).

2.2.4 Aile Hikayesi: Birinci derece akrabasında (anne, kız kardeş ve kız) meme kanserinin varlığı olan kadınların meme kanseri riski artmaktadır (13). İki veya daha fazla birinci derece akrabasında meme kanseri varsa bu risk çok daha fazla artar. Akrabalarında meme kanseri ne kadar erken ortaya çıkmış ise kişide risk o kadar artar. Birinci derece akrabasında bilateral meme kanseri olması da riski artırır. Meme kanserinin genç yaşta ortaya çıkması genetik yatkınlığın en önemli göstergesidir (15).

2.2.5 Genetik Faktörler: Ailede meme kanseri varlığı, kişide meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır. Annesinde ve kız kardeşinde meme kanseri varsa, risk 1.5–3 kat artmaktadır. Ailede premenopozal dönemde gelişen bir meme kanseri öyküsü varlığı riski 25 kat artırmaktadır (16). Tüm meme kanserlerinin %5-10 kadarını herediter meme kanserleri oluşturmaktadır. Bu grubun %21-40 kadarından BRCA1 ve BRCA2 genlerinde oluşan mutasyonlar sorumludur (17,18). BRCA1 tümör supresör genidir, kromozom 17q21'de lokalizedir, 1863 aminoasitten oluşmuştur ve otozomal dominant geçiş göstermektedir. BRCA2 geni ise 13. kromozomda yerleşmiştir. Germline mutasyon taşıyıcısı olan kadınlarda yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %50 ile %85 iken, over kanseri gelişme olasılığı ise %12 ile %60 olarak bildirilmektedir. BRCA1 mutasyonuna sahip kadınlarda gelişen meme kanserleri karakteristik olarak erken yaşta görülme özelliğinde olup genellikle triplet negatif ve kötü diferansiye histopatolojik özellik gösterirler. Prognozları da kötüdür. Ayrıca Li-Fraumeni ve Cowden sendromlarının bir parçası olarak da meme kanseri gelişebilmektedir (19).

2.2.6 Menarş Yaşı: Erken menarşın meme kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Genel olarak menarşın her bir yıl gecikmesi ile meme kanseri riskinin %20 azaldığı kabul edilir. Menarşı 12 yaşından önce olan kadınlarda risk menarşı 12 yaşından sonra kadınlara göre 4 misli fazladır (20).

2.2.7 Menopoz Yaşı: Meme kanseri riski ile menopoz yaşı arasında da bir ilişki mevcuttur. Menopoza 45 yaşından önce giren kadınlarda meme kanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza giren kadınların yarısı kadardır. Yani aktif mensturasyon dönemi 40 yıl veya

daha fazla süren kadınlarda risk aynı dönemi 30 yıl veya daha az olan kadınların iki katıdır (13,21).

2.2.8 İlk Hamilelik ve İlk Doğum Yaşı: Geç yaşta çocuk sahibi olanlar da meme kanseri riski daha fazladır (13). İlk doğumunu 30 yaşından sonra yapan bir kadında meme kanseri riski, ilk doğumunu 20 yaşından önce yapan bir kadına göre 4 kat daha fazladır. Hiç doğum yapmamış kadınlar da ise 20 yaşından önce doğum yapanlara göre riskin 2 kat fazla olması paradoks bir şekilde evli fakat geç doğum yapan kadınlarda meme kanseri riskinin hiç doğum yapmamış kadınlara göre daha fazla olduğunu ortaya çıkarmaktadır (22). İlk gebeliğin, yıllarca prolaktin düzeyinin düşük kalmasını sağladığı doğum yapmış kadınlarda prolaktin düzeyinin, doğum yapmamış kadınlara göre daha düşük değerlerde olduğu ve düşük prolaktin düzeyinin de koruyucu bir etki meydana getirdiği belirtilmekte bunun sonucu olarak da erken yaşta ilk doğumun koruyucu etkisi kısmen açıklanmaktadır (23).

2.2.9 Oral Kontraseptif Kullanımı: Erken veya uzun süreli oral kontraseptif kullanımının (10-15 yıl üzeri) meme kanseri riskini artırdığı saptanmıştır (24). Östrojen ve progesteron kombine kullanılan preparatların meme kanseri riskine etkisi hala tartışmalıdır (11, 25, 26).

2.2.10 Hormon Replasman Tedavisi (HRT): HRT alan hastalarda meme kanseri riskinin arttığı belirtilmektedir. Özellikle östrojenin, meme hücrelerinde mitoz bölünme hızını arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca memenin epitel ve yağ dokusunun, östrojene duyarlılığının oldukça fazla olduğu, meme dokusunda da yüksek düzeyde östrojenin metabolize olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında, meme kanseri ile östrojen arasındaki ilişkide, vasküler sistemde dolaşan östrojen düzeyinden çok, meme hücrelerinin metabolizmasının etkili olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (27).

2.2.11 Diyet Faktörleri: Özellikle aşırı yağlı diyetin meme kanserini artırdığı düşünülmektedir. Yüksek yağlı diyet obeziteye yol açmakta ve salınan insülin düzeyini artırmaktadır. Bazı araştırmacılar da bunun tümörün büyümesini stimüle ettiğine inanmaktadır (24). Diyetteki yağın kanser riskini nasıl artırdığı konusunda çeşitli teoriler bulunmaktadır. Bunlardan birinci teoriye göre; yüksek yağlı bir diyet bağırsaklardaki bakterileri çoğaltmakta, bu bakteriler de östrojen hormonu birleşiklerinin üretimini artırmaktadır. İkinci teoriye göre; fazla yağlı diyet lif miktarı az olduğu için östrojenin yeniden emilimi artmaktadır (28).

2.2.12 Obezite: Menapoz sonrası dönemde fazla yağ dokusu olan kadınlarda, over ve adrenal kökenli androjenlerin, endojen östrojenlerin daha fazla üretilmesine neden olduğu düşünülmektedir. Menopoz sonrası kadınlarda yağ dokusu, östrojenin ana kaynağı olarak işlev görmektedir. Böylece obezite östrojen düzeyini ve onun neoplazmi uyarıcı özelliklerini

arttırmaktadır. Ayrıca yağ dokusu, bazı toksinleri ilaçları, vitaminleri depolayarak, bazı kanserojenlere de sürekli kaynak oluşturmaktadır (27, 29). Obezite özellikle postmenopozal kadınlarda meme kanseri görülme oranını %30 ile %50 oranında artırmaktadır (30).

2.2.13 Alkol Kullanımı: Etiyolojisi kesin açıklanamamakla birlikte, araştırmacılar alkol alımının kanserojenik olabilecek sitotoksik ürünlerin ortaya çıkmasına neden olduğuna inanmaktadır. Diğer olası bir nedenin ise alkolün meme dokusundaki hücre permabilitesinde değişikliğe yol açması olduğuna inanılmaktadır (24).

2.2.14 Fizik Aktivite: Yapılan son çalışmalar ile fiziksel aktivitenin meme kanserinden korunmada küçük bir etkisi olduğu belirtilmektedir. Adölesan ve erişkin dönemde yapılan egzersizlerin meme kanseri riski üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, egzersizin 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiş ve haftada 4 saat veya daha fazla egzersiz yapan kadınlarda kanser riskinin hiç egzersiz yapmayan kadınlara göre %60 daha az olduğu bildirilmiştir (13, 21).

2.2.15 İyonize Radyasyon: Matürasyonunu tamamlamamış meme dokusu radyasyona çok duyarlı olup, radyasyona maruz kalma sonrası gelişme bozuklukları ve meme kanseri oluşabilir. Akciğer tüberkülozu nedeniyle çok sık tekrarlanan floroskopik tetkiklere maruz kalan hastalarda da artmış meme kanseri sıklığı bildirilmiştir. Genel diagnostik radyolojide meme kanseri riski %1'den azdır (23). Uluslararası kanser enstitüsünün verilerine göre; 30 yaşından önce göğse uygulanan (meme dahil) radyasyon tedavisi meme kanseri riskini arttırmaktadır. Hodgkin lenfomada radyasyon tedavisi alan kadınlar meme kanseri yönünden risk altındadır. Genç kadınların radyasyon tedavisi aldıkları zaman ileri yaşlarında meme kanseri olma riskleri yüksektir (21).

2.2.16 Benign Meme Lezyonları: Atipik hiperplazili kadınlar; atipik hiperplazisi olmayan kadınlara göre 10 yıllık zaman periyodu içerisinde %10 ile %20 daha fazla yüksek riske sahiptirler; bu oran özellikle premenopoz dönemindeki kadınlarda daha yüksektir (31). Lobüler carsinoma in situ (LCIS) olan kadınlar ise normal kadınlara göre 25 yıllık zaman periyodu içerisinde %25 ile %40 daha fazla riske sahiptirler (32).

2.3 Histopatoloji

Meme tümörlerinin %90'ı invaziv duktal ya da invaziv lobuler karsinomdan oluşur. Duktal tip, meme kanserlerinin %80'ini oluşturur ve tubuler, mikropapiller, medüller gibi alt tiplere ayrılır. Bununla birlikte duktal karsinomların %80'i hiç bir alt tipe uymayan "not otherwise specified-NOS" olarak isimlendirilen tipten oluşur. Lobular karsinomlar meme

kanserlerinin %10-15'ini oluşturur. Duktal karsinomadan farklı olarak duktus yapısı oluşturmazlar (33).

The American Joint Committee on Cancer (AJCC)'nin meme tümörlerini gösteren histolojik sınıflandırması tablo 1'deki gibidir.

Tablo I: AJCC Meme Tümörleri Histopatolojik Sınıflaması

Duktal	Lobüler	Meme başı (nipple)
<ul style="list-style-type: none">• İntraduktal (in situ)• İnvaziv (intraduktal komponenti baskın olan tip)• İnvaziv, NOS*• Komedo• İnflamatuvar• Medüller (lenfositik infiltran)• Musinöz (kolloid)• Papiller• Skirröz	<ul style="list-style-type: none">• İn situ• İnvaziv(in situ komponenti baskın olan tip)• İnvaziv	<ul style="list-style-type: none">• Paget hastalığı, NOS• Paget hastalığı (intraduktal karsinoma ile birlikte)• Paget hastalığı (invaziv duktal karsinoma ile birlikte)

NOS* : Başka bir ayrıntı belirtilmeyen (Not otherwise specified) tümörlerin ise daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir.

2.4 Evreleme

Tümör evreleme sistemleri kişinin kanserinin yayılımı ve ciddiyeti hakkında belli standartlara göre bilgi edinilmesini sağlar. Tümör evresi meme kanserli hastalarda tedaviye yön veren önemli bir prognostik faktördür. Yeni teknikler geliştikçe kanser evrelemede doğruluk artar ve hastalığın genişliği daha doğru olarak belirlenebilir. American Joint Committee on Cancer (AJCC) periyodik olarak evreleme standartlarını günceller. 2003 yılında da 1997 yılındaki evrelemeden farklı olarak, meme kanseri evrelemesine yeni düzenlemeler getirilmiştir.

Primer Tumor (T):

Patolojik ve klinik sınıflamalarda primer tumor tanımlaması aynıdır. Tumor boyutu ölçümü eğer fizik muayene ile yapıldıysa, sınıflamada ana gruplar (T1, T2 veya T3), mamografik veya patolojik olarak yapıldıysa T1'in alt grupları olarak belirtilebilir.

TX: Primer tumor saptanamamaktadır.

T0: Primer tumor yok.

Tis: Karsinoma in situ.

Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ.

Tis (LCIS): Lobuler karsinoma in situ.

Tis (Paget): Meme başının kitlesiz Paget hastalığı.

T1: Tumorün en büyük boyutu 2 cm veya daha az.

T1mic: En büyük boyutu 0,1 cm veya daha az olan mikroinvazyon.

T1a: En büyük boyutu 0.1 cm'den büyük olan ancak 0.5 cm'yi geçmeyen tumor.

T1b: En büyük boyutu 0.5 cm'den büyük olan ancak 1 cm'yi geçmeyen tumor.

T1c: En büyük boyutu 1 cm'den büyük olan ancak 2 cm'yi geçmeyen tumor.

T2: En büyük boyutu 2 cm'den büyük olan ancak 5 cm'yi geçmeyen tumor.

T3: En büyük boyutu 5 cm'den büyük olan tumor.

T4: Herhangi bir boyutta ancak göğüs duvarına veya cilde direkt yayılım.

T4a: Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı.

T4b: Meme cildinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri.

T4c: T4a ve T4b birlikte.

T4d: İnflamatuvar karsinom.

Bölgesel Lenf Nodülleri (N)

Klinik Sınıflandırma;

NX: Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1: İpsilateral lenf nodlarına metastaz (fikse değil).

