

Metastatik meme kanseri tanısı alanlarda primer tümör cerrahisinin yeri

The role of primary surgery in metastatic breast cancer at presentation

Ayfer Kamalı Polat*, Atilla Soran**

Metastatik meme kanserinde tedavi seçenekleri sınırlıdır ve genel yaklaşım sistemik kemoterapi ilaçlarıyla tedavi şeklindedir. Geleneksel olarak primer tümöre cerrahi tedavi palyasyon amacıyla uygulanmaktadır. Günümüzde Evre IV meme kanserli hastalarda hedefe yönelik tedavilerle hastalarda sağ kalım uzatılabilmektedir. Yapılan retrospektif çalışmalarda bu hastaların %50 kadarında cerrahi tedavi uygulandığı ve bu hastalarda sağ kalım avantajı sağlandığı gösterilmiştir. Seçilmiş uygun hastalarda daha agresif ve multidisipliner yaklaşımların göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Evre IV meme kanserindeki cerrahi tedavinin rolüyle ilgili geleneksel yaklaşıma karşın lokal tedavi ve hedefe yönelik tedavilerle etkin sonuç elde edilecek hasta gruplarını tanımlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu hastalarda daha iyi sonuçlara ulaşabilmek için yeni multimodal tedaviler dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Metastaz, meme kanseri, cerrahi

*Pittsburgh Üniversitesi Magee-Womens Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Bölümü Meme Cerrahisi Ünitesi, ABD
**Türk Cerrahi Derneği Uluslararası Cerrahlar Komitesi Başkanı

Dr. Atilla Soran
E-posta: asoran@magee.edu

Makale Geliş Tarihi: 22.12.2010
Makale Kabul Tarihi: 22.12.2010

Amerika Birleşik Devletleri'nde "American Cancer Society" raporlarına göre yılda yaklaşık 207 bin yeni invaziv meme kanseri olgusunun, %6 kadarı Evre IV meme kanseri tanısı almaktadır (1). Meme kanseri tanısı alan hastaların %3-%10'unun ilk tanısında uzak metastazları tespit edilmektedir (2,3). Ülkemizde de meme kanseri sıklığı tüm dünyada olduğu gibi artmaktadır. 2006 yılında meme kanseri sıklığı 37,3/100.000 iken son yıllarda Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen çalışmalara göre bu oranın 50/100.000'e ulaştığı tahmin edilmektedir. Yine bu çalışmalarda, lokal ileri evre meme kanseri oranı batı bölgelerimizde ise %20 iken doğu bölgelerimizde %50'nin üzerinde olup oldukça yüksek düzeydedir (4). Geleneksel yaklaşım tanı anında Evre IV meme kanserli hastada sistemik tedavi olup tedavide cerrahinin yeri oldukça sınırlıdır. Cerrahi çoğu zaman kontrol altına alınmayan lokal hastalıkta, kanama, ülserasyon, enfeksiyon gibi semptomatik olgularda ve sadece palyatif amaçla uygulanmakta ve "tuvalet mastektomi veya salvage mastektomi" olarak adlandırılmaktadır (5,6). Son 10 yıl içinde Evre IV meme kanserinde primer tümöre cerrahi uygulanmış olgularda sağ kalım için umut vaadeden sonuçların yayınlanmasıyla, bu geleneksel yaklaşım giderek sorgulanmaya ve değişmeye başlamıştır.

Sistemik tedavilerde amaç, hastalısız ve toplam sağ kalımı arttırmak ve hayat kalitesini iyileştirmektir. Modern sistemik tedavilerdeki gelişmeler Metastatik Meme Kanseri (MMK) olan hastalar için de daha uzun sağ kalım beklentilerini beraberinde getirmiştir (7-12). Metastatik meme kanserinde metastazın yeri ve sayısına göre yaşam süresi değişmekle birlikte ortalama sağ kalım 16-24 ay arasındadır. Santral sinir sistemi metastazı varlığında hastalarda ortalama yaşam süresi 4 -6 ay arasında ve prognoz oldukça kötü iken kemik metastazı gelişen hastalarda ortalama sağ kalım 24 - 30 ay arasındadır (13-15).

Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler metastazların erken evrelerde yakalanmasına olanak vermektedir. Bugün, Evre IV meme kanseri tanısı alanlar içinde alt grup olarak, tek veya az sayıda ve genelde tek organ tutulumu olan hastaları tanımlamak için "oligometastatik" hastalık terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu grup hasta grubu artık "potansiyel kür şansı olan Evre IV hastalar" olarak ifade edilmektedir ve MMK'li hastaların %1-%10'unun bu grupta olduğu düşünülmektedir (16).

Hipotezler

Primer tümörün çıkarılması sonucu metastatik hastalığın ilerlediği hipotezleri deneysel çalışma-

larda ortaya konmuş ancak insanda gösterilememiştir (17-20). Öne sürülen hipotezler şunlardır:

1. Paralel dönüşüm hipotezi: Dolaşımdaki tümör hücreleri veya kemik iliğinde ya da diğer organlardaki dissemine tümör hücreleri tümörögenезin erken safhasında ve primer tümörün karakteristiğinden bağımsız halde bulunurlar. Evre I-II meme kanserli hastaların %30,6'sında kemik iliğinde metastaz bulunmuştur. Bunun anlamı konvansiyonel tanı yöntemleri ile erken evre tanısı alan bu grup hastalarda primer tümöre standart cerrahi tedavi uygulanmakta ve sağ kalım avantajı elde edilmektedir. Bu noktadan yola çıkıldığında, Evre IV olan ve minimal metastatik yükü olan veya metastazı gösterilemeyen hastalar için cerrahi tedaviyi akla yatkın kılmaktadır (20).

