

LOKAL İLERİ MEME KANSERİ 2010 İSTANBUL MEME KANSERİ KONSENSUS TOPLANTISI

Nilüfer Güler¹, Bülent Karabulut², Mehmet Ali Koçdor³, Handan Kaya⁴, Gül Esen⁵, Cihangir Özasan⁶, Pınar Saip⁷, İlkur Görken⁸

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı emekli öğretim üyesi, Ankara, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Sađlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

⁷İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁸Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER-2010 ISTANBUL BREAST CANCER CONSENSUS MEETING

ABSTRACT

The definition of locally advanced breast cancer mainly describes the clinically stage III disease. The aim of neoadjuvant chemotherapy (NACT) is achieving the chance of applying breast-conserving surgery (BCS) in primary operable breast cancer; ensuring the opportunity of operation and prolong the survival in inoperable and inflammatory breast cancer (IBC). The complete staging of the disease should have been completed before the NACT. Tru-cut biopsy of the mass in the breast should be carried out and it should be enough to examine ER, PR and HER-2 status and archive. The place of the primary tumor should be marked before the surgery. As NACT, anthracycline and taxan containing regimens should be applied preferably sequentially until the maximum response can be achieved. The response should be assessed clinically and radiologically before surgery, and pathologically after surgery. BCS should be carried out including the place of the primary tumor. Total mastectomy is the standart operation in inoperable and IBC. Sentinel Lymph Node Biopsy is controversial after NACT. Neoadjuvant hormonal therapy can be used for postmenopausal and hormone-receptor (HR) strongly positive patients who rejected chemotherapy or who is not able to take chemotherapy. After completion of chemotherapy, HR positive patients should receive hormonotherapy, for five years according to the menopausal status. HER-2 positive patients should receive trastuzumab concurrently with NACT and it should be continued after the surgery as a part of adjuvant treatment and completed into total of 52 weeks usage. All patients should receive radiotherapy postoperatively regardless of the response to NACT.

Key words: breast cancer, locally advanced, treatment

ÖZET

Lokal ileri meme kanseri tanımı asıl olarak klinik evre III meme kanserlerini ifade eder. Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) cerrahi öncesi yapılan kemoterapi (KT) uygulamasına verilen isimdir. NAKT'de amaç, primer operabl meme kanserlerinde meme koruyucu cerrahi (MCK) şansını arttırmak, inoperabl ve inflamatuvar meme kanserlerinde (İMK) ise operabiliteyi sağlamak ve sağkalımı uzatabilmektir. NAKT öncesi hastanın öykü, fizik inceleme ve evreleme tetkiklerinin tamamlanmış olması gereklidir. Memedeki kitleden kalın iğne biyopsisi yapılmalıdır; bu örnek ER, PR, HER-2 çalışmalarının yapılabilmesi ve arşivleme için yeterli olmalıdır. Primer tümör yatağı işaretlenmelidir. Tedavide antrasiklin ve taksan içeren KT rejimleri, tercihen ardışık olarak ve maksimum tümör yanıtı elde edilene kadar uygulanır. Tedavi yanıtı cerrahi öncesi klinik ve radyolojik olarak, cerrahi sonrası patolojik olarak değerlendirilmelidir. MCK yapılacak olan hastalarda cerrahi, primer tümör yatağını içerecek şekilde yapılmalıdır. İnoperabl ve İMK'de modifiye radikal mastektomi asıl cerrahi yöntemdir. NAKT sonrası sentinel lenf nodu biyopsisi uygulamasının yeri henüz bilinmemektedir. Kemoterapi alması sakıncalı olan veya KT'yi kabul etmeyen ve hormon reseptörleri (HR) kuvvetli pozitif olan postmenopozal hastalara, neoadjuvan hormonal tedavi önerilebilir. Kemoterapilerini tamamlayan HR pozitif hastalara hormonal tedavi, 5 yıl süreyle, hastanın menopozal durumuna göre seçilerek önerilmelidir. HER-2 pozitif olan tüm hastalara NAKT ile birlikte trastuzumab başlanmalıdır ve cerrahi sonrası da adjuvan olarak devam edilmeli ve 52 haftaya tamamlanmalıdır. Tüm hastalara NAKT yanıtına bakılmaksızın postoperatif dönemde radyoterapi uygulanmalıdır.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, lokal ileri evre, tedavi

Giriş ve tanımlama

Lokal İleri Meme Kanseri (LİMK) tanımı asıl olarak evre III meme kanserlerini ifade eder. Heterojen bir hastalık grubu olup bu grup içinde yavaş seyirli tümörler olabildiği gibi biyolojik olarak ağressif tümörler de bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde LİMK tüm yeni meme kanserlerinin %5-20'si iken, gelişmemiş toplumlarda bu oran %73'lere

(Nijerya) kadar çıkabilmektedir. Bu farklılıkta, toplumun eğitim düzeyi, iletişim araçlarının etkinliği, ülkede tarama programlarının bulunup bulunmaması rol oynamaktadır (1,2). Yaklaşık 2500 hasta içeren Türkiye epidemiyolojik çalışmasında evre IIIA meme kanserinin oranı %14 ve evre IIIB meme kanserinin oranı %6 olarak saptanmıştır (Novartis çalışması, yayımlanmamış bilgi).

Tablo 1. Klinik Evrelere göre LİMK sınıflaması (1-4)

• Primer Operabl	
– Evre II B	T3 N0 M0
– Evre III A	T3 N1 M0
– Memeye göre primer tümör büyüklüğünün fazla olması	
• İnoperabl	
– Evre III A	T0-3 N2 M0
– Evre III B	T4 N0-2 M0
– Evre III C	T1-4 N3 M0
– İnflamatuvar meme kanseri	(T4d)

Klinik olarak aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı LİMK tanımı içinde yer almaktadır (1-3):

- Tümör boyutunun >5 cm olması (T3) ve aynı tarafta aksillada mobil lenf bezlerinin ele gelmesi
- Tümörün boyutu ne olursa olsun göğüs duvarına invazyon (yalnız pektoral kas tutulumu olmayan) olması ve/veya cilt tutulumu (aynı taraf memede ülserasyon ve/veya satellit nodüller veya inflamatuvar meme kanseri kriterlerine uymayan ödem) (T4a ve T4b)
- Aynı taraf aksillada birbirlerine veya çevre dokulara yapışık aksiller lenf bezlerinin bulunması (N2a)
- Aynı taraf internal mamari lenf nodlarında aksiller tutulum olmaksızın metastaz (N2b)
- Aynı tarafta aksilla ve internal mamari lenf nodlarına metastaz (N3b)
- Aynı taraf infra veya supraklaviküler lenf bezi metastazı (N3a ve N3c)
- İnflamatuvar meme kanseri (İMK): Meme derisinin >1/3'ünü tutan ödem, eritem, portakal kabuğu görünümü (T4d)
 - o Klinik olarak lenf bezlerinin değerlendirilmesi, fizik muayene ve lenfosintigrafi hariç görüntüleme yöntemleri ile mümkündür (3). Şüpheli lenf bezlerinden ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve sitolojik inceleme yapılabilir. Eksizyonel biyopsi olmaksızın lenf bezlerindeki metastatik hastalığın İİAB ile saptanması (f) ile gösterilir: cN2(f) gibi (3).

Klinik evre olarak ele alındığında ise IIIA, IIIB ve evre IIIC hastalığı içine almaktadır. İMK'de (T4d) LİMK içine alınmaktadır. Son yıllarda operabl, ancak memeye oranla tümör boyutu büyük olan ve mastektomi gerektiren çoğu evre II meme kanseri ve evre IIB meme kanseri de LİMK grubu içine alınmaktadır (1,2,4). Evre IIB ve evre T3N1M0-III A hastalar operabl LİMK; evre T0-3N2M0-III A ve evre IIIB ve evre IIIC hastalar inoperabl LİMK olarak sınıflandırılmaktadır. Klinik evrelemeye göre hasta alt grupları Tablo 1'de özetlenmiştir. Operabl LİMK'de asıl amaç meme koruyucu cerrahi (MKC) şansını sağlayabilmek, inoperabl meme kanserinde ise operabiliteyi sağlayabilmektir. Operabl LİMK'lerde önce cerrahi, takiben adjuvan kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) yapılabilirse de günümüzde hem operabl hem de inoperabl LİMK'lerde neoadjuvan

Tablo 2. LİMK' da hastanın başvurusu anında yapılması gereken temel işlemler (2-5)

Tanı	Tedavi öncesi tetkikler
<ul style="list-style-type: none"> • Memedeki kitleden kor biyopsi (İdeal olan birden fazla noktadan alınmalı) veya İnsizyonel biyopsi • Memeden tanı amaçlı İİAB yapılmamalıdır. Ancak aksiller evreleme amaçlı, aksiller lenf düğümlerinden İİAB yapılabilir. • Tanı amaçlı alınacak meme dokusu, boyama işlemleri ve ileri dönemlerde yeniden değerlendirme için arşivlemeye yetecek miktarda olmalıdır. • MKC planlanan hastalarda tümör yatağı mutlaka işaretlenmelidir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hikaye-FM • Tam kan sayımı • Biyokimyasal tetkikler • Akciğer grafisi ve/veya Toraks BT • Patolojik değerlendirme; ER, PR, c-erbB-2 (HER-2) çalışmaları • Bilateral mamografi ve meme USG • Kemik sintigrafisi • Abdominal USG ve/veya BT veya veya MRG • Meme MRG, • PET-BT?

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi; **FM:** Fizik muayene; **BT:** Bilgisayarlı tomografi; **USG:** Ultrasonografi; **MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme; **PET-BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi; **MKC:** Meme koruyucu cerrahi; **ER:** Östrojen Reseptör; **PR:** Progesteron Reseptör.

KT (NAKT) (indüksiyon KT'si, primer KT, preoperatif KT) standart uygulama haline gelmiştir: NAKT lokorejyonel tedavi öncesi yapılan sistemik tedavi anlamına gelmektedir. Avantajları (1,2,4) ;

1. İnoperabl tümörün operabl hale gelmesi
2. Sistemik hastalığın erken kontrolüyle mikrometastazların eliminasyonu
3. Tümörün tedaviye yanıtını izlemeye imkan verdiği için in vivo duyarlılık testi yerine geçmesi
4. Tümörün vasküler yapısı bozulmadan tedavi uygulanabilmesi
5. Prediktif markırları belirleyebilmek
6. MKC'ye olanak sağlamak
7. Sağkalımı uzatabilmek olarak sıralanabilir.

Dezavantajları ise MKC sonrası lokal nüks riskinin artması, prognostik bilgilerin kaybedilmesi, fazla tedavi, primer tümör yanıtıyla sistemik mikrometastazların yanıtının farklı olması, primer tümörün biyolojik özelliklerinde değişme ve lokal tedavinin gecikmesi olarak sıralanabilir (1,4). Tablo 2'de NAKT'nin avantajları ve dezavantajları özetlenmiştir.

İMK, LİMK içinde farklı bir grup olarak ele alınmaktadır. Memenin 1/3 veya daha fazlasını kaplayan tipik deri değişiklikleri ve hızlı klinik seyirle karakterizedir. Meme derisi lenfatikleri içersinde invaziv tümör varlığı tanıyı desteklemekle beraber, tipik klinik bulgular yoksa tek başına inflamatuvar kanser tanısı koymak için yeterli değildir (3). Memede belirgin bir kitle yoktur. Tüm meme kanserlerinin %1-6'sını oluşturur. Noninflamatuvar meme kanserlerine göre daha genç yaşta görülmektedir (58.8 ± 14.8 İMK ve 61.7 ± 14.4 noninflamatuvar meme kanseri; p < .0001). SEER (Surveillance,

Epidemiology, End Results) verilerine göre son yıllarda insidansında bir artış görülmektedir: İnsidans, 1988-1990 yılları arasında 100.000'de 2 iken 1997-1999 yılları arasında 100.000'de 2,5 olmuştur ($p < 0.001$)(1,2,5).

LİMİK'de hastanın başvuru anından itibaren, tüm tanı ve tedavi stratejileri **MULTİDİSİPLİNER KONSEY KARARLARI** ile belirlenmelidir. Konseyde radyolog, patoloğ, cerrah, medikal onkoloğ ve radyasyon onkoloğ bulunmalıdır. Bu durum tedavi başarısını arttırmada en önemli basamaklardan birisidir.

Sistemik Tedavi Öncesi Yapılması Gereken Klinik-Radyolojik-Patolojik Değ erlendirmeler (1,2,4,5)

1- **Öykü-fizik inceleme:** Sistemik tedavilere başlanmadan önce hastadan ayrıntılı öykü alınmalı ve tam fizik muayenesi yapılmalıdır. Memede ve lenf bezi bölgelerindeki ele gelen tüm kitlelerin boyutları, meme derisinin özellikleri kaydedilmelidir. Özellikle inflamatuvar meme kanserinde fotoğraf çekilmesi yanıtın izlenebilmesine yardımcı olacaktır.

2- **Görüntüleme:** Meme ve aksillanın görüntülenmesinde bilateral mamografi ve meme-lenf bezi bölgelerinin (aksilla, supra ve infraklavikuler bölge ve internal mamari lenf bezleri) ultrasonografisi (USG) standarttır. Ancak, hasta isteği ile MKC planlanan hastalarda memenin Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) daha etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Evreleme amaçlı PA Akciğ er grafisi, batın USG mutlaka yapılmalıdır. Bu konvansiyonel yöntemlerle evrelemede kuşku var ise, BT (Bilgisayarlı tomografi) ve MRG gibi ileri radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. PET-BT (Pozitron Emisyon Tomografisi) ise, diğ er görüntüleme yöntemleriyle kesin sonuca varılamayan durumlarda istenmelidir, tüm hastalarda yapılması önerilmemektedir.

3- **Tanısal biyopsi:** LİMİK olgularında başlangıç aşamasında, tercih edilmesi gereken histopatolojik örnekleme yöntemi, minimal invaziv olması, yüksek tanısal doğruluğ u ve sağlıklı hücrel ve moleküler analizlerin yapılabilmesine olanak sağlaması açısından memedeki kitleden kalın iğ ne(kor) biyopsisi olmalıdır. Tercihen örneklemenin birden fazla yapılmasında yarar vardır. Ülkemiz koşullarında kalın-iğ ne biyopsinin yapılamadığı durumlarda insizyonel biyopsi alınabilir. Aksiller lenf bezi (ALB) metastazının varlığ ının neoadjuvan tedavi öncesi belirlenmesinin **yeni Tümör-Nodül-Metastaz (TNM) evrelemesine** göre tedavi yanıtının belirlenmesi bakımından özel bir önemi vardır (3). Klinik veya radyolojik olarak pozitif lenf bezleri varlığ ında bu bölgelerden İİAB ya da kalın iğ ne biyopsisi alınmalıdır. **Sentinel lenf nodu biyopsisi** (SLNB), klinik ya da radyolojik olarak lenf nodu (-) olan olgularda yapılabilir (3,6,7).

4-Patolojik yanıt oranlarının belirlenmesi açısından ve NAKT sonrası MKC düşünölen olgularda, orijinal tümör lokalizasyonunun ve sınırlarının bilinmesi özellikle önemlidir. Koruyucu tedavi, hasta tarafından arzulanıyor ve hekim tarafından planlanıyor ise

Tablo 3. Neoadjuvan Kemoterapi'nin Avantaj ve Dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
<ul style="list-style-type: none">• Daha az ilaç direnci• İlaç duyarlılığ ının in vivo testi• Etkisiz tedavi kullanımını engellemesi• Kozmetik sonuçlar• Tümör vaskülaritesini etkilenmemiş olması• MKC* şansının artması• Hastaliksız sağkalımda uzama• Genel sağkalımda uzama ?	<ul style="list-style-type: none">• İlaç direnci gelişebilir• MKC sonrası lokal nüks riskinde artma• Prognozla patoloji korelasyonunun bozulması• Primer tümörün biyolojik özelliklerinde değişme• Fazla tedavi• Büyük rezidüde ne yapılacağının bilinmemesi• Lokal tedavinin gecikmesi (%3-7)• Primer tümör yanıtıyla sistemik hastalık yanıtının farklı olması.