N2: Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nodlarında metastaz.

N2a: Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz.

N2b: Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial nodlarda metastaz.

N3: Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nodları metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nodları metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller ya da internal mammarial lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz.

N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodlarında metastaz.

N3b: İpsilateral internal mammarial lenf nodlarında veya aksiller lenf nodlarında metastaz.

N3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz.

Patolojik Sınıflama (pN)

pNX: Bölgesel lenf nodları saptanamamakta.

pN0: Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücreleri için ek inceleme yok.

Not:Hemotoksilen-eosin boyası ile verifiye edilebilen ancak sıklıkla sadece immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler metotlarla saptanan, 0.2 mm'den daha geniş olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri izole tümör hücreleri olarak tanımlanır. İzole tümör hücreleri proliferasyon veya stromal reaksiyon gibi malign aktivite kanıtlarını genellikle göstermez.

pN0(i-): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif İHK.

pN0(i+): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif İHK, 0.2 mm'den geniş İHK

kümesi yok **pN0(mol-):** Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR).

pN0(mol+): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR) RT-PCR: Reverse transkriptaz / polimeraz zincir reaksiyonu.

pN1: 1-3 arası aksiller lenf nodlarında ve/veya internal mamarial nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil.

pN1mi: Mikrometastaz (0.2 mm.den geniş, 2.0 mm'den geniş değil).

pN1a: 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz.

pN1b: Sentinel lenf nodu diseksiyonu ile internal mammarial nodlarda mikroskopik hastalık olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil.

pN1c: 1-3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mammarial nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile mikroskopik olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil.(üç

aksiller lenf nodundan fazla pozitif lenf nodu varsa, artmış tümör yükünü göstermek için internal mammarial lenf nodları pN3b olarak sınıflandırılır). (pN1a + pN1b).

pN2: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammarial lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz.

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz.(2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı).

pN2b: Aksiller lenf nodu metastazı yok iken, internal mammarial lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz.

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklavikular lenf nodlarında veya bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nodlarında metastaz veya internal mammarial lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastaz ile birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz.

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm.den büyük en az bir tümör odağı) veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz.

pN3b: Bir veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı veya sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan fakat klinik olarak belirgin olmayan mikroskopik hastalıkla birlikte üç veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mammaryal lenf nodlarında metastaz.

pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

Uzak Metastaz (M)

MX: Uzak metastaz bulunamıyor.

M0: Uzak metastaz yok.

MI: Uzak metastaz var. (Karşı memenin bölgesel lenf nodlarına metastazlar dahil)

Histopatolojik Grade (G): Medüller karsinom dışındaki tüm invaziv meme kanserleri derecelendirilmelidir. Buna invaziv lobuler ve Musinöz karsinomlar da dahildir.

Gx: Değerlendirilemiyor

G1: İyi diferansiye

G2: Orta derecede diferansiye

G3: Kötü diferansiye

G4: İndiferansiye

Rezidüel Tümör (R)

Hastada küratif amaçlı tedaviden sonra kalan tümör (örneğin; kür için cerrahi rezeksiyon) R sınıflaması adı altında bir sistemle sınıflanır.

RX: Rezidü tümör varlığı gösterilememektedir

R0: Rezidü tümör yok

R1: Mikroskopik rezidü tümör

R2: Makroskopik rezidü tümör

Meme kanserinde AJCC TNM sınıflanmasına göre evrelendirme

Tablo II: Meme kanserinde TNM evrelemesi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0 veya N1 veya N2	M0
Evre IIIC	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	T ve N ne olursa olsun M1 içeren tüm hastalar		

2.5 Tanı Yöntemleri

2.5.1 Non-invaziv Yöntemler

a. Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM): Dünyadaki birçok tıbbi organizasyon, meme kanserinin erken tanısını sağlamak için KKMM yöntemini tavsiye etmektedir. KKMM yöntemi olan birçok tarama programında, olmayanlardan daha düşük mortaliteye sahip oldukları tespit edilmiştir (35). KKMM ideal olarak adet döngüsünün 5.-7. günleri arasında, ayda bir kez yapılmalıdır (36). Menstrasyonun başlamasıyla birlikte kanda östrojen ve progesteron hormonlarının etkinlikleri nispeten azalır ve meme dokusunu

incelemek kolaylaşır. Yukarıda belirtilen günler dışında ve özellikle de adet kanamasına yakın yapılan meme muayenelerinde bu hormonların etkisiyle memeler dolgun ve bastırmakla ağrılı olurlar. Bu da KKMM' nin etkinliğini önemli derecede azaltır. Menopoz döneminde olan ve adet görmeyen kadınlar ise her ayın kendi belirledikleri bir gününde bu muayeneyi yapabilirler (29, 36, 37). 20 yaşındaki her kadın KKMM' sine başlamalıdır. Kadınların %81'inin KKMM sayesinde memedeki değişiklikleri ilk olarak kendilerinin fark ettikleri belirtilmektedir (25, 38).

b. Memenin Fizik Muayenesi: Meme kanserinin erken belirlenmesi için Amerikan Kanser Derneği 20–40 yaşlarındaki asemptomatik kadınların her 3 yılda bir, 40 yaşından sonra ise her yıl memenin hekim tarafından fizik muayenesini önermektedir. Premenopozal kadınlar için fizik muayenenin hem yoğunluk, hem de hassasiyet yönünden en uygun olduğu zaman menstrasyondan sonraki haftadır. Meme kanseri taramasında fizik muayenenin önemi birçok çalışmada gösterilmiştir (39). Asemptomatik kadınlarda ideal tarama programında, memenin fizik muayenesi, kendi kendine muayene ve mamografi birlikte olmalıdır.

c. Mamografi

d. Meme ultrasonografisi ve doppler ultrasonografi

e. Dijital mamografi

f. Manyetik rezonans görüntüleme

g. Bilgisayarlı tomografi

h. Mamosintigrafi (Talyum–201, TC-99m tetrafosmin, Tc-99m sestamibi)

i. Pozitron emisyon tomografi (PET)

2.5.2 İnvaziv Yöntemler

a. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (FNAB)

b. Kesici iğne biyopsisi

c. İnsizyonel biyopsi

d. Eksizyonel biyopsi

e. Sterotaktik biyopsi (ultrasonografi veya mamografi eşliğinde)

Tablo III: Amerikan Kanser Birliği tarafından önerilen meme kanseri tarama rehberi (40).

Yaş grubu	Yöntem	Uygulama Sıklığı
20-39	KKKM Klinik Muayene	Her ay 3 yılda bir
40-49	KKMM Klinik Muayene Mamografi	Her ay Her yıl 1-2 yılda bir
50 yaş ve üzeri	KKMM Klinik Muayene Mamografi	Her ay 1 yılda bir 1 yılda bir

2.6: Prognostik Faktörler

Meme kanseri olan hastalardaki klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır (41).

2.6.1 Tümör Büyüklüğü

Tümör büyüklüğü ile uzak rekürrens oranlarında artış gözlenmesi, tümör büyüklüğünü bağımsız bir prognostik faktör olarak ortaya koymaktadır. Ayrıca tümör büyüklüğü, tutulan aksiller lenf nodu varlığı ve sayısı ile de ilişkilidir. 13464 nod negatif meme kanserli kadın hastayı içeren bir çalışmada, 1 cm'den küçük tümörlü hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %99 iken, tümör çapı 1-3 cm ve 3-5 cm arasındaki hastalarda bu oran %89 ve %86 kadardır (42). Rosen ve arkadaşlarının yaptığı daha uzun süreli bir çalışmada, tümör çapı 1 cm ve daha küçük olan hastalarda 20 yıllık sağkalım oranını %88, 1.1 cm ile 3 cm arasındakilerde %72 ve 3.1 cm–5 cm arasında olanlarda %72 olarak bildirdiler. Ayrıca metastatik hastalık gelişmesine kadar geçen zaman, tümör büyüklüğü artış gösterenlerde daha kısa olarak bildirilmiştir(43). Nod negatif hastalar için tümör büyüklüğü, çok güçlü bir prognostik gösterge olup adjuvant tedavi kararını vermede kullanılır (44).

2.6.2 Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

Aksiller lenf nodlarının durumu hastalısız sağkalım ve total sağkalımı gösteren en önemli prognostik faktördür. On yıllık sürede, nod negatif hastaların sadece %20-30'unda rekürrens gelişirken, bu oran aksiller nod tutulumlu hastalarda %70'e ulaşmaktadır. Metastatik lenf nodu sayısı çok önemlidir. Dört ve dördün üzeri lenf nodu tutulumunda prognoz kötüdür. Metastatik lenf nod sayısı kadar, metastatik lezyonun çapı(mikro metastaz), lenf nodu çevresi yumuşak dokuya yayılım da prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir (45).

2.6.3 Tümör Tipi ve Grade

Kötü diferansiye tümörler (yüksek grade), iyi diferansiye olanlardan (düşük grade) daha kötü prognoza sahiptirler. Birçok grade belirleme sistemi mevcut olup en sık kullanılan Scarff-Bloom-Richardson (SCR) sistemidir. Bu sisteme göre grade; iyi diferansiye (grade 1), orta diferansiye (grade 2), kötü diferansiye (grade 3) olarak sınıflandırılmıştır. Grade belirlemede histolojik olarak kanser dokusundaki tubül oluşum yüzdesi, mitoz oranı ve pleomorfizm dikkate alınır. Grade'in prognostik özelliği vardır ve aksiller lenf nodu negatif olan hastalarda tedavi kararını belirlemede önemlidir (46, 47). Histolojik özellikler tedavi kararını etkileyebilir ama genelde evre tedavide daha önemli bir yer tutar. İnflamatuvar karsinomlar ise evreye bakılmaksızın kötü prognoza sahiptirler (46).

2.6.4 Lenfatik ve Vasküler İnvazyon

Yaygın peritümöral lenfatik ve vasküler invazyon varlığının lokal ve uzak nüks gelişmesi üzerinde prognostik bir etkisi gösterilmiştir (46,48).

2.6.5 ER/PR Statüsü

İnvaziv meme kanseri dokusunda östrojen ve progesteron reseptörlerin varlığı hem prognostik hem prediktif önem arz eder (46, 48, 49). Bu reseptörler meme dokusunda epitelyal büyüme ve diferansiyasyon görevini yaparlar. Postmenopozal kadınlarda %60-80 oranında pozitif olup premenopozal kadınlarda bu oran %30-60 arasında değişmektedir. Sistemik tedaviye gereksinimi olduğuna karar verilmiş hastada hangi sistemik tedavinin (kemoterapi mi? endokrin tedavi mi?) daha yararlı olabileceğine karar vermede önemlidir. Hormon reseptörü (östrojen ya da progesteron reseptörü) içeren tümörlerde ve postmenopozal kadınlarda toksisitesi daha düşük olan endokrin tedavilerin uygulanması, sistemik tedavi olarak erken evrede yeterli olabilir. Tümöründe hormon reseptörü yoğun bulunan ve yaşlı bir kadın hastada, eğer kanser erken evrede yakalanmışsa kemoterapi gibi toksik bir tedaviye

gerek duyulmaz. Çünkü böyle olgularda endokrin tedavi olguların %60'ında yanıt sağlar. Hormon reseptörü negatif saptanan vakaların %5-10'u endokrin tedaviden fayda görürler. Hormonal tedavi olarak anti östrojenler (tamoksifen, tamorifen, raloksifen) ve aromotaz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan) kullanılan ajanlardır.

2.6.6 HER2/neu (cERB B2)

Her2/neu protoonkogeni 17q21 kromozomunda lokalize olup intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Bu protein immunohistokimyasal olarak meme dokusunda saptanabilmektedir. Meme kanserlerinin yaklaşık %30'unda amplifikasyonu ya da fazla ekspresyonu mevcuttur (50). Bu proteinin tümör dokusunda varlığı kötü prognostik özelliktir. cERB B2 amplifikasyonu ya da fazla ekspresyonu olan tümörler daha agresif seyir gösterirler ve artmış nüks ve ölüm oranları ile ilişkilidirler. Bu proteinin aşırı ekspresyonu ile bazı sistemik tedavilere direnç arasında ilişki belirlenmiştir. Bu proteine karşı geliştirilen ve monoklonal antikor olan trastuzumab meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır.

2.6.7 Proliferasyon Parametreleri

Tümör hücrelerinin proliferasyon oranını belirlemede birçok parametre ortaya konmuştur. Bunlar S-faz fraksiyonu, timidine labelling indeks, mitotik indeks, ayrıca proliferasyon antijeni olan Ki-67 ve proliferating cell nükleer antijenlere karşı antikorlarla, immunohistokimyasal yöntemlerdir(51,52). Son dönemlerde özellikle S-faz fraksiyonunun prognostik özelliğini ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır (53,54).