2. Genetik onarma [innovation] modeli: Primer tümörün intrinsek moleküler karakteristiği ile ileride gelişebilecek metastatik hastalık ön görülebilmektedir. Gen ekspresyon mikroanalizlerinde ve genomik hibridizasyonda primer tümörün metastatik hastalığa doğru moleküler progresyonuyla ilgili önemli bilgilere ulaşılmıştır. Metastatik hücreler şaşırtıcı şekilde, primer tümöre göre daha az kromozom anomalisi göstermiştir. Bu sonuç sistemik dolaşan serbest hücrelerdeki progresyonunun kısmen erken gelişen bir olay olduğunu düşündürmektedir. Bu bilgiler meme kanserinin hem lokal hem de sistemik bir hastalık olduğunun altını çizmektedir. Dolayısıyla etkin bir lokal kontrol için multimodel tedaviler gerekmektedir; bu modele göre etkin bir primer tümör rezeksiyonu ile birlikte dolaşımdaki tümör hücrelerini hedef alan modern ve kişiye özel uygulanan kemoterapi rejimleri önerilmektedir (20).

3. Meme kanseri "stem cell" teorisi; meme kanseri araştırmalarında kısmen yeni bir konudur. Tümörü başlatan özelleşmiş hücrelerin başka sahalarda metastaz geliştirebilme potansiyelleri vardır. Hayvan çalışmalarında meme dokusuna binlerce "stem cell" ekildiği halde ancak 100 kadar "stem cell" de tümör oluşturma potansiyeli gözlenmiştir. Bu teori de etkin bir tedavide direkt "stem cell" popülasyonunun hedef alınması gerektiğini desteklemektedir. Primer tümöre uygulanan cerrahi sonrası hedefe yönelik kemoterapi ile bu stem cell popülasyonu ile daha etkin şekilde mücadele edilebilir (20).

4. Anjiyoenez inhibitörlerinin ortadan kalkması ve anjiyojenik aktivitenin artması ile apoptosisin azalması ve kanser hücrelerinde mitozun artması hipotezi (17-21): Primer tümörün rezeksiyon sonrası direkt veya indirekt primer tümör kaynaklı, anjiostatın ve endostatın gibi antianjiyojenik faktörlerin dolaşımda azalmasıyla, "uyuyan mikrometastazların" (*Gompertzian growth kinetics, tumor dormancy theory*) anjiyojenik fenotipe dönüştüğü ve büyüdüğü teorisi desteklenmektedir (20,21). Diğer taraftan, anjiyoenezdeki bu artışın olumlu bir etki olarak kemoterapi etkinliğini artırdığı ileri sürülmektedir (19).

5. Tümör mikroçevrede cerrahi travma sonucu büyüme faktörlerinin salgılanması hipotezi Coffey ve ark (21)'lerinin yayınladıkları derlemede postoperatif immünsupresyon, cerrahi sırasında tümör hücrelerinin dolaşıma katılması, lipopolisakkaritlerin etkisiyle proenflamatuar cevabın oluşması ve dolaşımda interlökin 6, VEGF ve TNF alfa salınması, anjiyojenik değişim gibi faktörlerin biri veya kombinasyonunun primer tümörün çıkarılmasından sonra metastazların büyümesine katkı yapabileceği ifade edilmektedir (18,19,21-23). Primer tümör genellikle ekstrasellüler matriks proteaz, glikojenaz, proanjiyojenetik faktörler, enflamatuar ve anjiyojenetik mediyatörler üretmekte ve böylece mikroçevredeki bu değişim tümör yayılımında etken olabilmektedir (19).

6. Klonal baskınlık teorisi: Bu teoride primer tümör hücrelerinin başlangıçta düşük metastatik potansiyele sahip olduğu ve erken tümörögenезis safhasında primer tümördeki nadir alt grupların genetik değişimlere maruz kaldığı görüşü hakimdir. Primer tümörde metastatik alt grup oluştuğunda, bu alt grubun tümör kitlesinde giderek baskın hale geldiğini savunan bu teori de ancak hayvan modellerinde gösterilmiştir. Metastatik tümörden elde edilen hücreler her zaman izole edildikleri primer tümör kadar metastatik potansiyel taşıyabilir (24). Fakat insan primer meme kanseri hücrelerinin kalıtsal bir özelliği olduğu ve gen ekspresyon profilleriyle metastatik potansiyelin tahmin edilebildiği ileri sürülmektedir (25).