*MKC: Meme koruyucu cerrahi

neoadjuvan tedavi öncesinde orijinal tümör yatağı ve sınırlarının işaretlenmesi gereklidir. Zira klinik tam yanıt gibi görölen olguların bir bölümünde mikroskopik tümör kalıntıları kalabilmektedir.

5-**Patolojik Değ erlendirme:** Patolojik tanı doku örneği üzerinde konulmalıdır. Memeden İİAB yapılmamalıdır. Ancak aksilla ve/veya diğ er lenf bezi bölgelerinin patolojik değ erlendirmesi amacı ile İİAB yapılabilir. Alınan biyopsi örneğinin, tümör tipinin belirlenmesi ve İHK (İmmün Histo Kimyasal) işlemler için yeterli olması gereklidir. Bunun yanı sıra, ileri dönemlerde yapılacak ilave işlemler için arşivlenebilecek yeterlilikte olması önemlidir. Doku örneğinde ER(Östrojen reseptör), PR(Progesteron reseptör) ve c-erbB-2 (HER-2) mutlaka çalışılmalıdır.

Kalın İğ ne (kor) Biyopsi Raporunda Belirtilmesi Gereken Özellikler

1. Histolojik tip
2. Grade (özellikle mitotik indeks)
3. Vasküler invazyon
4. İn situ odak varlığı
5. ER, PR ve HER-2 durumu olarak sıralanabilir.

Hastanın başvurusundan sonra yapılması gereken temel işlemler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Neoadjuvan sistemik tedaviler

Neoadjuvan Kemoterapi (NAKT)

LİMİK'de, mültidisipliner tedavi yaklaşımlarıyla, özellikle tedaviye KT'nin eklenmesiyle anlamlı bir sağkalım avantajı sağlanmıştır. Yalnız lokal tedavilerle 5 yıllık sağkalım %29-36 iken KT eklenmesiyle bu oran %63'lere çıkmıştır (8,9).

LİMİK'de, sistemik tedavinin başarısını belirleyen prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bunlar;

Tablo 4. NAKT*'ye yanıtı belirlemede prediktif faktörler

Prediktif faktör	İyi yanıt	Kötü yanıt
Primer tümör büyüklüğü	Küçük	Büyük
Tümör grade'i	Yüksek	Düşük
Ki-67 proliferasyon indeksi	Yüksek	Düşük
S faz fraksiyonu	Yüksek	Düşük
MDR fenotipi	Düşük	Yüksek
HER-2 ekspresyonu		
Doksorubisin	Yüksek	Düşük
Mitoksantron	Düşük	Yüksek
Apoptotik indeks	Yüksek	Düşük
Tümör tipi	İnvazif duktal	İnvazif lobüler
Menopoz durumu	Premenopozal	Postmenopozal
NAKT*'ye yanıt	Erken	Geç
ER**	Negatif	Pozitif

*NAKT: Neoadjuvan kemoterapi **ER: Östrojen reseptör

- Başlangıçtaki hastalık evresi
- Primer tümörde KT ile % 50'den fazla küçülme
- Tümör grade'i
- Genç yaş
- Klinik olarak negatif aksilla
- Primer tümör ve aksiller lenf bezlerindeki patolojik yanıt olarak sıralanabilir.

Günümüzde tedavi başarısını belirleyen en önemli prognostik faktör patolojik tam yanıt (pTY) olarak kabul edilmektedir. pTY'nin tanımı değişik kaynaklarda değişik olarak yapılmaktadır (9,10); NAKT sonrası meme ve /veya ALB tümör kalmaması olarak tanımlanmaktadır. En iyi sağkalım, NAKT sonrası meme ve ALB'de tümör negatif olan hastalarda görülmektedir

LİMK'de NAKT'ye yanıtı predikte eden faktörler tanımlanmıştır. Tablo 4'te, prediktif faktörler özetlenmiştir (4,9). Küçük tümörlerde, yüksek proliferasyon indeksi olan tümörlerde, ilaç direnç parametreleri (Multiple Drug Resistance:MDR) düşük olan tümörlerde, NAKT'ye erken yanıt veren tümörlerde, invazif duktal karsinomda, hormon reseptör(HR) negatif olan tümörlerde, premenopozal hastalarda , yüksek apoptotik indeksi olan tümörlerde NAKT'ye yanıt daha iyi olurken HER-2 durumuna göre yanıt değişiklik göstermektedir. Son yıllarda tek parametreler yerine biyolojik markır setleri kullanılarak NAKT'ye yanıtı belirleyebilme çalışmaları yapılmaktadır(10).

Operabl meme kanserinde NAKT (Tablo 5): Operabl LİMK'de NAKT, başvurusunda operasyona uygun olan, ancak MKC isteyen T3N0M0 ve T3N1M0 hastalar veya memeye göre kitlesi

büyük olan hastalar için operasyon öncesi uygulanacak KT olarak tanımlanabilir. Bir çok tedavi kılavuzu başlangıç tedavisi olarak antrasiklin içeren KT rejimlerini önermektedir (5,11,12). Adjuvan tedavide olduğu gibi neoadjuvan tedavi olarak ta bir çok Amerika çalışması doksorubisin ve siklofosamid (AC)'i en sık olarak fluorourasil ile kombine şekilde (CAF veya FAC), Avrupa ve Kanada çalışmaları ise antrasiklin olarak epirubisinli rejimleri (CEF veya FEC) kullanmaktadır(13-15). Diğer etkin antrasiklin temelli rejimler ise doksorubisin ardından CMF(Siklofosamid-Metotreksat-Fluorourasil) ve yoğun çoklu ilaç rejimleridir (16,17). 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 (18). Ancak evre II hastalarda preoperatif KT'nin postoperatif adjuvan KT'ye göre sağkalım farkı yarattığı gösterilememiştir. Bu çalışmanın sonucunda pTY'nin çok önemli bir prognostik parametre olduğu belirlenmiştir ve primer KT alan 683 hastanın %9'unda pTY elde edilmiştir. Klinik TY'li hastalarda 5 yıllık hastalısız sağkalım(HS) ve genel sağkalım(GS) %56 ve %64 iken ,pTY'li hastalarda bu oranlar %87 ve %89 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın 16 yıllık uzun dönem sonuçları yayınlanmıştır(19). On yıllık HS ve GS oranları pTY görülen ve görülmeyen hastalarda HS için sırasıyla %75-%52 ve GS için %86-%66 olup aradaki fark çok anlamlıdır(p<0.0001).

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(AP) veya EC yerine epirubisin+dosetaksel(ED) gibi antrasiklin temelli rejimin bir parçası şeklinde olabilir(20-34).Taksanların neoadjuvan tedavi rejimlerindeki etkinliği TAX-301 (Aberdeen) çalışmasının ön raporlarında sunulmuş olup, bu çalışmada 162 hastaya baştan 4 siklus CAVP (AC + vincristine ve prednisolone) rejimi verilmiş ve takiben yanıt veren hastalar 2 kola randomize edilmişlerdir: Birinci kol 4 siklus daha aynı rejime devam ederken diğer kola 4 siklus dosetaksel(D) uygulanmıştır(20,35). Yanıt vermeyen hastaların tümüne D uygulanmıştır. Ardışık D alan grupta pTY oranı daha fazla olup (%34 ve %16) CAVP ile klinik tam yanıt(kTY) ulaşamayan %55 oranındaki hasta ardından aldıkları 4 siklus D ile kTY'ye ulaşmışlardır. Bu çalışmanın son raporlarında da 5 yıllık sağkalım açısından ardışık 4 siklus D alan grubun daha avantajlı olduğu görülmektedir (%97 vs %78; p=0.04) (35).

Prospektif randomize bir faz III çalışma olan NSABP B-27 çalışması-na operabl invazif meme kanseri tanısı almış olan 2411 kadın hasta (1072 hastanın tümör çapı 4 cm'den büyük) alınmış ve 3 tedavi koluna ayrılmışlardır (23):

Tablo 5. Primer operabl ve inoperabl meme kanserinde randomize NAKT çalışmaları

Çalışma	Hasta No	Tedavi kolları	% pTY	% MKC oranı
NSABP B18	1523	AC---Cerrahi Cerrahi---AC	9	67 60 p<0.002
NSABP B27	2411	4AC---Cerrahi 4AC---4D---cerrahi 4AC---Cerrahi---4D	9,2 18,9 10,1	85,7 90,7 85,4
Aberdeen	162	4 CAVP sonrası Yanıt yok---4D---Cerrahi Yanıt var 4 CAVP---Cerrahi veya 4 D---Cerrahi	16 34	48 67
ECTO	1355	Cerrahi---4A---4CMF Cerrahi---4AP---4CMF 4AP---4CMF---Cerrahi	23	34 65 p<0.001
GEPARDUO	913	4 AD---Cerrahi 4 AC---4D---Cerrahi	7 14,3 p<0.001	58,1 63,4 p=0.05
MDAKM	258	4P---Cerrahi 4P---4FAC---Cerrahi	15,7 28,2 p=0.02	18,6 23,6 p=0.05
GEPARTRIO	2106	2 kür TAC sonrası Yanıt yok 4 TAC---Cerrahi veya 4 NX--- Cerrahi Yanıt var 4 TAC---Cerrahi veya 6 TAC---Cerrahi	5,6 25,2	28,5 40,7 p<0.0001
GEPARQUATTRO	445	EC±Tr--- D±Tr--- X±Tr EC±Tr --- DX±Tr EC±Tr --- D±Tr	Trastuzumabsız kollar arasında fark yok	----

A: Adriamisin; **P:** Paklitaksel; **D:** Doseetaksel; **AC:** Adriamisin-Doseetaksel; **AC:** Adriamisin-Siklofosfamid; **AP:** Adriamisin-Paklitaksel; **CMF:** Siklofosfamid-Metotreksat-Fluorourasil; **TAC:** Doseetaksel-Adriamisin-Siklofosfamid; **EC:** Epirubisin-Siklofosfamid; **X:** Kapesitabin; **DX:** Doseetaksel-Siklofosfamid; **CAVP:** Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednizolon; **NX:** Vinorelbin-Kapesitabin; **FAC:** Fluorourasil-Adriamisin-Siklofosfamid; **ECTO:** European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer
MDAKM: MD Anderson Kanseri Merkezi

1. kol: Preoperatif 4 siklus AC, ardından operasyon
2. kol: Preoperatif 4 siklus AC, ardından 4 siklus D, ardından operasyon
3. kol: Preoperatif 4 siklus AC, ardından operasyon, ardından 4 siklus D.

Bu çalışma sonucunda varılan sonuçlar şunlardır: Patolojik TY oranı 2. kolda 1. koldan daha yüksek olmakla beraber (%26 ve %12,8)

bu çalışmada AC sonrası uygulanan D HS veya GS farkı yaratmamıştır (23). Ancak preoperatif D alan grup içinde ; AC ile parsiyel yanıt sonrası D alan hastalarda ,AC'ye yanıtız hastalara göre bir miktar HS avantajı gözlenmiştir (HR=0,71; %95 CI, 0,55-0,91; P=0.007).Bu çalışma ile ilgili bir eleştiri ise tamoksifenin KT ile beraber başlanmış olması ve bunun D'den faydalanma oranını düşürmüş olabileceğidir.

European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO) çalışmasına 1355 operabl meme kanserli hasta alınmış ve cerrahi sonrası 4A sonrası 4CMF veya 4Apaklitaksel(AP) sonrası 4CMF veya neoadjuvan 4AP ve 4CMF'yi takiben cerrahi kollarına randomize edilmişlerdir (36).Çalışmanın sonucunda MKC oranı neoadjuvan tedavi kolunda %65 ve cerrahi kolunda %34 olarak bulunmuştur(p<0.001).Neoadjuvan KT kolunda pTY %23'tür.

Bütün bu çalışmalar Tablo 5'te özetlenmiştir.

Sonuçta tedaviye taksan eklenmesinin faydalı olacağı yaygın bir görüş olmakla birlikte henüz tam cevaplanmamış sorular da mevcuttur:

1- Antrasiklin ve taksanların beraber kullanılması mı, yoksa ardışık kullanılması mı daha etkilidir? Yanıt henüz belli değildir, ancak ardışık kullanımın daha etkin olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur.Dokuzyüzönüç kadın hastanın katıldığı GeparDuo çalışmasında (T2-3 N0-2 M0) bir kola 4 kür doz yoğunA (50 mg/m²) + D(75 mg/m²) 14 gün aralarla koloni stimule edici faktör (GCSF) desteğinde uygulanmış olup, diğer kola 4 kür standart AC ardından tek ajan 21 günde bir D(100 mg/m²) uygulanmıştır. Patolojik tam yanıt ardışık tedavi kolunda daha iyi bulunmuştur (%14 ve %7) (37)(Tablo 5). Evans (AD ve A takiben D) ve Untch'un (EP ve E takiben P) çalışmalarında da antrasiklin-taksan kombinasyonuyla antrasiklin ve taksanın ardışık kullanılması karşılaştırılmış ve ardışık kullanımda yanıt oranları daha yüksek bulunmuştur(30,38). Diğer 2 çalışmada da neoadjuvan AC ve AD arasında ve, AP ve AC arasında fark bulunamamıştır (34,39).Sonuç olarak eğer taksanlar indüksiyon tedavisine eklenecekse antrasiklinler ile ardışık olarak uygulanması daha çok tercih edilen uygulama şeklidir. Antrasiklin-taksan sıralamasında (önce antrasiklin veya önce taksan) hangi sıralamanın daha iyi olacağı da araştırılmış ve araştırılmaktadır. Sonuçlar çelişkili olup net bir sonuca ulaşılamamıştır.

2- Eklencek olan taksanın da antrasiklin gibi nasıl uygulanacağı (haftalık veya 3 haftada bir) halen belirli değildir (40). Paklitakselin doz yoğun veya haftalık uygulaması daha iyi gibi görünmekle beraber doseetakselin etkinliği uygulama sıklığından daha bağımsız gibi görünmektedir (9,40). SWOG 0012 çalışmasında 265 lokal ile-ri meme kanserli kadın hasta;

1. kol: Standart AC (3 haftalık uygulama)
2. kol:G-CSF destekli haftalık doksorubisin + devamlı oral siklofosfamid (metronomik tedavi) kollarına ayrılıp 15 hafta bu tedaviyi almışlar, ardından her iki grup ta 12 hafta boyunca haftalık P tedavisi almışlardır (41). Ön raporda metronomik tedavi alan grupta daha

Tablo 6. Primer operabl ve inoperabl lokal ileri meme kanserlerinde randomize neoadjuvan hedefe yönelik tedavi çalışmaları

Çalışma adı	Hasta No Hasta özellikleri	Neoadjuvan tedavi	% pTY*	P değeri	% MKC	P değeri
MDAKM	64	PTr---- FECTr P ---- FEC	66,7 25	0.02	----	----
NOAH	228	APT _r --- PTr --- CMFTr AP --- P --- CMF	38 19	0.0126	----	----
GeparQuattro	445	EC±Tr--- D±Tr--- X±Tr EC±Tr --- DX±Tr EC±Tr --- D±Tr	31,7 15,7	<0.001		
Neo-ALTO	455	KT + Trastuzumab KT + Lapatinib KT + Tr + Lapatinib	27,6 20 46,9	0.001	38,9 42,9 41,4	>0.05
NeoSphere	417	KT + Trastuzumab KT + Pertuzumab KT + Tr + Pertuzumab Tr + Pertuzumab	21,5 17,7 39,3 11,2	0,0198	----	----
Gepar Quinto	620	KT + Trastuzumab KT + Lapatinib	31,3 21,7	<0.05	65,4 56	>0.05
NSABP B-41	522	KT + Trastuzumab KT + Lapatinib KT + Tr + Lapatinib	----	----	----	----
ACOSOG-Z1041	270	FEC ---- PTr PTr ---- FEC	----	----	----	----

*pTY: NAKT sonrası meme ve aksillada tümör negatif; **MDAKM**: MD Anderson Kanser Merkezi; **NOAH**: Neoadjuvan Herseptin P: Paklitaksel; **Tr**: Trastuzumab; **A**: Adriamisin; **D**: Doseetaksel; **X**: Kapesitabin; **KT**: Kemoterapi; **FEC**: Fluorourasil-Epirubisin-Siklofosfamid; **EC**: Epirubisin-Siklofosfamid; **CMF**: Siklofosfamid-Metotreksat-Fluorourasil; **DX**: Doseetaksel-Kapesitabin; **ACOSOG Z1041**: American College of Surgeons Oncology Group Z1041

iyi pTY saptanmış olup bunun da en belirgin İMK grubunda olduğu gösterilmiştir (sırasıyla pTY % 33 vs % 12).

