

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Can Atalay, Niyazi Karaman, Kerim Bora Yılmaz, Mehmet Altınok

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye

AMAÇ: Lokal ileri evre meme kanserinde ilk tedavi seçeneği kemoterapidir. Kemoterapiyle elde edilecek yanıtın önceden tahmin edilebilmesi için bazı faktörlerin belirlenmesine gereksinim vardır. Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik tümör yanıtı ve aksilladaki metastazlar ile diğer histopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM: Ocak 1999-Eylül 2006 tarihleri arasında neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan meme kanserli hastalar çalışmaya alındı. Klinik olarak tümör boyutunda küçülme, aksilla metastazlarında veya cilt ödeminde azalma saptandığında hastalar ameliyat edildi. Kemoterapi sonrası hastalar patolojik tümör boyutuna, aksillada metastaz varlığı ve sayısına, yaşa, östrojen ve progesteron reseptör durumuna, tümör gradına ve p53 ile c-erbB-2 durumuna göre gruplara ayrıldı.

BULGULAR: Çalışmaya ortalama yaşı 50 olan 74 hasta alındı. Hastalara 4-6 kür antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri uygulandı. Kemoterapi sonrası patolojik olarak yedi hastada (%9.5) rezidü tümör saptanmazken sekiz hastada (%10.8) aksillada metastaz görülmedi. Hastalarda rezidü tümör boyutu arttıkça aksillada metastatik lenf bezi sayısı da artmaktaydı ($p<0.001$). Tümörde tam yanıt alınan hastalarda aksillada da tam yanıt oranı daha yüksekti ($p=0.024$). Ayrıca, tümör yanıtı ile c-erbB-2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p=0.05$).

SONUÇ: Neoadjuvan kemoterapi sonrasında patolojik olarak tümörün ve aksilla metastazlarının yanıtı arasında doğru orantılı bir ilişki mevcuttur.

EVALUATION OF RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

ABSTRACT

BACKGROUND: Chemotherapy is the first treatment of choice in locally advanced breast cancer and there is a need for predictive factors to determine the response to chemotherapy. In this study, the relation between pathologic tumor response and axillary metastases and other histopathologic parameters after neoadjuvant chemotherapy was evaluated.

MATERIAL and METHODS: Breast cancer patients treated with surgery after neoadjuvant chemotherapy were included to the study. Surgery was performed when a decrease in clinical tumor size, axillary metastases or skin edema was obtained in patients. Patients were grouped according to pathologic tumor size, presence and number of axillary metastases, age, tumor grade, estrogen and progesteron receptor status, p53 and c-erbB-2 status after chemotherapy.

RESULTS: Seventy-four patients treated with anthracycline containing protocols were evaluated. Pathologic complete tumor response was detected in seven patients (9.5%) whereas complete axillary response was present in eight patients (10.8%) after chemotherapy. The number of metastatic axillary lymph nodes were found to be increased when the size of the residual tumor was large ($p<0.001$). Complete axillary response rate was higher in patients with complete tumor response ($p=0.024$). In addition, there was a statistically marginally significant relation between tumor response and c-erbB-2 positivity ($p=0.05$).

CONCLUSIONS: There is a direct relation between tumor response and the response of axillary metastases after neoadjuvant chemotherapy.

Meme kanserinde tarama çalışmalarının yaygınlaşması ve tanı için kullanılan yöntemlerin gelişmesine paralel olarak erken evrede tanı konulan hasta sayısı yıllar içinde giderek artmaktadır. Buna karşın, lokal ileri evrede tanı konulan hastalar tedavi ve prognozları yönünden meme kliniklerinde halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedirler. Meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %10-15'i lokal ileri evrededir ve bu oran muhtemelen ülkemizde daha yüksektir (1). Hastalara lokal

ileri evrede meme kanseri tanısı konulduğunda sistemik tedaviler ön plana çıkmaktadır. Bunun nedenleri, cerrahi ile lokal kontrolün sağlanmasının zor olması, olası sistemik mikrometastazların ortadan kaldırılması ve kemoterapiye yanıtın gözlemlenebilmesidir. Bu gruptaki hastalarda kemoterapi ile elde edilen yanıt hastada mevcut olan tümörün özelliklerine göre değişebilmektedir. Tümörün bazı özellikleri kemoterapiyle elde edilecek yanıtı önceden tahmin etmeye yarayabilir. Ayrıca, tümörün kemoterapiye yanıtı hastanın

