

İNCELEME YAZILARI

NODÜL NEGATİF MEME KANSERİNDE ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ

SYSTEMIC ADJUVANT THERAPY OF NODE NEGATIVE BREAST CANCER

Metin ARAN

SUMMARY

Despite various therapeutic efforts, the death rate from carcinoma of the breast has not fallen significantly over the past 30 years. Recently, randomized trials testing the value of adjuvant systemic therapy in node-negative breast cancer have reported improved Disease Free Survival. Some reports have showed as much as 30 percent improvement in DFS but it has not been changed significantly in Overall Survival. Therefore, whether to give adjuvant treatment to all node negative breast cancer is discussed widely. The argument has been that such treatment is hazardous, unpleasant and expensive. Therefore, it is now recommended to the patients with node negative breast cancer only in high risk group. The tumor size, histologic grade, estrogen receptors, growth factors and oncogenes are the risk factors which are evaluated for the defining high risk group.

(Key Words: Chemotherapy, Endocrine Therapy, High Risk Factors, Prognosis)

ÖZET

Otuz yılı aşan süreden bu yana, değişik gayretlere rağmen, meme kanserinden ölüm oranı belirgin şekilde düşmemiştir. Nodül negatif meme kanserinden adjuvan sistemik tedavi değerini araştıran çalışmalar Hastalısız Sağ Kalım (HSK) üzerindeki etkisini belirtmiştir. Bazı açıklamalar HSK'da %30 etki göstermektedir, fakat Sağ Kalım (SK) belirgin bir değişim göstermemiştir. Ayrıca, bütün nodül negatif meme kanserli hastalara bu tedavi uygulanmalı mıdır? genişçe tartışılmalıdır. Bu tedavi tehlikeli, hoş olmayan ve pahalı bir tedavidir. Bugün yalnızca nodül negatif yüksek risk grublu hastalara önerilmektedir. Bu grubun belirlenmesi için tümör çapı, histolojik derece, östrojen reseptörleri, gelişim faktörleri ve onkojenler değerlendirilmektedir.

(Anahtar Sözcükler: Endokrin Tedavi, Kemoterapi, Prognosis, Risk Faktörleri)

Son otuz yılın çalışmalarından varılan sonuçlara göre, tedavideki ilerlemelerle meme kanseri yaşam süresinin aylar veya yıllarla uzadığı açıklıkla görülmektedir. Teorik olarak, meme kanserli hastaların tümünün bu beklenti içerisinde olması gerekirken, pratikte olayın böyle olmadığı da gerçektir. Ölüm-lerin sistemik hastalık sonunda görülmesi, bu tip tedavilerde eksikliğimiz olduğu anlamına gelmektedir.

Sistemik adjuvan tedavilerin nodül pozitif hastalardaki son 15 yıllık uygulama sonuçlarına göre, bu tedaviler belirgin olarak ilk 5 yıl için %10-18 mortaliteyi düşürmektedir (1, 2). Temelde bunun yeterli olmadığı açıktır.

Büyük bir bölümü geriye dönük olan birçok çalışma, genelde nodül negatif hastalarda uzun süreli Hastaliksız Sağ Kalım (HSK) oranlarının %70 ve Sağ kalım (SK) oranlarının %90 civarında olduğuna işaret (1) etmekle beraber, istatistiklerin diğer bir yönüne baktığımızda, nodül negatif meme kanserli hastaların ilk tedavisinden 15-20 yıl sonra aynı yaşlardaki kontrollere oranla mortalite yönünden yüksek risk taşıdıkları görülmektedir (2). O halde, bu riske sahip hastaların önceden belirlenebilmesi, başarıyla tedavi edilerek hastalığın doğal gidişinin değiştirilebilmesi için daha nelerin yapılması gereklidir?

Kontrol çalışmalı sonuçlar kapsayan son yayımlar (1,2,3,4,5,6,7) nodül negatif hastaların bazı alt gruplarının daha yüksek riske sahip olabileceğine değinerek bu konuya yaklaşmaktadır. Bu sonuçlara göre, koltuk altı lenf nodüllerinin mikrometastazlı primer hastalığında, adjuvan kemo- ve hormonoterapi ile hastalığın doğal gidişinin değiştirilebileceği ortaya konulmuştur (2). O halde, bugün meme kanserli kadınlara hatta malign nodal lezyonu olmayan hastalarda- faydalı olabilen, yeni ve daha büyük vurucu güce sahip bir değişime tanık oluyoruz. Günlük pratikte olduğu kadar, gelecekteki protokolleri belirlerken de bu son ilerlemeleri dikkate alacağız.