3- ALB tutulumunun İMK olan hastalarda taksan kullanımı konusunda belirleyici olup olmadığı, konvansiyonel dozların veya doz yoğun rejimlerden hangisinin daha uygun olduğu henüz açıklık kazanmış değildir.

İnoperabl Meme Kanseri NAKT (Tablo 5): İnoperabl meme kanseri 2010 TNM sınıflamasına göre T4 (a,b,c) ve/veya N2-N3 tümörleri kapsar (3).

Elimizde sadece inoperabl meme kanserlerine yönelik veriler olmamasına rağmen operabl neoadjuvan çalışma sonuçları pTY alınan hastalarda sağkalımın uzun olduğunu göstermiştir (18,20,23). Bu nedenle inoperabl hastalarda da pTY oranlarını arttırmada etkisi kanıtlanmış KT kombinasyonları kullanılmalıdır. Sistemik KT antrasiklin ve taksan içermelidir. Antrasiklinlere taksan eklenmesinin pTY'yi arttırdığı randomize çalışmalarda gösterilmiştir (20,23,42-44). NSABP B-27 çalışmasında AC kombinasyonuna D eklenmesi klinik tam yanıt oranlarını %40'tan %65'e; pTY oranını %13'ten %26'ya; negatif aksilla oranını %51.5'ten %59'a çıkarmıştır (23). Bu çalışmanın 8 yıllık uzun takip sonuçlarında da tam yanıt alınan hastalardaki HS ve GS avantajı devam etmektedir ve 5 yıllık

HS ve GS oranları pTY görülen ve görülmeyen hastalarda sırasıyla HS için %85 ve %67 ; GS için %93 ve %80 olup aradaki fark çok anlamlıdır(p<0.0001)(19).

TAX 301 çalışmasında da CAVP kombinasyonu sonrası D eklenmesi patolojik tam yanıt oranlarını ve MKC oranlarını arttırmıştır (23). Neoadjuvan KT'de taksan uygulamaları haftalık paklitaksel veya 3 haftada bir doseetaksel şeklinde olmalıdır (40,44).

pTY oranları HR negatif (-) tümörlerde daha yüksektir. Taksan eklenmesinin yararı HR (-) meme kanserinde daha fazla olmakla birlikte HR(+) meme kanserlerinde de görülmektedir. MD Anderson Kanser Merkezi (MDAKM) serisinde NAKT alan ER(-) hastalarda pTY oranı %20.1 iken, ER(+) tümörlerde %4.9'dur. Taksan alan ER(-) hastalarda pTY oranı %29 iken, taksan almayanlarda %15 olarak bulunmuştur. ER(+) tümörlerde ise pTY, taksan eklendiğinde %8.8, eklenmediğinde %2'dir. Çok değişkenli analizde pTY için bağımsız prognostik faktörler klinik tümör büyüklüğü, ER durumu ve taksan eklenmesi olarak saptanmıştır (42,44).

Optimum KT süresi bilinmemektedir. MDAKM çalışmasında 8 siklus KT (4P-4FAC) ile elde edilen yanıt oranı 4 siklus (4P) KT'den daha yüksek (%28 ve %16) olmuştur(4). NSABP B-27 çalışmasında da 8 siklus KT (4AC-4D) yanıtı, 4 siklus KT'den (4AC) daha iyi (%26 ve

%12,8) olmuştur (23). GeparTrio çalışmasında 2 kür TAC sonrası %50 küçülme olmayan hastalar 4 kür daha TAC veya 4 kür vinorelbin(N) ve kapesitabin(X) kombinasyonu (NX) kollarına randomize edilmişlerdir (25). Altı kür sonunda sonografik yanıt TAC kolunda %50,5, NX kolunda %51.2 olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda NX kombinasyonunun TAC'tan daha az etkin olmadığı gösterilmiştir. pTY oranları (%25,2) her iki kolda da benzerdir, yan etkiler ise NX kolunda daha azdır. Neoadjuvan TAC kombinasyonuna yanıt vermeyen hastalarda NX kombinasyonu kullanılabilir. GeparTrio çalışmasında 2 kür TAC kombinasyonuna yanıt veren hastalar 4 veya 6 kür TAC kollarına randomize edilmişlerdir (25). Sekiz kür TAC alanlarda daha yüksek sonografik yanıt alınmasına rağmen patolojik yanıt artışı olmamıştır. Sekiz kür TAC tedavisinin yan etkileri daha fazladır. Bu nedenle 8 kür TAC kullanımı önerilmemektedir.

GeparQuattro çalışmasında 4 kür EC kombinasyonu alan hastalar 4 kür D veya 4 kür DX veya dört kür D sonrası 4 kür X'e randomize edilmiştir (45)(Tablo 5). HER-2 (+) hastalara ek olarak trastuzumab (Tr) verilmiştir. HER-2 (+) hastalara Tr eklenmesi pTY oranını arttırmıştır(Tablo 6). Kapesitabinin eş zamanlı veya ardışık olarak EC ve D'ye eklenmesi ise pTY oranlarını arttırmamıştır(Tablo 5), EC kombinasyonu ve DX'le birlikte Tr verilmesi klinik olarak anlamlı bir kardiyotoksisiteye neden olmamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre neoadjuvan olarak X kullanılması yarar gösterilememiştir.

NAKT çalışmaları Tablo 5'te özetlenmiştir.

İnflamatuvar Meme Kanserinde NAKT(Tablo 5): İMK, tüm meme kanserlerinin %1-6'sını oluşturan Kuzey Afrika'da daha sık görülen, gebelik ve laktasyonla ilişkili bulunan, çok agresif seyirli, hızla ortaya çıkan (genellikle <3ay) ve hastaların yaklaşık %25'inde memede ve meme başında ağrı yakınmasına neden olan bir alt gruptur (46,47). Bindokuzyüzdoksan'lardan itibaren insidansında bir artma görülmektedir (48). Çoğunlukla, memede belirgin bir kitle olmaksızın diffüz eritem, deride kahverengimsi renk değişikliği ve portakal kabuğu şeklinde ödem görülür. Bu nedenle de mamografik tarama ile tesbit edilemez.

Klasik biyopsi tanısı infiltratif karsinom ve deri lenfatiklerinde invazyon şeklindedir. Lenfatik invazyon olsun veya olmasın prognoz aynıdır. Mamografide deri ödemi görülür. Yüzde 90 hastada aksiller lenf nodu tutulumu mevcuttur. Bu nedenle de SLNB önerilmez (46,47).

Genellikle kötü diferansiye duktal karsinomadır ve daha genç yaşlarda görülür. ER ve PR çoğu hastada negatiftir. HER-2/neu overekspresyonu ve p53 mutasyonu sık görülür. Çoğu vakada, ER (-), olduğu için kemoprevansiyon etkisizdir.

İMK **evre IIIb** olarak sınıflandırılır. Diğer inoperabl evre III meme kanserleri gibi tedavi edilir. Kombine tedavi yöntemleri öncesi yalnız radikal mastektomi ile 5 yıllık sağkalım < %5 ve ortalama yaşam süresi 12-32 ay iken, neoadjuvan ve adjuvan KT, cerrahi ve RT,

HR (+) ise hormonal tedavi kombinasyonlarıyla 10 yıllık hastaliksız sağkalım %35'lere yükselmiştir (46-49).

İMK, sıklıkla memeyi diffüz olarak tutan bir hastalık olduğu için MKC düşünülmez, önerilmez. İlk tanıdan sonra hemen mastektomi önerilmez; NAKT sonrası mastektomi uygulanır.

İMK'de geç relapslar nadirdir. % 25-50 hastada kontralateral meme kanseri görülür. MDAKM sonuçlarına göre 5 yıllık sağkalım postmenopozal hastalarda %50 olarak rapor edilirken, premenopozal hastalarda SSS (santral sinir sistemi) nöksleri nedeniyle sağkalım daha kısa bulunmuştur (49).

Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle tedaviyle ilgili randomize çalışmalar yoktur. Çoğu vaka diğer İMK ile aynı çalışma protokollerinde değerlendirilmiştir. Bilgiler tek kollu çalışmalardan ve retrospektif vaka serilerinden elde edilmektedir (49,50).

İMK'de optimal tedavi uygulaması için cerrah, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğunun işbirliği çok önemlidir. Tedaviye KT ile başlanmalıdır. İMK'de aktif KT uygulamaları 1970'lerde başlamıştır. Antrasiklin içeren indüksiyon KT'leri ile, 15-192 hastayı içeren çalışmalarda, alınan yanıt oranı %20-93 arasında; tam yanıt oranları % 4-55 arasında değişmektedir (50).

İMK konusunda en deneyimli merkezlerden biri olan MDAKM'de; 1974-2001 tarihleri arasında 242 İMK'li hasta 5 çalışma protokolünde değerlendirilmiştir (21,51-54). Yüz yetmiş sekiz hasta antrasiklin içeren 4 farklı KT rejimi ile tedavi edilmiştir: FAC-RT-CMF; FAC-Cerrahi-FAC-RT; FACVP(FAC ve Vinkristin-Prednizon)- Cerrahi-FACVP-RT; FACVP-Cerrahi-FACVP+ MV (Metotreksat-Vinblastin) veya MV). Tüm çalışmaların ortak değerlendirmesinde yanıt oranı %71; klinik tam yanıt oranı %12'dir. Dört protokol arasında HS ve GS farkı bulunmamıştır. Ortanca sağkalım 37 aydır. Beş-10-15 yıllık HS oranları sırasıyla %32-%28 ve %28'dir. İndüksiyon KT'si ile tam yanıt veya kısmi yanıt elde edilen hastalarda 15 yıllık HS sırasıyla %44 ve %31; 15 yıllık GS sırasıyla %51 ve %31'dir. İndüksiyon KT'sine yanıt vermeyen hastalarda 15 yıllık HS ve GS %7'ye düşmektedir. Bu sonuç ta indüksiyon KT'sine yanıtın prognostik önemini göstermektedir.

İndüksiyon KT'sinde taksanların yeri, MDAKM'nin 1994 yılında başlattığı 44 hastayı içeren bir çalışmasında araştırılmıştır (21). FAC KT'si indüksiyon tedavisi ve adjuvan KT olarak kullanılmıştır; minör yanıt veya stabil hastalığı olan hastalara preoperatif dönemde P eklenmiştir. Primer KT sonrası cerrahi, takiben adjuvan KT ve takiben RT uygulanmıştır. Yanıt oranı %77 ve 2 yıllık GS oranı %74 (antrasiklin içeren rejimlerde %71) olarak bulunmuştur. Taksanlar lehine sınırdan bir yarar görülmektedir.

Aynı merkezin antrasiklin içeren indüksiyon KT'si alan 178 hasta (grup A) ile indüksiyon KT'si veya neoadjuvan tedavide taksan içeren KT alan 62 hastayı (grup B) karşılaştırdığı çalışmasındaki sonuçlar aşağıda özetlenmiştir (55):

	Grup A	Grup B	p değeri
Yanıt oranı	%72	%79	pTY
	%10	%25	3 yıllık GS
	%53	%71	0.12
3 yıllık Progresyonsuz Sağkalım(PS)	%39	%46	0.19
3 yıllık GS (ER negatif tümörler)	%43	%71	0.035
3 yıllık PS (ER negatif tümörler)	%31	%39	0.042

Bu çalışmanın sonucunda taksan içeren KT alan hastalardaki pTY oranının %25 (diğer kol %10) ve 3 yıllık GS'nin %71 (diğer kol %53) olduğu ve paklitaksel'in İMK tedavisinde önemli bir ajan olduğu görülmektedir. Üç yıllık GS ER(-) tümörlerde A ve B gruplarında sırasıyla %43 ve %71; PS sırasıyla %31 ve %39 olup taksanların özellikle ER(-) tümörlerde daha etkili olduğu görülmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada da, 1980-2000 yılları arasında izlenen 308 İMK tanılı hastanın retrospektif analizi yapılmıştır(56). Bindokuzyüzdoksanlı yıllarda taksan içeren daha yoğun KT rejimleri(AP, sisplatin ve P, vb) ile tedavi edilen hastalarda 10 yıllık meme kanserine spesifik sağkalım, antrasiklin içeren KT alan hastalardan daha uzun bulunmuştur (sırasıyla %44 ve %26). Antrasiklin-taksan kullanımının optimum şekli halen araştırılmaktadır (önce taksan veya önce antrasiklinli rejim,takiben taksan veya antrasiklin-taksan kombinasyonu). Paklitaksel'in haftalık uygulamasında pTY oranları daha yüksektir (17).

Doz-dens KT ve kök hücre desteği ile yüksek doz KT uygulamaları bazı seçilmiş hasta gruplarında etkili olabilirler. Ancak günümüzde standart uygulamalar değildirdiler ve klinik çalışmalar dışında önerilemezler (46,50,57,58).

Optimal preoperatif KT sonrası mastektomi yapılan ve patolojik olarak ekstensif rezidüel hastalığı kalan hastalardaki yaklaşımlar belirsizdir; farklı ajanlarla adjuvan KT'nin yeri araştırılmaktadır (49,50).

Sonuç olarak neoadjuvan CMF benzeri rejimlerle elde edilen pTY oranı <%10 ve uzun süreli sağkalım %10-20 iken antrasiklin içeren rejimlerle sırasıyla %10-30 ve %20-40'a; antrasiklin ve taksan içeren rejimlerle de sırasıyla %30-40 ve %40-60'a yükselmiştir. Yeni kombinasyon ve ilaçlarla da daha da yükselmesi ümit edilmektedir.

LİMK'de neoadjuvan hedefe yönelik tedavi çalışmaları (Tablo 6):

HER-2 reseptör geni overekspresyonu meme kanserlerinin %18-20'sinde görülür. HER-2 reseptör pozitif (+) tümörlerde, bir Anti-HER-2 monoklonal antikor olan Tr'nin operabl veya inoperabl meme kanserlerinin neoadjuvan tedavisinde kullanılması cerrahi rezeksiyon ve pTY oranlarını arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (45,59-64). Anti-HER-2 tedavi uygulama kurları adjuvan tedaviyle aynıdır ve bu tedavinin uygulanabilmesi için

HER-2'nin İHK yöntemle +++ veya FISH testinin pozitif olması gereklidir.MDAKM çalışmasında primer operabl meme kanserlerinde NAKT'ye Tr eklenmesi (neoadjuvan olarak FEC öncesi P'ye trastuzumabın eklenmesi; P+Tr→FEC) pTY oranlarını %26'dan %66,7'ye çıkarmıştır (p=0.016) (59)(Tablo 6). Evre IIIB hastaların olmadığı bu çalışma pTY oranları çok yüksek olduğu için erken kapatılmıştır.

Uluslararası çok merkezli randomize bir faz II neoadjuvan trastuzumab çalışmasında (NOAH: Neoadjuvant Herceptin çalışması) 3 kür AP kombinasyonu sonrası 4 kür tek başına P ve ardından 4 kür CMF kombinasyonu bir kola Tr ile birlikte, bir kola ise Tr'siz uygulanmıştır.HER-2 (+) hastalara Tr eklenmesi olaysız sağkalımı %53.3'ten %70.1'e çıkarmıştır (p=0.006)(61,62). Patolojik TY(meme ve aksilla) oranı Tr alan kolda %38, Tr almayan kolda %18 (p=0,0126) olarak bulunmuştur (64)(Tablo 6). Kardiyolojik açıdan Tr'nin antrasiklinlerle birlikte kullanılması yan etkiyi arttırmamıştır (61,62,64).