2.6.8 Etnik Özellikler ve Yaş

Afrika kökenli Amerikalı kadınların beyaz ırka göre meme kanserinde toplam yaşam süreleri daha kısadır. Bu ilişki multifaktöriyel farklılıklara bağlanmıştır. Yaş ile ilgili yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ancak son dönemde yapılan iki büyük çalışmada 35 yaşından küçük olan meme kanseri vakalarında diğer prognostik özelliklere göre ayarlama yapıldığında dahi daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (55, 56). yaşlılarda tümör biyolojisinin daha az agresif olduğu yönünde bilgiler vardır ve 65 yaş üstü kadınlarda tümör dokusunda lenfatik invazyona ve yüksek histolojik "grade"li tümörlere daha az rastlanır (57).

2.7 Tedavi

2.7.1 Cerrahi Tedavi

Erken evre meme kanserinin standart tedavisi modifiye radikal mastektomi(MRM) veya meme koruyucu(lumpektomi + aksiler diseksiyon + Radyoterapi) operasyonlardır. Her iki tedavi yaklaşımında da uzak metastaz ve sağ kalım süreleri benzerdir(58,59).

Yaşlı hastalarda cerrahi mortalitenin başlıca nedeni yaş değil komorbiditenin varlığıdır(59,61). Veriler sağlıklı yaşlı bayanlarda cerrahi önermektedir. Genç hastalarla karşılaştırıldığında risk açısından anlamlı farklılık görülmemiştir(60,62). Yaşlı sağlıklı bayanlar meme cerrahisini iyi tolere etmektedir. Operasyona bağlı mortalite % 1-2 civarındadır(63).

Tümör boyutu küçük olanlarda meme koruyucu cerrahi (lumpektomi + aksiler lenf nodu diseksiyonu + RT) genişletilmiş cerrahi seçenekleri ile karşılaştırıldığında etkilerinin benzer olduğu görülmüştür. 20 yıllık yaşam süresi değerlendirildiğinde önemli bir farklılık gözlenmemiştir(64). Genç ve 70 yaşın üzerindeki hastalar MRM' ye göre meme koruyucu cerrahiye tercih etmektedirler (65).

Yaşlı hastalarda lenf nodu tutulumunun olup olmadığının belirlenmesi önemlidir. Yakın zamanlardaki çalışmalar yaş ne olursa olsun sentinel lenf nodu diseksiyonu(SLND) ya da aksiler lenf nodu diseksiyonu (ALND) ile aksillanın tedavi edilmesini önermektedir(66).

Yaşlı hastalarda ALND tedavinin önemli bir parçası olmasına rağmen yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle sorgulanmaktadır. Özellikle kolda şişlik gibi problemlere neden olmakta ve kol fonksiyonlarını bozmaktadır(64,67). Lenf nodu diseksiyonu meme kanserinde lokal kontrolü sağlamada önemli bir komponent olmasına rağmen yaşlılarda yapılmış geniş çaplı çalışmalar yoktur.

2.7.2 Radyoterapi

Yapılan birçok çalışmada radyoterapinin meme koruyucu cerrahi sonrası aynı taraftaki memede, MRM sonrasında ise göğüs duvarındaki rekürrensi azalttığı gösterilmiştir(64).

Lokal rekürrens hızının parsiyel mastektomi sonrasında radyoterapi alanlarda ve almayanlarda yaşla birlikte azaldığı gözlenmiştir(58,68,69). Bu konu ile ilgili olarak Veronesi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; tümör çapı <2,5 ve kadranektomi yapılan hastaların radyoterapiden bağımsız olarak rekürreslerinin yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir(68). SEER-Medicare database kullanıldığı retrospektif bir çalışmada tümör boyutu küçük, lenf nodu

negatif, ER-pozitif yaşlı hastalarda radyoterapinin etkinliği araştırılmış. Radyoterapinin MRM sonrası aynı tarafta nüksü azalttığı görülmüştür(70).

2.7.3 Kemoterapi

2.7.3.1 Adjuvan tedavi:

Adjuvan tedavide amaç; klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskopik hastalığı yok etmektir. Son yıllarda meme kanseri mortalitesindeki azalma adjuvan tedavilerin gelişimine de bağlıdır. Erken evre meme kanserinde adjuvan tedavi ile %50 ile %95 arasında 5 yıllık sağ kalım sağlanabilmektedir (71).

a) Adjuvan Kemoterapi:

Lenf nodu negatif reseptör pozitif yaşlı hastalarda adjuvan kemoterapinin sınırlı yararlarının olduğu gösterilmiştir. Çok uzun süre devam eden NSAB P-20 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) çalışmasında lenf nodu negatif 60 yaş üzeri hastalara klasik siklofosamid, metotreksad ve flurourasil(CMF) rejimi ardından tamoksifen kullanımı, tek başına tamoksifen kullanımı ile karşılaştırılmış hastaliksız sağ kalım ve tüm yaşam süresi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(72). Benzer bulgular International Breast Cancer Study Group Trial 9 çalışmasında da gösterilmiştir. Bu çalışmada lenf nodu negatif hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalımda CMF rejimi ek katkı sağlamadığı gösterilmiştir(73).

Lenf nodu pozitif reseptör pozitif meme kanserli hastalarda; Cancer and Leukemia Group B (CALGB) restropektif çalışmasında yaş ve tamoksifen kullanımı bakılmaksızın yoğun kemoterapi rejimlerinin kullanımı ile nükse kadar geçen süre ve hastalıkla ilişkili sağ kalım üzerine faydalı olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte bu çalışmada popülasyonun %8(542)'i 65 yaş üzerinde, % 2(159)'si 70 yaşın üzerinde idi. Bu hastalar daha az komorbiditeye sahip ve performansları iyiydi(74,75).

Reseptör negatif meme kanserinde endokrin tedavi etkili bir adjuvan kemoterapi değildir(78). 65 yaş üzerinde reseptör negatif tümöre sahip hastaların %15'ine adjuvan kemoterapinin verildiğini gösteren birkaç veri bulunmaktadır(77). SEER den alınan retrospektif analizde yaş ve komorbiditenin artmasıyla kemoterapi verilme oranı azalmaktadır. Bununla birlikte yaşla tümör boyutu, tümör grade ve çok sayıda lenf nodu pozitifliği gibi kötü prognostik özelliklerde artmaktadır(76).

b) Adjuvan Endokrin Tedavi:

Yaşla birlikte östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği artmaktadır. 55–64 yaşları arasında reseptör pozitifliği %83 saptanırken 85 yaş ve üzerinde %91 olarak saptanmıştır. Hormon reseptör pozitif yaş grubunda hormonoterapi tercih edilecek tedavi seçeneğidir(77).

70 yaş ve üzerinde meme kanserli hastalarda 5 yıllık tamoksifen kullanımının rekürrensi %51 oranında azalttığı görülmüştür(78). Ciddi yan etkileri yaygın değildir. Mortalite ile ilişkili endometrial karsinom ve tromboembolizm <%1 altında görülmektedir(78). ER-pozitif yaşlı hastalarda yüksek oranda tamoksifen kullanılmaktadır(79). Tedaviye başladıktan sonra ilk 3 yıl içerisinde hastaların %15'inin flushing, vajinit, sıvı retansiyonu ve depresyon gibi yan etkiler nedeniyle tamoksifenin kesildiği görülmüştür (80).

Üçüncü jenerasyon aromatoz inhibitörleri özellikle postmenopozal kadınlarda alternatif endokrin kemoterapi seçeneğidir. Hastalısız sağ kalım üzerine etkileri gösterilmiştir(81). Tamoksifen; aromatoz inhibitörleri ile karşılaştırıldığında hastalısız sağ kalım oranları yüksek olmasına rağmen daha yüksek toksik profile sahip olduğu gözlenmiştir(82, 83). İki yada üç yıl tamoksifen kullanımının ardından aromatoz inhibitörü kullanımının sadece tamoksifen ile devam edilmesi karşılaştırıldığında relapsa kadar geçen sağ kalımı artırdığı gözlenmiştir(80, 84, 85).

Aromatoz inhibitörleri ile tedavinin yan etkileri daha az görülmektedir. Endometrial karsinom, venöz tromboembolizm, serebrovasküler olaylar ve flushing daha az oranda görülmektedir. Aromatoz inhibitörlerinin başlıca yan etkileri kas iskelet sistemi bozuklukları, kemik kaybının neden olduğu kemik ağrısı ve kırıklardır(81).

2.7.3.2 Neoadjuvan kemoterapi:

Neoadjuvan”, “anterior”, “primer”, “preoperatif” ya da “indüksiyon” isimlendirmeleri ile 1980’lerin başından itibaren kanser tedavisinde yerini alan tedavi modalitesidir(86). Neoadjuvan tedavi yöntemi lokal ileri meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Cerrahi öncesinde uygulanan bu tedavilerle başlangıçta opere edilebilir görünmeyen tümör boyutları küçültülerek operasyona hazır hale getirilebilmekte ve bu sayede küratif veya meme koruyucu cerrahi yapıma şansı elde edilebilmektedir(87,88).

İnoperabil olgularda (Evre IIIA, IIIB,IIIC) ilk seçenek tedavi, neoadjuvan tedavidir. Neoadjuvan tedavi sonrasında elde edilen yanıtı göre yaklaşım belirlenmelidir. Neoadjuvan tedavi için seçenek sistemik kemoterapidir. Seçilecek rejimler, antrasiklin ve taksan

kombinasyonunu içermelidir. Hormon duyarlı tümörlerde, hormonal tedavinin neoadjuvan kullanımı hasta bazında değerlendirilmelidir. İleri yaş, performans durumu düşük, agresif olmayan hormon duyarlı tümörlerde neoadjuvan hormonal tedavi önerilebilir. Seçilecek hormonal ajan olarak aromataz inhibitörleri uygundur(89). Randomize klinik çalışmalarda yaşlı lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan tamoksifen kullanımının %36 cevap sağladığı gözlenmiştir(90,91). Geniş randomize iki çalışmada letrozol ile tamoksifen karşılaştırıldığında letrozol ile daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir(92,93).

2.7.3.3 Palyatif kemoterapi:

Metastatik hastalarda tedavinin amacı kanserle ilişkili semptomları geciktirmek ve yaşam süresini uzatmaktır. Hormon reseptörü pozitif hastalarda tedavi seçeneği hormona terapidir. Çünkü daha etkili ve daha iyi tolere edilir.. Kemoterapi; Hormon reseptör negatif,hormon tedavisine rezistans ya da hayatı tehdit eden durumlarda tercih edilmektedir.Yaşlı hastalarda ardışık tek ajanlı tedavi; yaşam kalitesini korumak ve toksisite riskini azaltmak için daha uygundur. Birçok çalışma kombinasyon tedavilerinin daha yüksek cevap hızı sağladığı ve progresyona kadar geçen yaşam süresini artırdığı fakat tüm yaşam süresini etkilemediği gösterilmiştir(94). Yaşlı hastalarda kombinasyon kemoterapileri yüksek toksisite ile ilişkilidir. Birçok ilaç; epirubisin,idarubisin,lipozomal doksorubisin ,kapesitabin,taksanlar ve intravenöz vinorelbin metastatik hastalarda çalışılmıştır. Genç hastalarla karşılaştırıldığında farklı cevaplar ve toksik profiller gözlenmiştir(94). Baso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 haftada bir lipozomal doksorubisin monoterapisi uygun ve savunmasız yaşlı hastalarda hematolojik ve kardiyak yan etki açısından daha iyi tolere edildiği gözlenmiştir(95). Kapesitabin yaşlı hastalarda diğer bir güvenli ve etkili ilaçtır. Günde 2 kez 1000 mg/m² verilmektedir. Hastaların hiç birinde ciddi renal fonksiyon bozukluğu görülmemiştir(96). Endokrin tedavinin amacı semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Endokrin tedavi reseptör pozitif hastalarda bütün yaş gruplarında tedavi seçeneğidir. Çünkü daha az toksisite ye sahiptirler(97). Tamoksifenin %20-30 cevap hızına ve %50-60 klinik fayda sağladığı görülmüştür. Tedavi progresyonuna kadar geçen süre 6-8 aydır(97). Aromataz inhibitörlerinin tamoksifen ile karşılaştırıldığı birçok randomize çalışmada; tamoksifene eşit ya da daha etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği görülmüştür(98).Aromataz inhibitörleri büyük ölçüde ilk seçenek tedavi olarak kabul görmüştür(99,100).

2.8.3.4 Trastuzumab Tedavisi:

Trastuzumab (Herceptin) rekombinant teknolojiyle oluşturulmuş humanize bir monoklonal antikordur. Meme kanserli hastaların yaklaşık %15-20'sinde yüksek oranda

eksprese edilen Her-2/neu geninin bir ürünü ve EGFR ailesinin bir üyesi olan p185 Her-2/neu transmembran reseptörünü bloke eder (101).

