

44423

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE
ADJUVAN KEMOTERAPİ
MALİYETİNİN ARÂŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BİNNAZ ŞEKEROĞLU**

İZMİR-1995

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz.....	1
Giriş.....	2
Genel Bilgi.....	3 - 17
Gereç ve Yöntem.....	18 - 21
Sonuçlar.....	22 - 31
Tartışma.....	32 - 36
Özet.....	37
Kaynaklar.....	38 - 42

ÖNSÖZ

Uzmanlık öğrenciliğim sırasında deneyim, bilgi ve dostluklarından yararlandığım değerli hocalarıma, arkadaşlarıma ve bana her zaman destek olan sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Binnaz ŞEKEROĞLU

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bugün meme kanserinin ülkemizdeki sıklığı ve ülkemiz için oluşturduğu sorunun boyutu hakkında elimizde veri mevcut değildir. Adjuvan kemoterapi ile yüksek sayılabilecek maliyetlerle, sınırlı sayıda da olsa birçok kadının yaşamının kurtulmasını sağlamak mümkün olmaktadır.

Bu çalışmada, onkoloji kliniklerimizde sık olarak karşılaştığımız bu hastalığın ülkemizdeki boyutu ve yüklediği maliyet hakkında yabancı ülkelerdeki hastalık insidansı, D.E.Ü.T.F.'ne başvuran meme kanserli hastaların özellikleri ve yine yabancı ülkelerde adjuvan kemoterapi ile ilgili bildirilen yarar sonuçlarını esas alarak karşılaştırmalar yapılmaya çalışılmıştır. Bu açıdan sağlıklı epidemiyolojik araştırmaların sonuçlanması ve nitelikli kayıt sistemlerinin kurulması yakın zamanda söz konusu olmadığından meme kanserinin bazı boyutları hakkında doğru veriler ortaya çıkarmak mümkün olmasa bile bir fikir sahibi olmayı amaçladık.

GENEL BİLGİ

Meme Kanseri: Tanım

Meme kanseri, bayanlarda en sık görülen kanser türüdür ve başlıca kanser mortalitesi nedenidir. Amerika Birleşik Devletlerinde 40-55 yaş arasındaki bayanlarda görülen ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır (1). Bu ülkede yapılan istatistiklerde, meme kanseri insidansındaki artışa rağmen meme kanserine bağlı değişik yaş gruplarındaki mortalite oranları, hemen hemen sabittir. Hastalık sıklığındaki artışa rağmen mortalitenin göreceli olarak düşmesi, hastalığın erken tanısı ve tedavisindeki gelişmelere bağlanabilir (2).

Meme kanserinin doğal seyri, çoğu kez uzun bir süreyi kapsar ve hastalar arasında belirgin bir heterojenite mevcuttur. Meme kanserleri, yavaş büyüyen tümörler arasında sayılabilir, dört ay olan meme tümörü hücresi ikilenme zamanı (doubling time), örneğin lenfomalarda yirmidokuz gün olan tümör ikilenme zamanına göre oldukça uzundur. Tanı öncesi , yani prelinik evre ve ilk tedaviden sonra hastalığın nüksetme riskinin devam ettiği süre oldukça uzundur ve bazen on yıllarla ölçülmektedir. Hastalığın yavaş ilerleyen formlarında tedavinin yaşam süresi üzerinde etkili olduğunu göstermek güçtür. Süre uzadıkça tümör hücrelerinde mutasyon oluşması için ihtimaller artar ve hastalar, büyüme hızı, metastaz eğilimi ve ilaç duyarlılığı farklı olan pek çok tümör klonuna sahip olabilirler. Gelecek on yılda moleküler biyolojide meydana gelecek gelişmeler, bugün daha çok klinik kriterlerle belirlenen prognoz açısından daha kesin ve doğru tahminler sağlayacaktır (3).

Meme Kanseri: Tarihçe

M.Ö. 2000 - M.S.1960 Tarihleri Arasında Meme Kanseri:

Meme kanserine ilişkin bilinen ilk tarif, inflamatuvar bir olaydan kolaylıkla ayırdedilebilen ve dışı doğru büyüyen soğuk bir tümör şeklinde, şu anda İngiltere müzesinde bulunan eski bir Mısır Papirüs yaprağında yer almaktadır. Eski Mısır doktorları, bu tümörlerin devamlı büyüdüğünü farketmişler ve herhangi bir girişimin fayda sağlamayacağını düşünerek, tedavinin hastalığın kendisinden daha zararlı olabileceğini belirtmişlerdi (4). Hipokrat ve Aristo zamanında dünya tıp biliminin merkezi İstanköy

adasıydı. Hipokrat, tıbbi büyüden ayırmış, psikolojik ve organik hastalıklar arasındaki farkı belirtmişti. Aristo ve okulu, hastalığı vücutta bulunan doğal sıvılar (kan, hava yolları sekresyonu, siyah safra ve beyaz safra) arasındaki dengenin bozulmasına göre sınıflamıştı. M.Ö. 200 yıllarında Gallen, kanserin siyah safra fazlalığına bağlı olduğunu ve meme kanserinin siyah safranın meme içindeki koagulumundan ibaret olduğunu düşünmüştü. Menstrüel kanamanın kadınları bu fazlalıktan kurtardığı ve bu nedenle menapoz sonrasında meme kanserinin daha sık görüldüğü öğretilmekteydi (5). Tedavi için önerilen yöntemler, siyah safra fazlalığından kurtulma amacıyla diyet, müşhil kullanımı, kupa çekme, flebotomi ve kanı süzdürmeydi. O zamanlarda bu yöntemler kullanılarak yapılan girişimlerin erken meme kanserli hastaların yaşam süresine ve niteliğine ne derece katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Buna rağmen Gallen'in öğretileri, ondokuzuncu yüzyılın başlarına kadar bir doktrin olarak değişmeden etkisini sürdürmüştür.

Fransız cerrahı Francois Le Dran (1685-1770), meme kanserini lokal bir hastalık olarak tanımladı ve tek tedavi şeklinin erken cerrahi olduğunu belirtti. Gallen doktrinine karşı ilk ciddi gelişme, 1810'da Müller tarafından kanserin hücreselel natürünün tarif edilmesi oldu. Bunu izleyen 30 yıl boyunca Virchow, meme kanserinin anatomisi üzerinde çalıştı ve 1840'ta yayınlandığında devrim yapan biyolojik modelini geliştirdi. Meme kanserinin sistemik bir bozukluk yerine lokal bir hücreselel ekonomi sorunu olduğunu ileri sürdü. Bu modele göre meme kanseri, memenin epitel hücrelerinden köken alan bir tümör olarak hem lokal bir şekilde, hem de merkezden tüm yönlere doğru yayılıyordu, fasial düzlemler ve lenf kanalları boyunca ilerliyordu. Post mortem incelemeler sonucunda kanser invazyonu görülen bölgesel lenf düğümlerinin savunma mekanizması olarak, çevresel yayılımı engellemek için filtre görevi gördüğü düşünülürdü. Bu filtrelerin yorulmaları sonucu tümör, fasial planlar ve lenfatik kanallar boyunca ilerlemekte, vital organlara ve kemiklere yayılmaktaydı. Bu biyolojik modeli destekleyen kanıt, ölen hastalarda, hastalığın genellikle göğüs, gövde ve ekstremitelerin proksimalinde sınırlı kalmasıydı. Ekstremitelerin distalinde hastalık görülüyordu, çünkü hastalığın ellere ve ayaklara yayılmasına fırsat kalmadan tümör kitlesi, çok büyük boyutlara ulaşıyor ve hasta kaybediliyordu. 1890'lara kadar anestezinin ve antisepsinin henüz yeterli olmaması nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanmamaktaydı (4,5). Halsted adlı bir Amerikan cerrahının ilk uygulamalarını yaptığı ve daha sonraları onun adıyla anılan radikal mastektomi, erken meme kanserinde tedavi seçeneği olarak ilgi gördü ve operasyondan sonra yaşayan hastaların yaklaşık olarak % 70'inde ölüme kadar hastalığın lokal kontrolünü sağladı. Daha sonraki yıllarda Halsted tipi radikal mastektominin yaşam süresini uzatmadığı görüldü (5,6). 1920 ve 1930'larda

cerrahlar ve radyoterapistler, tedavi alanını mediastinal ve servikal lenf düğümlerini de içerecek şekilde genişleterek yaşam süresini arttırmayı denediler, fakat hayal kırıklığına uğradılar. İkinci Dünya Savaşı'ndan önceki 10 yıl içinde St. Bartholomew Hastanesi'nden Sir. Jeffrey Keyneys, tümörektomi ve radyum iğnesi uygulamayı içeren bir konservatif yaklaşım tanıttı. Beş yıllık yaşam oranları radikal mastektomi ile benzerlik gösterse de cerrahi doktrin ruhunu korumadığı için onun bu yaklaşımı değersiz görüldü. İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra cerrahlar, savaş yaralanmalarının tedavisi ile ilgili iş yükü üzerlerinden kalkınca meme kanseri tedavisini tartışmak için "Royal Society of Medicine" adı altında tekrar toplandılar ve burada Sir. Stanford Cade, Evre I meme kanserinde en iyi tedavi metodunun radikal mastektomi olduğunu belirterek toplantının sonucunu özetledi. Fakat radikal mastektomi uzun süre yaşayan hastalarda kür sağlamadı.

Radikal mastektominin başarısızlığının nedeni neydi ? Öncelikle sorumlu tutulan şey, hastaların erken başvurmamasıydı. İkinci olarak, tümör hücreleriyle infiltrate lenf düğümlerini tam olarak çıkarmayan cerrahların teknik hatası söz konusuydu. Üçüncü olarak, radyoterapistler, mediastinal lenf nodlarına yeterli tedavi vermiyorlardı. Bu saptamalar, meme kanseri tedavisinde lokal tedavinin tek başına yetersizliğini açıklamada yeterli olmadı. (6,7).