Daha önce bahsedilmiş olan GeparQuattro çalışmasında da KT ile birlikte Tr alan ve almayan hastalardaki pTY oranları sırasıyla %31,7 ve %15,7 olup aradaki fark çok anlamlıdır(p<0.001)(45)(Tablo 6).

Perioperatif dönemde uygulamaya ara verilmesine gerek yoktur. Trastuzumab RT ile birlikte de uygulanabilir (65).

HER-2 + meme kanserinde neoadjuvan olarak lapatinib (L:HER-1 ve HER-2'yi inhibe eden oral tirozin kinaz inhibitörü) ve pertuzumab'ın (Per:HER-2 dimerizasyonunu engelleyen monoklonal antikor) kullanıldığı 3 prospektif randomize çalışmanın erken sonuçları 2010 yılında yapılan San Antonio Breast Cancer Conference (SABCC)'de sunulmuştur (66-68). Bu çalışmalar Gepar-Quinto (620 hasta), Neo-ALTTO (455 hasta) ve NeoSphere (417 hasta; İMK dahil) çalışmalarıdır (Tablo 6). Gepar-Quinto çalışmasında neoadjuvan L+KT ve Tr+KT kolları karşılaştırılmıştır (66).pTY (meme+aksilla)oranları sırasıyla %21,7 ve %31,3 olupTr+KT kombinasyonu lehinedir(p<0.05). Neo-ALTTO çalışmasında neoadjuvan olarak uygulanan L+KT , Tr+KT ve L+Tr+KT kolları karşılaştırılmış ve en iyi pTY(meme ve aksilla) L+Tr+KT kolunda alınmıştır(sırasıyla %20; %27,6 ve %46,9 ve p=0.001)(67). NeoSphere çalışması 4 kollu bir çalışma olup neoadjuvan olarak Tr+KT, Tr+Per+KT, Tr+Per, Per+KT kolları karşılaştırılmıştır. En iyi pTY(meme+aksilla) Tr+Per+KT kolunda alınmış olup kollara göre yanıt oranları sırasıyla %21,5, %39,3, %11,2 ve %17,7'dir (p=0.0198)(68). KT olmaksızın yalnız ikili HER-2 inaktivasyonu %11,2 hastada pTY elde edilebilmiştir. Son iki çalışma HER-2'nin iki ajanla kombine inhibisyonunun daha etkili olduğunu göstermektedir. Her 3 çalışmada da ER (-) olan hastalarda elde edilen yanıt oranları ER (+) hastalara göre daha yüksek olmuştur.

Neoadjuvan Tr+L kombinasyonu tek olarak Tr ve L etkilerini araştıran NSABP B-41 çalışması ve önce FEC takiben taksan+Tr veya önce taksan+Tr takiben FEC uygulamalarını karşılaştıran American College of Surgeons Oncology Group(ACOSOG) Z1041 çalışmaları devam etmektedir (69)(Tablo 6).

Tablo 7. Postmenopozal hormon reseptör pozitif meme kanserlerinde neoadjuvan tamoksifen ve aromataz inhibitörlerini karşılaştıran randomize çalışmalar

Çalışma adı	Hasta No Hasta grubu- ilaç süresi	İlaçlar	% Klinik Yanıt	p değeri	% MKC	p değeri
P024	337 T2-4 N0-2 M0 16 hafta	Letrozol Tamoksifen	55 36	<.001	45 35	.022
IMPACT	330 Operabl, > 2 cm 12 hafta	Anastrozol Tamoksifen Kombinasyon	37 36 39	.87	45.7 22.2 ---	.03
PROACT	314 Büyük operabl 12 hafta	Anastrozol Tamoksifen	49.7 39.7	.08	43 30.8	.04
Rus çalışması	151 Büyük operabl 12 hafta	Eksemestan Tamoksifen	76.3 40.0	.05	36.8 20.0	.05
ACOSOG Z1031	377 Evre II ve III 16 hafta	Anastrozol Letrozol Eksemestan	66.7 70.9 60.5	-----	-----	-----

IMPACT: Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen; **PROACT:** Preoperative Arimidex Compared to Tamoxifen;
ACOSOG Z1031: American College of Surgeons Oncology Group Z1031

Trastuzumab kardiyak yan etkileri nedeniyle antrasiklinlerle kombine kullanılmamalıdır, taksanlarla kombine uygulanmalıdır. Antrasiklinlerle eş zamanlı kombinasyon kullanılan çalışmalarda ki hasta sayılarının az olması, seçilmiş hastalara uygulanması, antrasiklin dozlarının düşük olması, ve takiplerin kısa süreli olması nedeniyle neoadjuvan uygulamada antrasiklin-Tr kombinasyonu önerilmez. HER-2 (+) hastalarda Tr'siz antrasiklinli kombinasyon sonrası taksanlarla birlikte eş zamanlı Tr uygulaması bugün için uygun bir yaklaşımdır. Önerilebilecek standart bir KT rejimi yoktur. Adjuvan KT rejimleri uygulanabilir.

İMK'de HER-2 pozitiflik oranı yüksektir. Bir çalışmada HER-2 (+) İMK'de neoadjuvan tedavide Tr-KT kombinasyonu ile %60 pTY elde edildiği bildirilmiştir (70). Son yayınlanan NOAH (Neoadjuvan Herceptin) randomize çalışmasında HER-2 (+) hastaların % 27'sini İMK'lı hastalar oluşturmaktadır. Bu çalışmada Tr'nin neoadjuvan KT ile başlanıp adjuvan olarak 1 yıla tamamlanmasının nüks, progresyon ve ölüm risklerini, Tr almayan hastalara göre anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Neoadjuvan Tr alan hastalardaki pTY oranı almayan grubun yaklaşık 2 katıdır (sırasıyla %38 ve %19) (64).

Diğer bir HER-2 hedefleyen ilaç olan lapatinib'in tek başına veya P ile kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (71,72). Neoadjuvan Tr ve pertuzumab kullanılan NeoSphere çalışmasında İMK hastaları da çalışmaya alınmıştır (68).

Pek çok hedefe yönelik ilaç çalışması da (p53 gen tedavisi, p53 stabilize edici ajanlar, proteozom inhibitörleri, Tie-2 kinaz inhibitör-

leri, E-kaderin inhibitörleri ,PI3K inhibitörleri, farnesil transferaz inhibitörleri vb) devam etmektedir (46, 49, 50, 73).

Neoadjuvan olarak hedefe yönelik ilaçların kullanılmış olduğu çalışmalar Tablo 6'da özetlenmiştir.

L İMK'de neoadjuvan endokrin tedavi (Tablo 7)

HR (+) meme kanserli postmenopozal hastalarda neoadjuvan hormonoterapi bir çok klinik çalışmada değerlendirilmiştir(74-83). Faz II çalışmalarda, LİMK veya büyük operabl tümörü olan, ek sağlık sorunları veya yaş nedeniyle cerrahi yapılamayan postmenopozal HR pozitif hastalarda tamoksifen (20 mg/gün), letrozol(2,5 mg/gün), anastrozol (1mg/gün) ve eksemestan (25 mg/gün) ile yapılmış olan, 23-65 hastayı içeren çalışmalarda elde edilen klinik yanıt oranları sırasıyla %48, %96, %75,5 ve %85,5 olup aromataz inhibitörleriyle (AI) elde edilen sonuçlar tamoksifen'den daha iyi görünmektedir (84,85).

ER(+) tümörlerin bir özelliği de NAKT ile pTY oranlarının (%1,1-11,6), ER(-) tümörlere göre (%17-42) daha düşük olmasıdır (23,25,36,37).

Postmenopozal HR(+) operabl veya LİMK olan hastalarda neoadjuvan tedavide tamoksifen'le AI'leri karşılaştıran randomize çalışmalar da mevcuttur. Bir faz III çift kör prospektif randomize çalışma olan P024 çalışmasında 337 hastada 4 ay süreyle verilen neoadjuvan letrozol ve tamoksifen karşılaştırılmıştır(80). Genel yanıt

oranı (GYO) ve MKC oranı letrozol kolunda %55 ve %45, tamoksifen kolunda %36 ve %35 olup sonuçlar letrozol lehinedir (sırasıyla p değeri <0.001 ve 0.022). Tümörü HER-1 ve/veya HER-2 pozitif olan hastalarda letrozolle elde edilen GYO çok belirgin olarak yüksek olmuştur (sırasıyla %88 ve %21; p=0.0004) (75).

Anastrozol ve tamoksifen ve her iki ilacın kombinasyonunu karşılaştıran IMPACT (Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen) çalışmasına 330 postmenopozal hasta alınmış ve ilaçlar preoperatif olarak 12 hafta süreyle uygulanmıştır (74). Kombinasyonun üstünlüğü gösterilememiştir GYO ve MKC oranı anastrozol kolunda %37 ve %44, tamoksifen kolunda sırasıyla %36 ve %21 olup kollar arasında fark bulunamamıştır. HER-2 durumuna göre de fark bulunmamıştır. Hasta grubunda küçük tümörlerin çok olmasının ve neoadjuvan tedavi süresinin kısa olmasının bu sonuçtan sorumlu olduğu yorumu yapılmaktadır.

PROACT (Preoperative Arimidex Compared to Tamoxifen) çalışmasına büyük operabl veya operabl tümörü olan 451 postmenopozal meme kanserli hasta alınmış ve 3 ay neoadjuvan anastrozol ve tamoksifen kollarına randomize edilmişlerdir (83). GYO ve MKC oranları anastrozol kolunda %39,5 ve %38,1 ; tamoksifen kolunda %35,4 ve %29,9 olup kollar arasında fark bulunamamıştır.

Başka bir çalışmada 3 aylık neoadjuvan eksemestan ve tamoksifen karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 151 postmenopozal hasta alınmıştır (82). GYO (%76,3 ve %36,8; p=0.05) ve MKC oranı (%36,8 ve %20; p=0.05) eksemestan kolunda tamoksifen kolundan anlamlı olarak üstün bulunmuştur.

Son SABCC'de ACOSOG Z1031 çalışmasının sonuçları sunulmuştur. Bu çalışmaya klinik evre II/III ve ER kuvvetli pozitif (Allred skor 6-8) olan 377 postmenopozal meme kanserli hasta alınmış ve letrozol, anastrozol ve eksemestan kollarına randomize edilmişlerdir (81). GYO sırasıyla %70,9, %66,7 ve %60,5 olup kollar arasında belirgin fark saptanamamıştır. Bu çalışmada yanıtı predikte eden markırlarla ilgili çalışmalar ve markır paneli çalışmaları da yapılmaktadır.

HR pozitif postmenopozal meme kanserli hastalarda neoadjuvan KT ile hormonal tedaviyi karşılaştıran 2 kollu randomize bir çalışma da mevcuttur (86). Bu çalışmada preoperatif 4 kür AP KT'si ile 12 hafta eksemestan veya anastrozol uygulaması karşılaştırılmıştır. GYO sırasıyla %63,4 ve %64,5; MKC oranları sırasıyla %24 ve %33_olarak bulunmuş ve kollar arasında fark bulunamamıştır. KT toksisitesinin fazla olduğu görülmüştür.

Neoadjuvan hormonal tedavinin süresinin ne kadar olması gerektiği tartışmalıdır. Edinburg grubunun yapmış olduğu 100 hastalık bir neoadjuvan tamoksifen çalışmasında 3 aylık tedavi sonucunda 72 hastada yanıt elde edilmiştir (87). Tedavinin 6 aya uzatılması yalnızca 4 hastada daha yanıt elde edilmesini sağlamıştır. Letrozolle yapılan bir çalışmada 3 aylık tedavi sonucunda 184 hastanın 127'sinde yanıt (%69,8) elde edilirken, tedavi 6-12 aya

uzatıldığında yanıtın devam ettiği görülmüştür. MKC oranı 3 ayda %60 ve daha uzun tedavide %72 olmuştur (88).

Neoadjuvan hormonal tedaviden yararlanacak hasta grubu, HR kuvvetli pozitif (IHK >%40 kuvvetli pozitif veya Allred skor 6-8) olan hastalardır (81,84,85). Günümüzdeki uygulamalar daha çok yaş veya ek sağlık sorunları nedeniyle KT alamayacak hastalarla sınırlıdır. Tedavi süresi 4-8 ay arasında değişmektedir. Bu süreçte hastaların her 1-2 ayda bir kontrolü, progresyon durumunda tedavinin değiştirilmesi (KT veya diğer tedaviler) gereklidir.

Premenopozal hastalarda bazı neoadjuvan endokrin çalışmalarının birlikte, uygulamada neoadjuvan endokrin tedavi önerilmez.

IMK HR pozitifliğinin az olduğu bir meme kanseri alt grubudur. Vaka raporları dışında neoadjuvan hormonal tedavi çalışması yoktur (89).

Antrasiklin ve taksanlara yanıtız LİMK

GeparTrio çalışmasında 2 kür TAC sonrası %50 küçülme olmayan hastalar 4 kür daha TAC veya 4 kür vinorelbin ve kapesitabin kombinasyonuna (NX) randomize edilmişlerdir (23). Altı kür sonunda sonografik yanıt TAC kolunda %50,5, NX kolunda %51,2 bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda NX kombinasyonunun TAC'tan daha az etkin olmadığı gösterilmiştir. Patolojik tam yanıt oranları her iki kolda da benzerdir, yan etkiler ise NX kolunda daha azdır. Neoadjuvan TAC kombinasyonuna yanıt vermeyen hastalarda NX kombinasyonu kullanılabilir.

GeparQuattro çalışmasında 4 kür Epirubisin ve siklofosamid (EC) kombinasyonu alan hastalar 4 kür dosetaksel veya 4 kür dosetaksel ve kapesitabin veya dört kür dosetaksel sonrası 4 kür kapesitabin kollarına randomize edilmiştir (45). Kapesitabinin eşzamanlı veya ardışık olarak EC ve D'ye eklenmesi ile pTY oranlarının arttığı görülmüştür. Bu çalışmanın sonucuna göre neoadjuvan olarak X kullanılması yarar gösterilememiştir.

Sonuç olarak antrasiklin-taksan- içeren NAKT ve cerrahi sonrası rezidüel invazif hastalığı devam eden hastalarda postoperatif RT ve hormon reseptör ve HER-2 durumlarına göre hormonal tedavi ve Tr uygulamaları standarttır. Kemoterapiye devam etmenin yararını gösteren bir veri henüz yoktur. Üçlü negatif meme kanserlerinde BEATRICE çalışmasında bevasizumabın yeri, CIBOMA çalışmasında X'in yeri araştırılmaktadır. NSABP B-45 çalışması 2000 hastayı içeren prospektif bir çalışma olup bu çalışmada antrasiklin-taksan-siklofosamid içeren NAKT sonrası rezidüel invazif hastalığı devam eden hastalarda sunitinib'in yeri araştırılmaktadır (90).

Neoadjuvan sistemik tedavi sonrası cerrahi tedavi

Patolojik yanıt oranlarının belirlenebilmesi açısından neoadjuvan tedavi sonrası konservatif cerrahi düşünülen olgularda orijinal tümör lokalizasyonu ve sınırlarının bilinmesi özellikle önemlidir.

Koruyucu tedavi, hasta tarafından arzulanıyor ve hekim tarafından planlanıyor ise neoadjuvan tedavi öncesinde orijinal tümör bölgesi ve sınırlarını işaretlemekte yarar vardır. Klinik tam yanıt gibi görülen olguların bir bölümünde mikroskopik tümör kalıntıları bulunabilir. Başka bir deyişle klinik tam yanıt, pTY olmayabilir. Operabl meme kanserinde yapılacak cerrahi girişim, tümör yatağının, tanı anındaki sınırlar kapsamında çıkarılması şeklinde olmalıdır. Bu nedenle, memede büyük tümör nedeni ile LİMK tanısı alan (örneğin T3N0MO) hastalara MKC önerilmemelidir. Ancak hasta isteği varsa, lokal nüks riskinin yüksek olacağı belirtilerek, iyi bir radyolojik değerlendirme ile MKC yapılabilir (1,2,4).

