

6. Uluslararası Primer Meme Kanserinde Adjuvan Tedavi Kongresi ve Saint Gallen Konsensus Toplantısı İzlenimleri

Saint Gallen, İsviçre 25-28 Şubat 1998

Dr.Maktav DİNÇER

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İSTANBUL

İçinde bulunduğumuz yüzyılın son uluslararası meme kanserinde adjuvan tedavi konsensus toplantısı, geleneksel yeri olan, İsviçre'nin Saint Gallen şehrinde Şubat ayının son haftasında yapıldı. Üç yılda bir yapılması planlanmış olan bu toplantıların bir sonraki 2001 yılında aynı şehirde organize edilecektir. Altıncı konsensus toplantısı ve kongresine beş kıtadan, 54 ülkeden, 1500'den fazla katılımcı olmuştur. İki gün boyunca adjuvan tedaviyle ilgili halen çalışmaların devam ettiği konularda derleme ve yeni verilerin sunumu şeklinde konferanslar verildikten sonra kongrenin son gününde ondört kişiden oluşan bir "uzmanlar paneli" erken evre meme kanserinde adjuvan tedavi için standart yaklaşımları dinleyicilerle birlikte belirlemiştir. Konsensus için panelist olarak davet edilen bilim adamları genellikle Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'nın büyük meme kanseri çalışma gruplarının temsilcileridir. Konsensus paneline J.Glick (ABD) ve A.Goldhirsch (İsviçre) başkanlık etmişlerdir. Primer meme kanserinin adjuvan tedavisinde standart yaklaşımların belirlenmesinde yardımcı olan güncel laboratuvar ve daha çok da klinik çalışmaların sunulduğu ve sonunda tedavi önerilerine yer verilen kongrenin bir özeti aşağıda sunulacaktır.

Epidemiyoloji çalışmalarının sonuçlarını özetleyen Boyle, "risk faktörleri" ve "risk belirleyicileri" kavramları üzerinde durmuştur. Uzun boylu kadınlarda meme kanserinin daha sık görüldüğünü ve bunun bir risk faktörü olduğunu ancak bu tür faktörlerin varlığına müdahale edilemeyeceğini bir örnek olarak veren çalışmacı, buna karşılık beslenme tarzı, alkol

alımı, eksojen östrojen kullanımı gibi manipülasyona müsait olan "risk belirleyicilere" önem verilmesini önermiştir. Doymuş veya doymamış yağ asitleri alımı veya aşırı yağlı diyet ile meme kanseri riskinin artmadığının, ayrıca zeytinyağlı gıdalar ve sebzedden zengin diyetler ile meme kanseri riskinin azaldığının gösterildiği bildirilmiştir. Düzenli egzersiz yapılması meme kanseri riskini azaltırken, postmenopozelerde hem kombine hormon hem de östrojen replasman tedavisi riski artırmaktadır. Ancak, östrojen replasman tedavisi alanlarda kardiyak ölümlerin %7 azaldığı, buna karşılık meme kanseri ölümlerinin %1 arttığı bildirilmiştir. Kızarmış etlerde (örneğin, hamburger köftesinde) bulunan heterosiklik aminlerin mutojen/karsinojen oldukları ve hem insan hem de fare memesinde metabolize edildikleri, bu sırada oluşan bileşiklerin DNA'da mutasyonlar yarattığı ve karsinogenezi başlatıldığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (Synderwine). BRCA 1 gen mutasyonu taşıyan kadınlarda yaşam boyunca meme kanseri gelişmesi riskinin %80'lere yaklaştığı ve aynı zamanda %40'lar civarında over kanseri gelişmesi riski bulunduğu bildirildikten sonra, bu taşıyıcılara öneri alternatifleri sıralanmıştır (Weber): (1) Mammografi ve klinik muayene / 6 ay, 25 yaşın-dan itibaren; (2) Bilateral mastektomi; (3) Çocuk doğurma isteği bitince bilateral ooforektomi.