1960-1990 yılları arasında meme kanseri :

1960'larda meme kanseri tedavisi ile uğraşan bilim adamlarının çoğu cerrahlardı. Pittsburgh'dan Bernard Fisher, patolog erkek kardeşi Ed Fisher, Ottawa'dan Dr. Devitt, Cleveland'dan Dr.Crile bu yıllarda önemli gelişmelere önderlik ettiler. Hayvan deneyleri, meme kanserinin, Virchow ve Halsted'in düşündüğü şekilde davranmadığını gösterdi. Kanser hücreleri önceden tahmin edildiği gibi sentrifugal yayılmamaktaydı. Lenf nodları, bir filtre görevi görmüyordu ve kanserin çok erken evrelerde de kan damarları yoluyla vital organlara yayılması mümkündü. Bu yıllarda meme kanseri konusunda gelişen devrimsel öğretisi, biyolojik belirleyicilik (biological predeterminism) olarak isimlendirilebilir. Bu öğretiye göre meme kanseri uzun süreli bir subklinik seyir gösteriyordu ve klinik olarak tanı konduğu zaman olguların pek çoğunda mikrometastazlar mevcuttu. Bu biyolojik belirleyiciliğin tedavi ile ilgili iki önemli sonucu vardı; birincisi primer tedavinin yaygınlığı, yaşam süresini etkilemiyordu; ikincisi, bu mikrometastazların varlığı nedeniyle etkili bir sistemik tedavi, kür şansını arttıracaktı (8,9). Erken meme kanserinin tedavisinde konservatif tekniklerin uzak metastaz ile nüks ve ölüm riskini arttırmadığını bugün biliyoruz. Lokal tedavi ardından adjuvan sistemik tedavi çalışmaları, meme kanseri doğal seyrinin hem adjuvan endokrin tedavi hem de adjuvan kemoterapi ile değiştirilebildiğini gösterdi. Bugün

artık meme kanserinin doğal seyri için matematiksel modelleri oluşturulmakta, en yeni moleküler biyoloji kavramları olan apoptozis, transkripsiyon ve gelişimsel biyoloji ile meme kanserinin gelişimi ve yayılımına yeni açıklamalar getirilmeye çalışılmaktadır (9,10).

Meme Kanseri: Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Meme kanseri, 1987'ye kadar kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %20'sini oluşturarak 2. sırada yer alırken, 1988-1990 yıllarında %24.3 ila %35.5 oranları ile 1. sıraya yükseldi. 2000 yılında tüm dünyada her yıl bir milyondan fazla olgu saptanacağı tahmin edilmektedir. En yüksek insidans oranları Avrupa ve Kuzey Amerika'daki sanayileşmiş toplumlarında görülmekte, ancak Asya ve Güney Amerika'daki gelişmekte olan ülkelerde kaydedilen insidans oranları da hızlı bir şekilde artmaktadır. Meme kanserlerinin sadece yüzde biri erkeklerde görüldüğünden erkek meme kanserleri bu araştırmada hesaba katılmayacaktır.

Türkiye'de kayda geçen kanserler arasında kadınlarda meme kanseri, Akdeniz, Karadeniz ve İç Anadolu Bölgelerinde 1.sırada ; Marmara, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde 2. sırada yer almaktadır . Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran kanserli kadın hastalarda meme kanseri belirgin şekilde birinci sırada yer almaktadır. Fakat bir kanser kayıt kütüğü olmadığından bu açıdan yüzde vermek mümkün değildir.

Etiyolojide rol oynayan risk faktörleri, tablo 1'de sıralanmıştır. Fakat bu risk faktörlerinin neden olduğu ek risk, hiç bir zaman sigara ve akciğer kanseri için söz konusu olan düzeylerde değildir ve hastaların yarısından fazlasında sorumlu tutulacak bir neden bulunamaz. Yaş ve ailede meme kanseri, bu açıdan en önemli risk faktörleridir (1,2,3,11,12).

Tablo 1: Meme Kanseri Etiyolojisinde Tanımlanan Risk Faktörleri

1- Birinci dereceden kadın akrabalarda meme kanseri olması (Anne, kız kardeş, kız çocuk) .
2- Düşük doğum sayısı (Hiç doğum yapmamışlarda risk artar, gebelik sayısı arttıkça risk azalır.)
3- İleri gebelik yaşı (İlk gebelik 35 yaş üzerinde ise risk artar, Bekar bayanda evli bayana göre sıklık 2 kat artar).
4- Menarş yaşının düşük, menapoz yaşının yüksek olması
5- Meme kanseri öyküsü (İkincil meme kanseri riski her yıl için %1 artmaktadır).
6- Memedeki hiperplazi, displazi gibi değişiklikler (Risk 1.5 - 3.5 kat artar).
7- Puerperal mastit nedeniyle radyoterapi öyküsü
8- Uzun süreli alkol kullanımı
9- Yağdan zengin diyet ile beslenme
10- Östrojen, östrojen + progesteron içeren preparat kullanımı
11-Şişmanlık
12- İleri yaş

Meme Kanseri: Patoloji

İnvaziv meme kanserleri, kanal ve lobul epitelinden köken almaktadır, sarkoma ise nadirdir. Memede görülen karsinoma tipleri şöyle sıralanabilir.

İnsitu Lobuler Karsinoma: Yıllarca klinik tanı konulamayabilir ve çoğunlukla biopsi örneğinde tesadüfen tanınır. Multisentrik ve sıklıkla bilateraldir. Malign potansiyel şüphelidir. %35'i invazivleşir.

İnsitu Duktal Karsinoma: Kolaylıkla tanı konur. %70 oranında invazivleşir. Multisentrisite ve metastazı sıklıkla, seyrek te olsa lenf nodu metastazı söz konusu olabilir.

İnvaziv Duktal Karsinoma: Duktus epitelinden köken alan bu infiltratif karsinomaların çoğu başka bir özellik taşımayan (NOS: Not Otherwise Specified) gruptandır. Skirö ve komedo karsinomlarla birlikte tüm meme kanserinin %60'ını oluşturmaktadır.

Medüller Karsinom: İnfiltratif kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır. Az agresiftir ve daha geç metastaz yapar.

Jelatinöz Tubuler ve Papiller Karsinom: Oldukça nadir görülür (%2)ve iyi prognoza sahiptir.

Paget hastalığı : İntraduktal infiltratif olmayan karsinomun özel bir tipidir. Meme başı, areola ve epidermiste görülmektedir. Yavaş yayılır. Geç evrede invaziv tümör özelliği gösterir.

İnflamatuvar Karsinom: Memede ödem ve kızarıklık mevcuttur. Lenfatik yolla erken ve hızlı yayılım gösterir (3,13).

Meme Kanseri: Doğal Gidiş ve Yayılım

Meme kanserinin yayılımı, lenf, kan ve komşuluk yoluyla olmaktadır. Aksiller lenf bezleri en sık metastaz gelişen bölgedir. Meme iç yarısı ve subareolar bölgeden 2.-3. interkostal aralıkta internal meme lenf nodlarına, daha sonra mediastinal lenf nodlarına yayılım görülebilir. Hematojen yayılım ile osteolitik, osteoplastik, yada her iki tipte iskelet metastazları dışında akciğer, karaciğer, beyin başta olmak üzere sıklıkla uzak organ metastazları, hastalığın doğal seyrinde kendini gösterir. Çoğu vakada, tanı anında klinik muayene ya da mevcut klinik görüntüleme yöntemleri ile ayırdedilemeyen, subklinik uzak metastazlar mevcuttur. Hastaların önemli bölümünde yeterli lokal tedaviye rağmen hastalığın uzak metastaz ile nüksetmesi buna bağlanmakta ve adjuvan kemoterapinin mantıksal temeli buna dayanmaktadır (3,13).

Meme Kanseri: Tarama ve Tanı

Meme kanserinin tanısında başlıca yöntemler şöyle sıralanabilir:

- 1- Kendi kendine muayene
- 2- Doktor muayenesi
- 3- Mamografi

Meme kanserlerinin %80'inde memede şişlik mevcuttur. Daha az sıklıkla rastlantısal olarak ve klinik ya da mamografik tarama ile ortaya çıkarılır. Aksiller kitle, kemik ya da akciğer metastazına bağlı semptomlar ile tanınan hastalar da mevcuttur. Genç kadınlarda memede kitle saptandığında fibröz adenom olasılığı, 30 ila 40 yaşlarında memenin kistik hastalığı ihtimali olasılığı yüksektir. Menapoz sonrası dönemde ise memede saptanan

kitlelerde kanser olasılığı %90'dur. Kesin tanı biopsi ile konur (İğne aspirasyonu, insizyonel ya da çoğu zaman tercihen eksizyonel biopsi) (3,13,14).

Meme Kanseri: Evreleme

Meme kanserinin evrelemesinde 1987 (UICC) ve 1988 (AJCC)'den beri tek tip evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemi, hastaların tanımlanmasında ve tedavi sonuçlarının bildirilmesinde klinikler ve ülkeler arasında ortak bir dilin kullanılmasını sağlamaktadır (3,13,14).

Tablo 2: Meme Kanserinde TNM Sınıflaması

Tis	İnsitu
T1	≤ 2 cm
T1a	< 0.5 cm
T1b	< 0.5-1 cm
T1c	≤ 1-2 cm
T2	> 2-5 cm
T3	> 5cm
T4	Göğüs duvarı ve invazyonu
T4a	Göğüs duvarı
T4b	Deri ödemi/ülserleşme, satellit cilt nodülleri
T4c	4a + 4b
T4d	İnflamatuvar Karsinom
N1	Koltuk altında hareketli nodül
N1a	Mikro metastaz < 0.2 cm
N1b	Gross metastaz I - 1-3 nod (> 0.2 - <2cm) II - > 4 nod (> 0.2 - <2cm) III - Kapsül yayılımı (<2cm)
N2	Koltuk alti sabit nodül
N3	İnternal meme lenf düğümlerine yayılım
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

Tablo 3: Meme Kanserinde Evrelendirme

Evre 0 :	T ₀ N ₀ M ₀
Evre 1 :	T ₁ N ₀ M ₀
Evre 2a:	T ₁ N ₁ M ₀ - T ₁ N ₁ M ₀
2b:	T ₂ N ₁ M ₀ - T ₃ N ₀ M ₀
Evre 3a:	T ₁ N ₂ M ₀ - T ₂ N ₂ M ₀ - T ₃ N ₁ M ₀ - T ₃ N ₂ M ₀
3b:	T ₄ Herhangi bir N M ₀ - Herhangi bir T N ₃ M ₀
Evre 4 :	Herhangi bir T , Herhangi bir N M ₁

Meme Kanseri : Tedavi

Meme kanserinde uygulanan başlıca tedavi yöntemleri cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve endokrin tedavidir.

1) Erken meme Kanserinde Tedavi

Cerrahi tedavi ve radyoterapi ile ilgili genel ilkeler aşağıdaki gibi şematize edilebilir. Adjuvan kemoterapi ayrı bölümde ele alınacaktır.

1- Cerrahi :

a) Modifiye Radikal Mastektomi: Bugün için uygulama sıklığı azalmış olsa da daha konservatif tedavilerin karşılaştırıldığı referans cerrahi tedavi yöntemidir.

b) Meme Koruyucu Operasyon (Lumpektomi, kuadranektomi , vb.)

Özellikle 1980’li yıllardan sonra seçilmiş hastalarda uygulanan meme koruyucu cerrahi yöntemlerle elde edilen sonuçlar, total mastektomi uygulamalarında azalmaya yol açtı. Radyoterapinin meme koruyucu cerrahiye eklenmesiyle modifiye radikal mastektomiye eş değer sonuçlar elde edildi. Mastektomiye eş değer sonuçlar elde edildi. Mastektomi yerine konservatif tedavi uygulanması için temel koşullar, tümörün bütün olarak yeterli sağlıklı çevre doku ile çıkarılabilmesinin mümkün olması ve adjuvan radyoterapi açısından engel bulunmamasıydı.