Bu husus çok önemlidir, çünkü, kadınlarda hayatı tehdit edici önde gelen ma-

lignitelerden bir tanesi olan meme kanseri günümüzde artmaya devam etmektedir (2). Mamografinin yaygınlaşması nedeniyle, küçük çaplı tümörlerin genel içindeki yüzdesinde de bir artış olacağı açıktır. İstatistikleri güvenilir ülkelerde, örneğin Amerika'da 1982 yılında primer tümörü 2 cm den küçük ve negatif koltukaltı nodüllü yaklaşık 12 bin-hasta saptanmış iken, 1986 da bu sayı 32 bin düzeyini bulmuş ve 1990 yılı sonunda, meme kanseri tanısı konulması olası 150 bin hastanın 2/3 sinde lenf nodülü tutulması olmayacağı tahmin edilmiştir (2,7). Bundan böyle, nodül negatif hastalığın tedavisindeki ilerlemeler gelecek on yıldaki meme kanserli kadınların büyük bölümünde etkili rol oynayabilir.

Nodül negatif meme kanserlerinin sistemik tedavisinde varılan bugünkü düzeyden adjuvan kemoterapinin ve hormonoterapinin etkenliğinin ne düzeyde olduğu tartışılmaktadır.

Adjuvan kemoterapinin etkisi nedir?

Nodül negatif meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi yöresel kontrolden sonra hastalığın tekrarlama oranını düşürür (4,5,7,8,9). Toler edilebilir yüksek doz tedaviler daha etkilidir ve düşük doz uygulamalı çalışmaların sonuçları olumlu değil dir (2,7).

Çalışmaların ilk döneminde yeterli olgu sayısı ve yeterli uygulama yoktur (8,9). Yarısı kontrol olan 90 olgu'luk Milano çalışması sonuçları güvenilir fakat küçük bir seridir (2).

Bunları izleyen üç çalışmanın tümü geniş hasta grupludur (Tablo-1). Hepsisi HSK için etkili görülmektedir (2,4,10). Ayrıca, üç çalışmanın iki tanesinde bazı alt-gruplarda SK belirgin farklar göstermektedir (2,4).

Genel olarak tüm sonuçlara bakılırsa, methotrexate ve fluorouracil çok defa cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil kombinasyonu (CMF) uygulanan çalışmalarda tekrarlama oranı düşmektedir. Yaşam süresi ise bazı alt-gruplarda uzamaktadır. Fakat bu konuda hastaliksız sağkalım kadar etkili olacağı sonucuna varmak için zaman henüz erkendir.

TABLO-1: Nodül Negatif Meme Kanserli Hastalarda Adjuvan Kemoterapi Sonuçları

SEÇİM	IBCSG (a)		NSABP(b)		INTERGROUP	
	yok	ER (-)	ER (-)	ER (-)	ER (+)	Tm>3 cm
AJAN	CMF	MTX+FU	CMFP			
SEANS	1	12	6			
İZLEM(yıl)	4	4	3			
HASTA	848	339	196			
KONTROL	427	340	210			
	HSK(%)SK	HSK(%)SK	HSK(%)SK			
HASTA	77 90	80 87	84 91			
KONTROL	73 86	71 86	69 88			

(a) International Breast Cancer Study Group;

(b) National Surgical Adjuvant Breast Project. (2,4,10)

Adjuvan tamoksifen etkisi nedir?

Tamoksifen de bazı seçilmiş hastalarda, Tablo-2 de izlendiği gibi, tekrarlar oranını düşürmektedir (2,3,5,7). Bu çalışma sonuçlarına göre östrojen reseptör (ER) pozitif, nodül negatif olgularda tekrarlar oranı tamoksifen ile 1/3 kadar düşmektedir. Öte yandan, (ER) negatif olgularda çalışma yeterli olmadığı için bu grupta henüz yeterli tartışma olanağı yoktur. Ayrıca, premenopozal kadınlarda tamoksifen endojen östrojen düzeyini yükselttiği için, eğer tekrarlamayı önlemede yeterli olumlu etkisi olmayacak ise, endometriyal karsinoma, karaciğer tümörleri, tromboemboli gibi bir seri zararlı etkilerin araya girmesi kazanç değildir (2,7,11,12,13,14).