İnoperabl LİMK ve inflamatuvar meme kanserinde memeye yapılacak cerrahi girişim, total mastektomi şeklinde olmalıdır. Ancak aksilla nedeni ile inoperabl olarak kabul edilen ve memede küçük tümörü (T1 ve T2) olan vakalarda, MKC önerilebilir.

Halen SLNB'nin yeri konusundaki belirsizlik devam etmektedir. Bu durum genel olarak, neoadjuvan tedavi sonrası uygulanan SLNB'nin yüksek yanlış-negatiflik oranlarından kaynaklanmaktadır. Bu oran nispeten büyük hasta katılımlı çalışmalarda %10 civarındadır (91). ACOSOG Z1071 çalışması, lenf nod (+) meme kanserli olgularda, neoadjuvan tedavi sonrası SLNB'nin doğruluğunu incelemektedir (92). Uzak olmayan bir tarihte bu çalışmaya ait verilerin yayınlanması beklenmektedir. Günümüzde tanı anında klinik ve radyolojik olarak aksilla pozitif olan hastalarda neoadjuvan sistemik tedavi sonrasında aksilla diseksiyonu yapılması standart yaklaşımdır.

LİMK'de radyolojinin yeri

Neoadjuvan KT'de tedaviye yanıt oranı prognoz ile yakından ilgilidir. Yanıtın doğru olarak değerlendirilmesi, etkin bir tedavinin uygulanabilmesi açısından önemlidir. Neoadjuvan KT'nin etkinliğinin değerlendirilmesinde radyolojinin sorumlulukları şunlardır: 1. Tanı aşamasında tümörü ve yaygınlığını saptamak 2. KT sırasında tedaviye yanıtı doğru şekilde saptayarak uygun KT rejiminin uygulanmasını sağlamak 3. Tedavi sonrası rezidü tümör boyutunu ve uzanımlarını saptayarak cerrahi planlamanın doğru yapılmasını, eğer MKC yapılacaksa cerrahi sınırların tümör içermeyecek şekilde çıkartılmasını sağlamaktır.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan yöntemler fizik muayene, mamografi ve USG'dir. Ancak çalışmalar her üç yöntemin de (aksillanın değerlendirilmesi hariç) bu konuda oldukça yetersiz olduğunu göstermiştir (93-96). LİMK büyük boyutlu, multifokal veya multisentrik olma olasılığı yüksek, meme içinde diffüz yayılabilen lezyonlardır. Bu tür lezyonlarda primer tümörün boyut ve yayılımını belirlemede, multifokal odakları göstermede bu yöntemlerin yetersiz olduğu bilinmektedir (94-108). MRG invaziv meme kanserleri için duyarlılığı en yüksek görüntüleme yöntemi olup primer tümörün değerlendirilmesinde son derece başarılıdır. MRG'de diğer yöntemlerden farklı olarak tanıda hem morfolojik bulgulardan, hem de kontrast madde ile boyanma özelliklerinden yararlanır (104,109,110).

Çalışmalar MRG'nin hem tedavi öncesi tümörün boyut ve yayılımını, hem de tedaviye cevabı belirlemede diğer yöntemlere göre üstün olduğunu göstermiştir (93-95; 104-109). MRG'de üç boyutlu veri elde edilmesi ve volümetrik hesaplama yapılabilmesi, ayrıca tanıda kullanılan fonksiyonel parametreler, sadece çap ölçümüne dayanan diğer yöntemlere göre başarılı olmasını sağlamaktadır. Ayrıca tedavi öncesinde MRG'deki morfolojik tümör paterni ile tedaviye yanıt olasılığı arasında ilişki gösterilmiştir (110-112). Buna göre soliter, unisentrik, sınırları belirgin, nodüler tipteki tümörler tedaviye daha iyi yanıt vermektedir. Ancak MRG'de rezidü tümörün tespitinde ve boyutunun ölçülmesinde hata olabilir (109,113-116). Bunda en önemli etken KT'ye bağlı olarak doku vaskülarizasyonunun bozulmasıdır. Bu nedenle tedavi sonrası primer tümör yatağında görülen her türlü kontrast tutulumunun rezidü açısından anlamlı kabul edilmesi gerekir. Tedavi sonrası tümör boyutunun değerlendirilmesinde MRG'de en doğru sonuçlar tedaviye yanıtın az olduğu olgularda elde edilmiştir. Yanıt oranı arttıkça hata oranı artar (109,113).

NAKT'ye yanıtın değerlendirilmesinde MRG'nin rolü ile ilgili en kapsamlı çalışma American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) yönetiminde yürütölmekte olan çok merkezli 6657 numaralı çalışmadır. İlk sonuçları 2009 yılında RSNA (Radiologic Society of North America) kongresinde bildirilmekle birlikte henüz çalışmaya hasta alınmaya devam edilmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarının bu konuda yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

MRG spektroskopisi, PET ve difüzyon MRG gibi fonksiyonel yöntemlerle ilk kür KT'den sonra, hatta ilk 24 saat içinde fonksiyonel parametrelerde tedaviye bağlı değişikliklerin gösterilebileceği belirlenmiştir. Henüz rutin klinik kullanıma girmiş yöntemler değildir; ancak son yıllarda çalışmalar giderek mümkün olan en erken dönemde yanıtın değerlendirilebilmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır (110-112;117-123). Literatürde yanıtın değerlendirilmesi için en ideal zamanın ne olduğu konusunda da fikir birliği yoktur.

Ülkemiz koşullarında;

Yağ dokusundan zengin (BIRADS tip 1-2) memelerde, sınırları belirgin tek kitle şeklinde prezante olan kitlelerde mamografi tümörün boyutunu ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yeterli olabilir. Ancak mikrokalsifikasyonu olan olgularda da mamografinin hata payı olabileceği unutulmamalıdır. Bu grupta MRG'nin katkısı tedaviye cevabı daha erken dönemde göstermesi, yanıt vermeyen olgularda tedavinin değiştirilmesine olanak sağlaması, ve bazı morfolojik ve fonksiyonel parametreler sayesinde erken dönemde prognostik bilgi verebilmesidir.

Yoğun meme parankimi olan olgularda (BIRADS tip 3-4) konvansiyonel yöntemlerle tümörün doğru değerlendirilebilmesi sıklıkla mümkün değildir. Bu grupta MRG diğer yöntemlere göre üstündür. Ancak rezidü tümörü bazı olgularda olduğundan daha az gösterebileceği bilinmelidir.

Literatürde yanıtın değerlendirilmesi için en ideal zamanın ne olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Rutin uygulamada 1., 3., veya son KT küründen sonra MRG kontrolü yapıldığını görmekteyiz. Tedavinin nispeten erken döneminde inceleme yapmanın bir avantajı, cevap vermeyen olgularda tedavi rejimini değiştirmek imkanı, diğeri ise tam yanıt verme olasılığı bulunan olgularda tümör yatağının görüntüleme rehberliğinde embolizasyon koilleri veya metalik markırlar ile işaretlenebilmesidir. Bu sayede hastalara meme koruyucu tedavi şansı verilebilir.

Nakt sonrası doku örneklerinin patolojide değerlendirilmesi ve rapor formatı

NAKT sonrası spesmenin patolojik değerlendirmesinde orijinal tümörün lokalizasyonunun tespiti, tek ya da multifokal olup olmadığının belirlenmesi, cerrah tarafından belirtilmemiş ya da spesmen üzerinde işaretlenmemişe, özellikle tedaviye tam yanıt vermiş olan olgularda, çok zordur. Preoperatif olarak spesmenin klip ya da tattoo gibi belirteçlerle işaretlenmesi daha sonra rezidüel tümörün kalıp kalmadığından emin olunması yanı sıra KT'ye tam yanıtın alındığı olgularda, tümörün çapının belirlenebilmesi için de tümörün çevresine dört yönden konulmuş işaretler çok önemlidir (124). Patolog primer tümör lkalizasyonu için radyoloji bulgularından yararlanabilir. Bu konuda MRG bulguları, ultrason ve mamografiye oranla daha yararlı olabilir (125).

Makroskopik değerlendirme

Standard protokolde olduğu gibi post-KT spesmenlerinin cerrahi sınırları boyanmalıdır. Kemoterapi yanıtı iyi olmayan olgularda spesmen değerlendirme ve örnekleme standard protokoldeki gibidir (126). Ancak KT'ye yanıt varsa tümör, yumuşak, soluk görünümlü, sınırları belirsiz olup net olarak rezidüel tümör çapını belirlemek çok güçtür. Ödem, fibrozis, bazen kalsifikasyon gözlenir. Spesmende tümör rezidü alanına ait dilimlerin radyolojisi tümörün saptanmasında yardımcıdır. Eğer klip ya da başka bir işaretleyici varsa bu alan tümüyle örneklenmeden önce telin çıkartılması gerekir. Kemoterapi öncesi tümör alanı işaretlenmediyse tümör odağının saptanması için olgunun tedavi öncesi radyolojik görüntülerinden yararlanılmalıdır (127). Mastektomi spesmenleri düzenli olarak 1cm aralıklarla, lokal eksizyon spesmenleri ise 0.5 cm aralıklarla dilimlenmelidir. Tümör alanında bu düzenli dilimler, tümörün üçüncü boyutunun saptanabilmesi için önemlidir (128). Multisentrisite açısından makroskopik spesmenin dikkatli değerlendirmesi yanı sıra radyolojik değerlendirmeden de yararlanmak gereklidir.

Lenf düğümlerinin makroskopik değerlendirme ve örneklemesi ise standard protokolde olduğu gibi, yapılmalıdır. Tedaviye bağlı lenf nodlarında fibrozis olabileceği unutulmamalıdır (129).

Mikroskopik değerlendirme

rezidüel tümörün saptanması gereklidir. Daha önce işaretlenmiş alanda tedaviye tam yanıt ve tümörün kalmadığı durumlar olabilir ancak gerçekten cerrahi olarak tümörlü alanın çıkarıldığından emin olunması gereklidir. Mikroskopik olarak orijinal tümör alanında fibrozis, normal yapının distorsiyonu, hemosiderin yüklü

makrofajlar, kronik inflamatuvar hücreler, ödem veya nekroz saptanması önemli ip uçlarıdır (4,129,130). Bazen de izole rezidüel tümör hücreleri saptanabilir. Geniş spektrumlu sitokeratinler izole tümör hücrelerinin saptanmasında kullanılabilir. Bir diğer olasılık ise KT'nin invaziv komponenti etkin bir şekilde ortadan kaldırmaması ancak in situ odaklar ile vasküler invazyon alanlarının hiç değişmeden kalmasıdır (130). KT'ye bağlı olarak normal lobüllerde apokrin değişiklik ve nükleer atipi görülebileceği unutulmamalıdır.

Prognostik ve prediktif faktörlerin rapor edilmesi

tümör çapı, histolojik grade, histolojik tip, prediktif faktörler (ER, PR, ve HER-2) KT ile değişeceğinden, prognostik parametrelerin tanı amaçlı KT öncesi alınmış biyopside çalışılması önerilir. Tedavi öncesi tümörü temsil eden kor biyopsisi olmayan olgularda KT başlanması önerilmez. Postoperatif örneklere de çalışma tekrarlanır.

Lenf nodları mikroskopisinin rapor edilmesi

Makroskopik olarak saptanan tüm lenf nodlarının tümü takibe alınmalıdır. Rezidüel tümör içeren lenf nodlarının değerlendirilmesi, sayısı yanı sıra tümör regresyonunu gösteren fibrozis, hemosiderin yüklü makrofajların saptandığı lenf nodlarının sayısı da belirtilmelidir. Fibrotik lenf nodları rezidüel tümör açısından geniş spektrumlu sitokeratin uygulanarak sorgulanmalıdır. Metastatik lenf nodlarında regresif değişiklikler gösteren hastaların metastazları persiste edenlerden hastalısız sağkalım açısından daha iyi olduğunu destekleyen bulgular vardır (131). Bu nedenle, regresif değişiklik gösteren lenf nodlarının sayısının da belirtilmesi önemlidir.

Tümör yanıtının rapor edilmesi

tümör yanıtının rapor edilmesi ile ilgili çok sayıda histopatolojik sınıflama sistemleri bulunmaktadır, ancak bugün için kesinlik kazanmış bir sistem bulunmamaktadır. Tam histopatolojik yanıtın iyi prognostik belirteç olduğunu destekleyen çok sayıda çalışmalar bulunmaktadır (127,132).

Tümör yanıtı (127)

1. Tam patolojik yanıt: (i) rezidüel tümör yoktur (ii) invaziv tümör yoktur ancak in situ karsinom mevcuttur.
2. Tedaviye kısmi yanıt (i) minimal rezidüel tümör (< %10) (ii) tedaviye yanıt bulguları olan ancak %10-50 oranında tümör mevcut (iii) tedaviye yanıtla ilgili bulgular bulunduğu halde, ilk tanıdaki tümör boyutuyla karşılaştırıldığında > % 50 tümör mevcut şeklinde gruplandırılmaktadır.
3. Tedaviye yanıtı ait delil yok

Lenf Nodu Yanıtı(122):

1. Metastatik tümör yok ve lenf nodunda yanıtı ait bulgu yok.
2. Metastatik tümör yok ancak lenf nodunda tedaviye yanıt ile ilgili bulgular fibrozis vs ...mevcut
3. Metastatik hastalık yanı sıra tedaviye yanıt ile ilgili bulgular fibrozis vs ...mevcut
4. Metastatik hastalık var ve lenf nodunda tedaviye yanıt ile ilgili bulgular, fibrozis vs ...yok şeklinde sınıflandırılmaktadır.

NAKT Sonrası Doku Örneklerinin Rapor Formatı

1. İnvaziv ve/veya in situ karsinom varlığı
2. Rezidüel tümörün histolojik tipi
3. Rezidüel tümör çapı ve fibrotik nidusun çapı yazılmalıdır
4. Cerrahi sınırlar belirtilmeli
5. Lenf nodu tutulumunun yaygınlığı (lenf nodlarının sayısı, metastatik lenf nodlarının sayısı, tümör regresyonuna ait morfolojik bulguların olduğu lenf nodlarının sayısı)
6. Fibrozis oranı, nekroz ve inflamatuvar yanıt varlığı
7. Multifokalite durumu
8. Morfolojik olarak invaziv ve in situ karsinom alanlarında KT etkisinin varlığı belirtilmelidir.

American Joint Committee of Cancer – AJCC'nin, 2010 yeni TNM evreleme sistemindeki (yedinci edisyon) en çarpıcı düzenleme, neoadjuvan tedavi yanıtının, "patolojik"(p) "yp TNM" ve "klinik" (c) 'ycTNM' olarak belirtilmesi ve gruplandırılması olmuştur (3). Bunun başlıca nedeni ve gerekçesi, neoadjuvan tedavi ile evre gerilemesi elde edilen olguların, neoadjuvan almamış aynı evredeki tümörlerle hemen hemen aynı sağkalıma sahip olması şeklinde özetlenebilir. Yeni sisteme göre tedavi öncesi ve sonrası her bir T, N ve M ayrı ayrı tanımlanmaktadır. Bu durumda, olguları tanımlarken esas alınan evre, tedavi öncesi değil, neoadjuvan tedavi sonrası elde edilen evre olarak ortaya çıkmakta; böylece, cerrahi, radyoloji ve patoloji disiplinlerine ait uygulamaların yeniden "gözden geçirilmesi" zorunlu hale gelmektedir.