2- Radyoterapi:

Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda lokal rekürrens riskinin radikal mastektomilerdeki düzeyi aşmaması için kaçınılmazdır. Bunun dışında lokal nüks riski olan hastalarda adjuvan radyoterapi endikasyonu vardır. Lokal kontrol açısından yarar gösterilse de sağkalım açısından katkısı söz konusu değildir ya da tartışmalıdır (3,14).

2) Metastatik Hastalığın Tedavisi:

Metastatik meme kanserlerinde kemoterapi ile alınan yüksek yanıtlara rağmen kemoterapi uygulamalarının yaygın olduğu günümüzde metastatik meme kanseri olan hastaların yaşam süresi, yüzyılımızın başındakine göre belirgin artış göstermemiştir. Bu nedenle metastatik meme kanserinin tedavisinde sistemik tedavi esas olarak palyatiftir.

A) Östrojen reseptörü Pozitif Hastalarda Endokrin Tedavi

Etkinliği, kemoterapiye göre daha düşük düzeyde kalsa da yaşam kalitesine olumsuz etkisinin daha az olması nedeniyle tercih edilebilir. Premenapozal dönemde LHRH, Tamoksifen, postmenapozal dönemde Tamoksifen ile tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için en az üç ay uygulanması gerekir. Aminogluthetimide ve benzeri aromataz inhibitörleri, Medroksiprogesteron asetat, Megestrol gibi progestinler bu amaçla kullanılan ajanlar arasında sayılabilir. Premenopozal dönemde bu açıdan en etkili yöntemin ooferektomi olduğu unutulmamalıdır.

B) Sistemik Kemoterapi (CMF, CMFP, AC, FAC vb.)

Hızlı ilerleyen hastalık, viseral metastazlar, östrojen reseptörü negatifliği, endokrin tedaviye primer veya sekonder yanıtızlık durumunda endikedir. Metastatik hastalıkta çoğunlukla parsiyel yanıt mevcuttur. Remisyon süresi ortalama olarak 8-12 aydır. Kemoterapiye yanıt verenlerde ise ortalama yaşam süresi 20-25 aydır (3,13,14).

Meme Kanseri: Sistemik Adjuvan Tedavi

Operabl meme kanserlerinin %50'den fazlasında tanı sırasında mikrometastaz olduğu ortaya konmuştu. Son 30 yıl boyunca bu sublinik metastazların tedavisi yoluyla nüks oranlarının azaltılması için cerrahi tedaviye adjuvan olarak kemoterapi yoğun olarak denendi ve kullanıldı. 1940'lardan sonra endokrin tedavi fazla ilgi görürken, 1970'lerden itibaren kombinasyon kemoterapisi önem kazandı, endokrin tedavi bu arada yine gündemde kaldı. Adjuvan kemoterapi uygulamalarına temel olan esaslar tablo 4'te sıralanmıştır, ayrıca

aşağıda şimdye kadar sonuçlanan önemli adjuvan kemoterapi araştırmalarının sonuçlarına değinilecektir.

Tablo 4: Meme Kanserinde Modern Adjuvan Kemoterapinin Uygulanmaya Bařlanmasında Etkili Olan Klinik Gözlem, Laboratuar Bulgusu Ve Biyolojik Hipotezler

Kaynak: Bonadonna G. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. Cancer Res 1992; 52: 2127-2137

- Kanser klinik olarak farkedildiğinde ilerlemiş durumdadır ve uzak metastaz için ihtimal yüksektir.
- Metastatik hastalık sıklığı, tümör kitlesi ile ilişkilidir ve cerrahi sırasındaki tümör boyutu ne kadar büyükse cerrahi kür oranı o ölçüde azalır.
- Tümör büyüme fraksiyonu (growth fraction), tümör hücresi sayısı ile ters orantılıdır.
- İlaçların kombine edilmesi, tek ilaçla tedaviye göre daha etkilidir ve 10 ila 100 kat daha fazla hücre ortadan kaldırır.
- Transplante edilen tümörlerde cerrahiye eklenen adjuvan kemoterapi, uzun vadeli kür oranlarını artırır.
- Kür amaçlı cerrahi ve/veya radyoterapi sonrasında mikroskopik hastalık mevcut olması durumunda kür temin etmek için gerekli olan koşullar mevcuttur.

EVRE 2 MEME KANSERİNDE ADJUVAN TERAPİ :

İlk prospektif randomize adjuvan tedavi çalışması, A.B.D.'nde gerçekleştirilen NSABPB-01 (National Surgical Adjuvant Breast Project) olmuştur. Nisan 1958 - Ekim 1961 tarihleri arasında 826 hastaya randomizasyon yapılarak perioperatif Thiotepa ya da plasebo uygulanmıştır. Premenapozal, pozitif nod sayısı > 4 olan hastalardan thiotepa tedavisi alanlarda 5-10 yıllık yaşam süresi plasebo alanlardan daha fazla bulunmuştur.

İskandinav Adjuvan Kemoterapi Grubu 1026 hastadan randomizasyonla seçtiği 507 hastaya Siklofosfamid (5mg/kg/gün, 6 gün süreyle) uygulamış ve 20 yıllık izlem sonunda

relaps oranını kontrol grubunda %60.5 , tedavi grubunda %48 olarak saptamıştır(p < 0.001).

A.B.D.'nde NSABP'in diğer bir araştırmasında Eylül 1972-Şubat 1975 arasında evre 2 meme kanserli 370 hastaya 2 yıl süre ile 6 haftada bir 6 gün süre ile 0,15 mg/kg L-PAM (Fenilalanin mustard, Melphalan) ya da plasebo verilmiş. Premenapozal dönemde hastaliksız sağkalım süresi ve mutlak sağkalım süresi artmış, mortalite %37 azalmış, 1-3 aksiller lenf nodu pozitif olanlarda daha fazla avantaj saptanmıştır.

A.B.D.'nde NASBP'nin L-PAM ile yaptığı diğer çalışmalarda L-PAM'a başka ilaçların eklenmesiyle oluşturulan protokoller denenmiş,fakat L-PAM'inin neden olduğu morbidite ve ikincil malign hastalıklar nedeniyle bu ilaç, daha sonraki yıllarda meme kanserinin adjuvan tedavisinde terkedilmiştir.

Merkezi Milano'da bulunan İtalyan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün çalışmaları, meme kanserinin adjuvan tedavisine önemli katkılar sağlamıştır. Evre 2 meme kanseriyle ilgili ilk çalışma 1976'da yayınlanmıştır ve şu an 15 yıllık izlem sonuçları bilinmektedir. Hastalar, premenapozal, 1-3 aksiller lenf nodu pozitif olanlar ve 3'den fazla lenf nodu pozitif olanlar şeklinde gruplanmış, 386 hastanın hepsine standart radikal mastektomi uygulanmıştı. Bu hastaların 207'sine CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil) verilmiş, 179'u kontrol grubu olarak kabul edilmiş. En fazla yarar premenapozal dönemdeki hastalarda sağlanmış. Her iki grupta maksimal rekürrens oranı ilk 3 yılda görülmüş. Bu 3 yıl ardından gruplar arasındaki fark 10 yıl süresince aynı, CMF alan grupta ise sağkalım süresi (overall survival) daha yüksek bulunmuş.

İkinci Milano CMF çalışmasında 6 ile 12 aylık tedavi uygulamaları karşılaştırılmış, hastaliksız ve toplam sağkalım süresinde farklılık saptanmamıştır. Uzun süreli tedavinin ilaca dirençli tümör hücreleri oluşumunu kolaylaştırabileceği düşünülmüştür (15,16,17).

A.B.D.'nde NSABP Grubu, 3 haftalık aralarla 4 doz AC tedavisinin CMF tedavisine eşit olduğu sonucuna varmış ve bu arada kemoterapinin kastrasyon yapma etkisinin mevcut olduğu izlenmiş, ancak esas terapötik etki sitotoksositeye bağlanmıştır.

A.B.D.'nde CALGB (Cancer and Leukemia Group B) tarafından Evre 2 meme kanseri olan hastalara CMF protokolü içeren adjuvan kemoterapi uygulanmış, hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım süresi daha uzun saptanmıştır.

CMF ve FEC (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide) tedavilerinin karşılaştırıldığı ICCG çalışmasında premenapozal dönemdeki Evre 2 meme kanserli kadınlar tedavi edilmiş, 1 ila 3 lenf düğümü pozitif olan hastalarda FEC ile daha iyi prognoz

ve daha düşük mortalite elde edilmiştir. Ancak 4'ten fazla lenf düğümü pozitif olan hastalarda ise yarar bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır (18,19,20,21).

EVRE 2 MEME KANSERİNDE ADJUVAN TAMOKSİFEN KULLANIMI:

Tamoksifen ile 16513 hasta içeren 28 prospektif randomize kontrollü çalışma yapıldı. Tamoksifen ile tedavi edilen 50 yaş ve üzerindeki hastaları içeren (özellikle ER+) grupta hastalısız ve toplam sağkalım süresi daha uzun, mortalite daha düşük olarak bulunmuştur (3,11,14,15,16,17,18,20,21,22,23,24,25,26).

EVRE 1 MEME KANSERİNDE ADJUVAN TERAPİ :

Evre 1 meme kanserinde rekürrens oranı %25 - 30'dur. 1985'de yapılan Ulusal Sağlık Enstitüsü Karar Geliştirme Konferansı'nda lenf nodu negatif, evre 1 hastalara genel olarak adjuvan tedavi tavsiye edilmemiştir.

Fakat Bonadonna; evre 1, nod negatif, östrojen reseptörü negatif meme kanseri olan hastaların bir bölümüne 6 siklüs CMF tedavisi uygulanmış; diğer bir bölümüne ise tedavi vermemiş. Tedavi alan grupta hastalısız ve mutlak yaşam süresi daha uzun olduğu görülmüş.

A.B.D.'nde NSABP, nod negatif, reseptör negatif 679 hastaya 12 siklüs Metotreksat, Fluorourasil ve Leukoverin tedavisi uyguladığı hem premenapozal hem de postmenapozal dönemdeki hastalarda daha uzun yaşam süresi saptamıştır.

Yine NSABP; nod negatif, reseptör pozitif 2644 hastanın bir bölümüne 5 yıl süreyle Tamoksifen, bir bölümüne de plasebo uygulayarak Tamoksifen tedavisi alan grupta hem premenapozal hem de postmenapozal hastalarda daha uzun hastalısız yaşam süresi elde etmiştir.

ECOG / SWOG / CALGB Gruplar arası bir çalışmada ER negatif, herhangi bir boyutta tümörü olan nod negatif ve tümör > 3 cm, ER pozitif, nod negatif 536 hastanın bir grubuna CMFP tedavisi verilip, geriye kalan gruba tedavi verilmeyerek. CMFP alan grupta hastalısız yaşam süresi %84, tedavi almayan grupta ise %69 şeklinde sonuçlar mevcuttur.