prognozunu da belirleyen bir parametredir (2). Bu nedenlerle, çalışmamızda kemoterapi sonrası elde edilen patolojik tümör yanıtı ve aksilladaki lenf bezi metastazları ile meme kanserinde yaygın olarak kullanılan diğer histopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Kliniğimizde Ocak 1999 - Eylül 2006 tarihleri arasında lokal ileri evrede meme kanseri tanısı alan ve neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi ile tedavi edilecek olan hastalar prospektif olarak çalışmaya alındı. İnflamatuvar meme kanseri tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik ve tümörün histopatolojik özellikleri kaydedildi. Hastaların tanı konulduğu anda ve her kemoterapi uygulaması öncesi meme cildinde ödemin varlığı ve yaygınlığı, tümör boyutu, aksilladaki metastazların sayısı ve durumu ayrıca kaydedildi. Kemoterapi sırasında klinik yanıtı değerlendirmek için UICC kriterleri kullanıldı (3). Klinik muayenede palpabl kitle saptanamaması tam yanıt, tümörün iki boyutlu ölçümlerinde %50'den fazla küçülme parsiyel yanıt, tümörün iki boyutlu ölçümlerinde %50'den daha az küçülme stabil hastalık ve tümörün iki boyutlu ölçümlerinde %25'ten fazla büyüme progresyon olarak kabul edildi. Tümör boyutunda tam veya parsiyel yanıt alınan hastalar ile aksilla metastazlarının sayısında veya cilt ödeminde azalma saptanan hastalar ameliyat edildi. Cilt ödeminde azalma klinikte subjektif olarak değerlendirildi, ancak bu parametre tek başına ameliyat kararında rol oynamadı.

Kemoterapi sonrası hastalar patolojik tümör boyutuna, aksillaya metastaz yapan lenf bezi varlığı ve sayısına, östrojen (ER) ve progesteron reseptörü (PR), p53 ile c-erbB-2 durumuna, tümör gradına (düşük-orta grad (I-II) vs yüksek grad (III)) ve yaşlarına (≤ 50 vs > 50) göre gruplara ayrıldı. ER, PR, p53 ve c-erbB-2 proteinlerinin varlığı immünohistokimyasal boyama yöntemi ile çalışıldı. ER ve PR için nükleus boyanması değerlendirilerek hücrelerin %10'undan daha fazlasının boyanması pozitif kabul edildi. c-erbB-2 için membranöz boyanma değerlendirildi ve 0 ile 3 arasında skorlandı. Skor 1 ile 3 arası pozitif kabul edildi. p53 için nükleusta boyanma saptananlar pozitif ve saptanmayanlar negatif olarak değerlendirildi. Hastaların evrelenmesinde AJCC 2002 sistemi kullanıldı (4). Hastalar patolojik tümör boyutuna göre; T0 rezidü tümör saptanmayan, T1 < 2 cm, T2 2-5 cm, T3 5 cm'den büyük rezidü tümör saptanan ve lenf bezi metastazlarına göre; N0 metastaz saptanmayan, N1 1-3 metastaz, N2 4-9 metastaz, N3 > 9 metastaz saptananlar şeklinde gruplandı. Histopatolojik incelemede tümör saptanmayan hastalar tam yanıt elde edilmiş ve tümörde %50'den fazla küçülme saptanan hastalar parsiyel yanıt elde edilmiş olarak kabul edildi. Neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik tümör boyutu ve aksilla metastazları ile diğer histopatolojik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme için ki-kare ve Fisher testleri kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 74 hastanın özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların hepsi kadın olup ortalanca yaşı 50 (26-75) idi. Hastaların tümü tanı konulduğunda klinik olarak evre IIIB meme kanseri olan hastalardı ve tedavi öncesinde aksillada klinik olarak palpabl lenf bezleri mevcuttu. Primer kemoterapi olarak hastalara siklofosfamid (600 mg/m²), doksorubisin (60 mg/m²), 5-fluorourasil (600 mg/m²) (CAF) veya siklofosfamid (600 mg/m²), epirubisin

Tablo 1. Hastaların özellikleri

	n	%
Yaş		
≤50	38	51
>50	36	49
Kemoterapi Sonrası Patolojik Tümör Boyutu		
T0	7	9.5
T1	15	20.3
T2	33	44.5
T3	19	25.7
Kemoterapi Sonrası Patolojik Aksilla Durumu		
N0	8	10.8
N1	13	17.6
N2	24	32.4
N3	29	39.2
Grad		
I	4	6.6
II	20	32.8
III	37	60.6
ER		
Pozitif	47	68.1
Negatif	22	31.9
PR		
Pozitif	41	70.7
Negatif	17	29.3
p53		
Pozitif	23	63.9
Negatif	13	36.1
c-erbB-2		
Pozitif	24	52.2
Negatif	22	47.8