7-Kanser ve immünoloji giderek önem kazanmakta olan bir konudur (26,27). Primer tümörün kendisinin T ve B lenfosit hücre fonksiyonlarında defektlere neden olabileceği ve yabancı antijen tanıma ve

antikor cevabının baskılanabileceği ileri sürülmektedir (28). İmmün sistem ile mikrometastazların sayısı ve primer tümörün büyüklüğü arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (29). Deneysel bazı çalışmalarda primer tümör çıkarıldığında bu etkinin ortadan kalktığı ve metastatik odağın hızlı gelişme gösterdiği bildirilmiştir (18,19,30). Bizzat cerrahi ve anestezinin neden olduğu immünsupresyon da göz önünde bulundurulmalıdır. Meme kanserinde ve metastatik hastalıkta immün sistemdeki değişimler ve bunların etkilerinin tartışılması önerilmektedir.

8. Primer tümörden yayılan metastatik programlı hücrelerin sadece primer doku dışına yayılım yapmadıkları, aynı zamanda primer tümöre de metastaz yapabileceği, yani primer tümör dokusunda hastalık ilerlemeye devam ederken metastaz sahasındaki tümörlerin yeni metastazlar için kaynak olabileceği ileri sürülmektedir. Primer tümörün MMK'deki "self-seeding" teorisi, bu hastalarda primer tümöre yönelik cerrahi girişimlerin yapılması gerekliliğini desteklemektedir (31).

Metastatik meme kanserinde primer tümörün çıkarılması birçok nedenle sağ kalımı artırabilir;

-Bugün için hipotezler tam net olarak sonuçlanmasa da; primer tümörden salınan ve metastatik alanda büyümede etkili olduğu düşünülen faktörlerin primer tümör cerrahisi ile ortadan kaldırılıyor olması akla uygun bir yaklaşımdır. Metastatik hücreler için odak olan primer tümörün çıkarılması yeni metastazları önleyebilir,

-Primer tümörün neden olduğu immünsupresyonun ortadan kalkması avantaj sağlayabilir.

-Cerrahi ile kanser yükünün azalması ve nekrotik tümör dokusunun uzaklaştırılması ile kemoterapinin etkinliği artırılabilir,

-Ayrıca daha önce kolon, böbrek gibi diğer organ kanserlerinde, metastatik hastalıkta primer tümör ve metastazlarına uygulanan cerrahinin sağ kalım avantajlarının gösterilmiş olması (32,33),

-Yüksek doz kemoterapi uygulamalarına rağmen metastazlarda sağ kalımın halen düşük olması,

-Metastazlarda uygulanan pulmoner cerrahilerin umut verici sonuçlarını bildiren çalışmalar, BT ve PET-BT ile cerrahiye uygun aşamada metastazların erken sap-

tanabilmesi, MMK'de cerrahi uygulanması için bilimsel gerekçeler olarak sayılabilir.

Evre IV meme kanserinde cerrahinin etkinliğini değerlendiren retrospektif çalışmaların çoğunda sağ kalım avantajı gösterilmiş ve medyan sağ kalım oranları 17-79 ay, 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım oranları da sırasıyla %35-%80 ve %26-%60 olarak bildirilmiştir (5,28,34-42).

Çalışmalar/ literatürün gözden geçirilmesi

İlk olarak Khan ve ark.(34) 2002'de yayınladıkları geniş retrospektif çalışma ile Evre IV meme kanserinde primer tümör rezeksiyonunu gündeme getirmişlerdir. "American College of Surgeon's National Cancer Data Base" içinde 1990-1993 yılları arasında 16023 metastatik meme kanserli hastanın %57,2'sine primer tümöre cerrahi uygulanmış, cerrahi sınır, metastazın tipi ve sayısı ve sistemik tedavi kullanmaları değerlendirilmiş, cerrahi sınır gözetilmediğinde 3 yıllık sağkalım %24,9 olarak bulunmuştur. Total mastektomi uygulananlarda ve temiz cerrahiyle parsiyel mastektomi uygulananlarda ise sağ kalım oranları sırasıyla %31,9 ve %26,9 olarak saptanmıştır.

MD Anderson Cancer Center' den yayınlanan iki çalışmada Evre IV meme kanserinde primer tümöre uygulanan cerrahinin sağ kalıma olumlu etkileri bildirilmiştir. İlkinde Babiera ve ark. (28) tarafından 1997-2002 yılları arasında 224 hastanın %37'sine cerrahi uygulanmış, hastalar tümör çapı, grade, cerrahi metod, sistemik tedavi (kemoterapi, hormonoterapi) ve radyoterapi almalarına göre değerlendirildiğinde özellikle ER pozitif hastalarda metastatik progresyonsuz sağ kalımın arttığını bildirmişlerdir. Multivariate analizde ise HER2/neu gen amplifikasyonu olmadığında ve tek metastatik odak varsa sağ kalımın uzadığı bulunmuştur. Diğer çalışmada Rao ve ark. (35) MMK'de uyguladıkları cerrahide zamanlamayı değerlendirmişlerdir. Temiz cerrahi sınır elde edildiğinde ve daha az metastaz sayısı varlığında, progresyonsuz sağ kalımı cerrahi grupta daha iyi bulmuşlardır. Cerrahinin zamanlaması ile ilgili olarak tanı anında MMK olan veya primer tümör cerrahisi uygulandıktan sonraki 3 ay içerisinde Evre IV tanısı alan, cerrahi uygulanmış 224 hasta, cerrahi müdahalenin yapılma zamanına göre retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar tanı anından cerrahiye kadar geçen süre bakımında ilk üç ay içerisinde olanlar, 3 ila 9 ay içerisinde olanlar ve 9