Evre 1 Meme kanseri olan tüm hastalara adjuvan kemoterapi uygulanmalı mıdır? Bu soruya evet olarak yanıt verilmeyebilir. Fakat hangi hastaların daha fazla yarar sağladığı, hangi hastaların yarar görmeyeceği konusunda kesin bir sınır çizmek mümkün değildir. Bu

gün için adjuvan tedavi olmadan da iyi bir prognoza sahip olan 1 cm'den küçük tümörlere adjuvan kemoterapi verilmemesi düşünülebilir.

Meme kanseri tedavisi bireyselleştirilmelidir ve primer tümörün analizi ile belirlenen prognostik faktörler serisine dayandırılmalıdır. Prognostik faktörleri tanımlamakta amaçlanan şeylerden biri, çok iyi risk grubu ile çok kötü risk grubunu belirleyerek çok iyi prognoza sahip hastaları toksik adjuvan tedaviden korumak, tedaviden yarar görebilecek çok kötü prognoza sahip hastalara agresif adjuvan tedavi vermektir.

Prognostik faktörler olarak histolojik derece, tümör işaretleme indeksi, DNA analizi, anöploid, büyüme faktörleri [Epidermal büyüme faktörü (EGF), İnsülin benzeri büyüme faktörü (ILGF-1)], Somatomedin -C, Somatostatin, Prolaktin, LHRH, HER-2/neu onkogeni (cerbB-2), Haptoglobulin ile ilişkili protein epitoplari, nm 23 RNA, Katepsin D incelenebilecek parametrelerdir. Seçilmiş vakalarda adjuvan tedavi tartışmalıdır. (27,28, 29,30,31,34).

Meme Kanseri - Prognoz :

Meme kanserinde sistemik tedavi yapılmamışsa hastaların yaklaşık olarak %22'si 5 yıl yaşamaktadır. %85'i 5 yıl içinde rekürrens göstermektedir. Hastalar en az 10 yıl, hatta 15 yıl izlenmelidir. 10 yıl hastaliksız yaşam mevcutsa daha sonra rekürrens oranı %1-2'dir. Evre 1'de 10 yıllık yaşam oranı %75, Evre 2'de %40'tir. Evre 4'de ise bu oran %10'a düşer.

Nod pozitif premenapozal hastalarda adjuvan kemoterapi yıllık rekürrens oranını %36, yıllık ölüm oranını ise %25 azaltacaktır. 10 yıl sonra tedavi edilen grup ile kontrol grubu arasındaki mutlak fark, hastaliksız yaşam süresi için %12 tüm yaşam süresi için %10'dur. Bu veriler 4 ay veya daha uzun süre ile adjuvan kombinasyon kemoterapi uygulanan çok sayıda araştırmanın değerlendirilmesi sonucu elde edilmiştir. Nod pozitif, reseptör pozitif veya reseptör negatif postmenapozal hastalarda Tamoksifen ile yıllık rekürrens oranı, %29, yıllık ölüm oranını ise %20 oranında azalmaktadır. 10 yıl sonra tedavi edilen grup ile kontrol arasındaki mutlak fark, hastaliksız yaşam süresi için %9, tüm yaşam süresi için %7 olarak saptanmıştır. Bu tahminler 1 yıldan daha uzun Tamoksifen kullanımının söz konusu olduğu adjuvan Tamoksifen çalışmalarının sonuçları derlenerek elde edilmiştir. "Reseptör durumu göz önünde bulundurulmaksızın premenapozal lenf nodu pozitif hastalara kemoterapi, postmenapozal lenf nodu pozitif (özellikle reseptör pozitif) hastalara tamoksifen verilmelidir" şeklinde tüm dünya doktorları arasında genel bir görüş

vardır. Şimdiye kadar hiç kimse nod pozitif gruplar arasında 10 yılda %10'dan fazla mutlak yarar gösterememiştir. Bununla beraber daha düşük risk kategorisindeki hastalarda özellikle nod negatif olanlarda mutlak yarar %10'dan daha düşük olabilir. Adjuvan tamoksifen tedavisinin optimal süresi 2 yıldır. Adjuvan kemoterapinin optimal süresi en az 2 ay en çok 6 şeklinde önerilmektedir. CMF gibi kombine bir kemoterapi tek ajanlı kemoterapilerden daha üstündür, Doxorubicin gibi ilaçların eklenmesiyle belirgin ek yarar elde edildiği gösterilmemiştir. Doz azaltılmasından kaçınılmalıdır (20,21,25,26,27,28,29,30,31,34,35).

Ülkemizde ve Dünya'da Kanser Epidemiyolojisine Kısa Bakış

Kanserle savaşta ilk adım, sağlıklı ve güvenilir bilgi toplamakla başlar. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre ilk beş yaşından sonra hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ilk üç ölüm nedenlerinden birisi kanserdir. Tüm ölümlerin en az % 10'u kansere bağlıdır. 1990 verilerine göre dünyada her yıl 6.4 milyon yeni kanser vakası ortaya çıkmakta ve her sene 4.8 milyon kişi de kanser nedeni ile ölmektedir. Sayıca kanser vakalarının çoğu gelişmekte olan ülkelere düşmektedir (1,2,3,12,36). Yıllık kanser insidansı gelişmiş ülkelerde yüzde 260 iken gelişmekte olan ülkelere ise yüzde 102'dir (37,38). Demografik verilere göre dünya nüfusunun % 75'i gelişmekte olan ülkelere yaşamaktadır. Bu ülkelerin çoğunda nüfusun % 40'ı 15 yaşın altında ve % 5'ten aşağısı da 65 yaşın üzerindedir. Dünya nüfusu projeksiyonuna göre 2000 yılında 65 yaş ve üzerindeki nüfustaki artışın büyük bir kısmı gelişmekte olan ülkelere meydana gelecektir. Yaşam süresinin enfeksiyöz hastalıkların önlenmesi ile artması sonucu kanser sayısında da artışlar beklenmektedir (38,39).

Ülkemizde 1982 yılında kanser bildirim zorunlu hastalıklar listesine alınmış ve bu bildirim Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Kanser Savaş Daire Başkanlığı'na yapılması istenmiştir. Bildirilen rakamlar 1983'te 9868 iken 1990'da 27013'e yükselmiştir. Aynı olgunun değişik merkezlerden bildirilme olasılığı nedeni ile gerçek bildirilen olgular bu rakamların altında olacaktır. Diğer taraftan tanı ve tedavi merkezlerinin üç büyük şehirde (İstanbul, Ankara, İzmir) yoğunlaşması nedeni ile en fazla bildirim bu merkezlerden gelmiştir.

Türkiyenin sağlıklı kanser istatistiği olduğunu söylemek mümkün değildir. Ülkemizde değişik araştırmacıların tahmini rakamları yılda 55-60.000 ile 80.000 yeni kanser vakası arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelere yüzde 102 şeklindeki Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tahminleri kabul edilerek Türkiye için uygulanırsa Türkiye'de 1985-

1990 yıllarında her yıl 50-60.000 yeni kanser olgusu beklenir. Sağlık Bakanlığı'na bildirilen kanser olguları sayısı her yıl artmasına rağmen halen beklenenin çok altındadır ve elde edilen kanser istatistikleri Türkiye genelini temsil etmekten uzaktır.

Türkiye'de tüm kanser olguları içinde insitu kanserler erkeklerde % 1,0 kadınlarda % 1,1; metastatik kanserler erkeklerde % 9,0 , kadınlarda %9,4 oranında görülmektedir. Bu bulgu Türkiye'de kanser olgularının ancak geç evrede saptandığını ve erken evrede saptamak için kanser tarama programlarının başlatılması gerekliliğini göstermektedir (12,39).

Gerek 1993 Dünya Sağlık Örgütü Dünya Sağlık İstatistikleri Yılığında gerekse Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Kanser Kayıt Birliği'nin yayınlanmış olduğu Beş Kıtada Kanser İnsidansı ile ilgili belgede de Türkiye ile ilgili hiçbir kanser istatistiği yer almamaktadır.

A.B.D.'de gerçekleştirilen SEER (The Surveillance Epidemiology and End Results), meme kanseri açısından sağlıklı sonuçlar sağladığı bilinen saygın bir programdır. Bu araştırma sonucunda diğer kanserler için olduğu gibi meme kanseri insidansları yaş gruplarına göre ayrı ayrı belirtilmiştir. Ailede meme kanseri öyküsü ile birlikte yaşın meme kanseri için en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir (37,38,39,40).

Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser bakımı tüm tıbbi bakım maliyetinin 1985'te % 10,7'sini kapsamıştır ve 1990'da 35 milyar dolar olarak tahmin edilmiştir. Ne yazık ki çoğu kanser tedavileri etkin değildir. Kansere karşı savaşa rağmen kanser mortalite oranları geçmiş on yılda önemli ölçüde değişmemiştir. Kemoterapi, hastaların % 4'ünde kalıcı yanıt verir ve ileri evre kanserli olgulardan sadece %3'ünde yaşamı önemli ölçüde uzatır. Rutin kanser tedavisinde maliyet ve maliyet etkinlik hakkındaki tıbbi araştırma yayınlarının sayısı son beş yılda artmıştır. Burada amaç etkinliği artırmak ve maliyeti azaltmaktır. Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisi için başlangıç tedavi maliyeti kişi başına altı bin dolar gibi yüksek bir rakamdır. Aslında hastaların 2/3'ünde tedavi olmasa da rekürrens görülmeyecektir, fakat bunlar tam olarak ayırtedilemediğinden bir çok kişi gereksiz yere adjuvan kemoterapi almaktadır. Öte yandan adjuvan kemoterapinin nüksü engellemesi durumunda nüks tedavisi için yapılacak olan anlamlı harcamalardan (1992'de kişi başına yaklaşık olarak elli bin dolar) kaçınılabileceği görülmüştür. Kaynakların daha sınırlı olduğu ülkemizde kaynakların en etkin şekilde kullanılması ve maliyeti yüksek olan bu tedavilerin ekonomik boyutunun da tartışılması gereklidir (41,42,43,44,45,46,47,48).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız sırasında 1980-1994 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji, Genel Cerrahi, Radyasyon Onkolojisi ve Klinik Onkoloji Bölümlerine başvuran, ilk kez meme kanseri tanısı konan veya daha önce başka merkezlerde tanı konmuş olup rekürrens, metastaz yada konsültasyon amacıyla gelen hastalara ait 564 dosya ve patoloji raporu retrospektif olarak incelendi. Olgular ,cinsiyet, doğum tarihi menopozal durumları (premenapozal - postmenapozal), östrojen reseptörü ve evrelerine göre değerlendirildi. Sadece kadın olgular araştırma kapsamına alındı.