Limk' de cerrahi tedavi sonrası sistemik tedavi

Preoperatif KT rejiminin tüm küllerinin, cerrahi tedavi öncesi tamamlanması önerilmektedir. Bu durumda postoperatif KT'nin yeri yoktur. Ancak preoperatif KT külleri tamamlanamıyorsa, postoperatif dönemde mutlaka tamamlanmalıdır. Preoperatif KT ile tümörde küçülme yoksa veya yanıt minimalse veya ilerleme varsa o zaman alternatif başka bir KT düşünülmelidir. Hastaların postoperatif KT'si tümör biyolojisine göre düzenlenmelidir. ER ve/veya PR (+) tümörlerde 5 yıl süreyle endokrin tedavi (hastanın yaşına, menopoz durumuna ve yandaş sorunlarına göre tamoksifen veya AI) uygulanmalıdır. Tamoksifenin RT ile birlikte kullanılması tartışmalıdır ancak kullanılabilir. Ancak aromataz inhibitörleri, RT ile eş zamanlı olarak başlanabilir. HER-2 (+) hastalarda T tedavisi 1 yıla tamamlanmalıdır. Lokal rekürrens riski yüksek olan hastalarda, radyo-duyarlılaştırıcı özelliği nedeni ile Kapesitabin kullanılmasıyla ilgili çalışmalar mevcuttur (4). Ancak standart değildir ve, tartışmalı bir konudur.

Antrasiklin-taksan- içeren NAKT sonrası rezidüel invazif hastalığı devam eden hastalarda postoperatif RT ve hormon reseptör ve HER-2 durumlarına göre hormonal tedavi ve trastuzumab uygulamaları standarttır. Günümüzde bu hastalarda KT'ye devam etmenin yararını gösteren bir veri yoktur(90). Çalışmalar devam etmektedir. Her hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi uygundur(90).

Limk'de radyoterapi

LİMK tanısı almış olan hastalarda hem uzak hem de lokal bölgesel yineleme riski yüksektir. Tedavisi iyi bir kooperasyon içinde çalışan mültidisipliner yaklaşımla yapılmalıdır. LİMK'nin primer tedavisi sistemik KT'dir. Ancak cerrahi ve lokal bölgesel alanlara yönelik uygulanacak olan RT, tedavide mutlaka yer almalıdır. Sistemik tedavinin rutin olarak kullanılmaya başlanmasından önce bu hastalarda 5 yıllık sağkalımlar %25-%45 arasında değişirken, son zamanlarda etkin sistemik tedaviler, cerrahi ve RT'nin sistemik tedaviye katkıları ile sağkalım oranlarında belirgin artış olmuştur (%80 evre IIIA, %45 evre IIIB) (133). LİMK'de neoadjuvan KT'ye parsiyel veya TY alınan olgularda genel olarak uygulanan cerrahi tedavi MRM operasyonudur.

Evre III olgularda (N2-3,T3-T4) mastektomi sonrasında lokal bölgesel yineleme oranları yüksektir. Bu olgularda standart tedavi yaklaşımı postmastektomi RT'dir (PMRT). 1978 yılında Cuzick ve arkadaşları PMRT konusunda ilk meta-analizi yayınlamışlardır (134). Bu meta-analizde PMRT ile tedavi edilen hastalarda daha kötü bir sağkalım oranı rapor edilmiştir. Çalışmacılar ikinci analizde, bu hasta grubunda meme kanserine bağlı ölümlerin azaldığını, ancak meme kanserine bağlı olmayan nedenlerle ölümlerin (kardiyak ölümler) arttığını bildirmişlerdir (135). Bu meta-analiz; analize dahil edilen çalışmaların eski çalışmalar olması, içerdiği hastaların adjuvan tedaviden yarar görmeyecek düşük riskli olgular içermesi, çalışmalarda uygulanan cerrahi, RT'nin teknik bakımdan heterojenitesi ve özellikle RT tekniğinin yetersizliği açısından ciddi biçimde eleştirilmiştir.

Cuzick meta-analizi sonrasında Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTG) PMRT'nin risk ve yararlarını araştıran bir seri meta-analiz sunmuştur. En son yayınlanan, 9933 hasta içeren meta-analizde; lenf nodu pozitif hastalarda PMRT lokal-bölgesel yineleme riskini %29'dan %8'e indirmiştir. Bu düşüş 15 yıllık meme kanserine bağlı ölüm hızını %5 oranında azaltmıştır (%60'tan %55'e) (136). Meta-analizlerin sınırlılıklarını göz önünde bulundurmak çok önemlidir. Bu meta-analizlere 1950 öncesi yapılmış çalışmalar da dahil edilmiştir. Radyoterapi tekniği açısından değerlendirildiğinde; bu çalışmalarda uygulanan RT fraksiyonasyonu, alanları, uygulama yapılan cihazlar (düşük enerjili RT cihazları, kobalt cihazları), günümüz RT uygulamalarına göre ciddi farklılıklar içermektedir. Van de Stene ve arkadaşları, 1970 öncesi çalışmalarını dışlayarak benzer bir meta-analiz yayınlamışlardır (137). Bu çalışmada PMRT ile artmış GS avantajı bildirilmiştir. Ancak bu analizdeki çalışmaların çoğunluğunda sistemik KT'nin kullanılmamış olması nedeniyle, bu nokta birçok çalışmacı tarafından zincirin zayıf halkası olarak tanımlanmış ve eleştirilmiştir. Bu soruyu cevaplamak amacı ile Whelan ve arkadaşları her iki kolda sistemik tedavi uygulanmış olan hastalarda PMRT'nin etkinliğini araştırmışlardır (138). Bu analizde mastektomi sonrası uygulanan RT herhangi bir alanda yineleme riskini (olasılık oranı, 0.69) ve ölüm riskini (olasılık oranı, 0.83) istatistiksel anlamlı olarak azaltmaktadır. Son meta-analiz ise bu çalışmalardaki RT tekniğinin kalitesini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Araştırmacılar, çalışmalarda ki optimal RT dozunun 2 Gy /fraksiyondan 40-60 Gy olduğunu ve

Tablo 8. Post Mastektomi Radyoterapi- randomize çalışmalar

Çalışma	Lokal Bölgesel Yineleme Oranı (ilk olay)	Uzak metastaz Oranı	Sağkalım Oranı
Danimarka 82 b-10 yıl			
RT *(+)	%9	-	%45
RT (-)	%32		%54
Danimarka 82 c-10 yıl			
RT (+)	%8	-	%45
RT (-)	%35		%36
Danimarka 82 b-c 18 yıl			
RT (+)	%14	%53	-
RT (-)	%49	%64	
Vancouver BC 20 yıl			
RT (+)	%13	%52	%47
RT (-)	%39	%69	%37

*RT: Radyoterapi

RT'nin ggs duvarı ve periferik lenfatiklere yönelik olarak uygulandığını bildirmişlerdir (139). Araştırmacılar bu veri ışığında EBCTG meta-analizini tekrar değerlendirdiklerinde; lokal-bölgesel yineleme riskinde oransal azalmanın, RT doz ve alanı bakımından optimal olarak nitelendirdikleri çalışmalarda %80, suboptimal olanlarda ise %64 ve %70 olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak doz ve alan açısından optimal olan çalışmalarda PMRT, istatistiksel anlamlı GS avantajı sağlamıştır.

Sonuç olarak bu meta-analizler LİMİK tedavisinde PMRT'nin standart tedavi yaklaşımı olduğunu göstermiştir. PMRT lokal ileri evre meme kanserli olgularda mastektomi sonrasında lokal-bölgesel yineleme riskini azaltarak, genel sağkalım oranlarını istatistiksel anlamlı olarak arttırmaktadır. Bu artış özellikle normal doku yan etkilerinin azaltılarak, tümör kontrolünün maksimum olarak elde edildiği modern RT uygulamalarında, sistemik tedaviye rağmen belirginlik kazanmaktadır.

Faz III Randomize alışmalar

Son yıllarda evre II ve evre III meme kanserli olgularda mastektomi sonrası RT'nin etkinliğini araştıran üç randomize çalışmanın 15 ve 20 yıllık sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmaların en çok hasta sayılı olanı Danimarka Meme Kanseri Grubu'nun 82b numaralı çalışmasıdır. Bu çalışmada 1708 evre II-III premenopozal dönemdeki meme kanserli hasta mastektomi sonrası 8 kr adjuvan KT ve KT + lokal bölgesel alanlara yönelik RT kollarına randomize edilmişlerdir (140). Aynı dönemde 1300 postmenopozal dönemdeki olgu 82c çalışması ile mastektomi + 1 yıl tamoksifen veya mastektomi+ tamoksifen + RT kollarına randomize edilmişlerdir (141). Son olarak Kanada Vancouver'de British Columbia grubu 318 premenopozal, lenf nodu pozitif hastayı mastektomi + CMF KT +/- RT kollarına randomize etmişlerdir (142). Bu üç çalışmada da RT uygulanan olgularda lokal- bölgesel yineleme istatistiksel olarak anlamlı lde azalırken bu azalma GS artışına neden olmuştur. Çalışmaların ayrıntısı Tablo 8'de özetlenmiştir:

Bu çalışmaların birkaç çok önemli sonucu olmuştur:

- 1- PMRT lokal bölgesel yinelemeyi azaltarak genel sağkalımı arttırmaktadır.
- 2- Bu alışmalar; içerdikleri hasta grubunda sistemik KT (CMF) ve hormonal tedaviye rağmen, lokal-bölgesel yineleme riskinin yüksek olduğunu göstermiştir.

Bu bulgular, sistemik KT nin uzak metastaz riskini azaltarak, lokal bölgesel kontrolü daha da önemli kıldığını göstermektedir. Bu çalışmaların yayınlanmasından sonra PMRT endikasyonları ciddi bir biçimde tartışılmıştır. Bu çalışmaların evre II olgularını içermesi nedeniyle, bir çok merkez lenf nodu pozitif olan tüm meme kanserli olgulara PMRT uygulamasını rutin olarak kabul etmiştir. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) ve American Society of Clinical Oncology (ASCO) lokal ileri (T4) ve bölgesel ileri (N2-N3) evre olgularda PMRT uygulamasını standart tedavi olarak kabul ederek bu olguların tümüne önermektedir (Kategori IA). Bu olgularda uygulanacak RT ggs duvarı ve periferik lenfatik alanlara yönelik olmalıdır.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası radyoterapi

bir çok merkezde LİMİK başlangıçta neoadjuvan KT ile tedavi edilmektedir. Bu olgularda NKT'nin yaygın kullanımı ile PMRT endikasyonları konusunda bazı sorular ortaya atılmıştır. PMRT hastalığın patolojik evresi ve patolojik prognostik faktörlerine bağlı olarak uygulanmaktadır. NAKT hastalığın patolojik özelliklerini ve bulgularını %80-90 olguda azaltmakta, geriletmektedir. Bu olgularda cerrahi tedavi sonrası patolojik bulguların RT endikasyonlarını nasıl yönlendirmesi gerektiği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Hastalığın patolojik evresi ve lokal-bölgesel yineleme riski önce KT uygulanan hastalarda, önce cerrahi uygulanan hasta grubundan farklıdır (143). Neoadjuvan KT sonrası lokal-bölgesel yineleme riski, hastalığın KT ncesi klinik evresi ve biyopsi bazlı patoloji verileri ve KT sonrası patoloji verilerine bağlıdır. NAKT uygulanmış olan hastalarda PMRT'nin etkinliğini araştıran prospektif

randomize çalışma sayısı yetersizdir. Bu konuda tek faz III çalışma 579 olguda NAKT, mastektomi ve RT uygulaması ile NAKT ve mastektomi (139/579) uygulamasını karşılaştıran Huang ve arkadaşlarının çalışmasıdır (144). Bu çalışma prospektif olmasına rağmen, randomize bir çalışma değildir. Bu çalışmada hasta ve hastalık özellikleri bakımından daha kötü durumda olan hastalara adjuvan RT uygulanmıştır. Olumsuz faktörlere rağmen PMRT uygulanan olgularda lokal-bölgesel kontrol oranları, PMRT uygulanmayan olgulardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (10 yıllık lokal-bölgesel yineleme oranı %8 vs %22, p<0.001). Klinik evre III veya NAKT sonrası yaygın hastalığı olanlarda PMRT lokal-bölgesel kontrol ve sağkalım oranlarını belirgin olarak arttırmıştır. Çok değişkenli analiz PMRT'nin lokal-bölgesel yineleme (PMRT uygulanmayan olgularda risk oranı -7, p<0.0001) ve meme kanserine bağlı ölüm (PMRT uygulanmayan olgularda risk oranı -2.03, p<0.0001) riskini azaltmada bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermiştir (144). Aynı çalışmacılar NAKT uygulamasına patolojik tam yanıt elde edilen olgularda, PMRT'nin lokal-bölgesel yineleme oranını azaltarak (%7'ye karşı %33, p=0.040), sağkalımı arttırdığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak evre III olgularda NAKT'ye alınan yanıtı bakılmaksızın tüm olgulara PMRT önerilmelidir. Bu olgularda uygulanacak RT göğüs duvarı ve periferik lenfatik alanlara yönelik olmalıdır.

Ulusal öneriler

Nakt öncesi yapılması gerekenler

- 1- LİMK'de tüm tanı ve tedavi stratejileri **Multidisipliner Konsey** tarafından yönlendirilmelidir. Bu konseyde radyolog, patoloğ, cerrah, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğu bulunmalıdır.
- 2- Tetkik ve tedaviler öncesinde hastanın ayrıntılı öyküsü alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır.
- 3- NAKT ve biyopsi öncesi klinik ve radyolojik yöntemlerle primer tümör ve aksiller bölgede ele gelen kitlelerin boyutları kaydedilmelidir. İntra-supraklavikuler lenf bezleri ve internal mama-ri lenf bezleri de değerlendirilmelidir. Resimlemek iyi bir klinik takip olanağı sağlayabilir. İnflamatuvar meme kanserinde fotoğraf çekilmelidir. Bu ölçümler, her tedavi öncesinde ayrıntılı olarak yapılmalı ve kaydedilmelidir.
- 4- Tümör yatağı işaretlenmelidir.
- 5- NAKT öncesi tam klinik evreleme yapılmalıdır: PA Akciğeri grafisi, batin USG ve kemik sintigrafisi standart yaklaşımlardır. Ancak gerekli durumlarda BT ve MRG gibi ileri radyolojik görüntüleme yöntemlerine de başvurulmalıdır.
- 6- Evrelemede PET-BT'nin yeri tartışmalıdır. Seçilmiş olan hastalarda diğeri yöntemlerle tam sonuca varılamadığı zaman istenebilir.
- 7- Sistemik neoadjuvan tedaviler öncesinde kor biyopsi ile (en az 2 noktadan) doku tanısı konulmalıdır ve tümör tipi, grade'i, ER-PR-cerbB2 durumu belirlenmelidir. Alınan doku daha sonra gerekli görülebilecek çalışmalar ve arşivleme için yeterli olmalıdır. Kor biyopsinin yapılamadığı durumlarda insizyonel biyopsi yapılabilir. İnflamatuvar karsinomlu olgularda deri katmanının da biyopsiye eklenmesi gerekir.

- 8- **Memedeki kitleden kesinlikle** yalnız İİAB ile tanı konulmamalı ve tedaviye başlanmamalıdır. Sadece aksilladan, patolojik değerlendirme için İİAB yapılabilir.
- 9- NAKT öncesi, klinik veya radyolojik olarak pozitif olan aksiller lenf bezlerinin patolojik değerlendirmesi yapılmalıdır.

Neoadjuvan kemoterapi

Primer operabl meme kanseri

1. Opere edilebilir ancak MKC'ye uygun olmayan hastalarda, hasta MKC istiyorsa onayı alınarak neoadjuvan KT uygulanabilir.
2. NAKT'de antrasiklin içeren KT rejimleri tercih edilmelidir.
3. Klinik aksiller nod pozitif tümörlerde taksan ilave edilmelidir. Nod negatif tümörlerde taksanların yeri tartışmalıdır.
4. Mümkün ise preoperatif dönemde KT kürleri tamamlanmalıdır. Tedavi yanıtı her 1-2 kürde bir klinik muayene ile değerlendirilmelidir. Gerekli görülen aralıklarla ve cerrahi öncesi radyolojik yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır. Tedaviye maksimum tümör yanıtı elde edilene kadar; 6-8 kür devam edilmelidir. Eksik kürler postoperatif dönemde mutlaka tamamlanmalıdır.
5. Her hastada cerrahi öncesi klinik ve radyolojik (RECIST: Response Evaluation Criteriae in Solid Tumors; kriterlerine göre) olarak yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır.
6. Tedaviye yanıtı olmayan hastalara, hemen cerrahi tedavi veya ikinci bir kombinasyon tedavisi hakkında bilgi verilmeli ve hastanın onayı alınmalıdır.