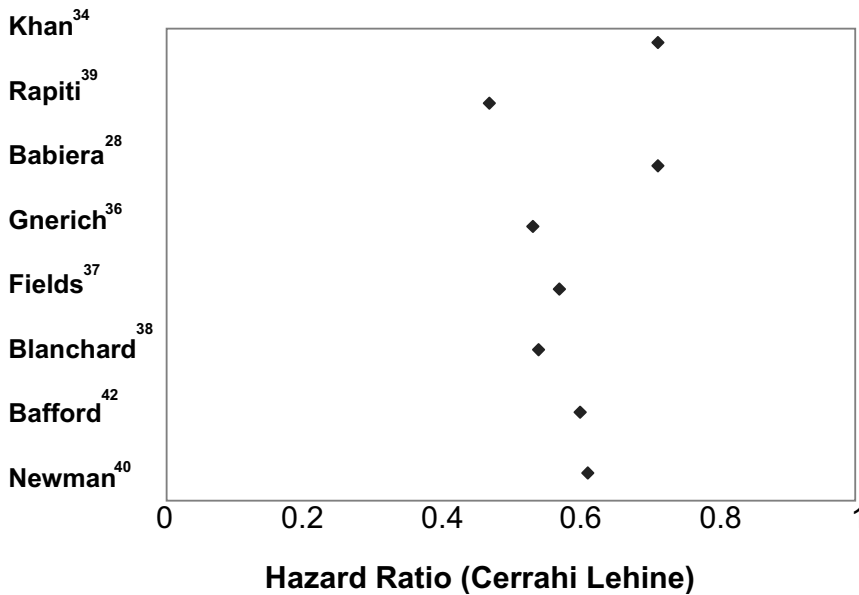
aydan daha uzun süre geçmiş olanlar şeklinde üç gruba ayrılmıştır. İlk üç ayda cerrahi uygulananlara kıyasla cerrahinin 3 ile 9 ay arasında yapıldığı gruptaki hastalarda metastatik hastalıkta ilerleme olmadan daha uzun süre geçmiştir. Bu hastaların cerrahi öncesi sistemik tedavi almalarından dolayı sonuç cerrahiye kadar olan sürede ilk basamak kemoterapileri tamamlanan hastalarda cerrahinin etkisinin artması olarak yorumlanmıştır.

Gnerlich ve ark. (36) *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* kayıtlarındaki 1988 - 2003 yılları arasında tanı almış 9734 Evre IV meme kanseri hastasının tedavilerinde cerrahi uygulanan hastalarda ölüm oranında %37 azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak çalışmada veriler, sağ kalım ile cerrahi sınır durumu, metastazın sayısı veya sistemik tedavilerin ilişkisini değerlendirmek için homojen değildir. Bu nedenle altı farklı istatistiksel yöntemle farklı değişkenleri gözönüne alarak [adjust] yaptıkları istatistiksel değerlendirmede (Cox regression model) tüm aHR oranları birbirine yakın olarak bulunmuştur (%95CI: 0,57-0,63). Çalışmada cerrahi uygulanan hastaların daha genç, daha erken yıllarda tanı alan kadınlar olduğu, genellikle 5 cm'den küçük tümör çapına sahip olduğu ve tümörün daha fazla östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) pozitif olduğu tespit edilmiştir.

Field ve ark. (37) tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada, 1996-2005 yılları arasında Evre IV meme kanseri tanısı almış 409 hastanın tedavisinde, cerrahinin uzun dönem sağ kalıma etkisi incelenmiş, progresyonsuz sağ kalımda cerrahinin etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ancak multivariate analiz yaptıklarında yaş, komorbidite, tümör grade ve çapı ve metastaz yerini kontrol ettiklerinde, cerrahi uygulanan grupta sağ kalımın cerrahi uygulanmayan gruba göre daha uzun olduğu (31,9 ay, 15,4 ay) [adjusted HR: 0,53 (95% CI ; 0,42- 0,67)] bulunmuştur.

Blanchard ve ark.(38)'a ait retrospektif bir başka çalışmada yaş, ırk, tümör çapı, ER ve PR durumu, viseral metastaz, kemik metastazı ve ortalama yaşam süresi incelendiğinde, cerrahi uygulama [HR: 0,60], ER pozitifliği [HR: 0,50], PR pozitifliğinin [HR: 0,57] toplam sağ kalım üzerine olumlu etkisi olduğu, viseral metastazın [HR:1,73] ve birden fazla bölgede metastatik hastalık varlığının [HR: 1,52] ise toplam sağ kalıma olumsuz etkisi oldu-

Sağ kalım: cerrahi vs. sistemik tedavi (HR)



Şekil 1. Tanı anında metastatik olan meme kanserli hastalarda primer tümöre cerrahi ile sistemik tedavi uygulanması arasındaki sağ kalım avantajını karşılaştıran retrospektif çalışmalar ve [Hazard Ratio (HR)]'larına göre grafiksel değerlendirme.