Yaşlılarda HER-2 ekspresyonu %7 ile %15 arasında değişmektedir. 6 randomize çalışmada trastuzumab'ın sağ kalım üzerine yararı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda yaşlı hasta oranı düşüktür(104). Trastuzumab tedavisinin değerlendirildiği üç büyük çalışmada(HERA, NCCTG,N 9831) 60 yaş üstü hasta oranı yaklaşık %16 idi(102).Bu çalışmalarda yaş değerlendirilmesi sadece HERA çalışmasında yapılmıştı. 60 yaş üstü hastalarda 1 yıl trastuzumab kullanımında fayda oranının azaldığı görülmüştür. Fakat bu çalışmada hasta sayısının az olduğu belirtilmiştir(103).

Metastatik HER-2 pozitif meme kanserli hastalarda trastuzumab bir tedavi seçeneğidir. 70 yaş ve üzer hastalarda güvenirligi ve etkisi üzerine yapılmış bir çalışma yoktur. Subgrup analizlerinde bu konu ile ilgili bilgilere rastlanmaktadır. Brunello ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 70 yaş ve üzeri hastalarda ileri evre meme kanserinde güvenilir ve etkili olduğu gözlenmiştir(104).

3-GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışma 2000 -2011 yılları arasında OMÜ tıp fakültesi hastanesine başvuran 65 ve üzeri yaştaki meme kanseri tanısı alan hastaların dosya kayıtları incelenerek yapıldı. Çalışmada toplam 205 hastanın dosya kaydına ulaşıldı. Hastaların bilgileri SPSS 15.0 programına kayıt edildi. Hastaların yaş ve komorbiditesini değerlendirmek için chalsom komorbidite indexi(CCI=Bir hasta için 10 yıllık sağkalım tahmini). Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) web sitesinden on line olarak hesaplandı(105). Hastalığın evrelendirmesinde TNM evreleme sistemi kullanıldı. Hematolojik komplikasyonların değerlendirilmesinde uluslararası kanser enstitüsü komplikasyonları derecelendirme skalası kullanıldı. Anemi için evre 0; hemoglobin (HB) >11 gr/dl, evre 1; HB:9,5- 10,9 gr/dl, evre 2; HB:8-9,4 gr/dl, evre 3; HB:6,5-7,9 gr/dl, evre 4; HB < 6,5 gr/dl olarak belirlendi. Nötropeni için; evre 1: nötrofil >1500 bin/uL, evre 2; nötrofil:1500–1000 bin/uL, evre 3;nötrofil:1000–500 bin/uL, evre 4; nötrofil <500 bin/uL evre 5; nötrofil:0 bin/uL olarak kabul edildi. Trombositopeni için; evre 0; platelet(PLT)>100000 bin/uL, evre 1; PLT:75000- 99000 bin/uL,evre 3; PLT:25000–49000 bin/uL, evre 4; PLT <25000 bin/uL olarak kabul edildi. Karaciğer enzim yüksekliği için evre 0; AST-ALT: ≤ 1,25xN(normalin üst sınırı) ,evre 1; AST-ALT: 1,25–2,5xN, evre 2; AST-ALT: 2,6-5xN, evre 3; AST-ALT:5,1-10xN, evre 4; AST-ALT: >10xN artış veya alkalen fosfata(ALP) gama glutamil transferaz(GGT), total-direkt bilirubin düzeylerinin AST -ALT için belirlenen derecelendirmeye benzer olarak artışlarının olması kabul edildi. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirmesinde böbrek yetmezliği için evre 0; kreatinin-BUN ≤1,25xN, evre 1; kreatinin-BUN 1,25–2,5xN,evre2; kreatinin-BUN: 1,25–2,5xN, evre3; kreatinin-BUN:2,6-5xN,evre3; kreatinin-BUN:5,1-10xN olarak kabul edildi. AST için üst sınır 46U/L,ALT için üst sınır 35 U/l, ALP ve GGT için üst sınırlar sırasıyla 280 ve 49 U/L, kreatinin için üst sınır 1,4 mg/dl kabul edildi. Endometrium kalınlaşması ultrasonografi ile değerlendirildi. Kardiyak açıdan değerlendirme klinik bulgular ve ekokardiyografi incelemesi ile yapıldı

İstatiksel yöntem olarak ki kare testi, man witney U testi, sperman korelasyon analizi, kruskall wallis varyans analizi, fisher exacts testi kullanıldı. İstatiksel olarak p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4-BULGULAR:

Çalışmamızda toplam 205 hastanın dosya kaydına ulaşıldı. Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; 202(% 98,6) bayan ve 3(% 1,4) erkek hasta vardı ve hastaların yaş ortalaması 70(65–85) idi. Hastaların yaş dağılımı tablo IV de gösterilmiştir.

Tablo IV: Hastaların yaşa göre dağılımı.

Yaş	n	%
65- 69	105	51,2
70- 74	59	28,8
75- 79	33	16,1
80- 86	8	3,9
Toplam	205	100

Hastaların tanı anında komorbid durumlar incelendiğinde; sıklık sırasına göre hipertansiyon ve tip 2 diyabet başta olmak üzere atrial fibrilasyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, demans gibi komorbid durumların olduğu görüldü. Bir hastanın daha öncesinde gastrik lenfoma ve bir hastanın da rektum kanseri tanısı ile tedavi aldığı görüldü. Hastalarda görülen komorbid durumlar tablo V' de gösterildi.

Tablo V: Hastalarda görülen komorbid durumla

Hastalık	n	%
Tip 2 diyabet	30	14,6
Hipertansiyon	74	36,1
Koroner arter hastalığı	7	3,4
Atrial fibrilasyon	9	4,4
Osteopoz	6	3,4
Konjestif kalp yetmezliği	6	2,9
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	7	3,4
Demans	4	3
Kronik börek hastalığı	2	1
Hepatit C	2	1
Aort kapak replismanı	1	0,5
Serebro vasküler hastalık	2	1
Aort anevrizması	1	0,5
Astım	1	0,5
Derin ven trombozu	1	0,5
Hastalığı olmayan	52	25,3
Toplam	205	100

Birden fazla komorbiditesi olan hasta sayısı 53(% 25,8) idi ve en sık hipertansiyon ile tip 2 diyabetin olduğu görüldü.

Hastaların başvuru yakınması incelendiğinde % 73'ünün memede şişli-kitle yakınması ile başvurduğu görüldü. Hastaların başvuru yakınma sıklıkları tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI: Hastaların başvuru yakınma sıklıkları

Başvuru yakınması	n	%
Memede şişlik-ele gelen kitle	150	73,2
Memede akıntı	5	2,8
Memede ağrı	7	3,9
Memede şekil değişikliği	6	3,4
Koltuk altında şişlik	6	3,4
Diğer	4	2,3
Bilinmeyen	27	13,2
Toplam	205	100

Birinci derece yakınında meme kanseri öyküsü bildiren hasta sayısı 6 (%2,9) idi. Hastaların % 50,7'sinde sol memede %46,8'inde sağ memede ve %4'ünde her iki memede tümör gelişmişti. Tümörün memedeki lokalizasyonuna bakıldığında %61,1 ile en sık üst dış kadranda yerleşmiş olduğu belirlendi. Tümörün memedeki yerleşim yerleri tablo VII' de gösterilmiştir.

Tablo VII: Tümörün memedeki lokalizasyonu

Yerleşim yeri	n	%
Üst iç kadranda	20	11.7
Üst dış kadranda	104	61.1
Alt iç kadranda	8	4.7
Alt dış kadranda	9	5.2
Santral	29	17
Toplam	170	100

Histopatolojik tanı için yapılan işlemi değerlendirilen 178 hastanın %55,4 (87)'üne eksizyonel biyopsi yapıldığı bunu sıklık sırası ile insizyonel biyopsi ve tru-cut biyopsi takip ettiği görüldü. Tanı için yapılan girişimsel inceleme yöntemleri tablo VIII' de belirtildi.

Tablo VIII: Tanı için yapılan girişimsel inceleme yöntemleri

İşlemi türü	N	%
Tru-cut biyopsi	25	12,2
Eksizyonel biyopsi	87	42,4
İnsizyonel biyopsi	31	15,1
İnce iğne aspirasyonu	21	10,2
Kadranektomi	6	2,9
Mastektomi	8	3,9
Bilinmeyen	27	13,2
Toplam	205	100

Cerrahi tedavi uygulanan 193 hastanın yapılan cerrahi tedavileri değerlendirildiğinde %58,5(120) ile en sık MRM yapıldığı görüldü. Cerrahi tedavi uygulanmayan hasta sayısı 12 idi. Hastalara uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri ve hasta sayısı tablo IX' da belirtilmiştir.

Tablo IX: Hastalara uygulana cerrahi tedavi yöntemleri ve hasta oranları

Cerrahi tedavi	n	%
MRM	120	58,5
Segmental mastektomi	7	3,4
Segmental mastektomi+ AD	30	14,6
Basit mastektomi	2	1,0
MRM+SLND	14	6,8
Basit mastektomi + SLND	16	7,8
Bilateral mastektomi	2	1,0
Bilateral mastektomi + AD	2	1,0
Cerrahi uygulanmayan	12	5,9
Toplam	205	100,0

Tümörün histopatolojik özellikleri incelendiğinde % 88.7 ile en sık invaziv duktal karsinom görüldüğü saptandı. Histopatolojik özellikler tablo X’da gösterilmiştir. Tümör boyutlar incelendiğinde en sık T2 görüldüğü belirlendi. Tümör boyutu sıklığı oranları tablo XI’ de gösterildi.

Tablo X: Tümörün histopatolojik özellikleri.

Tümörün histopatolojisi	n	%
İnvaziv duktal karsinom	182	88.7
İnvaziv lobuler karsinom	7	3,4
Musinöz karsinom	6	2,9
Papiller karsinom	2	1
Medüller karsinom	2	1
Diğer	6	2.9
Toplam	205	100

TabloXI: Tümör çapı hastalara göre dağılımı

	n	%
T 1	72	36,5
T2	100	50,7
T 3	9	4,5
T 4	16	8,1
TOPLAM	197	100

Reseptör özellikleri değerlendirildiğinde; reseptör durumu belirtilen toplam 182 hastada reseptör pozitifliği %78,57 oranındaydı. Diğer reseptör özellikleri tablo XII’de gösterilmiştir.

Tablo XII: Tümörlerin reseptör durumları

Reseptör Durumu	n	%
ER + PR +	107	52,1
ER + PR -	28	13,6
ER – PR +	8	3,9
ER – PR -	39	19,2
BİLİNMEYEN	23	11,2
TOPLAM	205	100

Tümörlerin cERB B2 durumu incelendiğinde; cERB B2 çalışılan 177 hastadan 121(%68,3) hastanın negatif, 21(%11,8) hastanın pozitif, 28(%15,8) hastanın şüpheli ve 28(%15,8) hastanın da cERB B2 durumunun belirtilmemiş olduğu görüldü. cERB B2 şüpheli değerlendirilen hastalardan 9(%32,1)’unun yapılan FISH incelemesinin negatif olduğu görüldü. Tümörlerin diğer histopatolojik özellikleri tablo XIII ve tablo XIV’de gösterildi.

Tablo XIII: Tümörlerin diğer histopatolojik özellikleri.

	Var n / %	Yok n / %	Toplam
Nöral invazyon	71(71,7)	28(28,3)	99
Vasküler invazyon	65(63,7)	37(36,3)	102
Lenfatik invazyon	52(50,5)	51(49,5)	103

Tablo XIV: Tümörlerin grade ve hasta sayısı

Grade	n	%
I	22	13,4
II	101	61,6
III	41	20,0
Toplam	164	100

Lenf nodu tutulumu incelendiğinde; % 55,6 sının lenf nodu tutulumu olmadığı görüldü. Lenf nodu tutulumu tablo XV' de gösterildi.

Tablo XV: Lenf nodu tutulumu

Lenf nodu	n	%
0	114	61
1-3	29	15,5
≥ 4	44	23,5
Toplam	187	100

TNM sınıflamasına göre evrelendirmesi yapılan hastaların % 45,8 sinin evre 2 olduğu bunu sırasıyla evre 3(%21,9) ve evre 1(%21) takip ettiği görüldü. Tanı yaşı ile hastalığın evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Hastaların evrelere göre dağılımı tablo XVI' de gösterilmiştir.