Tablo 2. Kemoterapi sonrası patolojik tümör yanıtı ile aksilladaki lenf bezi metastazlarının ilişkisi

	Aksillanın Durumu		p
	N0	N+	
Tümör Boyutu			
Tam yanıt (T0)	3	4	
Parsiyel yanıt (T1+T2+T3)	5	62	0.024

(60 mg/m²), 5-fluorourasil (600 mg/m²) (CEF) içeren protokoller 21 günde bir uygulandı. Hastalar elde edilen yanıtı göre 4-6 kür (ortanca 4 kür) kemoterapi aldılar. Dört kür sonrası en az parsiyel yanıt elde edilemeyen hastalara 5. ve 6. kür kemoterapi uygulandı. Klinik olarak yanıt alınan hastalar modifiye radikal mastektomi ile tedavi edildiler. Postoperatif dönemde tüm hastalarda tedaviye kemoterapi, radyoterapi ve hormon reseptör durumuna göre hormonoterapi eklendi.

Kemoterapi sonrası patolojik olarak yedi hastada (%9.5) rezidü tümör saptanmayarak tam yanıt elde edildi. Sekiz hastada (%10.8) ise aksillada lenf bezi metastazı görülmedi. Diğer hastalarda ise parsiyel yanıt elde edildi. Kemoterapi sonrası patolojik tümör yanıtı ile aksilladaki lenf bezi metastazlarının ilişkisi Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalarda tümör boyutu ile aksilla metastazları arasındaki ilişki incelendiğinde kemoterapi sonrası rezidü tümör boyutu arttıkça aksilladaki metastatik lenf bezi sayısının da arttığı görüldü (p<0.001). Tümörde patolojik tam yanıt alınan hastalarda aksillada lenf bezi negatifliği oranı da daha yüksekti (p=0.024). Kemoterapi sonrası patolojik tümör yanıtı ve aksillanın durumu ile diğer parametrelerin karşılaştırılmasının sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. Tümör yanıtı tam olan hastaların tümünde c-erbB-2 pozitif olarak bulunmasına karşın tam ve parsiyel yanıt alınan hastalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak sınırda bir anlamlılık gösterdi (p=0.05, %95 CI 1.029-1.551). c-erbB-2 pozitifliği ile kemoterapi sonrası aksillanın durumu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı. Ayrıca, kemoterapi sonrası patolojik tümör boyutu ve aksilladaki metastatik lenf bezi sayısı ile yaş, ER, PR ve p53 durumu ile tümör gradı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Tartışma

Lokal ileri evrede tanı konulan meme kanserli hastalar 1980'li yıllara kadar primer olarak cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilmeye çalışılmış ve kötü tedavi sonuçları nedeniyle elde edilen sağkalım oranları da düşük olmuştur. Fisher'in, meme kanserinin tanı konulduğu andan itibaren sistemik bir hastalık olduğunu ileri sürmesi ve hayvan deneylerinde primer tümörün çıkartılması ile metastatik lezyonlarda ilerleme olduğunu ve bunun kemoterapi verilerek kontrol altına alınabileceğini göstermesiyle lokal ileri evredeki hasta grubunda primer olarak sistemik tedaviler ön plana çıkmış ve lokal kontrol oranları %80'den ve 5-yıllık genel sağkalım

Tablo 3. Kemoterapi sonrası patolojik tümör yanıtı ve aksillanın durumu ile diğer parametrelerin karşılaştırılması

	T0	T1 + T2 + T3	p	N0	N +	p
Yaş						
≤50	4	34		3	35	
>50	3	33	1.0	5	31	0.47
Grad						
I + II	3	21		5	19	
III	2	35	0.37	3	34	0.24
ER						
Negatif	3	19		3	19	
Pozitif	3	44	0.38	5	42	0.7
PR						
Negatif	1	16		2	15	
Pozitif	3	38	1.0	6	35	1.0
p53						
Negatif	--	13		1	12	
Pozitif	3	20	0.29	1	22	1.0
c-erbB-2						
Negatif	--	22		1	21	
Pozitif	5	19	0.05	3	21	0.6