Tablo 1. Tanı anında metastatik olan meme kanserli hastalarda primer tümöre uygulanan cerrahi sonrası ortalama sağ kalım oranları.

Çalışma	Cerrahi	Yaş≈	Sağ kalım Ortalama≈ (ay) Cerrahi vs ST	Sağ kalım Cerrahi vs ST (HR)
Khan 34 2002 (n:16023)	%57.2	62.5	CS (-)*	0.61 (0.58-0.65)
Rapiti 39 2006 (n:300)	%42	67.4 vs 71.6*	CS (-) *	0.6 (0.4-1.0)
Babiera 28 2006 (n: 224)	%37	52		0.54 (0.38-0.77)
Gnerlich 36 2007 (n: 9734)	%47	62 vs. 66	36 vs 21 *	0.57
Fields 37 2007 (n:409)	%46	55.9 vs. 58.8*	26.8 vs. 12.6	0.53 (0.42-0.67)
Blanchard 38 2007 (n: 395)	%61.3	60.4	27.1 vs. 16.8	0.71 (0.56-0.91)
Bafford 42 2009 (n:147)	%41	51	42.2 vs. 28.9	0.47
Neuman 40 2010 (n:186)	%37	53 vs. 58	40 vs. 33	0.71 (0.47-1.06)

*: P istatistiksel olarak anlamlı, ST: Sistemik Tedavi, CS (-): Cerrahi sınırdaki tümör negatif, HR: Hazard Ratio (%95 CI), ≈: Ortalama / ortanca yaş; referans: cerrahi vs. cerrahi yok

ğu saptanmıştır. Ortalama sağ kalım cerrahi uygulanan hastalarda 27 ay, uygulanmayanlarda 16,8 ay (p: 0,0001) olarak bulunmuştur.

Rapiti ve ark. (39) Cenevre Kanser Kayıtları verilerine dayanarak MMK'de cerrahinin sağ kalıma olan etkilerini araştırdıkları çalışmada, temiz cerrahi sınırın sağ kalıma olan katkısına işaret etmektedirler. Çalışmada 1997-1996 yılları arasında 300 hastanın %42'sine cerrahi uygulanmış, tümör boyutu, cerrahi sınır durumu, metastatik bölge, metastaz sayısı ve sistemik tedaviler değerlendirmeye alınmıştır. Cerrahi uygulanmayanlarda veya cerrahi sınır durumu bilinmediğinde 5 yıllık sağ kalım %12, cerrahi sınır pozitif olduğunda %16 iken temiz cerrahi sınır elde edilenlerde sağ kalım %27 oranında bulunmuştur. Primer tümörleri negatif cerrahi sınırlarla çıkarılan hastalarda cerrahi uygulanmayan hastalara nazaran ölüm riskinin %40 azaldığı bildirilmiştir [multi-adjusted HR: 0,6 (95% CI: 0,4-1,0)]. Sağ kalım avantajı özellikle sınırlı kemik metastazı olanlarda ve temiz cerrahi sınır elde edilen alt grupta gösterilmiştir.

Newman ve ark. (40) Evre IV meme kanserinde moleküler alt gruplarına göre sağ kalım oranlarını değerlendirmişlerdir. Cerrahi ile artan sağ kalım oranı elde etmenin yanında ER/PR reseptör pozitifliğinde ve HER2 amplifikasyonunda artan sağ kalım oranı gözlemlenmişlerdir (HR, 0,71; 95% CI: 0,47-1,06) ancak triple negatif hastalarda sağ kalım avantajı saptanmamıştır. En az bir hormon reseptörü

pozitif olan ve cerrahi yapılan grupta sağ kalımın arttığını tespit etmişlerdir. Çalışmalar ve sağ kalım sonuçları Şekil 1'de ve Tablo 1'de gösterilmiştir.

Buraya kadar bahsedilenlerin hepsi retrospektif çalışmalar olup çoğunda ortak nokta cerrahi uygulanan grubun genç yaş, daha az tümör yüküne sahip, ER/PR pozitif, daha az lenf nodu tutulumlu ve sıklıkla tek uzak metastaza sahip ve daha az viseral metastazlı hastalardan oluştuğu dikkati çekmektedir.

Gruplar arası karşılaştırmada ön yargıyı ortadan kaldırmak amacıyla Cady ve ark.(41)'nin eşleştirmeli "matched-pair" analiz yaptıkları çalışmada ise Evre IV meme kanserli 622 hasta incelenmiş, yaş, tanı zamanı, metastazın yeri ve sistemik tedavilerine göre eşleştirilen hastalardan %38'ine cerrahi uygulanmıştır. Hastalar kemoterapi aldıkları zamanlara göre cerrahi öncesi, cerrahiyle birlikte ve cerrahi sonrası kemoterapi alanlar şeklinde üç grupta değerlendirildiğinde, cerrahi ile kemoterapi alanlar ile cerrahi sonrası kemoterapi alanlarda sağ kalım benzer bulunmuştur. Kemoterapiyi önce alanlarda sağ kalım eğrisinin daha yavaş azaldığı saptanmış ve bu sonucu kemoterapiye iyi cevap veren hastaların seçilerek cerrahiye yönlendirilmiş olmalarına bağlanmışlardır. Verilerini prospektif olarak topladıkları Bafford ve ark.(42)'nin çalışmasında 147 Evre IV meme kanserli hastanın %41'ine cerrahi uygulanmıştır. Hastaları yaş, metastaz sayısı, hormon reseptör durumu, HER2/neu durumu ve