Tablo XVI: Hastaların evreler göre dağılımı

Evre	n	%
1	41	20
2	94	45,8
3	45	21,9
4	25	12,2
Toplam	205	100

Tanı esnasında uzak metastazı olan hasta sayısı 21(10,2)'idi. En sık metastazın kemiğe olduğu görüldü. Tanı anındaki metastaz yerleri tablo XVII' de gösterildi.

Tablo XVII: Tanı anında metastaz yeri

Metastaz yeri	n	%
Akciğer	6	28,5
Karaciğer	2	9,5
Kemik	6	28,5
Plevra	1	4,7
Sürrenal	1	4,7
Supraklavikular lenf nodu	1	4,7
Mediastinal lenf nodu	1	4,7
Karaciğer + kemik	3	14,2
Toplam	21	100

Tedavi verilen hastaları incelediğimizde: toplam 191 hastanın 140(%73,2)'inin kemoterapi aldığı görüldü. Kemoterapi alan hastaların 118(%84,2)'unun adjuvan, 7(%5)'sinin neoadjuvan ve 15(%10,7)'inin palyatif tedavi aldığı belirlendi. Beş hastaya genel durum bozukluğu ve ileri yaşı nedeniyle kemoterapi verilmemişti. Kemoterapi rejimleri ve verilmiş amaçları tablo XVIII' de belirtildi. Kemoterapi alan hastaların aldığı kemoterapi türleri ve alan hasta sayısı tablo XIX' da belirtildi. Hastalığın evresi göre verilen kemoterapiler tablo XX' de gösterildi.

Tablo XVIII : Kemoterapi çeşitleri ve verilmiş amaçları

Kemoterapi	Adjuvant	Neoadjuvant	Palyatif	Toplam
FAC	35	-	2	37
AC	27	2	-	29
EPI + C	18	-	1	19
AT	-	4	7	11
FEC	15	1	1	17
DOC + TRANSTUZUMAB	-	-	2	2
CMF	6	-	-	6
TC	2	-	1	3
AC + DOCETAXEL	15	-	1	16
TOPLAM	118	7	15	140

Tablo XIX: Kemoterapi alan hastaların aldığı kemoterapi türleri ve hasta sayısı

Kemoterapi	n	%
FAC	37	18,0
AC	30	14,6
EPİ +AC	19	9,3
AT	11	5,4
FEC	18	8,8
TAXOTERE + HERCEPTİN	2	1,0
CMF	6	2,9
TC	3	1,5
AC+TAXOTERE	14	6,8
Kemoterapi almayan	65	31,7
Toplam	205	100

Tablo XX: Hastalığın evresi ve verilen kemoterapiler

Kemoterapi	EVRE				Toplam
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	
FAC	3	30	2	2	37
AC	7	14	8	-	29
EPİ +C	-	14	4	1	19
AT	-	-	4	7	11
FEC	2	9	5	2	18
TAXOTERE + TARSTUZUMAB	-	-	-	2	2
TC	-	-	2	1	3
AC + TAXOTERE	-	4	9	2	15
CMF	-	4	2	-	6
TOPLAM	12	75	36	17	140

Endokrin tedavi alan 132(% 64,3) hasta vardı. Kemoterapi sonrası endokrin tedavi verilen hasta sayısı 82(% 40)'idi. Öncesinde kemoterapi verilmeyen hastaların 45(% 34)'i adjuvan, 5(% 3,78)'ide palyatif amaçlı endokrin tedavi almıştı. Aldıkları tedavileri incelediğimizde en sık tamoksifen(% 78) verildiği görüldü. 22 hastaya tamoksifen sonrası aromataz inhibitörü verilmişti. Üç hasta öncesinde tamoksifen kullanılmaksızın aromataz inhibitörü almaktaydı. Endokrin tedavi alan hasta sayısı ve tedavi türleri tablo XXI' de belirtildi.

Tablo XXI: Endokrin tedavi alan hasta sayıları

Tedavi	n	%
Tamoxifen	103	49,3
Letrozol	21	10,2
Anastrazol	9	4,4
Eksemestan	1	,5
Toplam	132	64,4

Radyoterapi, hastaların % 43,9 (90)' una uygulanmıştı.

Hastaların ortalama takip süresi 44,8(5- 120) ay olarak hesaplandı. Ortalama takip sürresinin, kemoterapi verilen 140 hastada 51,5(5-118) ay, tamoksifen kullanan hastalarda 40,9(2-60) ay, Letrozol kullanan hastalarda 26,7(1-54), anastrazol kullanan hastalarda 23,1(1-60) ay olduğu belirlendi.

Verilen tedavilerin komplikasyonları incelendiğinde: radyoterapi uygulanan 90 hastanın yalnızca birinde radyasyon pnomonisi gelişmişti. Radyoterapiye bağlı lökopeni ve trombositopeni kayıtlarda belirtilmemişti.

Kemoterapi uygulana hastalardaki komplikasyonları incelediğimizde en sık nötropeninin(%69,4) geliştiği görüldü.. Nötropeni olan hastaların 4'ünde nötropenik ateş gelişmiş ve yatırılarak tedavi verilmişti. Nötropenik gelişen hastaların 10'una (nötrofil <500 olan hastalar) GCS-F tedavisi verildiği ve hiçbir hastada komplikasyon nedeniyle ilaç doz ayarlaması yapılmadığı görüldü. 10(%7,4) hastada trombositopeni gelişmişti. Trombositopeni gelişen hastaların hiç birisine replasman yapılmamıştı. Trombositopeni gelişen hastaların trombositopeni derecesi tablo XXIII' de gösterildi.32 hastanın nötropeni ve 10 hastanın trombositopeni nedeniyle kemoterapi kürünün ertelendiği görüldü. Akut böbrek yetmezliği(%0,5), atrial fibrilasyon(%0,5) gibi komplikasyonlar nadir olarak gözlemlendi. Bir hastada ECOG 3- 4 genel durum bozukluğu ve bir hasta da aşırı hiperemezis nedeniyle tedavinin kesildiği görüldü. Kemoterapiye bağlı gelişen komplikasyonlar tablo XXII da gösterildi.

Tablo XXII: Kemoterapiye bağlı gelişen komplikasyonlar

KOMPLİKASYON	n	%
Nötropenik	41	69,4
Trombositopeni	10	16,9
Karaciğer enzim yüksekliği	2	3,3
Akut böbrek yetmezliği	1	1,6
Konjestif kalp yetmezliği	1	1,6
Atrial fibrilasyon	1	1,6
Hiperemezis	1	1,6
Pnomoni	1	1,6
İleri derece genel durum düşkünlüğü	1	1,6
Toplam	59	100

Tablo XXIII: Trombositopeni derecesi

Trombositopeni Derecesi	n	%
EVRE 1	8	3,9
EVRE 2	1	0,5
EVRE 3	1	0,5
Toplam	10	4,9

Verilen kemoterapi ile gelişen nötropeni arasındaki ilişkiye bakıldığında en sık FAC tedavisine karşı nötropeni geliştiği görüldü. Tablo XXIV'de kemoterapi ile nötropeni görülme sıklığı ve derecesi gösterildi. Akut böbrek yetmezliği gelişen bir hasta da evre 0 ve karaciğer enzim yüksekliği gelişen bir hastada evre 1 gibi hafif düzeyde komplikasyon görüldü. Hastaların yaşı ile tedaviye bağlı komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olmadığı görüldü(p-262).CCI indexi artmasıyla tedaviye bağlı komplikasyon riskinde anlamlı bir artış olmadığı görüldü(p-0,132). Komorbidite ile hematolojik komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Hastalığın evresi ilerledikçe kemoterapiye bağlı komplikasyon riskinin artmadığı görüldü (p-0,628).

Tablo XXIV: Verilen kemoterapi ile nötropeni derecesi ve sıklığı

	Nötropeni Derecesi				Toplam
	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	
Kemoterapi					
FAC	3	11	1	0	15
AC	0	8	1	1	10
EPİ +C	1	0	0	0	1
AT	1	0	3	0	4
FEC	1	2	0	0	3
TAXOTERE + TARSTUZUMAB	1	0	0	0	1
TC	0	0	1	0	1
AC + TAXOTERE	2	1	3	0	6
TOPLAM	9	22	9	1	41

Takipler esnasında toplam 29 hasta exitus oldu. Bu hastaların 21(%72,4)'inin hastalığa bağlı nedenlerden 8(%27,6)'inin hastalıkla ilişkisi olmayan nedenlerden exitus olduğu belirlendi. Exitus olan hastaların ortalama takip süresi 43(3-118) ay idi. CCI indexinin artmasıyla ölüm riskinin arttığı görüldü(p-0,01); ancak bu artış meme kanseri dışındaki nedenlere bağlı ölümlerde idi. Hastalığın evresi ile ölüm riski arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü(p-0,02).

Kemoterapi alan ve öncesinde anemisi olmayan 18 hastada anemi geliştiği görüldü. Anemi derecesi tablo XXV' de gösterildi.

Tablo XXV: Anemi derecesi

Anemi derecesi	n	%
Evre1	6	50
Evre2	6	33,3
Evre3	6	16,7
Toplam	22	100

Endokrin tedavi olarak tamosifen verilen toplam 103 hastanın takipleri esnasında 36(%34,9)hastada komplikasyon gelişti. Bu hastaların 25(24,2)'inde endometrium

kalınlaşması görüldü. Tamoksifen tedavisi alanların 5 hastaya daha öncesinde TAH + BSO uygulandığı belirlendi. Beş hastada bulantı kusma, 2 hastada flaşing ve 1 hastada iskemik serebro vasküler hadise(SVH) gelişmesi üzerine tamoksifen tedavisi kesildiği belirlendi. Endometrium kalınlaşması gelişen 25(%24,2) hastanın 23(%92)'üne endometrium kuretaj/bx yapıldı. Biyopsilerin histopatolojik özellikler tablo XXVI' da gösterildi.

Tablo XXVI: Endometrium kuretaj / bx materyali histopatolojik özellikleri

Histopatoloji	n	%
Malignite negatif	11	47,8
Malignite şüpheli	2	8,6
Non diagnostik materyal	5	21,7
Yetersiz materyal	4	17,3
Endometroid adeno CA	1	4,3
Toplam	23	100

Toplam 12 hastaya TAH +BSO uygulandı. Bu hastaların özellikleri incelendiğinde; 2 kişinin yapılan biyopsisinin yetersiz materyal, 7 kişinin non diagnostik materyal, 1 kişinin malignite şüpheli biyopsi materyali, 1 kişinin endometroid adenokarsinom olduğu, görüldü. Bir hasta da endometrium kalınlaşma ile beraber vajinal kanamasının olması nedeniyle küretaj/bx yapılmadan TAH+BSO yapıldığı görüldü. Endometroid adenokarsinom tanılı hasta dışındaki 11 hastanın TAH +BSO materyalini histopatolojik incelemesinin benign özelliklerde olduğu görüldü.

Letrozol kullanan 21 hastanın takiplerinde 2(% 9) sinde osteoporoz geliştiği görüldü. Anastrozol tedavisi verilen 9 hastanın 1(% 9)'inde ilaç alerjisi geliştiği ve tedavinin kesildiği görüldü.

TARTIŞMA:

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir ve insidansı yaşla artar. Meme kanseri 65 yaş üzerindeki kadınlarda en sık kanserden ölüm nedenidir. Meme kanseri insidansı 80 yaşa kadar yaşla artar 80 ile 85 yaş arasında plato çizer(106).

Meme kanseri tedavi seçimi; tümörün özelliklerine, hastanın yaşına, sağlık durumuna, menapozal durumuna ve östrojen reseptör pozitifliğine bağlıdır. Östrojen reseptör negatif meme kanseri tedavisinde tek seçenek kemoterapötik ajanların kullanımındadır(107).

Memede kitle her yaş grubunda en sık görülen yakındır. Yaşlılarda mastalji beklenilenin aksine diğer yaş gruplarından daha fazla görülmektedir ve memede kitlenin ardından ikinci sıklıkta yer almaktadır(108). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların başvurudaki yakınmaları, %73 ile en sık memede kitle ve %3,9 ikinci sırada memede ağrı şikayetleriydi.

Daha genç kadınlarda olduğu gibi yaşlılarda da en sık görülen histolojik tümör tipi infiltratif(invaziv) duktal karsinomadır(109,110). Çalışmamızda benzer şekilde %88,7 ile en sık görülen histolojik tip infiltratif(invaziv) ductal karsinomdu.

Surveillance Epidemiyoloji and End Result (SEER) verilerine göre 65 yaş ve üzeri meme kanserli hastaların yaklaşık %20'sinde 1-3 lenf nodu pozitifliği, %15 inde ise 4 ve ya daha fazla lenf noduna pozitifliği vardır(111). Aleksandar Karanikolic ve arkadaşlarının 65 yaş üzeri meme kanserli hastalarda yaptığı çalışmada 1-3 lenf nodu pozitifliği %27,1 oranında ve 4 veya daha fazla lenf nodu pozitifliği %23 oranında tesbit etmişlerdi(112). Çalışmamızda 1-3 lenf nodu pozitifliği %15,5 ve 4 veya daha fazla lenf nodu pozitifliği 23,5 gibi benzer sonuçlar bulundu.