Türkiye’de kadınlarda, değişik yaş gruplarındaki ve toplam meme kanseri insidansını hesaplayarak tahmin etmek için 1992’de Amerika Birleşik Devletleri SEER programı ile elde edilen, kadınlarda yaş dağılımına göre meme kanseri insidansı rakamları kullanıldı. 1990 Türkiye Genel Nüfus Sayımı ile saptanan kadın nüfusun yaş gruplarına göre dağılımı öğrenildi. 1 Aralık 1994 tarihi itibarıyla T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen ilaç fiyatları, adjuvan kemoterapi için maliyet hesabı yapılırken esas alındı.

Ülkemizde meme kanseri insidansı ile ilgili yapılmış bir belirleme söz konusu olmadığından SEER programında yaş gruplarındaki meme kanseri insidans oranları, Türkiye kadın nüfusunu oluşturan yaş gruplarındaki kadın sayısı ile çarpılarak önce her yaş grubu için ayrı ayrı, daha sonra bunların toplanmasıyla premenapozal ve postmenapozal kadın nüfus için beklenen meme kanseri sayısı hesaplandı. Dolayısıyla yaş esas alınarak ABD’de elde edilen sıklık rakamlarının ülkemiz kadın nüfusuna projeksiyonu yolu ile yıllık premenapozal ve postmenapozal meme kanseri insidansları tahmin edildi.

Hastanemize başvuran hastaların dosyalarından elde edilen veriler derlenerek hastaların tanı anında başta evre olmak üzere özellikleri tanımlandı. Kurumumuz hastalarının hangi orandaki bölümünün hangi evrede başvurduğundan yola çıkarak ülke bütünü için yaptığımız insidans tahminine bu oran uyarlandı. Lokal ileri tümörü ve uzak metastazı nedeniyle operabl olmayan hastalar için hesaplanan sayı bütünden düşülerek erken evredeki tüm hastalar, premenapozal ve postmenapozal olarak ve evrelere göre ayrıldı. Erken evrede

başvurması beklenen hastaların hepsi lokal tedavi sonrası adjuvan kemoterapi adayı olarak kabul edilerek bu hastaların toplamı için kliniklerimizde standart olarak uygulananan uç farklı kemoterapi rejiminin 6 kür uygulanmasından doğan toplam maliyet ayrı ayrı hesaplandı.

Hastanemiz hastaları için hastaların çoğunun toplam izlem süresi henüz uzun sürelerle ulaşmadığından kemoterapinin prognoza etkisi açısından yurtdışında yapılmış saygın metaanalizler ile elde edilen on yıllık takip sonuçları ele alındı. Ülkemizde kemoterapi sayesinde on yıl içinde ölmesi beklenirken on yıl sonra halen yaşıyor olan kadın sayısı, bir bakıma erken meme kanseri olan her hastanın kemoterapi alması durumunda her yıl yaşamı kurtulacak kadın sayısı hesaplanmaya çalışıldı. Bu açıdan metanalizlerde gruplara göre on yıllık sağkalım açısından ortaya çıkan mutlak artış oranları, bu gruplar için tahmin edilen hasta sayısıyla çarpıldı.

Maliyet karşısında elde edilen yararı tahmin etmek açısından da hesaplanan toplam maliyet, kemoterapi ile uzun süreli survi sağlandığı tahmin edilen kadın sayısına bölündü.

Menapoz durumunu retrospektif olarak sağlıklı bir şekilde ayırtetmek mümkün olmadığından bu açıdan ayırım yaşa göre yapıldı (Tablo 5). Yukarıda bahsedilen hesaplamalar için esas alınan parametreler, (Tablo 6)'da formüle edildi.

Tablo 5: Menopoz Durumunun Ayırdedilmesi Esas Alınan Yaş Durumu

Premenapozal Status = İlk tanı tarihi - Doğum Tarihi \leq 49
Postmenapozal Status = İlk tanı tarihi - Doğum Tarihi \geq 50

Tablo 6: Tahmin Amacıyla Yapılan Hesaplamalarda Kullanılan Formüller

Türkiye'de Yaş Grubuna Göre Meme Kanseri Olgu Sayısı	=	A.B.D. Meme Kanseri İlgili Yaş Grubu İnsidansı X Yaş grubu Türkiye Kadın Nüfusu
Premenapozal Meme Kanseri Olgu Sayısı	=	≤ 49 Yaş Gruplarına Düşen Olgu Sayıları Toplamı
Postmenapozal Meme Kanseri Olgu Sayısı	=	≥ 50 Yaş Gruplarına Düşen Olgu Sayıları Toplamı
D.E.Ü.T.F. (1980-1994) Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Premenapozal Olgu Yüzdesi	=	$\frac{\text{Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Premenapozal Olgu Sayısı}}{\text{Evresi Bilinen Toplam Premenapozal Olgu Sayısı}}$
D.E.Ü.T.F. (1980-1994) Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Postmenapozal Olgu Yüzdesi	=	$\frac{\text{Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Postmenapozal Olgu Sayısı}}{\text{Evresi Bilinen Toplam Postmenapozal Olgu Sayısı}}$
Türkiye'de Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Premenapozal Meme Kanseri Olgu Sayısı	=	$\text{D.E.Ü.T.F. (1980-1994) Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Premenapozal Olgu Yüzdesi} \times \text{Türkiye'de Tahmin Edilen Toplam Premenapozal Olgu Sayısı}$

Türkiye’de Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Postmenapozal Meme Kanseri Olgu Sayısı	=	D.E.Ü.T.F. (1980-1994) Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Postmenapozal Olgu Yüzdesi	X	Türkiye’de Tahmin Edilen Toplam Postmenapozal Olgu Sayısı
D.E.Ü.T.F. (1980-1994) Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Nod (-) Olgu Yüzdesi	=	Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Nod (-) Olgu Sayısı		Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Toplam Olgu Sayısı
D.E.Ü.T.F. (1980-1994) Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Nod (+) Olgu Yüzdesi	=	Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Nod (+) Olgu Sayısı		Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Toplam Olgu Sayısı
Türkiye’de Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Nod (-) Meme Kanseri Olgu Sayısı	=	D.E.Ü.T.F. (1980-1994) Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Nod (-) Olgu Yüzdesi	X	Türkiye’de Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Toplam Olgu Sayısı
Türkiye’de Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Nod (+) Meme Kanseri Olgu Sayısı	=	D.E.Ü.T.F. (1980-1994) Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Nod (+) Olgu Yüzdesi	X	Türkiye’de Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Toplam Olgu Sayısı
Türkiye’de Adjuvan Kemoterapi Toplam Maliyeti	=	Bir Hasta İçin Belirlenen Adjuvan Kemoterapi Maliyeti	X	Türkiye’de Adjuvan Kemoterapi Adayı Olan Toplam Olgu Sayısı

SONUÇLAR

Tablo 7'de A.B.D.'nde SEER sonuçlarına göre ayrı ayrı yaş gruplarındaki meme kanseri insidansı ve aynı yaş gruplarında Türkiye'de sayılan kadın sayısı gösterilmektedir. SEER sonuçlarının Türkiye nüfus dağılımına projeksiyonu ile tahmin edilen yıllık premenapozal ve postmenapozal hasta sayısına tablo 8'de yer almaktadır.

Tablo 7: Yaş Gruplarına Göre A.B.D.'de (SEER) Meme Kanseri İnsidansı ve Türkiye Kadın Nüfusu (1990)

Premenapozal			Postmenapozal		
Yaş Grubu	İnsidans* (SEER)	Kadın Nüfusu	Yaş Grubu	İnsidans* (SEER)	Kadın Nüfusu
0-4	-	2902489	50-54	221	1038853
5-9	-	3357800	55-59	272.1	0947119
10-14	-	3330499	60-64	334.6	0846746
15-19	0	3051408	65-69	392.2	0521608
20-24	1	2514351	70-74	417.8	0303519
25-29	7.6	2377362	75-79	443.8	0236259
30-34	26.6	1989410	80-84	442.1	0156938
35-39	66.1	1705943	85	410.8	0107897
40-44	126.5	1369640			
45-49	186.5	1090046			

* Yıllık, 100.000 kişi başına

Tablo 8: A.B.D.'deki Yaş Göre Meme Kanseri İnsidanslarının Türkiye'ye Projeksiyonu ile Elde Edilen Tahmini Meme Kanseri Olgu Sayısı

	Premenapozal	Postmenapozal	Toplam
Sayı	5628	13206	18834
Yüzde	30	70	100

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesine başvuran meme kanserli hastaların yaş gruplarına göre ve evreleme açısından sağlıklı bilgi edinilen hastaların evrelere göre dağılımı tablo 9 ve 10'de gösterilmiştir.

Tablo 9: D.E.Ü.T.F.'ne 1980-1994 Tarihleri Arasında Başvuran Meme Kanseri Olgularının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Toplam 564 Olgu			
Premenapozal olgular		Postmenapozal olgular	
Yaş ≤ 49		Yaş ≥ 50	
Yaş Grubu	Hasta Sayısı	Yaş Grubu	Hasta Sayısı
20-24	7	50-54	78
25-29	14	55-59	69
30-34	33	60-64	63
35-39	58	65-69	41
40-44	75	70-74	26
45-49	77	75-79	11
		80-84	9
		≥ 85	3
Toplam	264	Toplam	300
Yüzde	47	Yüzde	53

Tablo 10: D.E.Ü.T.F.'Ne 1980 - 1994 Tarihleri Arasında Başyuran Meme Kanseri Olgularının Evre, Menapoz Durumu Ve Östrojen Reseptörü Durumuna Göre Dağılımı

	Toplam 564 Olgu			
	264 Premenapozal Olgu		300 Postmenapozal olgu	
	Yaş ≤ 49		Yaş ≥ 50	
	Hasta Sayısı	ER+/ER-	Hasta Sayısı	ER+ / ER-
Evresi Bilinmeyen	110	8 / 6	101	10 / 4
Nod (-)	56	15/24	61	21/9
T _X N ₀ M ₀	1	0/0	2	0/0
T ₁ N ₀ M ₀	13	10 / 2	21	9 / 2
T ₂ N ₀ M ₀	38	2 / 12	32	9 / 6
T ₃ N ₀ M ₀	4	3 / 10	6	3 / 1
Nod (+)	70	13/31	93	20/17
T ₁ N ₁ M ₀	11	2 / 10	14	1 / 3
T ₂ N ₁ M ₀	34	4 / 7	46	13 / 10
T ₁ N ₂ M ₀	-	-	2	2 / 0
T ₂ N ₂ M ₀	3	1 / 10	15	0 / 3
T ₃ N ₁ M ₀	15	5 / 4	13	4 / 1
T ₃ N ₂ M ₀	7	1 / 0	3	0 / 0
Inoperabl	28	3/6	45	12/2
T4 ve/veya N ₃	11	2 / 2	32	12 / 2
Evre IV	17	1 / 4	13	

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvurup evrelemesi sağlıklı olarak tanımlanabilen 154 premenapozal hastanın 70'i nod (+), 56'sı nod (-) olmak üzere 126'sı, yani yüzde 81'i adjuvan kemoterapi adayıdır. Postmenapozal 199 hastanın 93'ü nod (+), 61'i nod (-) olmak üzere 154'ü, yani yüzde 77'si adjuvan kemoterapi adayıdır. (Tablo 11) Türkiye için yılda adjuvan kemoterapi için aday olan hasta sayısı 14728 olarak tahmin edilebilir. (Tablo 12).