adjuvan tedavilere göre (kemoterapi, hormonoterapi) ayrı ayrı değerlendirdiklerinde, cerrahi uygulanan grupta sağ kalım 4,13 yıl iken uygulanmayan grupta 2,36 yıl bulunmuştur (p:0,003). Ancak ikinci yaptıkları analizde hastaları cerrahi uygulama zamanına göre değerlendirdiklerinde, cerrahi öncesi Evre IV tanısı almış hastalarda sağ kalım cerrahi yapılmayanlara yakın bulunmuştur (2,4 yıl, p: 0,08).

Metastatik meme kanserli kadınlarda cerrahi rezeksiyonun göğüs duvarı kontrolü ve sağ kalımdaki etkilerini inceleyen Hazard ve ark. (43)'nın çalışmasında 10 yıllık bir dönemde tanı anında Evre IV olan ya da cerrahi girişimlerinin sonrasında 6 ay içinde uzak metastazları saptanan 111 kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Cerrahi uygulanan hastaların %82'sinde lokal kontrol sağlanmışken bu oran cerrahi uygulanmayan hastalarda %34'e inmiştir. Cerrahi uygulanmayan 64 hastanın 10'unda 7 ila 70 ay içerisinde palyatif cerrahi gerekliliği doğmuştur. Geri kalan 54 hastanın 13'üne lokal ilerlemeyi önlemek amacıyla radyoterapi uygulanmıştır. Cerrahi uygulanan grupta semptomatik göğüs duvarı hastalığı cerrahi uygulanan hastalarda %18 iken cerrahi uygulanmayanlarda %49 olarak gözlenmiştir. Ayrıca hastalarda 3 yıldaki ilk progresyon zamanının tahmini olasılığı karşılaştırıldığında cerrahi uygulanan grupta %73 iken uygulanmayanlarda ise %93 olarak bulunmuştur (HR 0,49 [%95 CI: 0,28-0,87]). Bu çalışma primer cerrahinin göğüs duvarı kontrolünü sağlaması ve dolayısı ile sağ kalıma etkisini göstermesi açısından önemlidir.

Devam eden çalışmalar

Metastatik meme kanserinde primer tümöre yönelik cerrahinin yerini sorgulayan şu anda yürütülmekte olan prospektif çalışmalar; Hindistan Tata Hastanesinde 2005 yılında başlatılan MMK'li hastalarda lokal tedavide cerrahi ve cerrahi ile kombine edilmiş ya da tek başına uygulanan radyoterapinin etkinliğini araştıran faz III çalışmadır (44). Hastalar 6 kür antrasiklin bazlı kemoterapi sonrası lokorejyonel cerrahi uygulanan ve uygulanmayan olarak gruplanmaktadır. Diğer çalışma ise, ülkemizde Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonunun sponsorluğunda, çalışmaya dahil edilen merkezlerde 2007 yılında başlatılan 271 hastayı kapsayan, MMK'li hastalarda tanı anında primer tümöre yönelik cerrahi ile sonrasındaki sistemik tedavinin

yalnızca sistemik tedaviye göre etkinliğinin araştırıldığı çalışmadır (45). Her iki çalışmanın ön sonuçları ASCO "American Society of Clinical Oncology" meme kanseri sempozyumunda sunulmuştur. Ülkemizde yürütülmekte olan çalışmanın analizinde cerrahi uygulanan grupta 61, uygulanmayan grupta 65 hasta değerlendirilmiştir. Gruplardaki kemik metastazı oranı sırasıyla %54 ve %46'dır. Cerrahi uygulanan hastaların %80'inde modifiye radikal mastektomi, %5'inde mastektomi ve sentinel lenf nodülü biopsisi (SLNB), %15 ise meme koruyucu cerrahi ve SLNB veya aksiler diseksiyon uygulanmıştır. Metastazlara cerrahi uygulanmamıştır. Ortalama takip süresi (dağılım: 1-27 ay) cerrahi uygulanan grupta 10,7 ay, uygulanmayanlarda ise 10,9 aydır. Her iki grupta 8'er hasta ölmüştür (%13 ve %12); tedavi sonrası 30 gün içinde ölen hasta sayısı her iki grupta da birdir; diğer hastalar ortalama 8 ay (dağılım 1,5-16 ay) yaşamıştır. Cerrahi uygulanmayan grupta 2 hastada progresyon nedeniyle mastektomi uygulanmıştır. Bu kısa dönem analizi "primer tümör eksizyonunun mortaliteyi arttırdığı"na dair öne sürülen hipotezi desteklememektedir (46). ABD'de başlatılan çok merkezli gözleme dayalı kayıt

çalışmasında amaç ise primer tümörün moleküler karakteristiği ile konvansiyonel prognostik faktörleri korele ederek MMK'de sağ kalımı ve buna etki eden faktörleri değerlendirmektir (<http://www.clinicaltrials.gov/NCT00941759>).