Hastanın yaşama ihtimalini ve dolayısıyla adjuvan tedaviye ihtiyacını gösteren prognostik faktörler ile hangi sistemik tedaviye (sitotoksik veya endokrin) daha iyi yanıt alınabileceğini gösteren prediktif faktörlerin 1995 St.Gallen

Konsensus Toplantısındakiilerden (1) şimdilik farklı olmadığı kararlaştırılmıştır. Buna göre adjuvan sistemik tedavi gereğini belirleyen standart prognostik faktörler nod negatif hastalarda tümör boyutu; grad, östrojen reseptör durumudur; nod pozitif hastalarda ise metastatik ganglionların sayısı ve östrojen reseptör durumu rutin prognostik faktörlerdir. Bu prognostik faktörlere göre tedavi önerileri yazının sonunda tablo halinde verilecektir. Bunların dışında kalan bütün ölçümler, örneğin, flow cytometry ile ploidi ve S fazı fraksiyonu tayini, catepsin D, p53, c-erbB-2 tayinleri halen araştırma olarak kabul edilmişlerdir. 2001 yılındaki müteakip konsensus toplantısına kadar c-erbB-2 aşırı ekspresyonu ve yüksek doz kemoterapiden fayda görme arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların verilerinin olgunlaşacağı ve bu biyolojik marker'ın yakın bir gelecekte bir prediktif faktör olabileceği öngörülmüştür. Östrojen reseptör tayininde konsensus paneli immun-histokimyasal (İHK) yöntemi tercih etmiş ve %10'dan fazla boyanma olursa, bu tümörler östrojen reseptörü "pozitif" kabul edilmişlerdir. İHK ile %10 düzeyindeki boyanmanın kantitatif yöntemlerle saptanan 10 fmol/mg protein düzeyine eşdeğer olduğu Mouridsen tarafından bildirilmiştir. Tümör işaretleyicilerin tanı ve takipte kullanımıyla ilgili olarak ASCO'nun 1996 yılında yayınlanan rehberine uyulması önerilmiştir (2).

Meme kanseri taraması yapılan toplumlarda giderek daha sık görülen in situ duktal karsinomun (İSDK) ideal tedavisini araştıran çalışmalar devam etmektedir. Bu hastalığın geleneksel tedavisi total mastektomidir ve bu girişimden sonra lokal nüks oranı %1, uzun sağkalım oranı %100 olarak saptanmıştır. Alternatif yaklaşım olan meme koruyucu tedavinin başarısı bu sonuçlar ile kıyaslanmalıdır. Lokalize İSDK'da geniş lokal eksizyon yapıldıktan sonra meme radyoterapisine gerek olup olmadığı NSABP B-17 çalışmasında randomize olarak araştırılmış ve sonuçları yayınlanmıştır (3). Bu çalışmada 5 yılda meme içi nüks oranları lampektomi grubunda %16, lampektomi ve radyoterapi grubunda %7'dir; hastalısız sağkalım oranları ise, sırasıyla, %74 ve %84'dür. Bu çalışma, mammografi tekniği ve eksizyon piyesinin sınırlarının tetkiki bakımlarından suboptimal olmakla eleştirilmektedir. Bu nedenle, meme koruyucu cerrahi sonrasında hastaların radyoterapi veya takip için randomize edildikleri ancak henüz sonuçlanmamış EORTC 10853, İngiltere, İsveç çalışmalarının neticeleri ilgiyle beklenmektedir. İSDK'da meme koruyucu teda-

viden sonra gelişebilen nükslerin yarısı invazif kanserdir (bu durumda hastanın evresi yükselmiş olmaktadır), invazif kanser gelişenlerin de üçte birinde aksilla metastazı görülmüştür (Silverstein, Fentiman). Silverstein ve ark. önerisine göre İSDK'lu hastalar tümör çapı, tümörsüz cerrahi sınırlarının genişliği, patolojik sınıf (nükleer grad ve nekroza göre) gözönüne alınarak lokal nüks için prognostik olarak değerlendirilmelidir. Düşük risklilere sadece eksizyon, orta risklilere eksizyon ve postoperatif meme radyoterapisi, yüksek risklilere de total mastektomi tercih edilebilir.