Tablo 11: 1) D.E.Ü.T.F.'ne 1980-1994 Yılları Arasında Başvuran Meme Kanseri Olgularından Adjuvan Kemoterapi Adayı Olduğu Bilinenlerin (Evre I, II, IIIa) Sayısı Ve Hasta Toplamına Oranları 2) Adjuvan Kemoterapi Adayı Olanların Menapoz Durumuna Göre Dağılımı 3) Adjuvan Kemoterapi Adayı Olanların Nod Durumuna Göre Dağılımı

1.

Premenapozal	Postmenapozal	Toplam
126/154 = %81	154/199 = %77	280/353 = %79

2.

Premenapozal	Postmenapozal	Toplam
126/280 = %45	154/280 = %55	280/280 = %100

3.

Nod (-)	Nod (+)	Toplam
117/280 = %42	163/280 = %58	280/280 = %100

Tablo 12: Türkiye’de Yılda Adjuvan Kemoterapi Adayı Olduğu Tahmin Edilen Kadın Sayısı

Premenapozal	Postmenapozal	Toplam
5628 x %81 = 4559	13206 x %77 = 10169	14728
Nod (-)	Nod (+)	Toplam
14728 x %42 = 6186	14728 x %58 = 8542	14728

Kullanılan başlıca ilaçların fiyatları ve kemoterapi protokolleri ise Tablo 13 ve 14’de gösterildi.

Tablo 13: 1 Aralık 1994 T.C. Sağlık Bakanlığı Tarafından Belirlenen İlaç Fiyat Listesi

İlaç Adı	İlaç Fiyatı		
C (Cyclophosphamide)	200 mg	flakon	44.000 TL.
	1000 mg	flakon	437.000 TL.
M (Methotrexate)	50 mg	flakon	250.000 - 706.900 TL.
F (Fluorouracil)	250 mg	10 ampul	1.010.000 TL.
A (Adriamycin=Doxorubicin)	10 mg	flakon	230.000 TL.
	50 mg	flakon	1.130.000 TL.
E (Epirubicin=Farmarubicin)	10 mg	flakon	672.000 TL.

Tablo 14: Meme Kanserinde En Sık Uygulanan Kemoterapi Protokolleri

		1,7 m ² için doz
CMF:	Cyclophosphamide 600 mg/m ² g1	1000 mg
	Methotrexate 40 mg/m ² g1,8	68 mg
	Fluorouracil 400 mg/m ² g1,8	680 mg
28 günde bir tekrarlanacak		
FAC:	Cyclophosphamide 500 mg/m ² g1	850 mg
	Doxorubicin 50 mg/m ² g1	85 mg
	Fluorouracil 500 mg/m ² g1	850 mg
28 günde bir tekrarlanacak		
FEC:	Cyclophosphamide 500 mg/m ² g1	850 mg
	Epirubicin 50 mg/m ² g1	85 mg
	Fluorouracil 500 mg/m ² g1	850 mg
28 günde bir tekrarlanacak		

Bir kadınının ortalama vücut yüzey alanını 1,7m² olduğu dikkate alınarak üç ayrı şema için bir siklülük tedavi maliyetleri çıkarıldı (Tablo 15). Yine Türkiyede'ki adjuvan kemoterapi adayı tüm meme kanserli hastalara aynı kemoterapi şemasının 6 kür uygulanması nın neden olacağı maliyet, premenapozal, postmenapozal, nod negatif ve nod pozitif hasta sayısına göre üç farklı kemoterapi için ayrı ayrı hesaplandı (Tablo 16) ve Türkiye için toplam maliyet Tablo 17'de gösterildi. En ucuz ve en pahalı olabilecek rakamlar dikkate alınarak alt ve üst sınır belirlendi, kullanılan serum, antiemetik, enjektör vb. giderler dikkate alınmadı.

Tablo 15: Bir Hasta (BSA=1.7m²) İçin Hesaplanan Adjuvan Kemoterapi Maliyeti (1 Siklüs)

CMF	FAC	FEC
1.024.200.-2.153.800TL.	2.593.000-3.000.000TL.	6.571.000-6.788.000TL

Tablo 16: Üç Ayrı Adjuvan Kemoterapi Protokolü İçin Türkiye’de Premenapozal, Postmenapozal, Nod (-) Ve Nod (+) Hastalara Göre Hesaplanmış Altı Siklüslük Toplam Maliyetler (TL) (Gruba Denk Düşen Adjuvan Kemoterapi Adayı Hasta Sayısı X 6 X 1 Siklüs Kemoterapi Maliyeti)

	Premenapozal	Postmenapozal	Nod (-)	Nod (+)
CMF	28.015.966x10 ³ - 58.915.045x10 ³	62.490.538x10 ³ - 131.411.950x10 ³	38.014.207x10 ³ - 79.940.440x10 ³	52.492.298x10 ³ - 110.386.550x10 ³
CAF	70.928.922x10 ³ - 82.062.000x10 ³	158.209.300x10 ³ - 183.042.000x10 ³	96.241.788x10 ³ - 111.348.000x10 ³	132.896.430x10 ³ - 153.756.000x10 ³
CEF	179.743.130x10 ³ - 185.678.950 x10 ³	400.922.990x10 ³ - 414.163.030x10 ³	243.889.230x10 ³ - 251.943.400x10 ³	336.776.890x10 ³ - 347.898.570x10 ³

Tablo 17: Meme Kanseri Adjuvan Kemoterapisi Açısından Üç Ayrı Seçenek İle Türkiye İçin Hesaplanan Toplam Maliyet

CMF	FAC	FEC
$90.506.504 \times 10^3 - 190.326.995 \times 10^3$	$229.138.222 \times 10^3 - 265.104.000 \times 10^3$	$580.666.120 \times 10^3 - 599.841.980 \times 10^3$

Menapoz ve nod durumuna göre EBCTG sonuçları bulundu bu sonuçlara göre her grupta on yıl sonra kemoterapi sayesinde hayatını sürdüren hasta oranları çıkarıldı ve Türkiye için adjuvan kemoterapi adayı olan populasyona uyarlandı. Kemoterapi için yapılan toplam harcama -maliyet; kemoterapi sayesinde hayatı kurtulan kadın sayısı yarar olarak ele alınıp maliyet yarar hesabı yapıldı (Tablo 18,19,20,21).

Tablo 18: On Yıllık Adjuvan Kemoterapi Sonuçları (Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group - Lancet, 1992)

	Tedavi İle Sağkalım (%)	Tedavisiz Sağkalım (%)	Mutlak Fark (%)
Premenapozal	*	*	10
Postmenapozal	*	*	5.0
Nod (-)	67.2	63.2	4.0
Nod (+)	46.6	39.8	6.8

* Çalışmada premenapozal ve postmenapozal hastalar için kontrol grubu ile kemoterapi gruplarındaki on yıl sağkalım rakamları yer almamakta, sadece mutlak sağkalım oranı farkları belirtilmekte.

Tablo 19: Türkiye’de Adjuvan Kemoterapi Alması Tahmin Edilen Premenapozal, Postmenapozal, Nod (-), Nod (+) Total Olgu Sayıları ve Adjuvan Kemoterapiden On Yıl Sonra Kemoterapi Sayesinde Mutlak Sağkalan Hasta Sayısı

	Olgu Sayısı	Kemoterapi Sayesinde Mutlak Sağkalan Hasta Sayısı
Premenapozal	4559	456
Postmenapozal	10169	508
Toplam	14728	1064
Nod (-)	6186	247
Nod (+)	8542	581
Toplam	14728	828

Tablo 20: Türkiye’de Adjuvan Kemoterapiden On Yıl Sonra Kemoterapi Sayesinde Mutlak Sağkalan Hasta Başına Düşen Maliyet (Menapoz Durumuna Göre Hesaplama Dikkate Alınarak)

	Premenapozal	Postmenapozal	Toplam
CMF	61.438.522- 129,199,660	123.012.870- 258.684.941	85.062.504- 178.878.755
CAF	155.545.882- 179.960.526	311.435.630- 360.318.898	215.355.472- 249.157.895
CEF	394.173.531- 407.190.680	789.218.484- 815.281.555	545.738.835- 563.761.259

Tablo 21: Türkiye’de Adjuvan Kemoterapiden On Yıl Sonra Kemoterapi Sayesinde Mutlak Sağkalan Hasta Başına Düşen Maliyet (Nod Durumuna Göre Hesaplama Dikkate Alınarak)

	Nod (-)	Nod (+)	Toplam
CMF	153.903.672-	90.348.189-	109.307.373-
	323.645.506	189.994.062	229.863.514
CAF	389,6428 86-	228.737.401-	276.736.978-
	450.801.619	264.640.275	320.173.913
CEF	987.405.789-	579.650.413-	701.287.585-
	1.020.013.765	598.792.719	724.446.824

TARTIŞMA

Meme kanseri, görülme sıklığı ve sonuçlarıyla çağımızda kadınların korkulu rüyalarından birini oluşturmaktadır. Bugün için A.B.D. ve Batı Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerde bir ölçüde ortalama yaşam sürelerindeki artışla da ilişkili olarak her dokuz ila onbir kadından biri yaşamı boyunca meme kanseriyle karşı karşıya kalıyor. Her ne kadar birçok tümör tipine göre daha iyi seyirli olsa bile yine de meme kanseri hastalarının yarısından fazlası, tüm tedavi girişimlerine karşı hastalığı nedeniyle kaybediliyor. Uzun seyirli ve on yılı aşkın bir süre sonra bile nüks riski söz olabiliyor. Bir çok hastada, hastalık ileri evrede bulunmasına rağmen yıllarca yaşama engel olmayabilir. Gerek hastalığın mortaliteden ayrı olarak bir çok kadında uzun süreli morbidite oluşturması, gerekse uzun süreli takip ve tedaviler için önemli miktarlarda para harcanması nedeniyle meme kanseri, sosyal ve ekonomik açıdan da önemli bir hastalıktır.