Durbecq ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 70 yaş ve üzeri yaşlı meme kanserli hastalarda hormon reseptör(HR) pozitifliği %82 tesbit edilmiştir. Ayrıca %7 ile %15 arasında HER-2 pozitifliği saptamıştır.(113).SEER verilerine göre 65 -75 yaş arasında HR(+) %87, 85 yaş üzerinde %91 saptanmış(111).Bizim çalışmamızda HR(+) %78.5 ve HER-2 pozitifliği %11,8 olarak saptandı. Çalışmamız diğer çalışmalarla benzerdi.

Aleksandar Karanikolic ve arkadaşlarının 65 yaş üzeri meme kanserli hastalarda yaptığı çalışmada tanı anındaki evreleri şu şekilde idi evre 1: %19,8, evre2: %49,2 evre3: %21,6 evre4:%9,3 olarak gösterilmiştir. Genç popülasyonla karşılaştırıldığında evre 1 ve evre 2 daha sık, evre3 ve 4 ün daha az görülüşü tesbit edilmiştir(112). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer şekilde evre1 : %20 evre2 : %45,8, evre3: %21,9 ve Evre 4: %11,7 olarak tesbit edildi.

65 yaş üzeri meme kanserli hastalarda yapılan tanı anındaki tümör boyutları değerlendirildiği bir çalışmada T2 ve T4'ün genç popülasyona göre daha yüksek oranda bulunmuştur(112). Bizim çalışmamızda da T2 ve T4 benzer şekilde yüksek bulunmuştur.

Yaşlı hastalarda meme tümörü iyi diferansiye ve hormon reseptörü taşıması nedeniyle iyi prognostik özelliklere sahiptir. Bu nedenle adjuvan ve metastatik aşamada endokrin tedavi yaşlılarda standart tedavi yaklaşımıdır. Endokrin tedavi seçenekleri tükendiğinde kemoterapi seçilebilir (114). Endokrin tedavide selective Estrojen Receptor Modulator(SERMs) ve Aromatoz inhibitörleri(AIs) kullanılmaktadır. SERMs tedavisinde tamoksifen ve raloksifen, AIs tedavisinde anastrozol, letrozole ve exemestane kullanılmaktadır.

Early Breast cancer Trialists Colaborative group (EBCTCG) yaptığı hormon reseptör pozitif 15 yıl tamoksifen kullanan hastaların değerlendirildiği çalışmada; tamoksifen kullanımının faydaları gösterildi(115). Bu çalışmada yaşlı hastalarla ilgili alt gruplarda %80 östrojen reseptör pozitif ve hormon tedavisine yanıt veriyordu(115). Tamoksifen komplikasyonlarına yönelik yapılan çalışmada endometrial kanser(2,5 kat), inme, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve katarakt gelişme riskini artırdığı görüldü, ancak bu komplikasyonlar yaygın değildi. Ailesinde venöz trombo embolizm öyküsü, faktör 5 leiden mutasyonu ve diyabeti olan yaşlı hastalarda bu yan etkilerin daha yüksek oranda görülmektedir(115). International Breast Cancer Study Group(IBCSCG) Trial 4 1 yıllık tamoksifen kullanımının hastaliksız sağ kalım ve tüm sağ kalım oranlarını artırdığı gözlenmiştir(116).

Çalışmamızda tamoksifen alan 1 hastada endometrium kanseri 1 hastada iskemik SVH gelişti.Bu komplikasyonların görülme sıklığı çalışmalardaki oranlara benzerdi.

Aromatoz inhibitörleri postmenopozal reseptör duyarlı hastalarda bir tedavi seçeneğidir. Arimidex Tamoksifen Alone or in Combination as adjuvant therapy in postmenopozal women(ATAC) çalışmasında tamoksifen ardından anastrozol kullanımının daha uzun hastaliksız sağ kalım sağladığı gözlenmiştir(117). Tamoksifen ile anastrozolün yan etkileri karşılaştırıldığında; anastrozol ile daha az oranda tromboembolik olay, iskemik SVH endometrial karsinom, vajinal kanama, flushing görüldüğü daha yaygın olarak atralji, myalji ve kemik kaybı görülmüştür(117).

Çalışmamızda aromataz inhibitörü alan hiçbir hastada tromboembolik olay ve endometrium karsinomu gelişmedi. Hastalardan 2 tanesinde osteoporoz gelişmişti. Bu bulgular yapılan çalışmalarla benzerdi.

Erken evre meme kanserinin adjuvan kemoterapide kullanılan kemoterapi rejimleri arasında siklofosamid, metotreksat ve 5-fluorourasil (CMF) rejimi modern anlamda

uygulanan ilk kombinasyon rejimi olup, halen özellikle kardiyak sorunu olan hastalarda kullanım alanı bulmaktadır. Sonraki yıllarda etkinliği artırmak amacıyla antrasiklinler kullanıma girmiş ve siklofosfamid + doksorubisin(AC), 5-fluorourasil + doksorubisin + siklofosfamid(FAC), 5-fluorourasil + epirubisin + siklofosfamid(FEC) ve doksorubisin + epirubisin gibi tedavi rejimleri vardır(118). Erken evre meme kanserinin adjuvant tedavisinde kullanılan hormonoterapiler (tamoksifen ve over ablasyonu) ve kemoterapiler (CMF, FAC, FEC) ile ilgili olarak yapılan 194 randomize çalışmanın meta analizi 15 yıllık sonuçlar olarak 2005 yılında yayınlanmıştır. Bu meta analize göre 6 aylık antrasiklin temelli polikemoterapi (FAC veya FEC gibi) uygulaması nod durumu, östrojen reseptör(ER) durumu, tamoksifen kullanımı ve diğer tümör özelliklerinden bağımsız olarak meme kanserine bağlı ölüm oranında 50 yaş altı grupta yıllık %38, 50-69 yaş grubunda da yıllık %20 oranında azalma sağlamaktadır. Ayrıca antrasiklin içeren bu rejimlerin CMF rejiminden daha etkili olduğu da belirtilmiştir(119). Meme kanserinin sistemik tedavisinde önemli bir yere sahip olan bir diğer grup kemoterapötik ajanlar taksanlardır. Dosetaksel ve paklitaksel jenerik isimleriyle anılan taksanlar mikrotübül sistemi üzerine olan farklı etki mekanizmalarıyla ve meme kanseri tedavisindeki yüksek etkinlikleriyle dikkati çeken ajanlardır. Metastatik meme kanseri tedavisinde ilk sıra tedavi olarak kullanıldığında %25-69 yanıt oranı sağlamakta, ayrıca antrasiklinlerle çapraz direnç gösterme oranlarının düşük olması avantajlarını oluşturmaktadır (120). Şu ana kadar sunulmuş olan randomize çalışma sonuçlarına göre nod (+) erken evre meme kanserli hastaların adjuvan tedavisinde antrasiklinlere taksanların eklenmesinin yararı aşıkardır. Ardışık uygulamalar daha olumlu toksisite profiliyle, kombinasyon uygulamaları ise daha yüksek etkinlik avantajıyla birlikte artmış hematolojik toksisite özellikleriyle dikkati çekmektedir(121,122).

Meme kanserinde adjuvan tedavinin önemi bilinmesine rağmen yaşlı hastalarda toksisite riski nedeniyle daha az agresif rejimler tercih edilmektedir. Ancak ileri yaşın kemoterapi için bir kontrendikasyon olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.(123,124,125) Yapılan bir meta analizde yaşlı hastalarda adjuvan CMF ve antrasiklin bazlı kemoterapi rejimlerinin iyi tolere edildiği gösterilmiştir (126).

Bizim yaptığımız çalışmada 205 hastanın toplam 140 hastaya kemoterapi verildi.118 hastaya adjuvan, kemoterapi verildi. Hastaların aldığı kemoterapiler gözden geçirildiğinde adjuvan olarak 35 hastaya FAC(flurourasil,doksorubicin,siklofosfamid) rejimi, 27 hastaya AC(doksorubicin,siklofosfamid) rejimi, 15 hastaya AC+Taksotere rejimi (4 kür AC rejimi takibinde 4 kür Dosetaksel verilmiştir.), 18 hastaya Epi+C(epirubisin + siklofosfamid) rejimi 6 hastaya CMF (siklofosfamid,metotreksad,flurourasil) rejimi 15 hastaya

FEC(flurourasil,epirubisin,siklofosfamid) rejimi, 2 hastaya TC(Dosetaksel+silofosfamid) rejimi verildi. Tedavi rejimlerinin özellikleri incelendiğinde CMF rejimi daha önceki yıllarda verildiği ve tedavi rejimlerindeki gelişmeler paralel olarak antrasiklin bazlı rejimlerin daha sık kullanıldığı görüldü.

Adjuvan tedavide olduğu gibi neoadjuvan tedavi olarak ta birçok Amerika çalışması doksorubisin ve siklofosfamid (AC)'i en sık olarak fluorourasil ile kombine şekilde (CAF veya FAC), Avrupa ve Kanada çalışmaları ise antrasiklin olarak epirubisinli rejimleri (CEF veya FEC) kullanmaktadırlar(127,128) Diğer etkin antrasiklin temelli rejimler ise doksorubisin ardından CMF(Siklofosfamid- Metotreksat-Fluorourasil) ve yoğun çoklu ilaç rejimleridir(129,130). Adjuvan olarak uygulanan KT rejimlerinin hemen hepsi neoadjuvan olarak da uygulanabilirler. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18 çalışmasının (preoperatif 4 kür AC sonrası cerrahi veya cerrahi sonrası 4 kür adjuvan AC) sonuçları preoperatif KT ile meme koruyucu cerrahi oranlarının %12 daha fazla olduğunu göstermiştir(131). Taksanların adjuvan tedavide yararlı olduklarının görülmesinden sonra özellikle nod pozitif hastalarda kullanılmaları artmıştır. Bu kullanım 4 siklus antrasiklin içeren rejimi takiben 4 siklus tek ajan taksan (T: paklitaksel veya dosetaksel) şeklinde olabilir veya FAC yerine TAC, AC yerine doksorubisin + paklitaksel(AT) veya EC yerine epirubisin + dosetaksel(ET) gibi antrasiklin temelli rejimin bir parçası şeklinde olabilir(132,133)Bizim yaptığımız çalışmada 7 hastaya neoadjuvan kemoterapi verildi. Hastaların aldığı kemoterapiler gözden geçirildiğinde 2 hastanın FAC rejimi, 1 hastanın FEC rejimi, 4 hastanın AT(doksorubisin +docetaksel) aldığı görüldü.

Evre IV meme kanseri tedaviye genellikle iyi yanıtlar verir, ancak bu olgularda hastalısız uzun süreli yaşam enderdir. Bu evrede cerrahi işlemler genellikle histolojik tanının elde edilmesi ve östrojen ve progesteron reseptör düzeylerinin belirlenmesi ile sınırlıdır(134,135). Evre IV meme kanserli olguların büyük bir kısmı standart kemoterapi rejimlerine yanıt verirler(136,137) Antrasiklin içeren rejimlerden sonra hastalığın progresyon gösterdiği hastalar için yararlı klinik sonuçlar elde edilen paclitaksel ve dosetaksel geliştirilmiştir. Refrakter metastatik hastalıkda bu ilaçlar kullanıldığında paclitaxel için %6-48 ve dosetaksel için %53-57 arasında değişen yanıt oranları elde edilmiştir(138,139).

cERB 2, epidermal büyüme faktör reseptörüne benzer yapıda olup meme kanserlerinin yaklaşık olarak %25-30'unda aşırı ekspresse edilmektedir(140). Aşırı cERB 2 ekspresyonun, erken evre meme kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (141). Trastuzumab, cERB 2 reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Dirençli ileri evre meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda tek başına trastuzumabın %11-15

civarında yanıt oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir(142,143). Taksan grubu başta olmak üzere diğer kemoterapötik ilaçlarla kombine edildiğinde yüksek yanıt oranları elde edilmiştir (144,145). Ayrıca, kemoterapi ile beraber kullanılmasıyla elde edilen sağkalım sonuçlarının tek başına kemoterapi alan hastalardan daha iyi olduğu gösterilmiştir (145).