Nodül negatif hastalarda hormon tedavisi ile kemoterapi arasında karşılıklı ilişki olup-olmadığı konusunda da yeterli bilgiler yoktur. International Breast Cancer Study Group (IBCSG) premenopozal hastalarda CMF, 2-yıl gosereline acetate (LHRH antagonisti) veya ikisinin kombinasyonunu, postmenopozal hastalarda CMF'in ameliyat sonrası bir kür uygulanması ile CMF'siz uzun süreli tamoksifenin rasgele uygulama sonuçlarını; National Surgical Adjuvant Bre-

ast Project (NSABP) ise, (ER) pozitif olgularda kemoterapi ile veya kemoterapisiz tamoksifenin rasgele sonuçlarını araştırmaktadır (2).

TABLO -2: Nodül Negatif Meme Kanserli Hastalarda Adjuvan Tamoksifen Sonuçları

İZLEM(yıl)	CHAT(a) BCRC(b) SCTO(c) NSABP(d)			
	15	2	8	5
POST-M(x)	SK (%) 65	NÜKS(%)31		
KONTROL	SK (%) 52			
PRE-M(x)			Nüks(%) 26	
PRE-M(x) ve (ER+)				
HASTA (%)		HSK 70	HSK 80	
KONTROL (%)		HSK 57	HSK 72	

(x) Menopozal;

(a) Christie Hospital Adjuvant Trial;

(b) British Cancer Research Campaign;

(c) Scottish Cancer Trials Office;

(d) National Surgical Adjuvant Breast Project (2,3)

Kim tedavi edilmeli?

Meme kanserinin tedavisindeki tarihsel gidişi izlediğimiz zaman, yeni tanı konulan hastalar için ileriye yönelik ön bilginin klinik evre, özellikle primer tümör ve bölgesel lenf nodülleri durumuna göre sağlandığını görüyoruz. Klinik olarak nodül negatif hastaların %30 dan fazlasında patolojik metastaz saptanması ya da klinik olarak nodül pozitif izlenimi verenlerin %20-30 kadarında patolojik metastaz bulunmadığının saptanması, hastalarda aksiller lenfatik değerlendirilmesinde patolojik incelemenin klinik tanıya üstün olduğunu ortaya çıkarmıştır (1).

Uzun süreli geriye yönelik meme kanseri çalışmalarına baktığımız zaman, nodül negatif meme kanserli hastaların %50 den fazlasında, yalnızca lokal tedavi ile şifa, veya hiç olmazsa %10-20 kadarında HSK

sağlandığı görülmektedir. Hastaların bu grubunda sistemik tedavi gerekli değildir.

PROGNOSTİK KRİTERLER

1. Tümör Çapı : Birçok çalışma gerçek nodül negatif hastalıkta tümör çapının önemli bir bağımsız etkileyici olabileceğini göstermektedir (6,15,16,17,18). Bu çalışma sonuçlarına göre 1 cm.den küçük tümörlerde 10-yıl veya daha uzun sürede %90 HSK saptanmaktadır. Çapı 1-2 cm. olan tümörlerde bu oran %70 ve 2-5 cm. çaplı tümörlerde 5-yıl için %75 olarak belirtilmektedir. Bu verilere göre, nodül negatif büyük boyutlu primer tümörlerin tekrarlama daha çok olasıdır, buna karşın, ileriye yönelik sonucun nodül pozitif hastalardan daha iyi olduğu da unutulmamalıdır. Ayrıca, infiltratif duktal ve lobüler histopatolojili hastaların hemen hemen aynı gidişli olmalarına karşın bazı özel tipler (kolloid, papiller, tubuler, nodüller) daha iyi prognoza sahiptirler (1).

2. Histopatolojik Görüntü : Bugün birçok histopatolojik görüntü erken tekrarlama ve belki daha kötü yaşam için önceden haber verici olarak görülüyor. Bunların önde gelenleri nükleer ve histolojik derece, lenf ve kan damarı invazyonu, tümör nekrozu, stromal lenfoplasmositik infiltrasyon perinöral invazyon ve elastozistir (6,11,16,18).

Yalnız ne yazık ki, bu patolojik görüntülerin değerlendirilmesi gözlemciler arasında farklar göstermektedir. Örneğin, ECOG'da aynı örnek üzerinde patolojistlerin anlaşması %40 oranında olmuştur (6).