Konsensus toplantısında oldukça geniş tartışılan konular arasında aksilla diseksiyonunun değeri ve erken evrede preoperatif kemoterapinin yeri vardır. Mavi boya veya daha sıklıkla tercih edilen radyoizotopla işaretlenerek sentinel lenf bezi (SLB) belirlenmesi %95'in üzerinde olasılıkla aksilladaki metastatik durumu doğru olarak bildirmektedir. Genel eğilim SLB pozitif olgularda diseksiyonun gerektiği yönündedir. Kaç tane lenf bezinde metastaz bulunduğu prognostik önem taşımaktadır. Ayrıca, bu sayıya göre yüksek doz kemoterapi ve adjuvan radyoterapi önerileri yapılmaktadır. SLB'nin belirlenmesindeki amaç, eğer bu ganglionda metastaz bulunmuyorsa, aksiller diseksiyondan hastanın kurtarılmasıdır. Sentinel lenf bezi belirlenmesi çalışmalarına devam edilmesine ve cerrahların bu teknikte tecrübe kazanmaya çalışmalarına olumlu bakılmış olmakla birlikte, günümüzde aksillaya yönelik standart cerrahi yaklaşım olarak diseksiyon her invazif olguda önerilmiştir (SLB araştırılmış ve metastaz açısından negatif veya pozitif olarak bulunmuş olsa da).

NSABP B-18 çalışmasında, erken evre (I ve II) meme kanserinde dört kür kemoterapi (AC) randomize şekilde ya preoperatif veya postoperatif olarak uygulanmıştır. Altı yıl sonunda sağkalım iki grupta aynıdır. Ancak, önce kemoterapi alanlarda lampektomi oranı önce cerrahi yapılanlardaki lampektomi oranından genelde %12 daha fazla olmuştur; 5 cm'den büyük tümörlülerde ise lampektomi oranı artışı %175 olmuştur (4). Preoperatif kemoterapi uygulamalarıyla ilgili olarak kongrede dikkat çekilen bir özellik, kemoterapi sonrasında klinik tam regresyon olduğunda eksize edilecek tümör yatağının tayin edilmesindeki güçlülüdür. Bu güçlüğü yenmek için, kemoterapi öncesinde hasta cildi üzerinde tümör alanının belirlenmesi (tatuaj, koordinat verileri v.b. yöntemle) önerilmiştir. Palpabl olmayan tümör-

lerde preoperatif kemoterapi önerilmez. Konsensus panelinin kararına göre erken evre olgularda preoperatif kemoterapiyi rutin önermek için yeterli sebep yoktur, ancak meme koruyucu cerrahi yapılması düşünülen ve tümör büyüklüğü bunun için fazla bulunan hastalarda bu girişimden önce kemoterapi verilmesi uygun bulunmuştur. Böylece daha çok hastada meme koruyucu tedavi mümkün hale gelebilir. Meme koruyucu cerrahiye tanı sırasında uygun bulunan, küçük tümörlü hastalarda preoperatif sistemik tedavi (sitotoksik veya endokrin) araştırma konusu kabul edilmiştir.