oranları %50'den daha fazla olmuştur (5,6,7). Neoadjuvan kemoterapi verildiğinde in-vivo olarak tümörün kemoterapiye yanıtı gözlemlenir ve direnç oluşması halinde ilaçlar daha fazla toksisiteye yol açmadan değiştirilebilir. Ayrıca, primer tümörün biyolojik davranışı incelenerek klinik yanıt etkileyebilecek histopatolojik parametreler ortaya konabilir. Neoadjuvan kemoterapiyle hastalarda %60-80 arasında klinik yanıt elde edilebilir, ancak patolojik tam yanıt oranı %10-20 arasında değişmektedir (7). Bu çalışmada tümörde ve aksilla metastazlarında elde edilen patolojik tam yanıt oranı yaklaşık %10'dur.

Çalışmamızda patolojik olarak tümör boyutunda elde edilen yanıtın aksilla metastazlarında elde edilecek yanıtla doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Önceki çalışmalarda da patolojik tümör ve aksilla yanıtı arasındaki ilişki belirlenmiştir. Kuerer ve ark. tümörde patolojik tam yanıt alınan hastaların %75'inde aksillada da tam yanıt alındığını bildirmişlerdir (8). Çalışmamızda tümörde patolojik tam yanıt alınan yedi hastanın üçünde (%43) aksillada metastaz saptanmamıştır. Ayrıca, parsiyel yanıt elde edilen beş hastada (%7.5) daha aksilla negatif olarak bulunmuştur. Küçük tümörlerde (<3 cm) patolojik tam yanıt oranları daha yüksek iken klinik yanıtın %50'den fazla olduğu hastalarda aksillada metastaz saptanmama olasılığı da artmaktadır (9).

Önceki çalışmalarda neoadjuvan kemoterapiden elde edilecek yanıtı önceden tahmin edebilmek için ER, PR, c-erbB-2, p53, Ki67, bcl-2 ve tümör belirteçleri gibi parametreler incelenmiştir. Meme kanserinde c-erbB-2 pozitifliğinin neoadjuvan kemoterapiye yanıtı olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Makris ve ark. c-erbB-2 pozitif olan hastaların negatif olanlara göre kemoterapiye yanıt oranlarının daha düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir (%57 vs %93), ancak bu çalışmada antrasiklin içermeyen bir kemoterapi protokolü uygulanmıştır (10). Jarvinen ve ark. ise epirubisin kullanarak c-erbB-2 pozitif ve negatif olan hastalarda, sırasıyla, %32 ve %65 oranında yanıt elde etmişlerdir (11). Buna karşın, neoadjuvan kemoterapi-de antrasiklinlerin kullanıldığı başka çalışmalarda c-erbB-2 pozitif ve negatif olan hastalar arasında yanıt farkı gösterilememiştir (12,13,14). c-erbB-2 pozitif hastalarda antrasiklin veya taksanlarla daha iyi yanıt elde edilebilmektedir. Çalışmamızda hastaların tamamı antrasiklinlerle tedavi edilmiştir ve tümöre patolojik olarak tam yanıt alınan ve c-erbB-2 çalışılan hastaların hepsinde c-erbB-2 pozitifliği saptanmıştır, ancak bu sonuç istatistiksel olarak sınırdan anlamlı bulunmuştur.

Tümör gradı yüksek olan hastalarda hücre proliferasyonunun hızlı olması nedeniyle kemoterapiye yanıtın da daha fazla olması beklenir. Yüksek gradlı tümörlerde patolojik tam yanıt oranı da artar ve grad III tümörü olan hastalarda tam yanıt elde etme olasılığı yaklaşık üç kat daha fazladır (15). Benzer şekilde, kötü diferansiye tümörlerde kemoterapi sonrası aksilla negatifliğinin de daha fazla olduğu bildirilmiştir (9). Bu çalışmada ise gradı düşük ve orta olan tümörlerle yüksek olan tümörler arasında patolojik tümör ve aksilla yanıtı açısından bir fark saptanamamıştır.