İnoperabl Meme Kanseri ve İMK

1. Antrasiklin ve Taksan temelli NAKT rejimleri tercih edilmelidir. Ardışık kullanım tercih edilmelidir.
2. Mümkün ise preoperatif dönemde KT kürleri tamamlanmalıdır. Tedavi yanıtı her 1-2 kürde bir klinik muayene ile değerlendirilmelidir. Gerekli görülen aralıklarla ve cerrahi öncesi radyolojik yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır. Tedaviye maksimum tümör yanıtı elde edilene kadar; 6-8 kür devam edilmelidir. Eksik kürler postoperatif dönemde mutlaka tamamlanmalıdır.
3. Her hastada cerrahi öncesi klinik, radyolojik (RECIST kriterlerine göre) yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır.
4. Tedaviye yanıtı olmayan hastalara yeni bir kombinasyon tedavisi uygulanabilir veya RT planlanabilir.

Hormonal tedavi

1. KT alması sakıncalı olan veya KT'yi kabul etmeyen ve HR kuvvetli pozitif olan (İHK ile >40 kuvvetli pozitif) postmenopozal hastalara, neoadjuvan hormonal tedavi; 4-8 ay süreyle önerilebilir. İMK için veri yoktur.
2. KT'lerini tamamlayan hormon reseptörü pozitif hastalara, 5 yıl süreyle hormonal tedavi önerilmelidir. Hormonal tedavide seçilecek ilaçlar menopoz durumuna göre belirlenmelidir.
3. Aİ, RT ile eş zamanlı verilebilir. Tamoksifenin RT ile eş zamanlı verilmesi tartışmalı olmakla birlikte kullanılabilir.

Trastuzumab

1. HER-2 (+) tüm hastalarda preoperatif dönemde, bir kontrendikasyon yoksa KT ile birlikte Tr kullanılmalıdır. Ancak optimum KT rejimi tartışmalıdır. Adjuvan Tr tedavi protokolleri uygulanabilir. Tr'nin antrasiklinlerle kombine kullanılmaması, taksanlarla birlikte kullanılması kardiyak yan etkileri azaltmak açısından daha uygun görünmektedir.
2. HER-2 (+) tüm hastalarda cerrahi tedaviden sonra da adjuvan tedavi olarak Tr'ye devam edilmelidir. Tr tedavisi RT ile eş zamanlı uygulanabilir. Toplam tedavi süresi, neoadjuvan tedavi süresiyle birlikte 52 haftadır.

Tedaviye radyolojik yanıtın değerlendirilmesi

1. Radyolojik yanıt değerlendirmesi, tedavi öncesi ve sonrası meme USG ve mamografi ile yapılmalıdır.
2. Sadece MKC planlanan hastalarda yanıt değerlendirmesi tedavi öncesi ve sonrası çekilecek MRG ile yapılmalıdır. BIRADS 1-2 tip memelerde, sınırları belirgin tek kitle şeklinde prezante olan olgularda MRG'nin avantajları olmakla birlikte, maliyeti nedeniyle yapılmayabilir; bu olgularda mamografi ve meme USG yeterli olabilir.

Sistemik tedavi sonrası cerrahi

1. Operabl LİMK'de NAKT sonrası mastektomi ile elde edilen yarar, MRM sonrası adjuvan KT ile elde edilen yararla benzer niteliktedir.
2. Operabl LİMK'de NAKT ile MKC olasılığı artmaktadır. Hasta isteğine bağlı olarak ve hastanın onayı alınarak NAKT sonrası MKC yapılabilir. Cerrahi girişim primer tümör yatağını içerecek şekilde yapılmalıdır.

3. NAKT sonrası yanıt elde edilen olgularda –özellikle inflamatuvar karsinomda- MRM ağırlıklı yerini korumaktadır.

Cerrahi tedavi sonrası patoloji

1. LİMK'de neoadjuvan sistemik tedaviler sonrasında operasyonda elde edilen dokuların (meme-aksilla) raporlanmasında direk ve indirek tümör bulguları raporda yer almalıdır.

Cerrahi tedavi sonrası radyoterapi

1. PMRT, NAKT uygulanan olgularda yerel-bölgesel yineleme ve meme kanserine bağlı ölüm riskini bağımsız faktör olarak azaltmaktadır NAKT sonrası pTY elde edilen olgularda PMRT yerel bölgesel yineleme riskini azaltarak GS oranlarını arttırmaktadır (%7'ye karşı %33).
2. Evre III olgularda NAKT'ye alınan yanıtı bakılmaksızın PMRT önerilmelidir.
3. İnoperabl meme kanserli olgularda RT ile yanıt oranları arttırılmaktadır. Bu olgularda tek başına KT uygulamasına göre KT+RT uygulaması ile HS oranları arttırılabilir
4. İnoperabl olgularda RT tüm meme ve periferik lenfatik alanlara yönelik olarak uygulanmalıdır
5. Değişik fraksiyon şemaları ile yan etki oranları değişmeden, yanıt oranları arttırılabilir

Kaynaklar

1. Silva OE, Zurida S. Stage III disease In Breast Cancer. A Practical Guide 3rd edition, Elsevier Saunders, Toronto,2005:230-237.
2. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles & Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1606-1645
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Grene FI, Trotti A (Eds). Breast in AJCC Cancer Staging Manual. Seventh Edition. Springer, Chicago, IL 2010:345-377.
4. Briest S, Stearns V. Neoadjuvant Therapy. In Early Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. Jacobs L,Finlayson CA(eds)Saunders-Elsevier Philadelphia,2011:261-279.
5. Breast Cancer In: NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology v.2.2011.
6. Liu SV, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvan therapy for breast cancer. J Surg Oncol 2010, 101:283-291.(PMID: 20187061).
7. Kuerer HM, Hunt KK, Newman LA, Ross MI, Ames FC, Singletary SE. Neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast carcinoma: conceptual basis and fundamental surgical issues. Am College of Surgeons 2000;190:350-63.(PMID: 10703863).
8. Barni S, Mandala M. Locally advanced breast cancer. Current Opinion in Obstet and Gynecol 2006;18:47-52. (PMID:16493260).
9. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. J Clin Oncol 2006; 24:1940-1949. (PMID:16622270).
10. Chavez-MacGregor M,Gonzales-Angulo AM. Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy and residual disease. Clin Transl Oncol 2010;12:461-467. (PMID:20615822).
11. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ 2004; 170:983-994. (PMID: 15023926).
12. Schwartz GF, Hortobagyi GN.Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer 2004; 100:2512-2532. (PMID: 15197792).

13. 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).
14. Levine MN, Bramwell V, Pritchard K, Perrault D, Findlay B, Abu-Zahra H, Warr D, Arnold A, Skillings J. A pilot study of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil in patients with axillary node positive or locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 29A:37-43. (PMID:1445744).
15. 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).
16. 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).
17. 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.
18. 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).
19. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-785.(PMID: 18258986).
20. 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. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:1456-1466.(PMID:11896092).
21. Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N, Smith T, Wasaff B, Ibrahim N, Booser D, Rivera E, Murray JL, Valero V, Ueno N, Singletary ES, Hunt K, Strom E, McNeese M, Stelling C, Hortobagyi GN. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:1775-1782.(PMID: 11745249).
22. Swain SM, Jahanzeb M, Erban JK, et al. Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide for stage III breast cancer: clinical response and long-term survival (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:36a.
23. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24:2019-2027.(PMID: 16606972).
24. Gradishar WJ, Wedam SB, Jahanzeb M, Erban J, Limentani SA, Tsai KT, Olsen SR, Swain SM. Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with stage III breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16:1297-1304.(PMID:15905305).
25. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, Gerber B, Huober J, Costa SD, Jackisch C, Loibl S, Mehta K, Kaufmann M; German Breast Group. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:552-562. (PMID:18398094).
26. von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, Blohmer JU, Eidtmann H, Hilfrich J, Merkle E, Jackisch C, Gademann G, Tulusan AH, Eiermann W, Graf E, Kaufmann M; German Preoperative Adriamycin-Docetaxel and German Adjuvant Breast Cancer Study Groups. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* 2001;19:3506-3515.(PMID:11481357).
27. Vinholes J, Bouzid K, Salas F, et al. Preliminary results of a multicentre phase III trial of taxotere and doxorubicin versus 5 fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide in patients with unresectable locally advanced breast cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:26a(abstract 10).
28. Moliterni A, Tarenzi E, Capri G, Terenzi M, Bertuzzi A, Grasselli G, Agresti R, Piotti P, Greco M, Salvadori B, Pilotti S, Lombardi F, Valagussa P, Bonadonna G, Gianni L. Pilot study of primary chemotherapy with doxorubicin plus paclitaxel in women with locally advanced or operable breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24:(5 suppl 17):S17. (PMID: 9374085).
29. Gogas H, Papadimitriou C, Kalofonos HP, Bafaloukos D, Fountzilas G, Tsavaridas D, Anagnostopoulos A, Onyenadum A, Papakostas P, Economopoulos T, Christodoulou C, Kosmidis P, Markopoulos C. Neoadjuvant chemotherapy with a combination of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx(R)) and paclitaxel in locally advanced breast cancer: a phase II study by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2002;13:1737-1742. (PMID:12419745).
30. Untch M, Kochecky G, Ditsch N, et al. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:34a.
31. de Matteis A, Nuzzo F, D'Aiuto G, Labonia V, Landi G, Rossi E, Mastro AA, Botti G, De Maio E, Perrone F. Docetaxel plus epidoxorubicin as neoadjuvant treatment in patients with large operable or locally advanced carcinoma of the breast: a single-center, phase II study. *Cancer* 2002; 94:895-901.(PMID:11920456).
32. O'Regan RM, Von Roenn JH, Carlson RW, Malik U, Sparano JA, Staradub V, Khan S, Jovanovic B, Morrow M, Gradishar WJ. Final results of a phase II trial of preoperative TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) in stage III breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005;6:163-168.(PMID:16001995).
33. Steger GG, Galid A, Gnant M, Mlineritsch B, Lang A, Tausch C, Rudas M, Greil R, Wenzel C, Singer CF, Haid A, Pöstlberger S, Samonigg H, Luschin-Ebengreuth G, Kwasny W, Klug E, Kubista E, Menzel C, Jakesz R. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. *J Clin Oncol* 2007;25:2012-2018.(PMID:17513805).
34. 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, Buysse 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).
35. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:169-185. (PMID:15803364).

36. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, Zambetti M, Sabadell D, Raab G, Llombart Cussac A, Bozhok A, Martinez-Agulló A, Greco M, Byakhov M, Lopez Lopez JJ, Mansutti M, Valagussa P, Bonadonna G; European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer Study Group. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy for the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer Study Group. *Clinical Cancer Research* 2005;11(24): 8715-8721.(PMID:16361558).
37. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, Gerber B, Costa SD, Merkle E, Eidtmann H, Lampe D, Jackisch C, du Bois A, Kaufmann M. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:2676-2685.(PMID: 15837982).
38. Miller KD, McCaskill-Stevens W, Sisk J, Loesch DM, Monaco F, Seshadri R, Sledge GW. Combination Versus Sequential Doxorubicin and Docetaxel as Primary Chemotherapy for Breast Cancer: A Randomized Pilot Trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3033-3037.(PMID:10506597).
39. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, Coleman RE, Perren T, Gallagher CJ, Quigley M, Crown J, Jones AL, Highley M, Leonard RC, Mansi JL. Phase III Randomized Trial of Doxorubicin and Docetaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide As Primary Medical Therapy in Women With Breast Cancer: An Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:2988-2995.(PMID: 15860854).
40. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, Cristofanilli M, Booser DJ, Pusztai L, Rivera E, Theriault RL, Carter C, Frye D, Hunt KK, Symmans WF, Strom EA, Sahin AA, Sikov W, Hortobagyi GN. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005; 23:5983-5992. (PMID:16087943),
41. Ellis GK, Barlow WE, Russell CA, et al. SWOG 0012, a randomized phase III comparison of standard doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) followed by weekly paclitaxel (T) versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus G-CSF (G) followed by weekly paclitaxel as neoadjuvant therapy for inflammatory or locally advanced breast cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:12s.
42. Mazouni C, Kau SW, Frye D, Andre F, Kuerer HM, Buchholz TA, Symmans WF, Anderson K, Hess KR, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Pusztai L. Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor positive breast cancers. *Ann Oncol* 2007;18:874-880.(PMID: 17293601).
43. Estévez LG, Gradishar WJ. Evidence based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10: 3249-3261.(PMID:15161677).
44. von Minckwitz G. Docetaxel /antracycline combinations for breast cancer treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 485-495. (PMID:17309343).
45. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment of HER-2 overexpressing primary breast cancer with trastuzumab given concomitantly to epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel ± capecitabine. First analysis of efficacy and safety of the GBG/AGO multicenter intergroup study Gepar Quattro. *Eur J Cancer* 2008;6(7) 47 (PMID:20308670),
46. Barsky SH, MRGozek E, Love R. Inflammatory Breast Cancer. In *The Breast*. Bland KI, Copeland. EM (eds) Fourth ed. Volume II, Elsevier - Canada 2009:1393-1404.
47. Morgensztern D. Breast Pathology. In: *Breast Cancer, A Practical Guide*. Silva OE, Zurrida S (eds). Third ed. Elsevier- Edinburgh 2005:84-94.
48. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in Inflammatory Breast Carcinoma Incidence and Survival. The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:966-975. (PMID:15998949).
49. Cristofanilli M, Buzdar AU, Hortobágyi GN. Update on the Management of Inflammatory Breast Cancer. *The Oncologist* 2003; 8:141-148.(PMID:12697939).
50. Giordano SH. Update on Locally Advanced Breast Cancer. *The Oncologist* 2003; 8:521-530.(PMID:14657530).
51. Koh EH, Buzdar AU, Ames FC, Singletary SE, McNeese MD, Frye D, Holmes FA, Fraschini G, Huy V, Theriault RL. Inflammatory Carcinoma of the Breast: Results of a Combined Modality Approach - M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 1990;27:94-100.(PMID: 2249339).
52. Singletary SE, Ames FC, Buzdar AU. Management of Inflammatory Breast Cancer. *World J Surg* 1994;18:87-92.(PMID: 8197782).
53. Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ, Frye DK, Wasaff B, Hortobagyi GN. Combined Modality Treatment of Stage III and Inflammatory Breast Cancer. M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Surg Oncol Clin North Am* 1995; 4:715-4734. (PMID: 8535907).
54. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA, Theriault RL, Strom EA, Wasaff BJ, Asmar L, Frye D, Hortobagyi GN. Combined Modality Treatment of Inflammatory Breast Cancer. Twenty Years Experience at M.D. Anderson Cancer Center, Cancer Chemotherapy Pharmacol 1997; 40:321-329. (PMID:9225950).
55. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel Significantly Improves the Prognosis in ER negative Inflammatory Breast Cancer. The M.D. Anderson Cancer Center Experience (1974-2000). *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(suppl 1):S158a.(PMID:15023242).
56. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, Shenkier T, Olivotto TA, Weir L, Allan SJ, Truong PT. Evolving Treatment Strategies for Inflammatory Breast Cancer: A Population Based Survival Analysis. *J Clin Oncol* 2005;23:1941-1950.(PMID:15774787).
57. Viens P, Palangié T, Janvier M, Fabbro M, Roché H, Delozier T, Labat JP, Linossier C, Audhuy B, Feuillade F, Costa B, Delva R, Cure H, Rousseau F, Guillot A, Mousseau M, Ferrero JM, Bardou VJ, Jacquemier J, Pouillart P. First-line High-Dose Sequential Chemotherapy with r-G-CSF and Repeated Blood Stem Cell Transplantation in Untreated Inflammatory Breast Cancer: Toxicity and Response (PEGASE 02 Trial). *Br J Cancer* 1999;81:449-456.(PMID: 10507769).
58. Somlo G, Frankel P, Chow W, Leong L, Margolin K, Morgan R Jr, Shibata S, Chu P, Forman S, Lim D, Twardowski P, Weitzel J, Alvarnas J, Kogut N, Schriber J, Fermin E, Yen Y, Damon L, Doroshow JH. Prognostic Indicators and Survival in Patients With Stage III B Inflammatory Breast Carcinoma After Dose-Intense Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;10:1839-1848.(PMID: 15143076).
59. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3676-3685. (PMID:15738535).

60. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Singletary SE, Hunt KK, Sahin AA, Esteva F, Symmans WF, Ewer MS, Buchholz TA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5 fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in HER-2 positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen Clin Cancer Res 2007; 13:228-233. (PMID: 1720035).
61. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER-2 positive locally advanced breast cancer: primary efficacy analysis of the NOAH trial 31th San Antonio Breast Cancer Symposium 2008.
62. Baselga J, Semiglazov V, Manikhas G.M, Eiermann W, Lluch A, Tjulandin S, Feyereislova A, Vanhauwere B, Valagussa P, Gianni L. Efficacy of neoadjuvant trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: data from the NOAH (neoadjuvant herceptin) phase III trial (abstract 2030) Eur J Cancer 2007; 5:193.
63. Dawood S, Gonzales Angulo AM, Peintinger F, Broglio K, Symmans WF, Kau S-W, Islam R, Hortobagyi GN, Buzdar AU. Efficacy and safety of neoadjuvant trastuzumab combined with paclitaxel and epirubicin: a retrospective review of the MD Anderson experience Cancer 2007; 110:1195-1200. (PMID:17647266).
64. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort. Lancet. 2010 ; 375(9712):377-384. (PMID:20113825).
65. Halyard MY, Pisansky TM, Solin LJ, Marks LB, Pierce LJ, Dueck A, Perez EA. Adjuvant radiotherapy and trastuzumab in stage I-IIA breast cancer: toxicity data from North Central Cancer Treatment Group Phase III trial (abstract) 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings J Clin Oncol 2006; 24 (18S) Abstract 523.
66. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer J-U, et al. Lapatinib vs Trastuzumab in Combination with Neoadjuvant Anthracycline-Taxane-Based Chemotherapy: Primary Efficacy Endpoint Analysis of the GEPARQUINTO STUDY (GBG44). SABC2010. Abstract.S3-1.
67. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, Aura C, De Azambuja E, et al "First results of the NeoALTTO trial (BIG 01-06 / EGF 106903): A phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer" SABC2010; Abstract 291. S3-3
68. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab: Antitumor and safety analysis of a randomized phase II study (Neosphere). SABC2010; Abstract S3-2.
69. Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. Cancer 2010; 116:2856-2867. (PMID: 20564392).
70. Dawood S, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Gong Y, Resetkova E, Yang WT, Barnett CM, Islam R, Ueno NT, Hortobagyi GN, Cristofanilli M. HER-2 Positive Inflammatory Breast Cancer: High Pathological Response Rate With Trastuzumab-Based Neoadjuvant Therapy. Breast Cancer Res Treat 2007; 106 (suppl 1) :Abstract 4060.
71. Hall PS, Hanby A, Cameron DA. Lapatinib for inflammatory breast cancer. Lancet Oncol 2009; 10(6):538-539. (PMID:19482243).
72. Cristofanelli M, Bousset J, Baselga J, et al. Phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006; 100:1A(Abtract).
73. Yamauchi H, Cristofanilli M, Nakamura S, Hortobagyi GN, Ueno NT. Molecular targets for treatment of inflammatory breast cancer. Nat Rev Clin Oncol 2009; 6(7):387-384. (PMID:19468291).
74. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, Ashley SE, Francis S, Boeddinghaus I, Walsh G; IMPACT Trialists Group. 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(22):5108-5116. (PMID:15998903).
75. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, Miller WR, Evans DB, Dugan M, Brady C, Quebe-Fehling E, Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2001 ; 19(18):3808-3816. (PMID: 11559718).
76. Hoff PM, Valero V, Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser D, Asmar L, Frye D, McNeese MD, Hortobagyi GN. Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy. Cancer 2000; 88:2054-2060. (PMID:10813717).
77. Mauriac L, Debled M, Durand M, Floquet A, Boulanger V, Dagada C, Truffandier N, MacGrogan G. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women. Ann Oncol 2002; 13:293-298. (PMID: 11886008).
78. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, Stuart M, Hocht-Boes G, Miller WR. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. Clin Cancer Res 2000; 6:2229-2235. (PMID:10873072).
79. Dixon JM, Love CD, Bellamy CO, Cameron DA, Leonard RC, Smith H, Miller WR. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2001; 66:191-199. (PMID:11510690).
80. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, Mauriac L, Ellis M, Lassus M, Chaudri-Ross HA, Dugan M, Borgs M. Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001; 12:1527. (PMID: 11822750).
81. Ellis MJ, Buzdar A, Zeitz GW, Esserman L, Leitch AM, Deshyrver K, et al. ACOSOG Z1031: A randomized phase II trial comparing exemestane, letrozole, and anastrozole in postmenopausal women with clinical stage II/III estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28:7s(suppl):abstr LBA513. Abstract No:LBA513.
82. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov VG, et al. Neoadjuvant endocrine therapy: exemestane vs tamoxifen in postmenopausal ER+ breast cancer patients (T1-4N1-2, M0). Proc Am Soc Clin Oncol 2005; 23:11s. Abstract 530.
83. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, Dube P, de Oliveira CT. 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; 106:2095-2103. (PMID:16598749).

84. Valenzuela M, Julian TB. Neo-adjuvant hormonal therapy. *The Breast* 2008;14(3):279-283.(PMID:18373643).
85. Macaskill EJ, Renshaw L, Dixon JM. Neoadjuvant use of hormonal therapy in elderly patients with early or locally advanced hormone receptor-positive breast cancer. *The Oncologist* 2006;11:1081-1088. (PMID:1710627).
86. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, Melnikova OA, Paltuev RM, Kletzel A, Berstein LM. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110:244-254. (PMID: 17538978).
87. Dixon JM. Neoadjuvant therapy, surgical perspectives. In: Miller WR, Ingle JN, eds. *Endocrine Therapy in Breast Cancer*. New York: Marcel Dekker, 2002:197-212.
88. Dixon MJ, Macaskill EJ. Neoadjuvant Endocrine Therapy. In. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. Govindan R(eds) 2009:39-43.
89. Sato T, Nakagawa T, Kuwayama T, Kubota K, Suzuki S, Sugihara K. A case of inflammatory breast cancer responding to anastrozole. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2009; 36(12):2477-2479. (PMID: 20037461).
90. Valero V. The role of systemic treatment for patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. In. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. Govindan R(eds) 2009: 30-34.
91. Fortunato L, Mascaró A, Amini M, Farina M, Vitelli CE. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 2008; 17:673-699.(PMID: 18486889).
92. Ota D, Nelson H. Targeted surgical procedures in oncology: Z1071 sentinel node protocol. *Bulletin of the American College of Surgeons*. 2009;94:38-39.
93. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Tripathy D, Wolverton DS, Rugo HS, Hwang ES, Ewing CA, Hylton NM. MRI measurements of breast cancer tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence free survival. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1774-1781.(PMID: 15908529).
94. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, Halpern E, Moore R, Kuter I, Taghian A. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:868-877.(PMID: 15728611).
95. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, Pierce LJ, Griffith KA, Murray S, Hunt KA, Paramagul C, Baker LH. Clinical and radiologic assessment to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92:231-238.(PMID: 16155794).
96. Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Verslegers I, Biltjes I, Tjalma WA, De Schepper A, Weyler J, Parizel PM. MRI mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol* 2004; 14:809-816.(PMID:17223002).
97. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys SH. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995; 197:743-747.(PMID: 7480749).
98. Dershaw DD, Drossman S, Liberman L, Abramson A. Assessment of response to therapy of primary breast cancer by mammography and physical examination. *Cancer* 1995; 75:2093-2098. (PMID: 7697599).
99. Segel MC, Paulus DD, Hortobagyi GN. Advanced primary breast cancer: assessment at mammography of response to induction chemotherapy. *Radiology* 1988; 169:49-54 (PMID: 3420282).
100. Vinnicombe SJ, MacVicar AD, Guy RL, Sloane JP, Powles TJ, Knee G, Husband JE. Primary breast cancer: mammographic changes after neoadjuvant chemotherapy with pathologic correlation. *Radiology* 1996; 198:333-340.(PMID: 8596827).
101. Gilles R, Guinebretière JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, Contesso G, Masselot J, Vanel D. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1994;191:633-638.(PMID: 8184039).
102. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW, Taylor I. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169:417-424.(PMID: 9242745).
103. Davis PL, Staiger MJ, Harris KB, Ganott MA, Klementaviciene J, McCarty KS Jr, Tobon H. Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat* 1996;37:1-9.(PMID: 8750522).
104. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1193-1199.(PMID: 12388497).
105. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72:145-152.(PMID: 12038705).
106. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathologic assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46:2578-2581.(PMID: 3697997).
107. Berg WA, Gutierrez L, Ness-Aiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;233:830-849.(PMID: 15486214).
108. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, Zuiani C. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2004;14:171-179.(PMID: 14986052).
109. Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kühn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002; 12:1711-1719.(PMID: 12111062).
110. Esserman L, Kaplan E, Partridge S, Tripathy D, Rugo H, Park J, Hwang S, Kuerer H, Sudilovsky D, Lu Y, Hylton N. MRI phenotype is associated with response to doxorubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in stage III breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:549-559. (PMID: 11456056).
111. Manton DJ, Chaturvedi A, Hubbard A, Lind MJ, Lowry M, Maraveyas A, Pickles MD, Tozer DJ, Turnbull LW. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy. *Br J Cancer* 2006;94:427-435.(PMID: 16465174).
112. Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, Marra V, Ponzzone R, Cirillo S, Gatti M, Biglia N, Sarotto I, Sisoni P, Regge D, Aglietta M. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83:67-76. (PMID: 14997056).
113. Wasser K, Sinn HP, Fink C, Klein SK, Junkermann H, Lüdemann HP, Zuna I, Delorme S. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2003; 13:1213-1223.(PMID: 12764635).

114. Weatherall PT, Evans GF, Metzger GJ, Saborrian MH, Leitch AM. MRI vs. histologic measurement of breast cancer following chemotherapy: comparison with x-ray mammography and palpation. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:868–875.(PMID: 11382946).
115. Kwong MS, Chung GG, Horvath LJ, Ward BA, Hsu AD, Carter D, Tavassoli F, Haffty B, Burtness BA. Postchemotherapy MRI overestimates residual disease compared with histopathology in responders to neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer J* 2006; 12:212–221.(PMID: 16803680).
116. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, Samulski TV, Dewhirst MW. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1275–1282.(PMID: 14573420).
117. Manton DJ, Chaturvedi A, Hubbard A, Lind MJ, Lowry M, Maraveyas A, Pickles MD, Tozer DJ, Turnbull LW. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy. *Br J Cancer* 2006;94:427–435.(PMID: 16465174).
118. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Makris A, Suckling J, Leach MO, Husband JE. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology* 2006; 239:361–374. (PMID: 16543585).
119. Cheung YC, Chen SC, Su MY, See LC, Hsueh S, Chang HK, Lin YC, Tsai CS. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:51–8. (PMID: 12611457).
120. Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Kuranami M, Gautam S, Hatabu H, Kan S, Mountford C. Identification of residual breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy: diffusion weighted imaging – comparison with contrast enhanced MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 2010; 254:357-366. (PMID: 20093508).
121. Dose-Schwarz J, Tiling R, Avril-Sassen S, Mahner S, Lebeau A, Weber C, Schwaiger M, Jänicke F, Untch M, Avril N. Assessment of residual tumour by FDG-PET: conventional imaging and clinical examination following primary chemotherapy of large and locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2010;102:35-41.(PMID: 19920815).
122. Ah-See ML, Makris A, Taylor NJ, Harrison M, Richman PI, Burcombe RJ, Stirling JJ, d'Arcy JA, Collins DJ, Pittam MR, Ravichandran D, Padhani AR. Early changes in functional dynamic magnetic resonance imaging predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6580-6589.(PMID: 18927299).
123. Pickles MD, Manton DJ, Lowry M, Turnbull LW. Prognostic value of pre-treatment DCE-MRI parameters in predicting disease free survival for breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol* 2009;71:498-505.(PMID:18572340).
124. Dash N, Chafin SH, Johnson RR and Contractor FM. Usefulness of tissue marker clips in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 911–917.(PMID:10511147).
125. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C and Francescutti G, Zuiani C. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2004;14:1371–1379.(PMID: 14986052).
126. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis Chapter 6b – Open biopsy and resection specimens - Fourth edition. E.C. Working Group on Breast Screening Pathology <http://bookshop.europa.eu/>.
127. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*. 2007; 50(4):409-417. (PMID: 17448015).
128. Apple SK, Suthar F. How do we measure a residual tumor size in Histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? *The Breast* 2006;15:370-376.(PMID: 16185870).
129. Baslaim MM, Al Malik OA, Al-Sobhi SS, Ibrahim E, Ezzat A, Ajarim D, Tulbah A, Chaudhary MA, Sorbris RA. Decreased axillary lymph node retrieval in patients after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg*. 2002; 184: 299–301.(PMID: 12383887).
130. Honkoop AH, Pinedo HM, De Jong JS, Verheul HM, Linn SC, Hoekman K, Wagstaff J, van Diest PJ. Effects of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1997;107:211-218 (PMID: 9024070).
131. Newman LA, Pernick NL, Adsay V, Carolin KA, Philip PA, Sipiarski S, Bouwman DL, Kosir MA, White M, Visscher DW. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. *Ann Surg Oncol* 2003;10; 734–739.(PMID: 12900363).
132. Penault-Llorca F, Abrial C, Raouf I, Chollet P, Cayre A, Mouret-Reynier MA, Thivat E, Mishellany F, Gimbergues P, Durando X. Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, Ki-67, cyclin D1, and cyclo-oxygenase-2 in 710 operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2008 13(12):1235-1245.(PMID: 19091781).
133. Hortobagyi GN, Singletary EA, Bucholz TA. Locally advanced breast cancer. In Singletary SE, Robb GL, GN H, ed: *Advanced therapy of breast disease*, 2nd ed. Hamilton, Ontario.: B.C. Decker, Inc. 2004: 498-508.
134. Cuzick J, Stewart HJ, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H, Lythgoe JP, Ribeiro G, Scheurlen H, Wallgren A. Overview of randomised trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:15-29.(PMID: 2856863).
135. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12:447-453. (PMID: 8120544).
136. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Group EBCTC. Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087-2106.(PMID: 16360786).
137. Swain SM, Lippman ME. Treatment of patients with inflammatory breast cancer. *Important Adv Oncol* 1989;129-150. (PMID: 2651284).
138. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18:1220-1229. (PMID: 10715291).
139. GebSKI V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent dose. A clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:26-38. (PMID: 16391369).
140. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337:949-955. (PMID: 9395428).

141. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, Kamby C, Kjaer M, Gadeberg CC, Rasmussen BB, Blichert-Toft M, Mouridsen HT. Randomised trial evaluating postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: results from the DBCG 82c trial. *Lancet* 1999;353:1641-1648. (PMID: 10335782).
142. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N, Durand R, Coldman AJ, Manji M. Locoregional radiation therapy in patients with high risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of British Columbia randomised trial. *J Natl cancer Inst* 2005;97:116-126. (PMID: 15657341).
143. Buchholz TA, Katz A, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hortobagyi GN, Thames HD, Kuerer HM, Singletary SE, Sahin AA, Hunt KK, Buzdar AU, Valero V, Sneige N, Tucker SL. Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:880-888. (PMID: 12095553).
144. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, Valero V, Perkins GH, Schechter NR, Hunt KK, Sahin AA, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22:4691-4699. (PMID: 15570071).

İletişim

Nilüfer Güler
E-Posta : nguler@hacettepe.edu.tr