New England Journal of Medicine'de Ekim 1997'de yayınlanan iki randomize çalışmada mastektomi sonrasında uygulanan adjuvan kemoterapiye postoperatif radyoterapinin eklenmesiyle genel sağkalımda istatistiki anlamlı artış olduğunun bildirilmesinden sonra adjuvan radyoterapi yeniden önem kazanmıştır (5,6). Mastektomi sonrasında yüksek riskli hastalarda radyoterapi uygulanırsa lokal nüks ihtimali dört kat azalmaktadır. Postmastektomi radyoterapi konusunda davetli konuşmacı olarak bulunan üç radyoterapist de (Kurtz, Harris, Rutqvist) dörtten fazla ganglionda metastaz bulunanlarda rutin toraks duvarı ve periferik lenfatik ışınlama önermişlerdir. Bir ila üç arasında ganglion metastazı varsa bu hastalarda ışınlama tercihi konsultan radyoterapistte bırakılmış ve bu konuda randomize çalışma yapılması önerilmiştir. Aksilla negatif hastalarda postmastektomi radyoterapi, tümör "büyükse" önerilmiştir. Rutqvist'e göre, N-O olup 3 cm'den büyük tümör bulunanlarda, mastektomi sonrasında toraks duvarı ışınlanabilir. Bu kongrede de üç yıl öncekinde olduğu gibi lampektomi yapılmış tüm olgularda postoperatif meme radyoterapisi rutin önerilmiştir. Tümör ne kadar küçük olursa olsun lokal eksizyon sonrasında radyoterapi halen standart uygulama kabul edilmiştir. Boston'da yürütülen bir prospektif çalışmada (7), ufak tümörlü, geniş sınırlı rezeksiyon yapılmış ve lokal nüks riskini artıran başka bir faktör bulunmayan hastalarda lampektomi sonrasında radyoterapi yapılmamıştır. Ortalama tümör çapı 0.9cm ve hasta yaşı 67 olan bu çok seçilmiş iyi lokal prognozlu gözükten hastalarda dahi ışınlama yapılmadığında meme içinde %16 oranında nüksler oluşmuştur. Böyle iyi lokal prognozlu hastalarda lampektomiden sonra tamoksifen radyoterapinin yerini alabilir mi konusu araştırmaya değer görülmüştür. Cerrahi sonrasında kemoterapi ve radyoterapi ardışıklığı için ise standart bir öneri olmamakla birlikte (bu

konuda yeterli ve kesin sonuçlu çalışma yoktur), nod pozitif hastalarda önce kemoterapinin yapılması, ancak cerrahi yöntem lampektomi ise radyoterapinin postoperatif onikinci haftadan önce başlaması Harris tarafından öngörülmüştür.

Konsensus toplantısında altı çizilen bir diğer saptama ise, eğer hastaya CMF uygulanacaksa, bu kombinasyonun Bonadonna'nın tarif ettiği klasik tarzıyla, yani siklofosfamidin 14 gün oral ve metotreksat ile fluorourasilin 1 ve 8'inci günlerde İ.V. uygulanması ve kürün 28'inci günde tekrar edilmesi olmuştur. Bugüne kadar yapılmış mukayeseli çalışmalarda, CMF ile CAF/CEF arasında adjuvan tedavide bir üstünlük farkı bulunmadığı ve altı kür CMF ile dört kür AC'nin birbirine eşit sonuç verdiği bildirilmiştir. Bu bildirilen dört kombine rejimin (CMF, CAF, CEF, AC) dışındaki adjuvan sitotoksik uygulamalar araştırma konusu kabul edilmiştir. Fisher, postmenopozelerde kemoterapinin tamoksifene eklenmesiyle görülen sağkalım katkısının sadece antrasiklin içeren kombinasyonlarla elde edilebileceğinin altını çizmiştir. Yüksek riskli hastalarda adjuvan yüksek doz kemoterapi ve periferik kök hücre desteği v.b. uygulamalar halen araştırma konusu olarak görülmüştür. Premenopoz olan ve östrojen reseptörü pozitif bulunan (özellikle yüksek pozitiflik olan) kadınlarda, hem nod negatif hem de nod pozitiflerde, cerrahi kastrasyon sistemik tedaviye bir alternatif olarak bildirilmiştir. Ancak, ooforektominin geç yan etkilerinin kemoterapinkinden daha fazla olabileceği endişesi dile getirilmiş ve bu konudaki, kemoterapi ile over ablasyonunu doğrudan mukayese eden, güncel randomize çalışmalarının sonuçlarının beklendiği vurgulanmıştır.