Bizim yaptığımız çalışmada 15 metastatik meme kanserli hastaya kemoterapi verilmiştir. Hastaların aldığı kemoterapi gözden geçirildiğinde 2 hastaya FAC rejimi ,1 hastaya EPİ+C rejimi ,7 hastaya AT rejimi, 1 hastaya FEC rejimi, 1 hastaya TC(dosetaksel+siklofosfamid) , 1 hastaya TAC(dosetaksel + doksorubicin + Siklofosfamid) rejimi,1 hastaya TT (dosetaksel+transtuzumab) verilmiştir.

Yaşlı hastalarda ek risk faktörü yoksa antrasiklin kullanımıyla konjestif kalp yetmezliği (KKY) riskinde artış görülmemiştir (146). Doksorubisin içeren rejimlerin 65 yaş ve üzeri metastatik meme kanserli(MMK) hastalarda gençler kadar etkili olduğu ve akut yan etkiler ve kardiyotoksisitenin genç hastalardan farklı olmadığı gösterilmiştir(147). Ayrıca meme kanserinin adjuvan tedavisinde sıklıkla uygulanan AC rejimi yaşlılarda gençler kadar etkin bulunmuş hematolojik ve gastrointestinal yan etkileri bakımından anlamlı fark gösterilememiştir (148).Meme kanserinin adjuvant tedavisinde ileri yaş bir kontrendikasyon değildir. Nötropeni, kardiyak disfonksiyon, yaşam kalitesinde azalma gibi etkilerle yaş arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (149). Bizim çalışmamızda da antrasiklin bazlı tedavi alan ve tedavi öncesi kardiyak değerlendirmesi normal olan hastalardan bir hastada konjestif kalp yetmezliği ve bir hastada da atrial fibrilasyon görüldü. Yaş artışı ile kemoterapiye bağlı komplikasyonlarda bir artış izlenmedi.

Metotreksat: İleri yaş ve renal yetmezlikte toksisite artar, yaşlılarda kullanımı önerilmez(148). İleri yaş meme kanserli hastalarda CMF rejimi ile mukozit ve myelosupresyon gibi istenmeyen yan etkilerin sıklık ve şiddetinde artış görülmüştür(148).Çalışmamızda CMF alan altı hastanın hiçbirisinde myelosupresyon görülmedi. Bu sonucun vaka sayısındaki azlıktan kaynaklanması olasıdır.

Taksanların kullanım dozunda yaş ve cinsiyet önemsizdir(150). Paklitaksel ve dosetakselin farmakokinetik özellikleri yaştan bağımsızdır. Yapılan bir çalışmada haftalık 80mg/m² paklitaksel rejimi 65 yaş ve üstü hasta grubuna verilmiş, MMK'li yaşlı hastalarda haftalık paklitaksel kullanımıyla ciddi toksisite insidansı düşük bulunmuş ve tolerabilite genç hastalardan farklı görülmemiştir(151). Dosetaksel dozunun yaşa göre ayarlanması önerilmemektedir. Dosetaksel klirensi ileri yaşlarda %7'lik bir azalma gösterir(152). Taksanlar ile ciddi nötropeni, ateş, tam alopesi, stomatit, miyalji, nöropati, asteni ve ender olgularda allerjik reaksiyonlar görülebilir. Ek olarak dosetaxel kümülatif doza bağlı sıvı

retansiyonu ve semptomatik plevral effüzyona neden olabilir.(138,139) Çalışmamızda yapılan çalışmalara benzer şekilde taksan kullanan hastalarda en sık nötropeni görüldü. Yine önerildiği şekilde hiçbir hastada ilaç doz ayarlamasının yapılmadığı görüldü.

Tüm yaş gruplarının değerlendirildiği Fransız HERMINE çalışmasında, hastaların %3'ünde trastuzumaba bağlı kalp yetersizliği gözlenmiş, ancak toksik ölüm olmamıştır(153). Çalışmamızda trastuzumab tedavisi alan 2 hasta da komplikasyon görülmedi. Komplikasyonların karşılaştırılabilmesi için vaka sayımız yetersizdi.

Sonuç olarak; yaş ile kemoterapi komplikasyonları arasında ilişki yoktur.Yaş kemoterapi verilmesi açısından kontrendikasyon oluşturmaz. İleri yaştaki hastalara kemoterapi verirken kapsamlı geriatric değerlendirme yapılması ve tedavi kararının kemoterapi rejiminin buna göre belirlenmesi gereklidir. Ayrıca yaşlı hastalar üzerinde tedavi komplikasyonlarının değerlendirildiği daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1) Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55(3):241- 52.
- 2) Eaton L. World cancer rates set to double by 2020, *BMJ* 2003; 326:728.
- 3) Bray F, Guerra Yi M, Parkin DM. The comprehensive cancer monitoring programme in Europe. *Eur J Public Health* 2003; 13 Suppl 3:61- 66.
- 4) Yip CH, Smith RA, Anderson BO, Miller AB, Thomas DB, Ang ES, Caffarella RS, Corbex M, Kreps GL, McTiernan A. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries, early detection resource allocation. *Cancer* 2008; 113(8 suppl): 2244–56.
- 5) Okyay P. Meme Kanseri Epidemiyolojisi. (www.pitt@edu/super4/34011-35001/34841.ppt). 12.05.2010.
- 6) Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı. 2005 Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri. (<http://www.ketem.org/istatistik.php>) 17.05.2010.
- 7) Ulusal Kanseri Danışma Kurulu. Erken Tanı ve Tarama Alt Kurulu Raporu (Meme Kanseri). (www.ukdk.org) 12.05.2010.
- 8) Ahmedin J,Ram C,Taylor M, et al. Cancer Statistics, 2004. *CA Cancer J Clin*2004;54:8-29.
- 9) Kopans DB. Epidemiology, etiology, risk factors, survival, and prevention of breast cancer. Breast imaging.2th Edition. Philadelphia, Lipincott-Raven Punlishers 1998; 2952.
- 10) Lester J. Breast cancer in 2007: Incidence, risk assessment, and risk reduction strategies. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2007;11/5: 619–622
- 11) Gross RE. Breast cancer: Risk factors, screening, and prevention. *Seminars in Oncology Nursing* 2000; 16: 176–184.
- 12) Vogel VG. Breast cancer prevention: A review of current evidence. *A Cancer Journal for Clinicians* 2000; 50: 156–170.
- 13) American Cancer Society Breast Cancer Facts & Figures 2006. Atlanta (GA): AmericanCancerSociety;2008.(02.03.2008),www.cancer.org/downloads/STT/CAFF206BrF.pdf.
- 14) Smigal C., Jemal A., Ward E., Cokkendes V., Smith R., How HL., Thun M. Trends in Breast Cancer by Race and Ethnicity: Update . *CA Cancer j Clin* 2006;56(3):168–83.

- 15) Slattery ML, Kerber RA. A Comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. JAMA 1993;270:1563- 1568.
- 16) Tannock IF, Hill RP (eds). The basic science of Oncology (2nd ed). Mc Graw-Hill, New York 1992.
- 17) Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. N Engl J Med 1997;336:1409–1415.
- 18) Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J et al. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 227–238.
- 19) King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003;302:643– 646.
- 20) Henderson BE ve ark: Breast cancer and the estrogen window hypothesis. Lancet 1981; 2: 263- 267.
- 21) National Cancer Institute. Estimated new cases and deaths from breast cancer in the United States in 2008.(04.04.2008), <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>.
- 22) İnce Ü. Memenin anatomisi. Meme kanseri, Topuz E. İstanbul, İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1997,1- 15.
- 23) Topuz E. ve ark. Meme Kanseri. Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları No.3, 1997.
- 24) Aydın İ, Işıklı Z. Koruyucu sağlık hizmetlerinde çalışan ebe ve hemşirelerin kendi kendine meme muayenesi inançları, 3. Ulusal Hemşirelik Öğrenci Kongresi Bildiri özet Kitabı. Üniversite yayınları, Edirne.29- 30 Nisan 2004: 32.
- 25) Dozier KJ, Mahon SM. Cancer prevention, detection, and control: a nursing perspective. Oncology Nursing Society 2002; Pitsburg PA: 389–443.
- 26) McPherson K, Steel C., Dixon JM. Breast cancer -Epidemiology, risk factors, and genetics. British Medical Journal 2000; 321: 624–628.
- 27) Ünal G, Ünal H, Çerçel A(Editörler): Meme Hastalıkları. İstanbul Ofset 2001;246-250
- 28) Kavas A.Sağlıklı Yaşam İçin Doğru Beslenme. 1. Baskı. İstanbul, Mart Matbaacılık,2000;124- 147.
- 29) Berkarda B. Meme Kanseri, İstanbul İ.Ü Basımevi ve Film Merkezi, 2000.
- 30) Tiernan A. Behavioral Risk Factors in Breast Cancer: Can Risk Be Modified? The Oncologist 2003; 8:326-334.
- 31) Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. Maturitas 2001; 38(1): 103–113.
- 32) Frykberg ER. Lobular carcinoma in situ of the breast. Breast Journal 1999; 5(5):296–303.

- 33)** Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *Breast J* 2007; 13(2): 172- 9.
- 34)** Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8(3):235- 44.
- 35)** Champion V. The Role of Self-Examination in Breast Cancer Screening. *Cancer*, 1992; 69: 1985.
- 36)** TC Sağlık Bakanlığı: Kanser İstatistikleri 2004 (13.10.08), <http://www.saglik.gov.tr/KB/Default.aspx>.
- 37)** Kadın sağlığı: kendi kendine meme muayenesi (03.03.08). <http://www.jinekoloji.net/kkmm.htm>.
- 38)** Smeltzer SC. Bare BG. Assessment and management of patients with breast disorders; *Medical Surgical Nursing*, Lippincott Williams ve Wilkins 2005; 1445–1484.
- 39)** Shapiro S, Venet W, Strax P. Current Results of The Breast Cancer Screening Randomized Trial: The Health Insurance Plan of Great New York study, In: *Screening for Breast Cancer*. Toronto, Sam Huber Publishing, 1998.
- 40)** <http://www.cancer.org/> American Cancer Society
- 41)** Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger Jr. RM, Brumberg DJ and Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. *Arch Surg* 127: 910-915, 1992.
- 42)** Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63(1):181- 7.
- 43)** Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11: 2090–2100.
- 44)** Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Review. *The Oncologist* 2004; 9: 606- 616.
- 45)** Barth RJ, Danforth DN, Vevzon DL et al. Level of axillary involvement of lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Arch Surg* 1991;126: 574- 577.
- 46)** Hyman BM. Breast Cancer and differential diagnosis of benign lesions. In: *Cecil Textbook Of Medicine*. Ed: Goldman L, Ausiello D. 22nd Edition, Philadelphia. 1230- 1238
- 47)** Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histological grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR): an improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal cell carcinomas. *Cancer* 1989; 64(9): 1914- 1921.

- 48) Breast Cancer Research An Treatment 2005; 94: 135- 144.
<http://www.emedicine.com/med/topic2808.htm>.
- 49) Adami HO, Graffman S, Lindgren A, Sallstrom J. Prognostic implication of estrogen receptor content in breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment 1985; 5(3): 293-300.
- 50) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Lewin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER- 2 /neu oncogene. Science 1987; 235(4785): 177- 182.
- 51) Brown RW, Allred CD, Clark GM, Osborne CK, Hilsenbeck SG. Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node negative breast cancer. Clinical Cancer Research 1996; 2(3): 585-592.
- 52) Amadori D, Silvestrini R. Prognostic and predictive value of thymidine labelling index in breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment 1998; 51(3): 267- 281.
- 53) Wenger CR, Clark GM. S-phase fraction and breast cancer- a decade of experience. Breast Cancer Research and Treatment 1998; 51(3): 255- 265.
- 54) Bryant J, Fisher B, Gunduz N, Costantino JP, Emir B. S-phase fraction combined with other patient and tumor characteristics for the prognosis of node-negative, estrogen-receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment 1998; 51(3): 239-253.
- 55) Daly MB, Clark GM, McGuire WL. Breast Cancer prognosis in a mixed caucasian-hispanic population. Journal of the National Cancer Institute 1985; 74(3): 753- 757.
- 56) Pierce L, Fowble B, Solin LJ, Shultz DJ, Rosser C, Goodman RL. Conservative surgery and radiation therapy in black women with early age breast cancer. Patterns of failure and analysis of outcome. Cancer 1992; 69(11): 2831- 2841.
- 57) Schaefer G, Rosen PP, Lesser M L, Kinne DW, Beattie EJ; Breast carcinoma in elderly women: pathology, prognosis, survival. Pathol Ann 1984; 4: 195- 219.
- 58) Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. J Clin Oncol 2003; 21: 3580- 7
- 59) Yancik RM, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women: a population-based study of contrast in stage, surgery and survival. Cancer 1989; 63: 976- 81
- 60) Rosenkranz KM, Bedrosian I, Feng L, et al. Breast cancer in the very elderly: treatment patterns and complications in a tertiary cancer center. Am J Surg 2006; 192: 541- 4
- 61) Bergman L, Kluck HM, van Leeuwen FE. The influence of age on treatment choice and survival. Eur J Cancer 1992; 28A: 1475- 80
- 62) Kemeny MM, Busch-Devereaux E, Merriam LT, et al. Cancer surgery in the elderly. Hematol Oncol Clin North Am 2000; 14: 169- 92

- 63)** Singletary SE, Shallenberger R, Guinee VF. Breast cancer in the elderly. *Ann Surg* 1993; 218: 667- 71
- 64)** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444- 55
- 65)** Cyran EM, Crane LA, Palmer L. Physician sex and other factors associated with type of breast cancer surgery in older women. *Arch Surg* 2001; 136: 185- 91
- 66)** Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, et al. The surgical management of elderly cancer patients: recommendations of the SIOG surgical task force. *Eur J Cancer* 2004; 40: 926- 38
- 67)** Mandelblatt JS, Kerner JF, Hadley J, et al. Variations in breast carcinoma treatment in older Medicare beneficiaries: is it black or white? *Cancer* 2002; 95: 1401- 14
- 68)** Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26: 668- 70
- 69)** Clark RM, McCulloch PB, Levine MN. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 683- 9
- 70)** Smith BD, Gross CP, Smith GL, et al. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 681- 90
- 71)** Upsala-Orebro Breast Cancer Study Group: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. A randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:277- 82.
- 72)** Fisher B, Jeong JH, Bryant J, et al. Treatment of lymph node negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004; 364: 858- 68
- 73)** International Breast Cancer Study Group. Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1054- 65
- 74)** Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1073- 81
- 75)** Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1080- 2
- 76)** Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672- 2685.