3. Östrojen Reseptörleri : (ER) pozitif olguların ileriye yönelik sonuçlarının daha iyi olduğunu bildiren çalışmalar yanında, bu reseptörlerin rolü olmadığını ileri sürenler de bulunmaktadır. Karşıt olan bu sonuçlar için bazı tümör heterojeniteleri, hasta seçimi, izlem süresi, saptama değişiklikleri, (ER) pozitif veya negatif düzeyleri için aynı olmayan ölçekler rol oynayabilir (3,5,18,19,20,21).

Bu arada eklemek gerekir ki, progesteron reseptörleri (PR) nin değeri ileriye yönelik sonuçlar için çok az çalışılmış ve sonuçları da çok az tartışılmıştır. Bununla beraber, nodül negatif hastalarda rol oynayabileceğine değinilmektedir.

4. Gelişim Sürati İçin Tümör Monitörleri : Gelişim potansiyelinin diğer işaretleri risk faktörleri olarak araştırılmaktadır. Bunların önde gelenleri timidin tutulması (1,18), ploidi, S-faz fraksiyonu ve DNA içeriğidir (18,19,22,23,24,25,26). Bu alandaki çalışmalar ümit verici olmakla beraber, henüz yeterli olmayıp araştırma düzeyindedir.

5. Onkojenler : Onkojenlerle ilgili olarak yapılan çalışmalarda, nodül negatif ve iyi nükleer dereceli tümörlerde, HER-2/neu amplifikasyonunun HSK süresini kısalttığına ve mortaliteyi yaklaşık beş kat artırdığına işaret edilmektedir (27). Cathepsin-D ile amplifikasyonun anöploidi ile bağlantılı olabileceği de belirtilmekle beraber (28) çalışılan olgu sayısının azlığı nedeniyle doğrulanması gerekmektedir. Stres cevap proteinleri de değerlendirme alanındadır, fakat diğer prognostik faktörlerle paralel olmadıklarından bağımsız haber verici rolü oynamayabilirler.

SONUÇ

1. Aksiller metastazı olmayan meme kanserli hastalarda adjuvan sistemik tedavilerin yaşam ve nüks açısından olumlu etki gösterebileceği anlaşılmış olup, bu etkinin elde edileceği risk grubu belirleme çabaları sürmektedir. Çabalar hangi özelliklerin bu risk grubunu oluşturduğunu araştırma ve tanımlamaya yöneliktir. Bu hastalar için tekrarlama oranındaki 1/3 azalma adjuvan tedavi uygulamasını haklı çıkarmak için yeterlidir.

2. Bazı alt grupların adjuvan sistemik tedaviden diğerlerine oranla daha fazla yarar gördüklerinin kesin delilleri (N+) olgulardaki kadar ortaya konulamamıştır.

3. Laboratuvara dayalı prognostik faktörler henüz akademik düzeydedir. Biyo-

lojik değişikliklerin değerlendirilmesi için daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

4. Tümör çapı ve histopatoloji hala önde gelen rehberlerdir. Diğerlerinin rehber olabilmesi için vakit henüz erkendir.

5. CMF protokolleri ile yapılan çalışmalar 6 ile 12 seanslık tedavi sonuçlarının eşdeğer olduğunu göstermektedir. Tamoksifen için durum değişiktir. Tamoksifen tedavisinin optimal süresi henüz belirlenmemiştir. Bununla beraber, özellikle premenopozal hastalarda, uterus kanseri riskini arttırdığı için 5 yıldan uzun kullanılmamalıdır (2,3).

6. Gelecek için, son 40 yılda tesbit edilmiş yeni değişimler ışığında birçok yeni stratejiyi de düşünmek gerekecektir. Bu hastalıkta, özellikle yaşamda da kesin rol oynayabilecek, daha etkili, daha az toksik ve paha/fayda oranını olumlu yönde değiştirecek tedaviler araştırılmalıdır.

7. Bugün için iki husus değerli olabilir: Birincisi, hastalar belirli protokollerle rasgele kıyaslama şeklinde tedavi edilip izlenmelidir. İkincisi, eğer (N-) bir hasta araştırmaya katılmaya uygun ve istekli değilse, gereksiz tedavi uygulanmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cady B. New diagnostic, staging and therapeutic aspects of early breast Cancer. *Cancer*, 1990; 65: 634-47.
2. Norton L and DeVita VT, JR. An approach to systemic therapy of early breast cancer. *Advan in Oncol*. 1990; 6: 21-6.
3. Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen positive tumors. *N Engl J Med*. 1989; 320: 479-84.
4. Mansour EG, Gray R, Shatila AH et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node negative breast cancer. *N Engl J Med*. 1989;320: 485-90.
5. Treatment of early breast cancer worldwide evidence from 1985 to 1990: A systemic overview of all available randomized trials for early breast cancer of adjuvant endocrine and cytotoxic therapy. Early breast cancer trials of collaborative group (EBCTCG). Oxford: ICRF/MRC Clinical Trial Service Unit. Radcliffe, Infirmary, 1990.

6. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A longterm follow-up study of survival in stage I (tinomo) and stage II (Tinomo) breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 1989; 7: 355-66.

7. Fisher B. Future directions in clinical trials. *Advan in Oncol*. 1990; 6: 26.

8. Seen H, Barelt-Mahler R. Update of Swiss adjuvant trials with LMF and CMF in operabl breast cancer. In: Salmon SE ed. *Adjuvant Therapy of Cancer*, vol:5. Philadelphia. Grune & Stratton. 1987; 243-52.

9. Morrison JM, Howell A, Grieve RJ et al. The West Midlands Oncology Association trials of adjuvant chemotherapy for operabl breast cancer. In: Salmon SE ed. *Adjuvant Chemotherapy of Cancer*, Vol: 5. Philadelphia. Grune & Stratton, 1987.

10. Ludwig Breast Cancer Study Group. Prolonged disease-free survival after one cours of perioperative adjuvant chemotherapy for node - negative breast cancer. *N Engl J Med*. 1989; 320: 491-6.

11. Fisher ER. Prognostic and therapeutic significance of pathological features of breast cancer. *NCI Monogr*. 1986; 1: 29-34.

12. Weiss RB, Tormey RC, Holland JF et al. Venous thrombosis during multimodal treatment of primary breast cancer. *Cancer Treat Res*. 1981; 65: 677-9.

13. Wall JG, Weiss RB, norton L et al. Arterial thrombosis associated with adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Am J Med*. 1989; 87: 501-4.

14. Pritchard KI, Pater J, Paterson AHG et al. Thromboembolic complications related to chemoherapy in National Cancer Institute of Canada (NCI-C) randomized trial of tamoxifen vs tamoxifen plus chemotherapy in postmenopausal women with axillary node-positive, receptor-positive cancer (Abstr). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1989; 8: 92.

15. Rosen PP, Groshen S. Survival and prognostic fastors in node negative breast cancer: Result of long-term fullwup studies. *Treatment of Early Stage Breast Cancer: Program and Abstracts*. NH Consensus Development Conference, National Cancer Institute and the Office of Medical Applicantions of Research of the National Institutes of Health, June 18-21, 1990; 86-91.

16. Nemoto T, Vana 3, Bedvani RN et al. management and survival of female breast cancer. Results of national survey by the American College Surgeons. *Cancer*, 1980; 45: 2917-24.

17. Carter CI, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases. *Cancer*, 1989;63:181-7.

18. McGuire WL, Tandon AK, Alfred DC et al. How do use prognostic factors in axillary node negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1987; 82: 1006-15.

19. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesteron receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients. Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol B-06. *J Clin Oncol.* 1988; 6: 1076-87.

20. Kinne DW, Ashikari R, Butler A et al. Estrogen receptor protein in breast cancer as a predictor of recurrence. *Cancer*, 1981; 47: 2364-7.

21. McGuire WL, Clark CM, Dressler Lg et al. Role of steroid hormone receptors as prognostic factors in primary breast cancer *NIC Monogr.* 1986; 1: 19-23.

22. Hadley DW. Flow cytometry using paraffin-embedded tissue. Five years on. *Cytometry.* 1989; 10: 229-41.

23. Dressler LG, Seamer LC, Owens MA, Clark GM, McGuire WL. DNA flow cytometry and prognostic factors in 1331 frozen breast cancer specimens. *Cancer*, 1988; 61: 420-7.

24. Kallioniemi OP, Blanco G, Alavaikko M et al. Improving the prognostic value of DNA flow cytometry in breast cancer by combining DNA index and S-phase fraction. A proposed classification of DNA histograms in breast cancer. *Cancer*, 1988; 62: 2183-90.

25. Clark GM, Dressler LG, Owens Met al. Prediction of relaps or survival in patients with node negative breast cancer by cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med.* 1989; 320: 627-33.

26. McGuire WL, Dressler LG. Emerging impact of flow cytometry in predicting recurrence and survival in breast cancer patients. *J NCI.* 1985; 75: 405-10.

27. Slamon DJ, Clark CM, Wong SG et al. Human breast cancer. Correlation of relaps and survival with amplification of the HER-2 neu oncogene. *Science.* 1987; 235: 177-82.