Neoadjuvan kemoterapide yanıtı belirlemeye yönelik araştırılan parametrelerden bir diğeri de steroid hormon reseptörleridir. Yapılan çalışmalarda ER/PR negatif olan hastalarda kemoterapiye klinik yanıtın ve patolojik tam yanıtın daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (15,16,17). ER/PR negatif olan hastalarda klinik yanıt %82 iken patolojik tam yanıt %22'dir (18). Buna karşın, ER/PR pozitif olan hastalarda klinik yanıt %56 ve patolojik tam yanıt %7'dir (18). Bu çalışmada ise ER veya PR durumu ile tümör ve aksilla yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. ER negatif olan hastalarda patolojik tam yanıt oranı %17 iken ER pozitif olan hastalarda bu oran %6 olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Önceki çalışmalar ER pozitif tümörlerde de kemoterapiyle yanıt alınabileceğini, ancak bu yanıtın ikinci kürden sonra yavaşlayacağını göstermiştir (19). Reseptör pozitif hastalarda neoadjuvan hormon tedavisi uygulanan çalışma sayısı azdır ve bu tedavinin etkisi kemoterapiye göre daha uzun sürede ortaya çıkmaktadır. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalarla reseptör negatif ve pozitif hasta gruplarında neoadjuvan kemoterapi ve hormon tedavisinin yeri belirlenmeye çalışılmalıdır.

Lokal ileri evre meme kanseri evre III'teki hastaları içermektedir, bu nedenle çalışmamıza tanı anında tümör büyüklüğü (>5 cm), cilt ödemi varlığı, aksillada çok sayıda ve hareketsiz lenf bezi olması

nedeniyle öncelikle cerrahi olarak tedavi edildiğinde lokal kontrolün yeterince sağlanamayacağı düşünülen hastalar alınmıştır. Buna karşın, son yıllarda, evre I ve II'deki hastalara meme koruyucu cerrahi (MKC) oranını artırabilmek için neoadjuvan kemoterapi verilmeye başlanmıştır. Bu evrelerdeki hastaların tümörlerinde de neoadjuvan kemoterapi ile klinik ve patolojik yanıt elde edilmiş ve MKC oranları da buna paralel olarak artmıştır (2,20). NSABP B-18 çalışmasında hastalarda %80 oranında objektif klinik yanıt elde edilmiş ve neoadjuvan kemoterapi verilen hastalarda MKC oranı, özellikle 5 cm'den büyük tümörlerde, anlamlı olarak artmıştır (%67.8 vs %59.8) (2). Bu hastaların 9 yıllık takiplerinde neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi alan hastalarda hastalısız ve genel sağkalım açısından fark saptanamamasına karşın patolojik tam yanıt elde edilen hastalarda daha uzun sağkalım süresi elde edilmiştir (21). MKC uygulanan hastalarda neoadjuvan ve adjuvan gruplar arasında nüks açısından anlamlı bir fark yoktur (%10.7 vs %7.6), ancak tedavinin başında mastektomi düşünülüp MKC uygulanan hastalarda diğerlerine göre nüksler daha fazladır (%15.9 vs %9.9) (21).

Lokal ileri evre meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi uygulamaları ile lokal kontrol daha iyi sağlanabilmekte ve sağkalım, özellikle patolojik tam yanıt elde edilen hastalarda, uzamaktadır (2,16,21). Bazı hastalarda ise beklenen yanıt elde edilememektedir. Antrasiklin içeren kemoterapi protokollerine taksanlar eklenerek daha iyi yanıt ve sağkalım oranları elde edilebilir (16,22). NSABP B-27 çalışmasında antrasiklin içeren kemoterapi protokolüne neoadjuvan dosetaksel eklenerek tümörde klinik tam yanıt oranı %40'tan %65'e ve patolojik tam yanıt oranı %13.7'den %25.6'ya yükselmiştir (16). Benzer şekilde Aberdeen çalışmasında da tümörde klinik tam yanıt (%94 vs %66) ve patolojik tam yanıt (%34 vs %16) oranlarında antrasiklin kombinasyonuna dosetaksel eklenmesiyle artış sağlanmıştır (22). Yine de meme kanserli hastalarda hem antrasiklinlere hem de taksanlara karşı direnç gelişebilir. Bu hastalarda, tümörün gen profili ve protein yapısı ortaya konularak kemoterapiye neden yanıt vermediği anlaşılmalı çalışılmaktadır. Direnç gelişmesi farklı mekanizmalarla olmakla birlikte son yıllarda üzerinde sıkça çalışılan bir mekanizma da çoklu ilaç dirençliliğidir (23). Çoklu ilaç dirençliliği antrasiklinler ve taksanlar gibi meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlara karşı gelişmektedir. Neoadjuvan kemoterapi protokolleri eğer bu gruptaki ilaçları içeriyorsa klinik olarak direnç gözlemlendiğinde bu mekanizma akla gelmelidir. Bugün için bu durumda ilaçlarda değişikliğe gitmek en akılcı çözümdür, ancak çoklu ilaç dirençliliğine neden olan pompaları inhibe edebilecek yeni moleküller üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak, lokal ileri evre meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi sonrası elde edilen tümörün ve aksilla metastazlarının yanıtı arasında doğru orantılı bir ilişki mevcuttur. Klinik muayenede tümörde saptanan küçülme metastatik lenf bezlerinin sayısındaki azalmayı da göstermektedir. Bu aynı zamanda olası sistemik mikrometastazların da kemoterapiyle azaltıldığının göstergesi olabilir.