Bilindiği gibi meme kanserinde ilk ciddi tedavi girişimleri, ekstentif sayılabilecek ölçüde radikal cerrahi çıkarımlar oldu. Tıpta modern araştırma ve istatistik yöntemlerinin gelişmesi ve uzun süreli gözlemler sırasında, tümörün, geniş sağlıklı bir doku ve en sık metastaz yaptığı lenf nodlarıyla birlikte çıkarımının, iyi bir lokal tümör kontrolü sağlamasına rağmen esas ölüm nedeni olan uzak metastazlar ile nüks oranlarının azalmadığı görüldü. O zaman tümör, cerrahi olarak çıkarıldığı zaman klinik olarak ayırdedilmeyen mikroskopik metastazlar yapmış bulunuyordu. Bu noktada yüzyılımızın ikinci yarısında kullanımı başlayan ve başlangıçta ileri evre hastalıklarda kullanılan kemoterapi ajanları, çare olarak akla geldi. Bugün adjuvan kemoterapi olarak adlandırdığımız, lokal tedavi sonrası görülür tümör olmaması durumunda mikroskopik kalıntı ve metastazları eradike etmeye yönelik uygulamalar kullanım alanına girmiştir. İlk denemeler, en riskli hasta gruplarında yapıldı, alınan sonuçlar umut verdikçe daha erken evrelerdeki hastalara da uygulanmaya başlandı. Bugün literatürde meme kanseri tedavisinde adjuvan kemoterapinin 15 yılı aşkın sonuçlarını bildiren yayınlar mevcuttur (3,49,50).

Adjuvan kemoterapi ile hemen hemen tüm hasta gruplarında hastaliksız sağkalım ve mutlak sağkalım sürelerinde artış kaydedildiği görülmüştür. Tartışma konusu, sağlanan yararların ne düzeyde ve ne pahasına olduğu ile bağlantılı olmuştur. Bu açıdan premenapozal hastalar, normal olarak beklenen sağkalım sürelerinin uzun ve sağkalım kazançlarının daha yüksek olması nedeniyle adjuvan kemoterapi için en uygun adaylar olarak değerlendirilmiştir. Sadece 1 cm altında tümörü olan nod negatif hastaların nüks riski düşük olacağından adjuvan kemoterapi almaması gerekebilir. Postmenapozal hastalarda sağkalım kazançlarının daha düşük oranda ve beklenen normal sağkalım sürelerinin daha kısa olmasıyla birlikte tamoksifenle alınan sonuçların da umut verici olması nedeniyle adjuvan kemoterapi göreceli olarak daha az taraftar bulmuştur.

Adjuvan kemoterapi uygulamalarında belirtilmesi gereken durum, sınırlı sayıda hastanın yararı için çok sayıda kişinin tedavi almasıdır. Tedavi olan hastaların bir kısmında hastalık zaten nüks etmeyecektir, diğer bir kısmında da nüks olmasını engellemeyecektir. Yarar gören hasta sayısı aslında tedavisiz olarak nüksedecekken tedavi ile nüks etmesi engellenen tümöre sahip hastalardır. Bu hastaların toplum içindeki oranı düşüktür, bir genelleme yapmak gerekirse yüzde on oranındadır. Yani on kişinin yaşaması için yüz kişiye maliyeti göreceli olarak yüksek ve ılımlı da olsa toksisitesi olan bir tedavi altı kez uygulanacaktır. Bu da yarar başına parasal maliyeti ve sıkıntıyı arttırmaktadır. Fakat buradan yola çıkarak adjuvan kemoterapi küçümsenmemelidir. Meme kanserinin adjuvan kemoterapisi sayesinde yılda kurtarılan hayat sayısı A.B.D.'de 5000, İngiltere'de 1500 civarında hesaplanmıştır, bizim araştırmamızda da 828 ila 1064 kişi olarak hesaplandı.

Burada akla gelen bir konu hangi hastaların adjuvan kemoterapiden yarar görüp hangilerinin yarar görmeyeceğini önceden belirlenip belirlenemeyeceğidir. Bu noktadan yola çıkarak tedaviye yanıt etkileyen, bir çoğunu genel bilgi bölümünde saydığımız prognostik faktörler belirlenmiştir. Ayrıca tümörün kemoterapiye direnci ile ilişkili olabilecek direnç genleri (MDR, Multiple, Drug Resistance vb.) aranabilir. Fakat bu açıdan henüz rutin olarak kabul edebileceğimiz kesin ölçüler yoktur. İleride prognostik faktörler ve direnç mekanizmaları ile ilgili gelişmeler adjuvan kemoterapi için daha doğru seçimler yapmamızı sağlayacaktır. Bugün için bütün opere meme kanseri hastaları adjuvan kemoterapi adaydır.

Araştırmamızda, ülkemizde meme kanserinin adjuvan kemoterapisi ile ilgili tahminlerde bulunmayı hedefledik. Bu açıdan ülkemizle ilgili epidemiyolojik veriler elde etmek mümkün olmadı. Uluslararası kanser istatistiği kaynaklarında ve meme kanseri ile ilgili kaynaklarda Türkiye ile ilgili verilerin yer almaması ve ulusal kayıt bildirimlerinden çıkan rakamların klinik izlemlerimizle uyuşmaması, bizim için moral bozucu oldu. Dokuz Eylül Üniversitesi Medikal Onkoloji polikliniğimizde kemoterapi alan hastaların yaklaşık %45'ini meme kanseri nedeniyle adjuvan kemoterapi alanların teşkil etmesi, bu konunun ülkemiz açısından taşıdığı boyutu merak etmemizi sağladı. Bu aşamada büyük bir ekip çalışması gerektiren alan araştırmaları bizim için mümkün değildi. Bu nedenle yurtdışında elde edilen sağlıklı epidemiyolojik verileri ülkemize uyarlamayı düşündük. Burada karşımıza çıkan bir engel, rakamları aldığımız ülkeler ile Türkiye nüfusunun yaş bileşiminin benzer olmaması ve meme kanseri için yaşın önemli bir risk faktörü olmasıydı. Örneğin 65 yaşın üzerinde olanlar A.B.D.'de nüfusun %12'sini oluştururken bu oran Türkiye'de %4 düzeyindeydi. Bu açıdan yaş gruplarına göre insidansları ayrı ayrı ele alıp Türkiye'de yaş gruplarına düşen kadın sayısına uyarladık ve yıllık insidans tahmini hesapladık. Meme kanseri için tanımlanan, fakat neden olduğu ek risk oranı yüksek olmayan diğer risk faktörleri ihmal edildi.

Yabancı literatürde hastaların başvurularındaki evreleri ile ilgili oranlar verilse de Türkiye'yi göreceli olarak daha iyi yansıtacağından kendi kurumumuzdaki hastaların başvurudaki evrelerini esas aldık. Sağlık imkanları ülkemizde farklı olacağından kendi verilerimizin daha uygun olacağını düşündük. Evrelendirilemeyen olarak tanımlanan hastaların bu açıdan bir yanılma oluşturacağını düşünmüyoruz, çünkü bu grupta belli bir evre grubunun ağırlık oluşturduğunu sanmıyoruz. Evrelendirme yapılamamasında, hastalıkla ilgili özelliklerden farklı nedenler etkili oldu. Hastanemizin ilk yıllarında başvuran, dosyası kaybolan yada tedavisi dışarıda uygulanmış evrelemesi hakkında sağlıklı bilgi edinemediğimiz olgular, değerlendirme dışında bırakıldı. Bu arada hastanemizdeki hastaların menapoz durumlarına göre dağılımı yaptığımız tahminlerdeki dağılımdan farklılık gösterdi. Hastanemize başvuran hastalarda premenapozal hasta oranının beklenenin üstünde olduğu görüldü. Bu durum bize hastane bulgularının topluma uyarlanması ne şekilde bir hata

payına sahip olduğunu gösterdi. Fakat evrelere dağılım açısından referans olarak hastanemizdeki meme kanserli olgulardan başka başvurulacak bir kaynağımız yoktu.

Araştırmada endokrin tedavi, tedaviye bağlı yol parası, serum giderleri, antiemetikler ve benzeri ek giderler, iş gücü kayıpları, sınırlı sayıda da olsa febril nötropeni ve tedaviye bağlı benzer komplikasyonlar için yapılan ek giderler ve ileri evre tedavileri ele alınmadı ve cerrahi rezeksiyonu mümkün olan tüm hastalar, adjuvan kemoterapi adayı olarak kabul edildi. Fakat bazı gruplar için kemoterapi uygulaması tartışmalı olabileceğinden nod ve menapoz durumuna göre maliyet hesaplarının ayrı ayrı yapılmasının yararlı olacağı düşünüldü.

Tahminlerimizde ortaya çıkan insidans rakamlarının düşük olmadığı söylenebilir. Meme kanserinin adjuvan kemoterapisinin ülkemiz ekonomisine eklediği yükün, ek giderler katılmaksızın onmilyarlar hatta yüzmilyarlar ile ifade edilmesi, trilyonların konuşulduğu ülkemizde çok çarpıcı olmayabilir, fakat tek bir hastalıktaki özel bir tedavi yöntemi için olduğu düşünüldüğünde miktarın hiçte düşük olmadığı söylenebilir. Burada premenapozal ve postmenapozal, nod pozitif ve nod negatif hastalarda adjuvan kemoterapi sayesinde hayatı kurtulan her hasta için maliyeti 61.438.522 ila 1.020.013.765 lira arasında tahmin ederken bu rakamın yüksekliği yada düşüklüğü açısından yorumda bulunmak istemedik. Kaynak kullanımının verimliliği açısından sistematik bir yaklaşımın çok sık olmadığı ülkemizde bu açıdan yorum yapmak için ülkenin diğer harcamalarının yarar-maliyet düzeylerini bilmek gerekiyordu, bu aşamada sağlıklı verilere ulaşamadık. Ülkemizde bir hayat kurtarmak için tahsis edilebilecek en yüksek ve optimum para miktarının ne kadar olduğu konusunda tahminde bulunmaya cesaret edemedik. Ayrıca Türkiye'deki enflasyon artışı göz önünde tutularak 1 Şubat 1995 tarihi itibarıyla 1 Doların 41.000 TL'ya eşdeğer olduğunu belirtmenin yararlı olacağını düşünüyoruz.

Fakat literatürden edindiğimiz izlenim, meme kanserinin adjuvan kemoterapisi ile elde edilen sağkalım yılı başına maliyetin örneğin hipertansiyon tedavisindeki çok altında olduğu yönünde oldu.

Bu noktada dikkati çeken diğer bir şey, tedavi seçenekleri arasında da maliyet oluşturma açısından belirli farklar bulunmasıdır. Bugün için CMF meme kanseri adjuvan

kemoterapisinin standart rejimi olmasına rağmen antrasiklin içeren rejimler, bir alternatif olarak sunulmaktadır. Bu rejimlerin karşılaştırılmalarında sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları gibi parametreler yanında maliyetleri dikkate alınmalıdır. Bizim elde ettiğimiz rakamlarda da farklı kemoterapi rejimlerinin ülkeye yükleyeceği ekonomik yükler arasında belirgin farklar vardır. Uygun kemoterapi rejimi ve preparatların seçimi ile yapılabilecek tasarrufun beşyüz milyar liraya ulaşabileceği görülebilir.