Halen devam eden bu çalışmaların sonuçları ve yeni planlanacak, primer tümörün klinik ve patolojik özellikleri yanı sıra moleküler karakteristiğini de göz önüne alan prospektif çalışmalar MMK'de gelecekteki cerrahi tedavi yaklaşımına ışık tutacaktır.

SONUÇ

Yakın zamanda yapılan retrospektif çalışmaların olumlu sonuçları değerlendirilirken cerrahi uygulanan hasta seçimlerinde ve sağ kalıma etki eden yaş, cerrahi öncesi kemoterapiye cevap, tekli metastaz varlığı gibi diğer etkenler göz önüne alınması gereken faktörler olmakla beraber tüm bu çalışmalar MMK'li hastalarda primer tümöre yönelik yapılan cerrahi girişimlerin hastaların yaklaşık yarısında daha uzun yaşam süresi sağladığına işaret etmektedir. Modern kemoterapi ajanlarına ulaşılabilirlik ve hedefe yönelik biyolojik tedavilerin etkinliği arttıkça, lo-

kal hastalığa yönelik cerrahi girişimler önem kazanmıştır ve umut vermektedir. Seçilmiş Evre IV meme kanserli hastanın tedavi planında cerrahinin yerinin yeniden gözden geçirilmesi hususunda birçok araştırmacı hemfikiridir. MMK tedavisinde lokal tedavi potansiyel kür sağlamanın yanı sıra sağ kalımı uzatmak ve hastalığın kontrolü açısından önemlidir. MMK hastalarına güncel tedavi yaklaşımı tıpkı kronik hastalıklarda olduğu gibi hastalığın zarar vermeyen şekilde dönüştürülmesi olarak yani her kanser hücresini yok etmek yerine semptomsuz uzatılmış yaşam elde edilmesi yönündedir.

Retrospektif çalışma sonuçlarına göre, primer tümörün temiz cerrahi sınırla çıkarılabilmesi durumunda Evre IV meme kanserinde primer tümöre cerrahi uygun bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Prospektif çalışmaların sonuçlarına ulaşana kadar bu grup hastalar multidisipliner bir onkolojik yaklaşımla değerlendirilmeli, cerrahiye uygun hastaların seçimi, cerrahinin mevcut diğer tedavi seçenekleri arasındaki zamanlaması bu ekiple birlikte belirlenmeli ve düzenli takiplerle birlikte klinik kayıtlar mutlaka ayrıntılı olarak tutulmalıdır

SUMMARY

The role of primary surgery in metastatic breast cancer at presentation

Patients with metastatic or stage IV breast cancer have limited therapeutic options, and the mainstay of treatment remains systemic chemotherapy. Traditionally, surgery for the primary tumor has been reserved for palliation. In the current era of targeted therapies there is improved survival for patients with stage IV breast cancer. Retrospective studies demonstrate that up to 50% of patients presenting with stage IV disease who undergo breast surgery appear to have a survival advantage. It is suggested that a more aggressive and multidisciplinary approach should be considered for these selected patients. The impact of local control is greatest in the presence of

effective targeted therapy support. There is a need for further study to define patient subsets that will benefit from targeted therapy support and to challenge conventional thinking about the role of surgery in stage IV breast cancer, while considering a new multimodality treatment paradigm to optimize patient outcomes.

The incidence of metastatic breast disease at presentation is between 3% and 10%. Recently, encouraging reports of surgical resection of the primary tumor challenged the traditional approach of systemic therapies only in this group of patients. In this review, we aimed to discuss the hypotheses and the role of primary surgery in metastatic breast carcinoma at presentation under the guidance of published studies.

Key Words: Metastasis, breast cancer, surgery

KAYNAKLAR

1. The American Cancer Society Cancer Facts&Figures 2010; available at www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp; accessed November 14, 2010.
2. Ellis MJ. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: medical perspectives. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 4388-4392.
3. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereisolv A, Dowsett M, Goldhirsh A. 2-year follow-up of trastuzumab adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36. [DOI:10.1016/S0140-6736(07)60028-2]
4. Ozmen V. Meme Hastalıkları Dernekleri etkinlikleri. *Meme Sağlığı Dergisi* 2010; 6: 43-44.
5. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*, 2006;56:37-47. [DOI:10.3322/canjclin.56.1.37]
6. Hortobagyi GN. Can we cure limited metastatic breast cancer? *J Clin Oncol* 2002; 20: 620-623.
7. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004;100: 44-52.
8. Morrow M; Goldstein L. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? *J Clin Oncol* 2006; 24: 2694-2696. [DOI:10.1200/JCO.2006.05.9824.]