Kaynaklar

1. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1994; 74:416-423.
2. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672-2685.
3. Hayward JL, Carbone PP, Heusen JC, Kumaoka S, Segaloff A, Rubens RD. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1977; 35:292-298.
4. Sobin LH, Wittekind Ch. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors. 6th edition. New Jersey: John Wiley & Sons, 2002.
5. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979; 39:3861-3865.
6. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983; 43:1488-1492.
7. Apffelstaedt JP. Locally advanced breast cancer in developing countries: the place of surgery. *World J Surg* 2003; 27:917-920.
8. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Dhingra K, Hunt KK, Buchholz TA, Binkley SM, Strom EA, Ames FC, Ross MI, Feig BW, McNeese MD, Hortobagyi GN, Singletary SE. Pathologic tumor response in breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. *Cancer J Sci Am* 1998; 4:230-236.
9. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, Falcou MC, Asselain B, Vincent-Salomon A, Vielh P, Bourstyn E. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumours and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 2002; 20:1304-1310.
10. Makris A, Powles TJ, Dowsett M, Osborne CK, Trott PA, Fernando IN, Ashley SE, Ormerod MG, Titley JC, Gregory RK, Allred DC. Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 1997; 3:593-600.
11. Jarvinen TA, Holli K, Kuukasjarvi T, Isola JJ. Predictive value of topoisomerase IIa and other prognostic factors for epirubicin chemotherapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77:2267-2273.
12. Vargas-Roig LM, Gago FE, Tello O, Martin de Civetta MT, Ciocca DR. c-erbB-2 (HER-2/neu) protein and drug resistance in breast cancer patients treated with induction chemotherapy. *Int J Cancer* 1999; 84:129-134.
13. Rozan S, Vincent-Salomon A, Zafrani B, Validine P, de Cremoux P, Bernoux A, Nieruchalski M, Fourquet A, Clough K, Dieras V, Pouillart P, Sastre-Garau X. No significant predictive value of c-erbB-2 or p53 expression regarding sensitivity to primary chemotherapy or radiotherapy in breast cancer. *Int J Cancer* 1998; 79:27-33.
14. Geisler S, Lonning PE, Aas T, Johnsen H, Fluge O, Haugen DF, Lillehaug JR, Akslen LA, Borresen-Dale AL. Influence of TP53 gene alterations and HER-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2001; 61:2505-2512.
15. Colleoni M, Minchella I, Mazzarol G, Nole F, Peruzzotti G, Rocca A, Viale G, Orlando L, Ferretti G, Curiqliano G, Veronesi P, Intro M, Goldhirsch A. Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumours not expressing estrogen and progesterone receptors. *Ann Oncol* 2000; 11:1057-1059.
16. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Saran A, Wickerham DL, Wolmark N. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21:4165-4174.
17. Buzdar AU, Singletary E, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N, Smith TL, Asmar L, Frye D, Manuel N, Kau SW, McNeese M, Strom E, Hunt K, Ames F, Hortobagyi GN. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:3412-3417.
18. Colleoni M, Zariah D, Gelber RD, Viale G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Galimberti V, Renne G, Goldhirsch A. Preoperative systemic treatment: prediction of responsiveness. *Breast* 2003; 12:538-542.
19. Thomas A, Ohlinger R, Hauschild M, Mustea A, Blohmer JU, Kümmel S. Options and limits of surgery after pre-operative chemotherapy in breast cancer. *Anticancer Res* 2006; 26:1677-1682.
20. Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE, Kuerer HM, Buchholz T, Ames FC, Ross MI, Hunt KK. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:228-234.
21. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30:96-102.
22. Hutchison AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79 Suppl 1:S19-S24.
23. Atalay C, Deliloglu Gurhan I, Irkkan C, Gunduz U. Multidrug resistance in locally advanced breast cancer. *Tumour Biol* 2006; 27:309-318.

İletişim

Can Atalay
Tel : 0(312) 336 09 09
Faks : 0(312) 215 19 24
E-posta : atalay_can@hotmail.com