Araştırmamızda bildirdiğimiz sonuçların doğruluk derecesinin şüpheli olduğunu biliyoruz. Burada bir topluluğun verilerinin toplanması yerine dolaylı yollardan birbirinden farklı toplumların verileri birbirine uygulanmış, bir çok ek faktör ihmal edilmiştir. Bu da sonuçlarımızın güvenilirliğini sınırlayan bir olgudur.

Fakat daha sağlıklı veriler için kayıt sisteminin oluşmasını ya da epidemiyolojik araştırmaların sonuçlarını beklemek zorunda olduğumuzdan meme kanserinin adjuvan kemoterapisinin ülkemiz için kayıtlarını tahmin etmek durumundaydık. Elde ettiğimiz sonuçların doğruluk derecesi sınırlı da olsa bir fikir oluşturabilecek düzeyde olduğunu düşünüyoruz. Elde ettiğimiz bu önemli rakamlar, ülkemizde gerek erken meme kanseri ve tedavisi, gerek diğer kanserler ve tedavileri konusunda epidemiyolojik çalışmalara öncelikli olarak ihtiyaç duyulduğunu gösteriyor.

ÖZET

Bu tez çalışmasında D.E.Ü.T.F.'ne başvuran meme kanseri hastalarının başvurudaki evreleri itibarıyla adjuvan kemoterapi adayı olan hasta sayısı 280 olarak saptandı. Meme kanseri ve adjuvan kemoterapi konusunda ülkemizde sağlıklı veriler olmaması nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde saygın bir epidemiyolojik araştırma olarak kabul edilen A.B.D. SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) sonuçlarındaki yaş gruplarına göre meme kanseri insidansı Türkiye'deki kadın nüfus yaş dağılımına uyarlanarak Türkiye'deki yıllık insidans 14.728 kişi olarak hesaplandı. Bunların hepsine CMF rejimi uygulaması söz konusu olduğunda toplam maliyetin $90.506.504 \times 10^3$ TL (2208×10^3 Dolar) - $190.326.995 \times 10^3$ TL (4642×10^3 Dolar), on yıl sonrası itibarıyla kurtarılan her kadın yaşamı için maliyeti 61.438.522 TL (1499 Dolar) - 323.645.506 TL (7894 Dolar) TL olarak hesaplandı. CMF, FAC ve FEC kemoterapi rejimlerinin ayrı ayrı rutin olarak kullanılması halinde antrasiklin tedavisi ile beşyüz milyar lirayı bulan maliyet farkı olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

1. Lippman M.E. : Epidemiology of Breast Cancer. Diagnosis and Management of Breast Cancer WP870 D.A 1988 : 1 - 7
2. Mant D. and Vessey M.P. : Epidemiology and Primary Prevention of Breast Cancer. The Breast - Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Philadelphia 1991 : 235-246
3. Harris J.R., Morrow M., Bonadonna G.: Cancer of the Breast. Cancer Principles and Practice of Oncology, Fourth Edition. Boston 1993: 1264 - 1332
4. Baum M. : The History of Breast Cancer. In Forbes JF, ed. Breast Disease. Edinburgh : Churchill Livingstone 1986 : 95 - 105
5. Baum M. : Breast Cancer 2000 BC to 2000 AD. Time for a Paradigm Shift Acta Oncologica 1993 ; 32 : 3 - 8
6. Baum M. : Quack Cancer Cures or Scientific Remedies ? Clinics in Oncology 1983 ; 9 : 275
7. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al: Eight Year Results of a Randomised Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Lumpectomy with or without Irridiation in the Treatment of Breast Cancer. New England Journal of Medicine 1989 ; 320 : 822-828
8. Paget S.: The Distribution of Secondary Growths in Carcinoma of the Breast. Lancet 1989 ; 1 : 571 - 573
9. Baum M., Berstock DA.: Breast Cancer, Adjuvant Therapy. Clinics in Oncology, Breast Cancer 1982 ; 1 : 901-916
10. Jones R. B. and Shpall E.J. : Treatment of Breast Cancèr in the 1990. Drugs 1992 ; 43 : 141-145
11. Ravdin P.M. : Breast Cancer. Malignant Diseases and Their Treatment Section V 1990 : 139 - 144

12. Prof. Dr. Tuncer İ., Doç. Dr. Burgut R., Doç. Dr. Bozdemir N., Dr. Çoşar E.F.: Türkiye'de Kanser Sıklığı. Adana 1994 : 15 - 64
13. Kardinal C.G. : Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer. Chemotherapy of Breast Cancer. Philadelphia 1992 : 948 - 988
14. EORTC Breast Cancer Cooperative Group: Adjuvant Systemic Therapy. Manual for Clinical Research in Breast Cancer. Brussels 1991 : 53-57
15. Davidson N.E. and Lippman M.E. : Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Diagnosis and Management of Breast Cancer. WP 870 DIA 1988 : 348 - 368
16. Fisher B. : Contributions to the Understanding and Management of Breast Cancer. Steiner Award Lecture 1992. International Journal of Cancer 1993 ; 55 : 179-180
17. Bonadonna G. : Evolving Concepts in the Systemic Treatment of Breast Cancer. Cancer Research 1992 ; 52 : 2127 - 2137
18. Sledge G.W., Henderson I.C., Clark G.M. : Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer : Problems, Questions, and Solutions 1992 : 5-17
19. Antman K.H.: Dose Intensive Adjuvant Therapy in Breast Cancer. Problems, Questions and Solutions 1992 : 80 - 85
20. Shapiro C.L. and Henderson I.C. : Adjuvant Therapy of Breast Cancer. Hematology-Oncology Clinics of North America 1994 ; 8 : 213 - 231
21. Marty M. : FEC vs CMF : The ICGC Experience. Anthracyclines in the Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer 1992 : 13 - 19
22. Hortobogyi G.N., Buzdar A.U.: 17 years Experience with Anthracycline- Containing Regimens at the MD Anderson Cancer Center. Anthracyclines in the Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer. Chester 1992 : 19 - 25
23. Buzzoni R., Bonadonna G., Valagussa P., Zambetti M. : Adjuvant Chemotherapy with Doxorubicin plus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in the Treatment of Resectable Breast Cancer with more than Three Positive Axillary Nodes. Anthracyclines in the Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer. Chester 1992 : 3 - 13
24. Fisher B., Redmond C., Legault-Poisson S., Dimitrov N.V. : Postoperative Chemotherapy and Tamoxifen Compared with Tamoxifen Alone in the Treatment of

- Positive Node Breast Cancer Patients Aged 50 years and Older with Tumors Responsive to Tamoxifen: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *Journal of Clinical Oncology* 1990 ; 8: 1005 - 1018
25. Bonadonna G. : From Adjuvant to Neo-Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Breast Cancer: The Experience of the Milan Cancer Institute. Steiner Award Lecture 1992. *International Journal of Cancer* 1993 ; 55 : 1 - 4
26. Bonadonna G., Valagussa P.: Breast Cancer - Adjuvant Therapy with Anthracyclines. *Annals of Oncology* 1992 ; 3 : 417 - 418
27. Pritchard K.I. : Adjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer - A Tale of Relapse and Survival. *Lancet* 1994 ; 343 : 370
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group : Adjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer. *Lancet* 1992 ; 339 : 27
29. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group : Systemic Treatment of Early Breast Cancer by Hormonal, Cytotoxic or Immune Therapy - Part I. *Lancet* 1992 ; 339 : 1 - 15
30. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group : Systemic Treatment of Early Breast Cancer by Hormonal Cytotoxic or Immune Therapy Part II. *Lancet* 1992 ; 339 : 71 - 85
31. Glick J.H., Gelber R.D., Goldhirsch A., Senn H.J. : Meeting Highlights : Adjuvant therapy for Primary Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1992 ; 84 : 1479 - 1485
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian Ablation in Early Breast Cancer : Phoenix Arisen ? *Lancet* 1992 ; 339 : 95
33. Bocardo F., Rubagothi A., Amoroso D., Nenci I., et al: Chemotherapy (CT) vs Tamoxifen (T) vs Chemotamoxifen (CTT) Treatment in N+, ER+ Breast Cancer Patients (b.c.pts.). Ten Year Results of the 1 st Grocta Trial *Annals of Oncology* 1994 ; 5 (Suppl.8) : 19
34. The Council on Scientific Affairs, American Medical Association : Management of Patients with Node-Negative Breast Cancer. *Archives of Internal Medicine* 1993 ; 153 : 58 - 67

- 35.Rajagopal S., Goodman P.J. and Tannock I.F. : Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Discordance Between Physicians' Perception of Benefit and the Results of Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology* 1994 ; 12 : 1296 - 1304
- 36.Shapiro S., Strax P., Venet L., Venet W.: Changes in Five - year Breast Cancer Mortality in a Breast Cancer Screening Program. *The Challenge of Epidemiology*. WA3, CHA 1989 : 874 - 888
- 37.Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L., Gao Y.T., Ferlay J. and Powell J.: Cancer Incidence in Five Continents 1992 ; 6 : 1 - 1100
- 38.Horton R. : US Cancer Statistics. *Lancet* 1994 ; 343 :594
- 39.World Health Organization : *World Health Statistics Annual*. Geneve 1993 : 8 - 555
- 40.1993 Türkiye İstatistik Yıllığı - T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü. Ankara 1993 : 707
- 41.1990 Genel Nüfus Sayımı - T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü. Ankara 1990 : 70 - 73
- 42.Aralık 1994 Sağlık Bakanlığı İlaç Fiat Listesi
- 43.Smith T.J., Hillner B.E., Desch C.E.: Efficacy and Cost-Effectiveness of Cancer Treatment : Rational Allocation of Resources Based on Decision Analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 1993 ; 85 : 1460 - 1474
- 44.Koopmanschap, M.A; Van Roijen L., Bonneux L. :Current and Future Costs of Cancer. *European Journal of Cancer* 1994 ; 30A : 60 - 65
- 45.Delorma J., Lejenne C., Hislen C., Buck M., Piana L., et al: Cost Analysis of Adjuvant Therapies in Primary Breast Cancer. *Annals of Oncology* 1994 ; 5 (Supply 8) : 21
- 46.Carih A. , Rutten F.H., Bonsel G.J.: Measurement and Valuation of Quality of Life in Economic Appraisal of Cancer Treatment, *European Journal of Cancer* 1994 ; 30A : 111-117
- 47.EORTC Breast Cancer Cooperative Group: Minimal Requirements and Optimal Options in the Design of a Quality of Life Study. *Manual for Clinical Research in Breast Cancer*. Brussels 1991 : 82-87

- 48.Kesteloot K. : Predicting the Future Health Care Expenses of Cancer. European Journal of Cancer 1994 ; 30A : 3 - 4
- 49.Springer F. Manual of Clinical Oncology, UICC. Berlin 1990 : 1-50
- 50.Carbone PP. Breast Cancer Adjuvant Therapy. Cancer 1990 ; 66 : 1378-1386