28. Tandon AK, Clark CM, Chammes GC et al. Cathepsin D and prognosis in breast cancer. *N Engl J Med.* 1990; 322: 297-302.

EDİTÖRYEL YORUM

Ülkemizde meme kanserleri konusunda 1930' lardan bu yana 1000' in üstünde makale yayınlanmıştır. Nodül negatif meme kanserlerinde adjuvan tedaviyi irdelleyen herhangi bir çalışma bulunmamakta, sayın Aran' in incelemesi bu alandaki ilk yayın olma niteliğini taşımaktadır. Yazarın kemoterapi alanında başka çalışmaları da yayınlanmıştır. (1, 2,3)

Nodül negatif meme kanserleri, çoğunlukla prognozu iyi görünen ama bir süre sonra kaybedilecek bir risk grubu da içeren hastalardan oluşmaktadır.

Kemoterapi ve endokrin tedavinin bu risk grubunda ömrü olumlu etkilediği düşüncesiyle (4) risk faktörlerini belirlemek konunun özünü oluşturmaktadır. Kemoterapinin gerek sevimsiz ve istenmeyen yan etkilerinin çokluğu, gerekse pahalılığı rutin uygulamayı kısıtlayıcı etkenlerdir.

Tedavi endikasyonu koyduran risk faktörlerini ise iki grupta değerlendirmekte yarar vardır.

1- Ülkemiz koşullarında dikkate alınabilecek prognostik kriterler

- Tümör çapının 2cm üzerinde olması
- Tümör diferansiyasyonunun orta ve az olması
- Meme içi Lenfatik ve vasküler invazyon

Son yıllarda aksiller diseksiyonda az sayıda negatif nodül (10' dan az) çıkarılmış olması-mikrometastaz olasılığını artırdığı için - da risk kabul edilmektedir. (5, 6)

2- Yabancı ülkelerde gelişmiş laboratuvarlara sahip merkezlerde şu ölçümler risk grubunu daha büyük bir duyarlılıkla belirleyebilmektedir.

- S-faz fraksiyon artışı
- Katepsin - D artışı
- HER-2 onkojen amflikasyonu

Ploidi ve nükleer DNA düzeyinin flovsitometrik ölçümlerinin risk belirleyici olmadığı gerek ECOG/ Intergroup (6) gerekse birçok çalışmalarda (7) ortaya konmuştur.

Timidin işaretleme indeksi ise S fazı daha doğru tanımlayan bir yöntem olmakla birlikte pahalı oluşu ve taze doku gerektirmesi gibi zorluklar taşımaktadır. (8)

Ülkemizdeki nodül negatif meme kanserli hastalar arasında risk grubunu belirler ve sistemik tedavi endikasyonu koyarken yukarıda 1. grupta bildirilen klinikopatolojik kriterlerin yarar/toksite ilişkisi içinde değerlendirilmesi en uygun yaklaşım olacaktır.

Doç.Dr.Ragıp Kayar
Editör

KAYNAKLAR

- 1- Aran M. Meme Kanserinde Adjuvan Kemoterapi **Türk Tıp Akad Mec.** 1979; 13: 49
- 2- Aran M, Ertürk H, Incekara O, Ünsal M, Altın S. Meme Kanserinde mastektomiden sonra hastalısız ömür. **SSK Tıp Bült.** 1985; 3 (2) : 1-6
- 3- Aran M. Meme kanserinde adjuvan kemoterapi **Türk Onk Derg.** 1986; 1 (1): 39-42
- 4- Cooper MR. The role of chemotherapy for node-negative breast cancer. **Cancer.** 1991; 67: 1744-7
- 5- Arrugada R, Rutqvist LE, Skoog L, Johansson H Kramar A. Prognostic factors and natural history in lymph node negative breast cancer patients. **Breast Cancer Res Treat** 1992; 21 (2) : 101-10
- 6- Mansour EG. The value of prognostic factors in selecting node-negative breast cancer patientst for adjuvant therapy. **J Surg Oncol** 1992; 49: 73-5
- 7- Yuan J, Hanneessy C, Glvan AL, et al. Predicting outcome for patients with node-negative breast cancer: A predictive study of the value of flow cytometry and cell image analysis for determination of DNA Ploidy. **Br J Cancer** 1992; 65: 461-5
- 8- Winchester DP. Adjuvant Therapy for node-negative breast cancer. **Cancer** 1991; 67: 1741-3