9. Nieto Y, Cagnoni PJ, Shpall EJ, Matthes S, Baron A, Jones RB, Bearman IS. Phase II Trial of high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant for stage IV breast cancer with minimal metastatic disease. *Clin Cancer Res* 1997; 5: 1731-1737.
10. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KE. et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956-962. [DOI:10.1056/NEJM199710023371402]
11. Campora E, Colloca G, Ratti R, Addamo G, Coccorullo G, Venturino A, Guarneri D. Docetaxel for metastatic breast cancer: two consecutive phase II trials. *Anticancer Res* 2008; 28: 3993-3995.
12. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M, Jungi WF. For the Swiss Group for Clinical Cancer Research: First isolated loco-regional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2071-2077.
13. Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer* 2006; 107: 696-704. [DOI:10.1002/cncr.22041]
14. Kang Y, Siegel PM, Shu W, Drobnjak M, Kakonen SM, Cordon-Cardo C, Guise TA et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell*, 2003; 3: 537-549. [DOI:10.1016/S1535-6108(03)00132-6]
15. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6243-6249. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-0931]
16. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, Costa A, Winer EP, Cardoso F; ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010; 7: 456-463. [DOI:10.1093/jnci/djq029]
17. Demicheli R, Retsky MW, Swartzendruber DE, Bonadonna G. Proposal for a new model of breast cancer metastatic development. *Ann Oncol* 1997; 8: 1075-1080. [DOI:10.1023/A:1008263116022]
18. Gunduz N, Fisher B, Saffer AE. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Research* 1979; 39: 3861-3865.
19. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH, Folkman J. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79: 315-328. [DOI:10.1016/0092-8674(94)90200-3]
20. Lang JE, Babiera GV. Locoregional resection in stage IV breast cancer: tumor biology, molecular and clinical perspectives. *Surg Clin N Am* 2007; 87: 527-538. [DOI:10.1016/j.suc.2007.01.001]
21. Coffey JC, Wang JH, Smith MJ, Bouchier-Hayes D, Cotter TG, Redmond H. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol* 2003; 4: 760-768.
22. Braunschweiger PG, Schiffer LM, Betancourt S. Tumor cell proliferation and sequential chemotherapy after partial tumor resection in C3H/HeJ mammary tumours. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2: 323-329. [DOI:10.1007/BF01805873]
23. Hofer SO, Molema G, Hermens RA, et al. The effect of surgical wounding on tumour development. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 231-243. [DOI:10.1053/ejso.1998.0634]
24. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*, 2005; 5: 591-602. [DOI:10.1038/nrc1670]
25. Van 't Veer L, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-536. [DOI:10.1038/415530a]
26. Sinha P, Clements VK, Miller S, Rosenberg SO. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 1137-1142. [DOI:10.1007/s00262-005-0703-4]
27. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995; 1: 27-31. [DOI:10.1038/nm0195-27]
28. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, Hunt KK. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 776-782. [DOI:10.1245/ASO.2006.03.033]
29. Schreiber H. Tumor immunology. In: Paul WE, editor. *Fundamental immunology*, 5. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, s 1557-1591.
30. Danna EA, Sinha P, Gilbert M, et al. Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease. *Cancer Res* 2004; 64: 2205-2211. [DOI:10.1158/0008-5472.CAN-03-2646]
31. Norton L. Conceptual and practical implications of breast tissue geometry: toward a more effective, less toxic therapy. *The Oncologist* 2005; 10: 370-381. [DOI:10.1634/theoncologist.10-6-370]
32. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-825. [DOI:10.1097/01.sla.0000128305.90650.71]
33. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655-1659. [DOI:10.1056/NEJMoa003013]
34. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002; 132: 620-627. [DOI:10.1067/msy.2002.127544]
35. Rao R, Feng L, Kuerer HM, Singletary E, Bedrosian I, Hunt KK, Ross MI et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1696-1702. [DOI:10.1245/s10434-008-9830-4]
36. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2187-2194. [DOI:10.1245/s10434-007-9438-0]
37. Fields RC, Donna BJ, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, Dietz JR et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3345-3351. [DOI:10.1245/s10434-007-9527-0]
38. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2007; 247: 732-738.
39. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, Chappuis PO, Bouchardy C. Complete surgical excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2743-2749.
40. Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy does surgery of the primary tumor matter? *Cancer* 2010; 1226-1233. [DOI:10.1002/cncr.24873]
41. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol* 2008 15: 3384-95. [DOI:10.1245/s10434-008-0085-x]
42. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, Winer EP. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 7-12. [DOI:10.1007/s10549-008-0101-7]
43. Hazard HW, Gorla SR, Scholtens D, Kiel K, Gradishar WJ, Khan SA. Surgical resc-

- tion of the primary tumor, chest wall control, and survival in women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2008; 113: 2011-2019. [DOI:10.1002/cncr.23870]
44. A Randomized trial to assess the impact of loco-regional treatment on survival of patients with metastatic breast cancer at first presentation (NCT00193778). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00193778>.
45. Soran A, Ozbas S, Kelsey SF, Gulluoglu BM. Randomized trial comparing loco-regional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at the presentation (protocol MF07-01): a study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases. *Breast J* 2009; 15: 399-403. [DOI:10.1111/j.1524-4741.2009.00744.x]
46. Soran A; on behalf of Turkish Federation Breast Diseases Associations. The impact of primary surgery on tumor progression in metastatic breast cancer patients: Protocol MF07-01 randomized study; Interim analysis. *Breast Cancer Symposium 2010*, Washington DC; Proceedings. 2010:77; #93.