Adjuvan sistemik tedavi seçimi için hastalar nod negatif ve nod pozitif olarak iki ana gruba ayrılmışlardır. Konsensus paneli kararına göre nod negatif hastalar üç prognostik gruba ayrılırlar (St.Gallen 1995 konsensusunda olduğu gibi). Nod negatif hastalar içerisinde düşük riskli olanlarda tümör 1 cm'den küçüktür, östrojen reseptörü (ER) veya progesteron reseptörü (PgR) pozitif ve patolojik grad I'dir (bu üç faktörün de birlikte olması şarttır). Orta riskli hastalarda tümör çapı 1.12 cm, ER veya PgR pozitif, grad I veya II'dir (yine bu üç faktörün hepsi birlikte bulunmalıdır). Nod negatif bir hastanın yüksek riskli olması için şu dört faktörden sadece birinin bulunması yeterlidir: Tümör çapı 2 cm'den büyük, hem ER hem de PgR negatif, grad III, yaş 35'den küçük. Bu üç risk grubuna göre nod

**TABLO 1: NOD NEGATİF HASTALARDA
STANDART ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ ÖNERİLERİ**

Hasta Grubu	Risk Grubu		
	Düşük	Orta	Yüksek
Premenopoze			
ER(+) veya PgR(+)	Tedavisiz veya TMX	TMX ^a ± KT ^b	KT + TMX Ovx (alternatif tedavi)
ER(-) ve PgR(-)	(geçersiz kategori)	(geçersiz kategori)	KT
Postmenopoze			
ER(+) veya PgR(+)	Tedavisiz veya TMX	TMX ^a ± KT ^b	TMX ^a ± KT ^b
ER(-) ve PgR(-)	(geçersiz kategori)	(geçersiz kategori)	KT

TMX: Tamoksifen; KT: Kemoterapi; Ovx: Ooforektomi

^a Rutin önerilecek tedavi

^b Hasta ve hekimin tercihi doğrultusunda önerilecek, halen çalışmaların devam ettiği uygulama

**TABLO 2: NOD POZİTİF HASTALARDA
STANDART ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ ÖNERİLERİ**

Hasta grubu	Tedavi	
Premenopoze		
ER(+) veya PgR(+)	KT ^a ± TMX ^b	Ovx (alternatif tedavi)
ER(-) ve PgR(-)	KT	
Postmenopoze		
ER(+) veya PgR(+)	TMX + KT	TMX (düşük riskli de)
ER(-) ve PgR(-)	KT	(TMX karşı meme kanseri riskini azaltır)

TMX: Tamoksifen; KT: Kemoterapi; Ovx: Ooforektomi

^a Rutin önerilecek tedavi

^b Hasta ve hekimin tercihi doğrultusunda önerilecek, halen çalışmaların devam ettiği uygulama

negatif hastalarda önerilen standart sistemik tedaviler Tablo 1'de özetlenmiştir. Nod pozitif hastalarda standart sistemik tedavi önerileri Tablo 2'de görülmektedir.

Adjuvan sistemik tedavinin meme kanserinde sağkalıma katkısı orta düzeyde olmakla birlikte bu katkı istatistiki bakımdan anlamlı olup gerçek şifa sayısını artırmaktadır. Taksanların, yüksek doz kemoterapinin, biyolojik markerların tedavi konusu içerisinde araştırılması bu iyileşme oranlarını yükseltmek amacıyla sürmekte olup, ümit verici ön sonuçlar bulunmaktadır. Adjuvan radyoterapinin de adjuvan kemoterapi kadar sağkalımı artırdığı gösterilmiş bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Goldhirsch A, Wood SC, Senn HJ, et al: Meeting Highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1441-5.
2. American Society of Clinical Oncology: *Clinical*

practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol 1996;14:2843-77.

3. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al: Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1581-6.

4. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al: Effect of preoperative chemotherapy on local regional disease in women with operable breast cancer. Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93.

5. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.

6. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.

7. Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, et al: A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 1996;77:1094-1100.