- 78)** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 635: 1687- 717
- 79)** Silliman RA, Guadagnoli E, Rakowski W, et al. Adjuvant tamoxifen prescription in women 65 years and older with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2680-8
- 80)** Demissie S, Silliman RA, Lash TL. Adjuvant tamoxifen: predictors of use, side effects, and discontinuation in older women. *J Clin Oncol* 2001; 19: 322-877 Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 97: 550-6
- 81)** Perez EA. Appraising adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Oncologist* 2006; 11:1058-69
- 82)** Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2
- 83)** Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57
- 84)** Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455-62
- 85)** Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-92
- 86)** Frei E 3rd. Clinical cancer research: an embattled species. *Cancer*. 1982.15;50(10):1979-92.
- 87)** Shick P, Moor J. Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer. *J surg Oncol* 1983; 22:278-282.
- 88)** Jacquillat CI, Weil M. Neoadjuvant chemotherapy in the conservative management of breast cancers: study of 143 patients. *Recent Results in Cancer Research*, Springer Verlag. 1986;113-119.
- 89)** Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Breast Cancer Trialists, Collaborative Group. *Lancet*. May 16 1998;351(9114):1451-1467.
- 90)** Mano M, Fraser G, McIlroy P, Stirling L, MacKay H, Ritchie D, et al. Locally advanced breast cancer in octogenarian women. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89: 81_90.
- 91)** Freedman OC, Verma S, Clemons MJ. Using aromatase inhibitors in the neoadjuvant setting: Evolution or revolution? *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 1- 17.

- 92)** Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108_16.
- 93)** Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: The Pre-Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106: 2095_103.
- 94)** Clivellari D, Aapro M, Leonard R et al Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;25:1882-90
- 95)** Basso U, Roma A, Falci C et al Biweekly liposomal pegylated doxorubicin in elderly women with advanced breast cancer: prospective multicenter trial focusing on tolerability and cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2010 ;28(suppl):abstract 1138
- 96)** Bajetta E, Procopio G, Celis I et al. Safety and Efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women *J Clin Oncol* 2005;23:5- 61
- 97)** Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 227_44.
- 98)** Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 497_506.
- 99)** De Maio E, Gravina A, Pacilio C, Amabile G, Labonia V, Landi G, et al. Compliance and toxicity of adjuvant CMF in elderly breast cancer patients: A single-center experience. *BMC Cancer* 2005; 5: 30.
- 100)** Paridaens R, Therasse P, Dirix L, Beex L, Piccart M, Cameron D, et al. First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts) A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. *J Clin Oncol [ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)]* 2004;22:(14S):515 (abstract).
- 101)** Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783- 792. (PMID: 11248153)

- 102)** Madarnas Y, Trudeau M, Franek JA, et al. Adjuvant/Neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer : a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008;34:539-57
- 103)** Smith I, Procter M, Gelber RD, et al 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer : a randomized controlled trial. *Lancet* 2007 ; 369:29-36
- 104)** Brunello A, Monfardini S, Crivellari D et al, Multicenter analysis of activity and safety of trastuzumab plus chemotherapy in advanced breast cancer in elderly women (>70 years) *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008;26:1096
- 105)** <http://www.medal.org/OnlineCalculators/ch1/ch1.13/ch1.13.01.php>
- 106)** Chu C, Tarone RE, Kessler LG, et al. Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival and mortality rates. *National Cancer Inst* 88:1571-1579, 1996.
- 107)** Buzdar A. The place of chemotherapy in the treatment of early breast cancer. *Br J Cancer* 78:16-20, 1998.
- 108)** Sterns EE: Age-related breast diagnosis. *Can J Surg* 1992; 35:41-45.
- 109)** Schottenfeld D. Robbins G: Breast cancer in elderly women. *Geriatrics* 1971; 26:121-131.
- 110)** Yaş ve cinsiyete göre nüfus. T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü. Türkiye İstatistik Yıllığı. Sayfa:74, 1996
- 111)** Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Elderly Women With Breast Cancer Sami G. Diab, Richard M. Elledge, Gary M. Clark *J Natl Cancer Inst* 2000;92:550-6
- 112)** Clinical and pathohistological features of breast cancer in elderly women Aleksandar Karanikolić, Vuka Katić, Lidija Đorđević-Jovanović i Dragana Buđevac *Acta Medica Medianae* 2005;44(4): 31 – 34.
- 113)** Durbecq V, Ameye L, Veys I et al. A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependant ‘luminal -B’ tumours associated with aggressive characteristics. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67:80-92
- 114)** Boer K. Effective treatment strategy in elderly breast cancer patients. *Orv Hetil* 146: 15-21, 2005.
- 115)** Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365 :1687 -717
- 116)** Garber JE, Halabi S, Tolasey SM et al. Factor V Leiden mutation thromboembolism risk in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:942-9

- 117)** Howell A, Cuzik J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex ,Tamokifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 year ‘ adjuvant treatment for early breast cancer .Lancet 2005;365:60-2
- 118)** Hudis C. The best use of adjuvant chemotherapy: New drugs and new use of old drugs. The Breast 14: 570-575, 2005.
- 119)** Early Breast Cancer Trials Group (EBCTG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 365: 1687-1717, 2005.
- 120)** Ring AE, Ellis A. Taxanes in the treatment of early breast cancer. Cancer Treat Rev 31: 618- 627, 2005.
- 121)** Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 21:976–983, 2003.
- 122)** Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive of high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. Breast Cancer Res Treat. 2005;94(suppl 1). Abstract 48.
- 123)** Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN, Sartorius S, Levine MA, Jones RJ, Grochow LB, Donehower RC, Fetting JH. A Prospective Pharmacologic Evaluation of Age-Related Toxicity of Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer Cancer Invest. 2000;18(6): 521- 9.
- 124)** Zauderer M, Patil S, Hurria A. Feasibility and toxicity of dose-dense adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2009 Sep;117(1):205- 10. Epub 2008 Jul 13.
- 125)** Hurria A, Brogan K, Panageas KS, Pearce C, Norton L, Jakubowski A, Zauderer M, Howard J, Hudis C. Patterns of toxicity in older patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2005 Jul;92(2):151- 6.
- 126)** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 352: 930- 942, 1998.

- 127)**) Karlsson YA, Malmström PO, Hatschek T, Fornander TG, Söderberg M, Bengtsson NO, Jansson TE, Sjöberg SM, Bergh JC. Multimodality treatment of 128 patients with locally advanced breast carcinoma in the era of mammography screening using Standard polychemotherapy with 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide: prognostic and therapeutic implications. *Cancer* 1998;83: 936- 947. (PMID: 9731898).
- 128)** Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H, Tomiak E, Pritchard KI, Hamilton A, Piccart MJ; EORTC. Final Results of a Randomized Phase III Trial Comparing Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil With a Dose-Intensified Epirubicin and Cyclophosphamide + Filgrastim as Neoadjuvant Treatment in Locally Advanced Breast Cancer: An EORTC-NCIC-SAKK Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 843- 850.(PMID: 12610183).
- 129)** Armstrong DK, Fetting JH, Davidson NE, Gordon GB, Huelskamp AM, Abeloff MD. Sixteen week dose intense chemotherapy for inoperable, locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28: 277- 284.(PMID: 8018956).
- 130)** Somlo G, Frankel P, Margolin K, et al. Favorable outcome in inflammatory stage IIIB breast cancer following dose-intense chemotherapy (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:35a.
- 131)** Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2672- 2685. (PMID:9704717).
- 132)** Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, Ah-See AK, Eremin O, Walker LG, Sarkar TK, Eggleton SP, Ogston KN. Neoadjuvan chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1456-1466.(PMID:11896092).
- 133)** Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Hulin M, Namer M, Mauriac L, Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, Kerbrat P, Maillart P, Pénault-Llorca F, Buyse M, Pouillart P. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 4958-4965.(PMID: 15611510).
- 134)** Perry MC, Kardinal CG, Korzun AH, et al.: Chemohormonal therapy in advanced carcinoma of the breast: Cancer and Leukemia Group B protocol 8081. *Journal of Clinical Oncology* 5(10): 1534-1545, 1987.

- 135)** Dhodapkar MV, Ingle JN, Cha SS, et al.: Prognostic factors in elderly women with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: an analysis of patients entered on four prospective clinical trials. *Cancer* 77(4): 683- 690, 1996.
- 136)** Livingston RB, Southwest Oncology Group: NCI HIGH PRIORITY CLINICAL TRIAL Phase III Randomized Comparison of Marrow ablation with STAMP V (High-Dose CTX/TSPA/CDBCA) and Autologous Stem Cell Rescue vs Standard Chemotherapy in Patients with Poor-Prognosis Advanced Breast Carcinoma (Summary Last Modified 08/93), SWOG- 9115, clinical trial, closed, 01/01/94.
- 137)** Taylor CW, Southwest Oncology Group: Phase III Randomized Comparison of Surgical Oophorectomy vs Medical Oophorectomy with Goserelin in Premenopausal Women with Metastatic, ER-Positive or PR-Positive Carcinoma of the Breast (Summary Last Modified 02/95), SWOG- 8692, clinical trial, closed, 07/15/95.
- 138)** Seidman AD, Reichman BS, Crown JP, et al.: Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: activity independent of prior anthracycline response. *Journal of Clinical Oncology* 13(5): 1152- 1159, 1995.
- 139)** Valero V, Holmes FA, Walters RS, et al.: Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 13(12): 2886- 2894, 1995.
- 140)** Benz CC, O'Hagan RC, Richter B, et al. HER2/neu and the Ets transcription activator PEA3 are coordinately upregulated in human breast cancer. *Oncogene* 15: 1513- 1525, 1997.
- 141)** Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science* 235: 177- 182, 1987.
- 142)** Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p 185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 737- 744, 1996.
- 143)** Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17: 2639-2 648, 1999.
- 144)** Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 2722- 2730, 2001.

- 145)** Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 from metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 11: 783- 792,2001.
- 146)** Ibrahim NK, Hortobagyi GN, Ewer M, et al. Doxorubicin- induced congestive heart failure in elderly patients with metastatic breast cancer, with long-term follow-up: the M.D. Anderson experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 43: 471- 478, 1999.
- 147)** Ibrahim NK, Frye DK, Buzdar AU, et al. Doxorubicin-based chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer. Tolerance and outcome. *Arch Intern Med* 22: 882- 888, 1996.
- 148)** Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN, et al. A prospective pharmacologic evaluation of age related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Invest* 18: 521- 529, 2000.
- 149)** Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*97(12):2972- 7, 2003
- 150)** Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 52: 2349- 2354, 1983.
- 121)** Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Weekly paclitaxel in women age 65 and above with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 73: 85- 88, 2002.
- 152)** Bruno R, Vivie N, Veyrat-Foller C, et al. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic pharmacodynamic relationships for docetaxel. *Invest New Drugs* 1: 163- 169, 2001
- 153).** Extra JM, Antoine EC, Vincent-Salomon A, Bergougnoux L, Campana F, Namer M: Favourable effect of continued trastuzumab treatment in metastatic breast cancer patients: results from the French Hermine cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006, 100 (suppl 1): S102